



**Assinado
Digitalmente**

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA ECONOMIA
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº PI 0620436-8

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: PI 0620436-8

(22) Data do Depósito: 21/12/2006

(43) Data da Publicação Nacional: 16/11/2011

(51) Classificação Internacional: C07C 233/81; C07D 207/16; C07D 207/50; C07D 233/02; A61K 31/4015; A61K 31/4166; A61P 9/00.

(30) Prioridade Unionista: US 60/753,628 de 23/12/2005.

(54) Título: COMPOSTOS MIMÉTICOS DE LISINA MODIFICADOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO

(73) Titular: ZEALAND PHARMA A/S, Companhia Dinamarquesa. Endereço: Smedeland 26B, DK-2600 Glostrup, DINAMARCA(DK); WYETH, Sociedade Norte-Americana. Endereço: Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940, ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA(US)

(72) Inventor: BJARNE DUE LARSEN; JORGEN SOBERG PETERSEN; KETIL JORGEN HAUGAN; JOHN A. BUTERA; JAMES K. HENNAN; EDWARD H. KERNS; EVGUENI LVOVICH PIATNITSKI.

(87) Publicação PCT: WO 2007/078990 de 12/07/2007

Prazo de Validade: 10 (dez) anos contados a partir de 23/02/2021, observadas as condições legais

Expedida em: 23/02/2021

Assinado digitalmente por:

Liane Elizabeth Caldeira Lage

Diretora de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
**"COMPOSTOS MIMÉTICOS DE LISINA MODIFICADOS,
COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO".**

Campo

[0001] A presente invenção refere-se a compostos miméticos de lisina que têm atividade farmacológica, tal como atividade antiarrítmica, e propriedades desejáveis de biodisponibilidade. Os presentes ensinamentos ainda referem-se às composições farmacêuticas que compreendem tais compostos e métodos de usar e de fazer tais compostos e composições.

Antecedentes

[0002] Há elevado reconhecimento de que comunicação intercelular é essencial para homeostase, proliferação e diferenciação celulares. Acredita-se que tal comunicação é facilitada por junções de abertura. Estas estruturas são consideradas uma via para acoplar células e permitir "interferência". (Veja geralmente, Sperelakis N., eds., *Cell Interactions and GAp Junctions*, CRC Press, Inc. (1989)). A interferência entre junções de abertura é denominada "comunicação intercelular de junção de abertura" (GJIC).

[0003] Geralmente, junções da abertura são regiões especializadas da membrana da célula que contêm conjuntos de centenas a milhares de canaletas densamente reunidas que conectam diretamente o citoplasma de duas células adjacentes. As canaletas de junção de abertura são compostas de dois hemicanais, ou de conéxons, proporcionados por cada uma das duas células vizinhas. Cada conéxon é, por sua vez, composto de seis proteínas chamadas conexinas.

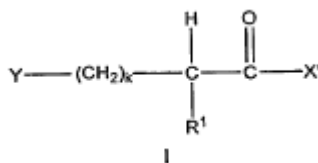
[0004] No coração, a condução de impulsos elétricos ocorre através das junções de abertura. GJIC anormais estão ligadas a uma variedade de estados de doença, incluindo doença cardíaca. Por exemplo, mostrou-se que camundongos heterozigóticos para o gene

Cx43, que codifica uma conexina ventricular específica, desenvolvem arritmias ventriculares espontâneas e sofrem de morte cardíaca repentina. (Guerrero et al., *J. Clin. Invest.*, 99, 1991-1998 (1997)). Expressão reduzida de Cx43 em camundongos heterozigóticos está diretamente ligada a uma incidência aumentada de arritmias ventriculares durante isquemia. (Lerner et al., *Circulation*, 101, 547-552 (2000)). Diversos outros estudos mostraram a expressão reduzida ou a distribuição alterada de Cx43 em corações cronicamente isquêmicos, hibernantes ou hipertrofiados. (Kaprelian et al., *Circulation*, 97, 651-660 (1998); Peters et al., *Circulation*, 88, 864-875 (1993); Saffitz et al., *Cardiovasc. Res.*, 42, 309-317 (1999)).

[0005] Diversos peptídeos que influenciam GJIC foram identificados, incluindo os peptídeos antiarrítmicos AAP (Aonuma et al., *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), 28, 3332-3339 (1980)), AAP10 (Dhein et al., *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.*, 350, 174-184 (1994); Muller et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 327, 65-72 (1997)), e HP5 (divulgado na Patente US Nº 4.775.743). Entretanto, estes peptídeos exibem as características indesejáveis, incluindo a baixa estabilidade, a meia-vida curta, e uma falta da disponibilidade biológica oral.

Sumário

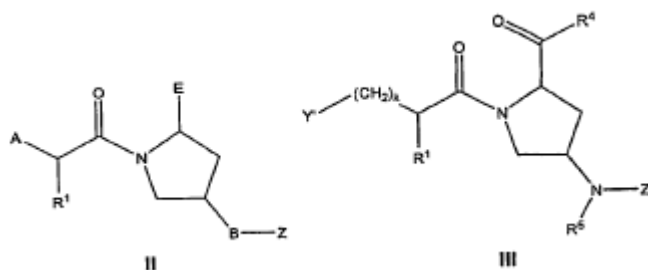
[0006] Amplamente, os ensinamentos atuais relacionam-se aos compostos miméticos de lisina que têm a atividade farmacológica útil, tal como a atividade antiarrítmica, e às propriedades desejáveis da disponibilidade biológica. Os ensinamentos atuais fornecem os compostos representados geralmente pela Fórmula I:



e sais, ésteres, hidratos, e pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis disso,

em que Y é OX, OR², NXR², ou NR²R³; k é 0, 1, ou 2; X é H ou uma lisina mimética; X' é OR³, NR²R³, ou uma lisina mimética; R¹ é H, uma alquila C₁₋₁₀ opcionalmente substituída, uma arila C₆₋₂₀ opcionalmente substituída, uma aralquila C₇₋₂₀ opcionalmente substituída, ou uma cadeia lateral de aminoácido; e R² e R³ são definidos como descritos nisto.

[0007] Os exemplos particulares dos compostos de acordo com os ensinamentos atuais incluem análogos de ácido 4-amino-pirrolidina-2-carboxílico (4-aminoprolina, 4Amp) que têm a Fórmula II ou Fórmula III:



e sais, ésteres, hidratos, e pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis disso,

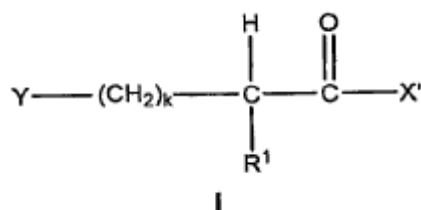
em que A, B, E, k, R¹, R⁴, R⁵, Y', Z e Z' são definidos aqui.

Breve Descrição das Figuras

[0008] Figura 1 mostra os resultados de um teste para estudar o efeito dos compostos no esforço metabólico na condução atrial induzida que retarda e em um modelo *in vitro* como descrito em Haugan et al., *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 16, 537-545 (2005).

Descrição Detalhada

[0009] Em um aspecto, os ensinamentos atuais fornecem os compostos representados pela Fórmula I:



e sais, ésteres, hidratos e pró-fármacos farmacêuticamente aceitáveis disso;

em que:

Y é selecionado de OX, OR², NXR², e NR²R³;

k é 0, 1, ou 2;

X é H ou uma lisina mimética;

X' é selecionado de OR³, de NR²R³, e uma lisina mimética;

R¹ é selecionado de H, uma alquila C₁₋₁₀ opcionalmente substituída, uma arila C₆₋₂₀ opcionalmente substituída, uma aralquila C₇₋₂₀ opcionalmente substituída, e uma cadeia lateral de aminoácido;

R² e R³ cada um é independente selecionado de H, uma alquila C₁₋₁₀ opcionalmente substituída, uma cicloalquila C₃₋₂₀ opcionalmente substituída; uma aralquila C₇₋₂₀ opcionalmente substituída, uma arila C₆₋₂₀ opcionalmente substituída, uma cicloheteroaralquila de 3-20 membros opcionalmente substituída, uma heteroarila de 5-20 membros opcionalmente substituída, C(O)R⁶, C(O)OR⁶, C(O)NR⁶R⁷, S(O)₂R⁶, e S(O)₂NR⁶R⁷;

alternativamente, R² e R³ juntos com o átomo do nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um heterociclo de 3-20 membros opcionalmente contendo de 1-4 heteroátomos do anel independentemente selecionado de O, N e S e com grupos 1-5 Q opcionalmente substituídos;

R⁶ e R⁷ cada um é independente selecionado de H, uma alquila C₁₋₁₀ opcionalmente substituída, uma cicloalquila C₃₋₂₀ opcionalmente substituída; uma alquenila C₂₋₁₀ opcionalmente substituída, uma alquinila C₂₋₁₀ opcionalmente substituída, uma arila C₆₋₂₀ opcionalmente substituída, uma aralquila C₇₋₂₀ opcionalmente substituída, uma ciclo-heteroalquila de 3-20 membros opcionalmente substituída, uma heteroarila de 5-20 membros opcionalmente substituída, C(O)R⁸, C(O)OR⁸, e C(O)NR⁸R⁹;

alternativamente, R^6 e R^7 juntos com o átomo do nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um heterociclo de 3-20 membros opcionalmente contendo de 1-4 heteroátomos do anel independentemente selecionado de O, N e S e com grupos 1-5 Q opcionalmente substituídos;

R^8 e R^9 cada um é independente selecionado de H, uma alquila C_{1-10} opcionalmente substituída, uma cicloalquila C_{3-20} opcionalmente substituída; uma alquenila C_{2-10} opcionalmente substituída, uma alquinila C_{2-10} opcionalmente substituída, uma arila C_{6-20} opcionalmente substituída, uma aralquila C_{7-20} opcionalmente substituída, uma ciclo-heteroalquila de 3-20 membros opcionalmente substituída, uma heteroarila de 5-20 membros opcionalmente substituída,

Q, em cada ocorrência, é independentemente selecionado de uma alquila C_{1-10} opcionalmente substituída, uma alquenila C_{2-10} opcionalmente substituída; uma alquinila C_{2-10} opcionalmente substituída, uma cicloalquila C_{3-20} opcionalmente substituída, uma arila C_{6-20} opcionalmente substituída, uma aralquila C_{7-20} opcionalmente substituída; uma ciclo-heteroalquila de 3-20 membros opcionalmente substituída, uma heteroarila de 5-20 membros opcionalmente substituída, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , OCF_3 , NO_2 , OR^8 , SR^8 , $S^+R^8_2$, S (O) R^8 , S(O) $_2R^8$, S (O) $_2OH$, S (O) $_2NR^8R^9$, NR^8S (O) $_2R^9$, C (O) R^8 , C (O) OR^8 , C (O) NR^8R^9 , OC(O) R^8 , NR^8R^9 , NR^8C (O) R^9 , NR^8C (O) OR^9 , NR^8C (O) NR^8R^9 , e N R^8_3 ;

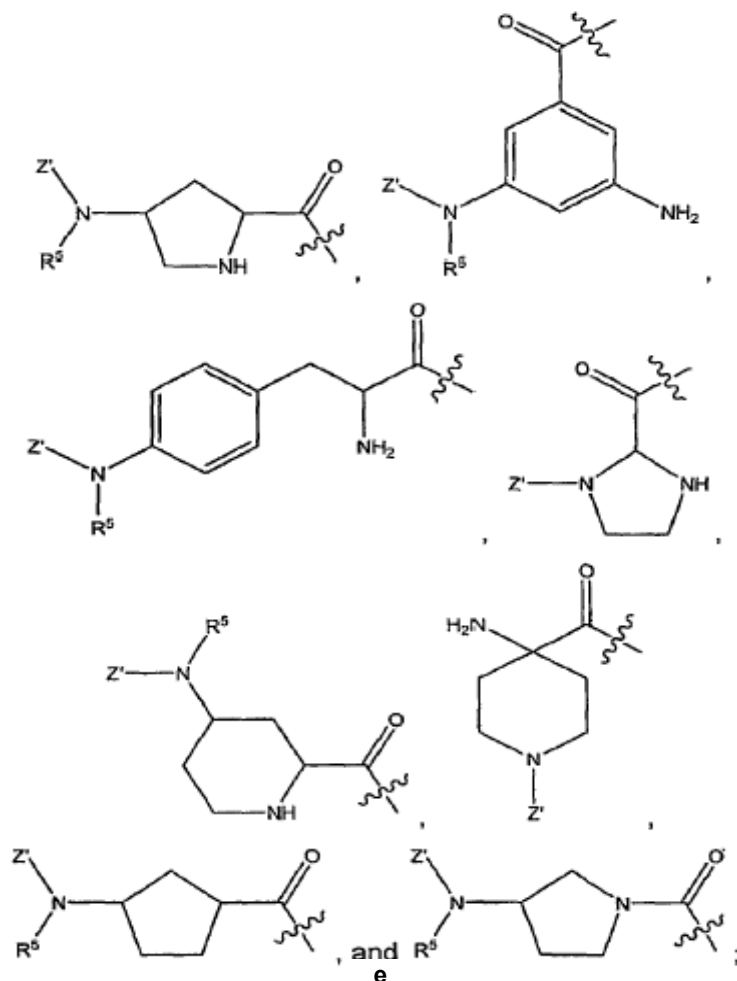
fornevido;

a) quando Y for OX ou NXR^2 e X for H, X' é uma lisina mimética;

b) quando Y for OR^2 ou NR^2R^3 , X' é uma lisina mimética; e

c) o composto não é ácido 1 (2-aminopropanoil)-4-benzamidopirrolidina-2-carboxílico ou ácido 1 (2-aminopropanoil)-4-benzamidopiperidina-2-carboxílico.

[00010] Algumas modalidades dos ensinamentos atuais incluem aqueles compostos e sais, ésteres, hidratos e pró-fármacos farmacêuticamente aceitáveis disso, em que Y é OX ou NXR², X' é OR³ ou NR²R³, e X é uma lisina mimética, em que a lisina mimética é selecionada de:



em que:

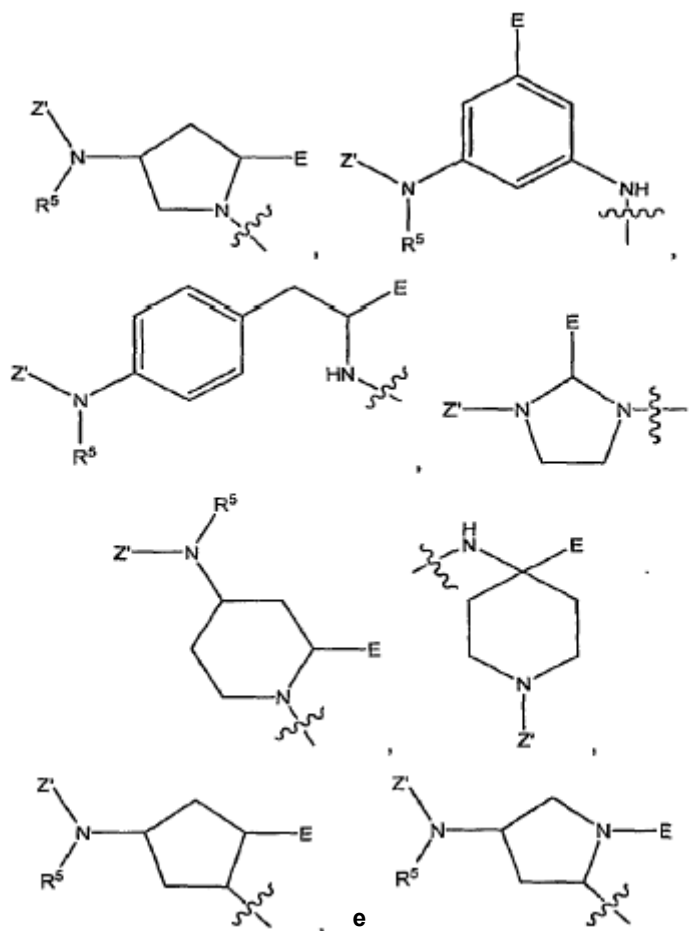
Z' é selecionado de H, (CH₂)_m-C₆₋₂₀arila, (CH₂)_m- heteroarila de 5-20 membros, C(O) (CH₂)_m-C₆₋₂₀arila, C(O)(CH₂)_m- heteroarila de 5-20 membros, (CH₂)_m-C(O)-C₆₋₂₀arila, (CH₂)_m-C(O)- heteroarila de 5-20 membros, S(O)₂(CH₂)_m-C₆₋₂₀arila e S(O)₂(CH₂)_m heteroarila de 5-20 membros, em que cada C₆₋₂₀ arila e heteroarila de 5-20 membros é substituída opcionalmente com grupos 1-5 Q;

R⁵ é H ou uma alquila C₁₋₁₀ opcionalmente substituída;

m é 0, 1 ou 2; e

Q, R² e R³ são definidos como descritos acima.

[00011] Em outras modalidades, Y é OR^2 , NR^2R^3 , OX ou NXR^2 , X é H, e X' é uma lisina mimética, em que a lisina mimética é selecionada de:



em que:

Z' é selecionado de H, $(CH_2)_m$ - C_{6-20} arila, $(CH_2)_m$ - heteroarila de 5-20 membros, $C(O)$ $(CH_2)_m$ - C_{6-20} arila, $C(O)(CH_2)_m$ - heteroarila de 5-20 membros, $(CH_2)_m$ - $C(O)$ - C_{6-20} arila, $(CH_2)_m$ - $C(O)$ - heteroarila de 5-20 membros, $S(O)_2(CH_2)_m$ - C_{6-20} arila e $S(O)_2(CH_2)_m$ heteroarila de 5-20 membros, em que cada C_{6-20} arila e heteroarila de 5-20 membros é substituída opcionalmente com grupos 1-5 Q;

R^5 é H ou uma alquila C_{1-10} opcionalmente substituída;

m é 0, 1 ou 2;

E é selecionado de $C(O)OR^6$, $C(O)NR^6R^7$, e um bioisómero de ácido carboxílico; e

Q, R^2 , R^3 , R^6 e R^7 são definidos como descritos acima.

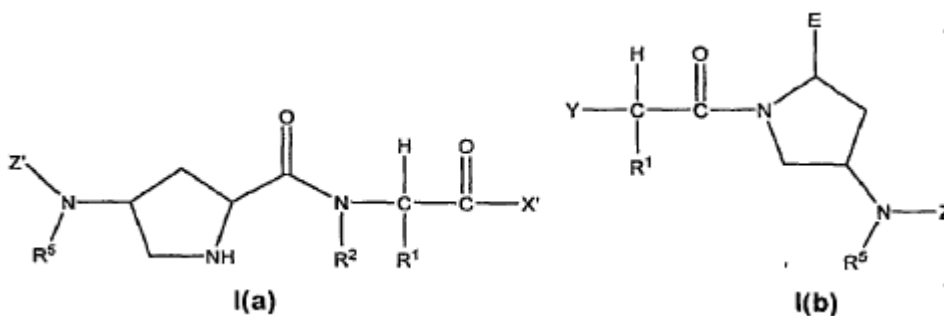
[00012] Em alguns exemplos destas modalidades, E é C(O)OH. Em outros exemplos, E é C(O)NR⁶R⁷ (por exemplo, C(O)NHR⁷ ou C(O)NH₂).

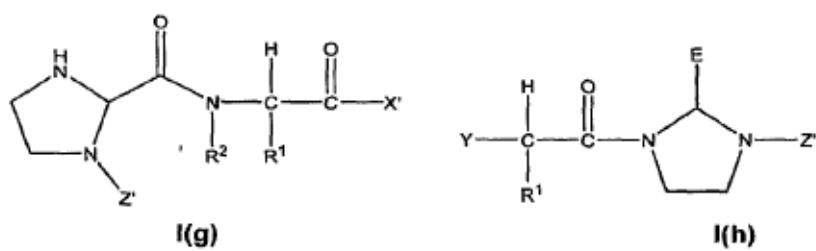
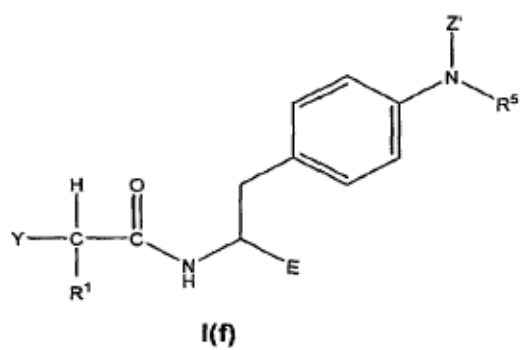
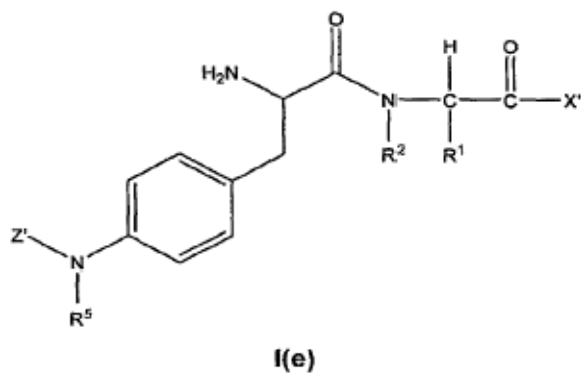
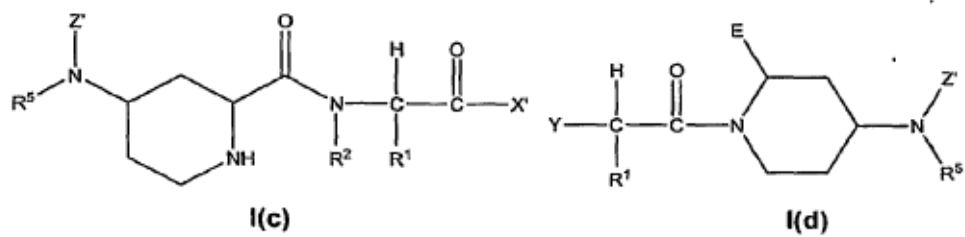
[00013] Em alguns dos compostos dos ensinamentos atuais, Z' pode ser C(O)(CH₂)_m-C₆₋₂₀arila opcionalmente substituída com grupos 1-5 Q e m pode ser 0. Por exemplo, Z' pode ser benzoíla.

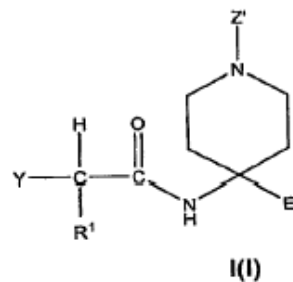
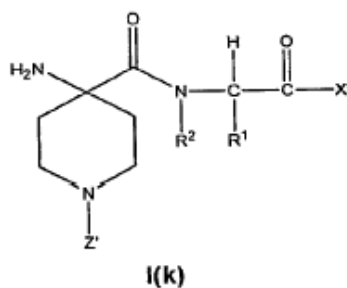
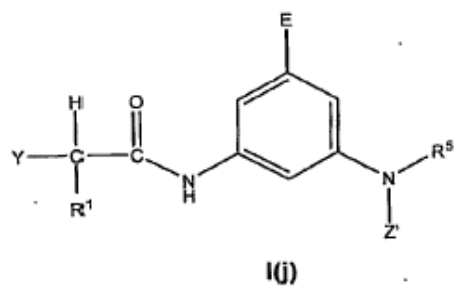
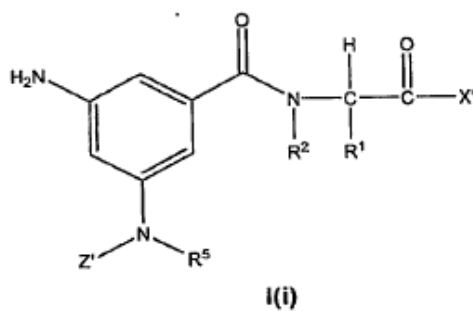
[00014] Em algumas modalidades dos compostos dos ensinamentos atuais, R¹ é H. Em outras modalidades, R¹ é uma cadeia lateral de ácido aminado. Os exemplos de cadeias laterais de aminoácidos apropriados para R¹ podem incluir, mas não ser limitados a, cadeias laterais de valine, norvalina, leucina, norleucina, isoleucina, metionina, alanina, fenilalanina, tirosina, triptofano, serina, treonina, cisteína, lisina, argenina, histidina, ácido aspártico, ácido glutâmico, asparagina, glutamina, ornitina, ácido 2,4-diaminobutírico e ácido 2,6-diaminopimélico.

[00015] Em algumas modalidades, k é 0; em outro, k é 1.

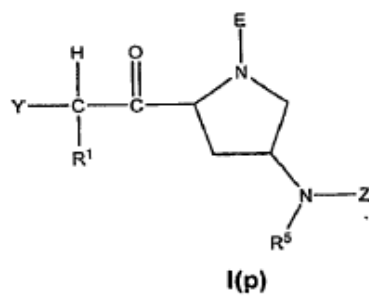
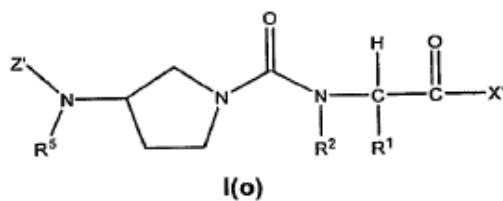
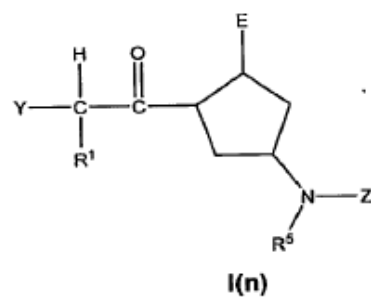
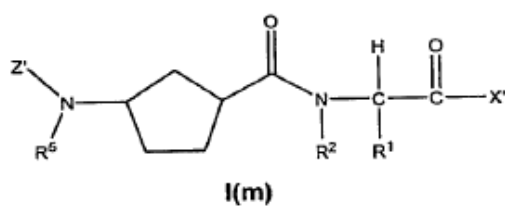
[00016] Os compostos particulares dos ensinamentos atuais têm as estruturas representadas pelas Fórmulas I(a)-I(p) abaixo, em que X' é OR³ (por exemplo, OH) ou NR²R³ (por exemplo, NH₂), Y é OR² (por exemplo, OH) ou NR²R³ (por exemplo, NH₂), E é C(O)OR⁶ ou C(O)NR⁶R⁷, e R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷ e Z' são definidos como descrito aqui:





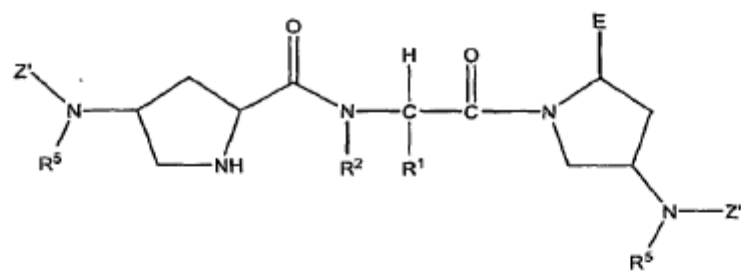


5

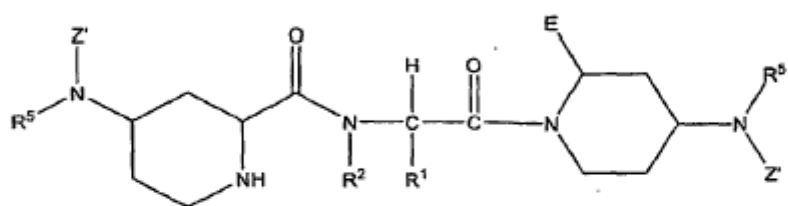


10

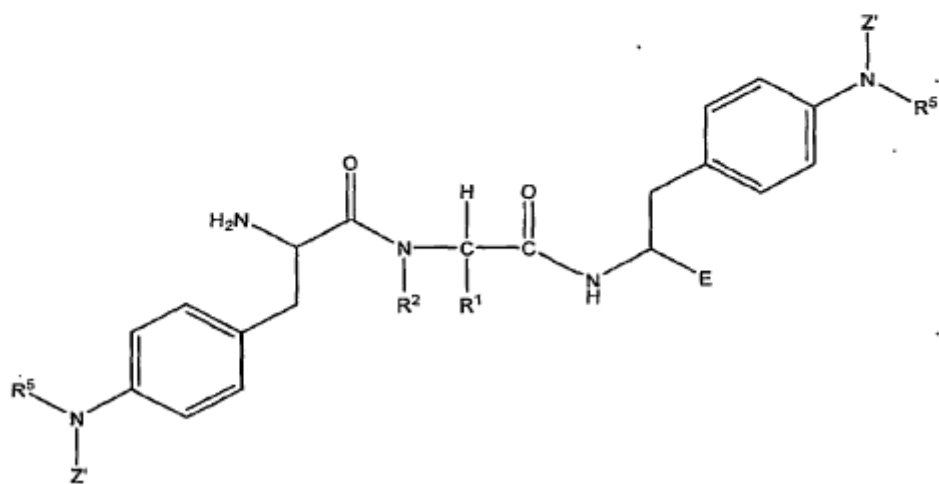
[00017] Determinados compostos dos ensinamentos atuais têm as estruturas representadas pelas Fórmulas I(q) - I(x) abaixo, em que R¹, R², E e cada R⁵ e Z' (cada qual pode ser o mesmo ou diferente) são definidos como descritos aqui:



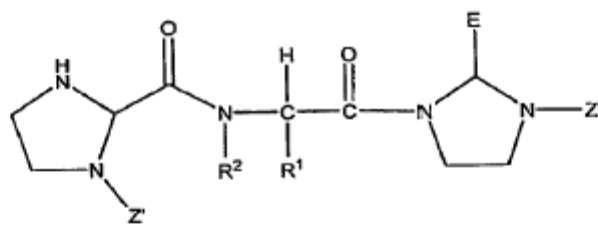
I(q)



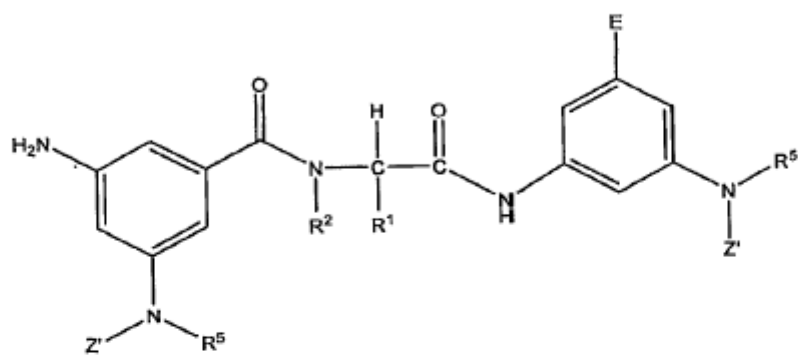
I(r)



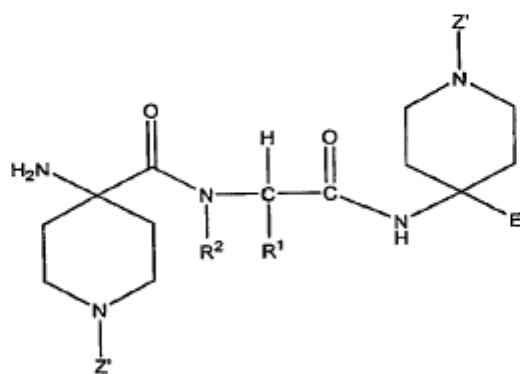
I(s)



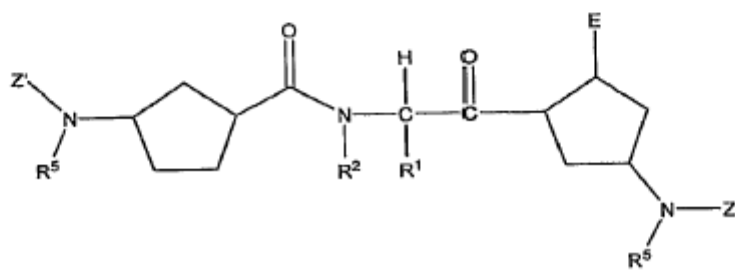
I(t)



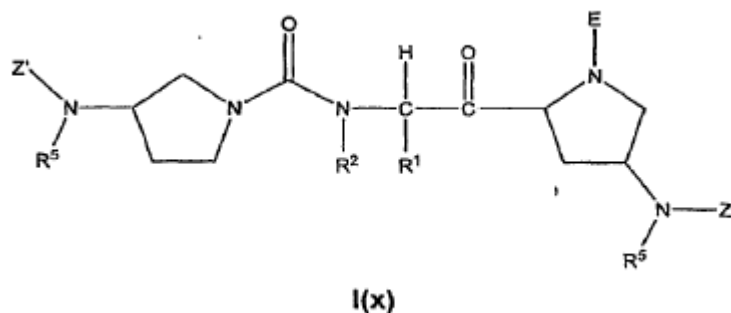
I(u)



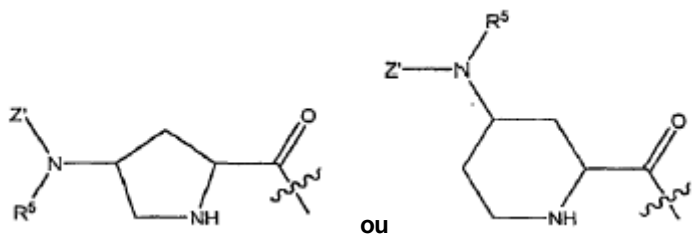
I(v)



I(w)



[00018] Em algumas modalidades, os ensinamentos atuais fornecem compostos da fórmula I e sais, ésteres, hidratos e pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis disso, em que X' é OR^3 ou NR^2R^3 (por exemplo, OH ou NH_2), Y é NXR^2 , X é

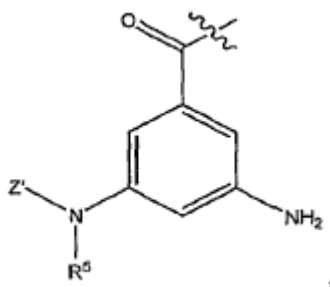


e Z' , k , R^1 , R^2 , R^3 e R^5 são definidos como descritos acima.

Em alguns exemplos destes compostos, Z' é $C(O)(CH_2)_m-C_{6-20}$ arila opcionalmente substituída com grupos 1-5 Q, e m é 0 (por exemplo, Z' pode ser benzoíla). Em alguns compostos, R^1 é H. Em outro, R^1 é uma cadeia lateral de aminoácido, em que o aminoácido é selecionado de valina, leucina, isoleucina, metionina, alanina, fenilalanina, tirosina, triptofano, serina, treonina, cisteína, lisina, argenina, histidina, ácido aspártico, ácido glutâmico, asparagina e glutamina. Em alguns compostos, k é 0; em outro, k é 1. Exemplos específicos dos compostos de acordo com estas modalidades dos ensinamentos atuais incluem, mas não são limitados a, ácido 3-[(4-benzoilamino-pirrolidina-2-carbonil)-amino]-propiónico, ácido {[4-(4-nitro-benzoilamino)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-acético, ácido {[4-(4-metóxi-benzoilamino)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-acético, ácido 2-[(4-benzoilamino-pirrolidina-2-carbonil)-amino]-succinâmico, ácido 2-[(4-benzoilamino-pirrolidina-2-carbonil)-amino]-3-fenil-propiónico, ácido

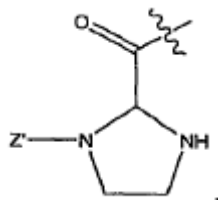
2-[(4-benzoilamino-pirrolidina-2-carbonil)-amino]-4-metil-pentanóico, ácido 6-amino-2-(4-benzamidopirrolidina-2-carboxamido)hexanóico, ácido [(4-benzoilamino- pirrolidina-2-carbonil)-amino]-acético, ácido {[4-benzoilamino-piperidina-2-carbonil]-amino}-acético, ácido {[4-benzoilamino-piperidina-2-carbonil]-amino}-propiónico, e sais, ésteres, hidratos, e pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis disso.

[00019] Em determinadas modalidades, os ensinamentos atuais fornecem compostos da Fórmula I e sais, ésteres, hidratos e pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis disso, em que X' é OR^3 ou NR^2R^3 (por exemplo, OH ou NH_2), Y é NXR_2 , X é



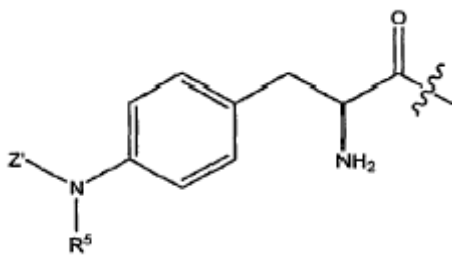
e Z' , k, R^1 , R^2 , R^3 e R^5 são definidos como descritos acima. Em alguns exemplos destes compostos, Z' é $C(O)(CH_2)_m-C_{6-20}$ arila opcionalmente substituída com grupos 1-5 Q, e m é 0 (por exemplo, Z' pode ser benzoíla). Em alguns compostos, R^1 é H. Em outro, R^1 é uma cadeia lateral de aminoácido, em que o aminoácido é selecionado de valina, leucina, isoleucina, metionina, alanina, fenilalanina, tirosina, triptofano, serina, treonina, cisteína, lisina, argenina, histidina, ácido aspártico, ácido glutâmico, asparagina e glutamina. Em alguns compostos, k é 0; em outro, k é 1. Exemplos específicos dos compostos de acordo com estas modalidades dos ensinamentos atuais incluem, mas não são limitados a, ácido 3-(amino-5-benzoilamino-benzoilamino)-acético, ácido (3-amino-5-(4-metóxi-benzoilamino)-benzoilamino)-acético, ácido (3-amino-5-(4-metil-benzoilamino)-benzoilamino)-acético, ácido (3,5-diamino-benzoilamino)-acético, e sais, ésteres, hidratos, e pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis disso

[00020] Em determinadas modalidades, os ensinamentos atuais fornecem compostos da Fórmula I e sais, ésteres, hidratos e pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis disso, em que X' é OR^3 ou NR^2R^3 (por exemplo, OH ou NH_2), Y é NXR_2 , X é



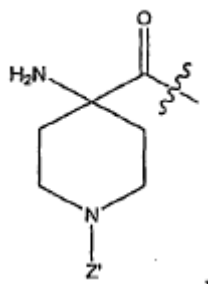
e Z' , k , R^1 , R^2 e R^3 são definidos como descritos acima. Em alguns exemplos destes compostos, Z' é $C(O)(CH_2)_m-C_{6-20}$ arila opcionalmente substituída com grupos 1-5 Q, e m é 0 (por exemplo, Z' pode ser benzoíla). Em alguns compostos, R^1 é H. Em outro, R^1 é uma cadeia lateral de aminoácido, em que o aminoácido é selecionado de valina, leucina, isoleucina, metionina, alanina, fenilalanina, tirosina, triptofano, serina, treonina, cisteína, lisina, argenina, histidina, ácido aspártico, ácido glutâmico, asparagina e glutamina. Em alguns compostos, k é 0; em outro, k é 1. Exemplos específicos dos compostos de acordo com estas modalidades dos ensinamentos atuais incluem, mas não são limitados a, ácido [(1-benzoil-imidazolidina-2-carbonil)-amino]acético, ácido {[1-(4-nitro-benzoil)-imidazolidina-2-carbonil]-amino}acético, e sais, ésteres, hidratos, e pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis disso.

[00021] Em determinadas modalidades, os ensinamentos atuais fornecem compostos da Fórmula I e sais, ésteres, hidratos e pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis disso, em que X é OR^3 ou NR^2R^3 (por exemplo, OH ou NH_2), Y é NXR_2 , X é



e Z' , k , R^1 , R^2 , R^3 e R^5 são definidos como descritos acima. Em alguns exemplos destes compostos, Z' é $C(O)(CH_2)_m-C_{6-20}$ arila opcionalmente substituída com grupos 1-5 Q, e m é 0 (por exemplo, Z' pode ser benzoíla). Em alguns compostos, R^1 é H. Em outro, R^1 é uma cadeia lateral de aminoácido, em que o aminoácido é selecionado de valina, leucina, isoleucina, metionina, alanina, fenilalanina, tirosina, triptofano, serina, treonina, cisteína, lisina, argenina, histidina, ácido aspártico, ácido glutâmico, asparagina e glutamina. Em alguns compostos, k é 0; em outro, k é 1. Exemplos específicos dos compostos de acordo com estas modalidades dos ensinamentos atuais incluem, mas não são limitados a, ácido [2-amino-3-(4-benzoilamino-fenil)-propionilamino]-acético, ácido 2-{2-amino-3-[4-(4-metoxibenzamido)fenil]propanamido}acético, ácido 2-{2-amino-3-[4-(4-nitrobenzamido)fenil]propanamido}acético, ácido 2-{2-amino-3-[4-(4-metilbenzamido)fenil]propanamido}acético, e sais, ésteres, hidratos, e pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis disso.

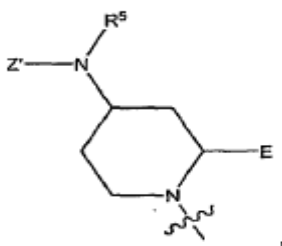
[00022] Em determinadas modalidades, os ensinamentos atuais fornecem compostos da Fórmula I e sais, ésteres, hidratos e pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis disso, em que X é OR^3 ou NR^2R^3 (por exemplo, OH ou NH_2), Y é NXR_2 , X é



e Z' , k , R^1 , R^2 e R^3 são definidos como descritos acima. Em alguns exemplos destes compostos, Z' é $C(O)(CH_2)_m-C_{6-20}$ arila opcionalmente substituída com grupos 1-5 Q, e m é 0 (por exemplo, Z' pode ser benzoíla). Em alguns compostos, R^1 é H. Em outro, R^1 é uma cadeia lateral de aminoácido, em que o aminoácido é selecionado de

valina, leucina, isoleucina, metionina, alanina, fenilalanina, tirosina, triptofano, serina, treonina, cisteína, lisina, argenina, histidina, ácido aspártico, ácido glutâmico, asparagina e glutamina. Em alguns compostos, k é 0; em outro, k é 1. Exemplos específicos dos compostos de acordo com estas modalidades dos ensinamentos atuais incluem, mas não são limitados a, ácido [(4-amino-1-benzoil-piperidina-4-carbonil)-amino]-acético e sais, ésteres, hidratos, e pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis disso.

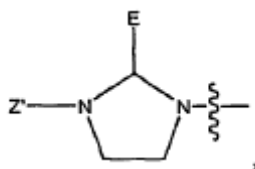
[00023] Em determinadas modalidades, os ensinamentos atuais fornecem compostos da Fórmula I e sais, ésteres, hidratos e pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis disso, em que Y é OR^2 ou NR^2R^3 , X é



e Z' , k , E , R^1 , R^2 , R^3 e R^5 são definidos como descritos acima, desde que o composto não é ácido 1-(2-aminopropanoil)-4-benzamidopiperidina-2-carboxílico. Em alguns exemplos destas modalidades, Y é OH ou NH_2 . Em alguns compostos, E é $C(O)OR^6$ (por exemplo, $C(O)OH$) ou $C(O)NR^6R^7$ (por exemplo, $C(O)NHR^7$ ou $C(O)NH_2$). Em alguns compostos, Z' é $C(O)(CH_2)_m-C_{6-20}$ arila opcionalmente substituída com grupos 1-5 Q , e m é 0 (por exemplo, Z' é benzoíla). Em alguns compostos, R^1 é H . Em outro, R^1 é uma cadeia lateral de aminoácido, em que o aminoácido é selecionado de valina, leucina, isoleucina, metionina, alanina, fenilalanina, tirosina, triptofano, serina, treonina, cisteína, lisina, argenina, histidina, ácido aspártico, ácido glutâmico, asparagina e glutamina (desde que o composto não seja ácido 1-(2-aminopropanoil)-4-benzamidopiperidina-2-carboxílico) Em alguns compostos, k é 0; em outro, k é 1. Exemplos específicos dos compostos

de acordo com estas modalidades dos ensinamentos atuais incluem, mas não são limitados a, ácido 1-(2-amino-4-carbóxi-butil)-4-benzoilamino-piperidina-2-carboxílico, ácido 1-(2-amino-4-metil-pentanoil)-4-benzoilamino-piperidina-2-carboxílico, ácido 4-benzoilamino-1-(2,6-diamino-hexanoil)-piperidina-2-carboxílico, ácido 1-(2-amino-acetil)-4-benzoilamino-piperidina-2-carboxílico, ácido 1-(3-amino-propionil)-4-benzoilamino-piperidina-2-carboxílico, ácido 1-[2-amino-3-(1H-indol-3-il)-propionil]-4-benzoilamino-piperidina-2-carboxílico, ácido 1-(2-amino-3-fenil-propionil)-4-benzoilamino-piperidina-2-carboxílico, ácido 4-benzoilamino-1-(2-hidróxi-acetil)-piperidina-2-carboxílico, e sais, ésteres, hidratos, e pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis disso.

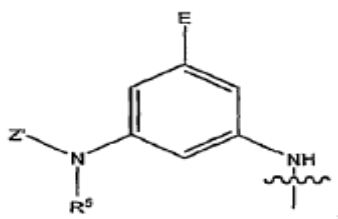
[00024] Em determinadas modalidades, os ensinamentos atuais fornecem compostos da Fórmula I e sais, ésteres, hidratos e pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis disso, em que Y é OR^2 ou NR^2R^3 , X é



e Z' , k, E, R^1 , R^2 e R^3 são definidos como descritos acima. Em alguns exemplos destes compostos, Y é OH ou NH_2 . Em alguns compostos, E é $C(O)OR^6$ (por exemplo, $C(O)OH$) ou $C(O)NR^6R^7$ (por exemplo, $C(O)NHR^7$ ou $C(O)NH_2$). Em alguns compostos, Z' é $C(O)(CH_2)_m-C_{6-20}$ arila opcionalmente substituída com grupos 1-5 Q, e m é 0 (por exemplo, Z' é benzoíla). Em alguns compostos, R^1 é H. Em outro, R^1 é uma cadeia lateral de aminoácido, em que o aminoácido é selecionado de valina, leucina, isoleucina, metionina, alanina, fenilalanina, tirosina, triptofano, serina, treonina, cisteína, lisina, argenina, histidina, ácido aspártico, ácido glutâmico, asparagina e glutamina. Em alguns compostos, k é 0; em outro, k é 1. Exemplos específicos dos compostos de acordo com estas modalidades dos

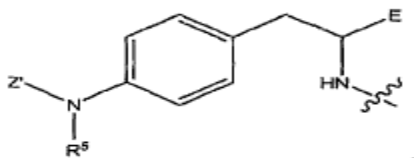
ensinamentos atuais incluem, mas não são limitados a, ácido 1-(2-amino-4-carbóxi-butirol)-3-benzoil-imidazolidina-2-carboxílico, ácido 1-benzoil-3-(2-hidróxi-acetil)-imidazolidina-2-carboxílico amida; ácido 1-benzoil-3-(2-hidróxi-acetil)-imidazolidina-2-carboxílico, e sais, ésteres, hidratos, e pró-fármacos farmacêuticamente aceitáveis disso.

[00025] Em determinadas modalidades, os ensinamentos atuais fornecem compostos da Fórmula I e sais, ésteres, hidratos e pró-fármacos farmacêuticamente aceitáveis disso, em que Y é OR^2 ou NR^2R^3 , X é



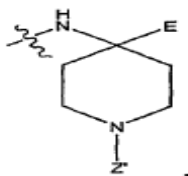
e Z' , k , E , R^1 , R^2 , R^3 e R^5 são definidos como descritos acima. Em alguns exemplos destas modalidades, Y é OH ou NH_2 . Em alguns compostos, E é $C(O)OR^6$ (por exemplo, $C(O)OH$) ou $C(O)NR^6R^7$ (por exemplo, $C(O)NHR^7$ ou $C(O)NH_2$). Em alguns compostos, Z' é $C(O)(CH_2)_m-C_{6-20}$ arila opcionalmente substituída com grupos 1-5 Q, e m é 0 (por exemplo, Z' é benzoíla). Em alguns compostos, R^1 é H. Em outro, R^1 é uma cadeia lateral de aminoácido, em que o aminoácido é selecionado de valina, leucina, isoleucina, metionina, alanina, fenilalanina, tirosina, triptofano, serina, treonina, cisteína, lisina, argenina, histidina, ácido aspártico, ácido glutâmico, asparagina e glutamina. Em alguns compostos, k é 0; em outro, k é 1. Exemplos específicos dos compostos de acordo com estas modalidades dos ensinamentos atuais incluem, mas não são limitados a, ácido 3-benzoilamino-5-(2-hidróxi-acetilamido)-benzóico; ácido 3-(2-aminoacetamido)-5-(4-metilbenzamido)benzóico; ácido 3-(2-amino-3-carbamoil-propionilamino)-5-benzoilamino-benzóico, e sais, ésteres, hidratos, e pró-fármacos farmacêuticamente aceitáveis disso.

[00026] Em determinadas modalidades, os ensinamentos atuais fornecem compostos da Fórmula I e sais, ésteres, hidratos e pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis disso, em que Y é OR^2 ou NR^2R^3 , X é



e Z' , k , E , R^1 , R^2 , R^3 e R^5 são definidos como descritos acima. Em alguns exemplos destas modalidades, Y é OH ou NH_2 . Em alguns compostos, E é $C(O)OR^6$ (por exemplo, $C(O)OH$) ou $C(O)NR^6R^7$ (por exemplo, $C(O)NHR^7$ ou $C(O)NH_2$). Em alguns compostos, Z' é $C(O)(CH_2)_m-C_{6-20}$ arila opcionalmente substituída com grupos 1-5 Q, e m é 0 (por exemplo, Z' é benzoíla). Em alguns compostos, R^1 é H. Em outro, R^1 é uma cadeia lateral de aminoácido, em que o aminoácido é selecionado de valina, leucina, isoleucina, metionina, alanina, fenilalanina, tirosina, triptofano, serina, treonina, cisteína, lisina, argenina, histidina, ácido aspártico, ácido glutâmico, asparagina e glutamina. Em alguns compostos, k é 0; em outro, k é 1. Exemplos específicos dos compostos de acordo com estas modalidades dos ensinamentos atuais incluem, mas não são limitados a, ácido 3-(4-benzoilamino-fenil)-2-(2-hidróxi-acetilamido)-propiónico; N-{4-[2-carbamoil-2-(2-hidróxi-acetilamido)-etil]-fenil}-benzamida, e sais, ésteres, hidratos, e pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis disso.

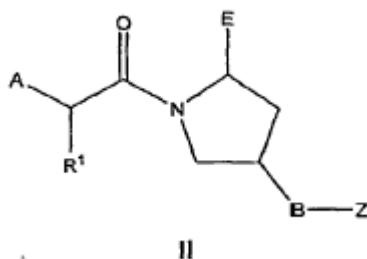
[00027] Em determinadas modalidades, os ensinamentos atuais fornecem compostos da Fórmula I e sais, ésteres, hidratos e pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis disso, em que Y é OR^2 ou NR^2R^3 , X' é



e Z' , k , E , R^1 , R^2 e R^3 são definidos como descritos acima. Em alguns exemplos destes compostos, Y é OH ou NH_2 . Em alguns compostos, E é $C(O)OR^6$ (por exemplo, $C(O)OH$) ou $C(O)NR^6R^7$ (por exemplo, $C(O)NHR^7$ ou $C(O)NH_2$). Em alguns compostos, Z' é $C(O)(CH_2)_m-C_{6-20}$ arila opcionalmente substituída com grupos 1-5 Q , e m é 0 (por exemplo, Z' é benzoíla). Em alguns compostos, R^1 é H . Em outros, R^1 é uma cadeia lateral de aminoácido, em que o aminoácido é selecionado de valina, leucina, isoleucina, metionina, alanina, fenilalanina, tirosina, triptofano, serina, treonina, cisteína, lisina, argenina, histidina, ácido aspártico, ácido glutâmico, asparagina e glutamina. Em alguns compostos, k é 0; em outro, k é 1. Exemplos específicos dos compostos de acordo com estas modalidades dos ensinamentos atuais incluem, mas não são limitados a, ácido 4-benzoilamino-1-(2-hidróxi-acetilamido)-ciclo-hexanocarboxílico, ácido 4-(2-aminoacetamido)-1-benzoilpiperidina-4-carboxílico, e sais, ésteres, hidratos, e pró-fármacos farmacêuticamente aceitáveis disso.

[00028] Os ensinamentos atuais incluem todos os estereoisômeros dos compostos descritos aqui. Por exemplo, a estereoquímica de modalidades de dipeptídeo dos ensinamentos atuais pode ser 2R4R, 2R4S, 2S4S, ou 2S4R.

[00029] Em um outro aspecto, os ensinamentos atuais fornecem os compostos que têm a Fórmula II



e sais, ésteres, hidratos, e pró-fármacos farmacêuticamente aceitáveis disso,

em que:

A é $(\text{CH}_2)_k\text{-Y}'$;

k é 0, 1 ou 2;

Y' é OR^2 ou NR^2R^3 ;

R^1 é selecionado dentre H, uma alquila C_{1-10} opcionalmente substituída, uma arila C_{6-20} opcionalmente substituída, uma aralquila C_{7-20} opcionalmente substituída e uma cadeia lateral de aminoácido;

alternativamente, A e R^1 junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados e formam uma heteroarila 5-20 membros que contém 1-4 heteroátomos de anel independentemente selecionados dentre N, O ou S e substituídos opcionalmente por 1-5 grupos Q;

B é selecionado dentre NR^5 , $\text{NR}^5(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})$, $\text{NR}^5(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2$ e um bioisótero de amida;

n é 0, 1 ou 2;

Z é selecionado dentre H, $(\text{CH}_2)_m\text{-C}_{6-20}$ arila substituída opcionalmente por 1-5 grupos Q e $(\text{CH}_2)_m\text{-heteroarila}$ 5-20 membros substituída opcionalmente por 1-5 grupos Q;

m é 0, 1 ou 2;

[00030] E é selecionado dentre $\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, um bioisótero de ácido carboxílico e um bioisótero de amida;

Q, em cada ocorrência, é selecionado independentemente dentre uma alquila C_{1-10} opcionalmente substituída, uma alquenila C_{2-10} opcionalmente substituída, uma alquinila C_{2-10} opcionalmente substituída, uma cicloalquila C_{3-20} opcionalmente substituída, uma arila C_{6-20} opcionalmente substituída, uma aralquila C_{7-20} opcionalmente substituída, uma ciclo-heteroalquila de 3-20 membros opcionalmente substituída, uma heteroarila de 5-20 membros opcionalmente substituída, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , OCF_3 , NO_2 , OR^8 , SR^8 , S^+R^8_2 , $\text{S}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$, $\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$, NR^8R^9 , $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ e N^+R^8_3 ;

R^2 e R^3 cada um é selecionado independentemente dentre H, uma alquila C_{1-10} opcionalmente substituída, uma cicloalquila C_{3-20} opcionalmente substituída, uma aralquila C_{7-20} opcionalmente substituída, uma arila C_{6-20} opcionalmente substituída, uma ciclo-heteroalquila de 3-20 membros opcionalmente substituída, uma heteroarila de 5-20 membros opcionalmente substituída, $C(O)R^6$, $C(O)OR^6$, $C(O)NR^6R^7$, $S(O)_2R^6$ e $S(O)_2NR^6R^7$;

alternativamente, R^2 e R^3 junto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados formam um heterociclo de 3-20 membros que contém opcionalmente 1-4 heteroátomos de anel independentemente selecionados dentre átomos de O, N e S, e substituídos opcionalmente por 1-5 grupos Q;

R^5 é H ou uma alquila C_{1-10} opcionalmente substituída;

R^6 e R^7 cada um é selecionado independentemente dentre H, uma alquila C_{1-10} opcionalmente substituída, uma cicloalquila C_{3-20} opcionalmente substituída, uma alquenila C_{2-10} opcionalmente substituída, uma alquinila C_{2-10} opcionalmente substituída, uma arila C_{6-20} opcionalmente substituída, uma aralquila C_{7-20} opcionalmente substituída, uma ciclo-heteroalquila de 3-20 membros opcionalmente substituída, uma heteroarila de 5-20 membros opcionalmente substituída, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$ e $C(O)NR^8R^9$;

alternativamente, R^6 e R^7 junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um heterociclo de 3-20 membros que contém opcionalmente 1-4 heteroátomos de anel independentemente selecionados dentre O, N e S e substituídos opcionalmente por 1-5 grupos Q; e

R^8 e R^9 cada um é selecionado independentemente dentre H, uma alquila C_{1-10} opcionalmente substituída, uma cicloalquila C_{3-20} opcionalmente substituída, uma alquenila C_{2-10} opcionalmente substituída, uma alquinila C_{2-10} opcionalmente substituída, uma arila

C₆₋₂₀ opcionalmente substituída, uma araquila C₇₋₂₀ opcionalmente substituída, uma ciclo-heteroalquila de 3-20 membros opcionalmente substituída e uma heteroarila de 5-20 membros opcionalmente substituída,

contanto que o composto não seja ácido 1-(2-aminopropanoil)-4-benzamidopirrolidina-2-carboxílico.

[00031] Em algumas modalidades A é (CH₂)_k-Y' e Y' é NR²R³. Exemplos dessas modalidades incluem compostos em que R² é H e R³ é selecionado de H (isto é, Y' é NH₂), uma alquila C₁₋₁₀ opcionalmente substituída, C(O)R⁶ e C(O)OR⁶. Em alguns exemplos A é (CH₂)_k-Y', Y' é NR²R³, R² é H, R³ é C(O)R⁶ e R⁶ é H ou uma alquila C₁₋₁₀ opcionalmente substituída. Em outros exemplos, A é (CH₂)_k-Y', Y' é NR²R³, e R² e R³ cada um é independentemente uma alquila C₁₋₁₀ opcionalmente substituída. Em outras modalidades, Y' é OR² e R² é H ou uma alquila C₁₋₁₀. Em quaisquer desses exemplos, k pode ser 0, 1 ou 2.

[00032] Em determinadas modalidades, A e R¹ junto com o átomo de carbono ao qual eles são ligados formam um heterociclo de 5-20 membros que contém opcionalmente 1-4 heteroátomos de anel independentemente selecionados dentre, N, O, e S e substituídos opcionalmente por 1-5 grupos Q. Exemplos de grupos heterociclo podem incluir, porém não são limitados a, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, pirrolidina, oxazolidina, tiazolidina, imidazolidina, pirrol, imidazol, pirazol, triazol, tetrazol, furano, tiofurano, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, oxadiazol, tiadiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, indol, benzofurano, e benzotiofeno, cada um do qual pode ser substituído. Compostos exemplares dessas modalidades incluem, porém não são limitados a, ácido 4-benzamido-1-(1H-imidazol-2-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico, ácido 4-benzamido-1-(1H-pirazol-5-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico, e ácido 4-benzamido-1-(1H-imidazol-5-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico.

[00033] Em determinadas modalidades, B é $\text{NR}^5(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})$, n é 0 (isto é, B é $\text{NR}^5(\text{C}(\text{O}))$), e Z é uma alquila C_{1-10} opcionalmente substituída por 1-5 grupos Q ou uma heteroarila de 5-20 membros opcionalmente substituída por 1-5 grupos Q. Exemplos dessas modalidades incluem compostos em que R^5 é H (isto é, B é $\text{NHC}(\text{O})$). Em alguns compostos, Z é uma fenila opcionalmente substituída por 1-5 grupos Q, tal como, por exemplo, F, Cl, Br, I, alquila C_{1-10} , CF_3 , OCF_3 , NO_2 , O-alquila C_{1-10} , OH, NH_2 , $\text{NH}(\text{alquila } \text{C}_{1-10})$, $\text{N}(\text{alquila } \text{C}_{1-10})_2$, ou $\text{NHC}(\text{O})$ alquila C_{1-10} . Em certas modalidades B-Z é $\text{NHC}(\text{O})$ -fenila. Em algumas modalidades, Z é $(\text{CH}_2)_m$ heteroarila de 5-20 membros opcionalmente substituída por 1-5 grupos Q. Em certas modalidades m é 0. Compostos exemplares dessas modalidades incluem, porém não são limitados a, ácido 1-(2-aminoacetil)-4-(picolinamido)pirrolidina-2-carboxílico, ácido 1-(2-aminoacetil)-4-(nicotinamido)pirrolidina-2-carboxílico, ácido 1-(2-aminoacetil)-4-(isonicotinamido)pirrolidina-2-carboxílico, ácido 1-(2-aminoacetil)-4-(pirimidina-5-carboxamido)pirrolidina-2-carboxílico, ácido 1-(2-aminoacetil)-4-(2-fluorobenzamido)pirrolidina-2-carboxílico, ácido 1-(2-aminoacetil)-4-(3-fluorobenzamido)pirrolidina-2-carboxílico, ácido 1-(2-aminoacetil)-4-(4-fluorobenzamido)pirrolidina-2-carboxílico, ácido 1-(2-aminoacetil)-4-(2-metilbenzamido)pirrolidina-2-carboxílico, ácido 1-(2-aminoacetil)-4-(3-metilbenzamido)pirrolidina-2-carboxílico, ácido 1-(2-aminoacetil)-4-(4-metilbenzamido)pirrolidina-2-carboxílico, ácido 1-(2-aminoacetil)-4-(4-metoxibenzamido)pirrolidina-2-carboxílico, ácido 1-(2-aminoacetil)-4-(3-metoxibenzamido)pirrolidina-2-carboxílico, ácido 1-(2-aminoacetil)-4-(4-hidroxibenzamido)pirrolidina-2-carboxílico, e ácido 1-(2-aminoacetil)-4-(3-hidroxibenzamido)pirrolidina-2-carboxílico,

[00034] Em determinadas modalidades, B é $\text{NR}^5(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})$, n é 0 (isto é, B é $\text{NR}^5(\text{C}(\text{O}))$), e Z é uma $(\text{CH}_2)_m$ arila C_{6-20} opcionalmente substituída por 1-5 grupos Q ou $(\text{CH}_2)_m$ heteroarila de 5-20 membros

opcionalmente substituída por 1-5 grupos Q, em que m é 1 ou 2. Um exemplo não-limitante dessas modalidades é ácido 1-(2-aminoacetil)-4-(2-fenilacetamido)pirrolidina-2-carboxílico. Em outras modalidades, B é $\text{NR}^5(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})$, em que n é 1 ou 2. Um exemplo não-limitante dessas modalidades é ácido 1-(2-aminoacetil)-4-(2-oxo-2-feniletilamino)pirrolidina-2-carboxílico).

[00035] Em determinadas modalidades, B é NR^5 , R^5 é H, Z é $(\text{CH}_2)_m$ arila C_{6-20} opcionalmente substituída por 1-5 grupos Q ou $(\text{CH}_2)_m$ heteroarila de 5-20 membros opcionalmente substituída por 1-5 grupos Q, e m é 0 (por exemplo, ácido 1-(2-aminoacetil)-4-(fenilamino)pirrolidina-2-carboxílico ou 1 (por exemplo, ácido 1-(2-aminoacetil)-4-(benzilamino)pirrolidina-2-carboxílico). Em ainda outras modalidades, B é $\text{NR}^5(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})$, n é 0 (isto é, B é $\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2$), e Z é uma $(\text{CH}_2)_m$ arila C_{6-20} opcionalmente substituída por 1-5 grupos Q ou $(\text{CH}_2)_m$ heteroarila de 5-20 membros opcionalmente substituída por 1-5 grupos Q. Um exemplo não-limitante dessas modalidades é ácido 1-(2-aminoacetil)-4-(fenilsulfonamido)pirrolidina-2-carboxílico)

[00036] Em ainda outras modalidades, B é um bioisóstero de amida, tal como, por exemplo, imidazol, oxazol, tiazol, pirazol, triazol, oxadiazol, tiadiazol, ou tetrazol, cada um pode ser opcionalmente substituído. Compostos exemplares dessas modalidades incluem, mas não são limitados a, ácido 1-(2-aminoacetil)-4-(4-feniloxazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, ácido 1-(2-aminoacetil)-4-(5-feniloxazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, ácido 1-(2-aminoacetil)-4-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, e ácido 1-(2-aminoacetil)-4-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico.

[00037] Em algumas modalidades, E é $\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$. Exemplos incluem compostos em que E é $\text{C}(\text{O})\text{OH}$. Em outras modalidades, E é $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$. Em alguns compostos E é $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$. Em outros compostos, E é $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, R^6 é H, e R^7 é selecionado de uma alquila

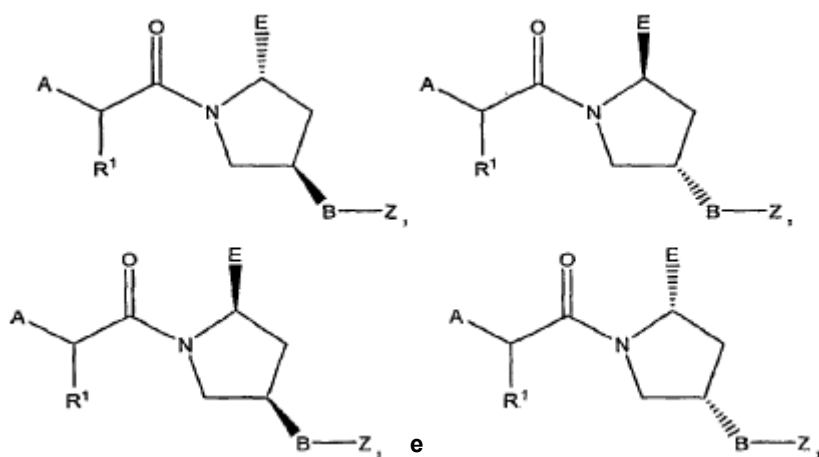
C₁₋₁₀ opcionalmente substituída, uma cicloalquila C₃₋₂₀ opcionalmente substituída, uma arila C₆₋₂₀ opcionalmente substituída, uma cicloheteroalquila de 3-20 membros opcionalmente substituída, e uma heteroarila de 5-20 membros opcionalmente substituída.

[00038] Em outras modalidades, E é um bioisótero de ácido carboxílico tal como, por exemplo, imidazol, oxazol, tiazol, pirazol, triazol, oxadiazol, tiadiazol, ou tetrazol, cada um pode ser opcionalmente substituído. Compostos exemplares dessas modalidades incluem, mas não são limitados a, N-[1-(2-aminoacetil)-5-(1H-tetrazol-5-il)pirrolidin-3-il]benzamida, N-[1-(2-aminoacetil)-5-(1H-imidazol-2-il)pirrolidin-3-il]benzamida, N-[1-(2-aminoacetil)-5-(5-metil-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-3-il]benzamida, N-[1-(2-aminoacetil)-5-(5-isopropil-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-3-il]benzamida, N-[1-(2-aminoacetil)-5-(oxazol-2-il)pirrolidin-3-il]benzamida, N-[1-(2-aminoacetil)-5-(5-isopropiloxazol-2-il)pirrolidin-3-il]benzamida, N-[1-(2-aminoacetil)-5-(5-metiloxazol-2-il)pirrolidin-3-il]benzamida, N-[1-(2-aminoacetil)-5-(4-metiloxazol-2-il)pirrolidin-3-il]benzamida, N-[1-(2-aminoacetil)-5-(1H-pirazol-5-il)pirrolidin-3-il]benzamida, N-[1-(2-aminoacetil)-5-(3-isopropil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-3-il]benzamida, N-[1-(2-aminoacetil)-5-(3-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-3-il]benzamida, N-[1-(2-aminoacetil)-5-(1H-1,2,4-triazol-5-il)pirrolidin-3-il]benzamida, N-[1-(2-aminoacetil)-5-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)pirrolidin-3-il]benzamida, N-[1-(2-aminoacetil)-5-(3-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)pirrolidin-3-il]benzamida, N-[1-(2-aminoacetil)-5-(1,3,4-oxadiol-2-il)pirrolidin-3-il]benzamida, e N-[1-(2-aminoacetil)-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-3-il]benzamida.

[00039] Em algumas modalidades, A é (CH₂)_k-Y', Y' é NH₂, k é 0, E é C(O)OH, B é NHC(O), e Z é fenila, então R¹ não é metila. Em outras modalidades, quando A é (CH₂)_k-Y', Y' é NH₂, k é 0, R¹ é metila, E é

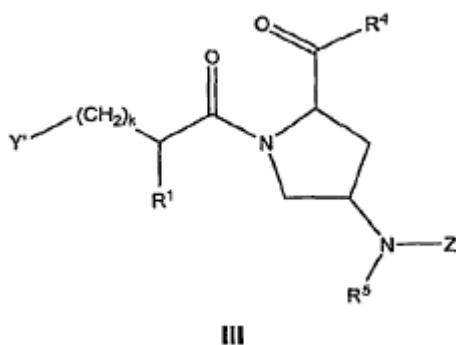
C(O)OH, e Z' é fenila, então a fenila é substituída por pelo menos um grupo Q. Em ainda outras modalidades, quando A é (CH₂)_k-Y', Y' é NH₂, k é 0, R¹ é metila, B é NHC(O), e Z é fenila, então E não é C(O)OH. Em outras modalidades, quando A é (CH₂)_k-Y', Y' é NH₂, R¹ é metila, E é C(O)OH, B é NHC(O), e Z' é fenila, então k é 1 ou 2. Em outras modalidades, quando A é (CH₂)_k-Y', k é 0, R¹ é metila, E é C(O)OH, B é NHC(O), e Z' é fenila, então Y' não é NH₂.

[00040] Compostos de acordo com os ensinamentos atuais incluem aqueles tendo as seguintes estruturas:



e sais, ésteres, hidratos, e pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis disso.

[00041] Em outro aspecto, os ensinamentos atuais fornecem os compostos que têm a Fórmula III:



e sais, ésteres, hidratos, e pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis disso,
em que:

Y' é OR^2 ou NR^2R^3 ;

k é 0, 1 ou 2;

Z é selecionado dentre H, $(CH_2)_m-C_{6-20}$ arila, $(CH_2)_m$ -heteroarila 5-20 membros, $C(O)(CH_2)_m-C_{6-20}$ arila, $C(O)(CH_2)_m$ -heteroarila 5-20 membros, $(CH_2)_m-C(O)-C_{6-20}$ arila, $(CH_2)_m-C(O)$ -heteroarila de 5-20 membros, $S(O)_2(CH_2)_m-C_{6-20}$ arila, e $S(O)_2(CH_2)_m$ -heteroarila 5-20 membros, em que cada C_{6-20} arila e heteroarila 5-20 membros é substituída opcionalmente por 1-5 grupos Q;

m é 0, 1 ou 2;

Q em cada ocorrência, é independentemente selecionado de uma alquila C_{1-10} opcionalmente substituída, uma alquenila C_{2-10} opcionalmente substituída, uma alquinila C_{2-10} opcionalmente substituída, uma cicloalquila C_{3-20} opcionalmente substituída, uma arila C_{6-20} opcionalmente substituída, uma aralquila C_{7-20} opcionalmente substituída, uma ciclo-heteroalquila de 3-20 membros opcionalmente substituída, uma heteroalquila de 5-20 membros opcionalmente substituída, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , OCF_3 , NO_2 , OR^8 , SR^8 , $S+R^8_2$, $S(O)R^8$, $S(O)_2R^8$, $S(O)_2OH$, $S(O)_2NR^8R^9$, $NR^8S(O)_2R^9$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, $C(O)NR^8R^9$, $OC(O)R^8$, NR^8R^9 , $NR^8C(O)R^9$, $NR^8C(O)OR^9$, $NR^8C(O)NR^8R^9$, e $N+R^8_3$,

R^1 é selecionado dentre H, uma alquila C_{1-10} opcionalmente substituída, uma arila C_{6-20} opcionalmente substituída, uma aralquila C_{7-20} opcionalmente substituída e uma cadeia lateral de aminoácido;

R^2 e R^3 cada um são selecionados independente dentre H, uma alquila C_{1-10} opcionalmente substituída, uma cicloalquila C_{3-20} opcionalmente substituída, uma aralquila C_{7-20} opcionalmente substituída, uma arila C_{6-20} opcionalmente substituída, uma ciclo-heteroalquila de 3-20 membros opcionalmente substituída, uma heteroarila de 5-20 membros opcionalmente substituída, $C(O)R^6$, $C(O)OR^6$, $C(O)NR^6R^7$, e $S(O)_2R^6$ e $S(O)_2NR^6R^7$;

alternativamente, R² e R³ junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um heterociclo de 3-20 membros que contém opcionalmente 1-4 heteroátomos de anel independentemente selecionados dentre O, N ou S e opcionalmente substituídos por 1-5 grupos Q;

R⁴ é OR⁶ ou NR⁶R⁷;

R⁵ é H ou uma alquila C₁₋₁₀ opcionalmente substituída,

R⁶ e R⁷ cada um são selecionados independentemente dentre H, uma alquila C₁₋₁₀ opcionalmente substituída, uma cicloalquila C₃₋₂₀ opcionalmente substituída, uma alquenila C₂₋₁₀ opcionalmente substituída, uma alquinila C₂₋₁₀ opcionalmente substituída, uma arila C₆₋₂₀ opcionalmente substituída, uma aralquila C₇₋₂₀ opcionalmente substituída, uma ciclo-heteroalquila de 3-20 membros opcionalmente substituída, uma heteroarila de 5-20 membros opcionalmente substituída, C(O)R⁸, C(O)OR⁸ e C(O)NR⁸R⁹;

alternativamente, R⁶ e R⁷ junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um heterociclo de 3-20 membros que contém opcionalmente 1-4 heteroátomos de anel independentemente selecionados dentre O, N ou S e substituídos opcionalmente por 1-5 grupos Q; e

R⁸ e R⁹ cada um são selecionados independentemente dentre H, uma alquila C₁₋₁₀ opcionalmente substituída, uma cicloalquila C₃₋₂₀ opcionalmente substituída, uma alquenila C₂₋₁₀ opcionalmente substituída, uma alquinila C₂₋₁₀ opcionalmente substituída, uma arila C₆₋₂₀ opcionalmente substituída, uma aralquila C₇₋₂₀ opcionalmente substituída, uma ciclo-heteroalquila de 3-20 membros opcionalmente substituída e uma heteroarila de 5-20 membros opcionalmente substituída;

contanto que o composto não seja ácido 1-(2-aminopropanoil)-4-benzamidopirrolidina-2-carboxílico.

[00042] Em algumas modalidades k é 0; em outras, k é 1.

[00043] Em determinadas modalidades Y' é NR^2R^3 e R^2 é H (isto é, Y' é NHR^3) e R^3 é selecionado de H (isto é, Y' é NH_2), uma alquila C_{1-10} opcionalmente substituída, $C(O)R^6$ ou $C(O)OR^6$. Em algumas modalidades Y' é NR^2R^3 , R^2 é H, R^3 é $C(O)R^6$ e R^6 é H (isto é, R^3 é $C(O)H$) ou uma alquila C_{1-10} opcionalmente substituída (por exemplo, R^3 é $C(O)H$). Em outras modalidades, Y' é NR^2R^3 , e R^2 e R^3 cada um é independentemente uma alquila C_{1-10} opcionalmente substituída. Em outras modalidades, Y' é OR^2 e R^2 é H (isto é, Y é OH) ou uma alquila C_{1-10} opcionalmente substituída.

[00044] Em determinadas modalidades, R^1 é H. Em outras modalidades, R^1 é uma cadeia lateral de aminoácido e o aminoácido é selecionado de valina, leucina, isoleucina, metionina, alanina, fenilalanina, tirosina, triptofano, serina, treonina, cisteína, lisina, argenina, histidina, ácido aspártico, ácido glutâmico, asparagina e glutamina, contanto que o composto não é ácido 1-(2-aminopropanoil)-4-benzamidopirrolidina-2-carboxílico.

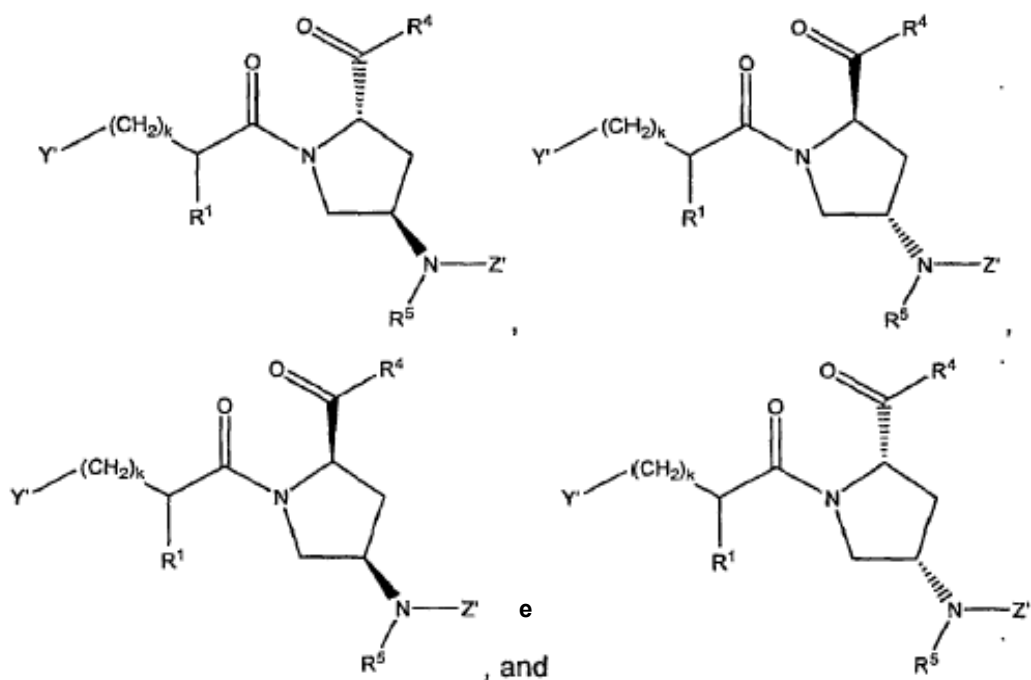
[00045] Outras modalidades dos ensinamentos atuais incluem compostos em que R^4 é OR^6 (por exemplo, OH). Alternativamente, R^4 pode ser NR^6R^7 , em que R^6 é H e R^7 é selecionado de H (isto é, R^4 é NH_2), uma alquila C_{1-10} opcionalmente substituída, uma cicloalquila C_{3-20} opcionalmente substituída; uma arila C_{6-20} opcionalmente substituída, uma ciclo-heteroalquila de 3-20 membros opcionalmente substituída, ou uma heteroarila de 5-20 membros opcionalmente substituída. Em ainda outras alternativas, R^6 e R^7 junto com o átomo do nitrogênio ao qual eles são ligados formam um heterociclo de 3-20 membros selecionado de piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, pirrolidina, oxazolidina, tiazolidina, e imidazolina, cada qual pode opcionalmente ser substituído com grupos de 1-5 Q.

[00046] Em algumas modalidades, Z' é $C(O)(CH_2)_m-C_{6-20}$ arila

opcionalmente substituída com grupos de 1-5 Q e m é 0 (isto é, Z é C(O)-C₆₋₂₀ arila opcionalmente substituída com grupos 1-5 Q). Os compostos exemplares destas modalidades incluem aqueles em que Z' é benzoíla. Em outros exemplos, Z é benzoíla substituída com grupos 1-5 Q, tal como, por exemplo, F, Cl, Br, I, C₁₋₁₀ alquila, CF₃, OCF₃, NO₂, O-C₁₋₁₀ alquila, OH, NH₂, NH(C₁₋₁₀ alquila), N(C₁₋₁₀ alquila)₂, e NHC(O)C₁₋₁₀ alquila.

[00047] Em algumas modalidades, quando Y' é NH₂, k é 0, R⁴ é OH, R⁵ é H e Z' é benzoíla, a seguir R¹ não é metila. Em outras modalidades, quando Y' é NH₂, k é 0, R¹ é metila, R⁴ é OH, R⁵ é H, e Z' é benzoíla, a seguir a benzoíla é substituída com pelo menos um grupo Q. Em ainda outras modalidades, quando Y' é NH₂, k é 0, R¹ é metila, R⁵ é H, e Z é benzoíla, a seguir R⁴ não é OH. Em outras modalidades, quando Y' é NH₂, R¹ é metila, R⁴ é OH, R⁵ é H, e Z' é benzoíla, a seguir k é 1 ou 2. Em outras modalidades, quando k é 0, R¹ é metila, R⁴ é OH, R⁵ é H, e Z' é benzoíla, então Y' não é NH₂.

[00048] Os compostos de acordo com os ensinamentos atuais incluem aqueles que têm as seguintes estruturas:



e sais, ésteres, hidratos, e pró-fármacos farmacêuticamente aceitáveis disso.

[00049] Os exemplos de pró-fármacos apropriados de alguns dos compostos dos ensinamentos atuais incluem, mas não são limitados a, oxazolidinona ou pró-fármacos de imidazolidinona.

[00050] Em um outro aspecto, os ensinamentos atuais fornecem as composições farmacêuticas que compreendem um composto de acordo com os ensinamentos atuais e um veículo farmacêuticamente aceitável.

[00051] Em ainda outro aspecto, os ensinamentos atuais fornecem métodos de impedir ou de tratar uma condição patológica que compreende a administração a um indivíduo com necessidade do mesmo (por exemplo, sendo um ser humano) uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto ou composição farmacêutico de acordo com os ensinamentos atuais. Os exemplos das circunstâncias patológicas que podem ser tratadas ou impedidas usando compostos dos ensinamentos atuais incluem, mas não são limitados a, doença cardiovascular (por exemplo, fibrilação atrial, vibração atrial, taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular); osteoporose; inflamação do epitélio da via aérea; distúrbios do tecido alveolar; incontinência da bexiga; audição danificada, tal como devido às doenças da cóclea; lesões endoteliais; diabetes incluindo neuropatia diabética e retinopatia; condições relacionadas ao CNS; isquemia (por exemplo, isquemia do sistema nervoso central, da medula espinhal, do cérebro ou da haste do cérebro); distúrbios do tecido dental que incluem a doença periodontal; doenças de rim; manifestações hematológicas (por exemplo, anemia, leucopenia, trombocitopenia, e pancitopenia) especialmente seguindo tratamento com compostos citostáticos ou terapia da irradiação; feridas tais como feridas superficiais e feridas profundas resultando do traumatismo;

deficiência erétil; incontinência da bexiga urinária; dor neuropática; inflamação subcrônica e crônica; câncer; falha da transplantação da medula e da célula de haste; circunstâncias que se levantam durante a transplantação das células e dos tecidos ou durante procedimentos médicos tais como a cirurgia; circunstâncias causadas por um excesso de espécie de oxigênio reativo, de radicais livres ou de óxido nítrico; doenças ou desordens da gravidez (por exemplo, pré-eclampsia e trabalho prematuro); e infarto.

[00052] Os compostos e composições farmacêuticas de acordo com os ensinamentos atuais podem ser formulados para a administração parenteral ou oral.

A. Definições

[00053] A menos que especificado de outra maneira, as seguintes definições são fornecidas para os termos específicos que são usados na seguinte descrição escrita.

[00054] Durante toda a descrição e as reivindicações o código de três-letras para aminoácidos naturais é usado assim como geralmente aceito três códigos da letra para outros α -aminoácidos, tal como sarcosine (Sar). Onde a forma de L ou de D não foi especificada, deve ser compreendido que o aminoácido na pergunta pode ser a forma de L ou de D. Uma mistura de quantidades equimolar de compostos D e L é denominada racêmica e designada pelo prefixo DL, por exemplo, DL-leucina. Pode alternativamente ser designada pelo prefixo rac- (por exemplo, rac-leucina) ou pelo prefixo [+/-]. Os ensinamentos atuais incluem todos os estereoisômeros possíveis dos compostos das fórmulas I II e III assim como dos compostos específicos mostrados aqui.

[00055] O termo; "peptídeo" designa aqui uma cadeia de duas ou mais moléculas que são ligadas por meio de uma ligação peptídica. Os peptídeos podem conter um ou vários aminoácidos naturais, um ou vários aminoácidos não-naturais, uma ou várias moléculas que não são

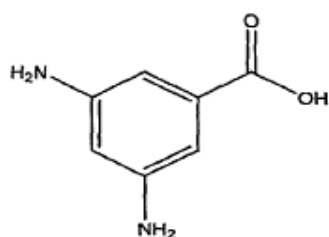
aminoácidos, mas são capazes de formar ligações peptídicas, ou de misturas dos mesmos.

[00056] O termo "aminoácido" refere-se a uma molécula que tem a fórmula geral NHR-CHR'-COOH (em que R é H e R' é uma cadeia lateral de aminoácido, ou R e R' junto com o carbono e o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel, por exemplo, prolina) a qual é capaz de formar uma ligação peptídica com uma ou várias outras moléculas que têm a mesma fórmula geral. O termo engloba ambos aminoácidos L e D.

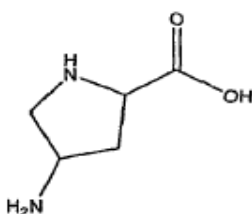
[00057] Um "aminoácido de ocorrência natural" refere-se a um dos seguintes 20 aminoácidos: Ala (A), Cys (C), Ser (S), Thr (T), Asp (D), Glu (E), Asn (N), Glu (Q), His (H), Arg (R), Lys (K), Ile (I), Leu (L), Met (M), Val (V), Phe (F), Tyr (Y), Trp (W), Gly (G), e Pro (P). Normalmente, estes são L-aminoácidos, mas os ensinamentos atuais igualmente permitem o uso de D-aminoácidos.

[00058] Como usado aqui, o termo "lisina mimética" refere-se a um aminoácido não-natural que compreende um anel C_{5-6} alifático ou aromático e pelo menos duas funcionalidades básicas de amina (isto é, pelo menos uma funcionalidade básica de amina além do que a N-amina terminal). Em alguns casos, a lisina mimética tem a fórmula NHR-CHR'-COOH , onde R e R' junto com o carbono e o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel de 5-6 membros, onde o anel (a) contém pelo menos um nitrogênio de anel adicional, por exemplo, ácido imidazolidina-2-carboxílico (Ica), ou (b) carrega um substituinte amina, por exemplo, ácido amino-pirrolidina-2-carboxílico (4Amp) ou ácido amino-piperidina-2-carboxílico (4Ampi). Em outros casos, a lisina mimética tem a fórmula NHR-CHR'-COOH onde R é H e R' é uma cadeia lateral compreendendo um anel C_{5-6} alifático ou aromático, onde (a) o anel contém pelo menos um nitrogênio de anel ou carrega um substituinte amina, e (b) o anel é separado de metileno da espinha dorsal do aminoácido por 1 ou 2 átomos. Um exemplo não-limitante de tal lisina mimética é o amino-

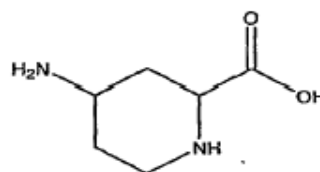
fenilalanina (4AmF), onde 1 átomo separa o anel da espinha dorsal. As lisinas miméticas podem igualmente ter a fórmula NHR-CR'R''-COOH onde R é H e R' e R'' junto formam um anel C_{5-6} alifático ou aromático, onde o anel contém pelo menos um nitrogênio do anel ou carrega um substituinte amina. Um exemplo não-limitante deste tipo de lisina mimética é ácido 4-amino-piperidina-4-carboxílico (Pip). Igualmente incluído dentro da definição de "lisina mimética" são aminoácidos β - e γ -não-naturais compreendendo um anel C_{5-6} alifático ou aromático e pelo menos duas funcionalidades básicas de amina como descritas acima, como o ácido 3,5-diamino-benzóico (Damba). Outras lisinas miméticas são análogos de 4-aminoprolina onde o nitrogênio de anel prolina não está presente (por exemplo, ácido 3-aminociclopentanocarboxílico) ou é localizado em outra posição no anel prolina (por exemplo, ácido 3-aminopirrolidina-1-carboxílico ou 3-aminopirrolidina-1-carboxamida). Em qualquer das lisinas miméticas, as funcionalidades básicas da amina podem ser um grupo amino primário (por exemplo, 4AmF, Damba, 4Ampi, e 4Amp) ou um grupo amino secundário (por exemplo, Pip e Ica). Os exemplos de lisinas miméticas têm grupos amina cíclicos alifáticos e aminas arílicas incluem Damba, 4Amp, 4Ampi, Ica, Pip, e 4AmF, tendo as seguintes estruturas:



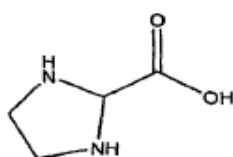
Damba



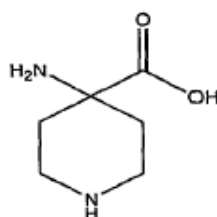
4Amp



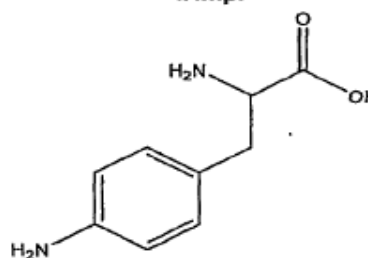
4Ampi



Ica



Pip



4AmF

[00059] O termo "halogênio" refere-se a F, Cl, Br, e I.

[00060] O termo "alquila" como usado aqui sozinho ou como parte de um outro grupo, refere-se a uma cadeia de hidrocarboneto alifática substituída ou não-substituída, por exemplo, tendo 1 a 10 átomos de carbono, que podem ser de cadeia reta ou ramificada. Os exemplos de grupos alquila incluem metila (Me), etila (Et), propila (por exemplo, n-propila e isopropila), butila (por exemplo, n-butila, isobutila, s-butila, t-butila), grupos pentila (por exemplo, n-pentila, isopentila, neopentila) e similares. Incluído especificamente dentro da definição de "alquila" são aquelas cadeias de hidrocarboneto alifáticas que são substituídas opcionalmente.

[00061] O termo "alquenila", como usado aqui sozinho ou como parte de outro grupo, refere-se a uma cadeia de hidrocarboneto alifática substituída ou não-substituída, por exemplo, tendo de 2 a 10 átomos de carbono, que podem ser de cadeia reta ou ramificada e contêm uma ou várias ligações duplas carbono-carbono. Uma ou várias ligações duplas podem ser internas (tal como, em 2-buteno) ou terminal (tal como, em 1-buteno). Preferivelmente as porções alquenila contêm uma ou duas ligações duplas. O termo "alquenila" inclui ambos isômeros E e Z de cada um de uma ou várias ligações duplas. Incluído especificamente dentro da definição de "alquenila" são aquelas cadeias de hidrocarboneto alifáticas que são substituídas opcionalmente. Os exemplos de porções alquenila incluem vinila, alila, e butenila (por exemplo, 1-buteno e 2-buteno).

[00062] O termo "alquinila", como usado aqui sozinho ou como parte de outro grupo, refere-se a uma cadeia de hidrocarboneto alifática substituída ou não-substituída, por exemplo, tendo 2 a 10 átomos de carbono, que podem ser de cadeia reta ou ramificada e contêm uma ou várias ligações triplas carbono-carbono. Uma ou várias ligações triplas carbono-carbono podem ser internas (tal como, em 2-butino) ou terminal

(tal como, em 1-butino). Incluído especificamente dentro da definição de "alquinila" são aquelas cadeias de hidrocarboneto alifáticas que são substituídas opcionalmente. Os exemplos de grupos alquinila incluem etinila, propinila, butinila, pentinila, e similares.

[00063] Como usado aqui sozinho ou como parte de um outro grupo, o termo "cicloalquila" refere-se a grupos carbocíclicos não-aromáticos substituídos ou não-substituídos, por exemplo, tendo de 3 a 20 átomos de carbono de anel e opcionalmente contendo uma ou mais (por exemplo, 1, 2 ou 3) ligações duplas ou triplas, incluindo alquila ciclizada, alquenila, e grupos alquinila. Os grupos cicloalquila podem ser monocíclicos (por exemplo, ciclohexila) ou policíclico (por exemplo, sistema de anel espiro, ou por ponte, fundido), onde os átomos de carbono são localizados dentro ou fora do sistema do anel. Toda a posição apropriada do anel da porção cicloalquila pode ser covalentemente ligada à estrutura química definida. Os exemplos de grupos cicloalquila incluem ciclopropila, ciclopropilmetila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, ciclohexilmetila, ciclohexiletila, cicloheptila, ciclopentenila, ciclohexenila, ciclohexadienila, cicloheptatrienila, norbornila, norpinila, norcarnila, adamantila, grupos espiro [4.5]decanila, homólogos, isômeros, e similares. Igualmente são incluídas na definição de grupos cicloalquila as porções que têm um ou mais anéis aromáticos fundidos (isto é, tendo uma ligação em comum com) ao anel cicloalquila, por exemplo, derivados benzo de ciclopentano (indanilal), ciclohexano (tetra-hidronaftila), e similares. Incluídos especificamente dentro da definição de "cicloalquila" são aqueles carbociclos que são substituídos opcionalmente.

[00064] O termo "arila", como usado aqui sozinho ou como parte de um outro grupo, refere-se a hidrocarbonetos policíclicos ou monocíclicos aromáticos substituídos ou não-substituídos tal como, por exemplo, fenila, naftila, antracenila, fenantrenila, e similares. Em algumas modalidades, os grupos arílicos têm de 6 a aproximadamente

20 átomos de carbono. Qualquer posição apropriada do anel da porção arila pode ser covalentemente ligada à estrutura química definida (por exemplo, 1-naftila, 2-naftila, etc). Incluído especificamente dentro da definição de "arila" são aqueles hidrocarbonetos aromáticos que são substituídos opcionalmente.

[00065] O termo "aralquila" refere-se a uma porção arila, como definido aqui, ligada a uma porção alquila, como definido aqui. Os grupos aralquila são ligados covalentemente à estrutura química definida através de seus grupos alquila. Os grupos aralquila opcionalmente podem ser substituídos na porção arila, porção alquila, ou ambos.

[00066] Como usado aqui sozinho ou como parte de um outro grupo, "ciclo-heteroalquila" refere-se a um grupo cicloalquila não aromático substituído ou não-substituído, por exemplo, tendo de 3 a 20 átomos do anel, que contenha 1-4 heteroátomos de anel selecionados independentemente do oxigênio (O), nitrogênio (N) e enxofre (S), e contêm opcionalmente uma ou mais (por exemplo, 1, 2 ou 3) ligações duplas ou triplas. O grupo ciclo-heteroalquila pode ser unido à estrutura química definida em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono que resulte em uma estrutura estável. Um ou mais átomos de N ou S em um anel ciclo-heteroalquila podem ser oxidados (por exemplo, N-hidroxipiperidina, N-óxido de morfolina, S-óxido de tiomorfolina, S,S-dióxido de tiomorfolina). Os exemplos de grupos ciclo-heteroalquila incluem morfolina, tiomorfolina, pirano, imidazolidina, imidazolina, oxazolidina, pirazolidina, pirazolina, pirrolidina, pirrolina, tetra-hidrofurano, tetra-hidrotiofeno, piperidina, piperazina, e similares. Igualmente são incluídas na definição de ciclo-heteroalquila são porções que têm um ou mais anéis aromáticos fundidos (isto é, tem uma ligação em comum com) ao anel ciclo-heteroalquila, por exemplo, benzimidazolina, cromano, cromeno, indolinotetra-hidroquinolina, e similares. Os grupos ciclo-

heteroalquila podem igualmente conter um ou mais grupos oxo, tal como ftalimida, piperidona, oxazolidinona, pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, piridin-2(1H)-ona, e similares. Incluídos especificamente dentro da definição de "ciclo-heteroalquila" são aqueles sistemas do anel que são substituídos opcionalmente em qualquer heteroátomo e/ou átomo de carbono que resulte em uma estrutura estável.

[00067] Como usado aqui sozinho ou como parte de um outro grupo, "heteroarila" refere-se aos sistemas de anel aromáticos monocíclicos ou policíclicos que têm de 5 a 20 átomos do anel e contendo de 1-4 heteroátomos do anel selecionados independente de O, N e S. Geralmente, os anéis heteroarila não contêm ligações O-O, S-S, ou S-O. Os grupos heteroarila incluem os anéis heteroarila monocíclicos fundidos a um anel fenila. O grupo heteroarila pode ser unido à estrutura química definida em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono que resulte em uma estrutura estável. Um ou mais átomos de N ou S em um anel heteroarila podem ser oxidados (por exemplo, N-hidroxipiridina, N-óxido de piridina, S-óxido de tiofeno, S,S-dióxido de tiofeno). Os exemplos de grupos heteroarila incluem, por exemplo, pirrol, furano, tiofeno, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, triazol, pirazol, imidazol, isotiazol, tiazol, tiadiazol, isoxazol, oxazol, oxadiazol, indol, isoindol, benzofuran, benzotiofeno, quinolina, 2-metilquinolina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina, benzotriazol, benztetrazol, indazol, benzimidazol, benzotiazol, benzisotiazol, benzisoxazol, benzoxadiazol, benzoxazol, cinnolina, 1H-indazol, 2H-indazol, indolizina, isobenzofurano, naftiridina, ftalazina, pteridina, purina, oxazolopiridina, tiazolopiridina, imidazopiridina, furopiridina, tienopiridina, piridopirimidina, piridopirazina, piridopiridazina, tienotiazol, tienoxazol, e tienoimidazol. Incluídos especificamente dentro da definição de "heteroarila" são aqueles sistemas aromáticos do anel que são substituídos opcionalmente em qualquer heteroátomo e/ou átomo de carbono que resulte em uma estrutura estável.

[00068] O termo "heterociclo" significa uma heteroarila ou ciclo-heteroalquila como definida aqui.

[00069] Como usado aqui, "bioisótero de ácido carboxílico" significa um substituinte ou grupo que tenha as propriedades químicas ou físicas similares àquela de uma porção de ácido carboxílico e que produza amplamente propriedades biológicas similares àquela de uma porção de ácido carboxílico. Veja, geralmente, R. B. Silverman, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action (Academic Press, 1992). Os exemplos de bioisósteros de ácido carboxílico incluem, mas não são limitados a, amidas, sulfonamidas, ácidos sulfônicos, ácidos fosfonamídicos, fosfanato de alquilas, N-cianoacetamidas, 3-hidróxi-4H-piran-4-ona, imidazol, oxazol, tiazol, pirazol, triazol, oxadiazol, tiadiazol, ou tetrazol, cada qual pode ser opcionalmente substituído (por exemplo, por C₁₋₁₀ alquila, OH, etc.).

[00070] Como usado aqui, "bioisótero de amida"; significa um substituinte ou grupo que tenha as propriedades químicas ou físicas similares àquela de uma porção amida e que produza amplamente propriedades biológicas similares àquela de uma porção amida. Veja, geralmente, R. B. Silverman, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action (Academic Press, 1992). Os exemplos de bioisósteros de amida incluem, mas não são limitados a, ácidos carboxílicos, sulfonamidas, ácidos sulfônicos, ácidos fosfonamídicos, fosfanato de alquilas, N-cianoacetamidas, 3-hidróxi-4H-piran-4-ona, imidazol, oxazol, tiazol, pirazol, triazol, oxadiazol, tiadiazol, ou tetrazol, cada qual pode ser opcionalmente substituído (por exemplo, por C₁₋₁₀ alquila, OH, etc.).

[00071] A frase "grupo hidrofóbico" refere-se a um anel carbono aromático opcionalmente substituído, preferivelmente um anel carbono aromático de 6 a 12 membros. O grupo hidrofóbico pode ser opcionalmente substituído como discutido abaixo. Os grupos

hidrofóbicos ilustrativos incluem benzila, fenila, e naftila.

[00072] O termo "opcionalmente substituído" como usado aqui, significa um ou mais átomos de hidrogênio (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, ou 6 átomos de hidrogênio) do grupo que cada um pode ser substituído com um átomo ou grupo comumente usado na química farmacêutica. Cada substituinte pode ser o mesmo ou diferente. Os exemplos de substituintes apropriados incluem, mas não são limitados a, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila, aralquila, cicloheteroalquila, heteroarila, OR^6 (por exemplo, hidroxila, alcóxi (por exemplo, metóxi, etóxi, e propóxi), arilóxi, heteroarilóxi, aralquilóxi, éter, éster, carbamato, etc.), hidroxialquila, alcoxicarbonila, alcoxialcóxi, perhaloalquila, perfluoroalquila (por exemplo, CF_3 , CF_2CF_3), perfluoroalcóxi (por exemplo, OCF_3 , OCF_2CF_3), alcoxialquila, SR^6 (por exemplo, tiol, alquiltio, ariltio, heteroariltio, aralquiltio, etc.), $S^+ R^6_2$, $S(O)R^6$, SO_2R^6 , NR^6R^7 (por exemplo, amina primária (isto é, NH_2), amina secundária, amina terciária, amida, carbamato, uréia, etc.), hidrazida, haleto, nitrila, nitro, sulfeto, sulfóxido, sulfona, sulfonamida, tiol, carbóxi, aldeído, ceto, ácido carboxílico, éster, amida, imina, e imida, incluindo seleno e derivados tio dos mesmos, onde cada um dos substituintes ainda podem ser opcionalmente substituído. Preferivelmente, 1-3 substituintes opcionais podem estar atuais, onde os substituintes são grupos Q como definidos aqui. Nas modalidades em que um grupo funcional com um anel aromático do carbono é substituído, tais substituições numerarão tipicamente menos do que aproximadamente 10 substituições, mais preferivelmente de 1 a 5, com cerca de 1 ou 2 substituições que estão sendo preferidas.

[00073] Os números de carbono usados nas definições aqui (por exemplo, C_{1-10} alquila, C_{2-10} alquenila, C_{2-10} alquinila, C_{6-20} arila, etc.) referem-se à espinha dorsal de carbono e o carbono ramificando, mas não inclui átomos de carbono dos substituintes.

[00074] Em vários lugares nos substituintes atuais da especificação dos compostos dos ensinamentos atuais são divulgados nos grupos ou nas escalas. Pretende-se especificamente que os ensinamentos atuais incluem cada e toda subcombinação individual dos membros de tais grupos e escalas. Por exemplo, o termo "C₁₋₆ alquila" é pretendido especificamente para divulgar individualmente C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁-C₆, C₁-C₅, C₁-C₄, C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₆, C₂-C₅, C₂-C₄, C₂-C₃, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₄-C₅, e C₅-C₆alquila. Similarmente, o termo "C₁₋₁₀ alquila" é pretendido especificamente para divulgar individualmente C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁-C₁₀, C₁-C₉, C₁-C₈, C₁-C₇, C₁-C₆, C₁-C₅, C₁-C₄, C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₁₀, C₂-C₉, C₂-C₈, C₂-C₇, C₂-C₆, C₂-C₅, C₂-C₄, C₂-C₃, C₃-C₁₀, C₃-C₉, C₃-C₈, C₃-C₇, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₁₀, C₄-C₉, C₄-C₈, C₄-C₇, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₁₀, C₅-C₉, C₅-C₈, C₅-C₇, C₅-C₆, C₆-C₁₀, C₆-C₉, C₆-C₈, C₆-C₇, C₇-C₁₀, C₇-C₉, C₇-C₈, C₈-C₁₀, C₈-C₉, e C₉-C₁₀ alquila.

[00075] Os compostos dos ensinamentos atuais podem conter um átomo assimétrico (igualmente referido como um centro chiral), e alguns dos compostos podem conter um ou mais átomos ou centros assimétricos, que podem assim causar isômeros óticos (enantiômeros) e diastereômeros. Os ensinamentos atuais incluem tais enantiômeros e diastereômeros, assim como os estereoisômeros racêmicos e resolvidos, enantiomericamente puros R e S, assim como outras misturas dos estereoisômeros R e S e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos. Os isômeros óticos podem ser obtidos na forma pura pelos procedimentos padrão conhecidos àqueles versados na técnica, que incluem, mas não são limitados a, formação diastereomérica de sal, definição cinética, e síntese assimétrica. Os ensinamentos atuais igualmente englobam isômeros cis e trans de compostos contendo porções alquênica (por exemplo, alcenos e iminas). Igualmente compreende-se que os ensinamentos atuais

abrangem todos os regioisômeros possíveis, e as misturas dos mesmo que podem ser obtidas na forma pura pelos procedimentos padrão da separação conhecidos àqueles versados na técnica, e para incluir, mas não são limitados a, cromatografia de coluna, cromatografia de camada fina, e cromatografia líquida de capacidade elevada.

[00076] Os termos "modulador de comunicação intercelular", "facilitador de junção de abertura", "composto que facilita a comunicação de junção de abertura" e "abridor de junção de abertura", etc., todos referem-se a um composto que facilita, ou mantém, ou normaliza, uma comunicação intercelular da junção de abertura (GJIC), independentemente do mecanismo particular atrás desta ação. Mais especificamente, o termo "abridor de junção de abertura" pode referir-se a uma substância que normalize (isto é, aumentos) a troca das moléculas que podem passar através das junções de abertura entre espaços extracelulares e intracelulares e/ou que podem normalizar ou aumentar GJIC.

[00077] O termo "agonista" refere-se a um composto que possa interagir com um tecido, uma célula ou uma fração de célula que seja o alvo de um composto AAP, AAP10, ou HP5 (ou do análogo funcional do mesmo), para causar substancialmente as mesmas respostas fisiológicas no tecido, célula ou fração de célula como o composto AAP, AAP10, ou HP5 (ou análogo funcional do mesmo). Em um aspecto, a resposta fisiológica é uma ou várias da contração, relaxamento, secreção, ativação da enzima, etc. Preferivelmente, o composto se liga ao tecido, célula ou fração de célula. Em um aspecto, o composto se liga a um receptor no tecido, célula, fração de célula, que se liga a AAP, AAP10, ou HP5 (ou um análogo funcional do mesmo).

[00078] O termo "antagonista" refere-se a um composto que iniba ou antagonize uma ou mais respostas fisiológicas observadas em um

tecido, célula ou fração de célula após ter contatado o tecido, célula, ou fração de célula com o composto AAP, AAP10, ou HP5 (ou análogo funcional do mesmo). Em um aspecto, a resposta fisiológica é uma ou mais de contração, relaxamento, secreção, ativação da enzima, etc. Preferivelmente, o composto se liga ao tecido, célula ou fração de célula. Em um aspecto, o composto se liga a um receptor no tecido, célula, ou fração de célula que se ligam à AAP, AAP10, ou HP5 (ou análogo funcional do mesmo) e/ou que inibe o emperramento de um ou mais do análogo de AAP, AAP10, ou HP5 (ou análogo funcional do mesmo) ao receptor.

[00079] Como usado aqui, "normalizar" refere-se a uma mudança em uma resposta fisiológica tal que a resposta se torna insignificamente diferente de uma observada em um paciente normal. Assim, a normalização pode envolver um aumento ou uma diminuição na resposta dependendo da patologia envolvida.

B. Compostos Exemplares

[00080] Os compostos exemplares de acordo com os ensinamentos atuais estão listados abaixo. Em alguns casos, os nomes alternados para os compostos são incluídos entre parênteses após o nome químico.

[00081] Composto 1: ácido (2S, 4R) 1-(2-amino-acetil)-4-(4-nitrobenzoilamino)-pirrolidina-2-carboxílico (H-Gly- (2S, 4R) - 4Amp (4-nitrobenzoil)-OH).

[00082] Composto 2: ácido (2S4R) 1-(2-amino-acetil)-4-benzoilamino-pirrolidina-2-carboxílico, ácido ((2S, 4R)-1-(2-amino-acetil)-4-benzamidopirrolidina-2-carboxílico, H-Gly-(2S, 4R)-4Amp(benzoil)-OH).

[00083] Composto 3: ácido (2S, 4R) 1-(2-amino-acetil)-4-(4-metilbenzoilamino)-pirrolidina-2-carboxílico (H-Gly- (2S, 4R) - 4Amp (4-metilbenzoil)-OH).

[00084] Composto 4: ácido (2S, 4R) 1-(2-amino-acetil)-4-(4-metóxi-benzoilamino)-pirrolidina-2-carboxílico (H-Gly- (2S, 4R) - 4Amp (4-metóxi-benzoil)-OH).

[00085] Composto 5: ácido (2S, 4R) 1-(3-amino-propionil)-4-benzoilamino-pirrolidina-2-carboxílico (H-Ala-(2S, 4R) - 4Amp (benzoil)-OH).

[00086] Composto 6: ácido (2S, 4R) 1-(2-amino-4-carbóxi-butilil)-4-benzoilamino-pirrolidina-2-carboxílico (H-Glu- (2S, 4R) - 4Amp (benzoil)-OH).

[00087] Composto 7: ácido (2S, 4R) 1-[2-amino-3-(1H-indol-3-il)-propionil]-4-benzoilamino- pirrolidina-2-carboxílico (H-Trp- (2S, 4R) - 4Amp (benzoil)-OH).

[00088] Composto 8: ácido (2S, 4R) 1-(2-amino-4-metil-pentanoil)-4-benzoilamino-pirrolidina- 2-carboxílico (H-Leu (2S, 4R) - 4Amp (benzoil)-OH).

[00089] Composto 9: ácido (2S, 4R) 1-(2-amino-3-fenil-propionil)-4-benzoilamino-pirrolidina- carboxílico (H-Phe- (2S, 4R)-4Amp (benzoil)-OH).

[00090] Composto 10: ácido (2S, 4R) 1-(2-amino-acetil)-4-(4-hidróxi-benzoilamino)-pirrolidina-2-carboxílico (H-Gly- (2S, 4R) - 4Amp (4-hidroxibenzoil)-OH).

[00091] Composto 11: ácido (2S, 4S) 1-(2-amino-acetil)-4-(4-metóxi-benzoilamino)-pirrolidina-2-carboxílico (H-Gly-(2S, 4S)-4Amp (4-metoxibenzoil)-OH).

[00092] Composto 12: ácido (2S, 4S) 1-(2-amino-acetil)-4-(4-metil-benzoilamino)-pirrolidina-2-carboxílico (H-Gly-(2S, 4S)-4Amp(4-metilbenzoil)-OH).

[00093] Composto 13: ácido (2S, 4S) 1-(2-amino-acetil)-4-(4-nitro-benzoilamino)-pirrolidina-2-carboxílico (H-Gly- (2S, 4S) - 4Amp (4-nitrobenzoil) -OH)

[00094] Composto 14: ácido (2S, 4S) 1-(2-amino-acetil)-4-benzoilamino-pirrolidina-2-carboxílico (H-Gly- (2S, 4S) - 4Amp (benzoil)-OH)

[00095] Composto 15: ácido (2S4S) 1-(2-amino-4-carbóxi-butiril)-4-benzoilamino-piperidina-2-carboxílico (H-Glu-(2S4S)-4Ampi(benzoil)-OH).

[00096] Composto 16: ácido (2S4S) 1-(2-amino-4-metil-pentanoil)-4-benzoilamino-piperidina-2-carboxílico (H-Leu-(2S4S)-4Ampi(benzoil)-OH).

[00097] Composto 17: ácido (2S4S) 4-benzoilamino-1-(2,6-diaminohexanoil)-piperidina-2-carboxílico (H-Lys-(2S4S)-4Ampi(benzoil)-OH).

[00098] Composto 18: ácido (2S4S) 1-(2-amino-acetil)-4-benzoilamino-piperidina-2-carboxílico (H-Gly- (2S4S)-4Ampi (benzoil)-OH).

[00099] Composto 19: ácido (2S4S) 1-(3-amino-propionil)-4-benzoilamino-piperidina-2- carboxílico (H-Ala (2S4S)-4Ampi (benzoil)-OH).

[000100] Composto 20: ácido (2S4S) 1-[2-amino-3-(1H-indol-3-il)-propionil]-4-benzoilamino-piperidina-2-carboxílico (H-Trp-(2S4S)-4Ampi(benzoil)-OH).

[000101] Composto 21: ácido (2S4S) 1-(2-amino-3-fenil-propionil)-4-benzoilamino-piperidina-2-carboxílico (H-Phe-(2S4S)-4Ampi(benzoil)-OH).

[000102] Composto 22: ácido 1-(2-amino-4-carbóxi-butirol)-3-benzoil-imidazolidina-2-carboxílico (H-Glu-Ica(benzoil)-OH).

[000103] Composto 23: ácido 4-(2-amino-acetilamino)-1-benzoil-piperidina-4-carboxílico (H-Gly-Pip(benzoil)-OH).

[000104] Composto 24: ácido 3-(2-amino-acetilamino)-5-(4-metilbenzoilamino)-benzóico (H-Gly-Damba(4-metilbenzoil)-OH).

[000105] Composto 25: ácido 3-(2-amino-3-carbamoil-

propionilamino)-5-benzoilamino-benzóico (H-Asn-Damba(benzoil)-OH).

[000106] Composto 26: ácido 3-(2-amino-acetilamino)-5-benzoilamino-benzóico (H-Gly-Damba(benzoil)-OH).

[000107] Composto 27: ácido (2S, 4R) 3-[(4-benzoilamino-pirrolidina-2-carbonil)-amino]-propiónico ((2S4R) H-4Amp (benzoil)-betaAla-OH).

[000108] Composto 28: ácido (2S, 4R) {[4-(4-nitro-benzoilamino)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-acético ((2S4R)H-4Amp(4-nitrobenzoil)-Gly-OH).

[000109] Composto 29: ácido (2S, 4R) {[4-(4-metóxi-benzoilamino)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-acético ((2S4R)H-4Amp(4-metoxibenzoil)-Gly-OH).

[000110] Composto 30: ácido (2S, 4R) 2-{[4-(4-metil-benzoilamino)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-acético ((2S4R)H-4Amp(toluoil)-Gly-OH).

[000111] Composto 31: ácido (2S, 4R) 2-[(4-benzoilamino-pirrolidina-2-carbonil)-amino]-3-fenil-propiónico ((2S4R)H-4Amp(benzoil)-Phe-OH).

[000112] Composto 32: ácido (2S, 4R) 2-[(4-benzoilamino-pirrolidina-2-carbonil)-amino]-4-metil-pentanóico ((2S4R)H-4Amp(benzoil)-Leu-OH).

[000113] Composto 33: ácido (2S, 4R) 4-benzoilamino-pirrolidina-2-carboxílico (5-amino-1-formil-pentil)amida ((2S4R)H-4Amp(benzoil)-Lys-OH).

[000114] Composto 34: ácido (2S, 4R) 2-[(4-benzoilamino-pirrolidina-2-carbonil)-amino]-succinâmico ((2S4R)H-4Amp(benzoil)-Asn-OH).

[000115] Composto 35: ácido (2S, 4S) [(4-benzoilamino-pirrolidina-2-carbonil)-amino]-acético ((2S4S) H-4Amp (benzoil)-Gly-OH).

[000116] Composto 36: ácido (2S, 4S) [(4-(4-metóxi-benzoilamino)-pirrolidina-2-carbonil)-amino]-acético ((2S4S)H-4Amp(4-metoxibenzoil)-Gly-OH).

[000117] Composto 37: ácido (2S, 4S) [(4-(4-nitro-benzoilamino)-

pirrolidina-2-carbonil)-amino]-acético ((2S,4S)-4-((4-nitrobenzoyl)amino)-2-oxopiperidine-5-carboxylic acid (H-4Amp(4-nitrobenzoyl)-Gly-OH).

[000118] Composto 38: ácido (2S, 4S) [(4-(4-metil-benzoylamino)-pirrolidina-2-carbonil)-amino]-acético ((2S,4S)-4-((4-methylbenzoyl)amino)-2-oxopiperidine-5-carboxylic acid (H-4Amp(toluoyl)-Gly-OH).

[000119] Composto 39: ácido [2-amino-3-(4-benzoylamino-fenil)-propionilamino]-acético (H-4AmF(benzoyl)-Gly-OH).

[000120] Composto 40: ácido [2-amino-3-(4-(4-metóxi-benzoylamino-fenil)-propionilamino)-acético (H-4AmF(4-metoxibenzoyl)-Gly-OH).

[000121] Composto 41: ácido [2-amino-3-(4-(4-nitro-benzoylamino-fenil)-propionilamino)-acético (H-4AmF(4-nitrobenzoyl)-Gly-OH).

[000122] Composto 42: ácido [2-amino-3-(4-(4-metil-benzoylamino-fenil)-propionilamino)-acético (H-4AmF (toluoyl)-Gly-OH).

[000123] Composto 43: ácido [(1-benzoyl-imidazolidina-2-carbonil)-amino]-acético (H-Ica(benzoyl)-Gly-OH).

[000124] Composto 44: ácido {[1-(4-nitro-benzoyl)-imidazolidina-2-carbonil]-amino}acético (H-Ica (4-nitrobenzoyl)-Gly-OH).

[000125] Composto 45: ácido (2S, 4S) {[4-benzoylamino-piperidina-2-carbonil]-amino}-acético ((2S,4S)-4-((4-benzoylamino)piperidine-2-carboxylic acid (H-4Ampi (benzoyl)-Gly-OH).

[000126] Composto 46: ácido (2S, 4S) {[4-benzoylamino-piperidina-2-carbonil]-amino}-propionico ((2S,4S)-4-((4-benzoylamino)piperidine-2-carboxylic acid (H-4Ampi (benzoyl)-betaAla-OH).

[000127] Composto 47: ácido [(4-amino-1-benzoyl-piperidina-4-carbonil)-amino]-acético (H-Pip (benzoyl)-Gly-OH).

[000128] Composto 48: ácido (3-amino-5-benzoylamino-benzoylamino)-acético (H-Damba (benzoyl)-Gly-OH).

[000129] Composto 49: ácido (3-amino-5-(4-metóxi-benzoylamino)-benzoylamino)-acético (H-Damba (4-metóxi-benzoyl)-Gly-OH).

[000130] Composto 50: ácido (3-amino-5-(4-metil-benzoylamino)-benzoylamino)-acético (H-Damba (toluoyl)-Gly-OH).

[000131] Composto 51: ácido (3,5-diamino-benzoylamino)-acético (H-Damba-Gly-OH).

- [000132] Composto 52: ácido (2S, 4R) 4-benzoilamino-1-(2-hidróxi-acetil)-pirrolidina-2-carboxílico (HAA-(2S, 4R) 4-Amp (benzoil)-OH).
- [000133] Composto 53: ácido 4-benzoilamino-1-(2-hidróxi-acetilamino)-ciclo-hexanocarboxílico (HAA-Pip (benzoil)-OH).
- [000134] Composto 54: ácido 3-benzoilamino-5-(2-hidróxi-acetilamino)-benzóico (HAA- Damba (benzoil)-OH).
- [000135] Composto 55: ácido (2S, 4S) 4-benzoilamino-1-(2-hidróxi-acetil)-piperidina-2-carboxílico (HAA-(2S4S)4-Ampi(benzoil)-OH).
- [000136] Composto 56: amida de ácido 1-benzoil-3-(2-hidróxi-acetil)-imidazolidina-2-carboxílico (HAA-Ica(benzoil)-NH₂).
- [000137] Composto 57: ácido 1-benzoil-3-(2-hidróxi-acetil)-imidazolidina-2-carboxílico (HAA-Ica (benzoil)-OH).
- [000138] Composto 58: ácido 3 - (4-benzoilamino-fenil)-2-(2-hidróxi-acetilamino)-propiónico (HAA-4AmF (benzoil)-OH).
- [000139] Composto 59: N-{4-[2-Carbamoil-2-(2-hidróxi-acetilamino)-etil]-fenil}-benzamida (HAA-4AmF (benzoil)- NH₂).
- [000140] Composto 60: ácido (2S, 4R) 4-benzoilamino-1-(2-mercapto-acetil)-pirrolidina-2-carboxílico (THAA-(2S4R)-4Amp(benzoil)-OH).
- [000141] Composto 61: ácido (2S, 4S) 4-benzoilamino-1-(2-mercapto-acetil)-piperidina-2-carboxílico (THAA-(2S4S)-4Ampi(benzoil)-OH).
- [000142] Composto 62: ácido (2S, 4S) 1-(2-amino-acetil)-4-benzoilamino-piperidina-2-carboxílico (H-Gly-(2S4S)-4Ampi(benzoil)-OH).
- [000143] Composto 63: ácido (2S, 4S) [(4-benzoilamino-piperidina-2-carbonil)-amino]-acético ((2S4S)H-4Ampi(benzoil)-Gly-OH).
- [000144] Composto 64: (2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4-benzamidopirrolidina-2-carboxamida.
- [000145] Composto 65: (2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4-benzamido-N-

metilpirrolidina-2-carboxamida.

[000146] Composto 66: (2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4-benzamido-N-etilpirrolidina-2-carboxamida.

[000147] Composto 67: (2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4-benzamido-N-isopropilpirrolidina-2-carboxamida.

[000148] Composto 68: (2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4-benzamido-N-ciclopropilpirrolidina-2-carboxamida.

[000149] Composto 69: (2S, 4R) 4-benzamido-1-(2-(terc-butoxicarbonilamino)acetil)pirrolidina-2-carboxamida.

[000150] Composto 70: (2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4-benzamido-N-(pentan-3-il)pirrolidina-2-carboxamida.

[000151] Composto 71: (2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4-benzamido-N-ciclopentilpirrolidina-2-carboxamida.

[000152] Composto 72: (2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4-benzamido-N-isobutilpirrolidina-2-carboxamida.

[000153] Composto 73: (2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4-benzamido-N-ciclobutilpirrolidina-2-carboxamida.

[000154] Composto 74: (2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4-benzamido-N-terc-butilpirrolidina-2-carboxamida.

[000155] Composto 75: (2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4-benzamido-N-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)pirrolidina-2-carboxamida.

[000156] Composto 76: (2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4-benzamido-N-((R)-3-metilbutan-2-il)pirrolidina-2-carboxamida.

[000157] Composto 77: (2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4-benzamido-N-((R)-3,3-dimetilbutan-2-il)pirrolidina-2-carboxamida.

[000158] Composto 78: (2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4-benzamido-N-fenilpirrolidina-2-carboxamida.

[000159] Composto 79: (2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4-benzamido-N-((R)-tetra-hidrofuran-3-il)pirrolidina-2-carboxamida.

[000160] Composto 80: ácido (2S, 4R) 1-(2-acetamidoacetil)-4-

benzamidopirrolidina-2-carboxílico.

[000161] Composto 81: ácido (2S, 4R) 4-benzamido-1-(2-(metilamino)acetil)-pirrolidina-2-carboxílico.

[000162] Composto 82: ácido (2S, 4R) 4-benzamido-1-(2-(2,2,2-trifluoroacetamido)acetil)pirrolidina-2-carboxílico.

[000163] Composto 83: ácido (2S, 4R) 4-benzamido-1-(2-(terc-butoxicarbonilamino)acetil) pirrolidina-2-carboxílico.

[000164] Composto 84: ácido (2S, 4R) 4-benzamido-1-(2-(dimetilamino)acetil)pirrolidina-2- carboxílico.

[000165] Composto 85: ácido (2S, 4R) 4-benzamido-1-(2-formamidoacetil)pirrolidina-2-carboxílico.

[000166] Composto 86: ácido (2S, 4R) 4-benzamido-1-(1H-imidazol-2-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico.

[000167] Composto 87: ácido (2S, 4R) 4-benzamido-1-(1H-pirazol-5-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico.

[000168] Composto 88: ácido (2S, 4R) 4-benzamido-1-(1H-imidazol-5-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico.

[000169] Composto 89: ácido (2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4-(picolinamido)pirrolidina-2-carboxílico.

[000170] Composto 90: ácido (2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4-(nicotinamido)pirrolidina-2-carboxílico.

[000171] Composto 91: ácido (2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4-(isonicotinamido)pirrolidina-2-carboxílico.

[000172] Composto 92: ácido (2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4-(pirimidina-5-carboxamido)pirrolidina-2-carboxílico.

[000173] Composto 93: ácido (2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4-(2-fluorobenzamido) pirrolidina-2-carboxílico.

[000174] Composto 94: ácido (2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4-(3-fluorobenzamido) pirrolidina-2-carboxílico.

[000175] Composto 95: ácido (2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4-(4-

fluorobenzamido) pirrolidina-2-carboxílico.

[000176] Composto 96: ácido (2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4-(2-metilbenzamido) pirrolidina-2-carboxílico.

[000177] Composto 97: ácido (2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4-(3-metilbenzamido) pirrolidina-2-carboxílico.

[000178] Composto 98: ácido (2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4-(4-metilbenzamido) pirrolidina-2-carboxílico.

[000179] Composto 99: ácido (2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4-(4-metoxibenzamido) pirrolidina-2-carboxílico.

[000180] Composto 100: ácido (2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4-(3-metoxibenzamido) pirrolidina-2-carboxílico.

[000181] Composto 101: ácido (2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4 (4-hidroxibenzamido) pirrolidina-2-carboxílico.

[000182] Composto 102: ácido (2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4- (3-hidroxibenzamido) pirrolidina-2-carboxílico.

[000183] Composto 103: ácido (2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4-(2-fenilacetamido) pirrolidina-2-carboxílico.

[000184] Composto 104: ácido (2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4-(2-oxo-2-feniletilamino)pirrolidina-2-carboxílico.

[000185] Composto 105: ácido (2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4-(fenilamino)pirrolidina-2-carboxílico.

[000186] Composto 106: ácido (2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4-(benzilamino)pirrolidina-2-carboxílico.

[000187] Composto 107: ácido (2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4-(fenilsulfonamido)pirrolidina-2- carboxílico.

[000188] Composto 108: N-((3R, 5S)1-(2-aminoacetil)-5-(1H-tetrazol-5-il)pirrolidin-3-il)benzamida.

[000189] Composto 109: N-((3R, 5S)1-(2-aminoacetil)-5-(1H-tetrazol-2-il)pirrolidin-3-il)benzamida.

[000190] Composto 110: N-((3R, 5S)1-(2-aminoacetil)-5-(5-metil-1H-

imidazol-2-il)pirrolidin-3-il)benzamida.

[000191] Composto 111: N-((3R, 5S)1-(2-aminoacetil)-5-(5-isopropil-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-3-yl)benzamida.

[000192] Composto 112: N-((3R, 5S)1-(2-aminoacetil)-5-(oxazol-2-il)pirrolidin-3-il)benzamida.

[000193] Composto 113: N-((3R, 5S)1-(2-aminoacetil)-5-(5-isopropiloxazol-2-il)pirrolidin-3-il)benzamida.

[000194] Composto 114: N-((3R, 5S)1-(2-aminoacetil)-5-(5-metiloxazol-2-il)pirrolidin-3-il)benzamida.

[000195] Composto 115: N-((3R, 5S)1-(2-aminoacetil)-5-(4-metiloxazol-2-il)pirrolidin-3-il)benzamida.

[000196] Composto 116: N-((3R, 5S)1-(2-aminoacetil)-5-(1H-pirazol-5-il)pirrolidin-3-il)benzamida.

[000197] Composto 117: N-((3R, 5S)1-(2-aminoacetil)-5-(3-isopropil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-3-il)benzamida.

[000198] Composto 118: N-((3R, 5S)1-(2-aminoacetil)-5-(3-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-3-il)benzamida.

[000199] Composto 119: N-((3R, 5S)1-(2-aminoacetil)-5-(1H-1,2,4-triazol-5-il)pirrolidin-3-il)benzamida.

[000200] Composto 120: N-((3R, 5S)1-(2-aminoacetil)-5-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)pirrolidin-3-il)benzamida.

[000201] Composto 121: N-((3R, 5S)1-(2-aminoacetil)-5-(3-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)pirrolidin-3-il)benzamida.

[000202] Composto 122: N-((3R, 5S)1-(2-aminoacetil)-5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-3-il)benzamida.

[000203] Composto 123: N-((3R, 5S)1-(2-aminoacetil)-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-3-il)benzamida.

[000204] Composto 124: ácido (2S, 4R) 4-benzamido-1-(2-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)acetil)pirrolidina-2-carboxílico.

[000205] Composto 125: ácido (2S, 4R) 1-(2-(1H-imidazol-2-

ilamino)acetil)-4-benzamidopirrolidina-2-carboxílico.

[000206] Composto 126: ácido (2S, 4R) 1-(2-(1H-pirazol-5-ilamino)acetil)-4-benzamidopirrolidina-2-carboxílico.

[000207] Composto 127: ácido (2S, 4R) 4-benzamido-1-(2-(piridin-2-ilamino)acetil) pirrolidina-2-carboxílico.

[000208] Composto 128: ácido (2S, 4R) 4-benzamido-1-(2-(pirimidin-4-ilamino)acetil) pirrolidina-2-carboxílico.

[000209] Composto 129: ácido (2S, 4R) 4-benzamido-1-(2-(pirimidin-2-ilamino)acetil) pirrolidina-2-carboxílico.

[000210] Composto 130: ácido (2S, 4R) 1-(2-(1H-imidazol-4-ilamino)acetil)-4-benzamidopirrolidina-2-carboxílico.

[000211] Composto 131: ácido (2S, 4R) 4-benzamido-1-(2-(3-fenilureído)acetil)pirrolidina-2-carboxílico.

[000212] Composto 132: ácido (2S, 4R) 4-benzamido-1-(2-(3-metilureído)acetil) pirrolidina-2-carboxílico.

[000213] Composto 133: ácido (2S, 4R) 4-benzamido-1-(2-(3-isopropilureído)acetil) pirrolidina-2-carboxílico.

[000214] Composto 134: ácido (2S, 4R) 4-benzamido-1-(2-(metilsulfonamido)acetil) pirrolidina-2-carboxílico.

[000215] Composto 135: ácido (2S, 4R) 4-benzamido-1-(2-(fenilsulfonamido)acetil) pirrolidina-2-carboxílico.

[000216] Composto 136: ácido (2S, 4R) 4-benzamido-1-(2-(1-metiletilsulfonamido)acetil)pirrolidina-2-carboxílico.

[000217] Composto 137: ácido (2S, 4R) 4-benzamido-1-(2-(etilsulfonamido)acetil)pirrolidina-2-carboxílico.

[000218] Composto 138: ácido (2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4-(4-feniloxazol-2-il) pirrolidina-2-carboxílico.

[000219] Composto 139: ácido (2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4-(5-feniloxazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico.

[000220] Composto 140: ácido (2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4-(5-fenil-

1H-imidazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico.

[000221] Composto 141: ácido (2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico.

[000222] Composto 142: (2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4-benzamido-N-(furan-3-il)pirrolidina-2-carboxamida.

[000223] Composto 143: (2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4-benzamido-N-(piperidin-4-il)pirrolidina-2-carboxamida.

[000224] Composto 144: ácido (2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4-benzamido-N-(oxazol-4-il)pirrolidina-2-carboxamida.

[000225] Composto 145: (2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4-benzamido-N-(isoxazol-4-il)pirrolidina-2-carboxamida.

[000226] Composto 146: (2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4-benzamido-N-(oxazol-2-il)pirrolidina-2-carboxamida.

[000227] Composto 147: (2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4-benzamido-N-benzilpirrolidina-2-carboxamida.

[000228] Composto 148: (2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4-benzamido-N-(piridin-4-ilmetil)pirrolidina-2-carboxamida.

[000229] Composto 149: (2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4-benzamido-N-(piridin-4-il)pirrolidina-2-carboxamida.

[000230] Composto 150: (2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4-benzamido-N-(piridin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida.

[000231] Composto 151: (2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4-benzamido-N-(piridin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida.

[000232] Os ensinamentos atuais igualmente abrangem isômeros e/ou enantiômeros dos compostos listados acima (por exemplo, 2S4S, 2S4R, 2R4R, 2R4S, 3S5S, 3S5R, 3R5R, 3R5S), assim como seus sais, ésteres, hidratos, e pró-fármacos.

[000233] Sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos dos ensinamentos atuais que têm uma porção acídica podem ser formados usando bases orgânicas e inorgânicas. Os sais apropriados formados

com bases incluem sais de metal, tais como sais de metal alcalino ou alcalino-terresos, por exemplo, sódio, potássio, ou sais de magnésio; os sais de amônia e sais de amina orgânica, tais como aqueles formados com morfolina, tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, mono, di- ou trialkilamina inferior (por exemplo, etil-terc-butil-, dietil-, diisopropil-, trietil-, tributil- ou dimetilpropilamina), ou mono-, di-, ou tri-hidróxi alkilamina inferior (por exemplo, mono-, di- ou trietanolamina). Os sais internos também podem ser formados. Similarmente, quando um composto dos ensinamentos atuais contém uma porção básica, os sais podem ser formados usando ácidos orgânicos e inorgânicos. Por exemplo, os sais podem ser formados dos seguintes ácidos: acético, propiônico, láctico, cítrico, tartárico, succínico, fumárico, maléico, malônico, mandéico, málico, ftálico, clorídrico, bromídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, metanossulfônico, naftalenossulfônico, benzenossulfônico, toluenossulfônico, e camforsulfônico assim como outros ácidos farmaceuticamente conhecidos. Os sais de adição de aminoácido podem igualmente ser formados com aminoácidos tais como lisine, glicina, ou fenilalanina.

[000234] Os ensinamentos atuais igualmente incluem pró-fármacos dos compostos descritos aqui. Como usado aqui, "pró-fármaco" refere-se a uma porção que produza, gere ou libere um composto dos ensinamentos atuais quando administrado a um indivíduo mamífero. Os pró-fármacos podem ser preparados modificando os grupos funcionais atuais nos compostos de tal maneira que as modificações são clivadas, ou por manipulação de rotina ou *in vivo*, dos compostos de origem. Os exemplos dos pró-fármacos incluem compostos dos ensinamentos atuais como descritos aqui que contêm uma ou mais porções moleculares adicionadas a uma hidroxila, amino, sulfidril, ou grupo carboxila do composto, e que quando administrados a um indivíduo mamífero, são clivados *in vivo* para formar a hidroxila livre,

amino, sulfidril, ou grupo carboxila, respectivamente. Os exemplos dos pró-fármacos incluem, mas não são limitados a, derivados de acetato, formiato e benzoato do álcool e aminas funcionais nos compostos dos ensinamentos atuais. Os exemplos de pró-fármacos preferidos incluem pró-fármacos de oxazolidinona ou imidazolidinona. Os pró-fármacos de éster são formados preferivelmente com mais baixos álcoois, tais como os álcoois C₁₋₆. A preparação e o uso dos pró-fármacos são discutidos em T. Higuchi e V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 of A.C.S. Symposium Series, e em *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

[000235] Em um aspecto adicional, os ensinamentos atuais fornecem derivados dos compostos, e mais particularmente formas protegidas dos compostos. Como meio de exemplo, os compostos podem ser protegidos em N- e/ou C-terminal, e/ou em cadeia lateral de aminoácido (naqueles compostos onde R¹ é uma cadeia lateral de aminoácido). Os exemplos de grupos de proteção incluem tBu, Boc, Fmoc, Fm, Benzila, Dde e Z e igualmente incluem os compostos quando acoplados a uma fase contínua, por exemplo quando foram feitos pela síntese da fase contínua.

C: Composições Farmacêuticas

[000236] Os compostos dos ensinamentos atuais podem servir como medicamento em sua forma pura ou como composições farmacêuticas, que podem ser administradas através de qualquer método aceitável conhecido na técnica, único ou em combinação. As composições farmacêuticas de acordo com os ensinamentos atuais podem compreender um composto dos ensinamentos atuais na adição de mistura com um ou mais portador, diluente, veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável. Tais composições podem ser formuladas à administração oral (incluindo a cavidade bucal ou sublingual) ou pela administração

parenteral (incluindo administração intravenosa (i.v.), subcutânea (s.c), intramuscular (i.m.), intraperitoneal (i.p.)). Outras vias de administração incluem a administração epidural, retal, intranasal ou cutânea ou pela inalação pulmonar. Especialmente as formulações preferidas fornecem a liberação sustentada dos compostos dos ensinamentos atuais. As composições são preferivelmente sob a forma de formulações sólidas ou líquidas e os métodos para sua preparação são descritos geralmente em "Remington's Pharmaceutical Sciences", 17th Ed., Alfonso R. Gennaro (Ed.), Marca Publishing Company, Easton, PA, EUA, 1985.

[000237] Tais composições contêm geralmente uma quantidade eficaz de um ou mais compostos ativos dos ensinamentos atuais, junto com um portador apropriado a fim de fornecer a dosagem em uma forma compatível com a via de administração selecionada. Preferivelmente, o portador está na forma de um veículo, um diluente, um agente de tamponamento, um agente de ajuste de tonicidade, um preservativo e estabilizadores. Os excipientes que constituem o portador devem ser compatíveis com os ingredientes farmacêuticamente ativos e são preferivelmente capazes de estabilizar os compostos sem ser deletérios ao indivíduo que está sendo tratado.

[000238] Uma forma de formulação liberada de repor ou sustentar pode ser usada de modo que as quantidades terapeuticamente eficazes da preparação sejam liberadas na circulação sanguínea sobre muitas horas ou dias que seguem a administração do composto ou composição, por exemplo, pela injeção ou deposição transdérmica. As formulações apropriadas para a liberação sustentada incluem polímeros biodegradáveis, tais como ácido L-láctico, ácido D-láctico, ácido DL-láctico, glicolídeo, ácido glicólico, e isômeros disso. Similarmente, o portador ou o diluente pode incluir qualquer material liberado sustentado conhecido na técnica, tal como monoestearato de glicerila ou o diestearato de glicerila, sozinho ou misturado com uma cera.

[000239] Outras formulações liberadas sustentadas podem incluir, mas não são limitadas a, formulações que incluem pelo menos um dos compostos divulgados combinados nisto com lipossomos, microesferas, emulsões ou micelles e estabilizadores líquidos.

[000240] As doses dos compostos e das composições dos ensinamentos atuais requerem para os efeitos terapêuticos desejados e dependerão da potência do composto, da composição particular usada e da via de administração selecionada. Os compostos serão administrados tipicamente na faixa de 0,001 g a 10 g por paciente por dia. Por exemplo, os compostos podem ser administrados na faixa de aproximadamente 1 mg a cerca de 1000 mg por paciente por dia, de aproximadamente 10 mg a cerca de 100 mg por paciente por dia, ou cerca de 50 mg por paciente por dia.

[000241] O regime de dose mais apropriado pode melhor ser determinado por um médico com experiência, para cada paciente individualmente. O ótimo regime de dose com os compostos e as composições farmacêuticas de acordo com os ensinamentos atuais, depende dos fatores tais como a doença ou a desordem particular que estão sendo tratados, o efeito desejado, e a idade, o peso ou o índice de massa corporal, e as condições físicas gerais do paciente. A administração pode ser conduzida em uma forma de dosagem única para aliviar sintomas agudos ou como uma terapia contínua sob a forma das doses múltiplas sobre o tempo. Alternativamente, os sistemas contínuos da infusão ou formulações de depósito liberadas lentas podem ser empregados. Dois ou mais compostos ou composições farmacêuticas de acordo com os ensinamentos atuais podem ser coadministrados simultaneamente ou sequencialmente em qualquer ordem. Em adição, os compostos e as composições podem ser administrados em uma maneira similar para finalidades profiláticas. Finalmente, o melhor regime de dosagem será decidido pelo médico de plantão para cada paciente individualmente.

D. Usos Terapêuticos

[000242] Os compostos de acordo com os ensinamentos atuais, podem facilitar e/ou manter a comunicação intercelular negociada por junções de abertura. Em um aspecto, os compostos de acordo com os ensinamentos atuais alvejam as mesmas células alvejadas por AAP, AAP10, HP5, e/ou por análogos funcionais das mesmas, isto é os compostos são capazes de modular a função destas células agonizando ou antagonizando a função de AAP, AAP10, HP5, e/ou análogos funcionais dos mesmos. O escopo dos ensinamentos atuais, entretanto, não é limitado aos compostos que têm propriedades agonísticas ou antagonísticas específicas de AAP. Os ensinamentos atuais igualmente relacionam-se à preparação e ao uso de composições farmacêuticas para o tratamento das patologias que podem ser associadas com uma comunicação de junção de abertura intercelular danificada e métodos para usar estas composições, por exemplo, como divulgado em WO 02/077017 "New Medical Uses of Intercellular Communication Facilitating Compounds".

[000243] O presente igualmente fornece métodos de tratar um indivíduo tendo, ou impedindo que um indivíduo em risco se torne, uma circunstância associada com GJIC danificado (por exemplo, arritmia cardíaca ou osteoporose) compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de alguns dos compostos dos ensinamentos atuais. Os indivíduos que podem ser tratados usando compostos de acordo com os ensinamentos atuais incluem, mas não são limitados a, animais, preferivelmente mamíferos, por exemplo, roedores (que incluem camundongos, ratos, hamster, e *lagomorphs*, tais como coelhos), cães, porcos, cabras (geralmente algum animal doméstico), e primatas. Em um aspecto preferido, o indivíduo é ser humano.

[000244] Os exemplos das circunstâncias que podem ser tratadas ou impedidas para usar compostos dos ensinamentos atuais incluem, mas

não são limitados a, doença cardiovascular; osteoporose; inflamação do epitélio da via aérea; desordens do tecido alveolar; incontinência da bexiga; audição danificada (por exemplo, devido às doenças da cóclea); lesões endoteliais; diabetes (Tipo I ou Tipo II) e complicações diabéticas (incluindo a retinopatia diabética e neuropatia diabética); arteroesclerose; condições relacionadas ao CNS; apreensões; isquemia (por exemplo, isquemia do sistema nervoso central, da medula espinhal, do cérebro ou da haste do cérebro); desordens dentais do tecido (que incluem a doença periodontal); doenças do rim; manifestações hematológicas (por exemplo, anemia, leucopenia, trombocitopenia, e pancitopenia, especialmente seguindo tratamento com compostos citostáticos ou terapia da irradiação); traumatismo resultante das feridas (por exemplo, feridas superficiais e feridas profundas); fratura de osso; disfunção erétil; incontinência da bexiga urinária; dor neuropática; inflamação subcrônica e crônica; câncer; falha de transplante da medula e da célula de haste; circunstâncias que se levantam durante a transplantação das células e dos tecidos ou durante procedimentos médicos tais como a cirurgia; circunstâncias causadas por um excesso de espécie reativa do oxigênio e/ou de radical livre e/ou óxido nítrico; doenças ou desordens da gravidez (por exemplo, pré-eclampsia e trabalho prematuro); infertilidade feminina; e infarto. Os compostos de acordo com os ensinamentos atuais podem igualmente ser usados para induzir o trabalho (por exemplo, facilitando o efeito de oxitocina na contração do útero).

[000245] Em um aspecto preferido, os ensinamentos atuais fornecem um composto antiarrítmico farmacologicamente ativo para o tratamento ou a prevenção das arritmias e complicações trombóticas que levantam-se durante desordens cardiovasculares, tais como a doença cardíaca isquêmica aguda (por exemplo, angina pectoris estável, angina pectoris instável, infarto do miocárdio agudo), parada cardíaca congestiva (por exemplo, sistólicas, diastólicas, parada

cardíaca de rendimento elevado, a rendimento baixo, no lado direito ou esquerdo), doenças cardíacas congénitas, pulmonar do núcleo, cardiomiopatia, miocarditis, doença cardíaca hipertensiva, durante a revascularização coronária, e similares. Em modalidades específicas, os compostos de acordo com os ensinamentos atuais podem ser usados para tratar e/ou impedir as bradiarritmias (por exemplo, devido à doença no nó da cavidade, nó do AV, pacote His, de filial direita ou esquerda do pacote), e as taquiarritmias associadas com a re-entrada (por exemplo, complexos prematuros atrial, complexos conectivos de AV, complexos prematuros ventriculares, fibrilação atrial, vibração atrial, taquicardia supraventricular paroximal, taquicardia reentrante do nó da cavidade, taquicardia reentrante nodal de AV, e taquicardia ventricular não-sustentada). Além disso, os compostos de acordo com os ensinamentos atuais podem ser úteis no alívio de uma condição patológica onde o retardamento da velocidade da condução é um fator importante, por exemplo, taquicardia ventricular, fibrilação ventricular, e fibrilação atrial. Os compostos de acordo com os ensinamentos atuais podem ser administrados sozinhos ou em combinação com outros compostos antiarrítmicos, tais como agentes de classe III (por exemplo, lidocaína), agentes de classe II (por exemplo, metoprolol ou propranolol), agentes de classe III (por exemplo, amiodarone ou sotalol) ou agentes de classe IV (por exemplo, verapamil).

[000246] Os compostos de acordo com os ensinamentos atuais podem igualmente ser usados para tratar ou impedir uma ou mais arritmias da re-entrada, da cardiomiopatia ventricular da re-entrada (por exemplo, aparecimento durante o infarto miocárdio agudo, o infarto miocárdio crónico, a angina pectoris estável e a angina pectoris instável), a infecciosa ou a automática, fibrilação atrial, alternans do repolarização, taquicardia ventricular monomófica, alternans do T-wave, bradiarritmias, contractibilidade reduzida do tecido cardíaco, trombose, e similares.

[000247] As funções adicionais em que uma comunicação intercelular de abertura-conectiva endotelial foi implicada são o comportamento migratório de células endoteliais após ferimento, angiogênese, crescimento e senescence endotelial e a coordenação de respostas vasomotor (Christ et al. *Braz. J Med Biol. Res.*, 33, 423-429 (2000)). Consequentemente, os compostos de acordo com os ensinamentos atuais podem ser usados para realçar respostas vasculares conduzidas e para melhorar a fonte de sangue durante condições com demanda metabólica aumentada (por exemplo, exercício físico, taquicardia), e durante a isquemia.

[000248] Os compostos de acordo com os ensinamentos atuais podem ser usados ao para citoprotoger um tecido ou órgão de um mamífero na necessidade de tal tratamento,. Citoproteção refere-se à diminuição, impedimento ou alívio dos sintomas associados com o inchamento não desejado da célula. Os tecidos e os órgãos particulares que tirarão proveito do método incluem aqueles confinados ou impactados de outra maneira por uma cápsula fibrosa tal como o coração ou o rim. Igualmente são incluídos os tecidos associados com o osso tal como o cérebro, a medula e a medula espinhal. Os compostos dos ensinamentos atuais podem ser usados para impedir ou tratar ferimento isquêmico nos órgãos de um mamífero com necessidade de tal tratamento, incluindo, por exemplo, do coração, do sistema nervoso central, do rim, do aparelho gastrointestinal, do fígado, dos pulmões, e dos membros.

[000249] Em um outro aspecto, os ensinamentos atuais fornecem o uso dos compostos para tratar ou impedir as manifestações hematológicas que seguem o tratamento com os compostos citostáticos ou a terapia da irradiação. A recuperação danificada da haematopese é observada nos pacientes após o tratamento citostático 5-fluorouracila (5-FU). Isto inclui a ausência de recuperação de contagens de sangue periféricas, incluindo neutropenia severa, anemia severa com

reticulocitopenia e a presença de eritrócitos periféricos anormais e de trombocitopenia severa. Além, 5-8 dobras diminuem a celularidade da medula óssea e do índice hematopoético progenitor (formação de unidades granulomacrofágicas da colônia (CFU-GM), o estouro eritróide de formação de unidade (BFU-E), as unidades de formação colônias misturadas (mistura CFU), e as unidades de formação colônias totais (CFU-C) na medula óssea são observados. (Veja, por exemplo, Montecino-Rodriguez et al., *Blood*, 96, 917-924, (2000); Presley et al., Abstract N° 55, IGJC 2005, Whistler, Canadá (2005)). São incluídos neste aspecto dos ensinamentos atuais o tratamento ou a prevenção das situações clínicas gerais comumente associadas ao pancitopenia iatrogênico.

[000250] Os compostos de acordo com os ensinamentos atuais podem ser usados para tratar ou impedir a osteoporose. Sabe-se que esse GJC é importante na formação do osso. A eficácia dos compostos pode ser avaliada, por exemplo, por um aumento na atividade do osteoblasto em um ensaio padrão da atividade do osteoblasto que meça ou a formação da onda do cálcio e/ou a atividade da fosfatase alcalina de células do osteoblasto na presença dos compostos. A atividade da fosfatase alcalina igualmente pode ser usada para fornecer uma medida da atividade do osteoblasto usando ensaios colorimétricos padrão.

[000251] Preferivelmente, um ou mais dos compostos ou composições farmacêuticas de acordo com os ensinamentos atuais são administrados a um indivíduo na necessidade disso em uma quantidade terapêutica eficaz. Como usado aqui, "uma quantidade terapêuticamente eficaz"; refere-se a uma quantidade que reduz sintomas de uma dada circunstância ou de uma patologia, e preferivelmente que normalize respostas fisiológicas em um indivíduo com a circunstância ou a patologia. A redução dos sintomas ou a

normalização de respostas fisiológicas pode ser determinada utilizando métodos rotineiros na técnica e podem variar com uma dada circunstância ou patologia. Em um aspecto, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais compostos ou composições farmacêuticas é uma quantidade que restaura um parâmetro fisiológico mensurável substancialmente ao mesmo valor (preferivelmente dentro de $\pm 30\%$, mais preferencialmente dentro de $\pm 20\%$, e ainda mais preferencialmente dentro de $\pm 10\%$ do valor) do parâmetro em um indivíduo sem a condição ou a patologia.

[000252] A quantidade eficaz será determinada pela pessoa versada levando em consideração fatores como a potência do fármaco, idade e constituição do paciente, peso corporal, perfil farmacocinético do fármaco, e em geral o fármaco será prescrito para cada paciente ou grupo de pacientes. Entretanto, a quantidade eficaz do composto pode estar pelo menos a um peso corporal de aproximadamente 10 $\mu\text{g/kg/dia}$, tal como pelo menos o peso corporal de aproximadamente 100 $\mu\text{g/kg/dia}$, pelo menos o peso corporal de aproximadamente 300 $\mu\text{g/kg/dia}$, e pelo menos o peso corporal de aproximadamente 1000 $\mu\text{g/kg/dia}$. De um outro lado, a quantidade eficaz do composto ou do dímero pode ser no máximo aproximadamente 100 mg/kg/dia de peso corporal, tal como no máximo aproximadamente 50 mg/kg/dia de peso corporal e no máximo aproximadamente 10 mg/kg/dia de peso corporal. Espera-se que a quantidade eficaz do composto esteja a um peso corporal de aproximadamente 100 $\mu\text{g/kg/dia}$, a um peso corporal previsto de aproximadamente 300 $\mu\text{g/kg/dia}$ ou peso corporal de aproximadamente 1000 $\mu\text{g/kg}$.

E. Ensaio Biológicos

[000253] Os compostos preferidos dos ensinamentos atuais podem mostrar ligação, preferivelmente ligação específica, a um tecido, a uma célula, ou a uma fração de célula em que é referido aqui como um

"teste de ligação do local padrão de AAP". O teste pode detectar e opcionalmente quantificar a ligação de um composto indivíduo, por exemplo, AAP, AAP10, HP5, ou um análogo funcional disso. Em uma modalidade preferida, o composto pode ser um modulador da função de tal tecido, célula, ou fração de célula (isto é o composto agoniza ou antagoniza a função do peptídeo antiarritmico). Em outra modalidade, o composto pode ser um modulador de um receptor para o peptídeo antiarritmico (isto é, o composto é um agonista ou um antagonista do receptor). Os compostos adicionalmente preferidos de acordo com os ensinamentos atuais podem mostrar a boa função como moduladores de uma comunicação conectiva da abertura (por exemplo, como os agonistas ou os antagonistas de AAP). Em um aspecto, os compostos podem funcionar como fármacos antiarrítmicos. Os compostos preferidos do agonista dos ensinamentos atuais podem fornecer uma condutibilidade intracelular (G_j) que seja substancialmente a mesma como, ou sejam maiores do que, o G_j de AAP em que é referido aqui como um "ensaio cardiomiócito padrão". Os compostos antagonista preferidos podem fornecer um G_j que seja menos (por exemplo, pelo menos aproximadamente 10%, ou pelo menos aproximadamente menos de 20%) do que o G_j de AAP e/ou obstruir a habilidade de AAP de normalizar o G_j de uma célula isquêmica, isto é, para retornar substancialmente o G_j aos mesmos valores encontrados em células não-isquêmicas. Os compostos adicionalmente preferidos de acordo com os ensinamentos atuais podem aumentar o tempo a um bloco de AV em um camundongo após a infusão de CaCl_2 , em que é referido aqui como um "ensaio de arritmia induzido por cálcio padrão". Os compostos dos ensinamentos atuais podem impedir a condução cardíaca que retarda na presença de várias formas do estresse metabólico (por exemplo, isquemia, hipoglicemia ou acidez) em que é referido aqui como um "modelo da tira atrial isolada padrão de

estresse metabólico induzido por lenta condução". Os compostos dos ensinamentos atuais podem adicionalmente mostrar diminuições na incidência de arritmias da re-entrada ou no tamanho de uma zona do enfarte observada em que é referido aqui como um "ensaio de re-entrada ventricular padrão".

[000254] Em algumas modalidades, os compostos dos ensinamentos atuais podem exibir uma boa meia-vida de acordo com o que é referido aqui como um "ensaio de estabilidade de plasma *in vitro*". Os compostos que mostram uma boa estabilidade no ensaio têm em uma modalidade uma meia-vida de mais do que aproximadamente 48 horas, ou mais de 24 horas, ou mais de 12 horas, ou mais de 6 horas, ou mais de 3 horas, ou mais de 1 hora, ou mais de 30 minutos, ou mais de 20 minutos, ou mais de 15 minutos, ou mais de 10 minutos, ou mais de 5 minutos, ou mais de 1 minuto. Nestas modalidades, os compostos dos ensinamentos atuais podem mostrar a estabilidade realçada na circulação sanguínea.

[000255] Os ensaios particulares úteis para identificar e opcionalmente determinar a atividade dos compostos dos ensinamentos atuais são adicionalmente descritos abaixo.

1. Ensaio padrão de estabilidade de plasma

[000256] Os ensinamentos atuais fornecem compostos que realçaram a estabilidade *in vitro* ou *in vivo*. Como exemplo, compostos dos ensinamentos atuais que compreendem uma ligação de peptídeo podem ser alquilados ou de outra maneira modificados para estabilizar o composto contra degradação enzimática. Alternativamente ou adicionalmente, os compostos podem compreender um ou mais aminoácidos D. É possível testar se um composto realçou a estabilidade em um ensaio padrão da estabilidade.

[000257] Em um exemplo de um ensaio de estabilidade de plasma *in vitro*, os compostos são incubados em plasma ou soro e amostras são

tomadas em intervalos regulares para análise por HPLC ou LC/MS/MS, para quantificar o teor de composto não-degradado. (Veja, por exemplo, WO 02/077017, a descrição inteira do qual é incorporada por referência aqui). As condições apropriadas (coluna, solvente, gradiente e temperatura) para tal análise são estimadas para assegurar que o pico do composto e os picos do plasma não tenham o mesmo tempo de retenção. Isto é feito por injeções subsequentes de um composto, plasma e uma coinjeção com o composto e o plasma, seguidos pela otimização de parâmetros do método LC até que uma separação satisfatória seja obtida. Uma amostra de plasma de controle sem o composto de peptídeo, tratada da mesma maneira, igualmente é tomada e avaliada. As amostras podem incluir, mas não são limitadas a, um branco, o composto a uma concentração apropriada (por exemplo, 0,1 mg/mL), plasma sem composto, uma ou mais amostras para $t = 0$ e uma ou mais amostras em cada intervalo regular. Preferivelmente, amostras múltiplas são tomadas em paralelo. As concentrações de amostra (altura de pico em mAU ou contagens de íon) são traçadas contra o tempo e adequadas para uma função que descreve uma monocaída exponencial (por exemplo, usando um pacote padrão Excel). Preferivelmente, um composto de acordo com os ensinamentos atuais tem uma meia vida de mais do que aproximadamente 30 minutos (por exemplo, mais do que aproximadamente 1 hora, ou mais do que aproximadamente 3 horas, ou mais do que aproximadamente 6 horas, ou mais do que aproximadamente 12 horas, ou mais do que aproximadamente 24 horas, ou mais do que aproximadamente 48 horas) como determinado usando este ensaio.

[000258] A estabilidade de plasma pode ser examinada *in vivo* usando ensaios padrão. Por exemplo, os compostos podem ser administrados a um mamífero, tal como um camundongo, por injeções de bolo em volumes de aproximadamente 1 ml/kg tanto para dosagem i.v. quanto p.o. Preferivelmente, os compostos são testados paralelamente às

amostras de controle tais como tampão ou um peptídeo antiarrítmico com uma estabilidade conhecida. As amostras de sangue são coletadas em períodos de tempo diferentes (por exemplo, em B.D. 5, 15, 30, 60, 90, 120, 180 e 240 minutos, onde B.D. refere-se a antes da dose). As quantidades de compostos nas amostras podem ser determinadas usando métodos de rotina na arte, tal como LC/MS/MS. Por exemplo, as concentrações de compostos em amostras de plasma podem ser calculadas de uma curva padrão externa cobrindo as faixas de concentração do composto de 1,00 a 1000 nM. As concentrações de plasma contra dados de tempo podem ser usadas para modelagem farmacocinética em WinNonLin 3.5 (Pharsight, Mountain View, CA) usando análise não-compartimentada e os parâmetros resultantes de AUC, Fpo, Clb, t1/2, Cmax e tmax podem ser determinados como é conhecido na técnica.

2. Ensaio padrão de cardiomiócito

[000259] Os compostos dos ensinamentos atuais podem ser testados em um ensaio de cardiomiócito, que meça a função da junção da abertura de células cardíacas após administração dos compostos. Em um exemplo, as células cardíacas são isoladas de um mamífero, tal como corações de uma cobaia, por perfusão com colagenase de acordo com o método de Langendorf. As células são expostas ao composto e avaliadas quanto a GJIC por técnica de "patch clamp" usando métodos conhecidos na técnica. A condutância intercelular (Gj) é calculada usando a Fórmula:

$$G_j = \frac{\Delta I_p}{\Delta U_j} = \frac{I_{p,pulse} - I_{p,rest}}{U_p - U_a} \quad (\text{Equação 1})$$

onde IP,pulso e Ip,rest representam a corrente na célula passiva durante o pulso e antes do pulso respectivamente, e Up e Ua representam a tensão da célula passiva e ativa. A mudança no valor de Gj mediante administração do composto é analisada comparando

as mudanças relativas em G_j. Por exemplo, o G_j relativo como uma função do tempo antes e durante estimulação com composto (por exemplo, a aproximadamente 10⁻⁸ M) pode ser determinado. Preferivelmente, o composto fornece uma G_j que é substancialmente a mesma que a G_j (±10%) de um peptídeo antiarrítmico, tal como AAP, AAP10, HP5 e análogos funcionais do mesmo. Em um exemplo, a célula é uma célula isquêmica e o composto fornece uma G_j que é substancialmente a mesma como aquela de uma célula não-isquêmica (±20%, preferivelmente, ±10%). Detalhes adicionais a respeito de execução de ensaios de cardiomiócito são fornecidos em WO 02/077017.

3. Ensaio padrão de arritmia induzida por cálcio

[000260] Peptídeos apropriados para administração a células cardíacas podem ser identificados em um modelo *in vivo* de arritmias induzidas por cálcio de acordo com o modelo de Lynch et al. (1981) *J Cardiovasc. Pharmacol.* 3:49 - 60, Camundongos machos CD-1 são anestesiados com Cetamina (75 mg/kg) e medetomidina (1 mg/kg) IP. Uma cânula i.v. é introduzida na veia da cauda. Um sinal de ECG da derivação II é registrado continuamente posicionando eletrodos de aço inoxidável de ECG sobre o membro frontal direito e o membro frontal esquerdo. O eletrodo de terra é colocado no membro traseiro direito. O sinal é amplificado e filtrado usando componentes do fisiógrafo Gould e o software de aquisição de dados po-ne-mah. Após um período de equilíbrio de 90 segundos o composto de teste é injetado na veia da cauda (durante 30 segundos). Os camundongos pré-tratados com veículo são testados como animais de controle. O volume de injeção é de 100µl/camundongo de 30g em todas as experiências. Infusão de CaCl₂ (30 mg/mL, 0,1 mL/min/camundongo de 30g, 100 mg/kg/min) é começada 3 minutos após administração IV de fármaco ou veículo (salina 0,9%). O retardo de tempo para o início do bloco de condução

cardíaco é determinado como o tempo do começo da infusão de CaCl_2 até o primeiro evento arritmico ocorrido. O primeiro bloco de condução é definido como o primeiro intervalo RR, maior do que ou igual a 3 vezes um intervalo RR do período do pré-tratamento. O primeiro evento arritmico ocorrido é um bloco AV de segundo grau (falha intermitente da condução de AV caracterizada por uma onda P sem o complexo concomitante de QRS) ou um bloco AS de segundo grau (intervalo RR prolongado e um complexo QRS sem uma onda P precedente). As respostas são expressas com relação ao tempo até o bloco AV de 2º grau ocorrido em camundongos tratados com veículo.

4. Modelo de tira atrial isolada padrão de diminuição de condução induzida por stress metabólico

[000261] Os peptídeos apropriados para administração às células cardíacas podem ser identificados em um modelo *in vitro* como descrito por Haugan et al. (*J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 16, 537-545 (2005)).

[000262] Ratos (300-400 g) são mortos por um golpe agudo no pescoço. O coração é extirpado rapidamente e transferido para um prato pequeno contendo tampão Tyrodes modificado oxigenado 37° contendo (em mM): NaCl 136, KCl 4, MgCl_2 0,8, CaCl_2 1,8 HEPES 5, MES 5, glicose 6, pH 7,3. O átrio esquerdo é dissecado com cuidado e uma amostra de tecido de 2x6 milímetros aproximadamente é retirada do apêndice atrial esquerdo e colocada em uma câmara de tecido (volume de 5 ml) (Steiert Organ Bath, Hugo Sach Electronic, Alemanha). A câmara fica em perfusão em todo o estudo com tampão Tyrodes oxigenado a 37°C a uma taxa de 10 ml/minuto

[000263] Um eletrodo bipolar de estimulação (aço inoxidável revestido de teflon, diâmetro de 75 μM) é colocado em uma extremidade do tecido. Estimulação é efetuada a 1 Hz usando pulsos retangulares no dobro do limiar (duração do estímulo 0,2 ms) liberados por um estimulador (Hugo

Sachs, Tipo 215) através de uma unidade de isolamento (Universal Isolated Stimulator Unit tipo 263, Hugo Sachs, Alemanha).

[000264] Dois microeletrodos separados de irídio puro (World Precision Instruments, impedância da ponta 3,5-4,0 MΩ) são colocados em uma linha ao longo do eixo geométrico longitudinal da preparação para registrar CV atrial. As distâncias do eletrodo de estimulação para o primeiro e segundo microeletrodos são de 1,5-2,0 mm e 3,0-4,0 mm, respectivamente. Cada microeletrodo é conectado a um pré-amplificador do estágio principal (amplificação de 10x os sinais). Os pré-amplificadores são conectados a módulo amplificador de biopotencial que está conectado ao sistema de aquisição de dados por um PLUGSYS Hugo Sachs. Os sinais são filtrados a 1 kHz e amostrados a 10 kHz.

[000265] Depois de um período de equilíbrio de 30 minutos, a regulação a 1 Hz é iniciada. Durante o primeiro período de registro de 20 minutos (período da linha de base), a câmara fica sob perfusão com tampão Tyrodes oxigenado a 37°C, pH 7.3. Os compostos (por exemplo, compostos miméticos de lisina modificados dos ensinamentos presentes, AAP, AAP10 ou controles) são adicionados, então, ao tampão de perfusão para um outro período de 20 minutos (período de pré-tratamento). Depois dos 20 minutos de pré-tratamento, a perfusão é mudada para um tampão Tyrodes não-oxigenado isento de glicose a 37°C, pH 7,3 (com ou sem compostos de interesse) por 40 minutos (período de stress metabólico).

[000266] A mudança na velocidade de condução durante o stress metabólico é comparada a um grupo de controles não-tratados. Em preparações não-tratadas, a condução diminui em 15-45% durante o período de 40 minutos de stress metabólico. Em algumas modalidades, os compostos de acordo com os ensinamentos atuais podem prevenir a redução de condução induzida por stresse

metabólico durante o período de 40 minutos de maneira comparável aos compostos AAP, AAP10, HP5, ou um análogo funcional dos mesmos, isto é, os compostos podem preservar a condução normal durante um episódio de stresse metabólico.

5. Ensaio hematológico

[000267] Os compostos dos ensinamentos atuais podem também ser testados para determinar seus efeitos na aceleração da recuperação em seguida a um stresse induzido por 5-fluorouracil (5-FU) na proliferação da medula óssea. Ratos machos são tratados com 5-FU (75-100 nmol/kg i.p.) por 4 dias. Amostras de sangue são coletadas da ponta da cauda antes do tratamento com 5-FU (Dia 0) e 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28 dias em seguida à primeira dose de 5-FU. As medidas de contagens sanguíneas periféricas (granulócitos, linfócitos, eritrócitos, trombócitos, reticulócitos) e hemoglobina no plasma são feitas. Após a identificação da janela com pancitopenia severa, o estudo é repetido durante o tratamento concomitante com um composto dos ensinamentos atuais.

F. Preparação de compostos exemplares

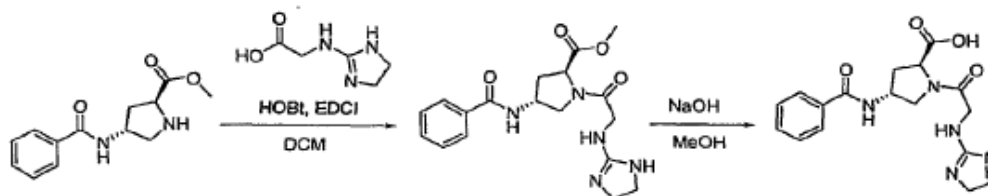
[000268] Os seguintes exemplos não-limitadores são apresentados meramente a fim de ilustrar os ensinamentos atuais. A pessoa versada na técnica compreenderá que há equivalentes numerosos e variações não-exemplificadas, mas ainda fazem parte dos ensinamentos atuais.

[000269] Os compostos miméticos de lisina dos ensinamentos atuais podem ser sintetizados por meio de síntese de fase sólida ou de fase de solução. Neste contexto, referência é feita, entre muitos outros, a Fields *et al.*, "Principles and practice of solid-phase peptide synthesis", Synthetic Peptides (2002, 2ª edição).

[000270] O esquema 1 ilustra uma síntese exemplar de um composto da fórmula III, ácido (2S, 4R)-4--benzamido-1-(2-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)acetil)pirrolidina-2-carboxílico, onde Y' é

NHR³ e R³ não é hidrogênio.

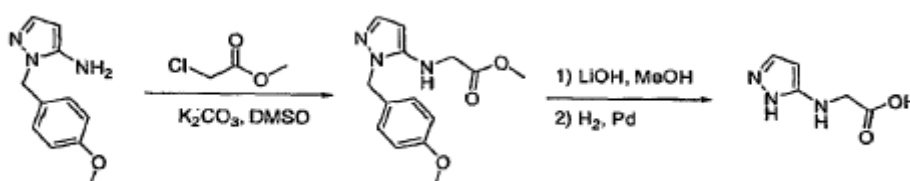
Esquema 1



[000271] Diferentes derivados de aminoácido N-substituídos podem ser usados para sintetizar outros compostos da fórmula III, em que Y' é NHR³ e R³ não é hidrogênio. Por exemplo, 2-cloro-1H-imidazola ou 4-bromo-1H-imidazola pode ser tratado com glicina em água (por exemplo, de acordo com o procedimento determinado em European Journal of Medicinal Chemistry (1989), 24 (6), 623-5) para formar ácido 2-(1H-imidazol-2-ilamino)acético ou ácido 2(1H-imidazol-4-ilamino)acético, respectivamente, que pode então ser usado para sintetizar ácido (2S,4R)-1-(2-(1H-imidazol-2-ilamino)acetil)-4-benzamidopirrolidina-2-carboxílico ou ácido (2S,4R)-1(2-(1H-imidazol-4-ilamino)acetil)-4-benzamidopirrolidina-2-carboxílico de uma maneira similar ao esquema 1. Compostos tais como ácido (2S,4R)-4-benzamido-1-(2-(piridin-2-ilamino)acetil)pirrolidina-2-carboxílico, ácido (2S,4R)-4-benzamido-1-(2-(pirimidin-4-ilamino)acetil)pirrolidina-2-carboxílico e ácido (2S,4R)-4-benzamido-1-(2-(pirimidin-2-ilamino)acetil)pirrolidina-2-carboxílico podem similarmente ser sintetizados de ácido 2-(piridin-2-ilamino)acético, ácido 2-(pirimidin-4-ilamino)acético e ácido 2-(pirimidin-2-ilamino)acético, respectivamente.

[000272] Alternativamente, o derivado de glicina pode ser sintetizado de acordo com o esquema 2:

Esquema 2

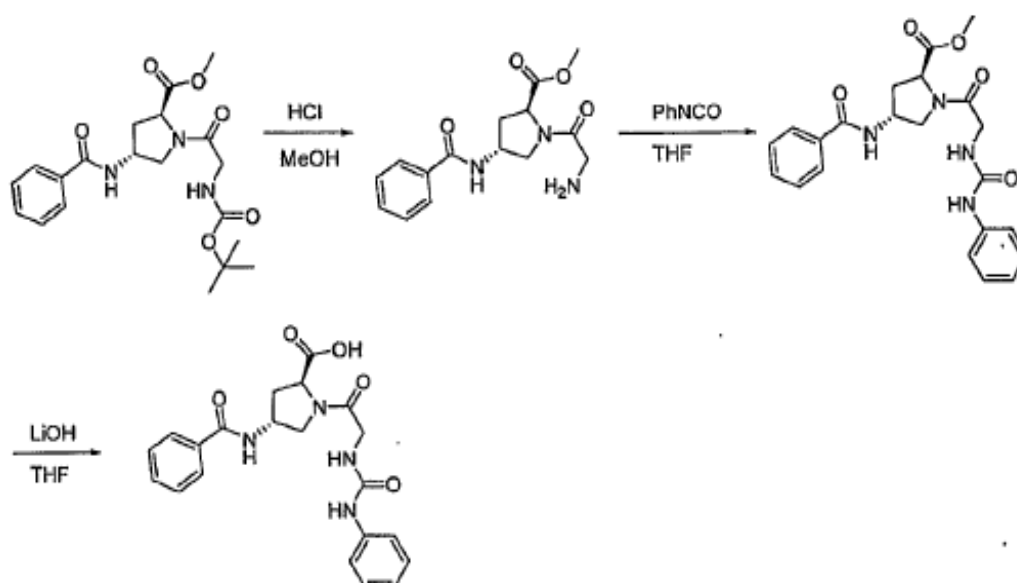


[000273] No exemplo acima, o ácido 2-(1H-pirazol-5-ilamino)acético produzido assim pode ser usado para sintetizar ácido (2S,4R)-1-(2-(1H-pirazol-5-ilamino)acetil)-4-benzamidopirrolidina-2-carboxílico usando o método mostrado no esquema 1.

[000274] Compostos da fórmula IL onde A e R¹ junto com o carbono ao qual eles são ligados formam um heteroaril de 5-20 membros contendo um ou mais átomos de N, O ou S podem ser sintetizados de acordo com o esquema 1 utilizando os materiais de partida de ácido carboxílico apropriados. Por exemplo, ácido (2S,4R)-4-benzamido-1-(1H-imidazola-2-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico, ácido (2S,4R)-4-benzamido-1-(1H-pirazola-5-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico ou ácido (2S,4R)-4-benzamido-1-(1H-imidazola-5-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico pode ser sintetizado de acordo com o esquema 1 usando ácido 1H-imidazola-2-carboxílico, ácido de 1H-pirazol-5-carboxílico ou ácido 1H-imidazol-5-carboxílico, respectivamente.

[000275] O esquema 3 ilustra uma outra síntese exemplar de um composto da fórmula III onde Y' é NHR³ e R³ não é hidrogênio. Neste exemplo, ácido (2S,4R)-4-benzamido-1-(2-(3-fenilureído)acetil)pirrolidina-2-carboxílico, R³ é C(O)NR⁶R⁷.

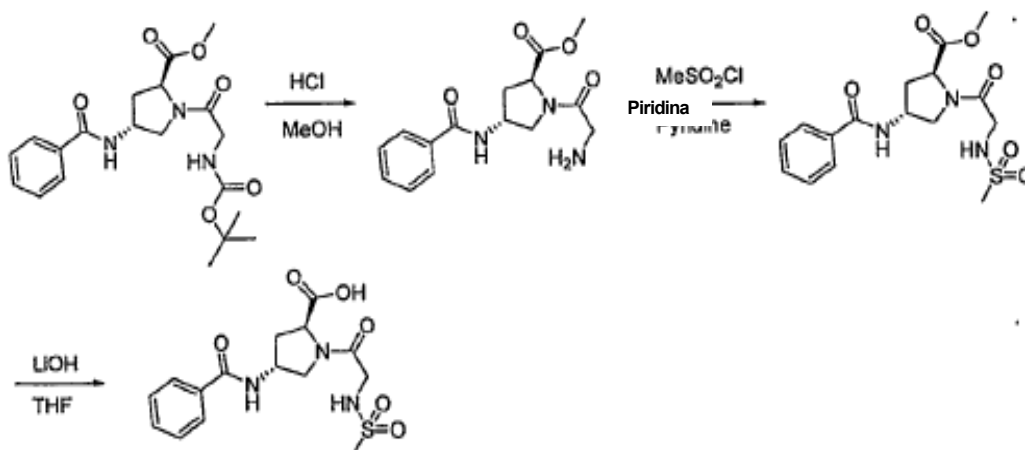
Esquema 3



[000276] Diferentes isocianatos (por exemplo, metilisocianato ou isopropilisocianato) podem ser empregados na síntese do esquema 3 para produzir outras uréias da fórmula III (por exemplo, ácido (2S,4R)-4-benzamido-1-(2-(3-metilureído)acetil)pirrolidina-2-carboxílico ou ácido (2S,4R)-4-benzamido-1-(2-(3-isopropilureído)acetil)pirrolidina-2-carboxílico).

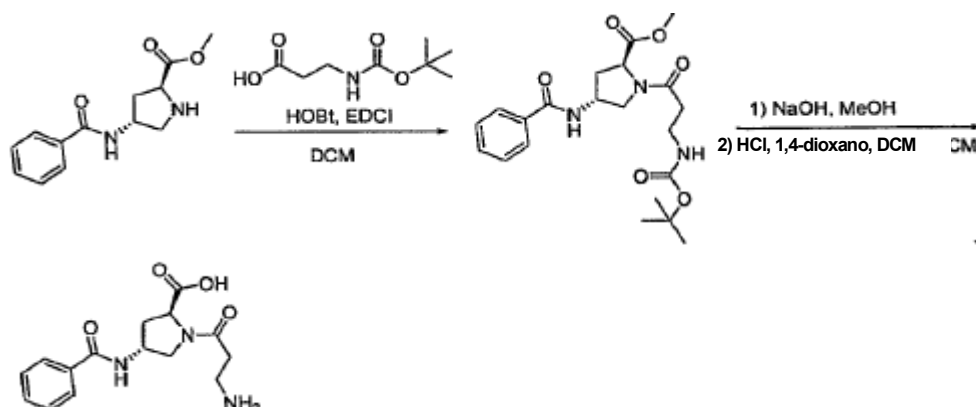
[000277] O esquema 4 ilustra uma síntese exemplar de ácido (2S,4R)-4-benzamido-1-(2-(metilsulfonamido)acetil)pirrolidina-2-carboxílico, um composto da fórmula III onde Y' é NHR³ e R³ é S(O)R⁶.

Esquema 4

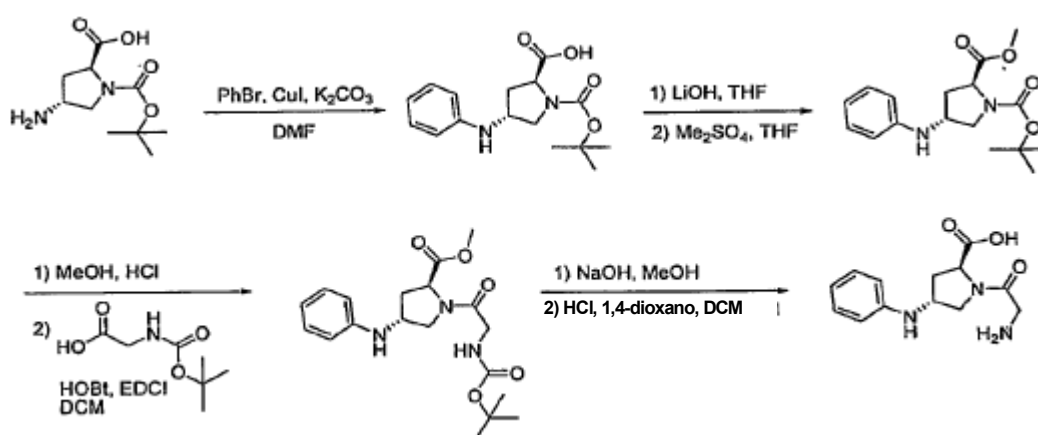


[000278] Começando com outros cloretos de sulfonil (por exemplo, cloreto do etanossulfonil ou cloreto de propano-2-sulfonil), sulfonamidas diferentes da fórmula III (por exemplo, ácido (2S,4R)-4-benzamido-1-(2-(etilsulfonamido)acetil)pirrolidina-2-carboxílico ou ácido (2S,4R)-4-benzamido-1-(2-(1-metiletilsulfonamido)acetil)pirrolidina-2-carboxílico) podem ser preparadas usando o método mostrado no esquema 4.

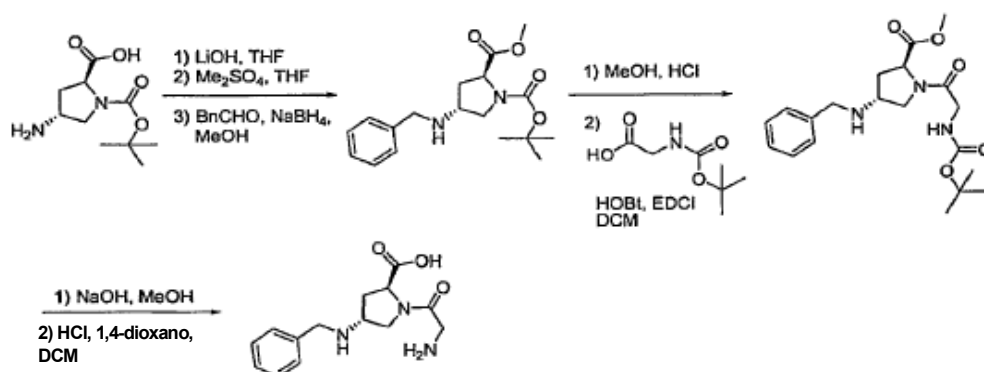
[000279] Os compostos da fórmula III em que k é 1 ou 2 (por exemplo, ácido (2S,4R)-1-(3-aminopropanoil)-4-benzamidopirrolidina-2-carboxílico) podem ser sintetizados, por exemplo, de acordo com o esquema 5.

Esquema 5

[000280] O Esquema 6 mostra uma síntese exemplar de um composto da fórmula III, ácido (2S,4R)-1-(2-aminoacetil)-4-(fenilamino)pirrolidina-2-carboxílico, onde Z' é (CH₂)_m-C₆₋₂₀ arila e m é 0,

Esquema 6

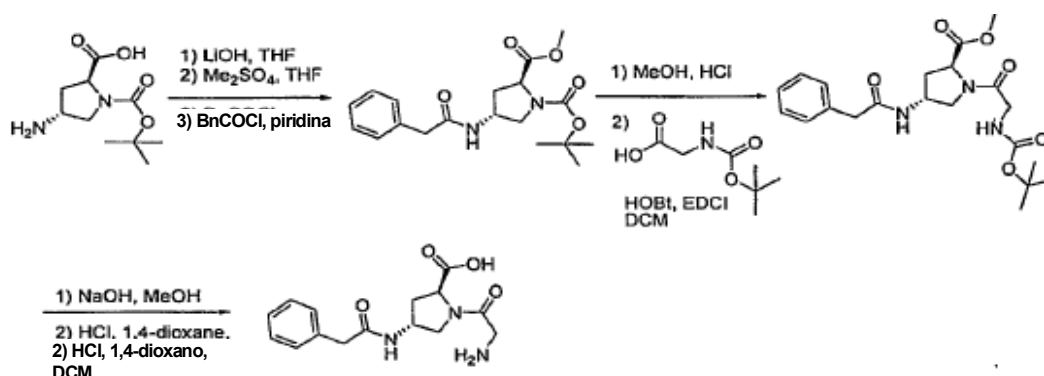
[000281] Similarmente, o esquema 7 ilustra uma síntese exemplar de um composto da fórmula III, ácido (2S,4R)-1-(2-aminoacetil)-4-(benzilamino)pirrolidina-2-carboxílico, em que Z' é (CH₂)_m-C₆₋₂₀ arila e m é 1.

Esquema 7

[000282] Compostos em que Z' é $(CH_2)_m$ -heteroaril de 5-20 membros e m é 0 ou 1 também podem ser preparados usando os materiais de partida apropriados de acordo com os métodos dos esquemas 6 ou 7.

[000283] O esquema 8 mostra uma síntese exemplar de um composto da fórmula III, ácido (2S,4R)-1-(2-aminoacetil)-4-(2-fenilacetamido)pirrolidina-2-carboxílico, em que Z' é $C(O)(CH_2)_m-C_{6-20}$ arila e m é 1.

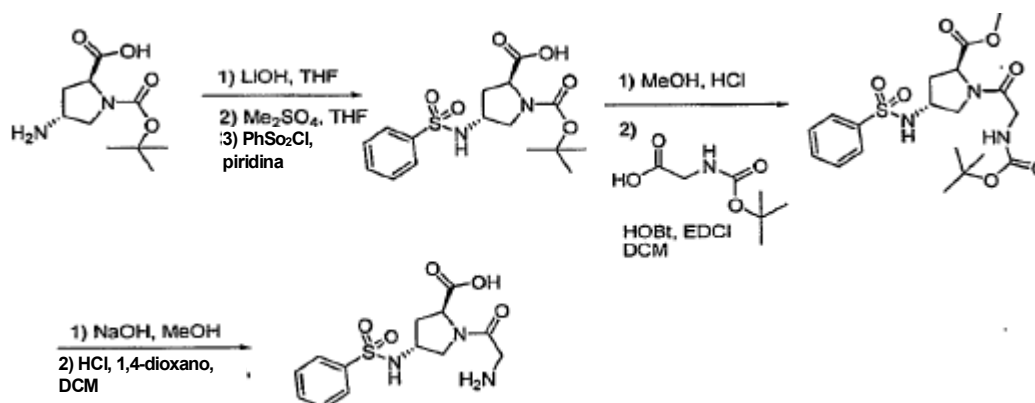
Esquema 8



[000284] Compostos em que Z' é $C(O)(CH_2)_m-C_{6-20}$ arila e m é 2, ou Z' é $C(O)(CH_2)_m$ -heteroarila de 5-20 membros e m é 1 ou 2, também podem ser preparados usando os materiais de partida apropriados de acordo com o método do esquema 8.

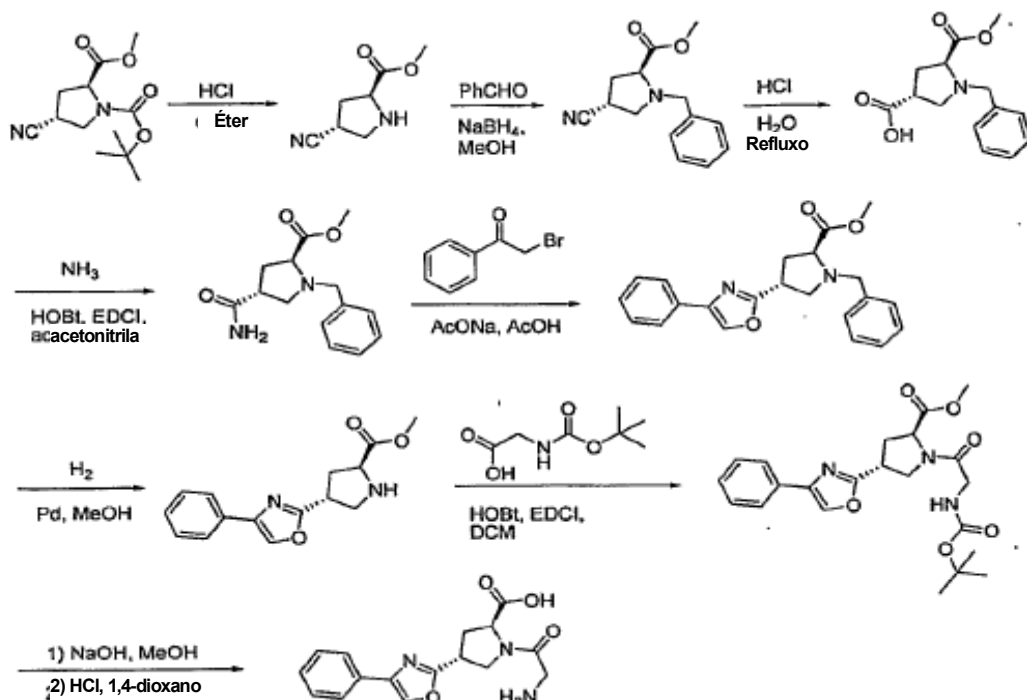
[000285] Compostos da fórmula III em que Z' é $S(O)_2(CH_2)_m-C_{6-20}$ arila ou $S(O)_2(CH_2)_m$ -heteroarila de 5-20 membros podem ser sintetizados, por exemplo, de acordo com o esquema 9 que ilustra a síntese de ácido (2S,4R)-1-(2-aminoacetil)-4-(fenilsulfonamido)pirrolidina-2-carboxílico.

Esquema 9



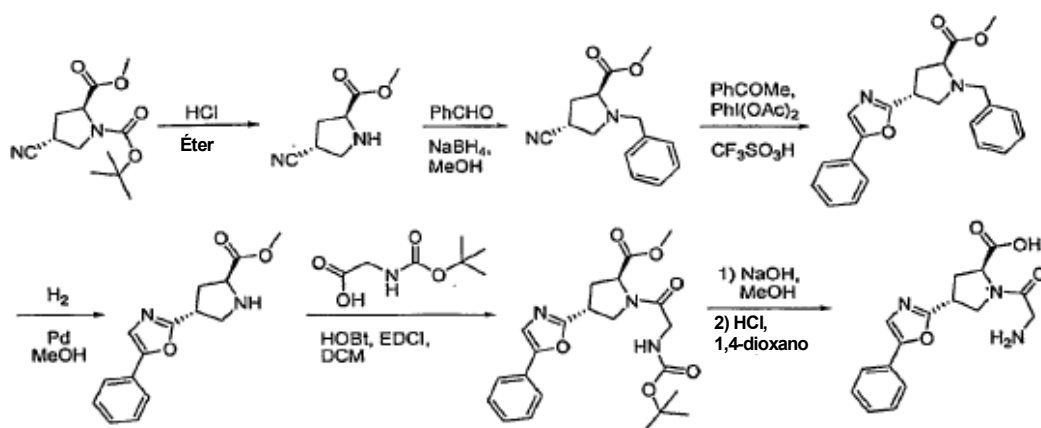
[000286] O esquema 10 mostra uma síntese exemplar de ácido (2S,4R)-1-(2-aminoacetil)-4-(4-feniloxazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, um composto da fórmula II em que B é um bioisóstero de amida (veja, por exemplo, Tetrahedron: Asymetry, 14 (20), 3141-3152; 2003).

Esquema 10



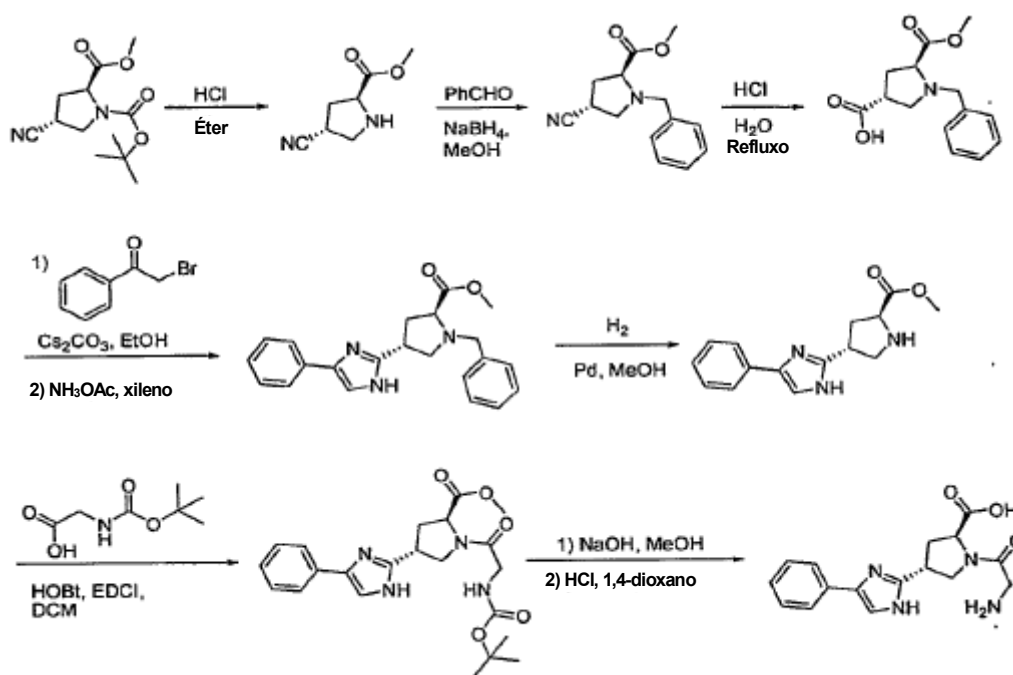
[000287] O esquema 11 ilustra a síntese de um outro composto da fórmula II, ácido (2S,4R)-1-(2-aminoacetil)-4-(5-feniloxazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, em que B é um diferente bioisóstero de amida (veja, por exemplo, Journal of Heterocyclic Chemistry (1998), 35(6), 1533-1534).

Esquema 11



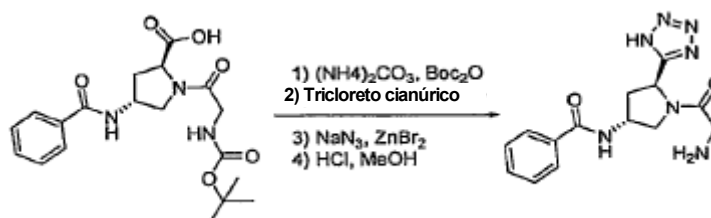
[000288] A síntese de ainda outro composto da fórmula II, em que B é um bioisótero de amida, ácido (2S,4R)-1-(2-aminoacetil)-4-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, é mostrada no esquema 12 (veja, por exemplo, Tetrahedron: Asymetry, 14(20), 3141-3152; 2003; Journal of Medicinal Chemistry, 44(18), 2990-3000; 2001).

Esquema 12

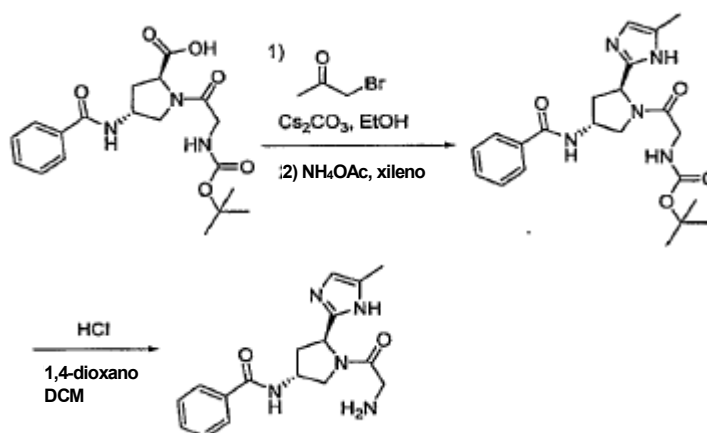


[000289] O esquema 13 ilustra uma síntese exemplar de um composto da fórmula II, N-((3R,5S)-1-(2-aminoacetil)-5-(1H-tetrazol-5-il)pirrolidin-3-il)benzamida, em que E é um bioisótero do ácido carboxílico.

Esquema 13

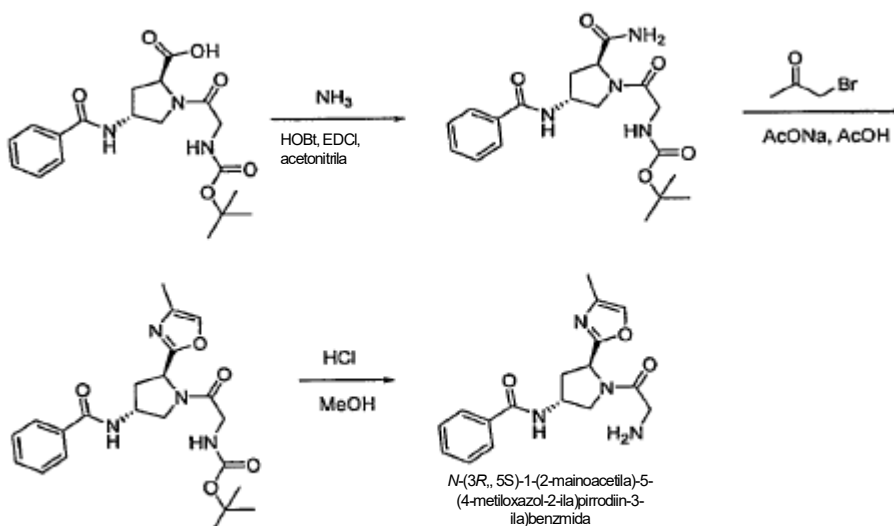


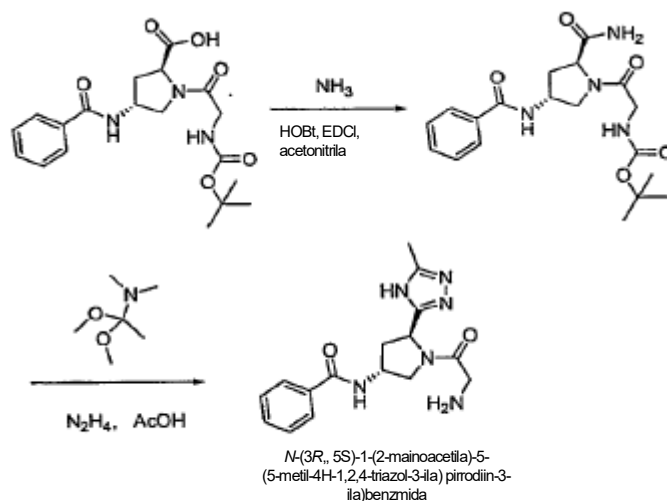
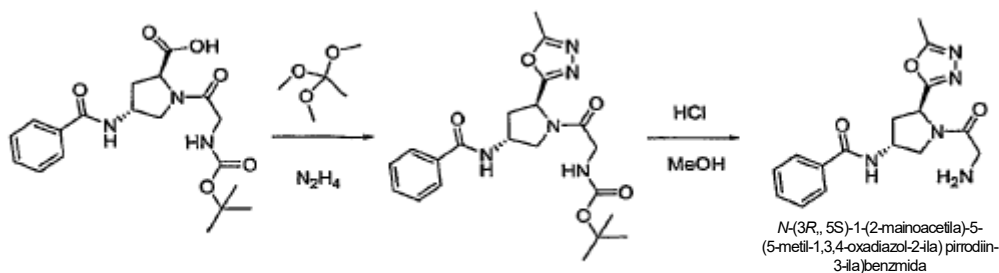
[000290] O esquema 14 mostra um outro método pelo qual compostos da fórmula II, em que E é um bioisótero do ácido carboxílico, podem ser sintetizados (veja, por exemplo, Journal of Medicinal Chemistry, 44(18), 2990-3000; 2001).

Esquema 14

[000291] Além da N-((3R,5S)-1-(2-aminoacetil)-5-(5-metil-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-3-il)benzamida mostrada no esquema 14, compostos da fórmula II tendo bioisósteros diferentes do ácido carboxílico podem ser sintetizados de acordo com este método usando reagentes diferentes de bromocarbonila (por exemplo, N-((3R,5S)-1-(2-aminoacetil)-5-(1H-imidazol-2-il)pirrolidin-3-il)benzamida ou N-((3R,5S)-1-(2-aminoacetil)-5-(5-isopropil-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-3-il)benzamida).

[000292] Os esquemas 15-17 ilustram outros métodos exemplares para sintetizar compostos da fórmula II em que E é um bioisósteros do ácido carboxílico.

Esquema 15

Esquema 16Esquema 17

[000293] Além dos compostos mostrados nos esquemas 15-17, compostos que têm bioisósteros carboxílicos diferentes podem ser sintetizados de acordo com estes métodos variando os reagentes. Por exemplo, diferentes reagentes de brometo podem ser usados no esquema 15 (por exemplo, para produzir *N*-((3*R*,5*S*)-1-(2-aminoacetyl)-5-(oxazol-2-il)pirrolidin-3-il)benzamida); dimetilaminocetais diferentes podem ser usados no Esquema 16 (por exemplo, para produzir *N*-((3*R*,5*S*)-1-(2-aminoacetyl)-5-(4*H*-1,2,4-triazol-3-il)pirrolidin-3-il)benzamida ou *N*-((3*R*, 5*S*)-1-(2-aminoacetyl)-5-(5-isopropil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)pirrolidin-3-il)benzamida); e ésteres orto diferentes podem ser usados no esquema 17 (por exemplo, para produzir *N*-((3*R*, 5*S*)-1-(2-aminoacetyl)-5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-3-il)benzamida).

1. Síntese geral de peptídeo

[000294] Os compostos dos ensinamentos atuais podem ser

preparados usando o método de síntese descrito, por exemplo, em WO 98/11125 (a divulgação inteira do qual é incorporada para referência aqui). Os referidos métodos de síntese resultarão em um peptídeo primário ou produto similar a peptídeo tendo um contraíon de trifluoroacetato e que pode ser apropriado para a preparação de um medicamento. Em alguns casos, entretanto, pode ser vantajoso executar uma troca de contraíon de trifluoroacetato para um ânion farmaceuticamente aceitável ou preferido (por exemplo, acetato), por exemplo, por cromatografia de troca iônica. Alternativamente, o peptídeo primário ou produto similar a peptídeo podem ser repetidamente liofilizados e dissolvidos em ácido clorídrico diluído para obter o cloridrato purificado.

Aparelho e estratégia sintética

[000295] Ao usar a metodologia de fase contínua, os peptídeos modificados foram sintetizados em lotes em um vaso de polietileno equipado com um filtro de polipropileno para filtração usando 9-fluorenilmetiloxycarbonila (Fmoc) e terc-butiloxycarbonila (Boc) ou grupos de proteção de outra maneira apropriados para as funcionalidades N-amino e cadeia lateral tais como Allyl, Alloc, Dde, Z etc. Ao usar técnicas de fase da solução, os peptídeos modificados foram sintetizados usando equipamento padrão durante todas as sínteses.

Solventes

[000296] O solvente DMF (N,N-dimetilformamida, Riedel de-Häen, Alemanha) foi purificado passando através de uma coluna empacotada com uma resina de forte troca de cátions (ácido forte Lewatit S 100 MB/H, Bayer AG Leverkusen, Alemanha) e analisado quanto a aminas livres antes do uso por adição de 3,4-di-hidro-3-hidróxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazina (Dhbt-OH) dando surgimento a uma cor amarela (ânion de Dhbt-O) se as aminas livres estiverem presentes. O solvente DCM (diclorometano, grau analítico, Riedel de-Häen, Alemanha) foi usado

diretamente sem purificação. Acetonitrila (grau HPLC, Lab-Scan, Dublin, Irlanda) foi usada diretamente sem purificação.

Aminoácidos

[000297] Aminoácidos protegidos por Fmoc e Boc foram comprados de Advanced ChemTech (ACT), Bachem e de NeoMPS em formas protegidas de cadeia lateral adequadas.

Derivados de ácido benzóico

[000298] Derivados de ácido benzóico foram comprados de Aldrich e usados sem purificação adicional.

Reagentes de acoplamento

[000299] Reagente de acoplamento di-isopropilcarbodiimida (DIC) foi comprado de (Riedel de-Häen, Alemanha).

Suportes Sólidos

[000300] Peptídeos foram sintetizados em TentaGel (por exemplo, SRam) e Poliestireno (por exemplo, resina PAM) de Advanced ChemTech e Rapp.

Catalisadores e outros Reagentes

[000301] Diisopropiletilamina (DIEA) foi comprado de Aldrich, Alemanha, e etilenodiamina de Fluka, hidrazina, piperidina e piridina de Riedel de-Häen, Frankfurt, Alemanha. 4-(N,N-dimetilamino)piridina (DMAP) foi comprada de Fluka, Suíça e usada como um catalisador em reações de acoplamento envolvendo anidridos simétricos. Etandiol e Tioanisol foram comprados de Riedel de-Häen, Frankfurt, Alemanha. 3,4-di-hidro-3-hidróxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazina (Dhbt-OH), 1-hidroxibenzotriazola (HOBt) (HOAt) foram obtidos de Fluka, Suíça.

Procedimentos de acoplamento

[000302] O primeiro aminoácido pode ser acoplado como um anidrido simétrico em DMF gerado do aminoácido N- α -protegido apropriado e os aminoácidos subsequentes podem ser acoplados como ésteres de HOBt ou HOAt gerados in situ feitos de aminoácidos

N- α -protegidos apropriados e HOBt ou HOAt por meio de DIC em DMF. As acilações foram verificadas pelo teste de ninhidrina executado a 80°C a fim impedir a desproteção de Fmoc durante o teste (B.D. Larsen, A. Holm, *Int. J. Pept. Protein Res.*, 43, 1-9 (1994)).

Desproteção do Grupo de Proteção (Fmoc e Fm)

[000303] A desproteção do grupo Fmoc e Fm foi executada pelo tratamento com piperidina 20% em DMF (1x5 e 1x10 minuto), seguido de lavagem com DMF (5 x 15 ml, 5 minuto cada) até que nenhuma cor amarela pudesse ser detectada após adição de Dhbt-OH ao DMF drenado.

Desproteção do Grupo de Proteção (Boc e tBu)

[000304] A desproteção do grupo Boc e tBu foi executada pelo tratamento com o TFA 50% em DCM v/v (2 x 2minuto, 1 x 30 minuto) seguido de lavagem com DCM (6 x 2 minuto) e, então, com tratamento de DMF (2 x 2 minuto) com a DIEA 5% em DMF v/v (3 x 2minuto) e seguido finalmente de lavagem com DMF (6 x 2minuto).

Desproteção de Alloc e Allyl

[000305] Uma solução de 3 eq. Pd(PPh₃)₄ dissolvidos em 15-20 ml CHCl₃, AcOH, NMM (37:2:1) foi adicionada à resina de peptídeo. O tratamento foi continuado por três horas em temperatura ambiente acompanhado de borbulhamento de uma corrente de N₂ através da mistura.

Acoplamento de Ésteres de Hobt

[000306] 3 eq. De aminoácido N- α -amino protegido foram dissolvidos em DMF junto com 3 eq. HOBt e 3 eq. DIC e, então, adicionados à resina.

Anidrido Simétrico Pré-formado

[000307] Seis eq. Aminoácido N- α -amino protegido foram dissolvidos em DCM e esfriados a 0°C. DIC (3 eq.) foram adicionado e a reação continuou por 10 minutos. O solvente foi removido a vácuo e o

restante dissolvido em DMF. A solução foi adicionada imediatamente à resina seguida por 0,1 eq. de DMAP.

Clivagem do Composto da resina usando TFMSA

[000308] A resina de Peptidil foi tratada com ácido trifluoroacético 90% (TFA, Riedel de-Häen, Frankfurt, Alemanha) ácido trifluorometanossulfônico 4% (TFMSA, Aldrich) etanditiol 2%, tioanisol 4% v/v a t. a. por 30-60 minutos. A resina filtrada foi lavada com TFA e os filtrados e os lavados evaporados sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com éter e liofilizado do ácido trifluoroacético-água. O produto liofilizado bruto foi analisado por cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) e identificado por espectrometria de massa de ionização por eletrospray (ESMS).

Clivagem do Composto da Resina usando TFA

[000309] A resina de Peptidil foi tratada com ácido trifluoroacético (TFA, Riedel de-Häen, Frankfurt, Alemanha) – água 95% v/v ou com TFA 95% e etanditiol 5% v/v a temperatura ambiente por 2 horas. A resina filtrada foi lavada com TFA-água 95% e os filtrados e os lavados evaporados sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com éter e liofilizado do ácido acético-água. O produto liofilizado bruto foi analisado por cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) e identificado por espectrometria de massa de ionização por eletrospray (ESMS).

Condições Preparativas de HPLC

[000310] A cromatografia preparativa foi realizada usando uma VISION Workstation (PerSeptive Biosystem) equipada com um coletor/autoamostrador de fração automático AFC2000, O software VISION-3 foi usado para controle de instrumento e aquisição de dados.

Coluna

[000311] Kromasil (EKA Chemicals) KR100-10-C8 100Å, C-8, 10 µm;

CER 2230, 250 x 50,8 mm ou uma VYDAC 218TP101550, 300Å, C-18, 10-15 µm, 250 x 50 mm. O sistema de tampão usado incluiu A: 0,1% TFA em MQV; B: 0,085% TFA, 10% MQV, 90% MeCN. As taxas de fluxo foram de 35-40 ml/min e a temperatura da coluna foi de 25°C. Detecção de UV foi executada a 215 nm e 280 nm. Gradientes apropriados foram aperfeiçoados para peptídeos individuais.

Condições analíticas de HPLC

[000312] A análise de gradiente de HPLC foi feita usando um sistema de HPLC Hewlett Packard HP 1100 consistindo em uma Bomba Quaternária HP 1100, um Autoamostrador HP 1100 um Termostato de Coluna HP 1100 e Detector de Comprimento de Onda Múltiplo HP 1100 Hewlett Packard Chemstation para o software LC (rev. A.06.01) foi usado para controle de instrumento e aquisição de dados. Para HPLC analítica, colunas diferentes foram usadas como apropriado, tal como VYDAC 238TP5415, C-18, 5µm, 300Å ou uma Jupiter, Phenomenex 00F-4053-EO; 5 µm C-18, 300Å 150 x 4,6 mm e outras. O sistema de tampão incluiu A: 0,1% TFA em MQV; B: 0,085% TFA, 10% MQV, 90% MeCN. As taxas de fluxo foram de 1 ml/minuto A temperatura preferida da coluna foi de 40°C. A detecção UV foi executada em 215 nm. Como acima, os gradientes apropriados foram aperfeiçoados para os peptídeos individuais.

Espectroscopia de Massa

[000313] Os peptídeos foram dissolvidos em metanol super gradiente (Labscan, Dublin, Irlanda), água Milli-Q (Millipore, Bedford, MA) e ácido fórmico (Merck, Damstadt, Alemanha) (50:50:0,1 v/v/v) para dar concentrações entre 1 e 10 mg/ml. As soluções de peptídeo (20 ml) foram analisadas no modo de polaridade positiva por ESI-TOF-MS usando um espectrômetro de massa LCT (Micromass, Manchester, Reino Unido) precisão de +/- 0,1 m/z.

Síntese de fase sólida

[000314] Em todas as sínteses, resina seca foi colocada em um vaso de polietileno equipado com um filtro de polipropileno para filtração. A resina foi inchada em DMF. O primeiro aminoácido foi acoplado ou como um anidrido simétrico pré-formado ou como um éster pré-ativado de HOBt como descrito acima. O seguinte aminoácido de acordo com a sequência foi acoplado como um éster pré-formado de HOBt como descrito acima. Todos os acoplamentos foram continuados por no mínimo 2 horas, a menos que especificado de outra maneira. O acoplamento do derivado de ácido benzóico à funcionalidade amino da cadeia lateral no aminoácido mimético de lisina foi em todos os casos executado usando um éster de HOBt pré-formado. O produto final de peptídeo foi clivado do suporte sólido e analisado por HPLC e MS como descrito acima.

[000315] Em todos os casos o derivado de ácido benzóico é funcionalizado como um ácido carboxílico e foi acoplado como um éster de HOBt gerado *in situ* por meio de DIC em THF.

[000316] Todos os acoplamentos foram continuados por no mínimo 2 horas. As acilações foram verificadas pelo teste de ninhidrina executado a 80°C como descrito anteriormente. Após a síntese terminada a resina de peptídeo foi lavada com DMF (3 x 15 ml, 1 minuto cada uma), DCM (3 x 15 ml, 1 minuto cada uma), éter dietílico (3 x 15 ml, 1 minuto cada uma) e secada a vácuo. O peptídeo foi clivado, então, da resina como descrito acima e secado por congelamento.

[000317] Após a purificação usando a HPLC preparativa como descrito acima, o produto de peptídeo foi coletado e a identidade do peptídeo foi confirmada por ES-MS.

Síntese de fase de Solução Exemplar

[000318] Um aminoácido protegido apropriado ou um hidróxi ou tiohidróxi ácido acético com um ácido carboxílico não protegido (1 eq.)

é dissolvido em DMF junto com DIC (1 eq.) e HOBt (1 eq.). Após 1 hora de pré-ativação um bloco de construção de mimético de lisina (LM) é adicionado com um grupo amino não-protetido (1,1 eq.) junto com o TEA (1,3 eq.) e a mistura é agitada durante toda a noite à temperatura ambiente.

[000319] A mistura de reação é evaporada até a secura e o resíduo é dissolvido em acetato de etila. A fase de acetato de etila é extraída com (1) uma solução aquosa de ácido clorídrico (0,1 M) e (2) uma solução aquosa de hidróxido de sódio (0,1 M) (3) água a fim remover o excesso de material de partida. A fase orgânica é tratada com o MgSO_4 (dessecado) filtrado e evaporado até a secura.

[000320] O grupo amino protegido remanescente do LM é desprotegido usando TFA/DCM se o grupo de proteção é baseado em tBu, ciclohexano Pd se baseado em benzila, piperidina/DCM se baseado em fluorenila, hidrazina se baseado em Dde. Após terminar a reação de desproteção (1-2 horas) a mistura de reação é evaporada até a secura. O resíduo é lavado com éter dietílico e dissolvido em DMF junto com 1,3 eq. e adicionado finalmente a uma solução de um ácido benzóico substituído (1 eq.) que foi pré-ativado pelo tratamento com DIC (1eq.) e HOBt (1eq.) em DMF. A reação de acoplamento é continuada durante toda a noite.

[000321] A mistura de reação é evaporada até a secura e o resíduo é dissolvido em acetato de etila. A fase de acetato de etila é extraída com (1) uma solução aquosa de ácido clorídrico (0,1 M) e (2) uma solução aquosa de hidróxido de sódio (0,1 M) (3) água a fim remover o excesso de material de partida. A fase orgânica é tratada com MgSO_4 (dessecado) filtrado e evaporado até a secura.

[000322] Os grupos de proteção remanescentes são desprotegidos usando TFA/DCM se os grupos de proteção são baseados em tBu, ciclohexano Pd se baseados em Benzila, Piperidina/DCM se baseados

em Fluorenila, hidrazina se baseados em Dde. Após terminar a reação de desproteção (1-2 horas) a mistura de reação é evaporada até a secura. O resíduo é lavado com éter dietílico e dissolvido em TFA/Água e purificado usando HPLC preparativa. Após purificação usando HPLC preparativa como descrito acima, o produto de peptídeo foi coletado e a identidade do peptídeo foi confirmada por ES-MS.

2. Síntese de Fase Sólida do Composto 2: ácido (2S4R) 1-(2-amino-acetil)-4-benzoilamino-pirrolidina-2-carboxílico

[000323] Resina PAM (Advanced Chemtech) foi inchada em DMF, lavada com Trietil amina 5% (TEA) em DMF e lavada com DMF até que nenhuma cor amarela pudesse ser detectada após adicionar Dhbt-OH ao DMF drenado. (2S4R) Boc-4Amp(Fmoc)-OH foi acoplado como anidrido simétrico como a seguir.

[000324] 3 eq. (2S4R) Boc-4Amp (Fmoc)-OH foi dissolvido em DCM e resfriado até 0°C. DIC (1,5 eq.) foi adicionado e a reação foi continuada por 10 minutos. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo dissolvido em DMF. A solução foi adicionada imediatamente à resina seguida por 0,1 eq. de DMAP. O acoplamento foi continuado durante toda a noite. O reagente de acoplamento em excesso foi removido por lavagem com DMF. A desproteção do grupo Fmoc foi executada pelo tratamento com piperidina 20% em DMF (1x5 e 1x10 minuto), seguido de lavagem com DMF até que nenhuma cor amarela pudesse ser detectada após adição de Dhbt-OH ao DMF drenado.

[000325] O acoplamento de ácido benzóico foi realizado como se segue. 3 eq. de ácido benzóico foram dissolvidos em DMF junto com 3 eq. HOBt e 3 eq. DIC e adicionados, então, à resina. O acoplamento foi continuado durante toda a noite. O reagente de acoplamento em excesso foi removido por lavagem com DMF. Antes da desproteção do grupo Boc a resina foi tratada com DCM. A desproteção do grupo Boc foi executada pelo tratamento com 50% TFA em DCM v/v (2 x

2minuto, 1 x 30 minuto) seguido pela lavagem com DCM e, então, com DMF e, então, tratamento com 5% DIEA em DMF v/v e seguido finalmente de lavagem com DMF.

[000326] O acoplamento de Boc-Gly-OH foi realizado como se segue. 3 eq. Boc-Gly-OH foram dissolvidos em DMF junto com 3 eq. HOBt e 3 eq. DIC e adicionados, então, à resina. O acoplamento foi continuado por 2 horas. O reagente de acoplamento em excesso foi removido por lavagem com DMF. O acoplamento foi repetido e continuado durante toda a noite. Antes da clivagem do peptídeo do suporte sólido a resina de peptídeo foi lavada com DCM e, então, com éter e secada finalmente sob vácuo.

[000327] A clivagem do dipeptídeo da Resina PAM foi realizada como se segue. A resina de peptídeo foi tratada com ácido trifluoroacético (TFA, Riedel de-Häen) e após 10 minuto um volume correspondente a 10% do volume total de TFA de ácido trifluorometanossulfônico (TFMSA, Aldrich) foi adicionado a temperatura ambiente e a reação foi continuada por 2 horas. As resinas filtradas foram lavadas com TFA. A matéria-prima foi precipitada da solução de TFA adicionando dietiléter. A matéria-prima foi coletada como um óleo marrom. A solução de éter foi ainda extraída com água e a fase de água foi evaporada. A quantidade total de matéria-prima foi purificada usando HPLC prep. (coluna Vydac C18): Tampão A: 0,1% TFA em Água; Tampão B: 90% AcCN; 0,1% TFA; 9,9% Água. Fluxo: 35ml/minuto Gradiente: 0 - 47 minuto 100% A a 75% A (linear). Pureza HPLC: 99%. MS: calculado M + H = 291,12; encontrado M + H = 291,7.

3. Síntese de Fase de Solução do Composto 2

[000328] A uma solução de NaHCO₃ (58,64 g, 0,698 mol) em água (625 mL) *N*-BOC-*trans*-4-amino-L-prolina metil éster cloridrato (50 g, 0,1745 mol, CNH Technologies, 98%) foi adicionado em porções,

seguidas por EtOAc (500 mL). A mistura foi resfriada até 0°C. Uma solução de cloreto de benzoíla (20,26 mL, 0,1745 mol) em EtOAc (100 mL) foi adicionada durante 25 minutos a 0°C. A mistura de reação foi agitada a 0°C por 1 hora. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com 2x200 mL de EtOAc. A fração orgânica combinada foi lavada com 200 mL de HCl 1N, 100 mL de solução de NaHCO₃ saturada, 100 mL de salmoura, secada sobre MgSO₄ e concentrada para dar 60,67 g de (2S,4R)-1-*terc*-butil-2-metil-4-benzamidopirrolidina-1,2-dicarboxilato como um óleo pesado (rendimento 99,8%; rendimento 94% ajustado para EtOAc residual). ¹H RMN (CDCl₃, δ, ppm; para dois conformadores): 7,78-7,7 (m, 2 H), 7,56-7,4 (m, 3 H), 6,25-6,1 (m, 1 H), 4,8-4,67 (m, 1 H), 4,51-4,41 (m, 0,4 H), 4,34 (dd, J = 7, 7 Hz, 0,6 H), 3,97-3,84 (m, 1 H), 3,76 (s, 3H), 3,52 (dd, J = 11, 4 Hz, 0,6 H), 3,39 (dd, J = 11, 4 Hz, 0,4 H), 2,47-2,21 (m 2 H), 1,46 (s, 3,6 H), 1,43 (s, 5,4 H), MS (*m/z*, ESI positivo, para M+Na): 371.

[000329] (2S,4R)-1-*terc*-Butil-2-metil-4-benzamidopirrolidina-1,2-dicarboxilato (60,19 g, contem 5,6% EtOAc; 0,1631 mol) foi dissolvido em Et₂O (100 mL) e o solvente foi evaporado sob vácuo para remover EtOAc residual. O óleo residual foi dissolvido em Et₂O (100 mL). Solução de HCl 2N em Et₂O (700 mL) foi adicionada (exoterma suave; precipitação começou após aproximadamente 5 minutos). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 21 h. Nesse ponto, 200 mL de solução de HCl 2N em Et₂O foram adicionados e a mistura foi agitada por 24 h adicionais. O precipitado foi filtrado, lavado com 500 mL de éter dietílico e secado em vácuo a temperatura ambiente por 24 h para dar 46,03 g de cloridrato de (2S, 4R)-metil 4-benzamidopirrolidina-2-carboxilato (rendimento de 99%). ¹H RMN (CD₃OD, δ, ppm): 7,91-7,84 (m, 2 H) 7,6-7,44 (m, 3H), 4,78 (t, J = 8,5 Hz, 1 H), 4,69-4,59 (m, 1 H), 3,77 (dd, J = 12, 6,6 Hz, 1 H), 3,52 (dd, J = 12, 5 Hz, 1 H), 2,67-2,5 (M, 2 H), MS (*m/z*, ESI positivo, para M + H): 249.

[000330] A uma solução de BOC-Gly-OH (28,13 g, 0,1606 mol) e 1-hidroxibenzotriazola (0,1686 mol, 25,64 g; contém 11,12% em peso de H₂O) em THF (1,3 L) foi adicionado cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'etilcarbodiimida (0,1686 mol, 32,328 g) (frasco A). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 4 h, a seguir a agitação foi paralisada e o resíduo oleoso foi deixado sedimentar. Em um frasco separado (frasco B), NaOH (0,1606 mol; 32 mL de solução 5N) foi adicionado a uma suspensão de cloridrato de 4-benzamidopirrolidina-2-carboxilato de (2S, 4R)-metila (0,1606 mol, 45,73 g) em THF (0,52 L) durante 15 minutos. A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 10 minutos, durante cujo tempo a maioria dos sólidos se dissolveu. A solução de éster de HOBt preparada no frasco A foi adicionada ao frasco B a temperatura ambiente durante 15 minutos, deixando para trás o resíduo oleoso. O resíduo no Frasco A foi lavado com 250 mL de THF e a solução de THF foi decantada do óleo pesado e adicionada à mistura no Frasco B. A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente por 40 minutos. Água (500 mL) foi adicionada e a mistura foi concentrada sob vácuo para remover THF (~550 mL de volume residual). EtOAc (500 mL) foi adicionado, seguido por salmoura (300 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com 2x300 mL de EtOAc. A fração orgânica combinada foi lavada com 2x250 mL de HCl 1N, 2x250 mL de solução de NaHCO₃ sat. e 150 mL de salmoura, então, secada sobre MgSO₄ e concentrada para dar 48,31 g de (2S, 4R) metil-4-benzamido-1-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)acetil)pirrolidina-2-carboxilato como um sólido espumoso (rendimento de 74%). ¹H RMN (CDCl₃, δ, ppm; para dois conformadores): 7,81-7,72 (m, 2 H), 7,57-7,39 (m, 3 H), 6,41 (d, *J* = 6 Hz, 0,8 H), 6,25 (d, *J* = 6 Hz, 0,2 H), 5,32 (Br, s, 1 H), 4,88-4,74 (m, 1 H), 4,65 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 4,11-3,86 (m, 2 H), 3,83-3,78 (m, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,69-3,56 (M, 1 H), 2,65-2,3 (m, 2 H), 1,43 (s, 9 H), MS (*m/z*, ESI positivo, para M + Na): 428.

[000331] A uma solução de (2S, 4R) metil-4-benzamido-1-(2-(*terc*-butoxicarbonil-amino)acetil)pirrolidina-2-carboxilato (23,33 g, 0,0575 mol) em metanol (450 mL) foi adicionado NaOH (0,2875 mol, 144 mL de solução aquosa 2N) a -1 a 1°C durante 15 minuto A mistura foi agitada a -5 a -1°C por 2,5 h. HCl (0,2875 mol, 144 mL de solução aquosa 2N) foi adicionado a -3 a 1°C durante 25 minuto MeOH foi destilado sob vácuo, então, 500 mL de EtOAc foram adicionados. A fase aquosa foi saturada com NaCl e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com 2x250 mL EtOAc e a solução combinada de EtOAc foi secada sobre MgSO₄ e concentrada para dar 22,54 g de ácido (2S, 4R) 4-benzamido-1-(2-(*terc*-butoxicarbonilamino)acetil)pirrolidina-2-carboxílico como um sólido espumoso branco (contém 6,6% em peso EtOAc; rendimento de 94% ajustado para EtOAc residual). ¹H RMN (CD₃OD, δ, ppm): 7,87-7,79 (m, 2 H), 7,58-7,42 (m, 3 H), 4,81-4,7 (m 1 H), 4,69-4,56 (m, 1 H), 4,05-3,72 (m, 3 H), 3,67-3,49 (m, 1 H), 2,64-2,28 (m, 2 H), 1,43 (s, 9 H), MS (*m/z*, ESI positivo) para M + H: 392; para M + Na: 414.

[000332] Ácido (2S, 4R) 4-Benzamido-1-(2-(*terc*-butoxicarbonilamino)acetil)pirrolidina-2-carboxílico (21,97 g; contém 6,6% em peso EtOAc; 0,0524 mol, ajustados para EtOAc residual) foi dissolvido em dioxano (100 mL). O solvente foi evaporado sob vácuo para remover EtOAc residual. O resíduo foi dissolvido em dioxano anidro (200 mL) e HCl (100 mL de solução recentemente preparada ~3,6N em dioxano) foi adicionado a 10-12°C. A solução foi deixada aquecer até a temperatura ambiente (a precipitação começou após aproximadamente 2 minuto). A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente por 21 h, em cujo tempo 30 mL de solução de HCl ~3,6N foram adicionados e a mistura foi agitada por 5,5 h adicionais. Sólidos precipitados foram filtrados usando pressão de N₂, lavados com 4x25 mL de dioxano e secados sob vácuo a temperatura ambiente por 24 h para dar 18,7 g de produto bruto como sólido branco. O produto bruto foi dissolvido em *i*-

PrOH (104 mL) e 210 mL de éter dietílico foram adicionados por 1 h (precipitado formado imediatamente mediante cada adição de éter). A mistura foi agitada por 1 h, filtrada usando pressão de N₂, lavada com 2x50 mL de solução Et₂O-*i*-PrOH 3:1 e secada sob o vácuo a temperatura ambiente por 24 h e a 40°C por 48 h para dar 15,7 g de cloridrato de ácido (2S, 4R)-1-(2-aminoacetil)-4-benzamidopirrolidina-2-carboxílico. ¹H RMN (DMSO-d₆, δ, ppm, para dois conformadores): 8,77 (d, *J* = 7 Hz, 0,8 H), 8,71 (d, *J* = 7 Hz, 0,2 H), 8,68-7,95 (Br, 2 H), 7,92-7,83 (m, 2 H), 7,59-7,43 (m, 3 H), 4,87-4,79 (m, 0,2 H), 4,68-4,54 (m, 0,8 H), 4,54-4,44 (m, 1 H), 4,0 - 3,47 (m, 4 H), 2,47-2,12 (m, 2 H). HRMS calculado para C₁₄H₁₈N₃O₄ (M + H): 292,1297, encontrado: 292,1294.

4. Síntese dos compostos 64-68 e 70-78

[000333] Ácido (2S, 4R)-4-benzamido-1-(2-(*terc*-butoxicarbonilamino)acetil)pirrolidina-2-carboxílico (0,05 g, 0,1 mmol), mono-hidrato de 1-hidroxibenzotriazola (*Aldrich*, 0,021 g, 0,15 mmol, 1,2 equivalentes) e 1-(3,3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida cloridrato (*Aldrich*, 0,029 g, 0,15 mmol, 1,2 equivalentes) foram dissolvidos em acetonitrila (15 mL) sob atmosfera de nitrogênio com esfriamento com gelo. A temperatura foi aumentada gradualmente à temperatura ambiente durante o período de tempo de 2 horas e a mistura foi então agitada à temperatura ambiente durante a noite. A solução de reação foi esfriada outra vez até 0°C, solução aquosa 25-30% da amina correspondente (preparada de um reagente puro obtido de *Aldrich*) (0,1 mL) foi adicionada e a agitação foi continuada com esfriamento por 30 minutos e, então, à temperatura ambiente por 2 horas. Acetonitrila (5 mL) foi adicionada à mistura de reação e os voláteis foram removidos *a vácuo*. O resíduo semissólido foi purificado por cromatografia de sílica-gel (*EMD*, 0,040-0,063 mm) (solvente de revelação: 3-5% de gradiente metanol-diclorometano) para dar os amidos correspondentes em rendimento 80-87%.

[000334] O produto da etapa precedente foi dissolvido em diclorometano seco (10 mL) sob atmosfera de nitrogênio e solução etérea 1M de ácido clorídrico (Aldrich) (1 mL) foi adicionada enquanto mantendo a temperatura abaixo de 30°C. A mistura de reação foi agitada durante a noite sob atmosfera de nitrogênio. O precipitado foi filtrado, lavado com diclorometano (2 mL) e éter dietílico (2 mL) e secado sob alto vácuo para dar um sal de cloridrato dos compostos correspondentes 64 - 68 e 70 - 78 em rendimento de 75-84% e pelo menos em pureza de 98%.

5. Síntese do composto 80: ácido (2S, 4R)-1-(2-acetamidoacetil)-4-benzamidopirrolidina-2-carboxílico

[000335] A uma solução de ácido (2S4R) 1-(2-amino-acetil)-4-benzoilamino-pirrolidina-2-carboxílico (0,05 g, 0,17 mmol) e trietilamina (Aldrich) (0,19 mL, 1,37 mmol, 8 equivalentes) em acetona (3 mL) foi lentamente adicionado anidrido acético (0,13 mL, 1,37 mmol, 8 equivalentes) com agitação à temperatura ambiente sob a atmosfera de nitrogênio. A mistura foi agitada por 3 horas enquanto monitorada por LCMS. Mediante conclusão, os voláteis foram removidos *a vácuo* e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa (coluna: Xterra MSC18 50 x 250 m, 10 µm) usando 40/60 a 90/10 de gradiente metanol/água (ácido fórmico 0,1% em metanol e ácido fórmico 0,1 em água) para dar 0,020 g (rendimento de 35%) do produto desejado como sólido branco com solubilidade limitada em solventes orgânicos.

6. Síntese do composto 81: ácido (2S, 4R)-4-benzamido-1-(2-(metilamino)acetil)pirrolidina-2-carboxílico

[000336] A uma solução de 4-benzamidopirrolidina-2-carboxilato de (2S, 4R)-metila (intermediário na síntese do Composto 2) (0,05 g, 0,20 mmol), 1-(3,3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida cloridrato (Aldrich) (0,043 g, 0,22 mmol, 1,1 equivalentes), mono-hidrato de 1-hidroxibenzotriazola (Aldrich) (0,030 g, 0,22 mmol, 1,1 equivalentes) e

ácido 2-(*tert*-butoxicarbonil(metil)amino) acético (*Aldrich*) (0,038 g, 0,20 mmol) em diclorometano anidro (10 mL) foi adicionada *N*-metilmorfolina (0,05 mL) sob atmosfera de nitrogênio a 0°C. A mistura de reação foi deixada aquecer à temperatura ambiente durante o período de tempo de 2 horas e agitada durante a noite à temperatura ambiente. Os voláteis foram removidos *a vácuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel (*EMD*, 0,040-0,063 mm) (solvente de revelação: metanol/diclorometano gradiente 3-5%) para dar 0,064 g (rendimento de 75%) do produto de acoplamento 4-benzamido-1-(2-(*tert*-butoxicarbonil(metil)amino)acetil) pirrolidina-2-carboxilato (2S, 4R)-metila.

[000337] A uma solução do amido acima mencionado (0,064 g, de 0,15 mmol) em metanol (5 mL) foi adicionada solução aquosa 2N de hidróxido de sódio (0,38 mL, dos 0,75 mmol, 5 equivalentes) a 0°C sob atmosfera de nitrogênio durante 5 minutos. A reação foi monitorada por LCMS e terminada em 2 horas. Ácido clorídrico 2N aquoso (*Aldrich*) (0,38 mL, 0,75 mmol, 5 equivalentes) foi adicionado a 0°C durante 5 minutos. Metanol foi destilado sob vácuo. Acetato de etila (10 mL) e água (1 mL) foram adicionados. A fase aquosa foi saturada com cloreto de sódio e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (2x10 mL). As frações orgânicas combinadas foram secadas sobre o sulfato de magnésio e concentradas para dar um produto espumoso branco ácido (2S, 4R)-4-benzamido-1-(2-(*tert*-butoxicarbonil (metil)amino)acetil)pirrolidina-2-carboxílico que foi usado na etapa seguinte sem purificação.

[000338] O ácido da etapa precedente foi dissolvido em diclorometano seco (10 mL) sob atmosfera de nitrogênio e solução etérea 1M de ácido clorídrico (*Aldrich*) (1 mL) foi adicionada enquanto mantendo a temperatura abaixo de 30°C. A mistura de reação foi agitada durante a noite sob atmosfera de nitrogênio. O precipitado

formado foi filtrado, lavado com diclorometano (2 mL), éter dietílico (2 mL) e secado sob alto vácuo. O produto foi ainda purificado por HPLC preparativa (coluna: Xterra MSC18 19 x 150 mm) usando gradiente metanol/água de 5% a 95% (ácido fórmico 0,1% em metanol e ácido fórmico 0,1% em água) para dar 0,026 g (38% sobre 3 etapas) do produto desejado.

7. Síntese do composto 82: ácido (2S, 4R)-4-benzamido-1-(2-(2,2,2-trifluoroacetamido)acetil)pirrolidina-2-carboxílico.

[000339] A uma solução de ácido (2S4R) 1-(2-amino-acetil)-4-benzoilamino-pirrolidina-2-carboxílico (Composto 2, 0,05 g, 0,17 mmol) e trietilamina (*Aldrich*) (0,048 mL, 0,34 mmol, 2 equivalentes) em acetona (3 mL) foi adicionado lentamente anidrido trifluoroacético (0,024 mL, 0,17 mmol) com agitação à temperatura ambiente sob atmosfera de nitrogênio. A mistura foi agitada por 1,5 horas com monitoração cuidadosa por LCMS. Mediante conclusão, os voláteis foram removidos *a vácuo* e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa (coluna: Xterra MSC18 50 x 250 mm, 10 μ) gradiente metanol/água de 5% a 90% (ácido fórmico 0,1% em metanol e ácido fórmico 0,1% em água) para dar 0,012 g (rendimento de 18%) do produto desejado.

8. Síntese do composto 84: ácido (2S, 4R)-4-benzamido-1-(2-(dimetilamino)acetil)pirrolidina-2-carboxílico

[000340] A uma solução de ácido (2S4R) 1-(2-amino-acetil)-4-benzoilamino-pirrolidina-2-carboxílico (Composto 2, 0,05 g, 0,17 mmol) em metanol (3 mL) à temperatura ambiente foi adicionado formaldeído aquoso 37% (*Aldrich*) (0,1 mL). A mistura resultante foi agitada nesta temperatura por 3 horas, a seguir esfriada até 0°C e cianoborohidreto de sódio (*Aldrich*) (0,043 g, 0,69 mmol, 4 equivalentes) foi adicionado em parcelas durante 5 minutos. Após agitação por 1 hora a temperatura ambiente, o solvente foi removido *a vácuo* e o resíduo

sólido foi purificado por HPLC preparativa (coluna: XTerra MS C18, 5 μ , 19x150mm) usando gradiente de metanol/água de 5% a 95% (ácido fórmico 0,1% em metanol e ácido fórmico 0,1% em água) para dar 0,017 g (rendimento de 31%) do produto desejado.

9. Síntese do composto 85: ácido (2S, 4R)-4-benzamido-1-(2-formamidoacetil) pirrolidina-2-carboxílico.

[000341] Anidrido acético (Acros) (0,32 mL, 3,4 mmol, 10 equivalentes) foi adicionado gota a gota a uma solução de ácido (2S4R) 1-(2-amino-acetil)-4-benzoilamino-pirrolidina-2-carboxílico (Composto 2, 0,1 g, 0,34 mmol, 1 equivalente) em ácido fórmico (J.T.Baker) (1 mL) a 0°C. Depois que a adição estava completa, a mistura de reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada por 24 horas adicionais. A mistura de reação foi monitorada por TLC e LCMS. Um montante suplementar de anidrido acético (0,32 mL, 3,4 mmol, 10 equivalentes) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada por 24 horas à temperatura ambiente. Água gelada (1 mL) foi adicionada e os voláteis foram removidos *a vácuo* para render um produto bruto oleoso que foi ainda purificado por HPLC (coluna: Water Atlantis 19 x 150 milímetros) usando ácido fórmico 0,1% em H₂O/MeOH 20-40% MeOH durante 15 minutos de gradiente para dar 0,031 g (29%) do produto desejado.

[000342] Os procedimentos gerais esboçados acima foram usados para a síntese dos compostos exemplares listados na Tabela 1.

Tabela 1

Composto	Nome	MH+ encontrado	MH+ calculado	Pureza HPLC	Rendimento %
1	Ácido (2S4R) 1-(2-amino-acetil)-4-(4-nitro-benzoilamino)-pirrolidina-2-carboxílico	336,17	336,11	89	18

Composto	Nome	MH+ encontrado	MH+ calculado	Pureza HPLC	Rendimento %
3	Ácido (2S4R) 1-(2-amino-acetil)-4-(4-metil-benzoilamino)-pirrolidina-2-carboxílico	305,2	305,14	87	28
4	Ácido (2S4R) 1-(2-amino-acetil)-4-(4-metóxi-benzoilamino)-pirrolidina-2-carboxílico	321,18	321,13	95	37
6	Ácido (2S4R) 1-(2-amino-4-carbóxi-butiril)-4-benzoilamino-pirrolidina-2-carboxílico	363,16	363,14	97	18
11	Ácido (2S4S) 1-(2-amino-acetil)-4-(4-metóxi-benzoilamino)-pirrolidina-2-carboxílico	321,05	321,13 ,	99	35
12	Ácido (2S4S) 1-(2-amino-acetil)-4-(4-metil-benzoilamino)-pirrolidina-2-carboxílico	305,27	305,14	99	37
13	Ácido (2S4S) 1-(2-amino-acetil)-4-(4-nitro-benzoilamino)-pirrolidina-2-carboxílico	336,18	336,11	99	40
14	Ácido (2S4S) 1-(2-amino-acetil)-4-(benzoilamino)-pirrolidina-2-carboxílico	291,29	291,12	99	15
24	Ácido 3-(2-amino-acetilamino)-5-(4-metil-benzoilamino)-benzóico	327,22	327,12	99	25
26	Ácido 3-(2-amino-acetilamino)-5-benzoilamino-benzóico	313,13	313,11	99	10
28	Ácido (2S4R) {[4-(4-nitro-benzoilamino)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-acético	336,19	336,11	97	39

Composto	Nome	MH+ encontrado	MH+ calculado	Pureza HPLC	Rendimento %
29	Ácido (2S4R) {[4-(4-Metóxi-benzoilamino)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-acético	321,29	321,13	97	30
30	Ácido (2S4R)2-[[4-(4-metil-benzoilamino)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-acético	305,28	305,14	98	28
35	Ácido (2S4S) {[4-(benzoilamino)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-acético	291,29	291,12	95	24
36	Ácido (2S4S) {[4-(4-Metóxi-benzoilamino)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-acético	321,35	321,13	97	33
37	Ácido (2S4S) {[4-(4-nitro-benzoilamino)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-acético	336,09	336,11	92	37
38	Ácido (2S4S) {[4-(4-metil-benzoilamino)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-acético	305,29	305,14	95	41
39	Ácido [2-amino-3-(4-benzoilamino-fenil)-acetilamino]-acético	341,22	341,14	98	20
40	Ácido {2-amino-3-[4-(4-metóxi-benzoilamino)-fenil]-acetilamino}-acético	371,28	371,15	93	56
41	Ácido {2-amino-3-[4-(4-nitro-benzoilamino)-fenil]-acetilamino}-acético	386,28	386,12	93	45
42	Ácido (2-amino-3-[4-(4-metilbenzoilamino)-fenil]-acetilamino)-acético	355,25	355,15	77	40
43	Ácido [(1-benzoil-imidazolidine-2-carbonil)-amino]-acético	277,17	277,11	90	22
44	Ácido {[1-(4-nitro-benzoil)-imidazolidina-2-carbonil]-amino}-acético	322,15	322,09	95	24

Composto	Nome	MH+ encontrado	MH+ calculado	Pureza HPLC	Rendimento %
48	Ácido (3-amino-5-benzoilamino-benzoilamino)-acético	313,33	313,11	98	22
49	Ácido (3-amino-5-(4-metóxi-benzoilamino)-benzoilamino)-acético	343,29	343,12	89	45
50	Ácido (3-amino-5-(4-metil-benzoilamino)-benzoilamino)-acético	327,21	327,12	96	40
51	Ácido (3,5-di-amino-benzoilamino)-acético	209,11	209,08	98	51
52	Ácido (2S,4R)-4-benzoilamino-1-(2-hidróxi-acetil)-pirrolidina-2-carboxílico	292,15	292,29	93	25
54	Ácido 3-benzoilamino-5-(2-hidróxi-acetilamino)-benzóico	314,10	314,09	96	12
56	Amida de ácido 1-benzoil-3-(2-hidróxi-acetil)-imidazolidina-2-carboxílico	278,12	278,09	95	17
64	(2S,4R) 1-(2-aminoacetil)-4-benzamidopirrolidina-2-carboxamida	291	291,1	98	77
65	(2S,4R) 1-(2-aminoacetil)-4-benzamido-N-metilpirrolidina-2-carboxamida	305	305,1	>99	82
66	(2S,4R) 1-(2-aminoacetil)-4-benzamido-N-etilpirrolidina-2-carboxamida	317,1	318,1	>99	76
67	(2S,4R) 1-(2-aminoacetil)-4-benzamido-N-isopropilpirrolidina-2-carboxamida	333,2	333,2	>99	81

Composto	Nome	MH+ encontrado	MH+ calculado	Pureza HPLC	Rendimento %
68	(2S,4R) 1-(2-aminoacetil)-4-benzamido-N-ciclopropilpirrolidina-2-carboxamida	331,3	331,2	99	84
69	(2S,4R) 4-benzamido-1-(2-(terc-butoxicarbonilamino)acetil)pirrolidina-2-carboxamida	391	391,2	>99	80
70	(2S,4R) 1-(2-aminoacetil)-4-benzamido-N-(pentan-3-il)pirrolidina-2-carboxamida	361,1	361,2	>99	81
71	(2S,4R) 1-(2-aminoacetil)-4-benzamido-N-ciclopentilpirrolidina-2-carboxamida	359	359,2	99	81
72	(2S,4R) 1-(2-aminoacetil)-4-benzamido-N-isobutilpirrolidina-2-carboxamida	347	347,2	99	79
73	(2S,4R) 1-(2-aminoacetil)-4-benzamido-N-ciclobutilpirrolidina-2-carboxamida	345	345,2	>99	78
74	(2S,4R) 1-(2-aminoacetil)-4-benzamido-N-terc-butilpirrolidina-2-carboxamida	346,9	347,2	>99	83
75	(2S,4R) 1-(2-aminoacetil)-4-benzamido-N-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)pirrolidina-2-carboxamida	374,9	375,2	>99	75
76	(2S,4R) 1-(2-aminoacetil)-4-benzamido-N-((R)-3-metilbutan-2-il)pirrolidina-2-carboxamida	361	361,2	99	80

Composto	Nome	MH+ encontrado	MH+ calculado	Pureza HPLC	Rendimento %
77	(2S,4R) 1-(2-aminoacetil)-4-benzamido-N-((R)-3,3-dimetilbutan-2-il)pirrolidina-2-carboxamida	374,9	375,2	99	83
78	(2S,4R) 1-(2-aminoacetil)-4-benzamido-N-fenilpirrolidina-2-carboxamida	367,2	366,9	99	82
79	(2S,4R) 1-(2-aminoacetil)-4-benzamido-N-((R)-tetra-hidrofuran-3-il)pirrolidina-2-carboxamida	360,3	360,2	>99	13
80	Ácido (2S,4R) 1-(2-acetamidoacetil)-4-benzamidopirrolidina-2-carboxílico	334,1	334,1	>99	35
81	Ácido (2S,4R) 4-benzamido-1-(2-(metilamino)acetil)-pirrolidina-2-carboxílico	306,2	306,1	>99	38
82	Ácido (2S,4R) 4-benzamido-1-(2-(2,2,2-trifluoroacetamido)acetil)pirrolidina-2-carboxílico	388	388,1	>99	18
83	Ácido (2S,4R) 4-benzamido-1-(2-(terc-butoxicarbonilamino)acetil)pirrolidina-2-carboxílico	392,3	392,2	>99	30
84	Ácido (2S,4R) 4-benzamido-1-(2-(dimetilamino)acetil)pirrolidina-2-carboxílico	320	320,1	>99	31
85	Ácido (2S,4R) 4-benzamido-1-(2-formamidoacetil)pirrolidina-2-carboxílico	320,1	320,1	>99	29

G. Dados do ensaio biológico

1. Efeito dos compostos em arritmias induzidas por cálcio

[000343] O efeito antiarrítmico dos compostos de acordo com os ensinamentos atuais foi testado em um modelo de arritmias induzidas por cálcio de acordo com o modelo de Lynch et al., *J. Cardiovasc. Pharmacol.* (1981), 3: 49-60. Camundongos CD-1 machos foram anestesiados com Cetamina (75 mg/kg) e medetomidina (1 mg/kg) IP. Uma cânula i.v. foi introduzida na veia da cauda. Um sinal de ECG da derivação II foi registrado continuamente posicionando eletrodos de aço inoxidável de ECG sobre o membro frontal direito e o membro frontal esquerdo. O eletrodo de terra foi colocado no membro traseiro direito. O sinal foi amplificado e filtrado usando componentes do fisiógrafo Gould e o software de aquisição de dados po-ne-mah. Após um período de equilíbrio de 90 segundos composto de teste foi injetado na veia da cauda (durante 30 segundos). Os camundongos pré-tratados com veículo (salina 0,9%) foram testados como animais de controle. O volume de injeção foi de 100 µl/camundongo de 30g em todas as experiências. Infusão de CaCl₂ (30 mg/mL, 0,1 mL/min/camundongo de 30g, 100 mg/kg/min) foi começada 3 minutos após administração IV de fármaco ou veículo. O retardo de tempo para o início do bloco de condução cardíaco foi determinado como o tempo do começo da infusão de CaCl₂ até o primeiro evento arrítmico ocorrido. O primeiro bloco de condução foi definido como o primeiro intervalo RR, maior do que ou igual a 3 vezes um intervalo RR do período do pré-tratamento. O primeiro evento arrítmico ocorrendo foi ou um bloco AV de segundo grau (falha intermitente da condução de AV caracterizada por uma onda P sem o complexo concomitante de QRS) ou um bloco SA de segundo grau (intervalo RR prolongado e um complexo QRS sem uma onda P precedente).

[000344] Camundongos pré-tratados com veículo (salina 0,9%) foram testados em todos os dias como uma medida para o nível de controle em animal não-tratado. O volume da injeção foi de 10 µL em todas as experiências. O retardo de tempo para o início de arritmias foi determinado como o tempo do começo da infusão de CaCl_2 até o primeiro evento de bloco de condução definido como falha intermitente da condução de AS ou AV caracterizada por ativação retardada de onda P (bloco SA) ou uma onda P sem o complexo QRS concomitante (bloco AV). O retardo de tempo para início de bloco AV é dado na Tabela 2.

Tabela 2

Composto	Tempo para bloco AV (s)
Salina (controle)	62-78
2	134,7
6	117,9
26	122,8
52	135,6
54	121,7
56	128,1
64	111,7
65	115,2
66	122,7
67	134,4
68	143,8
80	111,5
81	123,2
82	113,8
83	110,9
84	108,8

[000345] Segue-se dos dados apresentados na Tabela 2 que o pré-tratamento de um camundongo com uma faixa de compostos dos ensinamentos atuais resultou em um aumento consistente no tempo

para um bloco AV no camundongo após infusão de CaCl_2 . Os compostos dos ensinamentos atuais exibem, assim, propriedades antiarrítmicas.

2. Efeito dos compostos na redução de condução atrial induzida por stress metabólico

[000346] A habilidade de manter a condução durante stress metabólico foi testada em um modelo *in vitro* como descrito por Haugan et al. (*J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2005:16: 537-545). Ratos (300-400 g) foram mortos com um golpe brusco no pescoço. O coração foi extirpado rapidamente e transferido para um prato pequeno contendo tampão Tyrodes modificado oxigenado a 37° (em mM): NaCl 136, KCl 4, MgCl_2 0,8, CaCl_2 1,8 HEPES 5, MES 5, Glicose 6, pH 7,3. O átrio esquerdo foi dissecado com cuidado e uma amostra de tecido de 2x6 mm aproximadamente foi retirada do apêndice atrial esquerdo e colocada em uma câmara de tecido (volume 5 ml) (Steiert Organ Bath, Hugo Sach Electronic, Alemanha). A câmara ficou em perfusão durante todo o estudo com tampão Tyrodes a 37°C a uma taxa de 10 ml/minuto

[000347] Um eletrodo bipolar de estimulação (aço inoxidável revestido com Teflon, diâmetro de 74 μ) foi colocado em uma extremidade do tecido. A estimulação foi conduzida a 1 Hz usando pulsos retangulares no dobro do limiar (duração do estímulo 0,2 ms) liberados por um estimulador (Hugo Sachs, Tipo 215) através de uma unidade da isolação (Universal Isolated Stimulator Unit tipo 263, Hugo Sachs, Alemanha).

[000348] Dois microeletrodos separados de irídio puro (World Precision Instruments, impedância da ponta 3,5-4,0 M Ω) foram colocados em uma linha ao longo do eixo longitudinal da preparação para gravar CV atrial. As distâncias do eletrodo de estimulação para o primeiro e o segundo microeletrodos são de 1,5-2,0 mm e 3,0-4,0 mm,

respectivamente. Cada microeletrodo foi conectado a um pré-amplificador do estágio principal (amplificação de 10x os sinais). Os pré-amplificadores foram conectados a um módulo amplificador de biopotencial que foi conectado ao sistema de aquisição de dados através de um Hugo Sachs PLUGSYS. Os sinais foram filtrados a 1 kHz e amostrados a 10 kHz.

[000349] Depois de um período de equilíbrio de 30 minutos, regulação a 1 Hz foi iniciada. Durante os primeiros 20 minutos de período de gravação (período da linha de base), a câmara ficou em perfusão com tampão Tyrodes oxigenado a 37°C, pH 7,3. Então, a amostra de teste (Composto 2) ou controle foi adicionada ao tampão de perfusão para um outro período de 20 minutos (período de pré-tratamento). Depois dos 20 minutos de pré-tratamento, a perfusão foi mudada para um tampão Tyrodes não-oxigenado, isento de glicose a 37°C, pH 7,3 (com ou sem compostos do interesse) por 40 minutos (período de stress metabólico). Os resultados destas experiências são mostrados graficamente na figura 1.

[000350] Com referência à figura 1, em preparações que contêm o controle, a velocidade de condução diminuiu em 22%. Em contraste, em preparações tratadas com o Composto 2, a velocidade de condução atrial não mudou em comparação com a linha de base.

[000351] Segue-se dos dados apresentados na figura 1 que o pré-tratamento de uma tira atrial de camundongo isolada com um composto dos ensinamentos atuais impediu significativamente a redução de condução cardíaca induzida por stress metabólico. As doenças cardíacas tais como fibrilação atrial, a palpitação atrial, taquicardia ventricular e fibrilação ventricular são todas caracterizadas pela presença de redução de condução cardíaca anormal. Assim, por meio do efeito na condução cardíaca, espera-se que os compostos dos ensinamentos atuais exerçam efeitos antiarrítmicos.

3. Ensaio da estabilidade de plasma

[000352] Para prever sua estabilidade de plasma, os compostos dos ensinamentos atuais foram incubados em plasma de camundongo macho (1:1 plasma:tampão pH 7,4) a concentração de 1 μ M a 37°C. Após 3 horas, a reação foi esfriada abruptamente com acetonitrila fria. A solução foi centrifugada e o sobrenadante foi analisado com LC-MS usando as seguintes condições de HPLC: coluna Thermo Hypersil-Keystone Aquasil C18 (50mm x 2,1mm, 5 μ M) a temperatura ambiente; Solvente A: ácido fórmico 0,1% em água; Solvente B: ácido fórmico 0,1% em acetonitrila; gradiente de solvente: 100% A a 50% A durante 2,5 min, a 10% A durante 1,5 min e retornando a 100% A e re-equilibrando por 1,5 minuto; taxa de fluxo: 0,8 mL/minuto. A percentagem de composto remanescente foi calculada dividindo as contagens de área de sinal LC-MS de amostra de incubação de 3 horas pelo tempo = contagens de área. Os resultados destas experiências estão resumidos na Tabela 3 abaixo.

Tabela 3

Composto	% Remanescente
2	93
64	27
64	87
66	100
67	100
68	96
69	92
70	93
71	90
72	88
73	95
80	100
81	100

Composto	% Remanescente
82	34
83	100
84	100
85	107

4. Ensaio de Estabilidade metabólica

[000353] Para prever a estabilidade do composto sob o metabolismo da primeira passagem (Fase I), compostos dos ensinamentos atuais foram incubados em microssomas de fígado de camundongo macho a concentração de 1 μ M e concentração de proteína de 0,5 mg/mL a 37°C. Após 15 minuto, a reação foi esfriada rapidamente com acetonitrila fria. A solução foi centrifugada e o sobrenadante foi analisado com LC-MS usando as condições de HPLC descritas na seção 3 acima. A porcentagem remanescente foi calculada dividindo as contagens de área LC-MS da amostra de 15 minutos de incubação pelo tempo = 0 contagens de área e a meia vida do composto foi derivada usando a cinética de reação de primeira ordem. Baseado neste ensaio, os Compostos 2, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 80, 81, 82, 83 e 84 tiveram meias-vidas maiores do que 30 minutos em microssomas de fígado de camundongo macho.

5. Modelo de Tamanho de Infarto Canino e Arritmia de Reperusão

[000354] O Composto 2 foi testado em cães submetidos a uma oclusão da artéria coronária de 60 minutos e reperusão de 4 horas, como descrito por Hennen et al. (*J. Exp. Pharmacol. Ther.*, 317, 236-43 (2006)). O composto 2 foi administrado IV 10 minuto antes da reperusão como um bolo + infusão IV em doses de: 0,25 μ g/kg de bolo + 0,19 μ g/kg/hr de infusão (n=6); 2,5 μ g/kg de bolo + 1,9 μ g/kg/hr de infusão (n=7); 25 μ g/kg de bolo + 19 μ g/kg/hr de infusão (n=6); 75 μ g/kg de bolo + 57 μ g/kg/hr de infusão (n=5); controle de veículo (n=7). Complexos ventriculares prematuros (PVCs) foram quantificados durante a reperusão. Quatro ou mais PVCs consecutivos foram

definidos como taquicardia ventricular (VT). A incidência total de VT foi reduzida significativamente com as duas doses mais elevadas de Composto 2 (eventos $1,7 \pm 0,8$; $2,2 \pm 1,4$; $p < 0,05$) em comparação com os controles ($23 \pm 6,1$). Os PVCs totais foram reduzidos significativamente de $11,1 \pm 1,6\%$ em animais de controle para $2,0 \pm 0,7\%$ e $1,8 \pm 0,8\%$ após as duas doses mais altas de Composto 2. O tamanho de infarto, expresso como percentagem do ventrículo esquerdo, foi reduzido significativamente de $19,0 \pm 3,5$ em controles para $7,9 \pm 1,5$ e $7,1 \pm 0,8\%$ ($p < 0,05$) nas duas doses mais altas de Composto 2. Estes resultados demonstram que os compostos dos ensinamentos atuais são compostos antiarrítmicos potentes com efeitos cardioprotetores.

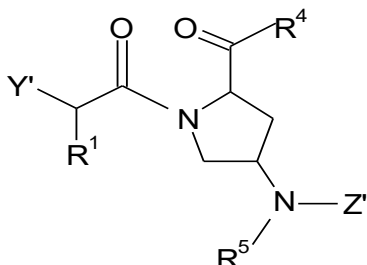
6. Modelo de Inchamento de célula *in vitro* e Retomada de Tintura

[000355] Peptídeos capazes de demonstrar citoproteção podem ser identificados em um modelo *in vitro* de inchamento de célula induzido por isquemia e retomada de tintura. Nesta experiência, o efeito do Composto 2 na retomada de tintura de calceína induzido pela inibição metabólica em células de glioma C6 cultivadas superexpressando conexina 43 foi estudado. As células foram incubadas sob condições de controle e durante isquemia simulada (SI) por 40 minutos na presença de calceína ($200 \mu\text{M}$). Em seguida a incubação as células foram submetidas a microscopia de epifluorescência para determinar a retomada de calceína. A incubação de células C6 em meio SI aumentou a retomada de tintura em 5 vezes acima dos valores de controle. A retomada foi inibida dependentemente da dose pelo Composto 2 e a retomada mínima foi obtida a $100 \mu\text{M}$ de Composto 2 (32% de redução relativa da resposta induzível de SI; $p < 0,05$ versus veículo). As células de controle exibiram inchamento de célula durante o período de stress de 40 minuto, ao passo que as células tratadas com o Composto 2 não.

[000356] Variações, modificações e outras implementações do que é descrito aqui ocorrerão àqueles de habilidade ordinária na técnica sem partir do espírito e das características essenciais dos ensinamentos atuais. Em consequência, o escopo dos ensinamentos atuais será definido não pela descrição ilustrativa precedente, mas ao invés disso, pelas seguintes reivindicações, e todas as mudanças que vêm dentro do significado e do alcance de equivalência das reivindicações estão englobadas neste.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula III:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, onde:

R¹ é hidrogênio;

Y' é NR²R³; onde R² é hidrogênio, e R³ é selecionado de hidrogênio, C₁-₁₀ alquila, C(O)R⁶ e C(O)OR⁶;

R⁴ é OH ou NH₂;

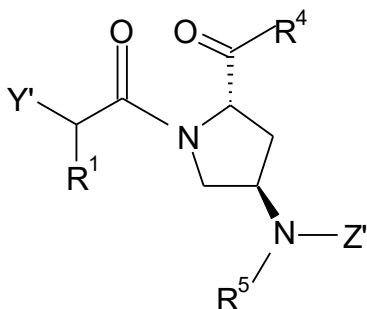
R⁵ e R⁶ são selecionados independentemente dentre hidrogênio e C₁-₁₀ alquila; e

Z' é benzoíla, opcionalmente substituída com 1-5 grupos Q, em que cada grupo Q é independentemente selecionado de F, Cl, Br, I, C₁-₁₀ alquila, CF₃, OCF₃, NO₂, O- C₁-₁₀ alquila, OH, NH₂, NH (C₁-₁₀ alquila), N (C₁-₁₀ alquila)₂, e NHC(O) C₁-₁₀ alquila.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R³ é hidrogênio.

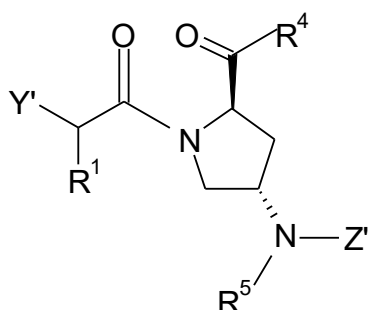
3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R³ é C(O)R⁶, e R⁶ é hidrogênio ou C₁-₁₀ alquila.

4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que apresenta a seguinte estrutura:



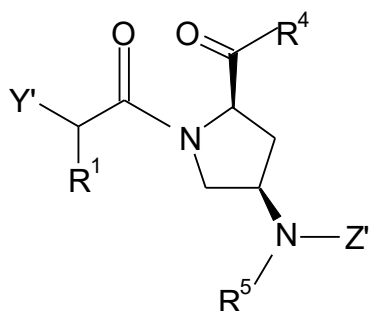
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que apresenta a seguinte estrutura:



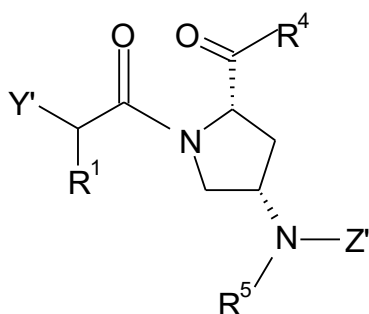
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que apresenta a seguinte estrutura:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que apresenta a seguinte estrutura:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

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

Ácido 1-(2-Amino-acetil)-4-(4-nitro-benzoilamino)-pirrolidina-2-

carboxílico;

Ácido 1-(2-Amino-acetil)-4-benzoilamino-pirrolidina-2-carboxílico;

Ácido 1-(2-Amino-acetil)-4-(4-metil-benzoilamino)-pirrolidina-2-carboxílico;

Ácido 1-(2-Amino-acetil)-4-(4-metoxi-benzoilamino)-pirrolidina-2-carboxílico; ou

Ácido 1-(2-Amino-acetil)-4-(4-hidroxi-benzoilamino)-pirrolidina-2-carboxílico;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

9. O composto de acordo com a reivindicação 1 ou 8, caracterizado pelo fato de que é:

Ácido (2S, 4R) 1-(2-Amino-acetil)-4-(4-nitro-benzoilamino)-pirrolidina-2-carboxílico;

Ácido (2S, 4R) 1-(2-Amino-acetil)-4-benzoilamino-pirrolidina-2-carboxílico;

Ácido (2S, 4R) 1-(2-Amino-acetil)-4-(4-metil-benzoilamino)-pirrolidina-2-carboxílico;

Ácido (2S, 4R) 1-(2-Amino-acetil)-4-(4-metoxi-benzoilamino)-pirrolidina-2-carboxílico; ou

Ácido (2S, 4R) 1-(2-Amino-acetil)-4-(4-hidroxi-benzoilamino)-pirrolidina-2-carboxílico;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

10. Composto, caracterizado pelo fato de que é:

1-(2-aminoacetil)-4-benzamido-N-metilpirrolidina-2-carboxamida;

1-(2-aminoacetil)-4-benzamido-N-etilpirrolidina-2-carboxamida;

1-(2-aminoacetil)-4-benzamido-N-isopropilpirrolidina-2-carboxamida;

1-(2-aminoacetil)-4-benzamido-N-ciclopropilpirrolidina-2-carboxamida;

1-(2-aminoacetil)-4-benzamido-N-(pentan-3-il)pirrolidina-2-carboxamida;

1-(2-aminoacetil)-4-benzamido-N-ciclopentilpirrolidina-2-carboxamida;

1-(2-aminoacetil)-4-benzamido-N-isobutilpirrolidina-2-carboxamida;
 1-(2-aminoacetil)-4-benzamido-N-ciclobutilpirrolidina-2-carboxamida;
 1-(2-aminoacetil)-4-benzamido-N-terc-butilpirrolidina-2-carboxamida;

ou

Ácido 4-benzamido-1-(2-(2,2,2-trifluoroacetamido)acetil)pirrolidina-2-carboxílico;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

11. Composto de acordo com a reivindicação 10, caracteriza-se pelo fato de que é:

(2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4-benzamido-N-metilpirrolidina-2-carboxamida;

(2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4-benzamido-N-etilpirrolidina-2-carboxamida;

(2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4-benzamido-N-isopropilpirrolidina-2-carboxamida;

(2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4-benzamido-N-ciclopropilpirrolidina-2-carboxamida;

(2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4-benzamido-N-(pentan-3-il)pirrolidina-2-carboxamida;

(2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4-benzamido-N-ciclopentilpirrolidina-2-carboxamida;

(2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4-benzamido-N-isobutilpirrolidina-2-carboxamida;

(2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4-benzamido-N-ciclobutilpirrolidina-2-carboxamida;

(2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4-benzamido-N-terc-butilpirrolidina-2-carboxamida; ou

Ácido (2S, 4R) 4-benzamido-1-(2-(2,2,2-trifluoroacetamido)acetil)pirrolidina-2-carboxílico,

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

12. O composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é:

Ácido 1-(2-acetamidoacetil)-4-benzamidopirrolidina-2-carboxílico;

Ácido 4-benzamido-1-(2-(metilamino)acetil)-pirrolidina-2-carboxílico;

Ácido 4-benzamido-1-(2-(terc-butoxicarbonilamino)acetil)pirrolidina-2-carboxílico;

Ácido 4-benzamido-1-(2-formamidoacetil)pirrolidina-2-carboxílico;

1-(2-aminoacetil)-4-benzamidopirrolidina-2-carboxamida; ou

4-benzamido-1-(2-(tert-butoxicarbonilamino)acetil)pirrolidina-2-carboxamida,

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

13. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 12, caracterizado pelo fato de que é:

Ácido (2S, 4R) 1-(2-acetamidoacetil)-4-benzamidopirrolidina-2-carboxílico;

Ácido (2S, 4R) 4-benzamido-1-(2-(metilamino)acetil)-pirrolidina-2-carboxílico;

Ácido (2S, 4R) 4-benzamido-1-(2-(terc-butoxicarbonilamino)acetil)pirrolidina-2-carboxílico;

Ácido (2S, 4R) 4-benzamido-1-(2-formamidoacetil)pirrolidina-2-carboxílico;

(2S, 4R) 1-(2-aminoacetil)-4-benzamidopirrolidina-2-carboxamida; ou

(2S, 4R) 4-benzamido-1-(2-(tert-butoxicarbonilamino)acetil)pirrolidina-2-carboxamida;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

14. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é ácido 1-(2-amino-acetil)-4-benzoilalmino-pirrolidina-2-carboxílico, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

15. Composto de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que é ácido (2S, 4R) 1-(2-amino-acetil)-4-benzoilalmino-

pirrolidina-2-carboxílico, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

16. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 15 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

17. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado por ser para uso em terapia.

18. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado por ser para uso na prevenção ou no tratamento de uma condição patológica, em que a condição patológica é isquemia.

19. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado por ser para uso na prevenção ou no tratamento de um ferimento isquêmico em um ou mais órgãos de um mamífero.

20. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado por ser para uso na prevenção ou no tratamento de uma condição patológica, em que a condição patológica é doença cardiovascular.

21. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado por ser para uso na prevenção ou no tratamento de uma condição patológica de acordo com a reivindicação 20, em que a doença cardiovascular é fibrilação atrial, palpitação atrial, taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular.

22. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado por ser para uso na prevenção ou no tratamento de uma condição patológica de acordo com qualquer uma das reivindicações 18 a 21, em que o composto é formulado para a administração parenteral ou oral.

23. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado por ser na preparação de um medicamento para a prevenção ou o tratamento de uma condição patológica, e, que a condição patológica é isquemia.

24. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado por ser na preparação de um medicamento para a prevenção ou tratamento de um ferimento isquêmico em um ou mais órgãos de um mamífero.

25. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado por ser na preparação de um medicamento para a prevenção ou o tratamento de uma condição patológica, em que a condição patológica é doença cardiovascular.

26. Uso de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que a doença cardiovascular é fibrilação atrial, palpitação atrial, taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular.

27. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 23 a 26, caracterizado pelo fato de que o composto é formulado para a administração parenteral ou oral.

320
6

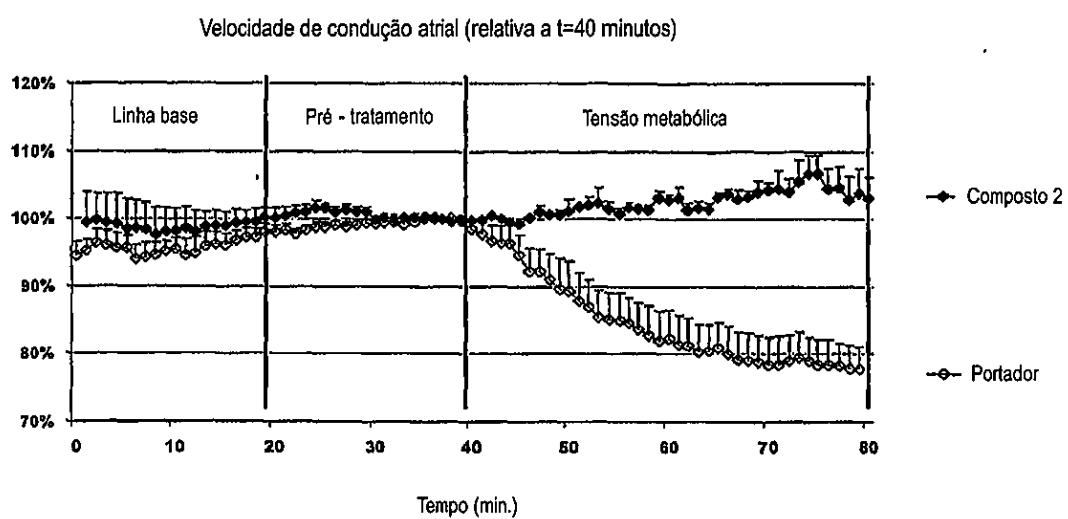


Fig.1