



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 9909660-9 B1

(22) Data do Depósito: 19/03/1999

(45) Data de Concessão: 18/09/2018



(54) Título: COMPOSTOS INIBIDORES DE CASPASES, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DE DITOS COMPOSTOS

(51) Int.Cl.: C07K 5/023; A61K 38/04; A61K 31/47; A61K 38/03; C07D 401/12

(30) Prioridade Unionista: 19/03/1998 US 60/078,770

(73) Titular(es): VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

(72) Inventor(es): MARION W. WANNAMAKER; GUY W. BEMIS; PAUL S. CHARIFSON; DAVID J. LAUFFER; MICHAEL D. MULLICAN; MARK A. MURCKO; KEITH P. WILSON; JAMES W. JANETKA; ROBERT J. DAVIES; ANNE-LAURE GRILLOT; ZHAN SHI; CORNELIA J. FORSTER

(85) Data do Início da Fase Nacional: 19/09/2000

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS INIBIDORES DE CASPASES, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DE DITOS COMPOSTOS**".

Campo Técnico da Invenção

5 A presente invenção refere-se a novas classes de compostos que são inibidores de caspase, em particular inibidores de enzima de conversão de interleucina-1beta ("ICE"). Esta invenção também refere-se a composições farmacêuticas compreendendo estes compostos. Os compostos e as composições farmacêuticas desta invenção são particularmente
10 bem adequados para a inibição de atividade de caspase e consequentemente, podem ser vantajosamente usados como agentes contra doenças mediadas por interleucina-1 ("IL-1"), apoptose, fator de indução de interferon- γ (IGIF), ou interferon- γ ("IFN- γ "), incluindo doenças inflamatórias, doenças auto-imunes, distúrbios de osso destrutivos, distúrbios proliferativos,
15 doenças infecciosas, e doenças degenerativas. Esta invenção também refere-se a métodos para a inibição de atividade de caspase e diminuição de produção de IGIF e produção de IFN- γ e a métodos para o tratamento de doenças mediadas por interferon- γ , apoptose, e interleucina-1 usando-se os compostos e as composições desta invenção. Esta invenção também refere-
20 se a métodos de preparação dos compostos desta invenção.

Fundamentos da Invenção

Interleucina 1 ("IL-1") é uma principal proteína imunorreguladora e pró-inflamatória que estimula diferenciação e proliferação de fibroblasto, a produção de prostaglandinas, collagenase e fosfolipase por células sinoviais
25 e condrócitos, desgranulação de basófilo e eosinófilo e ativação de neutrófilo. Oppenheim, J. H. e outros, Immunology Today, 7, págs. 45 – 46 (1986). Como tal, está envolvida na patogênese de doenças auto-imunes e inflamatórias agudas. Por exemplo, em artrite reumatóide, IL-1 é tanto um mediador de sintomas inflamatórios quanto da destruição do proteoglicano da cartilagem em articulações afligidas. Wood, D. D. e outros. Arthritis Rheum. 26 975,
30 (1983); Pettipher, E. J. e outros, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 71, 295 (1986); Arend, W. P. e Dayer, J. M.. Arthritis Rheum. 38, 151 (1995). IL-1 é também

um agente de reabsorção de osso altamente potente. Jandiski, J. J., *J. Oral Path* 17, 145 (1988); Dewhirst, F. E. e outros, *J. Immunol.* 8, 2562 (1985). É alternativamente chamado como "fator de ativação de osteoclasto" em doenças de osso destrutivos tal como osteoartrite e mieloma múltiplo. Bataille, R. e outros, *Int. J. Clin. Lab. Res.* 21(4), 283 (1992). Em certos distúrbios proliferativos, tais como leucemia mielógena aguda e mieloma múltiplo, IL-1 pode promover adesão e crescimento de célula de tumor. Bani, M. R., *J. Natl. Cancer Inst.* 83, 123 (1991); Vidal-Vanaclocha, F., *Cancer Res.* 54, 2667 (1994). Nestes distúrbios, IL-1 também estimula a produção de outras citocinas tal como IL-6, que pode modular desenvolvimento de tumor (Tartour e outros, *Cancer Res.* 54, págs. 6243 (1994). IL-1 é predominantemente produzida por monócitos de sangue periféricos como parte da resposta inflamatória e existe em duas formas de agonistas distintos, IL-1alfa e IL-1beta. Moseley, B. S. e outros, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 84, págs. 4572 – 4576 (1987); Lonnemann, G. e outros, *Eur. J. Immunol.*, 19, págs. 1531 – 1536 (1989).

IL-1beta é sintetizada como um precursor biologicamente inativo, pIL-1beta. pIL-1beta carece de uma seqüência líder convencional e não é processada por uma peptidase de sinal. March, C. J., *Nature*, 315, págs. 641 – 647 (1985). Ao invés disso, pIL-1beta é clivada por enzima de conversão de interleucina-1beta ("ICE") entre Asp-116 e Ala-117 para produzir o fragmento C-terminal biologicamente ativo em fluido sinovial e soro humano. Sleath, P.R., e outros, *J. Biol. Chem.*, 265, págs. 14526 – 14528 (1992); A. D. Howard e outros, *J. Immunol.*, 147, págs. 2964 – 2969 (1991). ICE é uma protease de cisteína localizada principalmente em monócitos. Ela converte precursor IL-1beta na forma madura. Black, R. A. e outros, *FEBS Lett.*, 247, págs. 386 – 390 (1989); Kostura, M. J. e outros, *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 86, págs. 5227 – 5231 (1989). O processamento por ICE é também necessário para o transporte de IL-1beta madura através da membrana de célula.

ICE (ou caspase-1) é um membro de uma família de enzimas homólogas chamada caspases. Estes homólogos têm similaridades de seqüência nas regiões de sítio ativas da enzimas. Tais homólogos (caspases)

- incluem TX (ou ICE_{rel-II} ou ICH-2) (caspase-4) (Faucheu e outros, EMBO J., 14, pág. 1914 (1995); Kamens J., e outros, J. Biol. Chem., 270, pág. 15250 (1995); Nicholson e outros, J. Biol. Chem., 270 15870 (1995)), TY (ou ICE_{rel-III}) (caspase-5) (Nicholson e outros, J. Bio. Chem., 270, pág. 15870 (1995);
- 5 ICH-1 (ou Nedd-2) (caspase-2) (Wang, L. e outros, Cell. 78, pág. 739 (1994)), MCH-2 (caspase-6), (Fernandes-Alnemri, T. e outros, Cancer Res., 55 pág. 2737 (1995), CPP32 (ou YAMA ou apopain) (caspase-3) (Fernandes-Alnemri, T. e outros, J. Biol. Chem. 269, pág. 30761 (1994); Nicholson, D. W. e outros, Nature, 376, pág. 37 (1995)), CMH-1 (ou MCH-3) (caspase-
- 10 7) (Lippke e outros, J. Biol. Chem., 271(4), p1825-1828 (1996)); (Fernandes-Alnemri, T. e outros, Cancer Res., (1995)), Mch5 (caspase-8) (Muzio, M. e outros, Cell 85(6), 817 – 827, (1996)), MCH-6 (caspase-9) (Duan, H. e outros, J. Biol. Chem., 271(34), págs. 16720-16724 (1996)), Mch4 (caspase-10) (Vincenz, C. e outros, J. Biol. Chem. 272, págs. 6578 – 6583 (1997);
- 15 Fernandes-Alnemri, T. e outros, Proc. Natl. Acad. Sci. 93, págs. 7464 – 7469 (1996)), Ich-3 (caspase-11) (Wang, S. e outros, J. Biol. Chem., 271, págs. 20580 – 20587 (1996)), mCASP-12 (caspase-12), (Van de Craen, M. e outros, FEBS Lett. 403, págs. 61 –69 (1997); Yuan, Y. e Miura, M. Publicação de PCT WO 95/00160 (1995), ERICE (caspase-13), (Humke, E. W., e outros, J. Biol. Chem., 273(25) págs. 15702-15707 (1998)), e MICE (caspase-
- 20 14) (Hu, S. e outros, J. Biol. Chem., 273(45) págs. 29648 – 29653 (1998)).

Cada um destes homólogos de ICE, bem como o próprio ICE, é capaz de induzir apoptose quando ultra-expressa em linhas de células transfectadas. A inibição de um mais destes homólogos com um inibidor de ICE

25 de peptidila Tyr-Val-Ala-Asp-clorometilcetona resulta em inibição de apoptose em células primárias ou linhas de célula. Lazebnik e outros, Nature, 371, pág. 346 (1994).

Caspases também parecem estar envolvidas na regulação de apoptose ou na morte de célula programada. Yuan, J. e outros, Cell, 75, págs. 641 – 652 (1993); Miura, M. e outros, Cell, 75, págs. 653 – 660 (1993);

30 Nett-Fiordalisi, M. A. e outros, J. Cell Biochem, 17B, pág. 117 (1993). Em particular, homólogos de ICE ou ICE são imaginados estarem associados à

regulação de apoptose em doenças neurodegenerativas, tais como Doença de Alzheimer e doença de Parkinson. Marx, J. e M. Baringa, *Science*, 259, págs. 760 – 762 (1993); Gagliardini, V. e outros, *Science*, 263, págs. 826 – 828 (1994). Aplicações terapêuticas para a inibição de apoptose podem incluir o tratamento de Doença de Alzheimer, doença de Parkinson, choque séptico, infarto miocárdico, atrofia espinhal e envelhecimento.

ICE demonstrou mediar apoptose (morte de célula programada) em certos tipos de tecido. Steller, H., *Science*, 267, pág. 1445 (1995); Whyte, M. e Evan, G., *Nature*, 376, pág. 17 (1995); Martin, S. J. e Green, D. R., *Cell*, 82, pág. 349 (1995); Alnemri, E. S. e outros, *J. Biol. Chem.*, 270, pág. 4312 (1995); Yuan, J. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 7, pág. 211 (1995). Um camundongo transgênico com um rompimento do gene de ICE é deficiente em apoptose mediada por Fas (Kuida, K. e outros, *Science* 267, 2000 (1995). Esta atividade de ICE é distinta a partir de seu papel como a enzima de processamento para pro-IL-1beta. É concebível que em certos tipos de tecido, inibição de ICE pode não afetar secreção de IL-1beta madura, mas pode inibir apoptose.

ICE enzimativamente ativa foi anteriormente descrita como um heterodímero constituído de duas subunidades, p20 e p10 (peso molecular de 20 kDa e 10 kDa, respectivamente). Estas subunidades são derivadas de uma pró-enzima de 45 kDa (p45) a título de uma forma p30, através de um mecanismo de ativação que é autocatalítico. Thornberry, N.A. e outros, *Nature*, 356, págs. 768 – 744 (1992), A pró-enzima de ICE foi dividida em vários domínios funcional; um pró-domínio: um pró-domínio (p14), uma subunidade de p22/20, um ligante de polipeptídeo e uma subunidade de p10. Thornberry e outros, *supra*; Casano e outros, *Genomics*, 20, págs. 474 – 481 (1994).

p45 de comprimento completo foi caracterizado por seu cDNA e seqüências de aminoácidos. Os pedidos de patente PCT WO 91/15577 e WO 94/00154. O cDNA de p20 e de p10 e as seqüências de aminoácidos são também conhecidos. Thornberry e outros, *supra*. ICE de rato e de camundongo foram também seqüenciadas e foram clonadas. Elas têm alta

homologia de seqüência de ácidos nucleicos e aminoácidos a ICE humana. Miller, D. K. e outros. Ann. N. Y. Acad. Sci., 696, págs. 133 – 148 (1993); Molineaux, S. M. e outros, Proc. Nat. Acad. Sci. 90, págs. 1809 – 1813 (1993). A estrutura tri-dimensional de ICE foi determinada resolução atômica
 5 por cristalografia de raios X. Wilson, K. P. e outros, Nature, 370, págs. 270 – 275 (1994). A enzima ativa existe como um tetrâmero de duas subunidades de p20 e duas subunidades p10.

Recentemente, ICE e outros membros da família de ICE/CED-3 foram ligados à conversão de pró-IGIF em IGIF ou na produção de IFN- γ *in vivo* (pedido de PCT US 96/20843, nº de publicação WO 97/22619, que é
 10 incorporado aqui por referência). IGIF é sintetizado *in vivo* como a proteína precursora "pro-IGIF".

Fator de indução de interferon-gama (IGIF) é um polipeptídeo de cerca de 18 kDa que estimula produção de célula T de interferon-gama
 15 (IFN- γ). IGIF é produzido por célula de Kupffer ativada e macrófagos *in vivo* e é exportado para fora de tais células após a estimulação de endotoxina. Assim, um composto que diminui a produção de IGIF seria útil como um inibidor de tal estimulação de célula T que por sua vez reduziria os níveis de produção de IFN- γ por aquelas células.

IFN- γ é um citocina com efeitos imunomoduladores sobre uma variedade de células imune. Em particular, IFN- γ está envolvido em ativação de macrófago e a seleção de célula Th1 (F. Belardelli. APMIS, 103, pág. 161
 20 (1995)). IFN- γ exerce seus efeitos em parte por modulação da expressão de genes através das vias STAT e IRF (C. Schindler e J. E. Darnell. Ann. Ver. Biochem., 64, pág. 621 (1995); T. Taniguchi, J. Cancer Res. Clin. Oncol. 121, pág. 516 (1995)).
 25

Camundongos que carecem de IFN- γ ou seu receptor têm múltiplos defeitos em função de célula imune e são resistentes a choque endotóxico (S. Huang e outros, Science, 259, pág. 1742 (1993); D. Dalton e outros, Science, 259, pág. 1739 (1993); B. D. Car e outros, J. Exp. Med., 179, pág. 1437 (1994)). Juntamente com IL-12, IGIF parece ser um indutor potente de produção de IFN- γ por células T (H. Okamura e outros, Infection and Imu-
 30

nity, 63, pág. 3966 (1995); H. Okamura e outros, Nature, 378, pág. 88 (1995); S. Ushio e outros, J. Immunol., 156, pág. 4274 (1996)).

IFN- γ demonstrou contribuir à patologia associada a uma variedade de doenças e distúrbios inflamatórios, infecciosas e auto-imunes. Assim, compostos capazes de diminuir produção de IFN- γ seriam úteis para melhorar os efeitos de patologias relacionadas com IFN- γ .

Correspondentemente, composições e métodos capazes de regulação da conversão pró-IGIF em IGIF seria útil para a diminuição da produção IGIF e IFN- γ *in vivo*, e assim para o melhoramento dos efeitos nocivos destas proteínas que contribuem para distúrbios e doenças humanas.

Inibidores de caspase representam uma classe de compostos úteis para o controle de inflamação ou apoptose ou ambas. Inibidores de peptídeo e peptídila de ICE foram descritos (pedidos de patente PCT WO 91/15577, WO 93/05071, WO 93/09135, WO 93/12076, WO 93/1477, WO 93/16710, WO 95/35308, WO 96/30395, WO 96/33209 e WO 98/01133, WO 96/30395, WO 96/33209 e WO 98/01133; Pedidos de Patentes Europeu 503 561, 547 699, 618 223, 623 592, e 623 606; e as patentes U.S. nos. 5/434/248, 5.710.153, 5.716.929 e 5.744.451). Tais inibidores de peptídila de ICE foram observados bloquear a produção de IL-1 β madura em um modelo de camundongo de inflamação (vide infra) e para suprimir crescimento de células de leucemia *in vitro* (Estrov e outros, Blood, 84 380a (1994)). No entanto devido a sua natureza peptídica, tais inibidores são tipicamente caracterizados por propriedades farmacológicas indesejáveis, tais como atividade celular e penetração celular pobres, absorção oral pobre, instabilidade e metabolismo rápido, Plattner, J. J. e D. W. Norbeck, in Drug Discovery Technologies, C. R. Clark and W. H. Moos, Eds. (Ellis Horwood, Chichester, Inglaterra, 1990), págs. 92 – 126. Estas propriedades impediram seu desenvolvimento em drogas eficazes.

Compostos de não peptídila foram relatados inibir ICE *in vitro*. O pedido de patente PCT WO 95/26958; a patente U.S. nº 5.552.400; Dolle e outros, J. Med. Chem., 39, págs. 2438 – 2440 (1996).

Não está claro, no entanto, se estes compostos têm os perfis

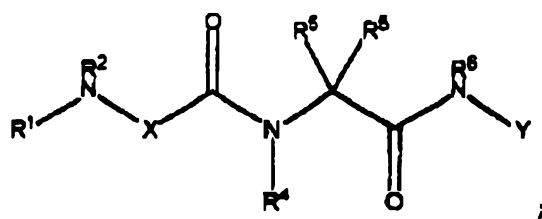
farmacológicos apropriados para serem terapeuticamente úteis.

Correspondentemente, a necessidade existe de compostos que possam eficazmente inibir caspase, e que tenham atividade *in vivo* favorável, para o uso como agentes para a prevenção e tratamento de formas crônicas e agudas de doenças mediadas por IL-1, apoptose, IGIF ou IFN- γ , bem como doenças inflamatórias, auto-imunes, de osso destrutivos, proliferativas, infecciosas ou degenerativas.

Sumário da Invenção

A presente invenção provê novas classes de compostos, e seus derivados farmaceuticamente aceitáveis, que são úteis como inibidores de caspase, em particular, como inibidores de ICE. Estes compostos podem ser usados sozinhos ou em combinação com outros agentes terapêuticos ou profiláticos, tais como antibióticos, imunomoduladores ou outros agentes antiinflamatórios, para o tratamento ou profilaxia de doenças mediadas por IL-1, apoptose, IGIF ou IFN- γ . De acordo com uma concretização preferida, os compostos desta invenção são capazes de se ligar ao sítio ativo de uma caspase e inibir a atividade daquela enzima.

É um principal objetivo desta invenção prover novas classes de compostos representados pela fórmula I, que têm perfis *in vivo* favoráveis:



em que vários substituintes são descritos aqui.

É um outro objetivo desta invenção prover composições farmacêuticas, incluindo composições de múltiplos componentes. Esta invenção também provê métodos para o uso e preparação dos compostos desta invenção e compostos correlatos.

Descrição Detalhada da Invenção

A fim de que a invenção descrita aqui possa ser mais totalmente entendida, a seguinte descrição detalhada é dada.

Abreviações

Ac ₂ O	Anidrido Acético
MeCN	Acetonitrila
AMC	aminometil cumarina
n-Bu	butila normal
DMF	Dimetilformamida
DIEA	N,N-diisopropiletilamina
DMA	N,N-dimetilacetamida
EDC	cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil) - 3-etilcarbodiimida
Et ₂ O	éter de dietila
EtOAc	acetato de etila
Fmoc	9-fluorenilmetioxycarbonila
HBTU	hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N,N'-tetrametilurônio
HOBT	hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
MeOH	Metanol
NMP	N-metilpirrolidona
TFA	ácido trifluoroacético
pNA	p-nitrofenila

O termo "caspase" refere-se a uma enzima que é um membro da família de enzimas que inclui ICE (ver H. Hara, Natl. Acad. Sci., 94, págs. 2007 – 2012 (1997)).

Os termos "HBV", "HCV" e "HGV" referem-se a vírus de hepatite-B, vírus de hepatite-C e vírus de hepatite-G, respectivamente.

O termo " K_i " refere-se a uma medida numérica da eficácia de um composto na inibição da atividade de uma enzima alvo tal como ICE. Valores inferiores de K_i refletem eficácia superior. O valor de K_i é um derivado por ajuste de dados de taxa experimentalmente determinada para equações cinéticas de enzima padrão (ver I. H. Segel, Wiley-Interscience, 1975).

O termo "fator de indução de interferon gama" ou "IGIF" refere-se a um fator que é capaz de estimular a produção endógena de IFN- γ .

O termo "inibidor de caspase" refere-se a um composto que é capaz de demonstrar inibição detectável de uma ou mais caspases. O termo

"inibidor de ICE" refere-se a um composto que é capaz de demonstrar inibição detectável de ICE e opcionalmente uma ou mais caspases adicionais. Inibição destas enzimas pode ser determinada usando-se os métodos descritos e incorporados por referência aqui.

5 O versado percebe que um inibidor de enzima *in vivo* não é necessariamente um inibidor de enzima *in vitro*. Por exemplo, uma forma de pró-droga de um composto tipicamente demonstra pouca ou nenhuma atividade em ensaios *in vitro*. Tais formas de pró-droga podem ser alteradas por processo metabólicos ou outros processos bioquímicos no paciente para
10 prover um inibidor de ICE *in vivo*.

 O termo "citocina" refere-se a um molécula que media interações entre células.

 O termo "condição" refere-se a qualquer doença, distúrbio ou efeito que produz consequências biológicas nocivas em um indivíduo.

15 O termo "indivíduo" refere-se a um animal, ou a uma ou mais células derivadas de um animal. De preferência o animal é um mamífero, mais de preferência um ser humano. Células podem estar em qualquer forma, incluindo mas não limitadas a células retidas no tecido, grupos de célula, células imortalizadas, células transfectadas ou transformadas e células
20 derivadas de um animal que foi fisicamente ou fenotipicamente alteradas.

 O termo "paciente" como usado neste pedido refere-se a qualquer mamífero, de preferência seres humanos.

 O termo "alquila" refere-se a um hidrocarboneto alifático saturado, de cadeia reta ou ramificada contendo de 1 a 6 átomos de carbono.

25 O termo "alquenila" refere-se a um hidrocarboneto insaturado, de cadeia reta ou ramificada contendo de 2 a 6 átomos de carbono e pelo menos uma ligação dupla.

 O termo "alquinila" refere-se a um hidrocarboneto insaturado de cadeia reta ou ramificada contendo de 2 a 6 átomos de carbono e pelo menos uma ligação tripla.
30 O termo "cicloalquila" refere-se a um sistema de anel de hidrocarboneto mono- ou policíclico, não aromático que pode opcionalmente con-

ter ligações insaturadas no sistema de anel. Exemplos incluem ciclohexila, adamantila, norbornila, e espirociclopentila.

O termo "arila" refere-se a um sistema de anel mono- ou policíclico que contém 6, 10, 12 ou 14 carbonos em que pelo menos um anel do sistema de anel é aromático. Os grupos arila desta invenção estão opcionalmente individualmente ou multipicamente substituídos com R^{11} . Exemplos de sistemas de anel de arila incluem fenila, naftila e tetraidronaftila.

O termo "heteroarila" refere-se a um sistema de anel mono- ou policíclico que contém de 1 a 15 átomos de carbono e de 1 a 4 heteroátomos, e em que pelo menos um anel do sistema de anel é aromático. Heteroátomos são enxofre, nitrogênio ou oxigênio. Os grupos heteroarila desta invenção estão opcionalmente individualmente ou multipicamente substituídos com R^{11} .

O termo "heterocíclico" refere-se a um sistema de anel mono- ou policíclico que contém de 1 a 15 átomos de carbono e de 1 a 4 heteroátomos, e em que o sistema de anel mono- ou policíclico pode opcionalmente conter ligações insaturadas mas não é aromático. Heteroátomos independentemente enxofre, nitrogênio ou oxigênio.

O termo "alquilarila" refere-se a um grupo alquila, em que um átomo de hidrogênio do grupo alquila é substituído por um radical arila.

O termo "alquileteroarila" refere-se a um grupo alquila, em que um átomo de hidrogênio do grupo alquila é substituído por um radical heteroarila.

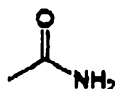
O termo "cadeia lateral de aminoácido" refere-se a qualquer grupo ligado ao alfa carbono de um aminoácido de ocorrência natural ou não natural.

O termo "substituto" refere-se à substituição de um átomo de hidrogênio em um composto com um grupo substituinte.

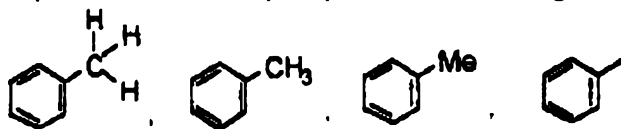
O termo "cadeia reta" refere-se a um cordão de não ramificação contígua de átomos covalentemente ligados, mas estes substituintes não são uma parte da cadeia reta.

Em fórmulas químicas, parênteses são usados aqui para signifi-

car conexidade em moléculas ou grupos. Em particular, parênteses são usados para indicar: 1) que mais do que um átomo ou grupo está ligado a um átomo particular; ou 2) ponto de ramificação (isto é o átomo imediatamente antes do parêntese aberto está ligado tanto ao átomo ou grupo nos parênteses quanto o átomo ou grupo imediatamente depois do parêntese fechado).
 5 Um exemplo do primeiro uso é "-N-(alquila)₂", indicando ligação de dois grupos alquila a um átomo de N. Um exemplo do segundo uso é "-C(O)NH₂" indicando um grupo carbonila e um grupo amino ("NH₂") ambos ligados ao átomo de carbono indicado. Um grupo "-C(O)NH₂" pode ser representado
 10 por outros meios, incluindo a seguinte estrutura:



Substituintes podem ser representados em várias formas. Estas várias formas são conhecidas pelo praticante versado e podem ser usadas intercambiavelmente. Por exemplo, um substituinte de metila ou um anel fenila pode ser representado em qualquer uma das seguintes formas:

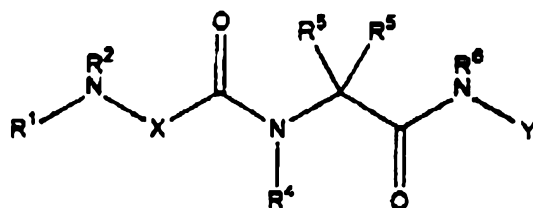


15 Várias formas de substituintes tal como metila são usadas intercambiavelmente.

Outras definições são dadas no relatório onde necessárias.

Compostos desta Invenção

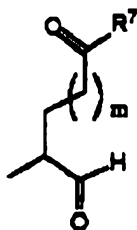
Os compostos de uma concretização A desta invenção são aqueles da fórmula I:



em que:

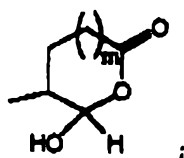
Y é:

(a)



com a condição de que quando R^7 é $-\text{OH}$ então Y possa também ser:

(b)



X é $-\text{C}(\text{R}^3)_2-$ ou $-\text{N}(\text{R}^3)-$;

m é 0 ou 1;

5 R^1 é H, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{H})-\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{H})-\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{C}-\text{HR}^8$, $(\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OR}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{S}(\text{O})(\text{R}^8)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{CH}_2\text{R}^8$, $-\text{CH}_2$ -alquenil- R^8 , ou $-\text{CH}_2$ -alquinil- R^8 ;

10 R_2 é -H e cada R^3 é independentemente -H, uma cadeia lateral de aminoácido, $-\text{R}^8$, alquenil- R^9 , ou alquinil- R^9 , ou R^2 e um R^3 juntamente com os átomos aos quais eles estão ligados, formam um sistema de anel heterocíclico ou cíclico de 3 a 7 membros, em que um átomo de hidrogênio ligado a qualquer átomo de carbono de -alquila ou -cicloalquila é opcional-

15 mente substituído por $-\text{R}^{10}$, um átomo de hidrogênio ligado a qualquer átomo de carbono de -arila ou -heteroarila é opcionalmente substituído por $-\text{R}^{11}$, um átomo de hidrogênio ligado a qualquer átomo de nitrogênio do sistema de anel é opcionalmente substituído por $-\text{R}^1$;

R^4 é -H e cada R^5 é independentemente -H, uma cadeia lateral

20 de aminoácido, $-\text{R}^8$, -alquenil- R^9 , ou -alquinil- R^9 , ou R^4 e um R^5 juntamente com os átomos aos quais eles estão ligados formam um sistema de anel heterocíclico ou cíclico de 3 a 7 membros, em que um átomo de hidrogênio ligado a qualquer átomo de carbono de -alquila ou -cicloalquila é opcional-

25 mente substituído por R^{10} , um átomo de hidrogênio ligado a qualquer átomo de carbono de -arila ou -heteroarila é opcionalmente substituído por R^{11} , e

um átomo de hidrogênio ligado a qualquer átomo de nitrogênio do sistema de anel está opcionalmente substituído com R^1 ;

R^6 é -H;

R^7 é -OH, -OR⁸, ou -N(H)OH;

5 cada R^8 é independentemente -alquila, -cicloalquila, -arila, -heteroarila, -heterociclila, -alquilcicloalquila, -alquilarila, -alquileteroarila, ou -alquileterociclila,

em que um átomo de hidrogênio ligado a qualquer átomo de carbono de -alquila ou -cicloalquila é opcionalmente substituído por R^{10} , um
10 átomo de hidrogênio ligado a qualquer átomo de carbono de -arila ou -heteroarila é opcionalmente substituído por R^{11} , e um átomo de hidrogênio ligado a qualquer átomo de nitrogênio é opcionalmente substituído por R^1 ;

cada R^9 é independentemente -arila, -heteroarila, cicloalquila, ou
15 carbono de -alquila ou -cicloalquila é opcionalmente substituído por R^{10} , um átomo de hidrogênio ligado a qualquer átomo de carbono de -arila ou -heteroarila é opcionalmente substituído por R^{11} , e um átomo de hidrogênio ligado a qualquer átomo de nitrogênio é opcionalmente substituído por R^1 ;

cada R^{10} é independentemente -OH, -SH, -F, -Cl,
20 -Br, -I, -NO₂, -CN, -NH₂, -CO₂H, -C(O)NH₂, -N(H)C(O)H, -N(H)C(O)NH₂, -perfluoroalquila, -O-alquila, -O-arila, -o-alquilarila, -N(H)alquila, -N(H)arila, -N(H)-alquilarila, -N(alquila)₂, -C(O)N(H)alquila, -C(O)N(alquila)₂, -N(H)C(O)alquila, -N(H)C(O)N(H)alquila, -N(H)C(O)N(alqui1)₂, -S-alquila, -S-arila, -S-alquilarila, -S(O)₂alquila, -S(O)alquila, -C(O)alquila, -CH₂NH₂, -CH₂N
25 (H)alquila, ou -CH₂N(alquila)₂, -alquila, -cicloalquila, -arila, -heteroarila, -heterociclila, -alquilcicloalquila, -alquilarila, -alquileteroarila, ou -alquileterociclila, em que um átomo de hidrogênio ligado a qualquer átomo de carbono de -arila ou -heteroarila é opcionalmente substituído por R^{11} e um átomo de hidrogênio ligado a qualquer átomo de nitrogênio é opcionalmente substituído
30 por R^1 ; e

cada R^{11} é independentemente -OH, -SH, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, -NH₂, -CO₂H, -C(O)NH₂, -N(H)C(O)H, -N(H)C(O)NH₂, -alquila, -cicloal-

quila, -perfluoroalquila, -O-alquila, -O-arila, -O-alquilarila, -N(H)alquila, -N(H)arila, -N(H)-alquilarila, -N(alquila)₂, -C(O)N(H)alquila, -C(O)N(alquila)₂, -N(H)C(O)alquila, -N(H)C(O)N(H)alquila, -N(H)C(O)N(alquila)₂, -S-alquila, -S-arila, -S-alquilarila, -S(O)₂alquila, -S(O)alquila, -C(O)alquila, -CH₂NH₂, -CH₂N(H)alquila, ou -CH₂N(alquila)₂.

Em uma forma alternativa da concretização A:

R¹ é H, -R⁸, -C(O)R⁸, -C(O)C(O)R⁸, -S(O)₂R⁸, -S(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)N(H)R⁸, -S(O)₂N(H)-R⁸, -S(O)N(H)-R⁸, -C(O)C(O)N(H)R⁸, -C(O)CH=CHR⁸, -C(O)CH₂OR⁸, -C(O)CH₂N(H)R⁸, -C(O)N(R⁸)₂, -S(O)₂N(R⁸)₂, -S(O)N(R⁸)₂, -C(O)C(O)N(R⁸)₂, -C(O)CH₂N(R⁸)₂, -CH₂R⁸, -CH₂-alquenil-R⁸, ou -CH₂-alquinil-R⁸;

R² é -H e cada R³ é independentemente -H, uma cadeia lateral de aminoácido, -R⁸, alquenil-R⁹, ou alquinil-R⁹, ou cada R³, juntamente com o átomo ao qual eles estão ligados, formam um sistema de anel heterocíclico ou cíclico de 3 a 7 membros, ou R² e um R³ juntamente com os átomos aos quais eles estão ligados, formam um sistema de anel heterocíclico ou cíclico de 3 a 7 membros, em que um átomo de hidrogênio ligado a qualquer átomo de carbono de -alquila ou -cicloalquila é opcionalmente substituído por -R¹⁰, um átomo de hidrogênio ligado a qualquer átomo de carbono de -arila ou -heteroarila é opcionalmente substituído por -R¹¹, um átomo de hidrogênio ligado a qualquer átomo de nitrogênio do sistema de anel é opcionalmente substituído por -R¹;

cada R¹⁰ é independentemente -OH, -SH, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, -NH₂, -CO₂H, -C(O)NH₂, -N(H)C(O)H, -N(H)C(O)NH₂, -perfluoroalquila, -O-alquila, -O-arila, -O-alquilarila, -N(H)alquila, -N(H)arila, -N(H)-alquilarila, -N(alquila)₂, -C(O)N(H)alquila, -C(O)N(alquila)₂, -N(H)C(O)alquila, -N(H)C(O)Oalquila, -N(H)C(O)Oarila, -N(H)C(O)Oalquilarila, -N(H)C(O)Oheteroarila, -N(H)C(O)Oalquileteroarila, -N(H)C(O)Ocicloalquila, -N(H)C(O)N(H)alquila, -N(H)C(O)N(alquila)₂, -N(H)C(O)N(H)arila, -N(H)C(O)N(H)alquilarila, -N(H)C(O)N(H)heteroarila, -N(H)C(C)N(H)alquileteroarila, -N(H)C(O)N(H)cicloalquila, -S-alquila, -S-arila, -S-alquilarila, -S(O)₂alquila, -S(O)alquila, -C(O)alquila, -CH₂NH₂, -CH₂N(H)alquila, ou -CH₂N(alquila)₂, -alquila, -cicloalquila, -arila,

5 mente substituído por R^1 ; e

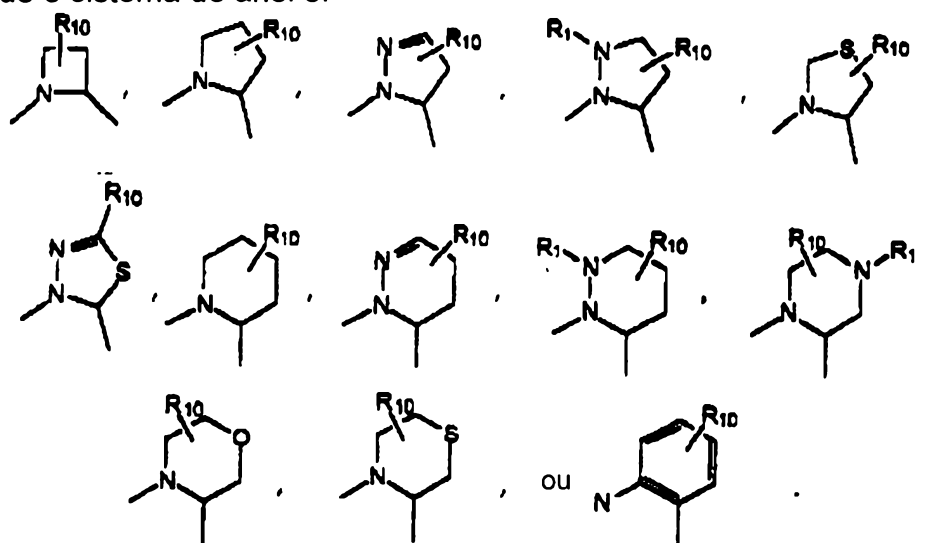
De preferência, em qualquer uma das concretizações acima:

R^2 é -H;

10 um R^3 é -H e o outro R^3 é $-R^8$,
-alquenil- R^9 , ou -alquinil- R^9 ; ou

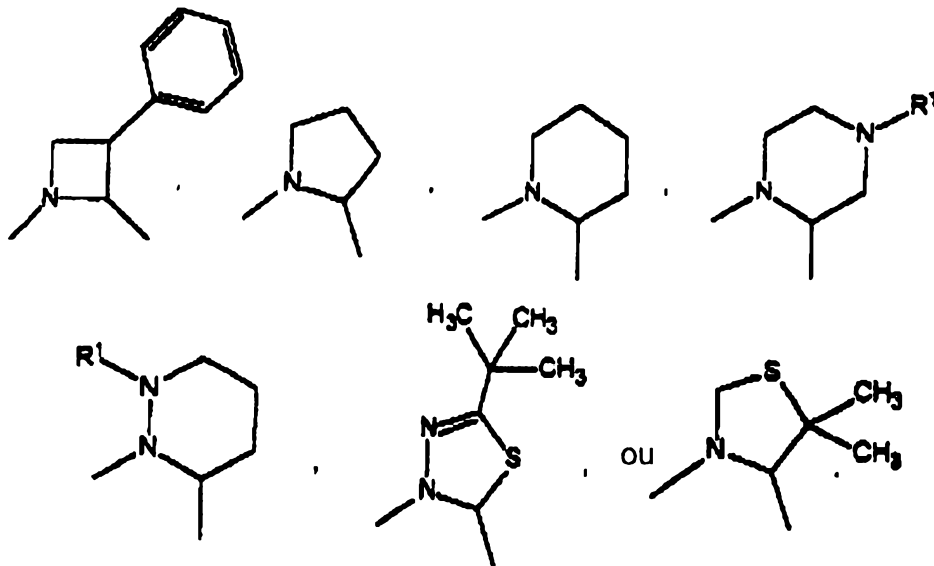
R^4 e um R^5 juntamente com os átomos aos quais eles estão li-

15 de -alquila ou -cicloalquila é opcionalmente substituído por R^{10} , um átomo de hidrogênio ligado a qualquer átomo de carbono de heteroarila é opcionalmente substituído por R^{11} , e um átomo de hidrogênio ligado a qualquer átomo de nitrogênio do sistema de anel é opcionalmente substituído com R^1 , em que o sistema de anel é:



20 Em uma concretização preferida alternativa, X é $C(R^3)_2$ ou um R^3 é uma cadeia lateral de aminoácido, $-R^8$, alquenil- R^9 , ou alquinil- R^9 , mais de preferência, um R^3 é -H e o outro R^3 é -alquila; ou

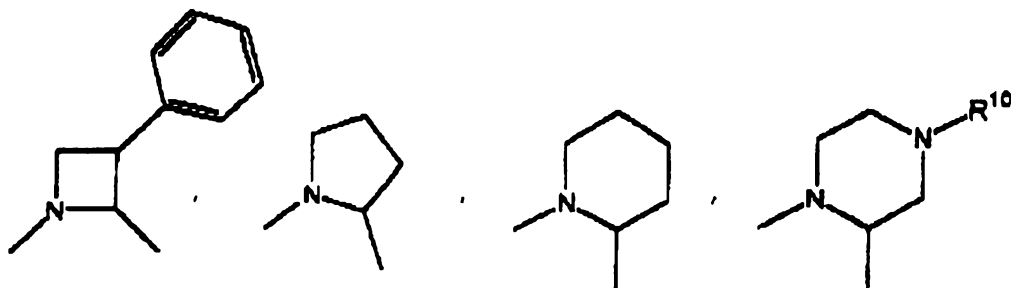
- 5 R^4 e um R^5 juntamente com o átomo ao qual eles estão ligados formam um sistema de anel heterocíclico ou cíclico de 3 a 7 membros, em que qualquer átomo de hidrogênio ligado a um átomo de carbono do sistema de anel é opcionalmente substituído por R^{10} e qualquer átomo de hidrogênio ligado a um átomo de nitrogênio do sistema de anel é opcionalmente substituído por R^1 , selecionado de:

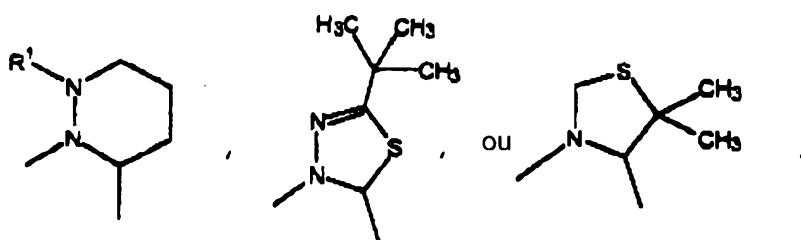


mais de preferência, um R^3 é -H e o outro

R^3 é -C(H)(CH₃)₂ ou -C(CH₃)₃; e

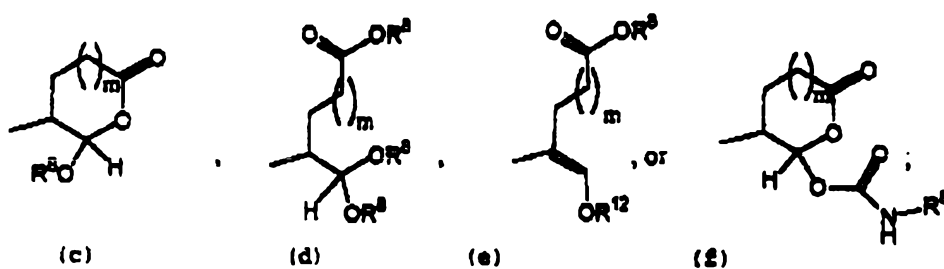
- 10 R^4 e um R^5 juntamente com os átomos aos quais eles estão ligados formam um sistema de anel heterocíclico ou cíclico de 3 a 7 membros, em que qualquer átomo de hidrogênio ligado a um átomo de carbono do sistema de anel é opcionalmente substituído por R^{10} e qualquer átomo de hidrogênio ligado a um átomo de nitrogênio do sistema de anel é opcionalmente substituído por R^1 , selecionado de:



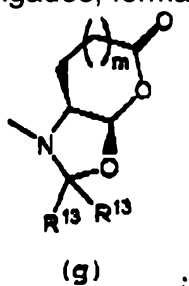


Em uma concretização mais preferido alternativa,
um R^3 é -H e o outro R^3 é -CH₃, -C(H)(CH₃)₂ ou -C(OH₃)₃ e R^4 e
 R^5 são como definidos diretamente acima.

De acordo com uma outra concretização B, a presente invenção
5 provê um composto da fórmula I, em que Y é:



com a condição de que quando R^6 não é hidrogênio, R^6 e Y, juntamente com
o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel (g):



R^{12} é -C(O)alquila, -C(O)cicloalquila, -C(O)alquenila, -C(O)alqui-
larila, -C(O)alquileteroarila, -C(O)heterociclila, ou -C(O)alquileterociclila;

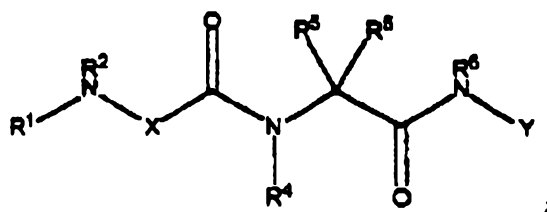
10 R^{13} é -H, -alquila, -arila, -alquilarila ou
-alquileteroarila; e

os outros substituintes são como descritos acima.

De preferência, em (c), (d), (e) ou (f), R^8 é metila, etila, n-pzopila,
isopropila, ciclopentila, fenetila, ou benzila.

15 Definições preferidas para os outros componentes individuais da
concretização B são os mesmos que aqueles indicados acima para a con-
cretização A.

Uma concretização preferida C desta invenção provê compostos da fórmula I:

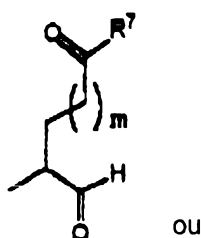


em que

Y é:

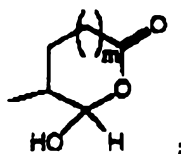
5

(a)



ou

(b)



m é 0 ou 1;

X é $-\text{C}(\text{R}^3)_2-$

10 R^1 é H, $-\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{N})-\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{H})-\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CHR}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OR}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{CH}_2\text{R}^8$, $-\text{CH}_2$ -alquenil- R^8 . ou $-\text{CH}_2$ -alquinil- R^8 ;

15 R^2 é -H e cada R^3 é independentemente -H, uma cadeia lateral de aminoácido, $-\text{R}^8$ alquenil- R^9 , ou alquinil- R^9 , ou cada R^3 juntamente com o átomo ao qual eles estão ligados, formam um sistema de anel heterocíclico ou cíclico de 3 a 7 membros, em que um átomo de hidrogênio ligado a qualquer átomo de carbono de -alquila ou -cicloalquila é opcionalmente substituído por R^{10} , um átomo de hidrogênio ligado a qualquer átomo de carbono de
20 -arila ou -heteroarila átomo de carbono é opcionalmente substituído por -

R¹¹, um átomo de hidrogênio ligado a qualquer átomo de nitrogênio do sistema de anel é opcionalmente substituído por R¹;

R⁴ é -H e cada R⁵ é independentemente -H, uma cadeia lateral de aminoácido, -R⁸, -alquenil-R⁹, ou -alquinil-R⁹, ou R⁴ e um R⁵ juntamente com os átomos aos quais eles estão ligados formam um sistema de anel heterocíclico ou cíclico de 3 a 7 membros, em que um átomo de hidrogênio ligado a qualquer átomo de carbono de -alquila ou -cicloalquila é opcionalmente substituído por R¹⁰, um átomo de hidrogênio ligado a qualquer átomo de carbono de -arila ou -heteroarila é opcionalmente substituído por R¹¹, e um átomo de hidrogênio ligado a qualquer átomo de nitrogênio do sistema de anel é opcionalmente substituído com R¹;

R⁶ é -H;

R⁷ é -OH, -OR⁸, -N(H)OH, ou -N(H)S(O)₂R⁸;

cada R⁸ é independentemente -alquila, -cicloalquila, -arila, -heteroarila, -heterociclila, -alquilcicloalquil -alquilarila, -alquileteroarila, ou -alquileterociclila, em que um átomo de hidrogênio ligado a qualquer átomo de carbono de -alquila ou -cicloalquila é opcionalmente substituído por R¹⁰, um átomo de hidrogênio ligado a qualquer átomo de carbono de -arila ou -heteroarila é opcionalmente substituído por R¹¹, e um átomo de hidrogênio ligado a qualquer átomo de nitrogênio é opcionalmente substituído por R¹;

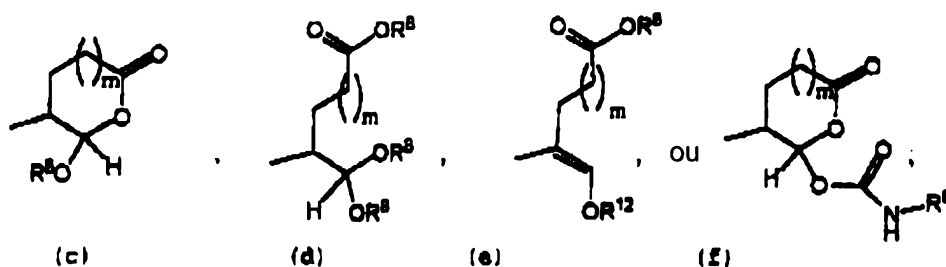
cada R⁹ é independentemente -arila, -heteroarila, cicloalquila, ou -heterociclila, em que um átomo de hidrogênio ligado a qualquer átomo de carbono de -alquila ou -cicloalquila é opcionalmente substituído por R¹⁰, um átomo de hidrogênio ligado a qualquer átomo de carbono de -arila ou -heteroarila é opcionalmente substituído por R¹¹, e um átomo de hidrogênio ligado a qualquer átomo de nitrogênio é opcionalmente substituído por R¹;

cada R¹⁰ é independentemente -OH, -SH, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, -NH₂, -CO₂H, -C(O)NH₂, -N(H)C(O)H, -N(H)C(O)NH₂, -perfluoroalquila, -O-alquila, -O-arila, -O-alquilarila, -N(H)alquila, -N(H)arila, -H(H)-alquilarila, -N(alquila)₂, -C(O)N(H)alquila, -C(O)N(alquila)₂, -N(H)C(O)alquila, -N(H)C(O)Oalquila, -N(H)C(O)Oarila, -N(H)C(O)Oalquilarila, -H(H)C(O)Oheteroarila, -N(H)C(O)Oalquileteroarila, -N(H)C(O)Ocicloalquila, -N(H)C(O)N(H)alquila, -N

- (H)C(O)N(alquila)₂, -N(H)C(O)N(H)arila, -N(H)C(O)N(H)alquilarila, -N(H)C(O)N(H)heteroarila, -N(H)C(O)N(H)alquileteroarila, -N(H)C(O)N(R)cicloalquila, -S-alquila, -S-arila, -S-alquilarila, -S(O)₂alquila, -S(O)alquila, -C(O)alquila, -CH₂NR₂, -CH₂N(H)alquila, ou -CH₂N(alquila)₂, -alquila, -cicloalquila, -arila, -heteroarila, -heterociclila, -alquilcicloalquila, -alquilarila, -alquileteroarila, ou -alquileterociclila, em que um átomo de hidrogênio ligado a qualquer átomo de carbono de -arila ou -heteroarila é opcionalmente substituído por R¹¹ e um átomo de hidrogênio ligado a qualquer átomo de nitrogênio é opcionalmente substituído por R¹; e
- 10 cada R¹¹ é independentemente -OH, -SH, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, -NH₂, -CO₂H, -C(O)NH₂, -N(H)C(O)H, -N(H)C(O)NH₂, -alquila, -cicloalquila, -perfluoroalquila, -O-alquila, -O-arila, -O-alquilarila, -N(H)alquila, -N(H)arila, -N(H)-alquilarila, -N(alquila)₂, -C(O)N(H)alquila, -C(O)N(alquila)₂, -N(H)C(O)alquila, -N(H)C(O)N(H)alquila, -N(H)C(O)N(alquila)₂, -S-alquila, -S-arila, -S-alquilarila, -S(O)₂alquila, -S(O)alquila, -C(O)alquila, -CH₂NH₂, -CH₂N(H)alquila, ou -CH₂N(alquila)₂;

com a condição de que se um R³ é -H, então o outro R³ não é -H.

- Uma outra concretização preferida D da presente invenção prevê um composto da fórmula I, em que Y é:



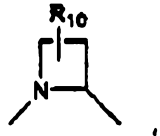
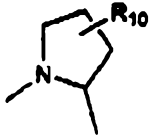
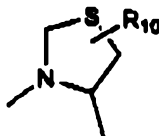
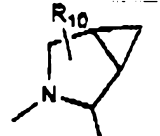
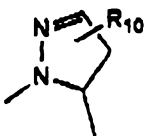
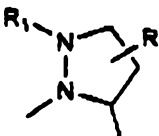
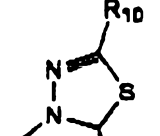
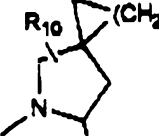
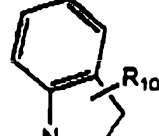
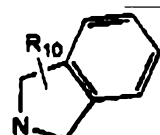
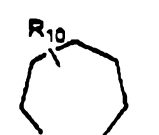
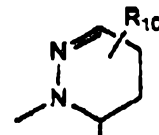
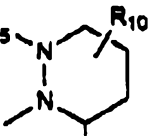
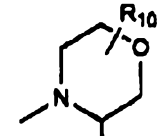
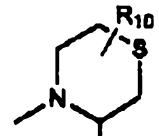
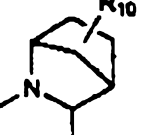
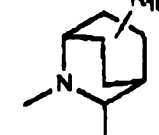
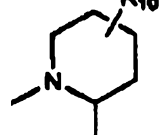
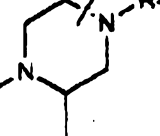
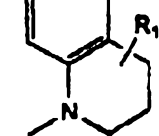
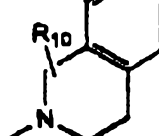
R¹² é -C(O)alquila, -C(O)cicloalquila, -C(O)alquienila, -C(O)alquilarila, -C(O)alquileteroarila, -C(O)heterociclila, ou -C(O)alquiterociclila; e os outros substituintes são como descritos acima exceto que ambos os grupos R³ podem ser -H.

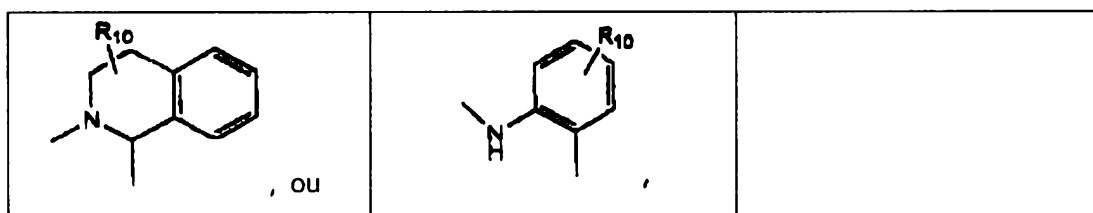
- 25 Em qualquer uma das concretizações A-D, compostos preferidos são aqueles em que:

R¹ é -C(O)R⁸ ou -C(O)C(O)R⁸;

R^2 e um R^3 são tanto -H quanto o outro R^3 é uma cadeia lateral de aminoácido, $-R^8$, alquenil- R^9 , ou alquinil- R^9 ; ou

R^4 e um R^5 juntamente com os átomos ao qual eles estão ligados formam um sistema de anel selecionado de:

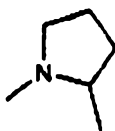
		
		
		
		
		
		
		



com a condição de que cada um dos sistemas de anel estão opcionalmente substituídos com um ou mais grupos R^{10} .

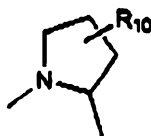
Alternativamente, compostos preferidos das concretizações A-D são aqueles em que R^3 é -H e os outros R^3 é metila, isopropila, terc-butila,
5 - CH_2SR^8 , - $CH_2SO_2R^8$, - $CH_2CH_2SR^8$, - $CH_2CH_2S(O)_2R^8$.

Compostos mais preferidos das concretizações A-D são aqueles em que R^4 e um R^5 juntamente com os átomos aos quais eles estão ligados formam o sistema de anel:



10 e o outro R^5 é H; ou
um R^3 é -H e o outro R^3 é metila.

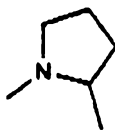
Alternativamente, compostos mais preferidos de concretizações A-D são aqueles em que R^4 e um R^5 juntamente com os átomos aos quais eles estão ligados formam o sistema de anel:



15 e o outro R^5 é H.
Na concretização alternativa acima, R^{10} é de preferência, 4-flúor ou 4,4-diflúor.

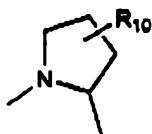
Compostos mais preferidos desta invenção são aqueles em que R^3 é metila; e

20 R^4 e um R^5 juntamente com os átomos aos quais eles estão ligados formam o sistema de anel;



e o outro R^5 é H.

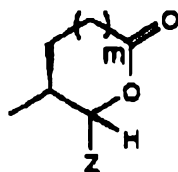
Alternativamente, compostos mais preferidos da concretizações A-D são aqueles em que R^3 é metila; e R^4 e um R^5 juntamente com os átomos aos quais eles estão ligados formam o sistema de anel:



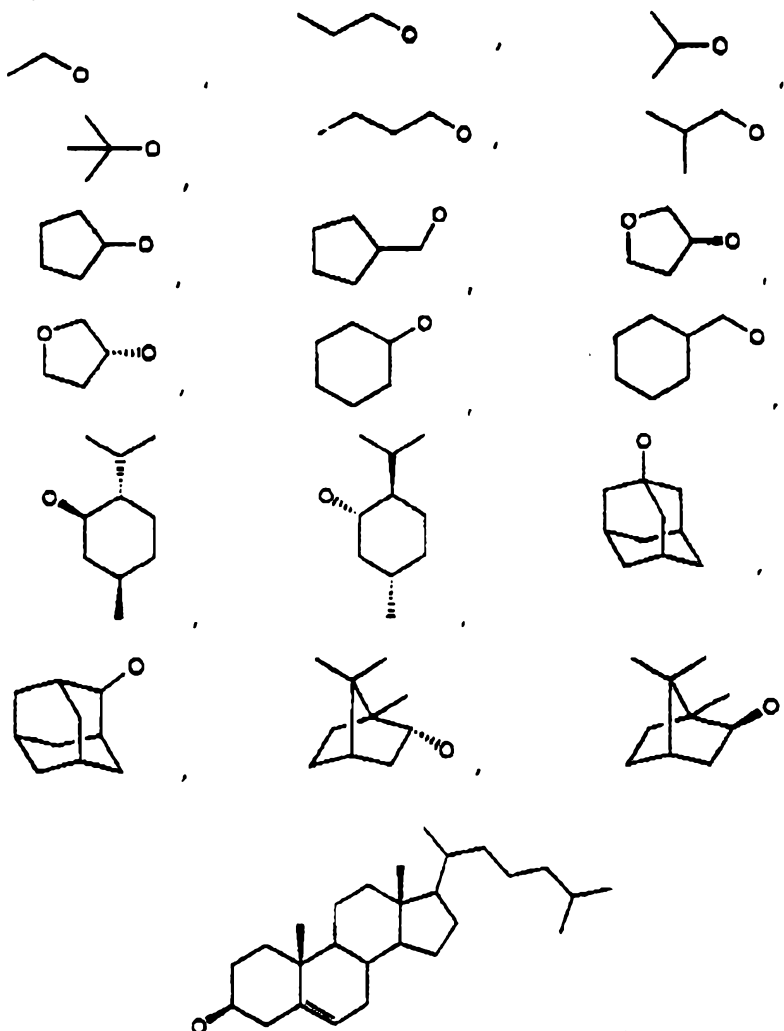
o outro R^5 é H; e

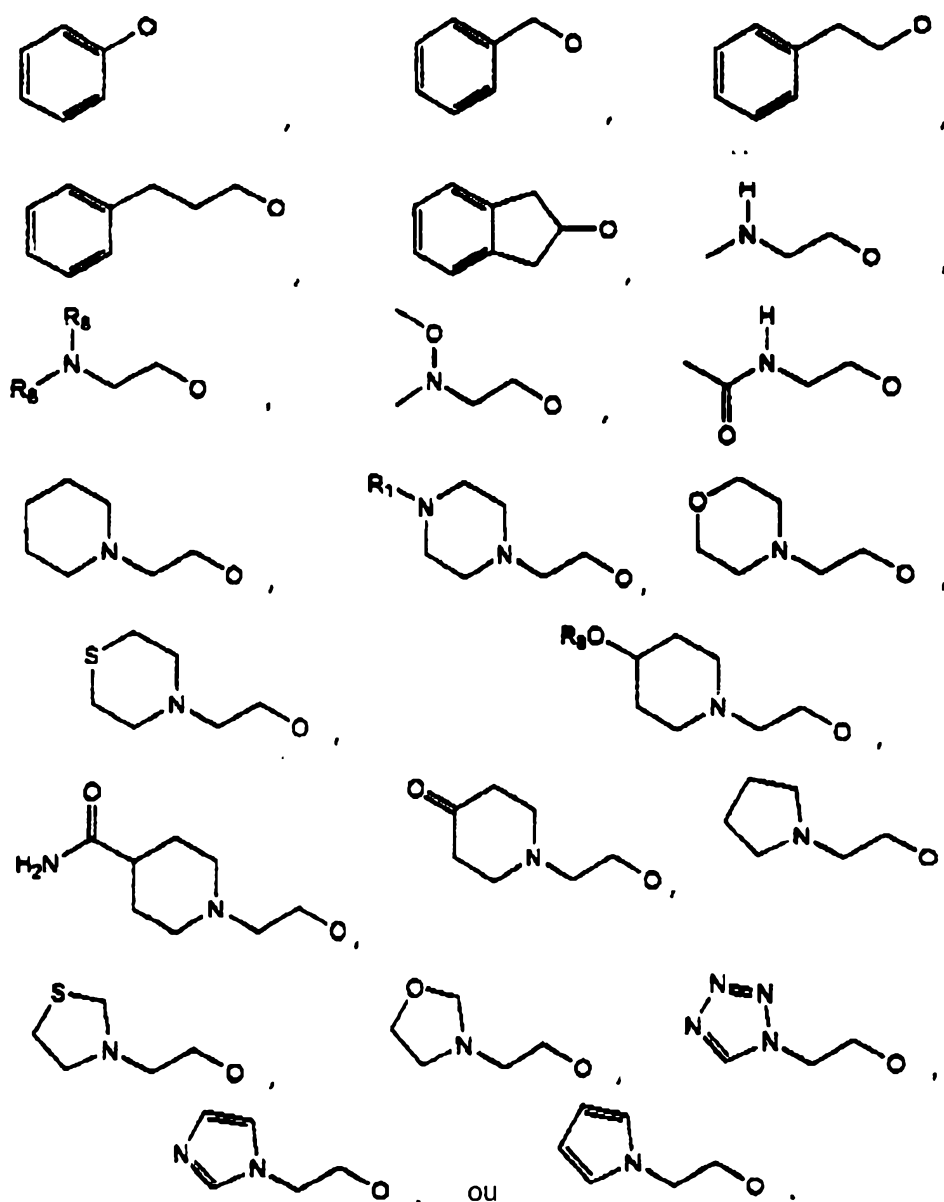
5 R¹⁰ é 4-flúor ou 4,4-diflúor.

Compostos preferidos das concretizações(B) ou (D) são aqueles em que Y é:



em que Z representa $-OR^8$ e Z é; CH_3O ,





Os compostos específicos desta invenção incluem, mas não são limitados a, exemplos 5a-5bd, 7a-7at, 9a-9g, 15a-15f, 16a-16b, 17a-17e, 18a-18f, 20a-20t, 23a-23i, 24a-24e, 25a-25e, 26a-26h, 27a-27n, 28a-28c, 29a-29s, 32a-32e, 34, G1, G2, 41, 42, 45, 46, 51, 52, 56, 57, 60, 61, 64, 65, 68, 69, 72, 73, 76-93, 98a-z, aa-az, e ba-bb, 101, 102a, 102b, 108a-d, 110, 111, 116a-h, 120a e b, 121, 122 a-v, e 123 a-c.

Os compostos desta invenção podem conter um ou mais átomos de carbono "assimétricos" e assim podem ocorrer como misturas racêmicas e racematos, enantiômeros simples, misturas diastereoméricas e diastereômeros individuais. Cada carbono estereogênico pode ser da configuração R

ou S. Embora armações e compostos específicos exemplificados neste pedido possam ser mostrados em uma configuração estereoquímica, compostos e armações tendo ou a estereoquímica oposta em qualquer centro quiral ou suas misturas são também previstas.

5 Todas as tais formas isoméricas destes compostos estão expressamente incluídas na presente invenção, bem como seu derivado farmacêuticamente aceitável.

 O termo "derivado farmacêuticamente aceitável" significa qualquer sal farmacêuticamente aceitável, éster ou sal de tal éster, de um com-
10 posto desta invenção ou qualquer outro composto que após administração a um receptor, é capaz de prover (diretamente ou indiretamente) um composto desta invenção ou um seu metabólito ativo ou resíduo.

 Sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos desta invenção incluem, por exemplo, aqueles derivados de bases e ácidos orgânicos e
15 inorgânicos farmacêuticamente aceitáveis. Exemplos de ácidos adequados incluem ácidos clorídrico, bromídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maléico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, tolueno-p-sulfônico, tartárico, acético, cítrico, metanossulfônico, fórmico, benzóico, malônico, naftaleno-2-sulfônico e benzenossulfônico. Outros ácidos, tal como oxálico,
20 embora não em si próprios farmacêuticamente aceitáveis, podem ser empregados na preparação de sais úteis como intermediários na obtenção dos compostos da invenção e seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis. Sais derivados de bases apropriadas incluem sais de metal alcalino (por exemplo, sódio), de metal alcalino-terroso (por exemplo, magnésio),
25 amônio e N-(C₁₋₄ alquila)₄⁺.

 Esta invenção também prevê a "quaternização" de quaisquer grupos contendo nitrogênio básico dos compostos revelados aqui. O nitrogênio básico pode ser quaternizado com quaisquer agentes conhecidos por aqueles versados na técnica incluindo, por exemplo, haletos de alquila inferior, tais como brometos, iodetos e cloreto de butila metila, etila e propila;
30 sulfatos de dialquila incluindo sulfatos de dimetila, dietila, dibutila, e diamila; haletos de cadeia longa tais como iodetos, brometos e cloretos de estearila,

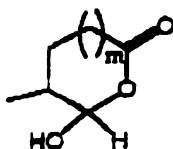
miristila, laurila e decila; e haletos de araquila incluindo brometos de benzila e de fenetila. Produtos dispersíveis ou solúveis em óleo ou em água podem ser obtidos por tal quaternização.

Quando multiplamente substituído, cada substituinte pode ser coletado independentemente de qualquer outro substituinte contanto que a combinação de substituintes resulta na formação de um composto estável.

Combinações de substituintes e variáveis previstas por esta invenção são apenas aquelas que resultam na formação de compostos estáveis. O termo "estável", como usado aqui, refere-se a compostos que possuem estabilidade suficiente para permitir fabricação e administração a um mamífero por métodos conhecidos na técnica. Tipicamente, tais compostos são estáveis em uma temperatura de 40°C ou menos, na ausência de umidade de outras condições quimicamente reativas, por pelo menos uma semana.

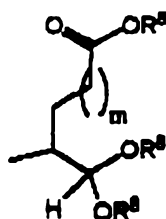
Compostos preferidos desta invenção podem ser prontamente absorvidos pela corrente sangüínea de pacientes após a administração oral. Esta disponibilidade oral torna tais compostos agentes excelentes para o tratamento oralmente administrado e regimes de prevenção contra as doenças mediadas por IL-1-apóptose, IGIF ou IFN- γ .

Deveria ser entendido que os compostos desta invenção podem existir em várias formas de equilíbrio dependendo das condições incluindo escolha de solvente, pH e outros conhecidos pelo praticante versado na técnica. Todas as tais formas destes compostos estão expressamente incluídos na presente invenção. Em particular, muitos compostos desta invenção, especialmente aqueles que contêm grupos aldeído ou cetonas e grupos de ácido carboxílico em Y, podem tomar formas hidratadas ou de semi-acetal. Por exemplo, compostos da concretização A estão em uma forma semi-acetal quando Y é:



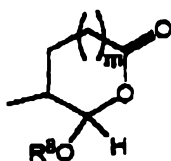
Dependendo da escolha do solvente e outras condições conhe-

cidas pelo versado na técnica, compostos desta invenção podem também tomar formas hidratadas, de acilóxi acetal, de acetal ou de enol. Por exemplo, compostos desta invenção estão em formas hidratadas quando Y é:

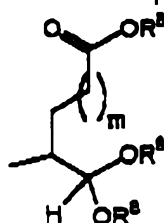


e R^8 é H;

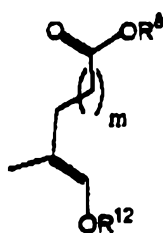
5 formas de acilóxi acetal quando Y é:



formas de acetal quando Y é e R^8 é outro que não H:



e formas de enol quando Y é:



Além disso, deve ser entendido que as formas de equilíbrio dos compostos desta invenção podem incluir formas tautoméricas. Todas as tais formas destes compostos estão expressamente incluídas na presente invenção.

Os compostos da fórmula I podem ser sintetizados usando-se técnicas convencionais. Vantajosamente, estes compostos são convenientemente sintetizados a partir de materiais de partida prontamente disponíveis.

Compostos desta invenção podem ser preparados usando-se os processos descritos aqui. Como pode ser apreciado pelo versado, estes

processos não são o meio apenas pelo qual os compostos descritos e reivindicados neste pedido possam ser sintetizados. Além disso, os métodos estarão evidentes por aquele normalmente versado na técnica. Adicionalmente, as várias etapas sintéticas descritas aqui podem ser realizadas em
5 uma ordem ou seqüência substituta para dar os compostos desejados.

Seria entendido que os compostos desta invenção podem ser modificados por funcionalidades apropriadas para aumentar propriedades biológicas seletivas. Tais modificações são conhecidas na técnica e incluem aquelas que aumentam a penetração biológica para dentro de um sistema
10 biológico dado (por exemplo, sangue, sistema linfático, sistema nervoso central), aumentam disponibilidade oral, aumentam a solubilidade para permitir administração por injeção, alteram o metabolismo e alteram a taxa de excreção. Além disso, os compostos podem ser alterados para a forma de pró-droga de modo que o composto desejado seja criado no corpo do paciente
15 como o resultado da ação de processos metabólicos ou outros processos bioquímicos sobre a pró-droga. Tais formas de pró-droga tipicamente demonstram pouca ou nenhuma atividade em ensaios *in vitro*. Alguns exemplo de formas de pró-droga incluem formas de cetel, acetel, oxima, imina e hidrazona de compostos que contêm grupos cetona ou aldeído, especialmente onde elas ocorrem no grupo Y dos compostos desta invenção. Outros
20 exemplos de formas de pró-droga incluem as formas de semi-acetal, semi-acetal, acilóxi cetel, acilóxi acetel, cetel, acetel e enol que são descritos aqui.

Composições e Métodos

Os compostos desta invenção são inibidores de caspase, e em
25 particular inibidores de ICE. Correspondentemente, estes compostos são capazes de direcionar e inibir eventos em doenças mediadas por IL-1, apoptose, IGIF, e IFN- γ , e, assim, a atividade final daquela proteína em doenças inflamatórias, doenças auto-imunes, distúrbios proliferativos, de osso destrutivos, doenças infecciosas e doenças degenerativas. Por exemplo, os com-
30 postos desta invenção inibem a conversão de precursor IL-1 β em IL-1 β madura por inibição de ICE. Uma vez que ICE é essencial para a produção de IL-1 madura, inibição daquela enzima eficientemente bloqueia iniciação de

sintomas e efeitos fisiológicos mediados por IL-1, tal como inflamação, por inibição da produção de IL-1 madura. Assim, por inibição de atividade de precursor de IL-1 β , os compostos desta invenção eficazmente funcionam como inibidores de IL-1.

5 Compostos desta invenção também inibem a conversão de pró-IGIF em IGIF maduro, ativo por inibição de ICE. Uma vez que ICE é essencial para a produção de IGIF maduro, a inibição de ICE eficazmente bloqueia iniciação de sintomas e efeitos fisiológicos mediados por IGIF, por inibição da produção de IGIF maduro. IGIF é por sua vez essencial para a
10 produção de IFN- γ . ICE, portanto eficazmente bloqueia iniciação de sintomas e efeitos fisiológicos mediados por IFN- γ , por inibição de produção de IGIF maduro e assim a produção de IFN- γ .

Os compostos desta invenção são surpreendentemente disponíveis quando comparados com inibidores de peptidila, tais como aqueles
15 descritos na, por exemplo, EP 618 223, EP 623 592, WO 93/09135, WO 93/16710, patente U.S. nº 5.434.248, WO 95/35308 ou WO 96/33209.

Assim, os métodos e composições farmacêuticas desta invenção serão úteis para o controle de atividade de caspase *in vivo*. As composições e os métodos desta invenção serão portanto úteis para o controle de
20 níveis de IL-1, IGIF ou IFN- γ *in vivo* e para o tratamento ou redução do avanço, severidade ou efeitos de condições mediadas por IL-1, apoptose, IGIF ou IFN- γ , incluindo doenças, distúrbios ou efeitos.

Composições farmacêuticas desta invenção compreendem um composto da fórmula I ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e um veículo farmaceuticamente aceitável. Tais composições podem opcionalmente compreender um agente terapêutico adicional. Tais agentes incluem, mas
25 não são limitados a, um agente antiinflamatório, um inibidor de metaloprotease de matriz, um inibidor de lipoxigenase, um antagonista de citocina, um imunossupressor, um agente anticâncer, um agente antiviral, uma citocina,
30 um fator de crescimento, um imunomodulador, uma prostaglandina ou um composto de hiperproliferação antivascular.

O termo "veículo farmaceuticamente aceitável" refere-se a um

veículo não tóxico que pode ser administrado a um paciente, juntamente com um composto desta invenção, e que não destrói a sua atividade farmacológica.

Veículos farmacologicamente aceitáveis que podem ser usados nas composições farmacêuticas desta invenção incluem, mas não são limitadas a, trocadores de íons, alumina, estearato de alumínio, lecitina, proteínas de soro, tal como albumina de soro humano, substâncias de tampão tais como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potássio, misturas de glicérides parciais de ácidos graxos vegetais saturados, água, sais ou eletrólitos, tais como sulfato de protamina, fosfato de hidrogênio de dissódio, fosfato de hidrogênio de potássio, cloreto de sódio, sais de zinco, sílica coloidal, trissilicato de magnésio, polivinil pirrolidona, substâncias à base de celulose, polietileno glicol, carboximetilcelulose de sódio, poliacrilatos, ceras, polímeros por blocos de polietileno-polioxipropileno, gordura de lã, e sistemas de fornecimento de droga de auto-emulsificação (SEDDS) tal como alfatocoferol, succinato de polietileno glicol 1000 ou outras matrizes de fornecimento poliméricos similares.

Em composição farmacêutica compreendendo apenas um composto das concretizações A-D como o componente ativo, métodos para a administração destas composições podem adicionalmente compreender a etapa de administração ao indivíduo de um agente adicional. Tais agentes incluem, mas não são limitados a, um agente antiinflamatório, um inibidor de metaloprotease de matriz, um inibidor de lipoxigenase, um antagonista de citocina, um imunossupressor, um agente anticâncer, um agente antiviral, uma citocina, um fator de crescimento, um imunomodulador, uma prostaglandina ou um composto de hiperproliferação antivasculas.

O termo "quantidade farmacologicamente aceitável" refere-se a uma quantidade eficaz no tratamento ou no melhoramento de uma doença mediada por IL-1, apoptose, IGIF, ou IFN- γ em um paciente. O termo "quantidade profilaticamente ativa" refere-se a uma quantidade eficaz na prevenção ou redução substancial de doenças mediadas por IL-1, apoptose, IGIF, ou IFN- γ em um paciente.

Os compostos desta invenção podem ser empregados de um modo convencional para o controle de níveis de IGIF e IFN- γ *in vivo* e para o tratamento de doenças ou redução do avanço ou severidade dos efeitos que são mediados por IL-1, apoptose, IGIF, ou IFN- γ . Tais métodos de tratamento, seus níveis de dosagem e exigências podem ser selecionados por aqueles normalmente versados na técnica a partir dos métodos disponíveis e técnicas.

Por exemplo, um composto desta invenção pode ser combinado com um auxiliar farmacêuticamente aceitável para a administração a um paciente que sofre de uma doença mediada por IL-1, apoptose, IGIF, ou IFN- γ em meio farmacêuticamente aceitável e em uma quantidade eficaz para reduzir a severidade daquela doença.

Alternativamente, os compostos desta invenção podem ser usados em composições e em métodos para o tratamento ou proteção de indivíduos contra as doenças mediadas por IL-1, apoptose, IGIF, ou IFN- γ durante períodos prolongados de tempo. Os compostos podem ser empregados em tais composições ou sozinhos ou juntamente com outros compostos desta invenção de um modo consistente com a utilização convencional de inibidores de enzima em composições farmacêuticas. Por exemplo, um composto desta invenção pode ser combinado com auxiliares farmacêuticamente aceitáveis convencionalmente empregados em vacinas e administrados em quantidades profilaticamente eficazes para proteger indivíduos durante um período prolongado de tempo contra as doenças mediadas IL-1, apoptose, IGIF, ou IFN- γ .

Os compostos da fórmula I podem também ser co-administrados com outros inibidores de caspase ou de ICE para aumentar o efeito de terapia ou profilaxia contra várias doenças mediadas por IL-1, apoptose, IGIF, ou IFN- γ .

Além disso, os compostos desta invenção podem ser usados em combinação ou com agentes anti-inflamatórios convencionais ou com inibidores de metaloprotease de matriz, inibidores de lipoxigenase e antagonistas de citocinas que não IL-1 β .

Os compostos desta invenção podem também ser administrados em combinação com imunomoduladores (por exemplo, bropirimina, anticorpo de alfa-interferon anti-humano, IL-2, GM-CSF, encefalina de metionina, interferon-alfa, dietilditiocarbamato, fator de necrose de tumor, naltrexona e EPO), com prostaglandinas ou com agentes antivirais (por exemplo, 3TC, polissacarídeos polissulfatados, geniclovir, ribavirin, aciclovir, alfa interferon, trimetotrexato e fanciclovir) ou pró-drogas destes ou de compostos correlatos para prevenir ou combater sintomas de doença mediada por IL-1 tal como inflamação.

Quando os compostos desta invenção são administrados em terapia de combinação com outros agentes, eles podem ser administrados sequencialmente ou concorrentemente ao paciente. Alternativamente, composições profiláticas ou farmacêuticas de acordo com esta invenção compreendem uma combinação de um composto da fórmula I e um outro agente terapêutico ou profilático.

As composições farmacêuticas desta invenção podem ser administradas oralmente, parenteralmente, por spray de inalação, topicamente, retalmente, nasalmente, bucalmente, vaginalmente ou via um reservatório implantado. Prefere-se preferimos a administração oral. As composições farmacêuticas podem conter quaisquer veículos, auxiliares ou portadores farmaceuticamente aceitáveis não tóxicos convencionais. Em alguns casos, o pH da formulação pode ser ajustado com tampões, bases ou ácidos farmaceuticamente aceitáveis para aumentar a estabilidade do composto formulado ou sua forma de fornecimento. O termo parenteral como usado aqui inclui técnicas de infusão ou de injeção subcutânea, intracutânea, intravenosa, intramuscular, intra-articular, intrasinovial, intra-esternal, intratecal, intralesional e intracranial.

As composições farmacêuticas podem estar na forma de uma preparação injetável estéril, por exemplo, uma suspensão oleaginosa ou aquosa injetável estéril. Esta suspensão pode ser formulada de acordo com as técnicas conhecidas na técnica usando-se agentes de dispersão ou de umectação adequados (tal como, por exemplo, Tween 80) e agentes de

suspensão. A preparação injetável estéril pode também ser uma suspensão ou uma solução em um solvente ou diluente parenteralmente aceitável não tóxico, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol. Entre os solvente e veículos aceitáveis que podem ser empregados são manitol, água, solução de Ringer e solução de cloreto de sódio isotônica. Além disso, óleos fixos, estéreis são convencionalmente empregados como um meio de suspensão ou solvente. Para esta finalidade, qualquer óleo fixo suave pode ser empregado incluindo mono- ou diglicerídeos sintéticos. Ácidos graxos tais como ácido oléico e seus derivados de glicerídeo são úteis na preparação de injetáveis, como são óleos farmaceuticamente aceitáveis naturais, tais com óleo de oliva ou óleo de rícino, especialmente em suas versões polioxi-etiladas. Estas suspensões ou soluções oleosas podem também conter um dispersante ou diluente de álcool de cadeia longa, tais como aqueles descritas em Pharmacopeia Helvetica, ou um álcool similar.

Composições farmacêuticas desta invenção podem ser oralmente administradas em qualquer forma de dosagem oralmente aceitável incluindo, mas não limitada a, cápsulas, comprimidos e soluções ou suspensão aquosas. No caso de comprimidos para o uso oral, veículos que são comumente usados incluem lactose e amido de milho. Agentes de lubrificação, tal como estearato de magnésio, são também tipicamente adicionados. Para a administração oral em uma forma de cápsula, diluentes úteis incluem lactose e amido de milho seco. Quando soluções ou suspensões e propileno glicol são administrados oralmente, o ingrediente ativo é combinado com agentes de emulsificação e suspensão. Se desejado, certos agentes adoçantes e/ou flavorizantes e/ou de coloração podem ser adicionados.

As composições farmacêuticas desta invenção podem também ser administradas na forma de supositórios para a administração retal. Estas composições podem ser preparadas por misturação de um composto desta invenção com um excipiente não irritante adequado que é sólido à temperatura ambiente mas líquido na temperatura retal e portanto fundirá no reto para liberar os componentes ativos. Tais materiais incluem, mas não são limitados a, manteiga de cacau, cera de abelha e polietileno glicóis.

A administração tópica das composições farmacêuticas desta invenção é especialmente úteis quando o tratamento desejado envolve áreas ou órgãos prontamente acessíveis pela aplicação tópica. Para aplicação topicamente à pele, a composição farmacêutica deveria ser formulada com uma pomada adequada contendo os componentes ativos suspensos ou dissolvidos em um veículo. Veículos para a administração tópica dos compostos desta invenção incluem, mas não são limitados a, óleo mineral, petróleo líquido, petróleo branco, propileno glicol, composto de polioxietileno polioxipropileno, cera de emulsificação e água. Alternativamente, a composição farmacêutica pode ser formulada com uma loção ou creme adequado contendo o composto ativo suspenso ou dissolvido em um veículo. Veículos adequados incluem, mas não são limitados a, óleo mineral, monoestearato de sorbitano, polissorbato 60, cera de ésteres de cetila, álcool de cetearílico, 2-octildodecanol, álcool benzílico e água. As composições farmacêuticas desta invenção podem também ser topicamente aplicadas ao trato intestinal inferior por formulação de supositório retal ou em uma formulação de enema adequado. Emplastos transdérmicos topicamente administrados são também incluídos nesta invenção.

As composições farmacêuticas desta invenção podem ser administradas por inalação ou aerosol nasal. Tais composições são preparadas de acordo com as técnicas bem conhecidas na técnica de formulação farmacêutica e podem se preparadas como soluções em salmoura, que empregam álcool benzílico ou outros preservativos, promotores de absorção para aumentar biodisponibilidade, fluorocarbonos, e/ou outros agentes de dispersão ou de solubilização conhecidos na técnica.

Níveis de dosagem de entre cerca de 0,01 e cerca de 100 mg/kg em peso de corpo por dia, de preferência entre 0,5 e cerca de 75 mg/kg em peso de corpo por dia e mais de preferência entre cerca de 1 e 50 mg/kg em peso de corpo por dia do composto de ingrediente ativo são úteis em uma monoterapia para a prevenção e tratamento de doenças mediadas por IL-1, apoptose, IGIF, ou IFN- γ , incluindo doenças inflamatórias, doenças auto-imune, distúrbios de osso destrutivos, distúrbios proliferativos, doenças in-

fecciosas, doenças degenerativas, doenças necróticas, peritonite inflamatória, osteoartrite, pancreatite aguda, pcreatite crônica, asma, síndrome de sofrimento respiratório, glomerulonefrite, artrite reumatóide, lupus eritematoso sistêmico, esclerodermia, tiroidite crônica, doença de Graves, gastrite auto-imune, diabetes mellitus dependente de insulina (tipo I), anemia hemolítica auto-imune, neutropenia auto-imune, trombocitopenia, hepatite ativa crônica, miastenia grave, doença de intestino inflamatório, doença de Crohn, psoríase, dermatite atópica, doença de enxerto vs. hospedeiro, osteoporose, distúrbio de osso relacionada com mieloma múltiplo, leucemias e distúrbios correlatas, síndrome mielodisplásica, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crônica, melanoma metastático, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiplo, sépsis, choque séptico, Shigelose, Doença de Alzheimer, doença de Parkinson, isquemia cerebral, isquemia miocárdica, atrofia muscular espinhal, esclerose múltipla, encefalite relacionada com AIDS, encefalite relacionada com HIV, envelhecimento, alopecia, dano neurológico devido a choque séptico, colite ulcerativa, hepatite infecciosa, diabetes juvenil, lichenplanus, dermatite aguda, eczema, cirrose primária, uveíte, doença de Behcet, doença de pele atópica, aplasia de células vermelhas puras, anemia aplásica, esclerose lateral amiotrófica, síndrome nefrótica e doenças sistêmicas ou doenças com efeitos localizados no fígado ou outros órgãos tendo um componente apóptico ou inflamatório causado por ingestão de álcool de dieta em excesso ou vírus, tais como HBV, HCV, HGV, vírus da febre amarela, vírus de febre da dengue, e vírus de encefalite Japonesa.

Tipicamente, as composições farmacêuticas desta invenção serão administradas de cerca de 1 a 5 vezes por dia ou alternativamente, como uma infusão contínua. Tal administração pode ser usada como uma terapia aguda ou crônica. A quantidade de ingrediente ativo que pode ser combinada com os materiais de veículo para produzir uma forma de dosagem única variará dependendo do hospedeiro tratado e o modo particular de administração. Uma preparação típica conterá de cerca de 5% a cerca de 95% de composto ativo (p/p). De preferência, tais preparações contêm de cerca de 20% a cerca de 80% do composto ativo.

Quando as composições desta invenção compreendem uma combinação de um composto da fórmula I e um ou mais agentes profiláticos ou terapêuticos adicionais, tanto o composto quanto o agente adicional deveriam estar presentes em níveis de dosagem de entre cerca de 10% a 80% da dosagem normalmente administrados em um regime de monoterapia.

Depois da melhora de uma condição do paciente, uma dose de manutenção de um composto, composição ou combinação desta invenção pode ser administrada, se necessário. Subseqüentemente, a dosagem e freqüência de administração, ou ambas, podem ser reduzidas, como uma função dos sintomas, para um nível em que a condição melhorada é retida quando os sintomas foram aliviados para o nível desejado, o tratamento cessaria. Pacientes podem, no entanto, necessitar tratamento intermitente em uma base de longo prazo após qualquer recorrência ou sintomas de doença.

Como o versado apreciará, doses mais altas e mais baixas do que aquelas relatadas acima podem ser necessárias. Regimes de tratamento e dosagem específica para qualquer paciente dependerão de uma variedade de fatores, incluindo a atividade do composto específico empregado, a idade, o peso do corpo, o estado de saúde geral, o sexo, a dieta, o tempo de administração, a taxa de excreção, a combinação de droga, a severidade e o curso da doença, e a disposição do paciente para a doença e o julgamento do médico que trata.

Doenças mediadas por apoptose ou IL-1 que podem ser tratadas ou prevenidas pelos compostos desta invenção incluem, mas não são limitados a, doenças inflamatórias, doenças auto-imune, distúrbios proliferativos, doenças infecciosas e doenças degenerativas. As doenças mediadas por apoptose que podem ser tratadas ou prevenidas pelos compostos desta invenção incluem doenças degenerativas.

Doenças inflamatórias mediadas por apoptose ou IL-1 podem ser tratadas ou prevenidas, mas não são limitadas a osteoartrite, pancreatite aguda, pancreatite crônica, asma e síndrome de sofrimento respiratório de adulto. De preferência a doença inflamatória é osteoartrite ou pancreatite a-

guda.

Doenças autoimunes mediadas por IL-1 ou apoptose que podem ser tratadas ou prevenidas incluem, mas não são limitadas a, glomerulonefrite, artrite reumatóide, lupus eritematoso sistêmico, esclerodermia, tiroidite crônica, doença de Graves, gastrite auto-imune, diabetes mellitus dependente de insulina (tipo I), anemia hemolítica auto-imune, neutropenia auto-imune, trombocitopenia, hepatite ativa crônica, miastenia grave, esclerose múltipla, doença de intestino inflamatório, doença de Crohn, psoríase, dermatite atópica e doença de enxerto vs. hospedeiro. De preferência a doença auto-imune é artrite reumatóide, doença de intestino inflamatório, doença de Crohn, psoríase ou dermatite atópica.

Distúrbios de osso destrutivos mediados por apoptose ou IL-1 que podem ser tratados ou prevenidos incluem, mas não são limitados a, osteoporose e distúrbio de osso relacionado com mieloma múltiplo.

Distúrbios proliferativos mediados por apoptose ou IL-1 que podem ser tratados ou prevenidos incluem, mas não são limitados a, leucemias e distúrbios correlatos, tais como síndrome mieloplásica, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crônica, melanoma metastático, sarcoma de Kaposi, e mieloma múltiplo.

Doenças infecciosas mediadas por apoptose ou IL-1 que podem ser tratadas ou prevenidas incluem, mas não são limitadas a, sépsis, choque séptico, e Shigelose.

Doenças necróticas ou degenerativas mediadas por apoptose ou IL-1 que podem ser tratadas ou prevenidas pelos compostos desta invenção incluem mas não são limitadas a, Doença de Alzheimer, doença de Parkinson, isquemia cerebral e isquemia miocárdica.

De preferência, a doença degenerativa é a Doença de Alzheimer.

Doenças degenerativas mediadas por apoptose ou IL-1 que podem ser tratadas ou prevenidas pelos compostos desta invenção incluem, mas não são limitadas a, Doença de Alzheimer, doença de Parkinson, isquemia cerebral, isquemia miocárdica, atrofia muscular espinhal, esclerose

múltipla, encefalite relacionada com AIDS, encefalite relacionada com HIV, envelhecimento, alopecia e dano neurológico devido a choque séptico.

Outras doenças tendo um componente apóprotico ou inflamatório podem ser tratadas ou prevenidas pelos compostos desta invenção. Tais doenças podem ser doenças sistêmicas ou doenças com efeitos localizados no fígado e nos outros órgãos e podem ser causadas por, por exemplo, ingestão de álcool de dieta em excesso ou vírus, tais como HBV, HCV, HGV, vírus da febra amarela, vírus de febre da dengue, e vírus de encefalite Japonesa.

Doenças mediadas por IGIF ou IFN- γ que podem ser tratadas ou prevenidas pelos compostos desta invenção incluem, mas não são limitadas a, condições inflamatórias, infecciosas, autoimunes, proliferativas, neurodegenerativas e necróticas.

Doenças inflamatórias mediadas por IGIF ou IFN- γ que podem ser tratadas ou prevenidas pelos compostos desta invenção incluem, mas não são limitadas a, osteoartrite, pancreatite aguda, pancreatite crônica, asma, artrite reumatóide, doença de intestino inflamatório, doença de Crohn, colite ulcerativa, isquemia cerebral, isquêmica miocárdica e síndrome de sofrimento respiratório de adulto. De preferência, a doença inflamatória é artrite reumatóide, colite ulcerativa, doença de Crohn, hepatite ou síndrome de sofrimento respiratório de adulto.

Doenças infecciosas mediadas por IGIF ou IFN- γ que podem ser tratadas ou prevenidas incluem, mas não são limitadas a, hepatite, sépsis, choque séptico e Shigelose.

Doenças autoimune mediadas por IGIF ou IFN- γ que podem ser tratadas ou prevenidas incluem, mas não são limitadas a, glomerulonefrite, lupus eritematoso sistêmico, esclerodermia, tiroidite crônica, doença de Graves, gastrite auto-imune, diabetes mellitus dependente de insulina (tipo I), diabetes juvenil, anemia hemolítica auto-imune, neutropenia auto-imune, trombocitopenia, miastenia grave, esclerose múltipla, psoríase, lichen plano, doença de enxerto vs. hospedeiro, dermatomiosite aguda, eczema, cirrose primária, hepatite, uveíte, doença de Behcet, doença de pele atópica,

aplasia de célula vermelha pura, anemia aplásica, esclerose lateral amiotrófica e síndrome nefrótica. De preferência, a doença auto-imune é glomerulonefrite, diabetes mellitus dependente de insulina (tipo I), diabetes juvenil, psoríase, doença de enxerto vs. hospedeiro ou hepatite.

5 Doenças mais preferidas que podem ser tratadas ou prevenidas incluem artrite reumatóide, doença de intestino inflamatório, incluindo doença de Crohn e colite ulcerativa, peritonite inflamatória, choque séptico, pancreatite, lesão cerebral traumático, rejeição de transplante de órgão, osteoartrite, asma, psoríase, Doença de Alzheimer, dermatite atópica, ou leucemia
10 mia e distúrbios correlatas, tal como síndrome mielodisplásica ou mieloma múltiplo.

Correspondentemente, uma concretização desta invenção provê um método para o tratamento ou prevenção de uma doença mediada por apoptose ou IL-1 em um indivíduo compreendendo a etapa de administração
15 ção ao indivíduo de qualquer composto, composição farmacêutica, ou combinação descrita aqui e um veículo farmacêuticamente aceitável.

Uma outra concretização desta invenção provê um método de diminuição de produção de IGIF em um indivíduo compreendendo a etapa de administração ao indivíduo de qualquer composto, composição farmacêutica ou combinação descrita e um veículo farmacêuticamente aceitável.
20

Ainda uma outra concretização desta invenção provê um método para a diminuição da produção de IFN- γ em um indivíduo compreendendo a etapa de administração ao indivíduo de qualquer composto, composição farmacêutica ou combinação descrita aqui e um veículo farmacêuticamente aceitável.
25

Embora esta invenção focalize o uso dos compostos revelados aqui para a prevenção e tratamento de doenças mediadas por IL-1, apoptose, IGIF e IFN- γ , os compostos desta invenção podem também ser usados como agentes inibitórios para outras proteases de cisteína.

30 Os compostos desta invenção são também úteis como reagentes comerciais que eficazmente se ligam caspases ou outras proteases de cisteína incluindo, mas não limitadas a ICE. Como reagentes comerciais, os

compostos desta invenção, e seus derivados, podem ser usados para bloquear proteólise de um peptídeo alvo em ensaios celulares ou bioquímicos para homólogos de ICE e ICE ou podem ser derivatizados para se ligar a uma resina estável como um substrato amarrado para as aplicações de cromatografia por afinidade. Estes e outros usos que caracterizam inibidores de protease de cisteína comerciais estarão evidentes para aqueles normalmente versado na técnica.

A fim de que esta invenção seja mais totalmente entendida, os seguintes exemplos são dados. Estes exemplos são para a finalidade de ilustração apenas e não devem ser interpretados como limitante do escopo da invenção de maneira alguma.

Métodos Gerais

Condições de HPLC Analítico:

Coluna: C-18, tamanho de particular: 5 μ , tamanho de poro: 100Å,
Tamanho de Coluna: 4,6 x 150 mm
Solvente A: TFA a 0,1%/MeCN a 1%/98,9% de água
Solvente B: TFA a 0,1%/MeCN a 99,9%
Gradiente: A para B durante 20 minutos em uma taxa de fluxo de 1 ml/min.
Coluna: Ciano, tamanho de particular: 5 μ , tamanho de poro: 100Å,
Tamanho de Coluna: 4,6 x 150 m
Solvente A: TFA a 0,1%/MeCN a 1%/98,9% de água
Solvente B: TFA a 0,1%/MeCN a 99,9%
Gradiente: A/B= 99%/1 a 50%/50% durante 20 minutos em uma taxa de fluxo de 1 m/min.

Análise Espectral de Massa de HPLC

Análise Espectral de Massa: Todos os dados de espectro de massa foram coletados usando-se um espectrômetro de massa triplo quadrupole Micromass Quattro II (Beverly, MA) equipado com uma fonte de ionização de eletrospray de corrente transversal. O espectrômetro de massa

foi acoplado a um sistema de HPLC fabricado por Hewlett-Packard (HP1100). O auto-amostrador para o sistema era um manipulador líquido Gilson 215 (Middleton, WI). Todo o equipamento foi controlado pelo pacote de programa MassLynx adquirido da Micromass.

5 Análise de espectro de massa foi realizada pela cromatografia líquida-EM para se determinar pureza e confirmar peso molecular simultaneamente. Em casos, onde a pureza de amostra tenha sido determinada por outros meios, uma análise de injeção de fluxo (FIA) foi usada ao invés da análise de cromatografia total. Em todos os casos, tanto espectros de íons
10 positivos quanto negativos foram coletados.

Condições de Aquisição de Espectro de Massa: Para todas as experiências, o espectrômetro de massa foi configurado em modo de eletrospray com o eletrodo contador de corrente transversal. Um partidor de fluxo foi usado para reduzir o fluxo do HPLC a 40% do fluxo original. A temperatura de entrada foi ajustada para 140°C e o fluxo de gás de secagem foi
15 ajustada para maximizar o sinal. A resolução do espectrômetro de massa foi ajustada para 0,65 amu FWHM e os dados foram coletados em modo centróide. Em modo de íon positivo, a voltagem de cone foi ajustada para 25V, a voltagem capilar foi de 3,8 kV. Em modo de íon negativo, a voltagem de
20 cone foi ajustada para 25V e a voltagem de capilar foi ajustada para 3,5 kV. Tanto em modo de íon positivo quanto negativo, o tempo para adquirir um espectro total foi 1 s com um tempo de comutação de 0,25 segundos entre as varreduras. A faixa de massa varrida para as moléculas com um peso molecular esperado de menos do que 350 amu foi de 70-500 m/z enquanto
25 para moléculas com uma massa esperada de mais do que 350 amu a massa para carregar razão varrida foi de 200-1000 m/z.

Condições de Cromatografia: Cromatografia líquida foi realizada usando-se uma coluna YMC AQ C18 (150 mm x 3 mm com partícula de 5 µm e um tamanho de poro de 120Å). Para todas as análises, MeCN com
30 ácido fórmico a 0,2% foi combinado com água com ácido fórmico a 0,2% para formar o gradiente de eluição. O perfil de gradiente consistia de partindo com MeCN a 15%: água e aumentando a quantidade de MeCN linear-

mente durante 10 minutos a 90%. Aquela concentração foi mantida constante por dois minutos antes do retorno para as condições iniciais. Durante a análise total a taxa de fluxo foi de 0,9 ml/min.

- 5 Condições de Injeção de Fluxo: Uma mistura de 1:1 da água para MeCN (igualmente com ácido fórmico a 2% adicionado) foi usada para adquirir os dados de FIA. A taxa de fluxo foi ajustada para 0,3 ml/min.

^1H RMN

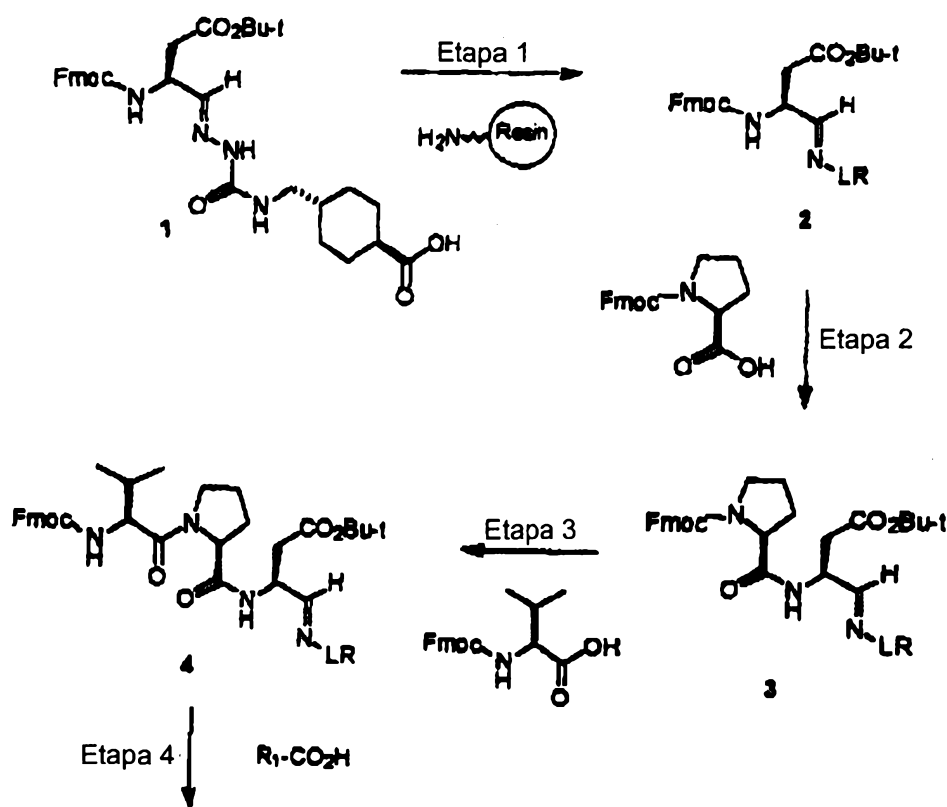
Todos os espectros de ^1H RMN foram adquiridos usando-se um espectrômetro de RMN Bruker Instruments AMX-500 no solvente dado.

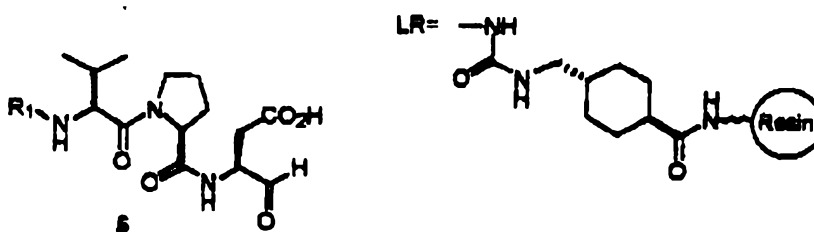
10 Métodos Sintéticos

Procedimento geral para a preparação de compostos da fórmula I, concretização C (esquemas I-VI).

Procedimento para a preparação de análogos 5a-5bd.

Esquema I





Nos esquemas I-VIII, a variável LR refere-se à resina ligadora e é definida como mostrada acima no esquema I.

Etapa 1: Um 6,7 g de porção (0,8 mmol/grama de carregamento, 5,36 mmoles) de resina de sal de cloridrato de 4-metil benzidrilamina (es-
 5 quema I) foram lavadas com DMF (3 x 50 ml). DIEA/DMF a 10% (3 x 50 ml e N-metilpirrolidona (NMP) (3 x 50 ml). A uma suspensão da resina lavada em 25 mL de NMP foi adicionado sucessivamente o composto 1 (1,1 eq, 3,5 g, 5,90 mmoles) DIEA (3,33 eq, 3,1 mL, 17,70 mmoles), hidrato de 1-hidro-
 xibenzotriazol (HOBt) (1,1 eq, 797 mg, 5,90 mmoles), e 0-benzotriazol-
 10 N,N,N,N'-tetrametilurônio hexafluorofosfato (HBTU) (1,1 eq, 2,24 g, 5,90 mmoles). O composto 1 foi preparado de acordo com o procedimento de literatura de A. M, Murphi e outros, J. AM, Chem, Sog., 114, págs, 3156-3157 (1992). A mistura foi girada à temperatura ambiente de um dia para o outro usando-se um agitador de braço de pulso.

15 A mistura resultante foi filtrada, e a resina foi exaguada com DMF então foi tratada com 12 mL de uma solução a 20% de anidrido acético em DMF por 30 minutos à temperatura ambiente. A mistura foi filtrada, e a resina foi lavada sucessivamente com DMF (2 x 50 ml), CH₃OH (50 ml), 1:1 DMF/CH₂Cl₂ (2 x 50 ml), CH₃OH (50 ml) e CH₂Cl₂ (3 x 50 ml.). Depois da
 20 secagem em vácuo, 9,0 gramas de resina 2 foram obtidos (0,48 mmol/grama de carga).

Etapa 2: A 4,5 g de resina 2 (0,48 mmol/grama, 2,16 mmoles) foram adicionados 25 ml de uma solução a 20% de piperidina em DMF. A suspensão foi girada à temperatura ambiente por 5 minutos e foi drenada. O
 25 procedimento foi repetido durante 20 minutos. A resina foi então lavada sucessivamente com DMF (2 x 40 ml), CH₃OH (40 ml), CH₂Cl₂ (2 x 40 ml), CH₃OH (40 mL; e NMP (40 ml). A uma suspensão de resina em 40 mL de NMP foram adicionados sucessivamente 2,92 g de N-Fmoc-prolino (4 eq,

8,64 mmoles), 3,0 ml de DIEA (8 eq, 17,28 mmoles), 1,17 g de HOBt (4 eq, 8,64 mmoles) e 3,27 g de HBTU (14 eq, 5,64 mmoles). A mistura foi girada à temperatura ambiente de um dia para o outro e foi drenada. Este procedimento de acoplamento foi repetido durante 3 horas. A resina foi então lavada sucessivamente com DMF (2 x 40 ml), CH₃OH (40 ml), 1:1 DMF/CH₂Cl₂ (2 x 40 ml), CH₃OH (40 ml) e CH₂Cl₂ (3 x 40 ml), e brevemente seca em vácuo para fornecer a resina 3,

Etapa 3: Uma suspensão de resina 3 em 25 mL de uma solução a 20% de piperidina em DMF foi girada à temperatura ambiente por 5 minutos. A suspensão foi drenada. O procedimento foi repetido durante 20 minutos. A resina foi lavada sucessivamente com DMF (2 x 40 ml), CH₃OH (40 ml), CH₂Cl₂ (2 x 40 ml), CH₃OH (40 ml) e NMP (2 x 40 ml). A uma suspensão da resina em 40 ml de NMP foram adicionados sucessivamente 2,93 g de N-FMOC-valina (4 eq, 8,64 mmoles), 3,0 ml de DIEA (8 eq, 17,28 mmoles), 1,17 g de HOBt (4 eq, 8,64 mmoles) e 3,27 g de HBTU (4 eq, 8,64 mmoles). A mistura foi girada à temperatura ambiente de um dia para o outro e foi drenada. Este procedimento de acoplamento foi repetido durante 3 horas. A resina foi então lavada sucessivamente com DMF (2 x 40 ml), CH₃OH (40 ml), 1:1 DMF/CH₂Cl₂ (2 x 40 ml), CH₃OH (40 ml) e CH₂Cl₂ (3 x 40 ml), e foi seca em vácuo para fornecer a resina 4 (0,45 mmol/grama).

Etapa 4: A uma porção 0,05 mmol da resina 4 foram adicionados 2 mL de uma solução a 20% de piperidina em DMF. A suspensão foi girada à temperatura ambiente por 5 minutos, e foi drenada. O procedimento foi repetido durante 20 minutos. A resina resultante foi lavada sucessivamente com DMF (3 x 5 ml), CH₃OH (5 ml), e NMP (3 x 5 ml). O ácido carboxílico desejado foi então adicionado (4 eq, 0,2 mmol), seguido por 0,8 ml de uma solução a 0,25 M de HOBt em NMP, 0,14 mL DE DIEA (8 eq, 0,4 mmol) e 0,8 ml de uma solução a 0,25 M de HBTU em NMP. A mistura foi girada à temperatura ambiente de um dia para o outro e foi drenada. A resina foi lavada sucessivamente com DMF (2 x 5 ml), CH₃OH (5 ml), 1:1 DMF/CH₂Cl₂ (2 x 5 ml), CH₃OH (5 ml) e CH₂Cl₂ (3 x 5 ml), e foi seca em vácuo. Uma porção de 2 ml de uma solução a 95% de TFA em água foi então adicionada à

resina. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por uma hora, e foi filtrada. O filtrado foi evaporado, e o resíduo foi colocado em acetonitrila-água e foi purificado por HPLC preparativo para fornecer os compostos 5a-5bd.

- 5 Rendimento de produto, condição de HPLC analítica, tempo de retenção de HPLC, pureza de produto, e dados de espectro de massa obtidos, por exemplo, 5a-5bd, 7a-7at, 9a-9 g, 15a-15f, 16a-16b, 17a-17e, 18a-18f, 20a-20t, 23a-23i, 24a-24e, 25a-25e, 26a-26h, 27a-27n, 28a-28c, 29a-29s, 32a-32e são providos na tabela 1 a não ser que de outra maneira observados,

10 Tabela 1. Dados Físicos para Exemplos Selecionados

Ex.	Rendimento (mg)	Gradiente de HPLC /tempo (min)	RT (min)	Pureza (%)	Espectro de massa (M+H ou M+Na)
5a	1,0	5-45%/10'	4,66	92	475,2
5b	1,0	5-45%/10'	6,89	85	457,2
5c	4,0	5-45%/10'	5,98	85	469,2
5d	1,5	5-45%/10'	6,82	95	467,5
5e	1,0	5-45%/10'	5,52	95	418,2
5f	0,6	5-45%/10'	4,28	93	434,2
5g	6,4	10-60%/10'	8,57	97	504,7 (+Na)
5h	15,6	10-60%/10'	4,51	99	459,2
5i	6,6	5%-90%/10'	9,34	90	506,1
5j	5,1	5%-90%/10'	10,04	95	506,1
5k	10,74	5%-90%/10'	8,64	85	520,1
5l	6,6	5%-90%/10'	8,72	85	540,1
5m	6,8	5%-90%/10'	7,89	85	502,0
5n	1,9	5%-0%/10'	6,46	85	494,1
5o	3,8	5%-90%/10'	7,04	85	506,1
5p	6,8	5%-90%/10'	11,62	95	576,0
5q	2,2	5%-90%/10'	9,72	90	508,1
5r	3,8	5%-90%/10'	7,27	85	462,1
5s	4,3	5%-90%/10'	6,45	90	470,1

Ex.	Rendimento (mg)	Gradiente de HPLC /tempo (min)	RT (min)	Pureza (%)	Espectro de massa (M+H ou M+Na)
5t	5,9	5%-60%/9' 60%-90%/2'	10,27	90	486,2
5u	3,1	5%-60%/9' 60%-90%/2'	9,09	80	522,1
5v	1,0	5%-60%/9' 60%-90%/2'	11,63	85	50,2,2
5w	10,3	5%-60%/9' 60%-90%/2'	8,75	95	470,2
5x	8,8	5%-60%/9' 60%-90%/2'	8,88	95	565,1
5y	6,6	5%-60%/9' 60%-90%/2'	12,32	95	518,2
5z	10,2	5%-60%/9' 60%-90%/2'	12,63	95	502,2
5aa	2,5	5%-60%/9' 60%-90%/2'	9,57	95	554,1
5ab	7,8	5%-60%/9' 60%-90%/2'	10,54	85	538,2
5ac	1,4	5%-60%/9' 60%-90%/2'	9,29	95	476,2
5ad	5,3	5%-60%/9' 60%-90%/2'	6,51	85	469,2
5ae	4,3	5%-60%/9' 60%-90%/2'	9,81	95	551,1
5af	0,9	5%-60%/9' 60%-90%/2'	9,98	90	547,4
5ag	5,7	5%-60%/9' 60%-90%/2'	10,31	90	526,2
5ah	1,4	5%-60%/9' 60%-90%/2'	8,13	85	542,1
5ai	10,9	10%-90%/10'	5,88	85	584,2

Ex.	Rendimento (mg)	Gradiente de HPLC /tempo (min)	RT (min)	Pureza (%)	Espectro de massa (M+H ou M+Na)
5aj	4,2	10%-90%/10'	5,89	90	556,2
5ak	7,8	10%-90%/10'	5,54	85	568,3
5al	8,4	10%-90%/10'	6,25	95	516,2
5am	7,6	10%-90%/10'	6,49	95	474,3
5an	6,2	10%-90%/10'	6,00	95	500,2
5ao	9,4	10%-90%/10'	6,68	95	581,3
5ap	6,4	10%-90%/10'	4,30	90	500,3
5aq	5,2	10%-90%/10'	6,45	95	559,2
5ar	1,4	10%-90%/10'	5,38	90	561,3
5as	16,2	10%-90%/10'	4,25	95	475,2
5at	15,4	10%-90%/10'	6,68	95	560,3
5au	5,9	10%-90%/10'	6,70	90	498,3
5av	4,1	10%-90%/10'	5,13	85	531,2
5aw	5,5	10%-90%/10'	6,53	85	570,3
5ax	14,0	10%-90%/10'	6,26	90	557,3
5ay	10,4	10%-90%/10'	6,52	90	510,3
5az	9,2	10%-90%/10'	5,96	95	522,3
5ba	8,5	10%-90%/10'	6,69	95	562,3
5bb	4,6	10%-90%/10'	6,00	85	520,2
5bc	8,8	10%-90%/10'	4,96	90	546,2
5bd	8,2	10%-90%/10'	8,01	95	536,3
7a	2,1	5-45%/10'	5,28	86	440,2
7b	1,7	5-45%/10'	4,12	94	390,2
7c	0,5	5-45%/10'	4,04	94	434,2
7d	1,1	5-45%/10'	4,29	95	441,2
7e	1,1	5-45%/10'	3,28	98	447,2
7f	1,0	5-45%/10'	3,96	97	420,2
7g	11,0	10%-90%/10'	4,00	95	483,4
7h	6,0	10%-90%/10'	4,90	95	439,3
7i	12,0	10%-90%/10'	6,40	95	474,3
7j	6,6	10%-90%/10'	4,50	95	461,4

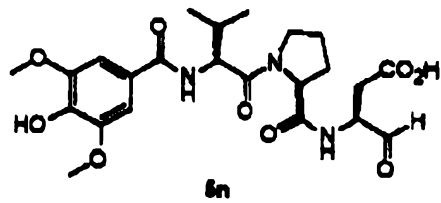
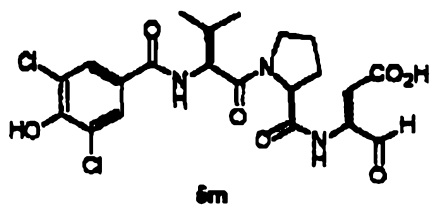
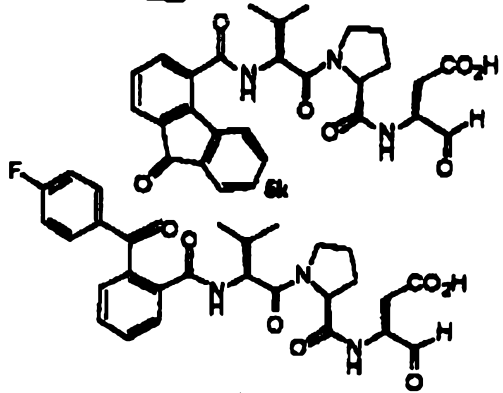
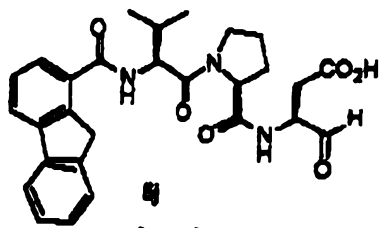
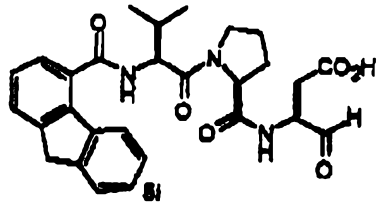
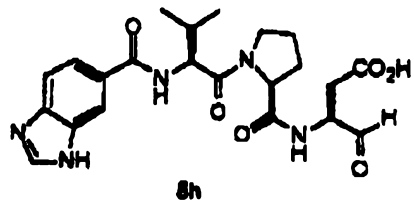
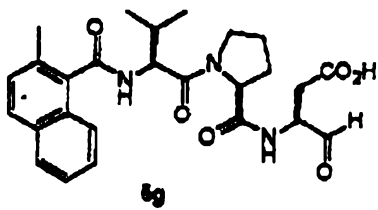
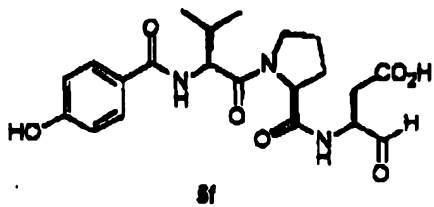
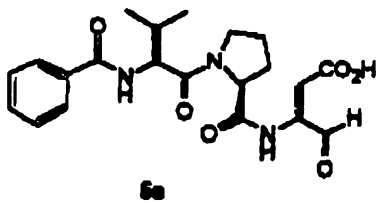
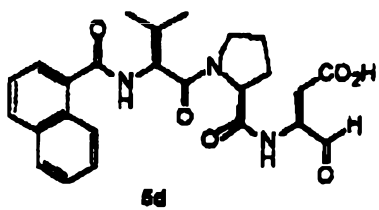
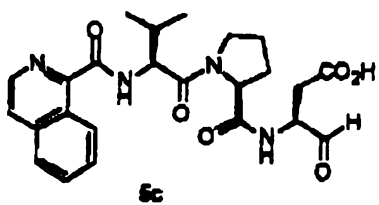
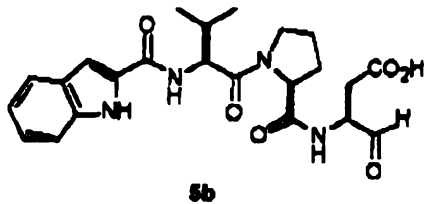
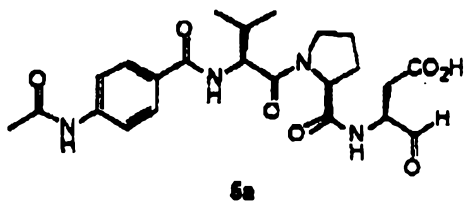
Ex.	Rendimento (mg)	Gradiente de HPLC /tempo (min)	RT (min)	Pureza (%)	Espectro de massa (M+H ou M+Na)
7k	4,0	10%-90%/10'	5,40	95	480,4
7l	8,6	10%-90%/10'	2,61	95	435,3
7m	6,0	10%-90%/10'	4,29	95	438,4
7n	15,4	10%-90%/10'	2,00	85	433,4
7o	8,4	10%-90%/10'	4,01	90	470,0
7p	3,0	10%-90%/10'	4,61	95	434,4
7q	5,7	10%-90%/10'	3,89	95	434,3
7r	8,8	10%-90%/10'	2,94	95	425,3
7s	10,5	10%-90%/10'	3,89	90	433,4
7t	6,9	10%-90%/10'	2,45	85	419,3
7u	11,6	10%-90%/10'	1,98	85	433,3
7v	4,6	10%-90%/10'	4,60	95	489,4
7w	13,8	10%-90%/10'	4,20	95	453,3
7x	6,0	10%-90%/10'	3,90	95	483,2
7y	12,0	10%-90%/10'	5,40	95	489,2
7z	10,0	10%-90%/10'	5,40	95	517,2
7aa	11,0	10%-90%/10'	5,30	95	453,8
7ab	10,0	10%-90%/10'	5,60	95	595,1
7ac	3,9	10-60%/10'	4,59	88	469,2
7ad	13,0	5-45%/10'	4,48	88	415,2
7ae	4,9	5-45%/10'	4,37	88	426,2
7af	20,6	5-45%/10'	4,68	86	405,3
7ag	14,9	5-45%/10'	4,78	82	406,3
7ah	9,5	5-45%/10'	7,40	81	447,3 (+Na)
7ai	10,8	5-45%/10'	9,21	85	480,8 (+Na)
7aj	8,3	5-45%/10'	9,14	92	481,1 (+Na)
7ak	13,6	5-45%/10'	8,05	96	464,8 (+Na)
7al	8,1	5-45%/10'	7,04	91	448,8 (+Na)
7am	7,8	5-45%/10'	8,54	90	480,4 (+Na)
7an	4,3	5-45%/10'	7,48	88	460,9 (+Na)
7ao	13,5	5-45%/10'	7,45	92	460,7 (+Na)

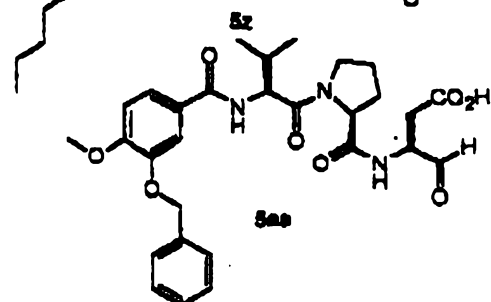
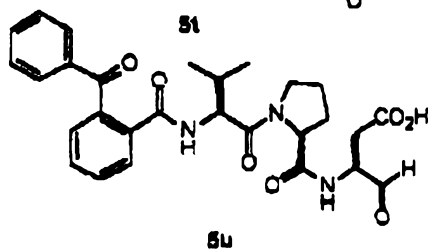
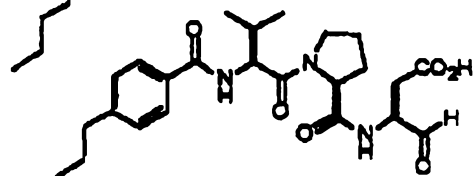
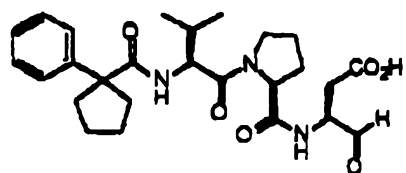
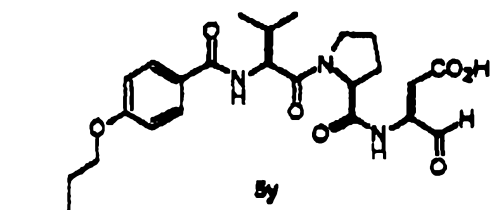
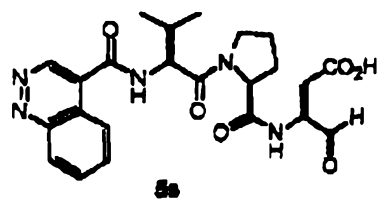
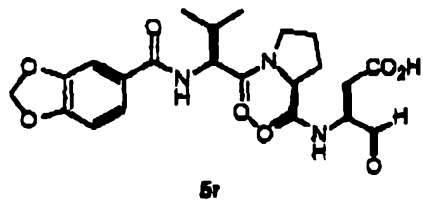
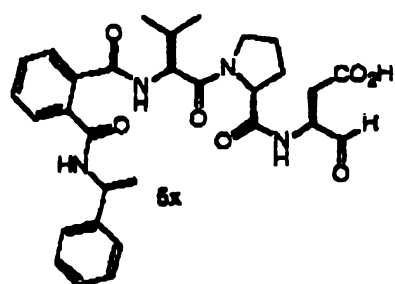
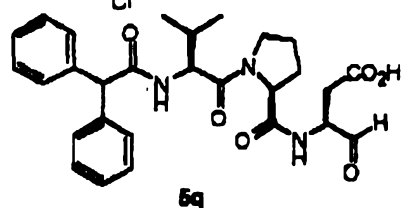
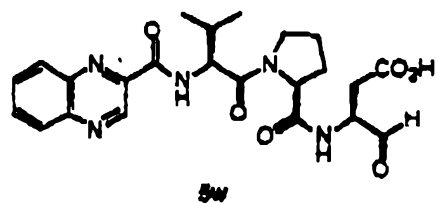
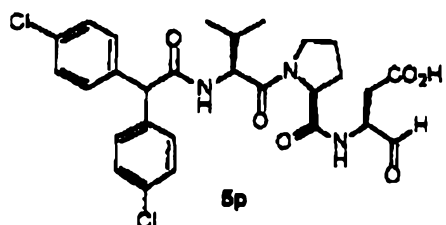
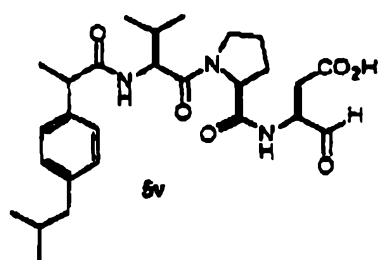
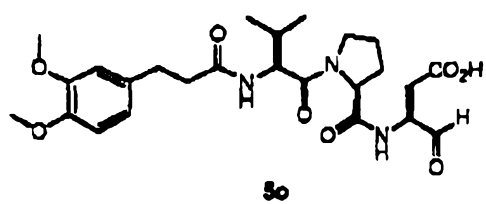
Ex.	Rendimento (mg)	Gradiente de HPLC /tempo (min)	RT (min)	Pureza (%)	Espectro de massa (M+H ou M+Na)
7ap	2,5	5-45%/10'	6,52	93	440,3 (+Na)
7aq	3,4	5-45%/10'	3,30	84	405,2
7ar	15,10	5-45%/10'	3,79	97	413,30
7as	15,70	5-45%/10'	5,50	88	441,30
7at	22,20	5-45%/10'	4,49	94	415,30
9a	0,5	10-60%/10'	7,08	98	527,4 (+Na)
9b	1,2	10-60%/10'	8,31	93	570,5 (+Na)
9c	2,5	10-60%/10'	8,46	97	569,6
9d	1,2	10-60%/10'	7,22	85	562,1
9e	0,4	10-60%/10'	7,86	95	543,2 (+Na)
9f	4,3	10-60%/10'	8,11	96	542,5
9g	2,1	10-60%/10'	7,18	93	526,3
15a	1,0	10%-90%/10'	5,76	95	477,6
15b	3,9	10%-90%/10'	6,32	91	483,8
15c	2,9	10%-90%/10'	3,30	85	463,3
15d	1,3	10%-90%/10'	4,26	95	531
15e	1,0	10%-90%/10'	3,10	85	482,3
15f	1,2	10%-90%/10'	3,60	95	484,6
16a	2,5	10%-90%/10'	2,80	95	456,3
16b	6,0	10%-90%/10'	1,90	95	454,2
17a	1,0	10%-90%/10'	3,30	85	496,8
17b	1,1	10%-90%/10'	3,62	85	498,3
17c	2,3	10%-90%/10'	5,80	95	573,2
17d	1,6	10%-90%/10'	1,60	95	525,1
17e	1,5	10%-90%/10'	2,62	95	526,3
18a	1,0	10%-90%/10'	3,90	95	528,3
18b	1,2	10%-90%/10'	5,27	95	562,3
18c	2,2	10%-90%/10'	4,09	95	499,2
18d	1,5	10%-90%/10'	3,78	95	498,3
18e	1,2	10%-90%/10'	4,78	95	541,3
18f	7,1	10%-90%/10'	3,84	98	526,1

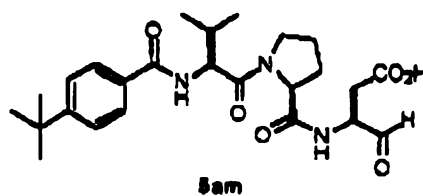
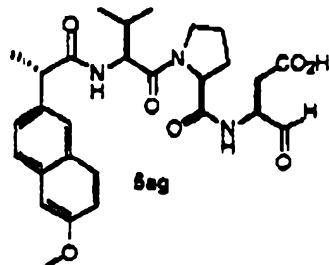
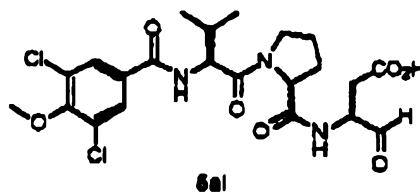
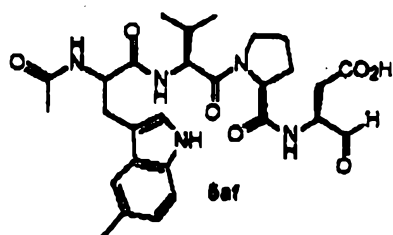
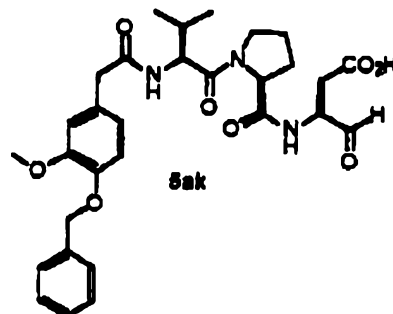
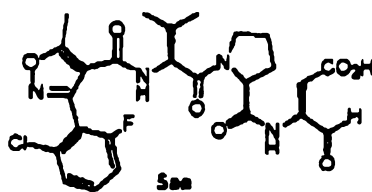
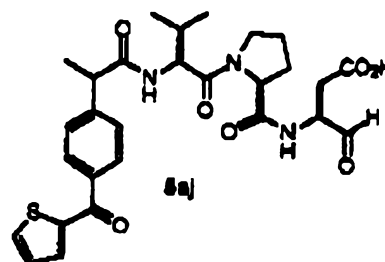
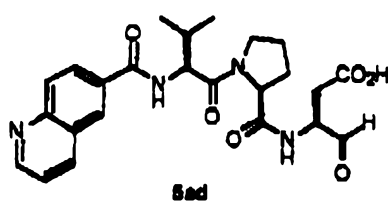
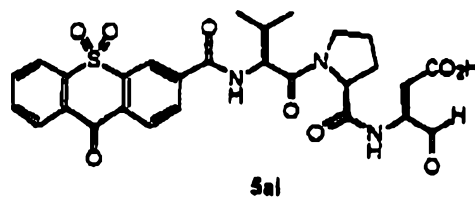
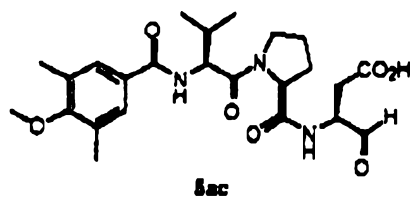
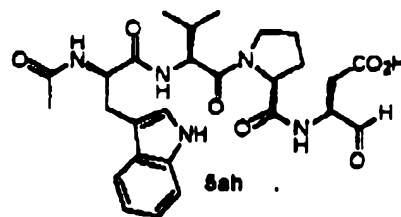
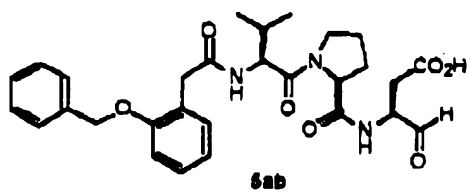
Ex.	Rendimento (mg)	Gradiente de HPLC /tempo (min)	RT (min)	Pureza (%)	Espectro de massa (M+H ou M+Na)
20a	2,0	5-45%/10'	6,95	91	483,2
20b	1,3	5-45%/10'	7,58	99	482,2
20c	2,5	10%-90%/10'	5,89	85	483,3
20d	4,3	10%-90%/10'	4,09	90	471,3
20e	3,6	10%-90%/10'	4,65	95	455,3
20f	12,2	10%-90%/10'	3,25	95	518,3
20g	12,1	10%-90%/10'	5,01	90	487,2
20h	3,3	10%-90%/10'	4,30	90	533,2
20i	5,0	10%-90%/10'	4,16	90	485,2
20j	1,3	10%-90%/10'	3,45	85	531,2
20k	9,7	10%-90%/10'	5,41	90	516,2
20l	3,8	10%-90%/10'	3,73	85	504,2
20m	6,6	10%-90%/10'	4,52	90	488,2
20n	1,8	10%-90%/10'	2,85	90	551,2
20o	7,0	10%-90%/10'	4,70	95	520,2
20p	1,2	10%-90%/10'	4,00	95	566,2
20q	2,3	10%-90%/10'	4,93	95	481,3
20r	3,6	10%-90%/10'	4,45	95	519,3
20s	3,0	10%-90%/10'	4,18	95	552,2
20t	6,0	10%-90%/10'	3,80	90	517,4
23a	21,0	10-60%/10'	8,11	99	495,4
23b	25,0	10-60%/10'	8,94	99	539,8 (+Na)
23c	26,0	10-60%/10'	8,55	99	539,9 (+Na)
23d	12,6	10%-90%/10'	3,90	85	453,3
23e	8,3	10%-90%/10'	5,16	85	501,3
23f	12,5	10%-90%/10'	3,41	80	425,3
23g	1,5	10%-90%/10'	3,34	85	452,3
23h	8,4	10%-90%/10'	3,84	90	451,3
23i	9,0	10%-90%/10'	3,78	85	469,4
24a	1,1	10-60%/12'	8,76	90	480,5
24b	3,1	10-60%/10'	5,14	90	375,4

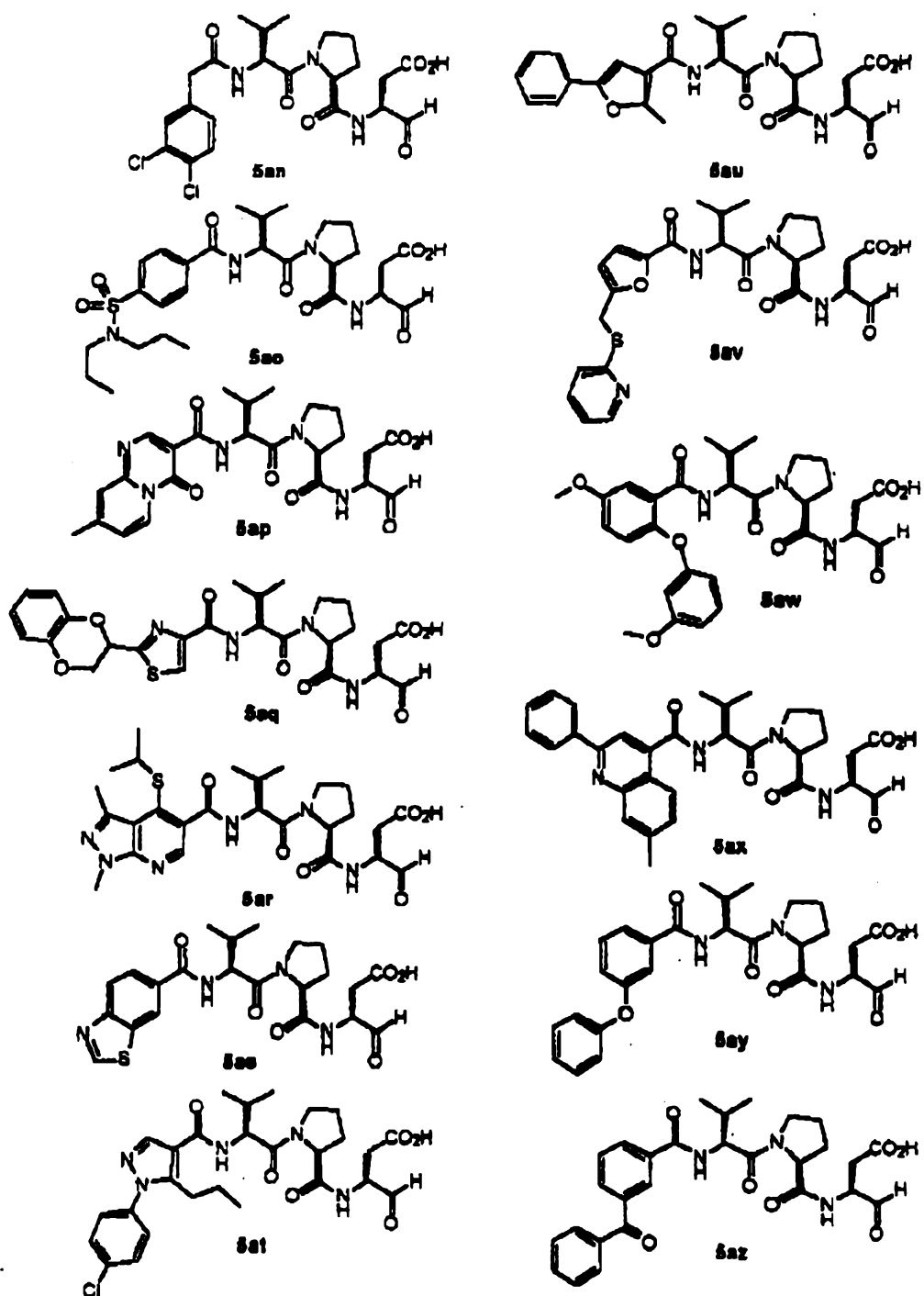
Ex.	Rendimento (mg)	Gradiente de HPLC /tempo (min)	RT (min)	Pureza (%)	Espectro de massa (M+H ou M+Na)
24c	7,2	10-60%/10'	10,33	96	531,0
24d	3,4	10-60%/10'	6,51	95	426,5 (+Na)
24e	6,9	10-60%/10'	7,22	99	455,5
25a	1,9	5-45%/10'	5,38	85	455,5
25b	1,5	5-45%/10'	6,90	97	483,2
25c	1,0	5-45%/10'	8,09	94	497,2
25d	12,9	5-45%/10'	5,75	88%	453,3
25e	9,5	5-45%/10'	7,76	90%	495,2
26a	10,2	5-45%/10'	7,36	95	455,1 (+Na)
26b	1,1	5-45%/10'	7,38	89	476,3
26c	13,8	5-45%/10'	8,13	98	483,2
26d	2,3	5-45%/10'	10,35	99	503,0
26e	12,8	5-45%/10'	11,11	99	523,2
26f	13,2	10-60%/10'	12,12	99	545,0
26g	0,7	10-60%/10'	10,89	87	523,2
26h	4,4	10-60%/10'	11,62	99	545,8
27a	5,0	10%-90%/10'	4,42	95	475,3
27b	16,4	10-60%/10'	5,20	92	505,1
27c	2,7	5-45%/10'	7,50	82	476,6 (+Na)
27d	1,6	5-45%/12'	8,70	90	503,2
27e	4,4	5-45%/12'	7,80	82	489,2
27f	1,2	5-45%/12'	6,95	85	476,3
27g	2,5	5-45%/12'	6,67	82	510,1
27h	1,1	5-45%/12'	8,49	95	524,1
27i	0,9	5-45%/12'	7,34	90	484,3
27j	4,3	5-45%/12'	5,77	82	470,3
27k	1,3	5-45%/12'	5,33	95	551,1
27l	16,6	5-45%/10'	5,90	91	477,2
27m	7,0	5-45%/10'	7,70	93	494,2
27n	15,1	5-45%/10'	3,99	86	466,2
28a	1,2	5-45%/10'	5,91	86	487,1

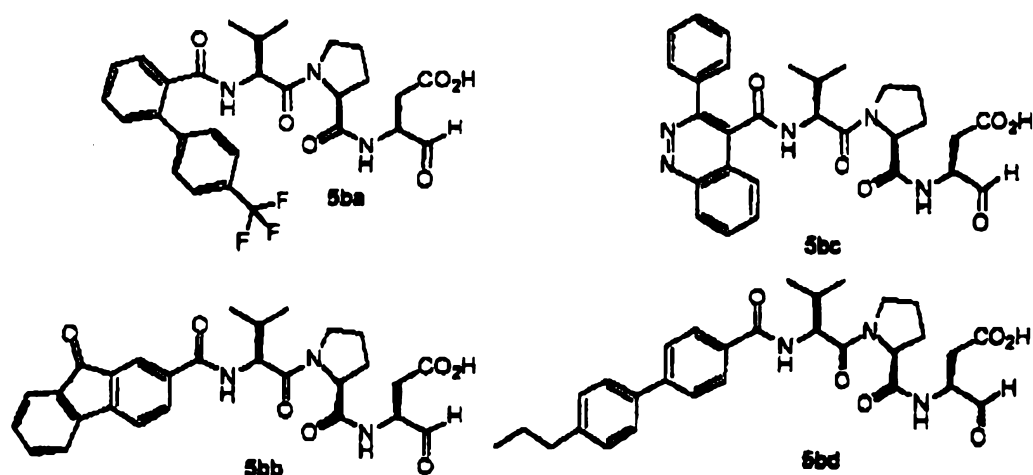
Ex.	Rendimento (mg)	Gradiente de HPLC /tempo (min)	RT (min)	Pureza (%)	Espectro de massa (M+H ou M+Na)
28b	0,5	5-45%/10'	6,86	98	486,1
28c	1,5	5-45%/10'	7,47	93	515,1
29a	4,5	5-45%/12'	8,21	98	392
29b	28,0	5-45%/12'	11,80	96	443,3
29c	1,7	5-45%/10'	3,73	97	415,2
29d	1,7	5-45%/10'	4,62	89	414,2
29e	0,6	5-45%/10'	4,94	85	436,2
29f	1,1	5-45%/10'	6,23	97	442,2
29g	1,7	5-45%/10'	6,39	90	457,2
29h	0,7	5-45%/10'	3,56	92	408,2
29i	0,7	5-45%/10'	6,50	96	431,2
29j	0,4	5-45%/10'	7,24	89	445,2
29k	1,6	5-45%/10'	7,07	90	456,2
29l	0,9	5-45%/10'	3,08	99	408,2
29m	1,5	10-60%/10'	6,68	90	406,3
29n	6,4	10-60%/10'	4,27	87%	422,3
29°	8,4	10-60%/10'	4,42	86%	422,3
29p	13,2	10-60%/10'	5,62	83%	450,3
29q	15,1	5-45%/10'	3,79	97%	413,3
29r	15,7	5-45%/10'	5,50	88%	441,3
29s	19,9	5-45%/10'	4,30	95%	394,3
32a	7,7	5-60%/20'	14,2	90	469,3
32b	4,0	5-60%/20'	13,4	85	485,1 (+Na)
32c	2,5	5-60%/20'	11,1	90	459,3
32d	3,0	5-60%/20'	8,19	95	472,3
32e	4,9	5-60%/20'	14,2	90	486,2





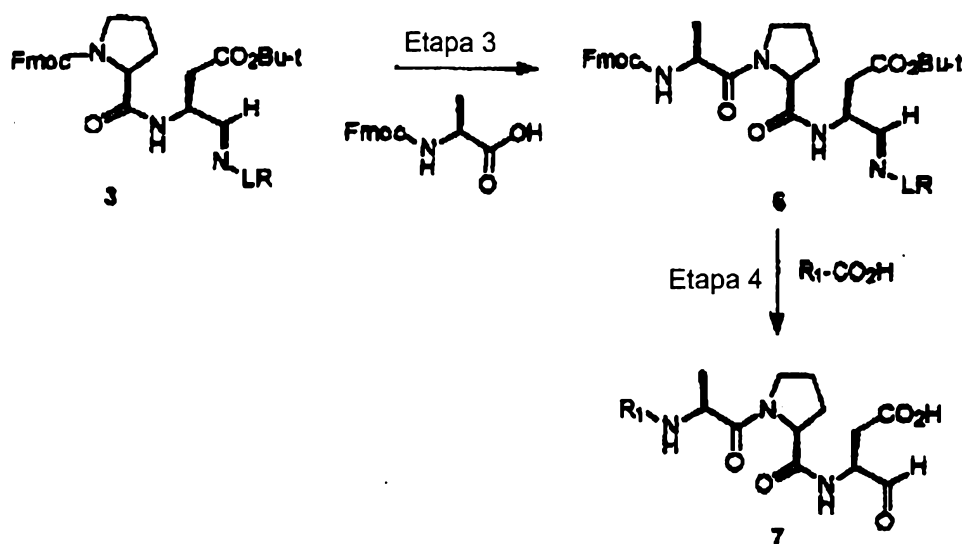






Procedimento para a preparação de análogos 7a-7at.

Esquema II

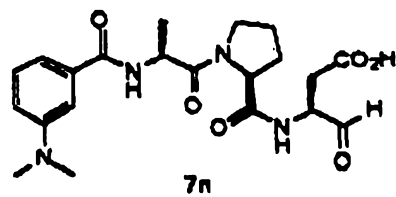
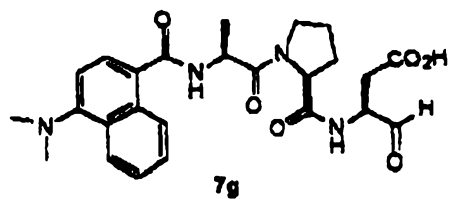
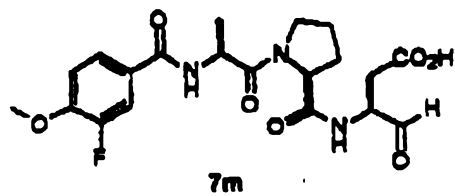
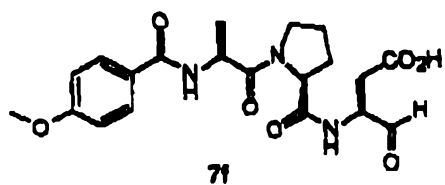
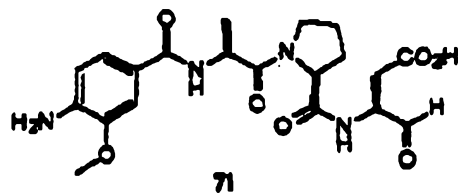
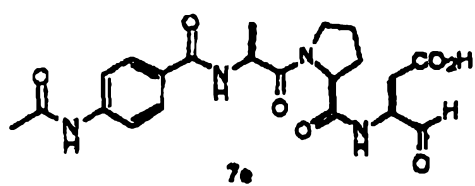
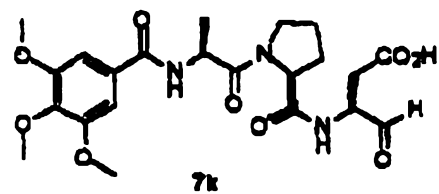
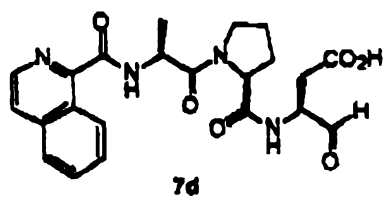
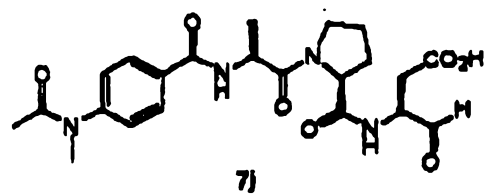
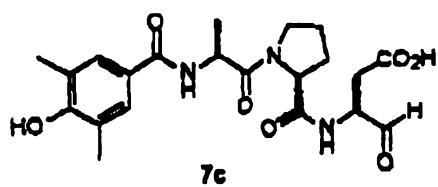
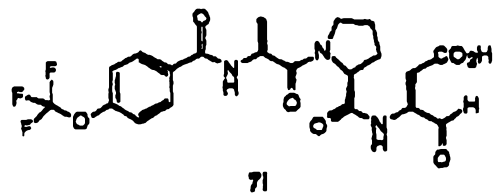
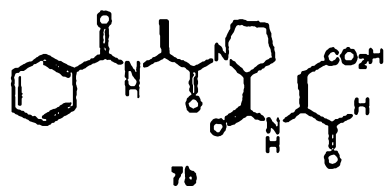
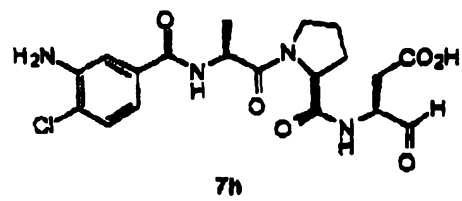
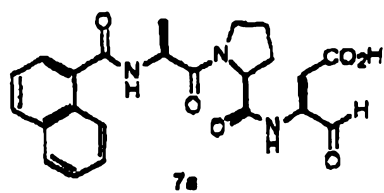


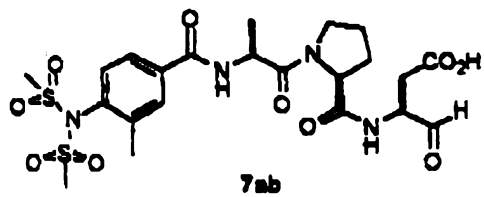
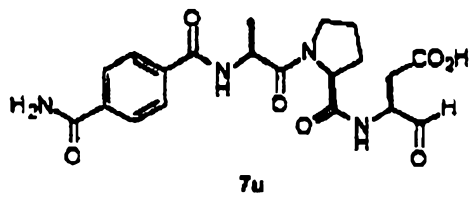
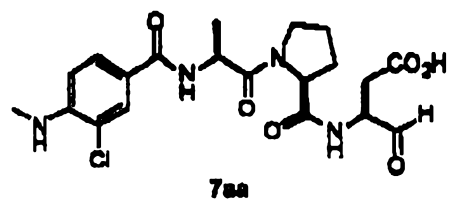
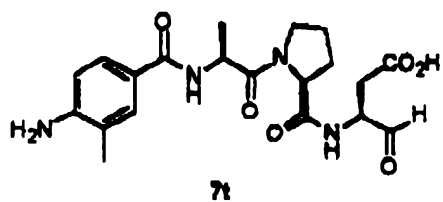
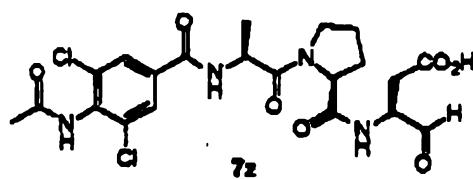
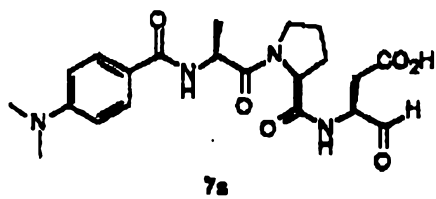
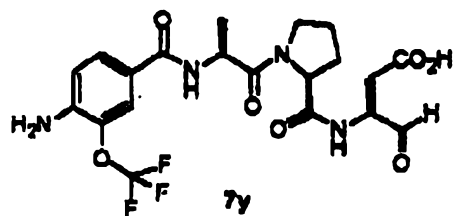
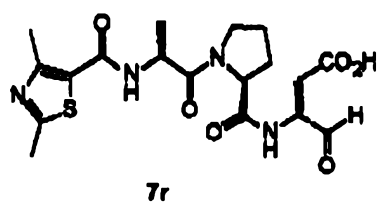
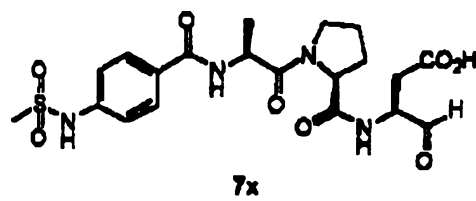
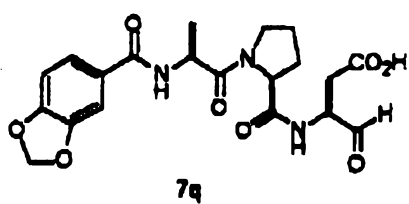
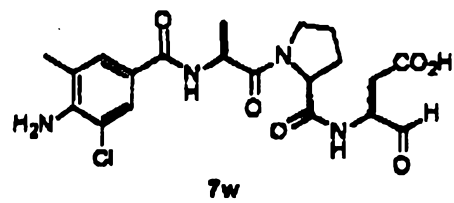
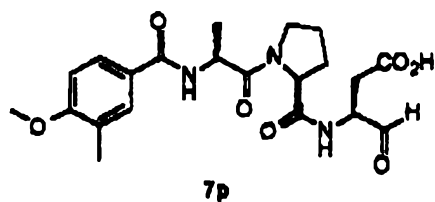
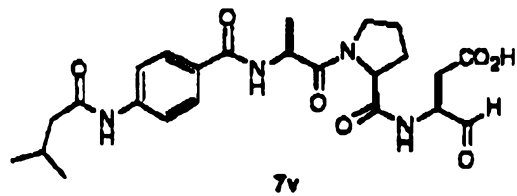
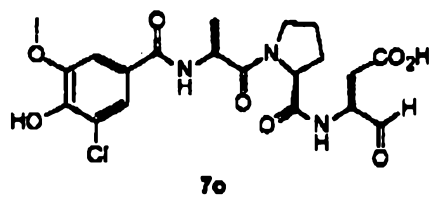
5 Análogos de 7a-7at foram preparados como descrito acima no esquema I apenas usando-se Fmoc-alanina como substituto de Fmoc-valina na etapa 3 (esquema II).

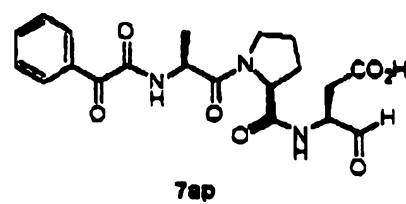
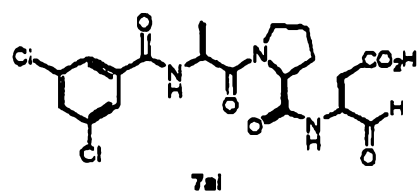
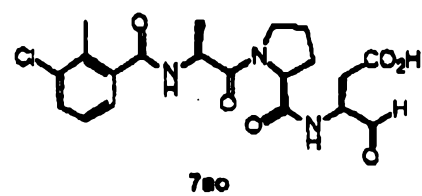
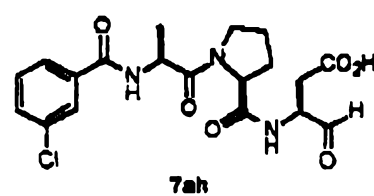
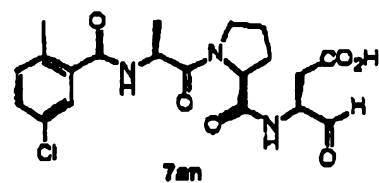
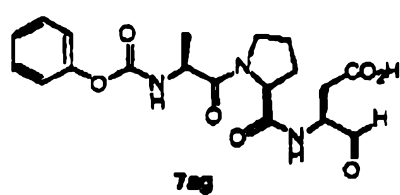
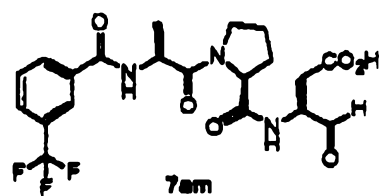
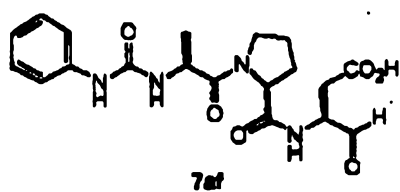
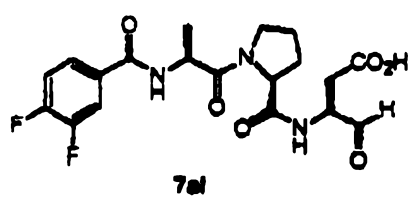
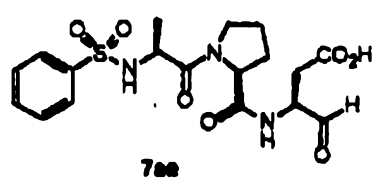
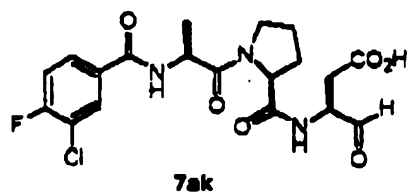
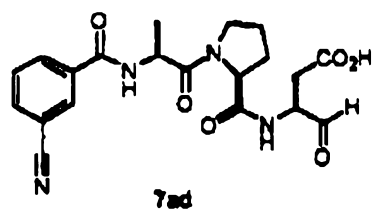
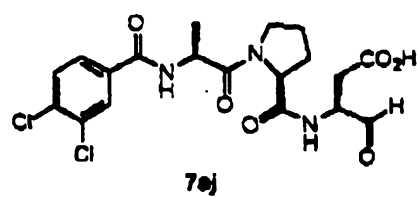
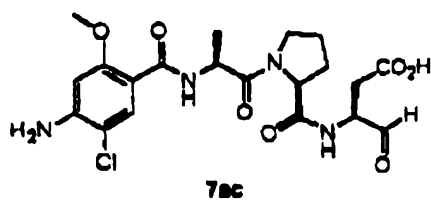
10 Etapa 3: Uma suspensão de resina 3 (3,5 g, 1,75 mmoles) em 20 mL de uma solução a 20% de piperidina em DMF foi girada à temperatura ambiente por 5 minutos. A suspensão foi drenada. O procedimento foi repetido durante 20 minutos, A resina foi lavada sucessivamente com DMF (2 x 30 ml), CH₃OH (30 ml) CH₂Cl₂ (2 x 30 ml), CH₃OH (30 ml) e NMP (2 x 30 ml) A uma suspensão de resina em 30 mL de NMP foram adicionados

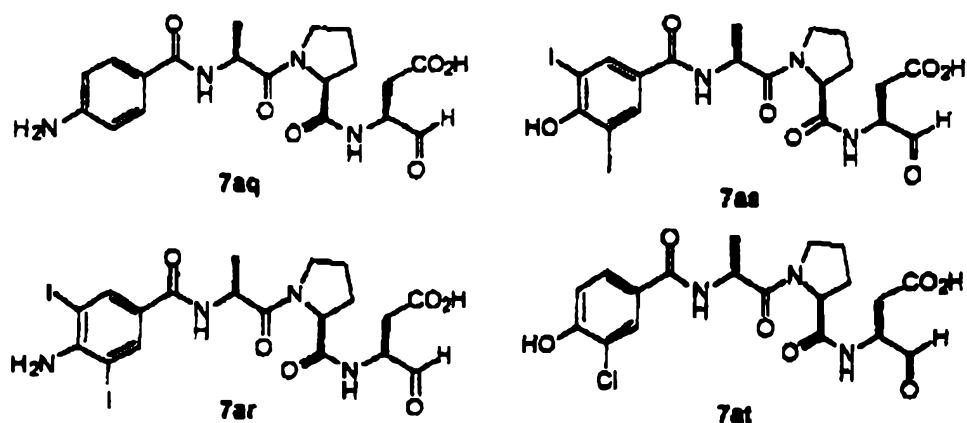
sucessivamente 1,44 g de N-Fmoc-alanina (4 eq, 7,0 mmoles), 2,4 ml de DIEA (8 eq, 14,0 mmoles), 0,95 g de HOBt (4 eq, 7,0 mmoles) e 2,66 de HBTU (4 eq, 7,0 mmoles). A mistura foi girada à temperatura ambiente de um dia para o outro e foi drenada. Este procedimento de acoplamento foi repetido durante 3 horas. A resina foi então lavada sucessivamente com DMF (2 x 30 ml), CH₃OH (30 ml), 1:1 DMF/CH₂Cl₂ (2 x 30 ml), CH₃OH (30 ml) e CH₂Cl₂ (3 x 30 ml), e foi seca em vácuo para fornecer a resina 6 (0,50 mmol/grama).

Etapa 4: A uma porção de 0,125 mmol de resina 6 foi adicionado 5 ml de uma solução a 20% de piperidina em IOKF. A suspensão foi girada à temperatura ambiente por 5 minutos, e foi drenada. O procedimento foi repetido durante 20 minutos. A resina resultante foi lavada sucessivamente com DMF (3 x 5 ml), CH₃OH (5 ml), e NMP (3 x 5 ml). O ácido carboxílico desejado foi então adicionado (4 eq, 0,6 mmol), seguido por 2,0 mL de uma solução a 0,25 de HOBt em NMP, 0,35 mL de DIEA (8 eq, 1,0 mmol) e 2,0 mL de uma solução a 0,25 M de HBTU em NMP. A mistura foi girada à temperatura ambiente de um dia para o outro e foi drenada. A resina foi lavada sucessivamente com DMF (3 x 5 ml), CH₃OH (5 ml), 1:1 DMF/CH₂Cl₂ (2 x 5 ml), CH₃OH (5 ml) e CH₂Cl₂ (3 x 5 ml), e foi seca em vácuo. Uma porção de 5 ml de uma solução a 95% de TFA em água foi então adicionada à resina. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por uma hora, e foi filtrada. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi dissolvido em acetonitrila-água e foi purificado por HPLC preparativo para fornecer os compostos 7a-7at.



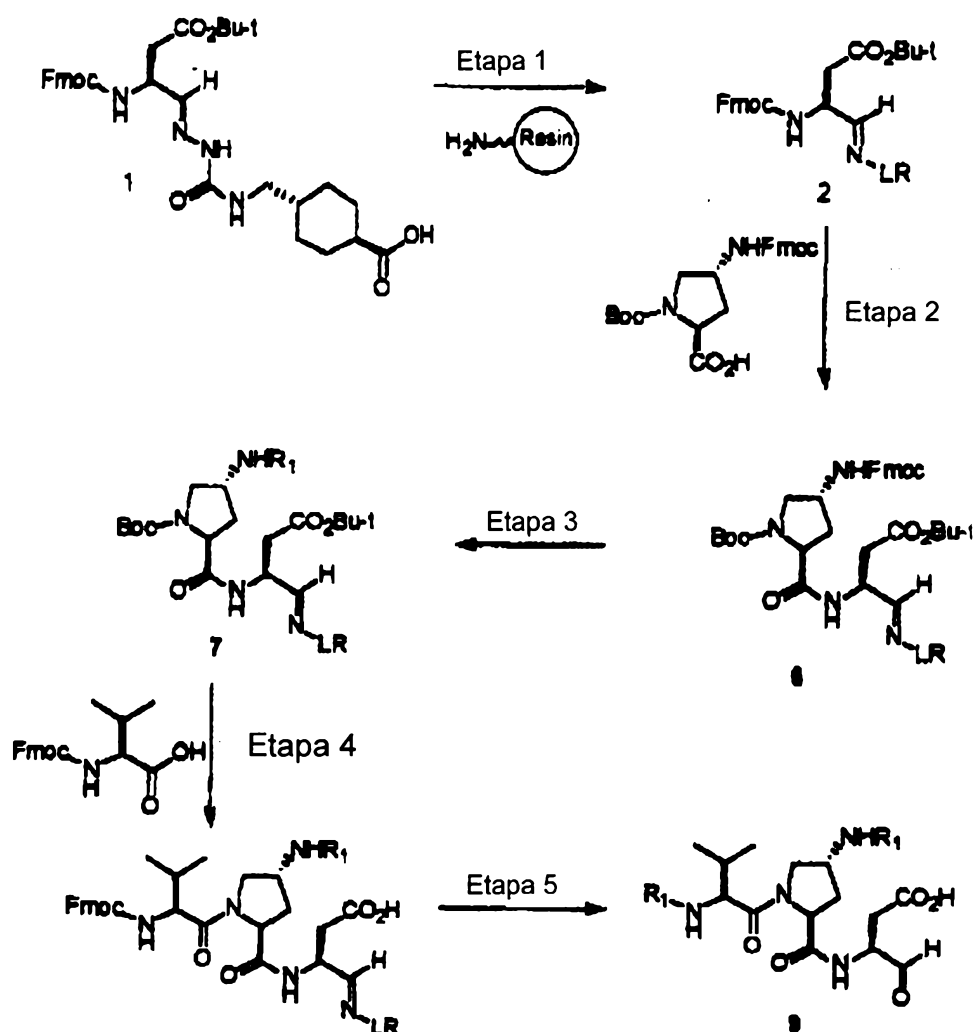






Procedimento para a preparação de análogos 9a-9g.

Esquema III



Etapa 1: Uma porção de 10,0 g (0,75 mmol/grama de carga, 7,5 mmoles) resina de Agropore-aminometila (número de catálogo 800047) foi

lavada com DMF (3 x 40 ml). DIEA/DMF a 10% (3 x 40 ml). DMF e NMP (3 x 40 ml). A resina acima foi adicionado sucessivamente o composto 1 (0,87 eq, 3,88 g, 6,55 mmoles), HBTU (1,14 eq, 3,13 g, 8,25 mmoles), HOBt (1,14 eq, 1,26 g, 8,25 mmoles) e NMP (40 ml). Os reagentes foram então mistu-
5 rados por borbulhamento de nitrogênio através do fundo do frasco por dois minutos à temperatura ambiente. N,N-diisopropiletilamina (3,33 eq, 4,35 ml, 25 mmoles) foi adicionada e a suspensão resultante foi misturada à temperatura ambiente de um dia para o outro, foi filtrada, então foi lavada sucessivamente com NMP (3 x 40 ml) e DMF (3 x 40 ml). A resina foi então tratada
10 com 50 mL de uma solução a 20% de anidrido acético em DMF por 38 minutos à temperatura ambiente. A mistura foi filtrada, e a resina foi lavada sucessivamente com NMP (3 x 40 ml) CH₂Cl₂ (3 x 40 ml), 1:1 CH₃OH/CH₂Cl₂ (3x 40 ml), e CH₃OH (3 x 40 ml). Depois da secagem em vácuo, 13,76 gramas de resina 2 foram obtidas (0,35 mmol/grama de carga).

15 Etapa 2: Sete recipientes de reação foram carregados cada um com 181 mg de resina 2 (0,48 mmol/grama, 0,063 mmol) então foram lavados com CH₂Cl₂ (3 x 1 ml) e NMP (3 x 1 ml). Então cada recipiente foi tratado com 1 mL de uma solução a 25% de piperidina em DMF e foi misturado (vórtice) à temperatura ambiente por 15 minutos, Este procedimento foi re-
20 petido em triplicata. Cada recipiente foi então lavado três vezes com (3 x 1 ml). Os recipientes foram então tratados com 500 µl de uma solução de ácido de 0,4 M (2S, 4H)-Fmoc-4-amino-L-Boc-pirrolidina-2-carboxílico a 0,4 M/ HOBt/ NMP a 0,4 M, 500 µl de uma solução de HBTU/NMP a 0,4 M, e 250 µl de uma solução de DIEA/MMP a 1,6 M e são misturados por 3 horas à tem-
25 peratura ambiente. Depois da misturação, os recipientes foram drenados e o procedimento foi repetido.

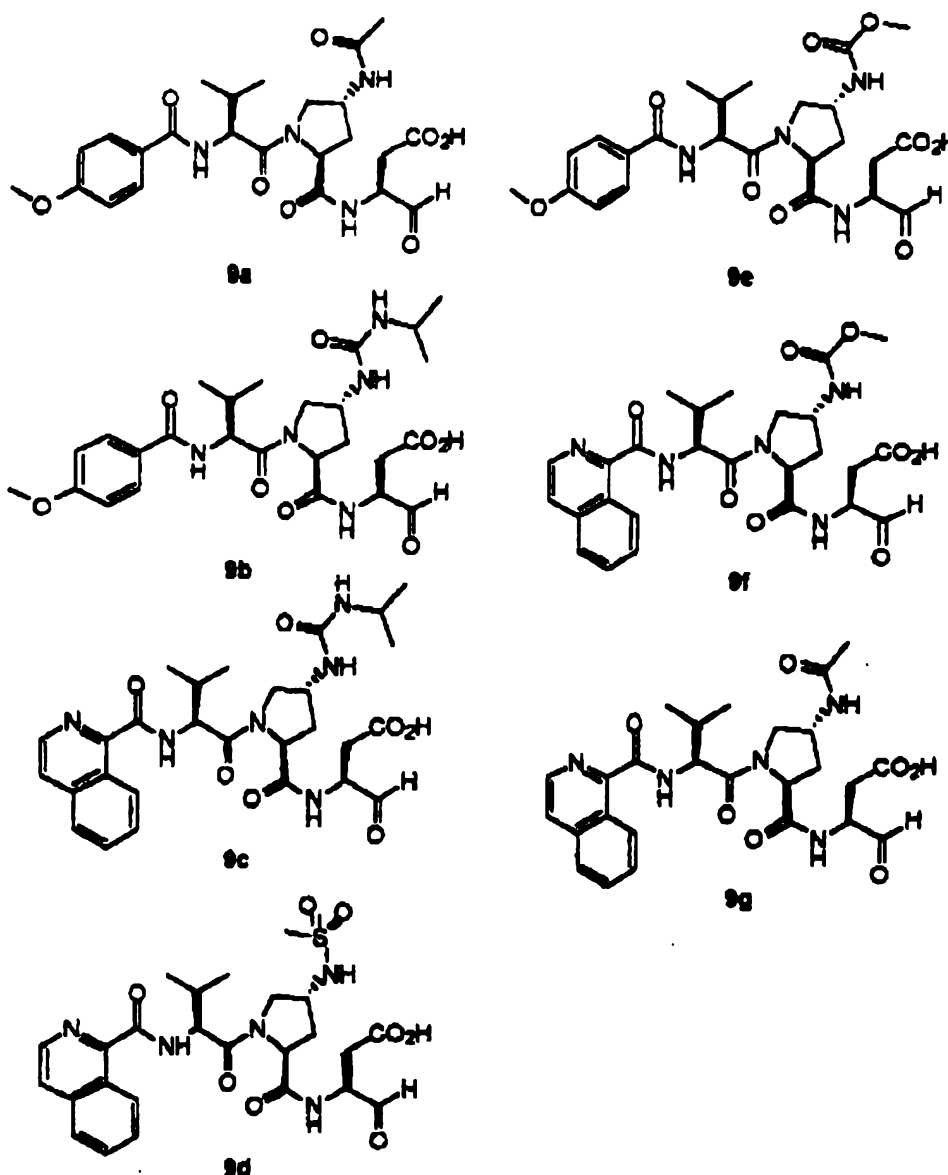
Etapa 3: A resina resultante foi lavada com NMP (3 x ml) e então foi tratada com 1 ml de uma solução a 25% de piperidina em DMF e foi misturada (vórtice) à temperatura ambiente por 15 minutos. O procedimento foi
30 repetido em triplicata. A resina resultante foi lavada com NMP (3 x 1 ml) foi então tratada ou com anidrido acético, ou isocianato de propila, ou metano cloreto de sulfonila, ou cloroformato de metila. Para anidrido acético: adicio-

nar 300 μ l de uma solução de DIEA/NMP a 1,6 M e 1 ml de uma solução de anidrido acético a 0,5 M/DIEA a 0,125 M/HOBt a 0,015 M em NMP. Para isocianato de isopropila: adicionar 300 μ l de uma solução de DIEA/NMP a 1,6 M e 1 mL de uma solução de isocianato de propila a 1 M em NMP. Para cloreto de metano sulfonila: adicionar 600 μ l de uma solução de Piridina a 1 M em CH_2Cl_2 e 600 μ l de uma solução de cloreto de metano sulfonila em CH_2Cl_2 . Por metila cloroformato: adicionar 500 μ l de uma solução de DIEA/NMP 1,6 M e 1 ml de uma solução de cloroformato de metila a 0,7 M em CH_2Cl_2 . As suspensões resultantes foram misturadas por 6 horas à temperatura ambiente, o solvente foi drenado e o procedimento de acoplamento foi repetido.

Etapa 4: A resina resultante foi lavada com NMP (3 x 1ml) foi então tratada com uma mistura de 1:1 de TFA/ CH_2Cl_2 à temperatura ambiente por 30 minutos. A resina resultante foi então lavada com CH_2Cl_2 (3 x 1 ml) e NMP (3 x 1 ml). A resina foi então tratada com 500 μ l de uma solução de ácido Fmoc-valina-carboxílico a 0,4 M/ HOBt/NMP a 0,4 M, 500 μ l de uma solução de HBTU/NMP a 0,4 M, e 250 μ l de uma solução de DIEA/NMP a 1,6 M e foram misturados por 3 horas à temperatura ambiente. Depois da misturação, os recipientes foram drenados e o procedimento de acoplamento foi repetido.

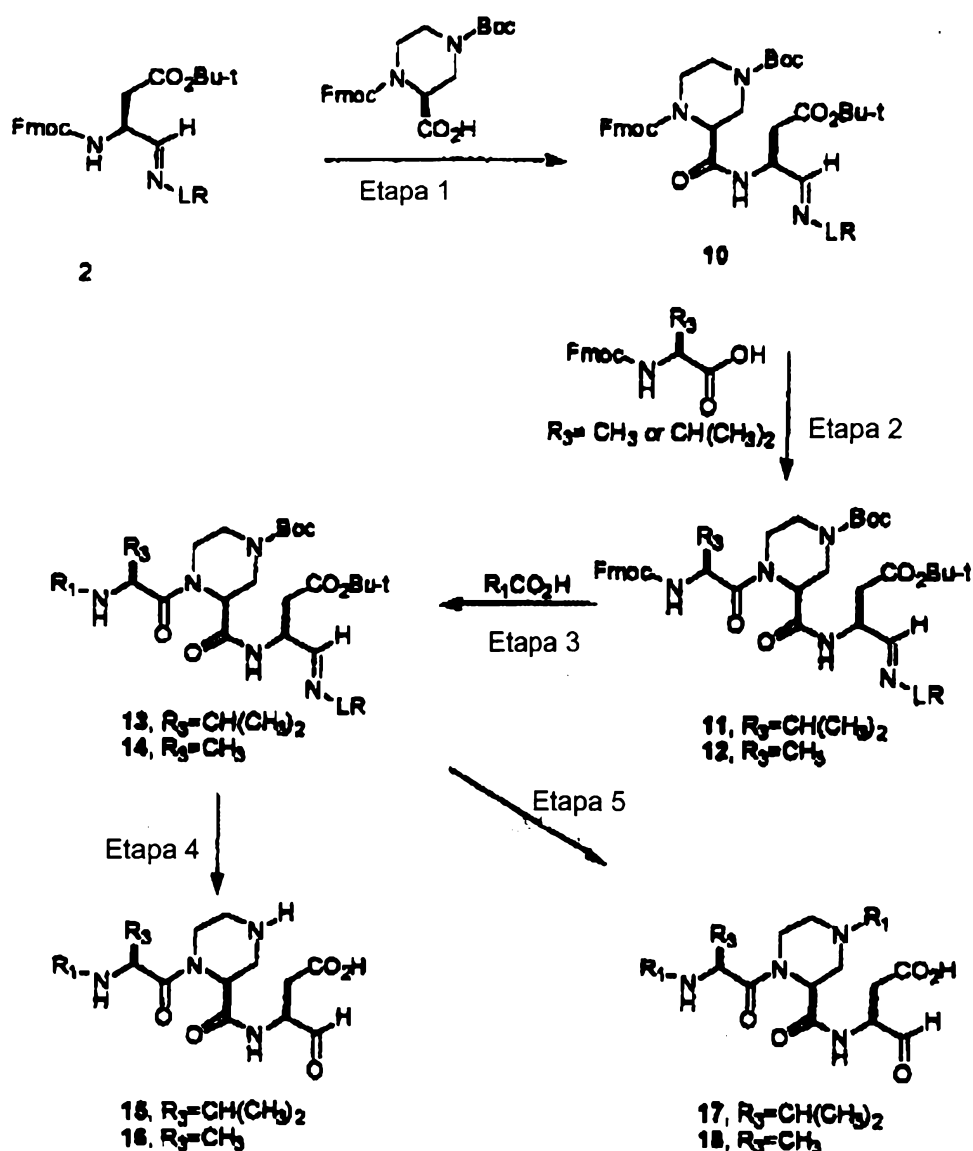
Etapa 5: A resina resultante foi lavada com NMP (3 x 1 ml) foi então tratada com 1 ml de uma solução a 25% de piperidina em DMF e foi misturada (vórtice) à temperatura ambiente por 15 minutos, Este procedimento foi repetido em triplicata. A resina resultante foi lavada com NMP (3 x 1 ml) foi então tratada ou com 500 μ l de uma solução de ácido 1-isoquinolina carboxílico a 0,4 M/ HOBt/NMP a 0,4 M ou 500 μ l de uma solução de ácido p-anísico a 0,4 M /HOBt/NMP a 0,4 M, As misturas resultantes foram tratadas com 500 μ l de uma solução de HBTU/NMP a 0,4 M e 250 μ l de uma solução de DIEA/NMP a 1,6 M então foram misturadas por 3 horas à temperatura ambiente o solvente foi drenado e o procedimento foi repetido. A resina resultante foi tratada com 1,5 mL de uma solução a 95% de TFA em água e foi agitada à temperatura ambiente por uma hora então foi filtra-

da. O filtrado foi evaporado, e o resíduo foi colocado em uma mistura de 2:1 2de DMF / acetonitrila/água e foi purificado por HPLC preparativo para fornecer os compostos 9a-9g.



Procedimento para a síntese de análogos 15-18

5 Esquema IV



Preparação de análogos 15 e 16 (esquema IV):

Síntese de de éster 1-(9H-fluoren-9-ilmetila) de éster de 4-terc-butila de ácido 2-(S)-piperamino-1,2,4-tricarboxílico

A uma solução de ácido 2-(S)-piperamino carboxílico (Lonza) (3 g, 15 mmoles) em 1:1 H_2O :dioxano (30 ml) foi adicionada uma solução de $(\text{BOC})_2\text{O}$ em dioxano (3,3 g, 15 mmoles, em 5 mL de dioxano) embora mantendo-se o pH a 11 com NaOH a 1 N. O pH foi mantido durante 3 horas à temperatura ambiente. A solução foi ajustada para pH 9,5 com HCL A 1 N, foi resfriada para 0°C e foi tratada com Fmoc-Cl (3,87 g, 15 mmoles, O pH foi mantido a 9,5 por 1 hora e a mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A suspensão resultante foi filtrada e o filtrado foi tra-

tado com $\text{KHS}(\text{O})_4$ a 1 N a pH 2 então foi extraída com acetato de etila (2 x 75 ml). A camada orgânica foi seca com salmoura e MgSO_4 , foi filtrada, e concentrada para dar Óleo incolor. O óleo foi dissolvido em acetato de etila e foi adicionado a hexano para dar 3,5 g (51% de rendimento) de sólido branco depois do isolamento. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,55 (s, 9H) 2,80-3,5 (m, 3H), 3,8-4,9 (m, 5H), 5,7 (bs, 1H), 7,3 (m, 2 H), 7,3-7,9 ppm (m, 8H), LC/EM (ES) m/e 451,3 (m-H)

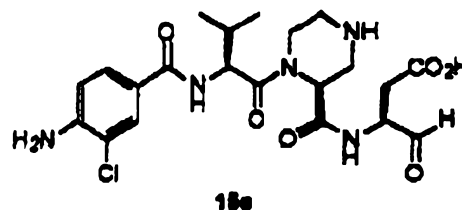
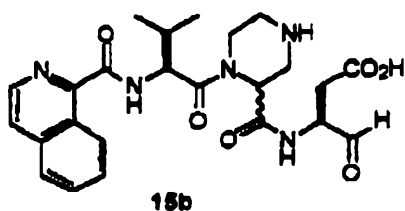
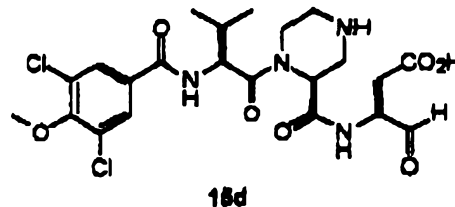
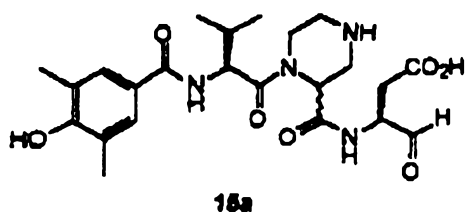
Etapa 1: A 5 g de resina 2 (0,375 mmol/grama, 1,82 mmoles) foram adicionados 25 mL de uma solução a 20% de piperidina em DMF. A suspensão foi girada à temperatura ambiente por 5 minutos e foi drenada. O procedimento foi repetido durante 20 minutos. A resina foi então lavada sucessivamente com DMF (2 x 50 ml), CH_3OH (50 ml), CH_2Cl_2 (2 x 50 ml), CH_3OH (50 ml) e NMP (50 ml). A uma suspensão de resina em 25 mL de NMP foi adicionado sucessivamente 3,5 g de ácido N-Fmoc-Boc piperamino carboxílico (4 eq, 7,48 mmoles), 1,0 ml de DIEA (8 eq, 14,96 mmoles), 1,01 g de HOBt (4 eq., 7,48 mmoles) e 2,83 g de HBTU (4 eq, 7,48 m mol). A mistura foi girada à temperatura ambiente de um dia para o outro e foi drenada. Este procedimento de acoplamento foi repetido durante 3 horas. A resina foi então lavada sucessivamente com DMF (2 x 50 ml), CH_3OH (50 ml), 1:1 DMF/ CH_2Cl_2 (2 x 50 ml), CH_3OH (3 x 50 ml) e CH_2Cl_2 (3 x 50 ml), e brevemente foi seca em vácuo para fornecer a resina 10.

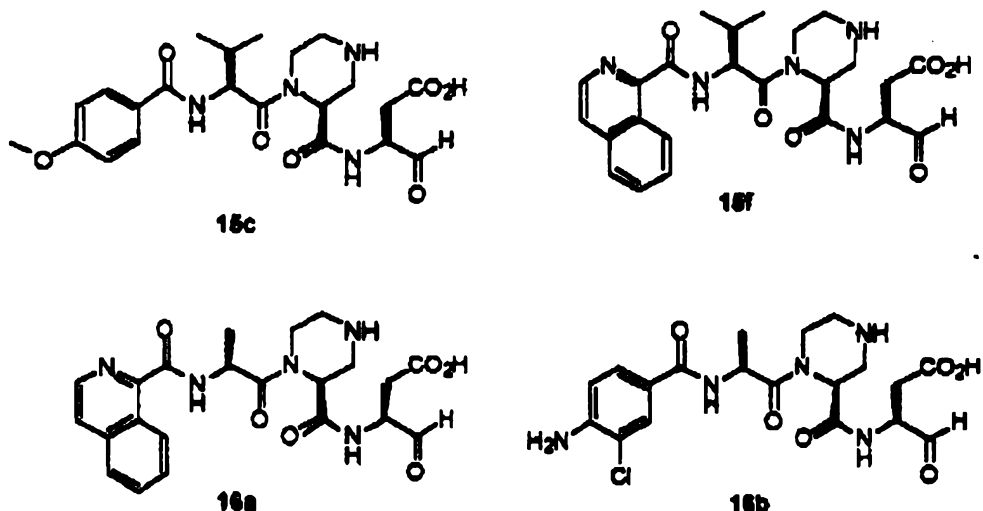
Etapa 2: A 5 g (0,335 mmol/grama de carga, 1,675 mmoles) de 10 foram adicionados 25 mL de uma solução a 20% de piperidina em DMF. A suspensão foi girada à temperatura ambiente por 5 minutos e foi drenada. O procedimento foi repetido durante 20 minutos. A resina foi então lavada sucessivamente com DMF (2 x 50 ml), CH_3OH (50 ml) CH_2Cl_2 (2 x 50 ml), CH_3OH (50 ml) e NMP (2 x 50 ml). A uma suspensão de resina em 25 ml de NMP foi adicionada sucessivamente 2,08 g de N-Fmoc-valina ou N-Fmoc-alanina (4 eq, 6,7 mmoles), 1,17 de DIEA (4 eq, 6,7 mmoles), 0,905 g de HOBt (4 eq, 6,7 mmoles) e 1,38 g de HBTU (4 eq, 3,66 mmoles). A mistura foi girada à temperatura ambiente de um dia para o outro e foi drenada. Este procedimento de acoplamento foi repetido durante 3 horas. A resina foi en-

tão lavada sucessivamente com DMF (2 x 50 ml), CH₃OH (50 ml), 1:1 DMF/CH₂Cl₂ (2 x 50 ml), CH₃OH (50 ml) e CH₂Cl₂ (3 x 50 ml), e foi seca em vácuo para fornecer a resina 11 ou 12 respectivamente (0,35 mmol/grama, 5 g).

5 Etapa 3: A uma porção de 1,5g (0,165 mmol) de resina 11 ou 12 foram adicionados 2 mL de uma solução a 20% de piperidina em DMF. A suspensão foi girada à temperatura ambiente por 5 minutos, e foi drenada. O procedimento foi repetido durante 20 minutos. A resina resultante foi lavada sucessivamente com DMF (3 x 15 ml), CH₃OH (15 ml), e NMP (3 x 15
10 ml). O ácido carboxílico desejado foi então adicionado (4 eq, 0,66 mmol), seguido por 0,25 g HOBt (0,66 mmol), 0,12 mL de DIEA (4 eq, 0,66 mmol) e 0,89 g (0,66 mmol) HBTU em NMP. A mistura foi girada à temperatura ambiente de um dia para o outro e foi drenada. A resina foi
15 sucessivamente com DMF (2 x 15 ml), CH₃OH (15 ml), 1:1 DMF/CH₂Cl₂ (2 x 15 ml), CH₃OH (15 ml) e CH₂Cl₂ (3 x 15 ml), e foi seca em vácuo para fornecer 13 ou 14,

Etapa 4: Uma porção, de 2 ml de uma solução a 95% de TFA em água foi então adicionada à resina. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por uma hora, e e foi filtrada. O filtrado foi evaporado, e o resíduo
20 foi colocado em acetonitrila-água e foi purificado por HPLC preparativo para fornecer os compostos 15 e 16.

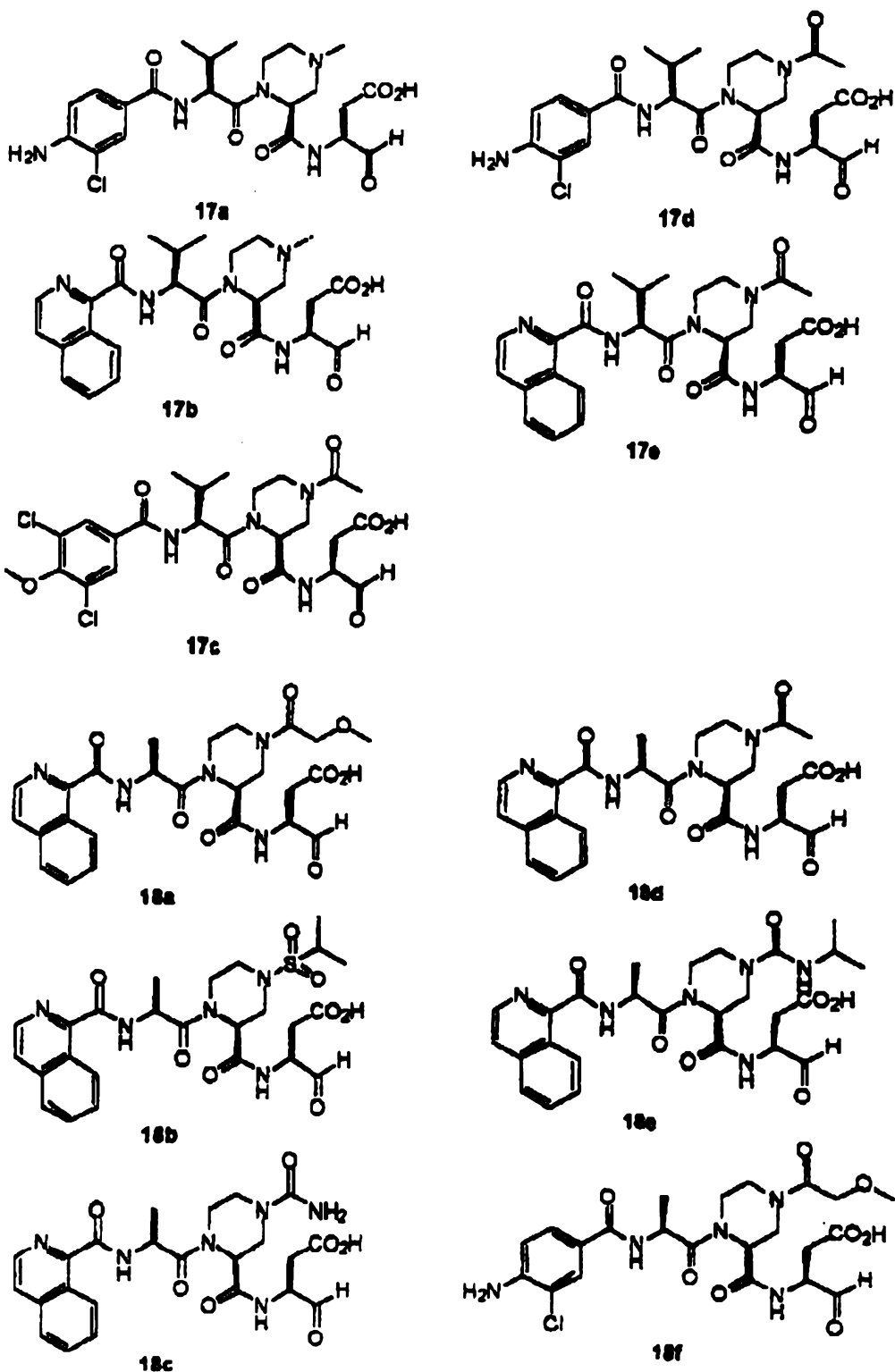




Procedimento para a síntese de análogos 17 e 18 esquema IV):

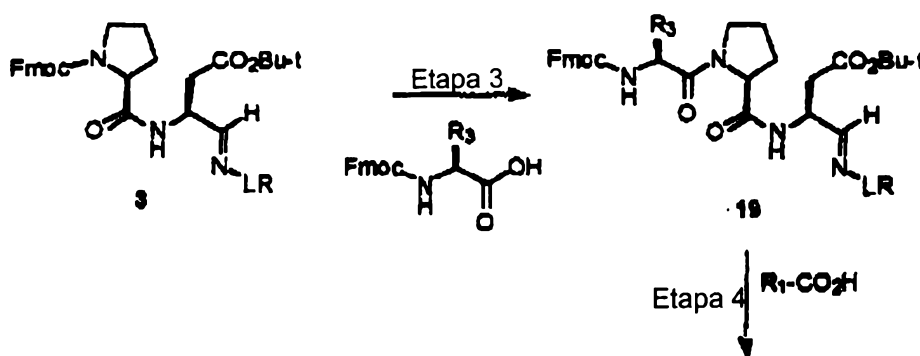
Etapa 5: Resina 13 ou 14 foi tratada com 2 mL de TFA/CH₂Cl₂ a 25% por 30 min e foi lavada com DMF (2 x 5 ml). DIEA/CH₂Cl₂ a 10 (2 x 5 ml) DMF/CH₂Cl₂ (2 x 5 ml), CH₃OH (5 ml) e CH₂Cl₂ (3 x 5 ml) e foi seca durante 5 minutos. A resina resultante foi lavada com NMP (3 x 1 ml) então foi tratada com anidrido acético, ou ácido metoxiacético, ou cloreto de 2-propanossulfonila, ou isocianato de propila, ou cloreto de metano sulfonila, ou cloroformato de metila de acordo com o procedimento usado para preparar análogos 9 (Esquema III). Compostos 17 e 16 foram obtidos como descritos na etapa 4 para os compostos 15 e 16.

Compostos 17a e 17b foram preparados por aminação redutiva usando-se Na(OAc)₃BH e HCHO (38% em H₂O, (0,2 ml) e CH₃COOH (0,02 ml) antes da etapa 4 e o composto foi preparado por tratamento com fosfogênio seguido por amônia antes da etapa 4.



Procedimento para a preparação de análogos 20, compostos 20a-20t foram preparados de acordo com o procedimento descrito para os compostos 5 (Esquema I) apenas usando-se o ácido Fmoc-amino apropriado como substituto de ácido FmocValina na etapa 3 (Esquema V).

Esquema V



Preparação de ácido 3-({1-[2-4-amino-3-cloro-benzoilamino]-3-metilsulfonyl-propionil}-pirrolidina-2-carbonil)-amino)-4-oxo-butírico (20i).

Uma suspensão de 0,132 mmol de resina **3** em 4 ml de piperidina a 20% em DMF foi girada à temperatura ambiente por 5 minutos, e a mistura foi drenada. O procedimento foi repetido durante 20 minutos. A resina foi lavada sucessivamente com DMF (duas vezes), CH₃OH (uma vez), CH₂Cl₂ (duas vezes), CH₃OH (uma vez) e NMP (duas vezes). A uma suspensão da resina em 4 mL de NMP foram adicionados sucessivamente 189 mg de N-Fmoc-metil cisteína (4 eq, 0,528 mmol), 0,185 mL de DIEA (8 eq, 1,056 mmoles), 71 mg de HOBt (4 eq, 0,58 mmol) e 200 mg de HBTU (4 eq, 0,528 mmol). A mistura foi girada à temperatura ambiente de um dia para o outro e foi drenada. Este procedimento de acoplamento foi repetido durante 3 horas. A resina foi então lavada sucessivamente com DMF (duas vezes), CH₃OH (uma vez), e 1:1 DMF/CH₂Cl₂ (duas vezes), CH₃OH (uma vez) e CH₂Cl₂ (três vezes), e foi seca em vácuo.

Uma suspensão de 100 mg desta resina em 2 ml de piperidina a 20% em DMF foi girada à temperatura ambiente por 5 minutos, e foi drenada. O procedimento foi repetido durante 20 minutos. A resina foi lavada sucessivamente com DMF (duas vezes), CH₃OH (uma vez), CH₂Cl₂ (duas vezes), CH₃OH (uma vez) e NMP (duas vezes). A uma suspensão de resina em 2 ml mL de NMP foram adicionados sucessivamente 38 mg de ácido 4-amino-3-clorobenzóico (4 eq, 0,2 mmol), 0,140 mL de DIEA (8 eq, 0,4 mmol), 27 mg de HOBt (4 eq, 0,2 mmol) e 76 mg de HBTU (4 eq, 0,4 mmol). A mistura foi girada à temperatura ambiente de um dia para o outro e foi

drenada. A resina foi então lavada sucessivamente com DMF (duas vezes), CH₃OH (uma vez), e 1:1 DMF/CH₂Cl₂ (duas vezes), CH₃OH (uma vez) e CH₂Cl₂ (três vezes), e foi seca em vácuo. A resina foi então tratada com 2 mL de TFA a 95% em água por 1 h. A suspensão foi filtrada, o filtrado foi
 5 concentrado em vácuo e foi purificado por HPLC preparativo para fornecer o composto do título (20i).

Preparação de ácido 3-({1-[2-(3,5-dicloro-4-hidróxi-benzoilamino)-4-metanossulfonil-butiril]-pirrolidina-2-carbonil}-amino)-4-oxo-butírico (20p).

O composto 20p foi preparado de acordo com o procedimento
 10 usado para a preparação de 20i usando-se N-Fmoc-metionina como o primeiro componente acoplado a resina 3, e ácido 3,5-dicloro-4-hidroxibenzoico como o segundo componente.

Preparação de ácido 3-[(1-{2-[(isoquinolino-1-carbonil)-amino]-3-metanossulfonil-propionil}-pirrolidina-2-carbonil)-amino]-4-oxo-butírico (20r).

15 N-Fmoc metila cisteína foi oxidada para dar a sulfona correspondente usando-se o método de B. M. Trost e 3). P. Curran, Tetrahedron Lett. 22,págs, 2297-190 (1981). A uma solução de 0,714 g (2 mmoles) de F-Fmoc metila cisteína em 24 mL de uma solução de 1:1 de CH₃OH-água foi agitada a 0°C, foram adicionados 3,68 g (3 eq, 6 mmoles) de oxone®. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 48 h, foi diluída com água, foi
 20 acidificada para pH 2 usando-se HCl a 6 N, e foi extraída com três porções de 100 mL de acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram secos (MgSO₄) e foram concentrados em vácuo para fornecer 0,700 g (89% de rendimento) de sulfona; ¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 2,97 (s, 3H), 3,49-3,59 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 4,30-4,18 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 7,33 (t, 2H),
 25 7,42 (t, 2H), 7,70-8,00 (m, 4H); massa exata calculada para C₁₉H₁₉NO₆S m/e 389,09, encontrado m/e 390,2,

Uma suspensão de 0,250 mmol de resina 3 em 10 mL de piperidina a 20% em DMF foi girada à temperatura ambiente por 5 minutos, e a
 30 mistura foi drenada. O procedimento foi repetido durante 20 minutos. A resina foi lavada sucessivamente com DMF (duas vezes), CH₃OH (uma vez), CH₂Cl₂ (duas vezes), CH₃OH (uma vez) e NMP (duas vezes). A uma sus-

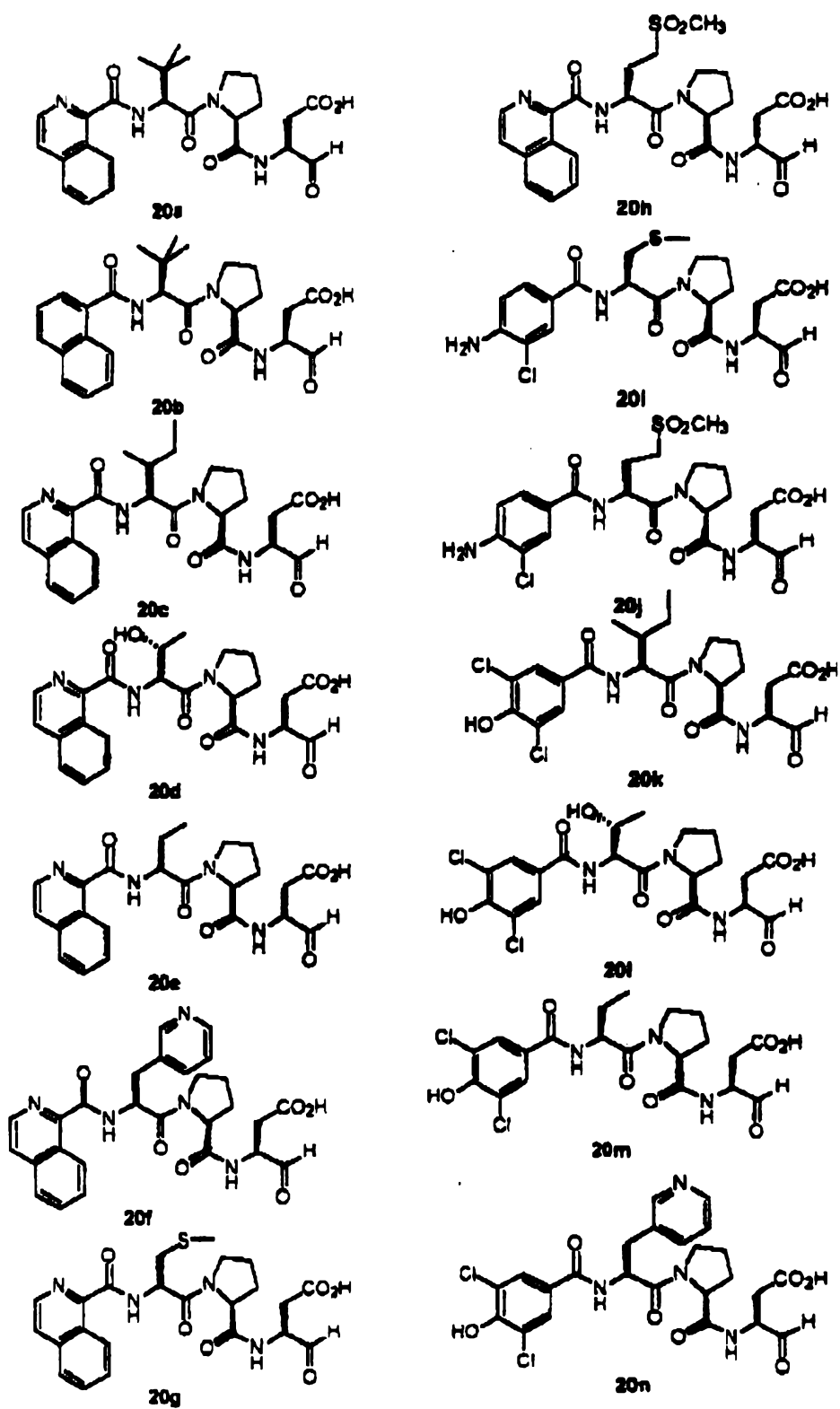
pensão da resina em 6 ml de NMP foram adicionados sucessivamente 200 mg de N-Fmoc-metil cisteína sulfona (4 eq, 0,50 mmol), 0,175 mL de DIEA (8 eq, 1,00 mmol), 70 mg de HOBt (4 eq, 0,50 mmol) e 188 mg de HBTU (4 eq, 0,50 mmol).

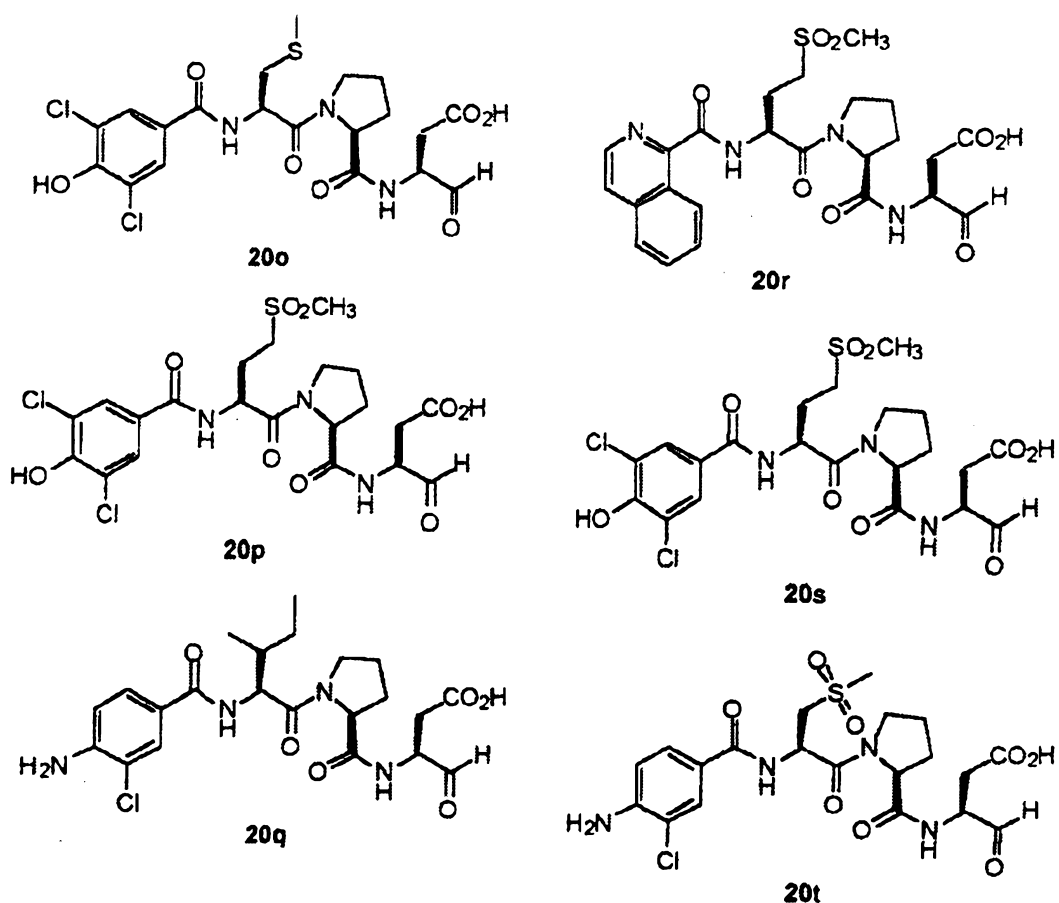
5 A mistura foi girada à temperatura ambiente de um dia para o outro e foi drenada. Este procedimento de acoplamento foi repetido durante 3 horas. A resina foi lavada sucessivamente com DMF (duas vezes), CH₃OH (uma vez), 1:1 DMF/CH₂Cl₂ (duas vezes), CH₃OH (uma vez), e CH₂Cl₂ (três vezes), e foi seca em vácuo.

10 Uma suspensão de 150 mg desta resina em 4 mL de piperidina a 20% em DMF foi girada à temperatura ambiente por 5 minutos, e foi drenada. O procedimento foi repetido durante 20 minutos. A resina foi lavada sucessivamente com DMF (duas vezes) CH₃OH (uma vez), CH₂Cl₂ (duas vezes), CH₃OH (uma vez) e NMP (duas vezes). A uma suspensão de resina
15 em 3 mL de NMP foram adicionados sucessivamente 52 mg de ácido isoquinolinocarboxílico (4 eq, 0,3 mmol) 0,104 mL de DIEA (8 eq, 0,6 mmol), 37 mg de HOBt (4 eq, 0,3 mmol) e 104 mg de HBTU (4 eq, 0,3 mmol). A mistura foi girada à temperatura ambiente de um dia para o outro e foi drenada. A resina foi lavada sucessivamente com DMF(duas vezes), CH₃OH (uma vez),
20 e 1:1 DMF/CH₂Cl₂ (duas vezes) CH₃OH (uma vez) e CH₂Cl₂ (três vezes), e foi seca em vácuo. A resina foi então tratada com 2 mL de TFA a 95% em água por 1 hora. A suspensão foi filtrada, o filtrado foi concentrado em vácuo e foi purificado por HPLC preparativo para fornecer o composto do título (20r).

25 Preparação de ácido 3-({1-[2-(3,5-dicloro-4-hidroxibenzoilamino)-3-metanosulfonil-propionil]-pirrolidina-2-carbonil}-amino)-4-oxo-butírico (20s).

O composto 20s foi preparado de acordo com o procedimento usado para a preparação de 20i, usando-se ácido 3,5-dicloro-4-hidroxibenzoico no lugar de ácido isoquinolinocarboxílico.



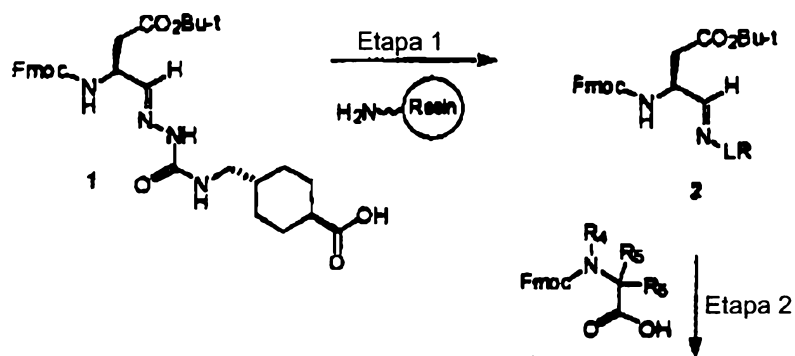


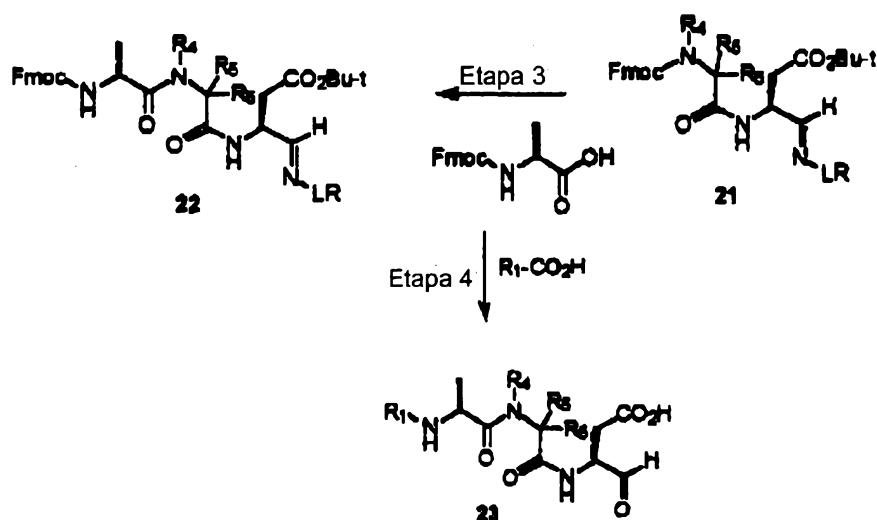
Procedimento para a preparação de análogos 23

Os compostos 23a-23i foram preparados de acordo com o procedimento descrito para os compostos 7 (esquema II) apenas usando-se o Fmoc-aminoácido apropriado como substituto de Fmoc-prolino na etapa 2

5 (esquema VI)

Esquema VI





Preparação de ácido 3-({2-[2-(4-amino-3-cloro-benzoilamino)-propionil]-4-metil-3,4-diidro-2H-pirazol-3-carbonil}-amino)-4-oxo-butírico (23 g)

O composto 23g foi preparado de acordo com o procedimento descrito para os compostos 7 apenas usando-se éster de 1-(9H)-fluorofen-9-ilmetila) de ácido 4-metil-4,5-diidro-pirazol-1,5-dicarboxílico como substituto de Fmoc-prolina (Esquema II) na etapa 2.

Preparação de éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetila) de ácido 4-metil-4,5-diidro-pirazol-1,3-dicarboxílico:

A uma solução de 650 mg (2 mmoles) de (10,10-dimetil-3,3-dioxo-76-tia-4-aza-triciclo[5,2,1.0^{0,0}]dec-4-il)(4-metil-3,4-diidro-2H-pirazol-3-il)-metanona (J. Am, Chem, Soc., 119, págs. 8379-8380 (1997)) em 6 mL de água e 14 ml, de THF agitado a 0°C foram adicionados 420 mg (10 mmoles, 5 eq) de hidróxido de lítio. A mistura foi agitada a 0°C por 2 horas e à temperatura ambiente por 30 minutos, foi diluída com 20 mL de água e foi lavada com éter (20 ml). O pH da solução foi então ajustada para 9, e uma solução de 519 mg (2 mmoles, 1 eq) de Fmoc-Cl em 3 mL de dioxono foi adicionado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, foi lavada com éter, foi acidificada para pH 2-3 e foi extraída com 3 porções de 40 ml de acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, foram secos (MgSO₄) e foram concentrados em vácuo fornecer 690 mg (98% de rendimento) de uma espuma incolor que foi identificado como o composto do título. ¹H RMNM (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 1,2 (d, 3H), 3,2 (m, 1H), 4,2-4,6 (m, 3H), 7,1 (s, 1H), 7,2-7,5 (m, 5H), 7,7-8,0 (m,

4H). Massa exata calculada para $C_{20}H_{18}N_2O_4$ m/e 350,13, encontrado m/e 351,3

Preparação de ácido 3-({1-[2-(4-amino-3-clorobenzoilamino)-propionil]-4-metóxi-pirrolidina-2-carbamoil}-amino)-4-oxo-butírico (23i).

- 5 O composto 23i foi preparado de acordo com o procedimento descrito para o composto 7 apenas usando-se N-Fmoc-4-metoxiprolina como substituto de Fmoc-prolina (Esquema II) na etapa 2.

Preparação de N-Fmoc-4-metoxiprolina:

- 10 A uma solução de 735 mg (3 mmoles) de éster de metila de N-BOC-4-hidroxiprolina em 20 ml de THF agitado a 0°C foram adicionados 79 mg (1,1 eq, 3,3 mmoles) de hidreto de sódio a 60% em óleo mineral. A mistura foi agitada a 0°C por 1 hora, e iodeto de metila (0,56 ml, 3 eq, 9 mmoles) foi adicionado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, temperada pela adição de cloreto de amônio aquoso saturado,
- 15 foi diluída com água, e foi extraída com 3 porções de 80 mL de acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, foram secos ($MgSO_4$), e foram concentrados em vácuo para fornecer um óleo amarelo pálido. O óleo foi colocado em 9 ml de CH_3OH e 3 ml de água, e 378 mg (3 eq, 9 mmoles) de hidróxido de lítio foi adicionado. A mistura foi agitada
- 20 da à temperatura ambiente de um dia para o outro, foi diluída com água, foi acidificada para pH 3 e foi extraída com 3 porções de 80 ml de acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, foram secos ($MgSO_4$) e foram concentrados em vácuo. O óleo residual foi colocado em 10 mL de TFA e a solução foi agitada à temperatura ambiente por 2
- 25 horas, e e foi concentrada em vácuo. O óleo residual foi diluído com 6 mL de carbonato de sódio aquoso a 10% e 3 ml de dioxono, e a solução de 9-fluorenilmetila cloroformato (779 mg, 1 eq, 3 mmoles) em 5 ml de dioxono foi adicionada. A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o
- 30 outro, foi diluída com água, foi acidificada para pH 3 e foi extraída com 3 porções de 80 ml de acetato de etila. Os extratos orgânicos foram lavados com salmoura, foram secos ($MgSO_4$) e foram concentrados em vácuo para fornecer um óleo, que foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica

gel foi eluído com $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 20:1 para fornecer 600 mg (55%) de N-Fmoc-4-metoxiprolino: massa exata calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ m/e 367,14 encontrado m/e 368,4.

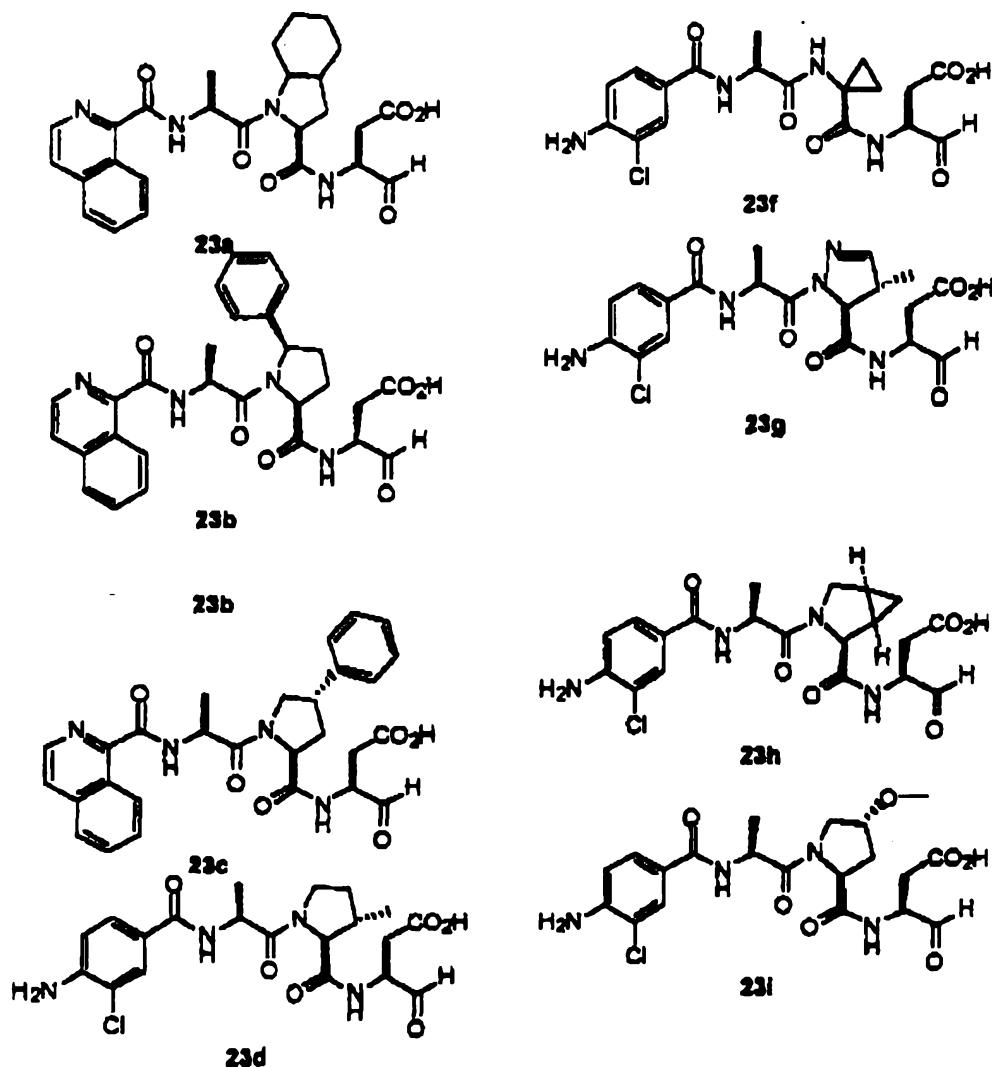
A uma porção de 0,125 mol de resina 2 foram adicionados 4 ml
5 de piperidina a 20% em DMF. A mistura foi girada à temperatura ambiente por 5 minutos e foi drenada. O procedimento foi repetido durante 20 minutos. A resina foi lavada sucessivamente com DMF (duas vezes), CH_3OH (uma vez), CH_2Cl_2 (duas vezes), CH_3OH (uma vez) e NMP (duas vezes). A uma suspensão da resina em 4 mL de NMP foram adicionados sucessiva-
10 mente 184 mg de N-Fmoc-4-metoxiprolino (4 eq, 0,50 mmol), 0,175 mL de DIEA (8 eq, 1,00 mmol), 70 mg de HOBt (4 eq, 0,50 mmol) e 188 mg de HBTU (4 eq, 0,50 mmol). A mistura foi girada à temperatura ambiente de um dia para o outro e foi drenada. Este procedimento de acoplamento foi repetido durante 3 horas. A resina foi lavada sucessivamente com DMF (duas
15 vezes), CH_3OH (uma vez), 1:1 DMF/ CH_2Cl_2 (duas vezes), CH_3OH (uma vez) e CH_2Cl_2 (três vezes), e foi seca em vácuo.

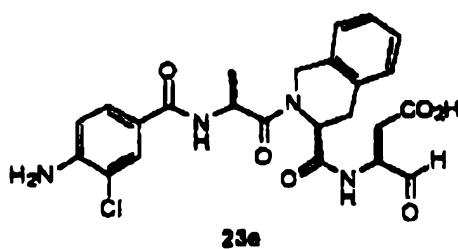
À resina foram adicionados 4 ml de piperidina a 20% em DMF. A mistura foi girada à temperatura ambiente por 5 minutos e foi drenada. O procedimento foi repetido durante 20 minutos. A resina foi lavada sucessiva-
20 vamente com DMF (duas vezes), CH_3OH (uma vez), CH_2Cl_2 (duas vezes), CH_3OH (uma vez) e NMP (duas vezes). A uma suspensão da resina em 4 mL de NMP foram adicionados sucessivamente 156 mg de N-Fmoc-alanina (4 eq, 0,50 mmol), 0,275 mL de DIEA (a eq, 1,00 mmol), 70 mg de HOBt (4 eq, 0,50 mmol) e 188 mg de HBTU (4 eq, 0,50 mmol). A mistura foi girada à
25 temperatura ambiente de um dia para o outro e foi drenada. Este procedimento de acoplamento foi repetido durante 3 horas. A resina foi lavada sucessivamente sucessivamente com DMF (duas vezes), CH_3OH (uma vez) 1:1 DMF/ CH_2Cl_2 (duas vezes), CH_3OH (uma vez) e CH_2Cl_2 (três vezes) e foi seca em vácuo.

30 À resina foram adicionados 4 ml de piperidina a 20% em DMF. A mistura foi girada à temperatura ambiente por 5 minutos e foi drenada. O procedimento foi repetido durante 20 minutos. A resina foi lavada sucessi-

vamente com DMF (duas vezes), CH₃OH (uma vez), CH₂Cl₂ (duas vezes), CH₃OH (uma vez) e NMP (duas vezes). A uma suspensão da resina em 4 ml de NMP foram adicionados sucessivamente 50 mg de ácido 4-amino-clorobenzóico (4 eq, 0,50 mmol), 0,175 mL de DIEA (8 eq, 1,00 mmol), 70 mg de HOBt (4 eq, 0,50 mmol) e 188 mg de HBTU (4 eq, 0,50 mmol). A mistura foi girada à temperatura ambiente de um dia para o outro e foi drenada. A resina foi lavada sucessivamente com DMF (duas vezes), CH₃OH (duas vezes, 1:1 DMF/CH₂Cl₂ (duas vezes), CH₃OH (uma vez), e CH₂Cl₂ (três vezes), e foi seca em vácuo.

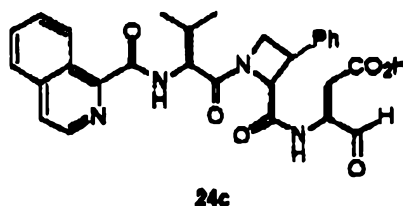
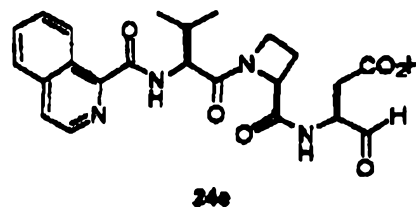
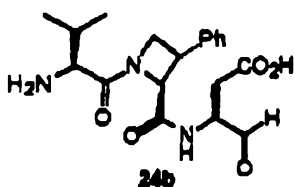
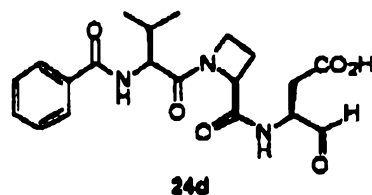
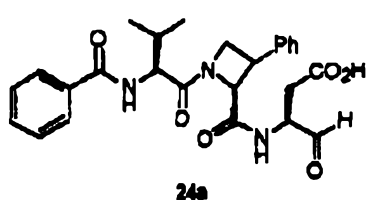
10 A resina foi tratada com 4 mL de TFA a 95% em água por uma hora. A mistura foi filtrada. O filtrado foi concentrado em vácuo para fornecer um óleo, que foi purificado por HPLC para fornecer o composto do título (23i).





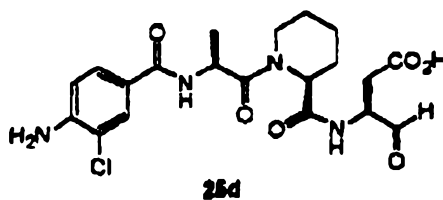
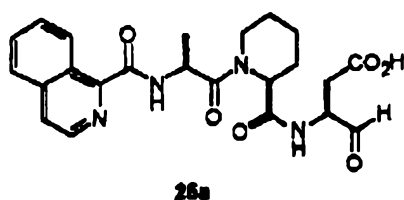
Procedimento para a preparação de análogos 24a-e

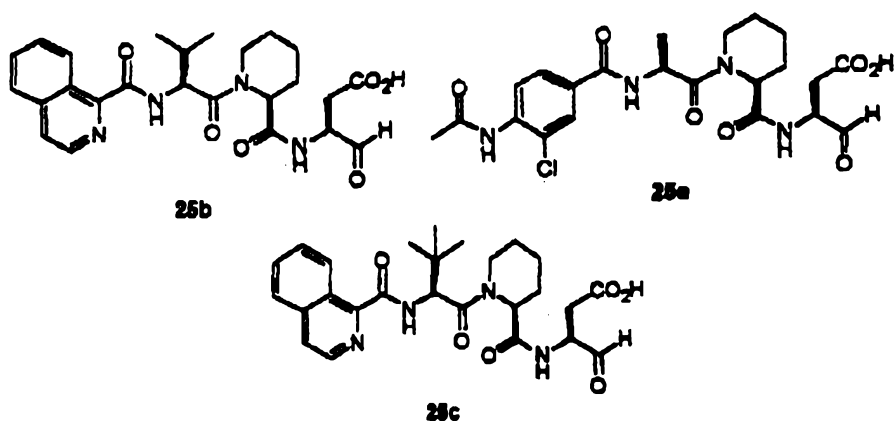
Os compostos 24a-24e foram preparados de acordo com o procedimento descrito para os compostos 5 (esquema I) apenas usando-se ou ácido Fmoc-azatidina carboxílico ou ácido trans-2-fenil-Fmoc-azetidina carboxílico como substituto de Fmoc-prolino na etapa 2.



Procedimento para a preparação de análogos 25.

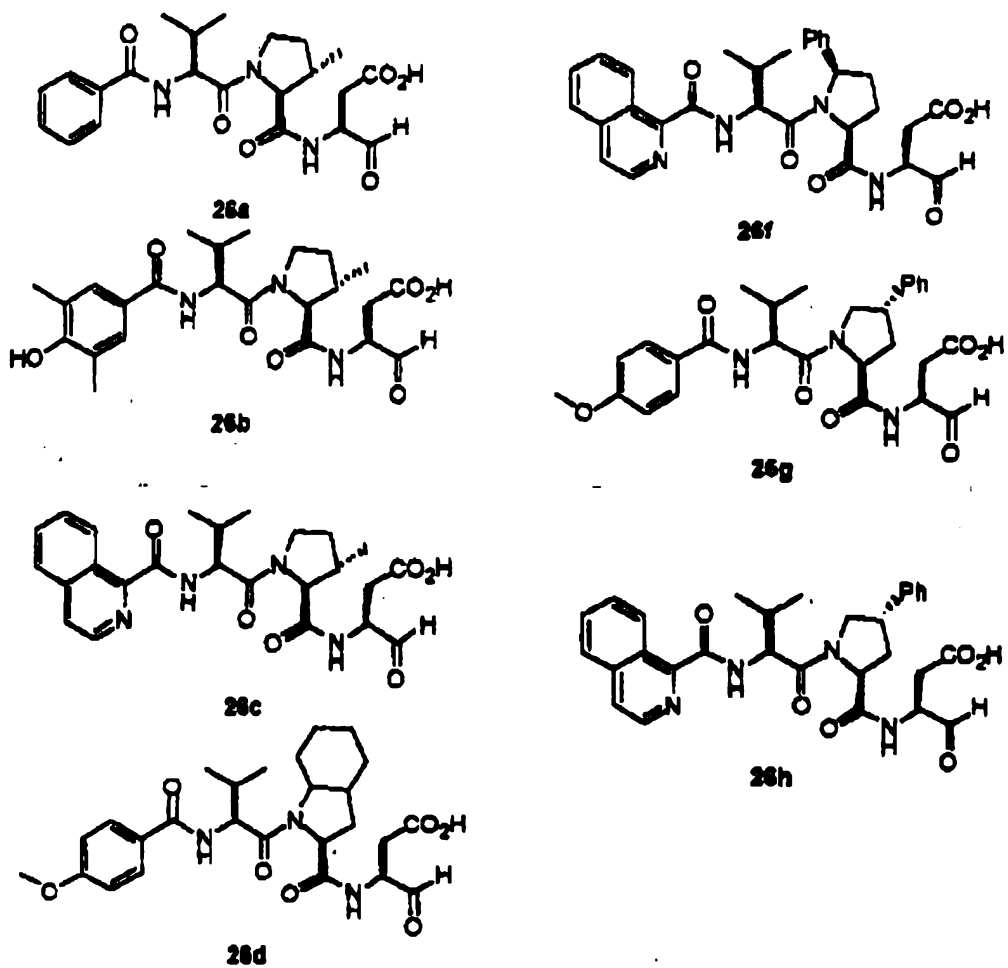
Os compostos 25a-25a foram preparados de acordo com os procedimentos descritos para os compostos 5 e 7 (Esquema T e Esquema II) apenas usando-se ácido Fmoc-2(S)-pipecólico como substituto de Fmoc-prolino na etapa 2 e acoplando ou Fmoc-valina ou Fmoc-alanina ou Fmoc-terc-leucina na etapa 3.

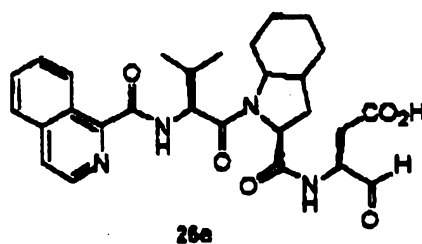




Procedimento para a preparação de análogos 26a-h

Os compostos 26a-26h foram preparados de acordo com o procedimento descrito para os compostos 23 (Esquema VI) apenas usando-se Fmoc-valina como substituto de Fmoc-alinina na etapa 3.





Procedimento para a preparação de análogos 27.

Os compostos 27a-27n foram preparados de acordo com o procedimento descrito para os compostos 7 (Esquema II) apenas usando-se Fmoc-4,4-difluoroprolino como substituto de Fmoc-prolino na etapa 2.

5 Preparação de éster de metila de N-Boc 4,4-difluoroprolina

A uma solução de 9,63 mL (7,2 mmoles) de cloreto de oxolila em 10,6 ml de CH₂Cl₂ agitado a -78°C foi adicionada uma solução de 0,94 mL (13,2 mmoles) de sulfóxido de metila em 15 ml de CH₂Cl₂. A solução foi agitada a -78°C por 30 min. Uma solução de 1,47 g (6 mmoles) de éster de metila de N-Boc-4-hidroxiprolina em 19 ml de CH₂Cl₂ foi adicionada gota a gota. A mistura foi agitada a -78°C por 1,5 h, e 3,34 mL (24 mmoles) de trietilamina foram adicionados. A solução foi deixada se aquecer até à temperatura ambiente e foi agitada de um dia para o outro. Ela então foi diluída com 100 ml de CH₂Cl₂, foi lavada sucessivamente com 100 mL de água, 100 mL de HCl a 1 N, e 100 mL de salmoura, foi seca (MgSO₄) e foi concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica gel (eluída com acetato de etila/hexanos, 1:3), para fornecer 1,294 g (89% de rendimento) de éster de metila de N-Boc-4-oxo-prolino. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,45 (m, 9H), 2,60 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 3,75 (m, 3H), 3,90 (m, 2H), 4,80 (m, 1H).

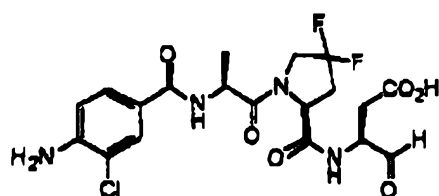
A uma solução de 808 mg (3,33 mmoles) de éster de metila de N-Boc-4-oxoprolina em 13 ml de CH₂Cl₂ agitado a 0°C foi adicionado 0,88 mL (7,19 mmoles, 2,2 eq) de DAST. A mistura foi agitada a 0°C por 2 horas, à temperatura ambiente por 16 horas, e foi despejada para dentro de água gelada, a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. A fase orgânica foi separada, foi lavada com água, foi seca (MgSO₄) e foi concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica gel (eluído com acetato de etila-hexanos, 1:1), para fornecer 754 mg

(79% de rendimento) de derivado de difluorado como um óleo amarelo pálido. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,50 (m, 9H), 2,45 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 3,75 (m, 3H), 3,80 (m, 2H), 4,50 (m, 1H).

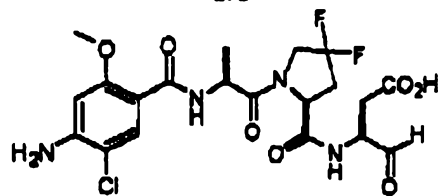
Preparação de N-Fmoc-4,4-difluoroprolina:

5 A uma solução de 754 mg (2,85 mmoles) de éster de metila de N-BOC 4,4-difluoroprolina em 5 ml de THF agitado a 0°C foi adicionada uma solução de 179 mg (4,27 mmoles) de hidróxido de lítio em 5 ml de água. A solução foi agitada a 0°C por 3 hs, à temperatura ambiente por 1 hora, foi diluída com água, foi extraída com éter, foi acificiada para pH 2-3, e foi extra-
10 ída com duas porções de 30 mL acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, foram secos (MgSO_4) e foram concentrados em vácuo para fornecer 652 mg (91%) de ácido como um sólido amarelo pálido.

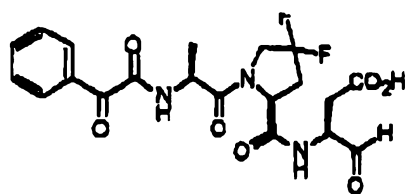
 Uma solução de 652 mg (2 mmoles) de N-BOC-4,4-difluoroprolina em 10 mL de 1:1 TFA/ CH_2Cl_2 foi agitada a 0°C por 45 min, e foi concen-
15 trada em vácuo. O resíduo foi colocado em 3 mL de dioxano, e 5 mL de carbonato de sódio aquoso a 10% foram adicionados, seguido por uma solução de 675 mg (1 eq) of Fmoc-Cl em 5 ml de dioxano. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 16 h, foi eluída com 20 mL de água, foi extraída
20 com 2 porções de 20 mL de éter de etila, foi acificiada para pH 2, e foi extraída com três porções de 30 ml de acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com 50 mL de salmoura, foram secos (MgSO_4) e foram concentrados em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sobre sílica gel (eluído com $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 10:1), para forne-
25 cer 850 mg (88%) de N-Fmoc-4,4-difluoroprolino como um sólido acastanhado. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 2,55 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,90 (m, 2H). Massa exata calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NO}_4$ m/e 373,11, encontrado m/e 174,4.



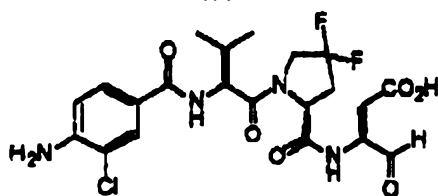
27a



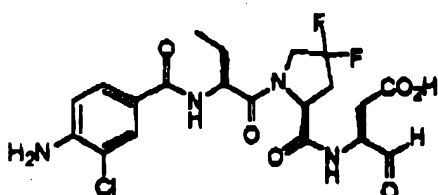
27b



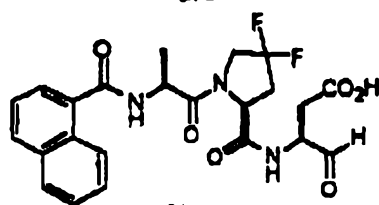
27c



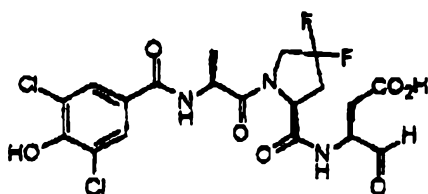
27d



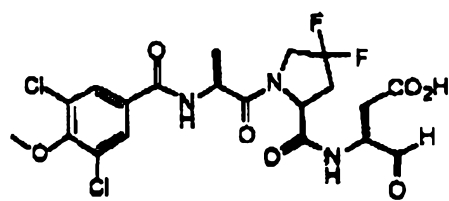
27e



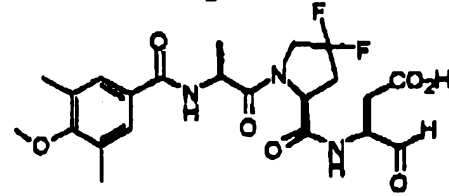
27f



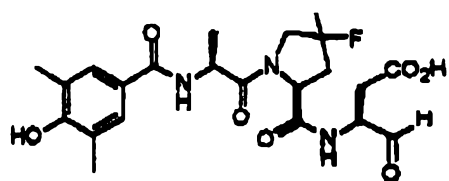
27g



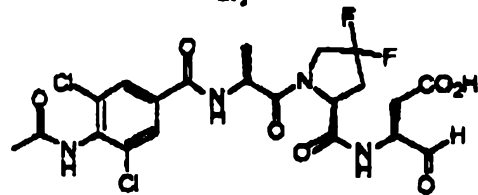
27h



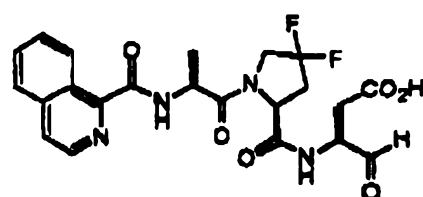
27i



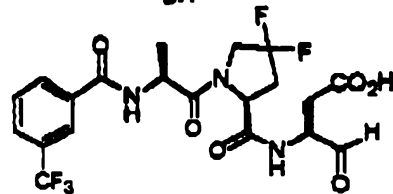
27j



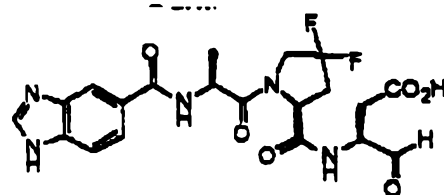
27k



27l



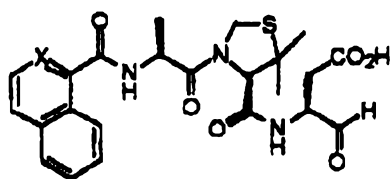
27m



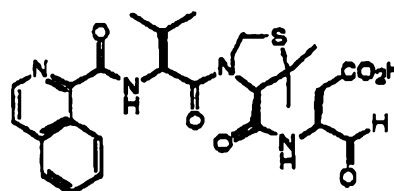
27n

Os compostos 28a-28C foram preparados de acordo com o procedimento descrito para os compostos 5 e 7 (Esquema I e Esquema II) apenas usando-se Fmoc-dimetiltioprolino como substituto de Fmoc-prolino na

etapa 2.



28a, X=N
28b, X=C



28c

Procedimentos Gerais para a Preparação dos compostos da Concretização da Fórmula I (Esquemas VII-VIII)

Compostos da concretização A fórmula I onde $R_4 = H$ e um R_5

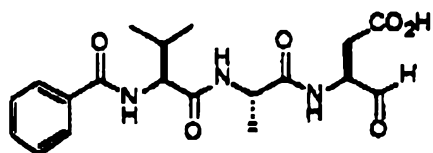
5 =H

Procedimento para a preparação de análogos 29.

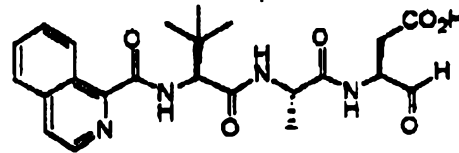
Os compostos 29a-29s foram preparados de acordo com o procedimento descrito para os compostos 5 (Esquema I) apenas usando-se Fmoc-alanina como substituto de Fmoc-prolino na etapa 2 e usando-se ou

10

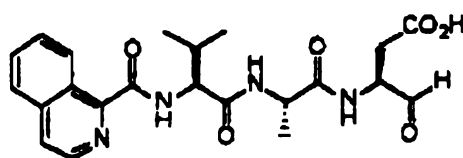
Fmoc-valina ou Fmoc-alanina ou Fmoc-terc-leucina na etapa 3.



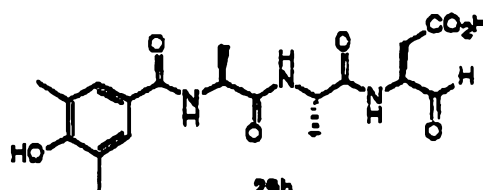
29a



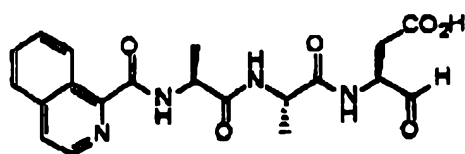
29g



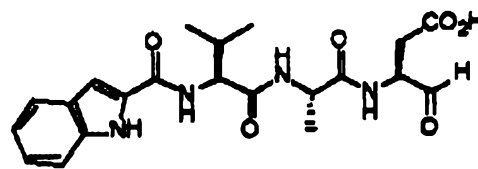
29b



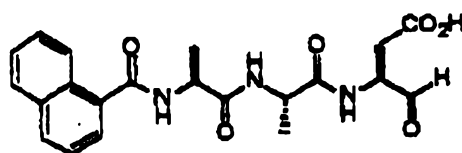
29h



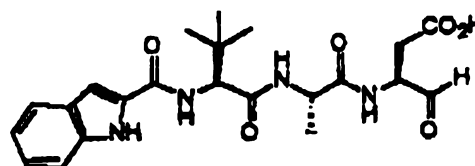
29c



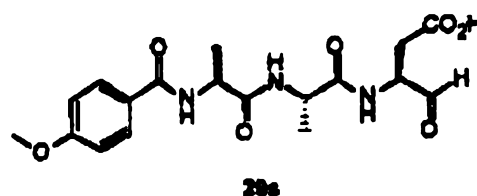
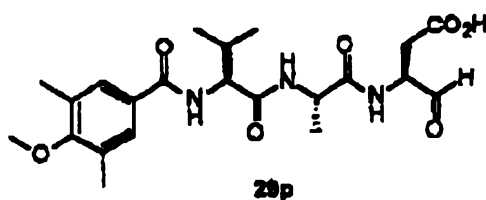
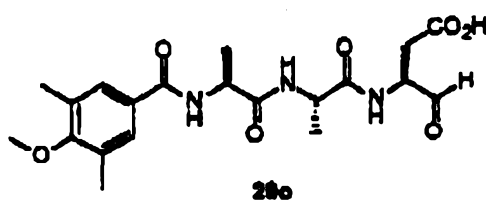
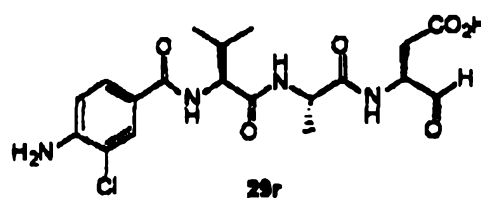
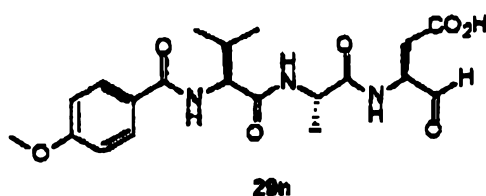
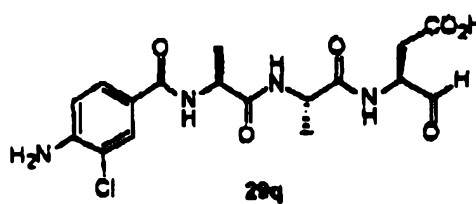
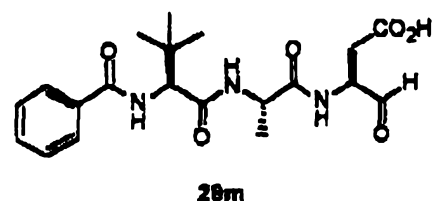
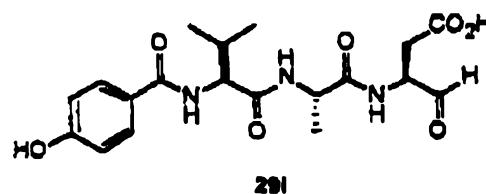
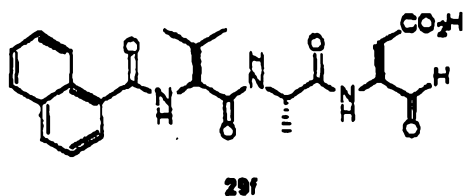
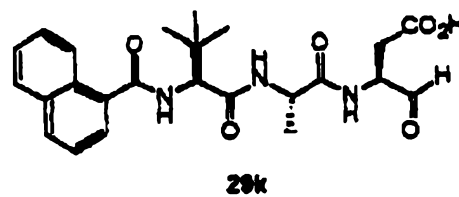
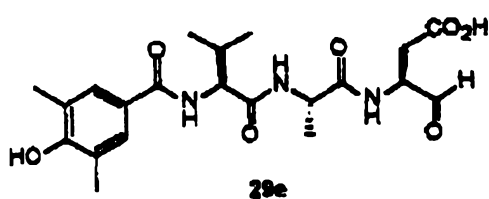
29i



29d



29j



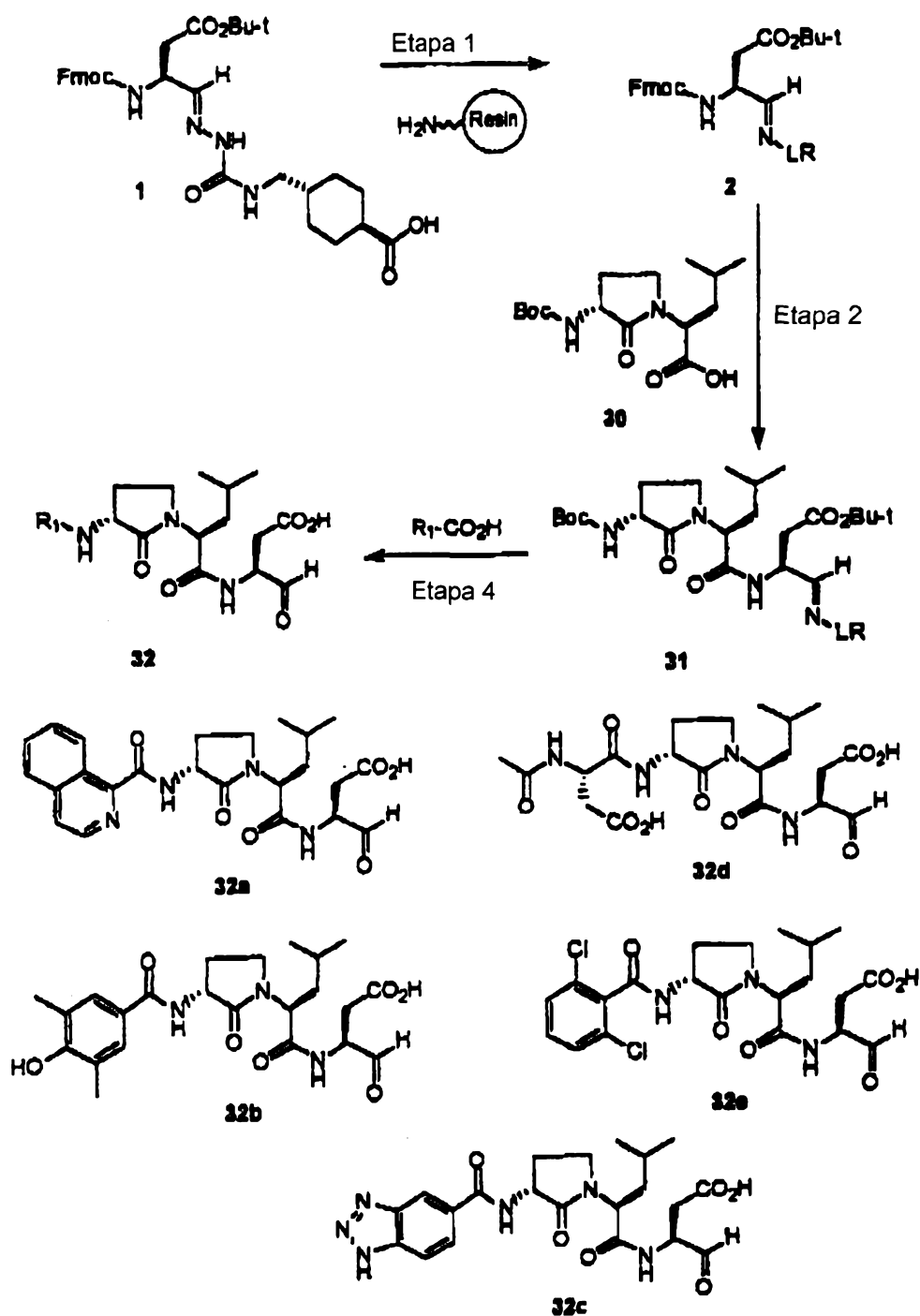
Procedimento para a preparação de análogos 32

Os compostos 32a-32e foram preparados de acordo com o procedimento descrito para os compostos 5 (Esquema I) apenas usando-se ácido 2-(3-terc-butoxicarbonilamino-2-oxo-pirrolidin-1-il)-4-metil-pentanóico (30) (número do catálogo Neosystem BB02101) como substituto de Fmoc-prolino, na etapa 2 seguido pela Etapa 4 (Esquema VII).

Compostos da concretização A fórmula I em que R_2 e R_3 junta-

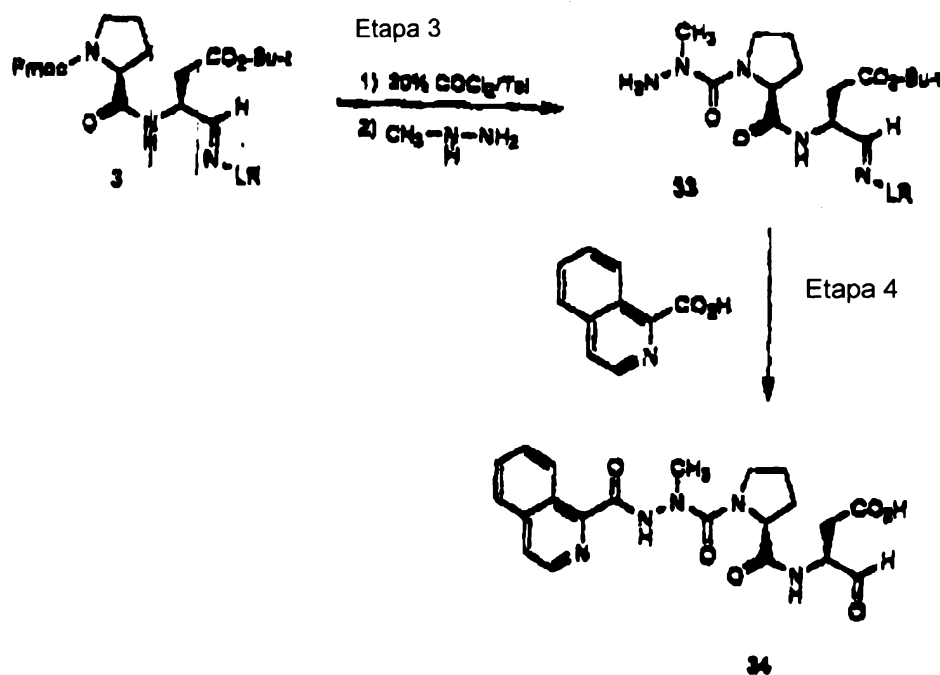
mente com os átomos aos quais eles estão ligados formam um anel de 5 membros.

Esquema VII



Composto da concretização A Fórmula I em que X=N-CH₃

5 Esquema VIII



Preparação de ácido 3-({1-[N-(isoquinolina-1-carbonil)-N-metil-hidrazinocar-bonil]-pirrolidina-2-carbonil}amino)-4-oxo-butírico (34).

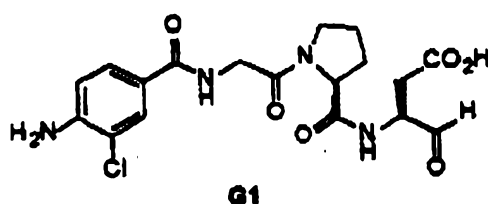
Uma suspensão de 0,250 mmol de resina 3 (esquema VIII) em 10 mL de piperidina a 20% em DMF foi girada à temperatura ambiente por 5 minutos e foi drenada. O procedimento foi repetido durante 20 minutos. A resina foi lavada sucessivamente com DMF (duas vezes), CH₃OH (uma vez), 1:1 DMF/CH₂Cl₂ (duas vezes), CH₃OH (uma vez) e CH₂Cl₂ (três vezes), e foi brevemente seca. À resina foram adicionados 5 mL de CH₂Cl₂ seco, 0,128 mL de DIEA (3 eq, 0,75 mmol) e 0,400 mL de uma solução a 20% de fosfogênio em tolueno (3 eq, 0,75 mmol). A suspensão foi girada à temperatura ambiente por 1,5 horas. A mistura foi drenada, e a resina foi lavada com CH₂Cl₂ várias vezes. A uma suspensão de resina em 5 mL de CH₂Cl₂ foi adicionado 0,133 mL de metil hidramino (10 eq, 2,5 mmoles). A mistura foi girada à temperatura ambiente de um dia para o outro e foi drenada. A resina foi lavada sucessivamente com DMF (duas vezes), CH₃OH (uma vez), 1:1 DMF/CH₂Cl₂ (duas vezes), CH₃OH (uma vez) e CH₂Cl₂ (três vezes), e foi seca em vácuo.

A uma porção de 0,075 mmol da resina em 3 mL de NMP foram adicionados sucessivamente 52 mg de ácido 1-isoquinolinocarboxílico (4 eq, 0,3 mmol), 0,19 mL de DIEA (8 eq, 0,6 mmol), 37 mg de HOBt (4 eq, 0,3

mmol) e 104 mg de HBTU (4 eq, 0,3 mmol). A mistura foi girada à temperatura ambiente de um dia para o outro e foi drenada. A resina foi lavada sucessivamente com DMF (duas vezes), CH₃OH (uma vez), 1:1 DMF/CH₂Cl₂ (duas vezes) CH₃OH (uma vez) e CH₂Cl₂ (três vezes), e foi seca em vácuo.

- 5 A resina foi tratada com 4 ml de TFA a 95% em água por 1 hora. A mistura foi filtrada, o filtrado foi concentrado em vácuo para fornecer um óleo, que foi purificado por HPLC para fornecer o composto do título (34).

Compostos da Concretização A Fórmula I em que R₃=R₃=H:



- 10 Ácido 3-({1-[(4-amino-3-cloro-benzoilamino)-acetil]-3-pirrolidina-2-carbonil}-amino)-4-oxo-butírico (G1).

Preparado como descrito para os compostos 7 apenas usando-se Fmoc glicina como substituto de Fmoc-alanina na etapa 3 (esquema II) para fornecer 4,3 mg do composto do título, LC-EM (ES⁺) m/e = 425,2 (M+H) (copiar a fórmula da pág. 112)

- 15 ácido 3-({1-(4-amino-3-cloro-benzoilamino)-acetil]-4,4,-difluór-pirrolidina-2-carbonil}-amino)-4-oxo-butírico (G2)

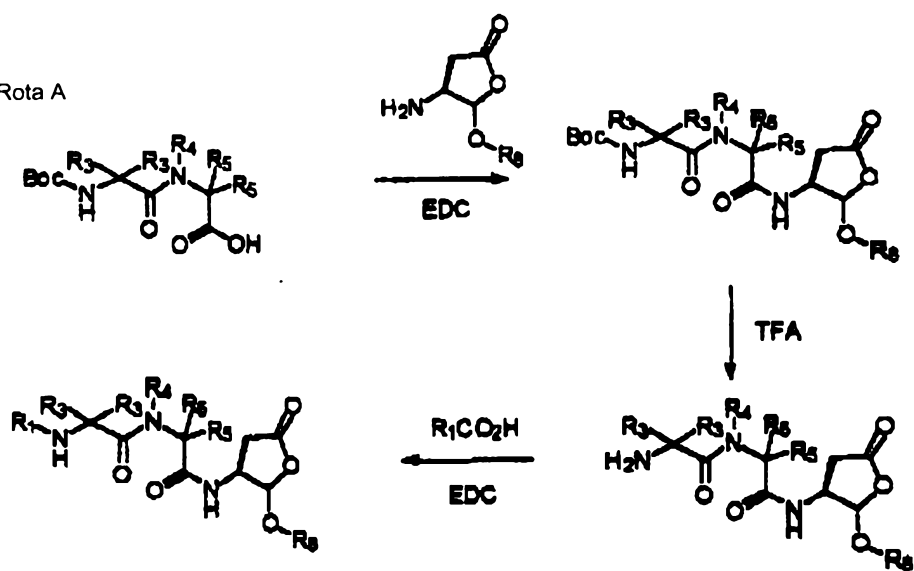
Preparado como descrito para os compostos 7 e 27 apenas usando-se Fmoc-glicina com substituto Fmoc-alanina na etapa 3 (Esquema II) para fornecer 10,0 mg do composto do título. LCMS (ES⁺) m/e = 461,2 (M+H)

20

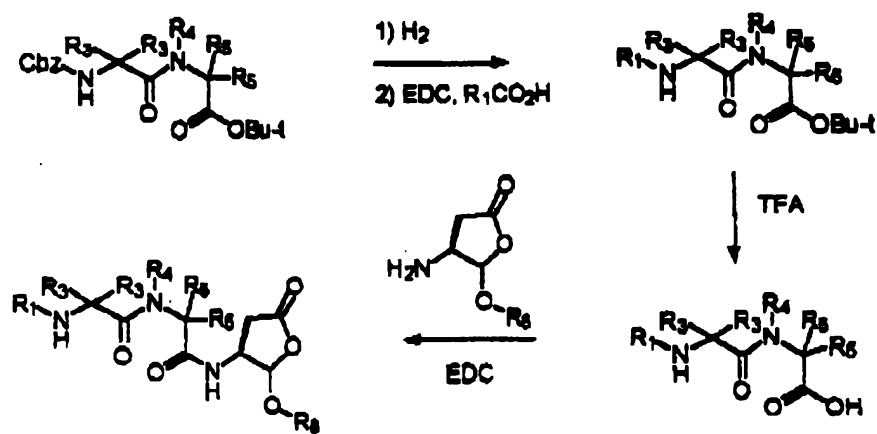
Procedimentos Gerais para a Preparação dos compostos da Concretização C Fórmula I e Concretização D Fórmula I em que Y=C (Esquemas IX-XXII)

Esquema IX

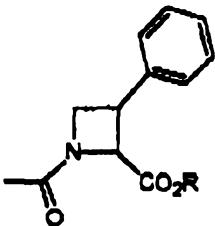
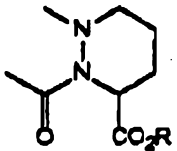
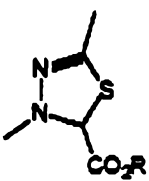
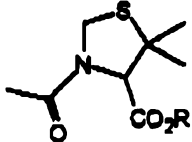
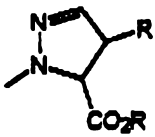
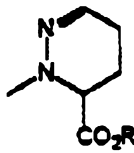
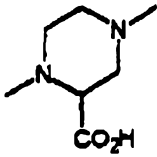
Rota A

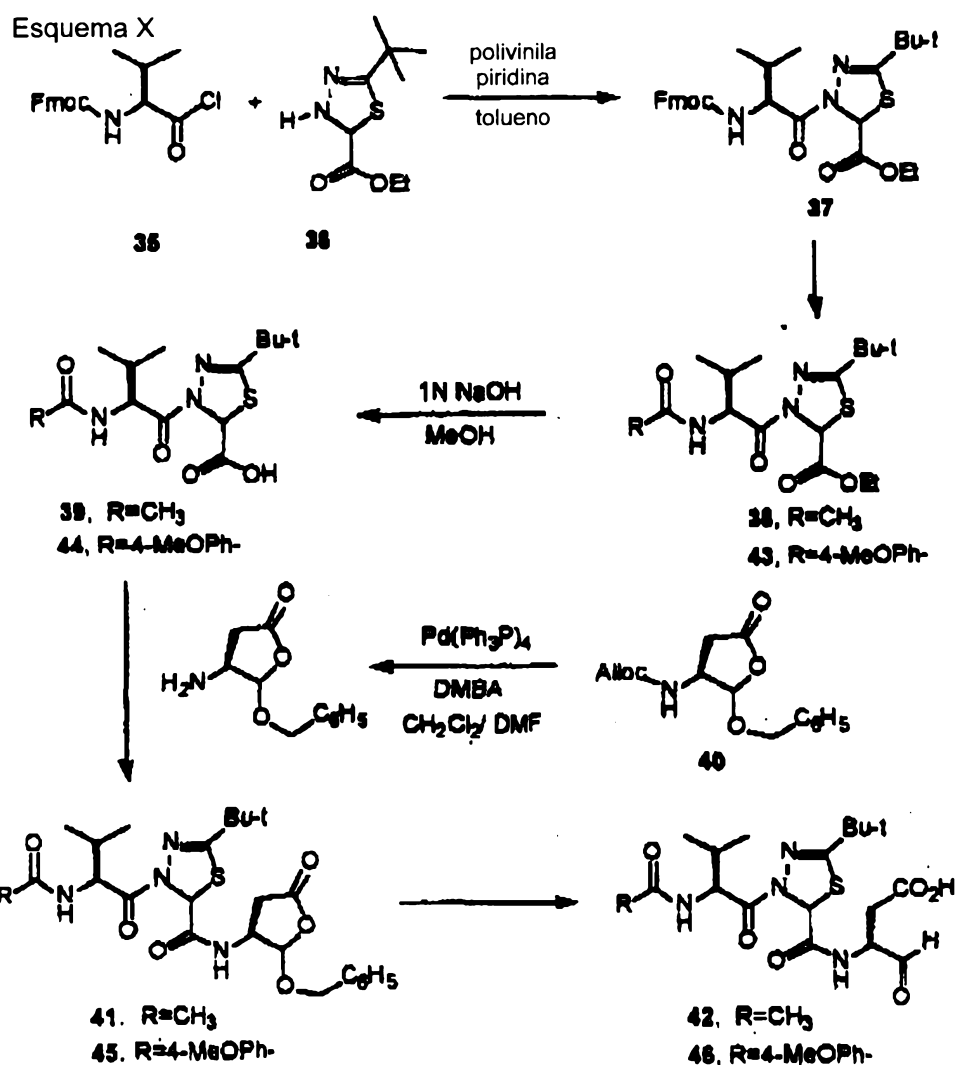


Rota B



Fontes para os Sistemas de Anel Selecionados

Estrutura	Referência
	Blythin, D.J., <u>J. Org. Chem.</u> , 59, pp. 6098-6100 (1994).
	Decicco, C.P. et al., <u>Syn. Lett.</u> , pp. 615-616, (1995).
	Bennion, C. et al., <u>J. Med. Chem.</u> , 34, pp. 439-447 (1991), Jensen, K.A. et al., <u>Acta Chemica Scand.</u> , 13, pp. 1097-1103 (1961).
	Commercially available
	Mish, M. R., <u>J. Am. Chem. Soc.</u> , 119, pp. 8379-8380 (1997).
	Xi, N. et al., <u>J. Am. Chem. Soc.</u> , 120 pp. 80-86 (1998).
	Merour, J.Y. et al., <u>Tetrahedron Lett.</u> , 32, pp. 2469-2470 (1991); Rossen, K., <u>Tetrahedron Lett.</u> , 36, pp. 6419-6422 (1995).



Éster de etila de ácido 5-terc-butil-3-[2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-3-metil butiril]-2,3-diidro[1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico (37).

Uma suspensão agitada de polivinilpiridina (2,63 g, 25 mmoles) em uma solução de éster de etila de 5-terc-butil-2,3-diidro[1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico (36), J. Med. Chem., 34, pág. 439 (1991), (2,16 g, 10 mmoles) em tolueno seco foi tratado com a adição gota a gota de éster de metila de 9H-fluoren-9-ila de ácido (1-clorocarbonil-2-metil-propil)-carbâmico (4,76 g, 12,1 mmoles) em 20 mL de tolueno anidro. Depois da agitação por 16 horas, a suspensão foi filtrada e o filtrado foi lavado com solução de bicarbonato de sódio saturado. A camada orgânica foi separada, foi lavada com água, foi seca sobre sulfato de sódio anidro, e foi evaporada para dar um óleo amarelo. Purificação por cromatografia flash eluindo-se com 9/2 hexano/acetato de etila deu 2,66 g (49% de rendimento) do composto do título (37) como um

óleo viscoso, cloro. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 0,9 (d, 1,5H), 0,93 (d, 1,5H), 1,00 (m, 1,5H), 1,06 (d, 1,5H), 1,22 (t, 3H), 1,28 (s, 9H), 2,12-2,22 (m, 0,5H), 2,32-2,42 (m, 0,5H), 4,18-4,28 (m, 2H), 4,31-4,45 (m, 2H), 4,96-5,01 (m, 0,5H), 5,02-5,3,0 (m, 0,5H), 5,52 (d, 0,5H), 5,61 (d, 0,5H), 6,10 (s, 0,5H), 6,13 (s, 0,5H), 7,27-7,34 (m, 2H), 7,35-7,42 (m, 2H), 7,56-7,64 (m, 2H), 7,73-7,78 (m, 2H).

Éster de etila de ácido 3-(2-acetilamino-3-metilbutiril)-5-terc-butil-2,3-diidro-[1,2,4]tiadiazol-2-carboxílico (38).

A uma solução de (37) (Esquema IX) (0,508 g, 0,94 mmol) em CH_3CN (10 ml) foi adicionada dietilamina (1 ml). A solução foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas, o solvente foi removido em vácuo e o óleo resultante foi azeotropizado com CH_2Cl_2 (4x). O óleo bruto foi dissolvido em CH_2Cl_2 (5 ml) e trietilamina (0,26 ml, 1,96 mmoles) e cloreto de acetila (80 μl , 1,1 mmoles) foram adicionados. A solução foi agitada à temperatura ambiente sob uma atmosfera de N_2 por 2 horas. O solvente foi evaporado, e a matéria bruta foi dissolvida em EtOAc e foi lavada com $\text{NaHS}(\text{O})_4$ a 0,5 N (2x), NaHCO_3 saturado (2x) e salmoura e foi seca sobre Na_2SO_4 anidro, foi filtrada e foi evaporada para dar um óleo amarelo. Purificação por cromatografia de coluna flash sobre sílica gel usando-se hexanos/EtOAc (95/5 a 90/10%) forneceu o produto como um óleo amarelo (0,301 g, 89% de rendimento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 0,88 (dd, 3H), 0,99 (dd, 3H), 1,16-1,45 (m, 12H), 2,02 (s, 3H), 2,09-2,19 (m, 0,5H), 2,30-2,40 (m, 0,5H), 4,12-4,29 (m, 2H), 5,20-5,27 (m, 0,5H), 5,30-5,36 (m, 0,5H), 6,60 (s, 0,5H), 6,90 (s, 0,5H), 6,20-6,31 (m, 1H). HPLC analítico (coluna C18), (mistura de diastereômeros) 7,77, 7,98 min. LC-EM (ES^+) $m/e = 358,3$ ($\text{M}+\text{H}$).

ácido 3-(2-acetilamino-3-metilbutiril)-5-terc-butil-2,3-diidro-[1,2,4]tiadiazol-2-carboxílico (39).

A uma solução de 38 (0,301 g, 0,84 mmol) em MeOH (10 ml) foram adicionados solução de NaOH a 1 N (1,7 ml, 1,7 mmoles). A reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas e solvente foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e foi lavado com $\text{NaHS}(\text{O})_4$ a 0,5 N (2x) e salmoura e foi seco sobre Na_2SO_4 anidro, foi filtrado e foi evaporado para

dar o composto do título como um sólido amarelo (0,277 g, quantitativo)

Preparação de éster de alila de 2-(benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-carbâmico (40).

O composto 40 foi preparado a partir de éster de terc-butila de
 5 ácido 3-aliloxicarbonilamino-4-hidróxi-butírico por uma modificação do procedimento descrito em *Bioorg. Med, Chem, Lett*, Vol. 2, No. 6, págs, 613-615 (1992).

A uma solução de DMSO (27,52 g, 352 mmoles) em CH₂Cl₂ (240 ml) a -78°C foi adicionado cloreto de oxolila (24,4 g, 192 mmoles). De-
 10 pois de 15 min, uma solução de éster de terc-butila de ácido 3-aliloxicarbonilamino-4-hidróxi-butírico (41,44 g, 160 mmoles) em CH₂Cl₂ (100 ml) foi lentamente adicionada e a mistura foi agitada a -78°C por um adicional de 1,5 horas, DIEA (62,0 g, 480 mmoles) foi adicionado e a mistura foi deixada se aquecer para à temperatura ambiente por 15 min. A solução re-
 15 sultante foi diluída com CH₂Cl₂ (300 ml), foi lavada com NaHSO₄ a 0,5 N (500 mL x 2), água (300 mL x 2), e salmoura (400 mL x 2). A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro, foi filtrada e foi concentrada em vácuo até o volume de 200 mL. A esta solução foram adicionados, álcool benzílico (48 g, 444 mmoles), seguido por peneiras moleculares 3Å (30 g) e ácido p-
 20 toluenossulfônico (0,8 g). A mistura de reação foi deixada se agitar por 4 dias e TFA (96 ml) foi adicionado. A suspensão resultante foi agitada por uma hora e então foi evaporada em vácuo. Acetato de etila (500 ml) foi adicionado e a mistura foi filtrada através de Celite. O filtrado foi lavado com NaHCO₃ saturado (500 ml x 2), água (400 ml x 2), e salmoura (300 mL x 2).
 25 A solução orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro, foi filtrada e foi evaporada em vácuo para dar 90 g de óleo amarelo pálido, que foi agitado com hexano (400 mL x 2) para dar 31 g do produto bruto a partir do resíduo de camada inferior. Cromatografia usando-se acetato de etila/hexano (4/96 a 22/78) forneceu 6,97 g de éster de alila de ácido anti-2-(benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-
 30 3-il)-carbâmico (R_f superior) 4,53 de syn diastereômero e 12,97 g da mistura de diastereômeros (rendimento total 53%. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) para anti diastereômero: δ 2,41-2,45 (m, H) 3,02-3,01 (m, H) 1,28 (br, H), 4,50-

4,80 (m, 3H), 4,80-5,15 (m, 2H), 5,24,5,32 (m, 2H), 5,48 (s, H) 5,88-6,00 (m, H), 7,31-7,56 (m, 5H); para syn diastereômero: δ 2,49-2,53 (m, H), 2,83-2,89 (m, H) 4,57-4,65 (m, 4H), 4,87-4,90 (m, H), 5,12-5,30 (m, 3H) 5,52-5,53 (d, H), 5,88-6,00 (m, H), 7,31-7,39 (m, 5H); tempo de retenção sobre HPLC analítico: 10,49 min para antidiastereômero e 10,37 min para syn diastereômero; LC-EM: $m/z = 292$ ($m-H^+$).

(2-benzilóxi-5-oxo-tetraidrofurano-3-il)-amida de ácido 3-(2-acetilamino-3-metilbutiril)-5-terc-butil-2,3-diidro-[1,2,4]tiadiazol-2-carboxílico (41).

A uma solução de éster de alila de ácido (2-benzilóxi-5-oxo-tetraidrofurano-3-il)-carbâmico (40) (0,365 g, 1,32 mmoles) em DMF (2 ml) e CH_2Cl_2 (2 ml) foram adicionados DMBA (0,456 g, 2,92 mmoles) e $Pd(PPh_3)_4$ (0,136 g, 0,12 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente por 15 min. Uma solução de (39) em CH_2Cl_2 (4,5 ml) e DMF (0,5 ml) foi adicionada, seguido por HOBT (0,168 g, 1,24 mmoles) e EDC (0,256 g, 1,33 mmoles). A reação foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas sob N_2 . O solvente foi evaporado. A matéria bruta foi dissolvida em EtOAc e foi lavada com $NaHSO_4$ a 0,5 N (2x), Na_2CO_3 saturado (2x) e salmoura e foi seca sobre $NaHSO_4$ anidro, foi filtrada e foi evaporada para dar um sólido amarelo. Purificação por cromatografia de coluna flash deu o composto do título (41) como uma mistura de diastereômeros (374 mg, 88% de rendimento) ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0,75-1,05 (m 6H), 1,19-1,34 (m, 9H), 1,93-2,08 (m, 3H), 2,19-2,50 (m, 2H), 2,80-3,30 (m, 1H), 4,56-4,93 (m, 3H), 5,02-5,20 (m, 1H), 5,46-5,56 (m, 1H), 5,95-6,16 (m, 2H), 6,86-6,95 (m, 1H), 7,2-7,43 (m, 5H). HPLC Analítico (coluna C18), (misturas de diastereômeros) 8,58 min. LC-EM (ES^+) $M/e = 519,2$ ($M+H$).

Preparação de ácido 3-[[3-(2-acetilamino-3-metil-butiril)-5-terc-butil-2,3-diidro-[1,3,4]tiadiazol-2-carbonil]-amino}-4-oxo-butírico (42).

Uma amostra de 45 mg (0,087 mmol) de 41 foi hidrolisada de acordo com o método A (ver Esquema XXIII) para dar 17 mg (45% de rendimento) do composto do título. HPLC Analítico (coluna C18): 5,15 mins, LC-EM (ES^+) $m/e = 429,3$ ($M+H$).

Éster de etila de ácido 5-terc-butil-3-[2-(4-metóxi-benzoilamino)-3-metil-butir]

ril]-2,3-diidro-[1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico (43).

Foi preparado pelo método relatado acima para o composto 38 usando-se cloreto de anisoila para dar 216 mg (50%) do composto do título como um sólido amorfo. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 0,92 (d, 1,5H), 0,98 (d, 1,5H), 1,03 (d, 1,5H), 1,07 (d, 1,5H), 1,21 (t, 3H), 1,28 (s, (H), 2,21-2,18 (m, 0,5H), 2,41-2,48 (m, 0,5H), 3,83 (s, 3H), 4,15-4,28 (m, 2H), 5,41-5,46 (m, 0,5H), 5,48-5,53 (m, 0,5H), 6,08 (s, 0,5H), 6,13 (s, 0,5H), 6,75 (d, 0,5H), 6,85 (d, 0,5H), 6,91 (d, 2H), 7,59 (d, 2H).

Ácido 5-terc-butil-3-[2-(4-metóxi-benzoilamino)-3-metilbutiril]-2,3-diidro-[1,3,4] tiadiazol-2-carboxílico (44).

Preparado pelo procedimento descrito para 39 para dar 180 mg (quantitativo) do composto do título como um sólido branco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 0,92 (d, 1,5H), 0,96 (d, 1,5H), 1,03 (d, 1,5H), 1,07 (d, 1,5H), 2,22-2,30 (m, 0,5H), 2,37-2,45 (m, 0,5H), 3,83 (s, 1,5H), 3,84 (s, 1,5H), 5,41-5,48 (m, 1H), 6,14 (s, 0,5H), 6,15 (s, 0,5H), 6,87-5,95 (m, 2H), 7,75-7,83 (m, 3H).

(2-bentilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 5-terc-butil-3-[2-(4-metóxi-benzilamino)-3-metil-butiril-2,3-diidro-[1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico (45a e 45b).

Foi preparado pelo procedimento relatado para o composto 41 para dar o composto do título bruto como 4 diastereômeros. A matéria bruta foi purificada por cromatografia flash, eluindo-se com um gradiente de CH₂Cl₂ para CH₂Cl₂/acetato de etila (6/4) para dar 31 mg do componente de R_f superior como um diastereômero simples (45a). HPLC analítico (coluna de Microsb C18) 19,87 min. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) (diastereômero simples) δ 1,04 (d, 3H), 1,14 (d, 3H), 1,28 (s, 9H), 2,77 (d, 0,5H), 2,81 (d, 0,5H), 2,90 (d, 0,5H), 2,95 (d, 0,5H), 3,84 (s, 3H), 4,44-4,49 (m, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,85 (d, 1H), 5,02,508 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,93 (d, 2H), 7,26-7,40 (m, 5H), 1,75 (d, 2H), 7,92-7,96 (m, 1H).

A fração de R_f inferior 185 mg de um sólido como uma mistura de de diastereômeros 3:1:2 (45b). HPLC analítico: coluna Microsorb C18. 19,00, 19,26, 20,02 mins, ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) (mistura de 3 diastere-

ômeros 3:3:2) δ 0,89 (d, 2,25 H), 0,98 (d, 0,75H), 1,02 (d, 0,5H), 1,03 (d, 1,5H), 1,08 (d, 0,25H), 1,10 (d, 0,15H), 1,16 (s, 0,75H), 1,17 (s, 2,25H), 1,23 (s, 0,375H), 1,24 (5,1,125H), 1,28 (s, 1,125H), 1,29 (s, 3,315H), 2,12-2,18 (m, 0,33H), 2,32-2,42 (m, 0,67H), (m, 0,5H), 2,61-2,67 (m, 0,5H) 2,84-2,92 (m, 0,5H), 2,96-3,07 (m, 0,0,5H), 3,65 (s, 3H) 4,58-4,71 (m, 2H), 4,81 (d, 0,16H), 4,86 (d, 0,32 H), 4,91 (d, 0,52H), 5,09-5,13 (m, 0,33H), 5,14-5,18 (m, 0,67H), 5,35 (dd, 1H), 5,46 (s, 0,16H), 5,53 (d, 0,32H), 5,58-5,62 (d, 0,52H), 6,17 (s, 0,52H), 6,20 (s, 0,16H), 5,34 (s, 0,32H), 6,50 (d, 0,32H), 6,62 (d, 0,16H), 6,67 (d, 0,52H), 6,86 (d, 0,33H), 6,51 (d, 0,67H), 6,94 (d, 1,OH), 7,24-7,43 (m, 5H), 7,61 (d, 1H), 7,70 (d, 0,33H), 7,71 (d, 0,67H), 7,76 (d, 1H).

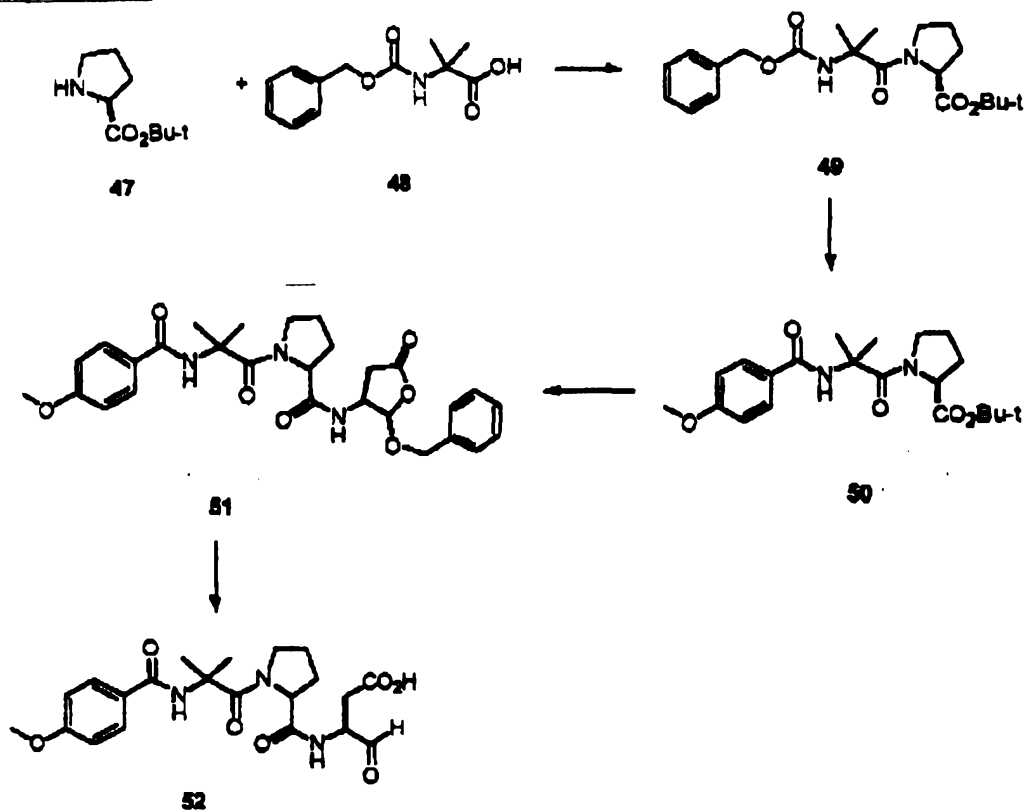
Preparação de ácido 3-({5-terc-butil-3-[2-(4-metóxi-benzoilamino)-3-metil-butiril]-2,3-diidro[1,3,4]tiadiazol-2-carbonil}-amino)-4-oxo-butírico (46a).

Uma amostra de 30 mg de 45a foi hidrolisada de acordo com o método B (ver esquema XXIII) para dar 8 mg (30% de rendimento) do produto desejado. HPLC Analítico (coluna microsorb C-18, acetonitrila/água, com tampão de TFA) 12,85 min, ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 0,98-1,1 (m, 6H), 1,28 (s, 9H), 2,20-2,32 (m, 1H), 2,40-2,48 (m, 1H), 2,6-2,72 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,18-4,26 (m, 1H), 4,56-4,62 (m, 1H), 5,25-5,32 (m, 1H), 6,24-6,28 (m, 1H), 6,98 (d, 2H), 7,85 (d, 2H).

Preparação de ácido 3-({5-terc-butil-3-[2-(4-metóxi-benzoilamino)-3-metil-butiril]-2,3-diidro[1,3,4]tiadiazol-2-carbonil}-amino)-4-oxo-butírico (46b).

Uma amostra de 30 mg de 45b (mistura de 3 diastereômeros) foi hidrolisada de acordo com o método B (ver Esquema XXIII) para dar 22 mg (84% de rendimento) do produto desejado como uma mistura de diastereômeros 3:2. HPLC Analítico (coluna de ciano Microsor) 7,08, 7,78 min. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 0,98-1,08 (m, 4H), 1,09-1,12 (m, 2H), 1,29 - 1,31 (2 unipletos, 9H), 2,23-2,30 (m, 0,5H), 2,36-2,55 (m, 1,5H), 2,62-2,72 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,18-4,27 (m, 1H), 4,58-4,65 (m, 1H), 5,27-5,33 (m, 2,H), 6,23-6,27 (m, 1H), 7,00 (d, 2H), 7,70-7,86 (m, 2H).

Esquema XI



Éster de terc-butila de ácido 1-(2-benziloxicarbonilamino-2-metil-propionil) pirrolidina-2-carboxílico (49).

A uma solução de prolina-terc-butila éster (47) (2,00 g, 12 mmoles, em CH_2Cl_2 (15 ml) foram adicionados N-carbobenzilóxi-2-metilalanina (3,05 g, 13 mmoles), HOBT (2,36 g, 17 mmoles) e EDC (3,43 g, 18 mmoles) e a solução foi agitada à temperatura ambiente sob N_2 por 48 horas. O solvente foi evaporado, a matéria bruta foi dissolvida em EtOAc e foi lavada com NaHSO_4 a 0,5 N (2x), NaHCO_3 saturado (2x) e salmoura e foi seca sobre Na_2SO_4 anidro, foi filtrada e foi evaporada para dar um sólido branco (4,68 g, 100%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,20-2,15 (m, 4H), 1,43 (s, 9H), 1,59 (d, 6H), 2,21-3,79 (m, 2H), 4,35 (br, 5,1H), 4,82-5,19 (m, 3H), 5,74 (br s, 1H), 7,17-7,49 (m, 5H). HPLC Analítico (coluna C18) 10,66 min. LC-EM (ES^+) m/e = 391,3 (M+H).

Éster de terc-butila de ácido 1-[2-(4-metoxibenzoilamino)-2-metil-propionil]-pirrolidina-2-carboxílico (50).

A solução de 49 (1,00 g, 2,56 mmoles) em MeOH (20 ml) foi a-

dicionado Pd/C a 10% (200 mg) e a mistura foi agitada sob H₂ por 2 horas. A mistura foi filtrada através de filtro PTFE de 0,45 µm e o solvente foi removido em vácuo para fornecer a óleo incolor. Este óleo foi dissolvido em CH₂Cl₂ (25 ml) e DIEA (660 µl, 3,79 mmoles) e cloreto de p-anisoila (480 mg, 2,8 mmoles) foram adicionados. A solução foi agitada à temperatura ambiente sob N₂ por 18 horas. O solvente foi removido em vácuo e o óleo foi dissolvido em EtOAc. A fase orgânica foi lavada com NaHSO₄ a 0,5 N (2x), água, NaCO₃ saturado (2x) e salmoura. A fase orgânica foi seca sobre Na₂HSO₄ foi filtrada e foi evaporada para dar um sólido branco que foi purificado por cromatografia de coluna flash, eluindo-se com CH₂Cl₂/MeOH (99/1 a 98/2%) para dar o composto do título como um sólido branco (655 mg, 65% de rendimento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,47 (s, 9H), 1,68-2,24 (m, 5H), 1,80 (d, 6H), 3,55-3,68 (m, 1H), 3,72-3,93 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,43-4,55 (m, 1H), 6,90 (d, 2H), 7,60 (br s, 3H), 7,77 (d, 2H) HPLC analítico (Coluna C18) 8,98 min.

(2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(4-metóxi-benzoilamino)-2-metil-propionil]pirrolidino-2-carboxílico (51).

A uma solução de 50 (325 mg, 0,83 mmol) em dioxano (5 ml) foram adicionados trietilamina (463 µl, 3,32 mmoles) e TMS-triflato (642 µl, 3,32 mmoles) e a solução foi agitada a 100°C por 5 horas, então à temperatura ambiente por 18 horas. A reação foi diluída com água, foi ajustada para pH 8 com NaHCO₃ saturado e foi extraída com Et₂O, foi seca sobre Na₂SO₄, foi filtrada e foi evaporada para dar um sólido branco (230 mg, 83% de rendimento) que foi usado diretamente na próxima etapa.

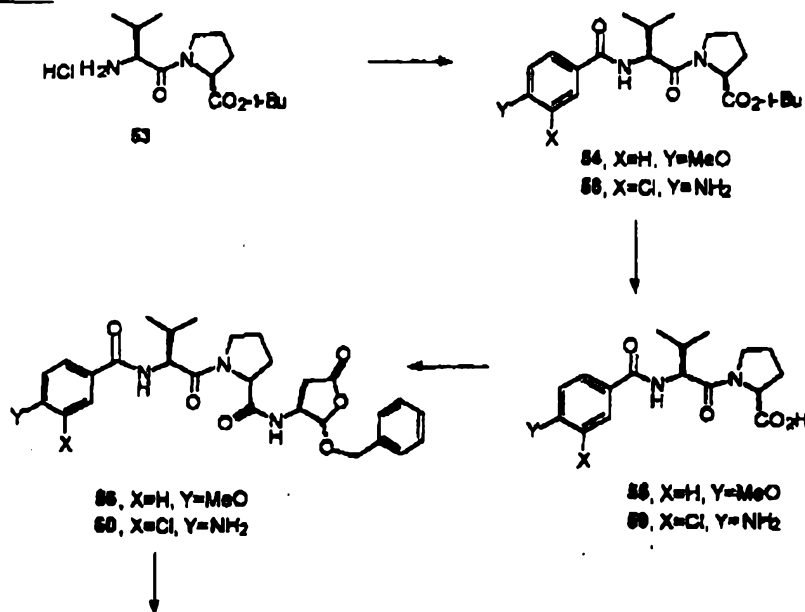
A uma solução de éster de alila de ácido (2-benzilóxi-5-oxo-tetraidrofuran-3-il)-carbâmico (40) (1,027 g, 3,5 mmoles) em CH₂Cl₂ (20 ml) foram adicionados DMBA (543 mg, 3,48 mmoles) e Pd(PPh₃)₄ (280 mg, 0,24 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente sob N₂ por 20 minutos. Uma solução de ácido 1-[2-(4-metóxi-benzoilamino)-2-metil-propionil]pirrolidina-2-carboxílico (818 mg, 2,45 mmoles) em CH₂Cl₂ (5 ml) foram adicionados, seguido por HOBT (0,534 g, 3,95 mmoles) e EDC (738 mg, 3,84 mmoles). A reação foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas sob N₂.

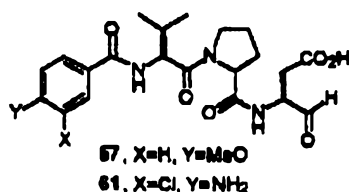
O solvente foi evaporado, a matéria bruta foi dissolvida em EtOAc e foi lavada com NaHSO_4 a 0,5 N (2x), NaHCO_3 saturado (2x) e salmoura e foi seca sobre Na_2SO_4 anidro, foi filtrada e foi evaporada para dar um sólido amarelo. Purificação por cromatografia de coluna flash, eluindo-se com acetato de etila/hexanos (20/80 a 50/50%), deu o produto como sólido amarelo pálido (760 mg, 61% de rendimento): ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 1,53 (d, 6H), 1,65-1,93 (m, 3H), 1,96-2,14 (m, 1H), 2,60 (dd, 0,1H), 2,77 (dd, 0,85H), 2,94 (dd, 0,85H), 3,04-3,11 (m, 0,2H), 3,42-3,52 (m, 1H), 3,57-3,67 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,38-4,76 (m, 3H), 4,84 (d, 1H), 5,64-5,70 (m, 1H), 6,96-7,00 (m, 2H), 7,23-7,43 (m, 5H), 7,76-7,97 (m, 2H). HPLC analítico (coluna C18) 13,32, 14,37 min, LC-EM (ES^+) $m/e = 524,3$ ($\text{M}+\text{H}$).

Preparação de ácido 3-({1-[2-(4-metóxi-benzoilamino)-2-metila-propionil]-pirrolidina-2-carbonil}-amino)-4-oxobutírico (52)

Uma amostra de 61 mg (0,14 mmol) de 51 foi hidrolisado de acordo com o método C (ver Esquema XXIII para fornecer 30 mg (60% de rendimento) do composto do título: HPLC Analítico (Coluna C18) 6,79 min LC-EM (ES^+) $m/e = 434,3$ ($\text{M}+\text{H}$).

Esquema XII





Éster de terc-butila de ácido 1-[2-(4-metóxi-benzoilamino)-3-metilbutiril] pirrolidina-2-carboxílico (54)

A uma suspensão de H-val-pro-OtBu.HCl (53) (2,011 g, 7,44 mmoles) em CH₂Cl₂ (20 ml) foram adicionados DIEA (3,2 ml, 18,4 mmoles) seguido por uma solução de cloreto de 4-metóxi-benzoila (1,26 g, 7,4 mmoles) em CH₂Cl₂ (5 ml). A solução foi agitada à temperatura ambiente sob nitrogênio por 1 hora, foi concentrada. O óleo resultante foi dissolvido em EtOAc, e foi lavado com KHS(O)₄ a 0,5 N KHSO₄ (2x), NaHCO₃ saturado (2x) e salmoura, então foi concentrado em vácuo para dar o composto do título como um sólido branco (2,814 g, 94% de rendimento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,05 (dd, 6H) 1,46 (s, 9H), 1,88-2,29 (m, 5H), 1,65-3,74 (m, 1H), 3,81-3,92 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,32-4,42 (m, 1H), 4,81-4,91 (m, 1H), 6,79-6,66 (m, 1H), 6,91 (d, 2H), 7,78 (d, 2H). HPLC Analítico (coluna de ciano) 10,18 mins.

(2-benzilóxi-5-oxo-tetraidrofurano-3-il)amida de ácido 1-[2-(4-metóxi-benzoilamino)-3-metilbutiril]-pirrolidina-2-carboxílico (56).

A uma amostra de 1,079 g (2,67 mmoles) de 54 foi dissolvido em CH₂Cl₂ (40 ml) e foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas. O solvente foi concentrado em vácuo para dar 55 como um sólido branco (0,93 g, 100%) que foi usado na próxima etapa.

A uma solução de 40 (1,796 g, 6,17 mmoles) em CH₂Cl₂ (20 ml) foram adicionados DMBA (1,119 g, 7,17 mmoles) e Pd(PPh₃)₄ (0,683 g, 0,59 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente por 20 minutos. Uma solução de 55 (0,928 g, 2,67 mmoles) em CH₂Cl₂ (17 ml) e DMF (2 ml) foram adicionados, seguido por HOBT (0,81 g, 6,01 mmoles) e EDC (1,16 g, 6,04 mmoles). A reação foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas sob N₂. O solvente foi evaporado, a matéria bruta foi dissolvida em EtOAc e foi lavada com NaHSO₄ a 0,5 N (2x), NaHCO₃ (2x) saturado e salmoura e foi

seca sobre Na_2SO_4 andiro, foi filtrada e foi evaporada para dar um sólido amarelo. Purificação por cromatografia flash eluindo-se com acetato de etila/ CH_2Cl_2 (10/90 a 40/60%) deu o composto do título as sólido amarelo pálido (910 mg, 63% de rendimento), ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 0,96 (dd, 6H) 1,84-2,19 (m, 4H), 2,25-2,38 (m, 1H), 2,45 (dd, 1H), 2,80-2,98 (m, 1H), 3,60-3,72 (m, 1H), 3,82-3,95 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,26-4,35 (m, 6H), 5,41 (m, 0,2H), 5,53 (d, 0,8H), 6,67-6,77 (m, 1H), 6,88-6,99 (d, 2H), 7,22-7,57 (m, 5H), 7,71-7,82 (d, 2H). HPLC analítico (coluna de ciano)(mistura de 2 diastereômeros) 9,21 min. LC-EM (ES^+) m/e = 538,3 (M+H).

10 Ácido 3-([1-[2-(4-metóxi-benzoilamino)-3-metil-butiril] pirrolidina-2-carbonil]-amino)-4-oxo-butírico (57).

Uma amostra de 125 mg (0,23 mmoles) de 56 foi hidrolisada de acordo com o método A (ver Esquema xxIII) para fornecer 60 mg (58% de rendimento) do composto do título: HPLC Analítico 5,71 min. LC-EM (ES^+) m/e = 448,2 (M+H).

Preparação de ácido 4-amino-3-cloro-benzóico

Uma suspensão de 4-amino-3-clorobenzonitrila (4,82 g, 31,58 mmoles) foi aquecida até o refluxo em HCl a 6 N (140 ml). O precipitado foi dissolvido depois do aquecimento para dar uma solução incolor. Após ulterior aquecimento a solução se tornou turva. Depois de 9 horas a reação foi resfriada para à temperatura ambiente. O precipitado resultante foi filtrado, então foi dissolvido em THF e o solvente foi evaporado. O resíduo foi repetidamente concentrado a partir de tolueno para dar um sólido branco (3,18 g 59% de rendimento). ^1H RMN (500 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}:\text{CDCl}_3$ 1:4) δ 6,80 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,94 (d, 1H). HPLC analítico (coluna de ciano) 8,73 min.

Éster de terc-butila de ácido 1-[2-(4-amino-3-clorobenzoilamino)-3-metilbutiril] pirrolidina-2-carboxílico (58).

A uma suspensão de 53 (1,707 g, 6,31 mmoles) em CH_2Cl_2 (25 ml) a 0°C foi adicionado DIEA (3,2 ml, 18,4 mml) seguido por uma solução de ácido 4-amino-3-clorobenzóico (1,298 g, 7,56 mmoles), HOBT (1,005 g, 7,44 mmoles) e EDC (1,456 g, 7,58 mmoles). A mistura resultante foi agitada a 0°C por 15 minutos então foi deixada se aquecer para à temperatura

ambiente e se agitar por 18 horas. O solvente foi evaporado e o óleo resultante foi dissolvido em EtOAc, foi lavado com NaSO₄ a 0,5 N (2x), NaHCO₃ saturado (2x) e salmoura para dar um sólido branco (2,68 g). Cromatografia flash usando-se MeOH/CH₂Cl₂ (1/99 a 2/98%) deu 2,049 (76% de rendimento) de 58 como um sólido branco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,05 (dd, 6H) 1,47 (s, 9H), 1,86-2,29 (m, 5H), 3,62-3,78 (m, 1H), 3,76-3,94 (m, 1H), 4,39 (dd, 1H), 4,79-4,89 (dd, 1H) 6,73 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H) HPLC analítico (coluna de ciano), 16,18 min. LC-ME (ES⁺) m/e = 424, 3 (M+R).

10 (2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(4-amino-3-clorobenzoilamino)-3-metilbutiril]-pirrolidina-2-carboxílico (60).

Uma amostra de 0,632 g (1,49 mmoles) de 58 foi dissolvida em TFA a 50% em CH₂Cl₂ (20 ml) e a solução foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. TFA residual foi removido por concentração repetida a partir de CH₂Cl₂ (3x) para dar o produto como um sólido branco.

Uma amostra de 385 mg (1,04 mmoles) foi deixada reagir com 40 pelo método usado para o composto 56, o composto do título (60) foi isolado como um sólido amarelo (265 mg, 45% de rendimento). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 0,89-1,12 (m, 6H), 1,72-2,26 (m, 5H), 2,49 (dd, 0,25H), 2,60 (dd, 0,7H), 2,80 (dd, 0,75H), 2,96-3,09 (m, 0,3H), 3,64-3,17 (m, 1H), 3,94-4,10 (m, 1H), 4,20-4,74 (m, 4H), 4,76-4,95 (m, 1H), 5,51 (s, 0,5H), 5,61-5,70 (m, 1,5H), 6,79 (dd, 1H), 7,23-7,43 (m, 5H), 7,48-7,61 (m, 1,4H), 7,68-7,81 (m, 1H), 7,99-8,12 (m, 0,6H).

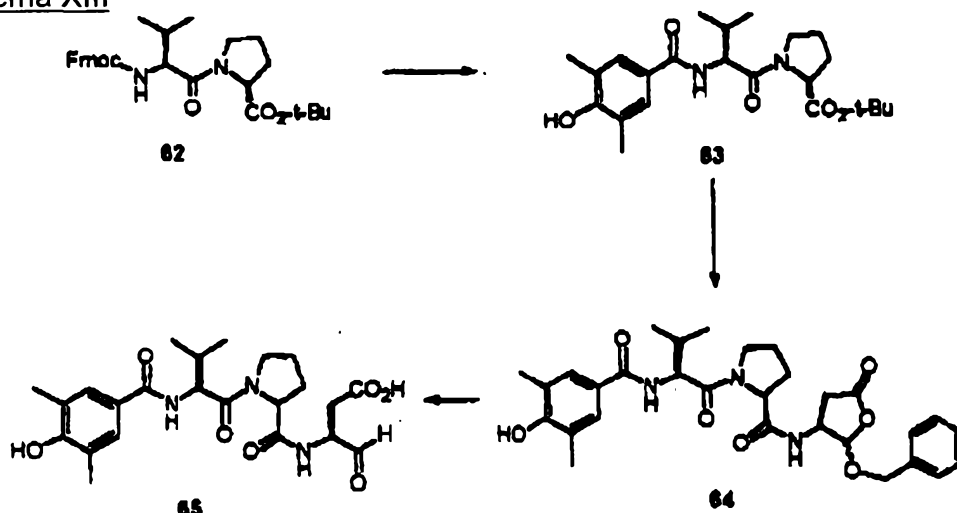
HPLC analítico (coluna de ciano) (mistura de 2 diastereômeros) 14,90, 15,20 mins, LC-EM (ES⁺) m/e = 557,2 (M+H).

25 Ácido 3-({1-[2-(4-amino-3-Cloro-benzoilamino)-3-metilbutiril]-pirimidina-2-carbonil}-amino)-4-oxo-butírico (61).

Uma amostra de 45 mg (0,08 mmol) de 60 foi hidrolisada de acordo com o método A (ver Esquema XXIII) para fornecer 30 mg (80% de rendimento) do composto do título: ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 1,06 (dd, 6H), 1,78-2,38 (m, 5H), 2,38-2,86 (m, 2H), 3,62-3,83 (m, 1H), 4,12-4,76 (m, 4H), 7,04-7,21 (m, 1H), 7,58-8,01 (m, 2H); HPLC Analítico 8,16 min. (ES⁺)

$m/e = 467,3$ (M+H).

Esquema XIII



Éster de terc-butila de ácido 1-[2-(4-hidróxi-3,5-dimetil-benzoilamino)-3-metil-butiril]-pirrolidina-2-carboxílico (63).

- 5 A uma solução de 62 (preparada a partir de 53 e Fmoc-Cl) (600 mg, 1,22 mmmoles) em DMF anidro (10 ml) foi adicionada dietilamina (3 ml). A solução foi agitada à temperatura ambiente sob N_2 por 3 horas e o solvente foi evaporado. O óleo resultante foi dissolvido em CH_2Cl_2 (8 ml) e ácido 3,5-dimetil-4-hidroxibenzóico (0,302 g, 1,82 mmoles), HOBT (338 mg, 2,5
- 10 mmoles) e EDC (0,456 g, 2,43 mmoles) foram adicionados a solução foi agitada à temperatura ambiente sob N_2 por 18 horas. O solvente foi concentrado em vácuo e o óleo resultante foi dissolvido em EtOAc, foi lavado com $NaHSO_4$ a 0,5 N (2x) $NaHCO_3$ saturado (2x), e salmoura para dar o produto bruto como um sólido branco (0,80 g). Cromatografia flash eluindo-se com
- 15 MeOH/ CH_2Cl_2 (1/99 a 2/99%) deu 380 mg (75% de rendimento) de um sólido branco. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (dd, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,90-2,32 (m, 5H), 2,24 (s, 6H), 3,65-3,75 (m, 1H), 3,84-3,92 (m, 1H), 4,36-4,42 (m, 1H), 4,82-4,82 (m, 1H), 5,53-5,61 (m, 1H) 6,77-6,85 (m, 1H), 7,42 (s, 2H) HPLC analítico (coluna de ciano) 17,53 min. LC-EM (ES^+) $m/e = 419,3$
- 20 (M+H).

(2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(4-hidróxi-3,5-dimetil-benzoilamino)-3-metilbutiril]-pirrolidina-2-carboxílico (64).

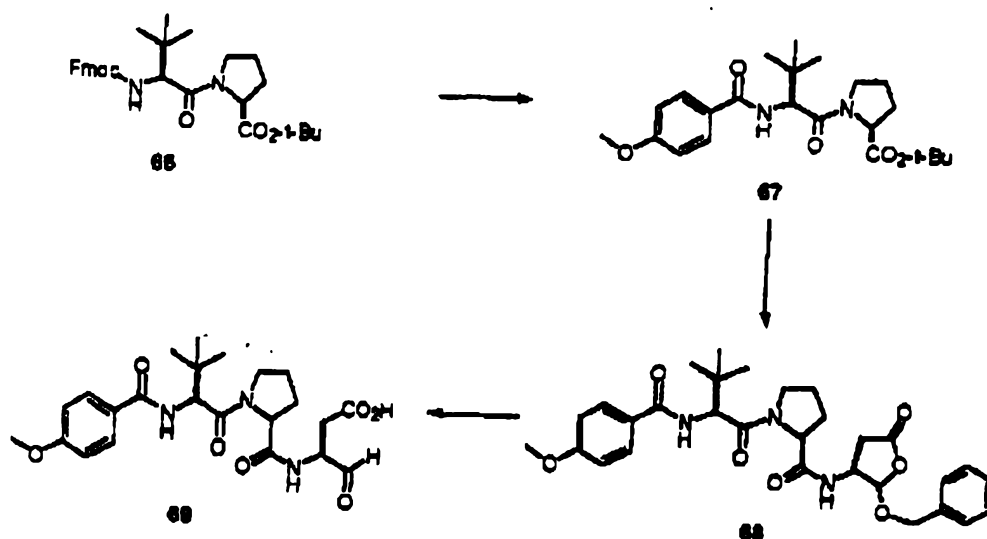
Preparado a partir de 63 e 40 pelo método usado para preparar

56 para dar o composto do título (64) como um sólido amarelo pálido (352 mg, 72% de rendimento). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 0,83-1,28 (m, 6H), 1,66-2,37 (m, 3H), 2,23 (s, 6H), 2,48-2,54 (m, 0,2H), 2,61 (ddd, 0,8H), 2,72 (ddd, 0,9H), 3,01-3,09 (m, 1H), 3,66-3,76 (m, 1H), 3,95-4,07 (m, 1H), 4,48-4,73 (m, 3H), 4,75-4,92 (m, 2H), 5,45-5,48 (m, 0,1H), 5,62-5,64 (m, 0,1H), 5,64-5,70 (m, 0,8H), 7,21-7,62 (m, 5H), 7,88-8,04 (m, 1H). HPLC Analítico (coluna de ciano) mistura de 2 diastereômeros) 17,73 min. LC-EM (ES^+) $m/e = 552,3$ ($\text{M}+\text{H}$).

10 Ácido 3-({1-[2-(4-Hidróxi-3,5-dimetil-benzoilamino)-3-metil-butiril]-pirrolidina-2-carbonila}-amino)-4-oxobutírico (65).

Uma amostra de 160 mg (0,29 mmol) de 64 foi hidrolisada de acordo com o método A (ver Esquema XXIII) para fornecer 13,1 mg (10% de rendimento) de composto do título: HPLC Analítico (coluna de ciano) 10,28 min. LC-EM (ES^+) $m/e = 462,2$ ($\text{M}+\text{H}$).

15 Esquema XIV



Éster de terc-butila de ácido 1-[2-{2-9H-Fluoren-9-il-acetilamino)-3,3-dimetilbutiril]-pirrolidina-2-carboxílico (66).

A uma solução de H-pro-OtBu (53) (1,033 g, 6,0 mmoles, II, Esquema 5) em CH_2Cl_2 (20 ml) e DMF (5 ml) foram adicionados Fmoc-tLeu-OH (2,337 g, 6,60 mmoles, I Esquema 5), HOBT (1,63 g, 12,1 mmoles) e EDC (2,30 g, 12,0 mmoles) e a solução foi agitada à temperatura ambiente sob N_2 por 18 horas. O solvente foi removido em vácuo, e o resíduo foi dissolvi-

do em EtOAc então foi lavado com NaHSO_4 a 0,5 N (2x), NaHCO_3 saturado (2x) e salmoura. A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 anidro e foi evaporada para dar a sólido amarelo pálido (3,65 g). Cromatografia flash usando-se EtOAc/hexanos (10/90 a 20/80%) deu o composto do título (66) (2,25 g, 74% de rendimento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,09 (s, 9H), 1,47 (s, 9H), 1,79-2,28 (m, 3H), 3,62-3,72 (m, 1H), 3,76-3,83 (m, 2H), 4,18-4,43 (m, 4H), 5,48-5,67 (m, 1H), 7,28-7,44 (m, 4H), 7,55-7,64 (m, 2H), 7,72-7,82 (m, 2H). HPLC Analítico (coluna de ciano) 11,95 min. LC-EM (ES^+) m/e = 507,3 (M+H).

10 Éster de terc-butila de ácido 1-[2-(4-Metóxi-benzoilamino)-3,3-dimetil-butil]-pirrolidina-2-carboxílico (67).

A uma solução de 66 (0,503 g, 0,99 mmoles) em DMF (8 ml) foi adicionada dietilamina (2,5 ml) e a solução foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora e o solvente foi evaporado. O resíduo foi repetidamente concentrado a partir de CH_2Cl_2 (3x). O óleo resultante foi dissolvido em CH_2Cl_2 (9 ml) e DIEA (260 μl , 1,49 mmoles) e cloreto de 4-metóxi-benzoíla (190 mg, 1,05 mmoles) foi adicionado. A solução foi agitada sob N_2 por 18 horas e o solvente foi concentrado em vácuo. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e foi lavado com $\text{NaHS}(\text{O})_4$ a 0,5 N (2x), NaHCO_3 saturado (2x) e salmoura então foi seco sobre Na_2SO_4 e foi evaporado para dar um sólido branco (0,529 g). Cromatografia flash sobre sílica gel usando-se MeOH/ CH_2Cl_2 (1/99 a 2/98%) deu o composto do título (2,23 g, 74% de rendimento). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 1,01 (s, 1,4H), 1,11 (s, 7,6H), 1,73-2,25 (m, 4H), 2,47-2,77 (m, 1H), 2,81 (dd, 0,7H), 2,92-3,11 (m, 0,3H), 3,61-4,03 (m, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,29-4,49 (m, 1H), 4,49-5,00 (m, 5H), 5,46 (s, 0,15H), 5,58-5,73 (m, 0,85H), 6,94-7,04 (m, 2H), 7,27-7,41 (m, 4H), 7,61-7,73 (m, 1H), 7,74-7,84 (m, 2H). HPLC Analítico (coluna de ciano) 13,10 min.

25 (2-benzilóxi-5-oxo-tetrahydro-furan-3-il)-amida de ácido 13-[2-(4-metóxi-benzoilamino)-3,3-dimetil-butil]-pirrolidina-2-carboxílico (68).

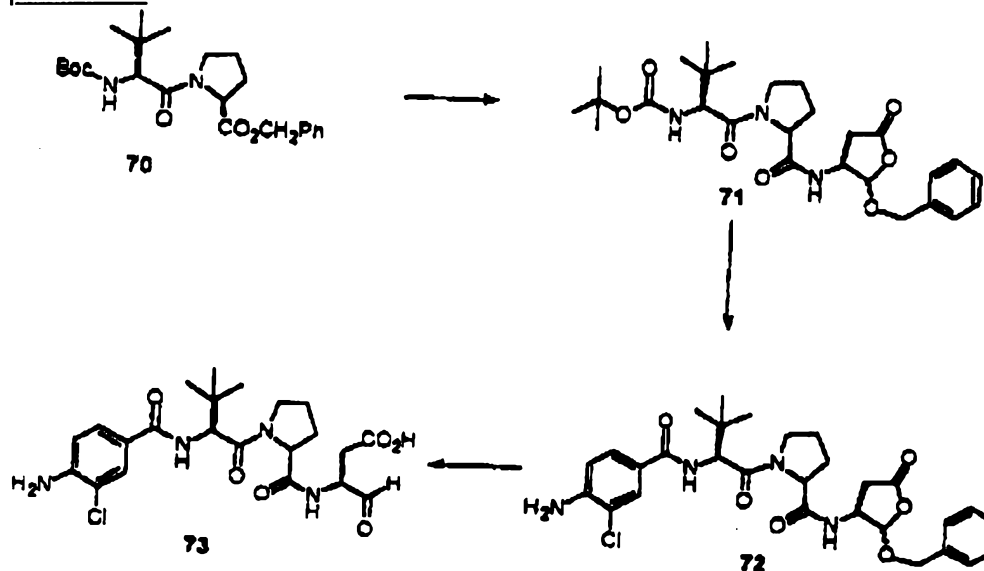
30 A uma solução de 67 (0,90 g, 1,74 mmoles) em CH_2Cl_2 (25 ml) foram adicionados 2,6-lutidina (2,1 ml, 18,0 mmol) e TMS-triflato (2,3 ml,

11,9 mmoles) e a reação foi agitada à temperatura ambiente sob N_2 por 1,5 horas. A mistura resultante foi diluída com CH_2Cl_2 , foi lavada com $NaHCO_3$ a 10% (2x) e salmoura então foi seca sobre Na_2SO_4 , foi filtrada e foi evaporada. O resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 foi então tratado com DIBA (0,6 ml, 3,5 mmoles) e cloreto de 4-metoxibenzoila (0,355 g, 2,09 mmoles) e foi deixado se agitar sob N_2 à temperatura ambiente por 18 horas. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash, eluindo-se com $CH_2Cl_2/MeOH$ (99%) para fornecer o composto do título (274 mg, 25% de rendimento). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 1,01 (s, 1,4H), 1,11 (s, 7,6H), 1,73-2,25 (m, 4H), 2,47-2,77 (m, 1H), 2,81 (dd, 0,7H), 2,91-3,11 (m, 0,3H), 3,61-4,03 (m, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,29-4,49 (m, 1H), 4,49-5,00 (m, 5H), 5,46 (s, 0,15H), 5,58-5,73 (m, 0,8H), 6,94-7,04 (m, 2H), 7,27-7,41 (m, 4H), 7,61-7,73 (m, 1H), 7,74-7,84 (m, 2H). HPLC analítico (coluna de ciano) (mistura de 2 diastereômeros), 17,03, 17,39 min, LC-EM (ES^+) $m/e = 552,3$ ($M+H$).

15 Ácido 3-({1-[2-(4-Metóxi-benzoilamino)-3,3-dimetil-butilil]-pirrolidina-2-carboxil}-amino)-4-oxo-butírico (69).

Uma amostra de (0,21 mmoles) de 68 foi hidrolisada de acordo com o método C (ver Esquema XXIII) para fornecer 40 mg (41% de rendimento) do composto do título: HPLC Analítico 7,16 min. LC-EM (ES^+) $M/e = 462,3$ ($M+H$).

Esquema XV



Éster de benzila de ácido 1-(2-terc-butoxicarbonilamino-3,3-dimetil-butilil)

pirrolidina-2-carboxílico (70).

A uma suspensão de H-pro-OBzl.HCl (2,00 g, 8,66 mmoles) em CH₂Cl₂ (20 ml) foi adicionado DIEA (2,25 ml, 12,92 mmoles) para dar uma solução incolor. Boc-tLeu-OH (1,95 g, 9,52 mmoles), HOBT (2,76 g, 13,03 mmoles) e EDC (2,49 g, 12,95 mmoles) foram adicionados e a solução foi agitada sob N₂ à temperatura ambiente por 18 horas. Solvente removido em vácuo, dissolvido em EtOAc e lavado com H₂O, NaHSO₄ a 0,5 N (2x), NaHCO₃ saturado (2x) e salmoura. Seco sobre Na₂SO₄ anidro e foi evaporada para dar o composto do título (3,57 g, 99% de rendimento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) 0,99 (s, 9H), 1,40 (s, 9H), 1,88-2,33 (m, 4H), 3,58-3,90 (m, 2H), 4,21-4,35 (d, 1H), 4,53-4,66 (m, 1H), 5,04-5,35 (m, 3H), 7,14-7,42 (m, 5H). LC-EM (ES⁺) m/e = 419,4 (M+H).

Éster de terc-butila de ácido {1-[2-(2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-ilcarbamoyl)-pirrolidina-1-carbonil]-2,2-dimetilpropil}-carbâmico (71).

Uma amostra de 871 mg (2,08 mmoles) de 70 foi dissolvida em MeOH (15 ml) e Pd/C a 10% (200 mg) foi adicionado. A suspensão foi agitada sob H₂ por 1 hora então foi filtrada através de Celite e o solvente foi evaporado. Este resíduo resultante foi reagido com 40 de acordo com o procedimento usado para preparar 56 para dar 889 mg (71% de rendimento) do composto do título (71), ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 0,93 (s, 9H), 1,44 (s, 9H), 1,78-2,18 (m, 4H), 2,29-2,49 (m, 2H), 2,76-3,04 (m, 1H), 3,50-3,70 (m, 1H), 3,70-3,85 (m, 1H), 4,20-4,37 (m, 1H), 4,49-4,78 (m, 3H), 4,78-4,98 (m, 1H), 5,12-5,26 (m, 1H), 5,40-5,59 (m, 1H), 7,10-7,76 (m, 5H). HPLC analítico (coluna de ciano) 11,17 min. LC-EM (W) m/e = 518,3 (M+H).

(2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(4-amino-3-clorobenzoilamino)-3,3-dimetilbutiril]-pirrolidina-2-carboxílico (72).

Uma solução de 456 mg (0,088 mmoles) de 71 em CH₂Cl₂ (20 ml) foi tratada com TFA anidro (5 ml) então foi agitada à temperatura ambiente sob N₂ por 1 hora e foi evaporada até a secura, O resíduo foi repetidamente concentrado a partir CH₂Cl₂ (3x) então foi seco sob vácuo. O resíduo resultante foi dissolvido em CH₂Cl₂ (20 ml), foi resfriado para 0°C, foi então

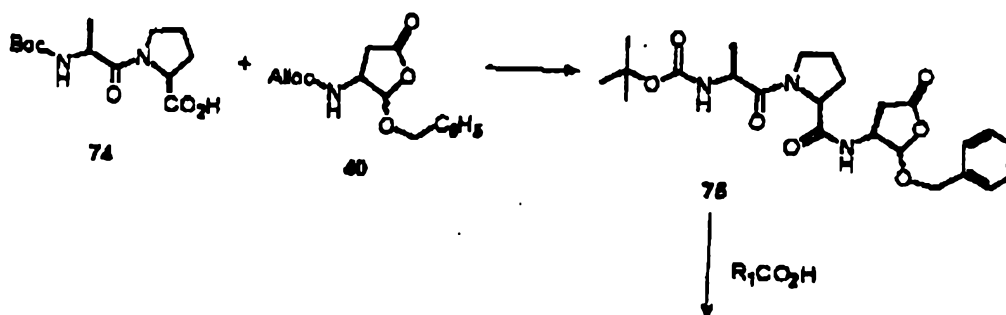
tratado com DIEA (1,3 ml, 8 eq, 2,46 mmoles) seguido por ácido 4-amino-3-cloro-benzóico (202 mg, 1,17 mmoles), HOBT (183 mg, 1,35 mmoles), e EDC (279 mg, 1,45 mmoles). A mistura resultante foi deixada se aquecer para à temperatura ambiente e se agitar por 18 horas. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi dissolvido em EtOAc então foi lavado com água destilada (3x), NaHSO₄ a 0,5 N (2x), NaHCO₃ saturado (2x) e salmoura. A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, foi filtrada e foi evaporada para dar um resíduo que foi purificado por cromatografia flash, eluindo-se com CH₂Cl₂/MeOH (99/1 a 97/3%, fornecendo 285 mg (57% de rendimento) do composto do título (72) como um sólido amarelo.

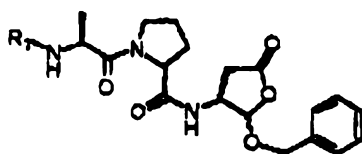
¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 0,91-2,24 (m, 9H), 1,70-2,27 (m, 4H), 2,47-2,6,5 (m, 1,5H), 2,99-3,13 (m, 0,5H), 3,39-3,53 (m, 0,5H), 3,60-3,78 (m, 1,5H), 3,05-4,04 (m, 1H), 4,24-4,47 (m, 2H), 4,53-4,97 (m, 4H), 5,46 (s, 0,3H), 3,88-4,02 (m, 0,1H), 5,60-5,69 (m, 0,6H), 6,80 (d, 1H), 7,22-7,77 (m, 7H). HPLC Analítico (coluna de ciano) (mistura de 2 diasterosomers) 15,90, 16,23 min. LC-EM (ES⁺) m/e = 571,2 (M+H).

Ácido 3-({1-[2-(4-amino-3-clorobenzoilamino)-3,3-dimetilbutiril]-pirrolidina-2-carbonil}-amino)-4-oxo-butírico (73).

Uma amostra de 40 mg (0,07 mmol) de 72 foi hidrolisada ao método A (ver Esquema XXIII) para fornecer 25 mg (74% de rendimento) do composto do título: HPLC Analítico (coluna de ciano) 10,66 min. LC-EM (ES⁺) m/e = 481,3 (M+R)

Esquema XVI

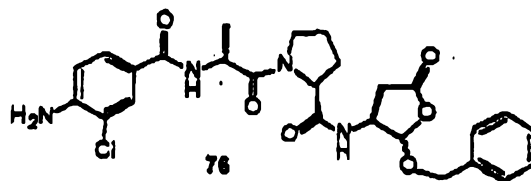




75 - 93

Éster de terc-butila de ácido {2-[2-(2-Benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-ilcarbamoyl)-pirrolidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil}carbâmico (75).

A uma solução de 40 (6,69 g, 23,0 mmol) em CH_2Cl_2 anidro foram adicionados ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (DMBA) (3,97 g, 25,4 mmoles) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,12 g, 0,97 mmol). A solução foi agitada sob N_2 à temperatura ambiente por 15 min, foi resfriada para 0°C , seguido pela adição de Boc-alapro-OH (BaChem) (5,087 g, 17,8 mmoles), HOBT (3,60 g, 26,7 mmoles) e EDC (5,12 g, 26,7 mmoles). A solução resultante foi deixada se aquecer para à temperatura ambiente e se agitar sob N_2 por 18 horas. O solvente foi concentrado em vácuo e o resíduo foi dissolvido em EtOAc, então foi lavado com NaHSO_4 a 0,5 N (2x), NaHCO_3 saturado (2x) e salmoura. A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 anidro e foi evaporada para dar um óleo laranja (12,23 g). Cromatografia de coluna sobre sílica gel usando-se $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (80/20 a 60/40) deu o composto do título 75 como um sólido amarelo (7,29 g, 86% de rendimento). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 1,19-1,31 (m, 3H), 1,42 (5,9H), 1,69-2,29 (m, 4H), 2,45-2,67 (m, 0,9H), 2,71-2,86 (m, 0,5H), 2,99-3,10 (m, 0,6H), 3,49-3,64 (m, 2H), 4,24-4,45 (m, 2,5H), 4,57-4,73 (m, 1,5H), 4,76-4,92 (m, 1H), 5-45 (s, 0,45H), 5,63-5,68 (m, 0,55H), 7,25-7,40 (m, 5H). HPLC Analítico (coluna de ciano) (mistura de 2 diastereômeros) 15,99, 16,33 min. LC-EM (ES^+) $m/e = 476,3$ ($\text{M}+\text{H}$).

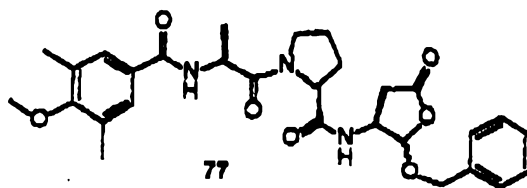


76

(2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amido de ácido [1-[2-(4-amino-3-clorobenzoilamino)-propionil] pirrolidina-2-carboxílico (76).

Uma amostra de 1,899 g (3,99 mmoles) de 75 em CH_2Cl_2 (20 ml) foi tratada com TFA anidro (5 ml) então foi agitada à temperatura ambi-

ente sob N₂ por 1 hora e foi evaporada até a secura. O resíduo foi repetidamente concentrado a partir CH₂Cl₂ (3x) então foi seco sob vácuo, O resíduo resultante foi dissolvido em CH₂Cl₂ (20 ml), foi resfriado a 0°C, foi então tratado com DIEA (5,6 ml, 8 eq, 32,1 mmoles), ácido 4-amino-3-cloro-benzóico (0,910 g, 5,3 mmoles), HOBT (0,824 g, 6,1 mmoles), e EDC (1,197 g, 6,23 mmol). A mistura resultante foi aquecida para à temperatura ambiente e foi agitada por 18 horas. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi dissolvido em EtoAc então foi lavado com água destilada (3x), NaHSO₄ 0,5 N (2x), NaHCO₃ saturado (2x) e salmoura. A camada orgânica foi seca sobre Na₂S(O)₄, foi filtrada e foi evaporada para dar um resíduo que foi purificado por cromatografia flash usando-se CH₂Cl₂/MeOH (99/1 a 97/3%). O composto do título foi obtido como um sólido branco 1,221 g, 58% de rendimento). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 1,15 (d, 0,25H), 1,29-1,660 (m, 2,75H), 2,41-2,54 (m, 0,5H), 2,55-2,70 (m, 0,5H), 2,77 (dd, 0,5H), 3,03 (ddd, 0,5H), 3,59-3,75 (m, 1H), 3,75-3,98 (m, 1H), 4,26-5,01 (m, 5H), 5,41-5,57 (m, 1H), 5,60-5,76 (m, 0,5H), 6,70-6,92 (m, 0,5H), 7,15-7,48 (m, 5H), 7,48-7,68 (m, 1H), 7,68-7,88 (m, 1H), 8,15-8,34 (m, 1H). HPLC Analítico (coluna de ciano) (mistura de 2 diastereômeros) 14,44, 14,89 min. LC-EM (ES⁺) m/e = 529,3 (M+H).

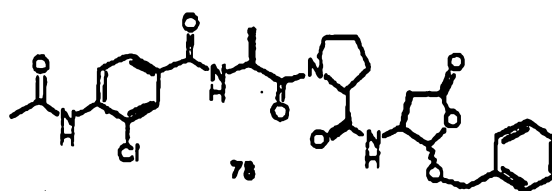


(2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)amida] de ácido [1-[2-(4-Metóxi-3,5-dimetil-benzoilamino)propionil]-pirrolidina-2-carboxílico (77) foi sintetizado a partir de 75 e ácido 3,5-dimetil-4-metóxi-benzóico de acordo com o procedimento usado para preparar 76 para fornecer o composto do título (1,18 g, 44% de rendimento). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 1,40 (m, 3H), 1,67-2,41 (m, 4H), 2,20 (s, 5H), 2,48 (ddd, 0,5H), 2,62 (dd, 0,5H), 2,78 (ddd, 0,5H), 3,04 (ddd, 0,5H), 3,62-3,94 (m, 3H), 3,72 (9,3H), 4,21-4,51 (m, 2H), 4,59-4,85 (m, 4H), 5,46 (s, 0,25H), 5,52 (s, 0,25H), 5,63 (d, 0,4H), 5,67 (d, 0,1H), 7,17-7,45 (m, 5H), 7,45-7,65 (m, 2H), HPLC Analítico (coluna de

Ciano) (mistura de 2 diastereômeros) 15,06, 15,39 min. LC-EM (ES⁺) m/e = 538 (M+H)

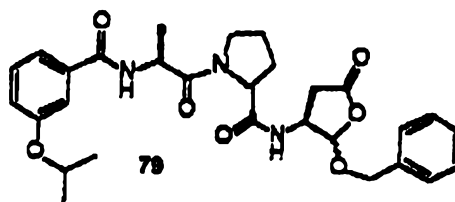
Preparação de ácido 4-Acetilamino-3-clorobenzóico

- 5 A uma solução de 4-amino-3-cloro-benzóico (10,0 g, 58,3 mmol) em THF anidro (100 ml) foi adicionado cloreto de acetila (20,7 ml, 291,1 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente por 48 hora. O solvente foi evaporado e o produto foi precipitado a partir de hexanos então foi filtrado e foi secp para dar um sólido branco (11,73 g, 94% de rendimento).
¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 2,28 (s, 3H), 7,92 (dd, 1H), 7,99-8,16 (m, 2H).
 10 HPLC analítico (coluna de ciano) 7,84 min.



(2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(4-acetilamino-3-cloro-benzoilamino)-propionila] pirrolidina-2-carboxílico (78).

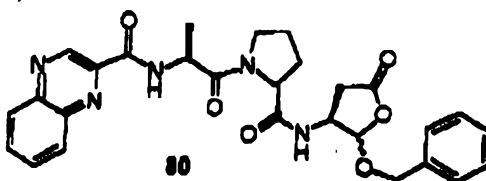
- Preparado a partir de 75 e ácido 4-acetilamino-3-cloro-benzóico de acordo com o procedimento usado para preparar 76 para fornecer o
 15 composto do título (146 mg, 19% de rendimento). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 1,25-1,52 (m, 3H), 1,68-2,38 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,41-2,88 (m, 1-5H), 2,96-3,10 (m, 0,5H), 2,96-3,10 (m, 0,5H), 3,43-3,79 (m, 1H), 3,80-3,96 (m, 1H), 4,25-5,00 (m, %H), 5,42-5,54 (m, 0,5H), 5,63-5,76 (m, 0,5H), 7,13-7,48 (m, 0,5H), 7,79-8,14 (m, 2,5H), 8,56-8,70 (m, 0,52). HPLC analítico
 20 co (coluna de ciano) (mistura de 2 diastereômeros) 8,64 min. LC-EM (ES⁺) m/e = 571,2 (M+H).



(2-benzilóxi-3-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(3-isopropóxi-benzoilamino)-propionil] pirrolidina-2-carboxílico (79).

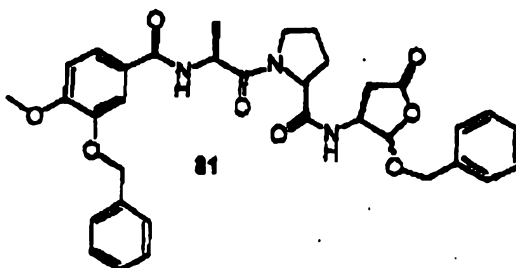
Preparado a partir de 75 e ácido 3-isopropoxibenzóico de acordo

com o procedimento usado para preparar 76 para fornecer o composto do título (120 mg, 58% de rendimento). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 1,27 (d, 5H), 1,33-1,52 (m, 3H), 1,69-2,31 (m, 4H), 2,49 (dd, 0,3H), 2,63 (dd, 0,7H), 2,78 (dd, 0,7H), 3,03 (dd, 0,3H), 3,43-3,73 (m, 1H), 3,78-3,94 (m, 1H), 4,27-4,47 (m, 2H), 4,47-4,87 (m, 4H), 5,47 (s, 0,7H), 5,53 (d, 0,3H), 5,64 (d, 0,8H), 5,72 (d, 0,2H), 6,98-7,12 (m, 1H), 7,19-7,47 (m, 9H). HPLC analítico (Coluna de ciano) (mistura de 2 diastereômeros) 14,54, 14,85 min. LC-EM (ES^+) $m/e = 538$ ($\text{M}+\text{R}$).



10 2-[2-(2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-ilcarbamoi)-pirrolidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil-amida de ácido quinoxalina-2-carboxílico (80).

Preparado a partir de 75 e ácido 2-quinoxalina carboxílico de acordo com o procedimento usado para preparar 76 para fornecer o composto do título (122 mg, 60% de rendimento). ^1H RMN (500 MHz, CD_3CD) δ 1,12-1,67 (m, 3H), 1,68-2,34 (m, 4H), 2,35-2,70 (m, 0,85H), 2,70-2,95 (m, 0,75H), 3,06 (dd, 0,4H), 3,41-3,49 (m, 2H), 4,18-5,03 (m, 6H), 5,47 (d, 0,5H), 5,55, (d, 2H), 5,67 (dd, 1H), 5,71 (dd, 0,3H), 7,03-7,53 (m, 5H), 7,80-8,06 (m, 2H), 8,06-8,34 (m, 2H), 9,43-9,48 (m, 1H). HPLC Analítico (coluna de ciano) (mistura de 2 diastereômeros) 9,06 min. LC-EM (ES^+) $M/e = 532,3$ ($\text{M}+\text{H}$).



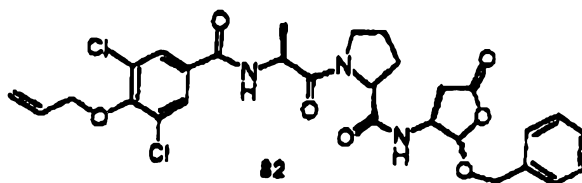
20 (2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(3-benzilóxi-4-metóxi-benzoilamino)-propionil] pirrolidina-2-carboxílico (81).

Preparado a partir de 75 e 3-benzilóxi-4-metóxi-benzóico de acordo com o procedimento usado para preparar 76 para fornecer o composto do título (142 Mg, 58% de rendimento). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 1,14

(d, 0,3H), 1,27-1,52 (m, 2,7H), 1,66-2,30 (m, 4H), 2,47 (dd, 0,4H), 2,59 (dd, 0,6H), 2,77 (dd, 0,6H), 3,02 (dd, 0,4H), 3,41-3,72 (m, 1H), 3,72-3,99 (m, 2H), 3,86 (6,3H), 4,29-4,86 (m, 5H), 4,99-5,15 (m, 2H), 5,45 (m, 0,5H), 5,65 (m, 1,2H), 6,98 (dd, 2H) 7,11-7,63 (m, 12H). HPLC Analítico (coluna de ciano) (mistura de 2 diastereômeros) 12,28, 12,44 min LC-EM (ES⁺) m/e = 616,3 (M+H).

Ácido 4-alilóxi-3,5-dimetil-benzóico.

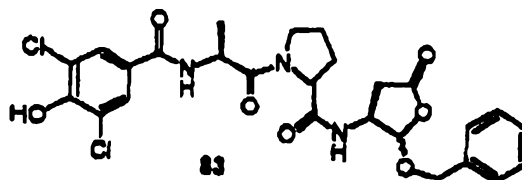
A Mistura de ácido 4-hidróxi-3,5-dimetil-benzóico (3,32 g, 20 mmoles), brometo de alila (7,26 g, 60 mmoles), cloreto de benziltriethylamônio (455 mg, 2 mmoles) e K₂CO₃ (6,9 g, 50 mmoles) em DMF (50 ml) foi agitada à temperatura ambiente por 16 horas. A mistura foi diluída com acetato de etila (200 ml), foi lavada com água, salmoura. A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, foi filtrada e foi evaporada em vácuo para dar 5,3 g do éster como um óleo. O éster foi submetido a refluxo com NaOH (5 g, 125 mmoles) em água/metanol (50 ml/50 ml) por 6 horas. A mistura foi evaporada em vácuo para remover metanol e a solução resultada foi diluída com água (200 ml), foi lavada com acetato de etila/hexano (30 ml/70 ml). A camada aquosa foi acidificada a 0°C com solução de HCl concentrada para pH 2. O precipitado resultado foi coletado por filtração e foi lavado com água, foi seco sobre alto vácuo para fornecer 3,86 g (rendimento de 94%) do composto do título. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 2,23 (s, 6H), 4,35-4,37 (m, 2H), 5,28-5,30 (m, H), 5,42-5,46 (m, H), 6,07-6,15 (m, H), 7,79 (s, 2H); tempo de retenção sobre HPLC analítico: 12,28 mins; LC-EM: m/z = 205 (M-H⁺).



(2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-2-il)-amida de ácido 1-[2-(4-alilóxi-3,5-dicloro-benzoilamino)-propionil]-pirrolidina-2-carboxílico (82).

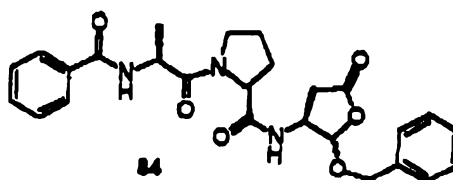
Preparado a partir de 75 e ácido 4-alilóxi-3,5-dicloro-benzóico de acordo com o procedimento usado para preparar 76 para fornecer o composto do título (208 mg, 47% de rendimento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃)

δ 1,05-1,58 (m, 3H), 1,68-3,21 (m, 7H), 3,39-3,90 (m, 3H), 4,05-5,01 (m, 6H), 5,22-5,62 (m, 3H), 6,04-6,25 (m, 1H), 6,94-7,63 (m, 8H). HPLC analítico (coluna de ciano) (mistura de 2 diastereômeros) 9,69, 9,89 min. LC-EM (ES^+) $m/e = 604,2$ ($M+H$).



5 (2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(3,5-dicloro-4-hidróxi-benzoilamino)-propionil] pirrolidina-2-carboxílico (83).

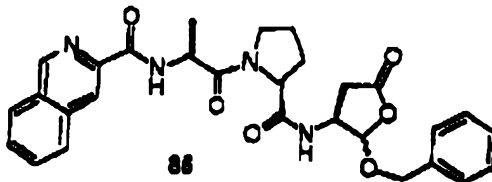
Uma amostra de 140 mg de 82 (0,23 mmol) foi dissolvida em CH_2Cl_2 , (4 ml) e foi tratada com DMBA (35,4 mg, 0,26 mmoles) e $Pd(PPh_3)_4$ (32 mg, 0,028 mmol). A solução foi agitada a $0^\circ C$ por 15 minutos, foi aquecida para à temperatura ambiente por 2 horas, então foi diluída com CH_2Cl_2 e foi lavada com água (2x) e salmoura. O solvente foi concentrado em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia flash sobre sílica gel usando-se MeOH/ CH_2Cl_2 (1/99 a 3/97) para dar o composto do título (93,2 mg, 71% de rendimento). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 1,16 (d, 0,25H), 1,28-1,49 (m, 2,75H), 1,63-2,33 (m, 4H), 2,48 (dd, 0,4H), 3,39-3,59 (m, 0,2H) 3,60-3,73 (m, 0,8H), 3,73-3,96 (m, 1H), 4,24-4,48 (m, 2H), 4,57-4,92 (m, 7H), 5,44 (s, 0,4H), 5,50 (d, 0,4H), 5,64 (d, 0,8H), 5,75 (d, 0,5H), 7,16-7,43 (m, 5H), 7,78-7,89 (m, 1,6H), 8,40-8,63 (m, 0,4H). HPLC analítico (coluna de ciano) (mistura de 2 diastereômeros) 11,57, 11,82 min. LC-EM (ES^+) $m/em = 564,1$ ($M+H$).



(2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 3-(2-benzoilamino-propionil)-pirrolidina-2-carboxílico (84).

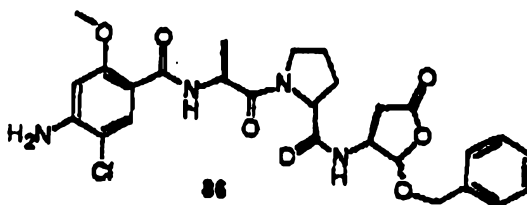
Preparado a partir de 75 e cloreto de benzoíla de acordo com o procedimento usado para preparar 76 para fornecer o composto do título como um óleo incolor (8 mg, 38% de rendimento). ^1H RMN (500 MHz,

CD₃OD) δ 1,35-2,54 (m, 3H), 1,72-2,30 (m, 4H), 2,42-2,70 (m, 1,3H), 2,74-2,84 (m, 0,5H), 3,03 (dd, 0,2H), 3,41-3,75 (m, 2H), 3,81-3,96 (m, 1H), 4,22-4,86 (m, 4H), 5,46 (s, 0,3H), 5,51-5,54 (m, 0,1H), 5,66 (d, 0,5H), 5,72 (d, 0,1H), 7,20-7,57 (m, 7H), 7,77-7,89 (m, 2H), 8,42-8,67 (m, 1H). HPLC analítico (coluna de ciano) (mistura de 2 diastereômeros) 15,23, 15,67 min.: LC-EM (ES⁺)(ES⁺) m/e = 481,2 (M+H).



{2-(2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-il}-2-imetil-2-oxo-etil}-amida de ácido isoquinolina-1-carboxílico (85).

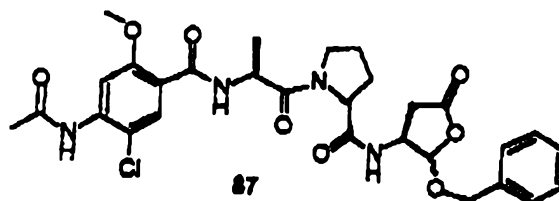
Preparado a partir de 75 e ácido 1-isoquinolinocarboxílico de acordo com o procedimento usado para preparar 76 para fornecer o composto do título (732 mg, 53% de rendimento). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 1,22-1,56 (m, 3H), 1,70-2,34 (m, 4H), 2,43-2,71 (m, 0,9H), 2,73-2,89 (m, 0,5H), 3,06 (ddd, 0,6H), 3,42-3,81 (m, 2H), 3,04-4,01 (m, 1H), 4,29-5,00 (m, 5H), 5,47 (d, 0,65H), 5,55 (s, 0,3H), 5,67 (d, 0,8H), 5,72 (d, 0,25H), 7,21-7,43 (m, 5H), 7,49-7,83 (m, 2,8H), 7,88-8,04 (m, 2,8H), 8,45-8,54 (m, 0,5H), 8,97-9,06 (m, 0,6H). HPLC analítico (mistura de 2 diastereômeros) 15,71, 16,04 min. LC-EM (ES⁺) m/e = 531,2 (M+H).



(2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(4-amino-5-cloro-2-metóxi)-benzoilamino) propionil]-pirrolidina-2-carboxílico (86).

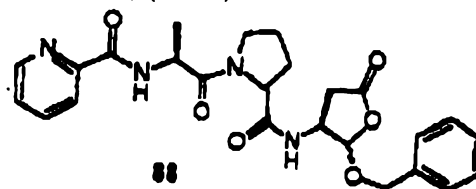
Preparado a partir de 75 e ácido 4-amino-5-cloro-2-metóxi-benzóico de acordo com o procedimento usado para 76 para fornecer o composto do título (330 mg, 61% de rendimento). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 1,22 (d, 0,25H), 1,29-1,50 (m, 0,75H), 1,68-2,36 (m, 4H), 2,38-2,99 (m, 1,5H), 2,94-3,34 (m, 0,5H), 3,37-3,96 (m, 6H), 4,27-4,98 (m, 6H), 5,44-5,50

(m, 0,4H), 5,53-5,56 (9, 0,1H), 5,60-5,75 (m, 0,5H), 6,50 (s, 1H), 7,17-7,45 (m, 4H), 7,73-7,90 (m, 1H), 8,49-8,70 (m, 1H). HPLC Analítico (coluna de ciano)(mistura de 2 diastereômeros) 26-39, 16,82 min. LC-NS (ES⁺) m/e = 559,2 (M+H).



5 (2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(4-acetilamino-3-cloro-2-metóxi-benzoilamino)propionil]-pirrolidina-2-carboxílico (87).

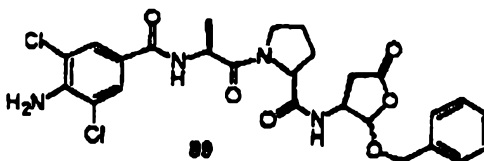
Preparado a partir de 73 e ácido 4-acetilamino-5-cloro-2-metóxi-benzóico de acordo com o procedimento usado por 76 para fornecer o composto do título (364 mg, 64% de rendimento) ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 1,20-1,27 (m, 0,25), 1,35-1,49 (m, 0,75H), 1,72-2,30 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,42-2,58 (m, 0,6H), 2,59-2,68 (m, 0,5H), 2,73-2,86 (m, 0,7H), 2,99-3,1: (m, 0,7H), 3,41-4,07 (m, 5H), 4,29-4,97 (m, 5H), 4,79-5,56 (m, 0,5H), 5,65-5,73 (m, 0,5H), 7,18-7,44 (m, 4,3H), 7,90-8,03 (m, 2H), 8,71-8,05 (m, 0,7H). H-PLC Analítico (coluna de ciano)(mistura de 2 diastereômeros) 15,61, 16,01 min. LC-EM (ES⁺) m/e = 601,1, (M+H).



2-{2-(2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-ilcarbamóil)-pirrolidin-1-il}-1-metil-2-oxo-etil}-amida de ácido piridina-2-carboxílico (88).

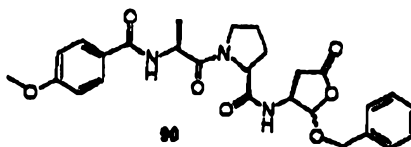
Preparado a partir de 75 e ácido piridina-2-carboxílico de acordo com o procedimento usado por 76 para fornecer o composto do título (233 mg, 42% de rendimento), ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 1,30-1,59 (m, 3H), 1,68-2,36 (m, 4H), 2,39-2,57 (m, 0,6H), 2,57-2,69 (m, 0,35H), 2,71-2,87 (m, 0,4H), 3,05 (dd, 0,65H), 3,39-3,93 (m, 3H), 4,24-4,99 (m, 5H), 5,49-5,55 (m, 0,8H), 5,63-5,77 (m, 1,2H), 7,17-7,46 (m, 5H), 7,49-7,60 (m, 1H), 7,89-7,99 (m, 1H), 8,03-8,12 (m, 1H), 8,58-8,67 (m, 1H). HPLC Analítico (coluna de

ciano)(mistura de 2 diastereômeros) 8,63 min. LC-EM
(ES⁺) m/e = 481,3 (M+H).



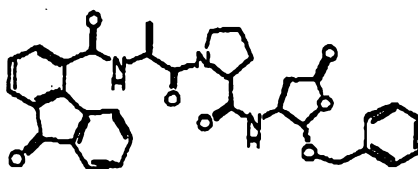
(2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido [1-[2-(4-amino-3,5-dicloro-benzoilamino)-propionil]pirrolidina-2-carboxílico (89).

- 5 Preparado a partir de 75 e ácido 3,5-dicloro-4-aminobenzóico de acordo com o procedimento usado por 76 para fornecer o composto de título (162 mg, 70% de rendimento). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 1,21-1,58 (m, 3H), 1,56-2,37 (m, 4H), 2,37-3,13 (m, 2H), 3,43-3,74 (m, 1,5H), 3,77-3,94 (m, 1H), 4,28-4,51 (m, 1,5H), 4,50-5,01 (m, 3H), 5,41-5,77 (m, 1H),
10 7,15-7,49 (m, 5H), 7,66-7,88 (m, 2H). HPLC Analítico (coluna de ciano) (mistura de 2 diastereômeros) 8,361 min. LC-EM (ES⁺) m/e = 563,2 (M+H).



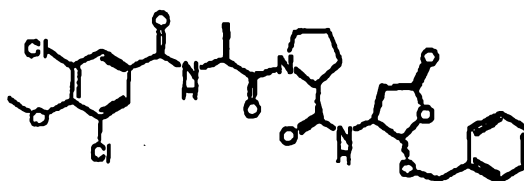
(2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(4-metóxi-benzoilamino)-propionil]-piridina-2-carboxílico (90).

- 15 Preparado a partir de 75 e cloreto de 4-metóxi-benzoíla de acordo com o procedimento usado por 76 para fornecer o composto do título (404 mg, 50%). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 1,19 (d, O,3H), 1,29-1,58 (m, 2,7H), 1,58-2,38 (m, 4H), 2,43-2,69 (m, 1H), 2,74-2,66 (m, 0,6H), 2,99-3,11 (m, 0,4H), 3,39-3,75 (m, 1,5H), 3,77-3,94 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,29-4,94 (m, 4,5H), 5,45-5,55 (m, 4,5H), 5,63-5,71 (m, 0,5H), 5,73 (d, 0,1H), 6,85-7,09 (m,
20 2H), 7,19-7,44 (m, 4H), 7,73-7,92 (m, 2H), 8,26-8,44 (m, 1H). HPLC analítico (coluna de ciano) (mistura de 2 diastereômeros). LC-EM (ES⁺) m/e = 510,2



(2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-{2-[(9-oxo-9H-fluoreno-4-carbonil)-amino]-propionil}pirrolidina-2-carboxílico (91).

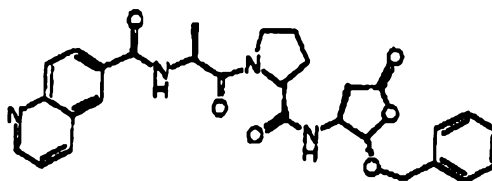
Preparado a partir de 75 e ácido 9-oxo-9H-fluoreno-carboxílico de acordo com o procedimento usado para 76 para fornecer o composto do título (403 mg, 44% de rendimento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,38-1,59 (m, 3H), 2,75-2,37 (71, 4H), 2,43-2,59 (m, 0,65H), 2,59-2,72 (m, 0,35H), 2,79-2,89 (m, 0,35H), 3,01-3,11 (m, 0,65H), 3,68-3,86 (m, 1H), 3,92-4,09 (m, 2H), 4,35-5,03 (m, 7H), 5,42-5,90 (m, 1H), 7,06-8,00 (m, 12H). HPLC analítico (coluna de ciano) (mistura de 2 diastereômeros) 12,30 min. LC-EM (ES⁺) m/e = 582,1 (M+H).



91

(2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(3,5-dicloro-4-metóxi-benzoilamino)-propionil] pirrolidina-2-carboxílico (92).

Preparado a partir de 75 e ácido 3,5-dicloro-4-metóxi-benzóico de acordo com o procedimento usado por 76 para fornecer o composto do título (394 mg, 46% de rendimento), ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 1,17 (d, 0,25H), 1,28-1,53 (m, 2,75H), 1,64-2,33 (m, 4H), 2,39-2,94 (m, 1,5H), 2,94-3,12 (m, 0,5H), 3,41-3,74 (m, 2H), 3,74-4,00 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 4,26-5,02 (m, 5H), 5,42-5,82 (m, 1H), 7,08 (d, 0,4H), (m, 0,5H), 7,21-7,43 (m, 4,6H), 7,53-7,69 (m, 0,8H), 7,85-7,97 (m, 1,2H). HPLC Analítico (coluna de ciano)(mistura de 2 diastereômeros) 10,79 min. LC-EM (ES⁺) m/e = 578,2 (M+H).



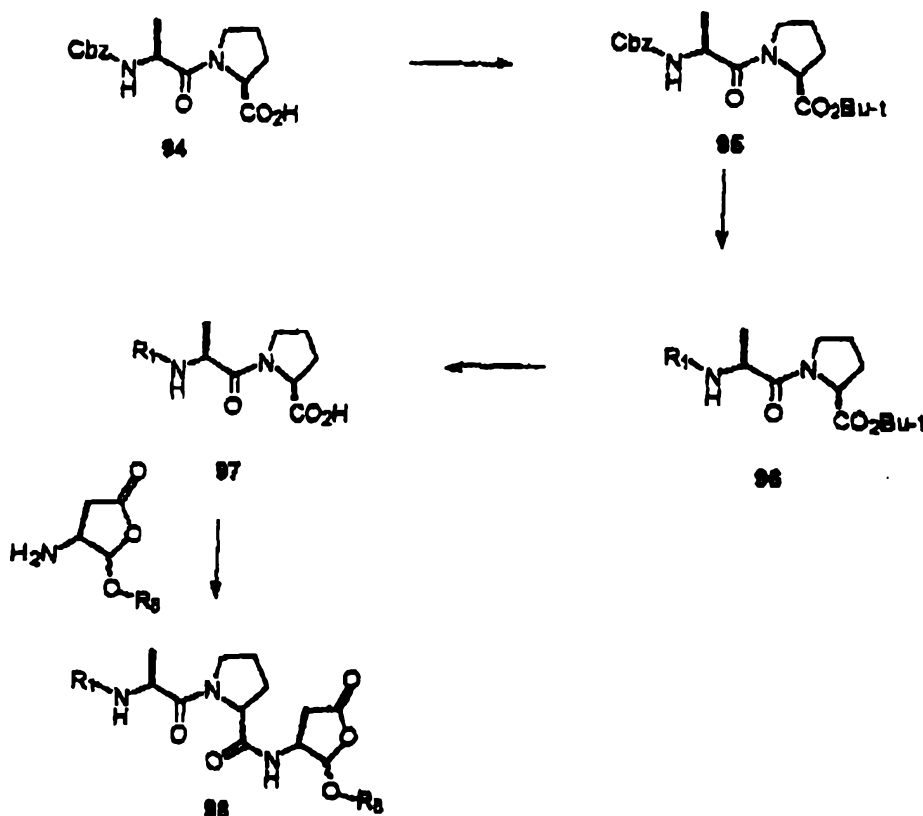
92

{2-(2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-ilcarbomoil)-pirrolidin-1-il}-1-metil-2-oxo-etil}-amida de ácido quinolino-6-carboxílico (93).

Preparado a partir de 75 e ácido 6-quinolinocarboxílico de acordo com o procedimento usado para 76 para fornecer o composto do título (344 mg, 71% de rendimento). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 1,11-1,58 (m, 3H), 1,69-2,40 (m, 4H), 2,42-3,15 (m, 2H), 3,80-4,01 (m, 1H), 4,29-4,99 (m, 5H), 5,44-5,54 (m, 0,1H), 5,63-5,73 (d, 0,4H), 5,73-5,79 (d, 0,1H), 8,13-8,25 (m, 1H), 8,40-8,56 (m, 2H), 8,88-8,99 (m, 1H).

HPLC Analítico (coluna de ciano) (mistura de 2 diastereômeros) 10,27, 10,50 min. LC-EM (ES^+) $m/e = 531,2$ ($\text{M}+\text{H}$).

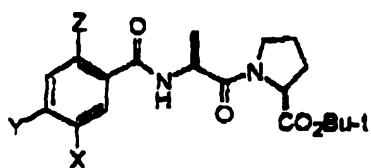
Esquema XVII



Éster de terc-butila de ácido 1-(2-Benziloxicarbonilamino-propionil)-pirrolidina-2-carboxílico (95).

Preparado de acordo com o método descrito em Pierre Chevallet, Patrick Garrouste, Barbara Malawaska & Jean Martinez in Tetrahedron Letters, Vol. 34, pág. 7409-7412 (1993). A mistura de Cbz-ala-pro-OH (10,0 g, 31,2 mmoles), brometo de terc-butila (180 g, 1,31 moles), cloreto de ben-

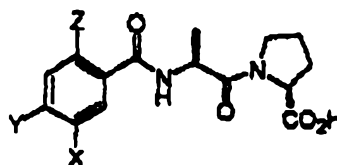
ziltrietilamônio (7,11 g, 31,2 mmoles) e K_2CO_3 (180 g, 1,30 moles) em N,N-dimetilacetamida (DMA) (225 ml) foi agitada a 55°C por 24 horas. A mistura de reação foi resfriada para à temperatura ambiente e foi diluída com um litro de água gelada, foi extraída com acetato de etila (200 ml x 3). A cama-
 5 da orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 anidro, foi filtrada e foi evaporada em vácuo para dar 14 g de óleo, que foi purificada por cromatografia flash usando-se hexano/acetato de etila (95/5 a 50/50) para fornecer 11,73 g (rendimento de 99,7%) do composto do título como um óleo cloro. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$); δ 1,25-1,50 (m, 12H), 1,85-2,25 (m, 4H), 3,42-3,70 (m, 2H),
 10 4,25-4,57 (m, 2H), 5,07-5,11 (m, 2H), 5,69 (d, H), 7,28-7,38 (m, 5H); tempo de retenção sobre HPLC analítico; 11,07 min; LC-EM: m/z = 377 ($M+H^+$).



96a, X=Cl, Y=NH₂, Z=H

96b, X=Cl, Y=AcNH, Z=H

96c, X=Cl, Y=AcNH, Z=CH₃O



97a, X=Cl, Y=NH₂, Z=H

97b, X=Cl, Y=AcNH, Z=H

97c, X=Cl, Y=AcNH, Z=CH₃O

Terc-butil éster de ácido 1-[2-(4-amino-3-cloro-benzoilamino)propionil] pirrolidina-2-carboxílico

A uma solução de **95** (10,50 g, 21,9 mmoles) em MeOH (100 ml)
 15 foi adicionada uma suspensão de Pd/C a 10% (5,00 g) em EtOAc (50 ml). A mistura foi agitada sob H₂ por 48 horas, foi filtrada através de celite e o solvente foi evaporado para fornecer um sólido ceroso. Esta foi dissolvida em CH₂Cl₂ (100 ml) e DMF (50 ml) e a solução foi resfriada para 0°C. Ácido 4-amino-3-clorobenzóico (5,82 g, 27,2 mmoles). DIEA (14,58 ml, 93,7 mmo-
 20 les), HOBT (0,77 g, 27,9 mmoles) e EDC (6,68 g, 34,8 mmoles) foram adicionados e a solução foi agitada a 0°C por 15 mins então à temperatura ambiente por 24 horas. A mistura de reação foi diluída com MAO, foi lavada com NaHS(O)₄ (2x), NaHCO₃ a 10% (2x) e salmoura então foi seca sobre MgSO₄, foi filtrada e foi evaporada. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna flash, usando-se CH₂Cl₂/MeOH (99/1 a 97/3%) para fornecer o composto do título como um sólido branco (7,75 g, 70% de rendi-
 25

mento). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 1,27-1,67 (m, 12H), 1,82-2,3,4 (m, 4H), 3,48-3,85 (m, 2H), 4,26-4,53 (m, 3H), 4,81-4,98 (m, 3H), 6,71 (d, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H). HPLC Analítico 10,83 min. LC-EM (ES^+) $m/e = 396,3$ (MH^+).

5 Ácido 2-[2-(4-amino-3-cloro-benzoilamino)propionil]-1-pirrolidina-2-carboxílico (97a).

Preparado a partir de 96a por tratamento com TFA/ CH_2Cl_2 . Depois da reação completa, o solvente é removido em vácuo e o resíduo é repetidamente concentrado a partir de tolueno. O resíduo resultante foi seco sob vácuo até um peso constante.

10 Éster de terc-butila de ácido 1-[2-(4-acetilamino-3-cloro-benzoilamino)-propionil]pirrolidina-2-carboxílico (96b).

Preparado a partir de 95 e ácido 4-acetilamino-3-clorobenzóico de acordo com o método usado para 96a para fornecer o composto do título como um sólido branco (9,18 g, 77% de rendimento). ^1H RMN (100 MHz, CD_3OD) δ 1,30-1,62 (m, 12H), 1,85-2,26 (m, 3H), 2,16-2,44 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 3,47-3,83 (m, 2H), 4,34-4,64 (m, 1H), 4,89 (m, 1H), 7,27-7,3,9 (m, 1H), 7,59-7,71 (m, 2H), 7,83-7,97 (m, 1H), 8,47 (d, 1H), HPLC Analítico 9,43 min.

20 Ácido 1-[2-(4-Acetilamino-3-cloro-benzoilamino)-Propionil]pirrolidina-2-carboxílico (97b).

Preparado a partir de 96b por tratamento com TFA/ CH_2Cl_2 . Depois da reação completa, o solvente é removido em vácuo e o resíduo é repetidamente concentrado a partir de tolueno. O resíduo resultante foi seco sob vácuo até um peso constante.

25 Ácido 4-acetilamino-5-cloro-2-metóxi-benzóico.

Éster de metila de ácido 4-acetilamino-5-cloro-2-metóxi-benzóico (2,09 g, 8,11 mmoles) foi dissolvido em MeOH (110 ml) e solução de LiOH (25,48 mmoles em 30 ml, 1:1 MeOH: H_2O) foi adicionado e a solução foi agitada à temperatura ambiente por 6 horas. O solvente foi concentrado em vácuo, EtOAc foi adicionado e a fase orgânica foi lavada com HCl a 0,5 N então foi extraída com NaHCO_3 saturado (2x). A fase aquosa foi acidificada com HCl a 12 N para pH 1 e o precipitado resultante foi extraído para dentro

de CH_2Cl_2 . Os extratos combinados foram secos sobre Na_2SO_4 anidro, foram filtrados e foram evaporados para dar o composto do título como um sólido branco (0,933 g, 50% de rendimento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 2,31 (s, 3H), 4,10 (s, 3H), 7,78-7,92 (br s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,45 (s, 1H).

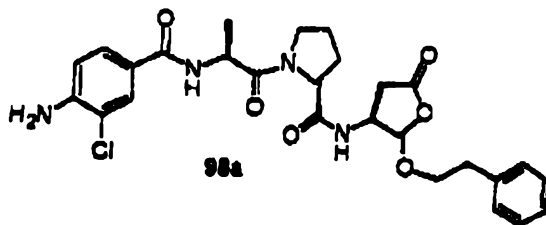
5 HPLC analítico 5,62 min.

Éster de terc-butila de ácido 1-[2-(4-acetilamino-5-cloro-2-metóxi-benzoilamino)-propionil]-pirrolidina-2-carboxílico (96c).

A uma solução de 95 (1,534 g, 4,07 mmoles) em MeOH (40 ml) foi adicionado Pd/C a 10% (650 mg) e a mistura foi agitada sob H_2 por 2 horas. A suspensão foi filtrada através de celite e foi evaporada para dar um óleo amarelo. Esta foi deixada reagir com ácido 4-acetil-5-cloro-2-metóxi-benzóico seguindo o procedimento usado para a preparação de 96a para dar o composto do título (497 mg, 52% de rendimento), ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 1,46 (d, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,80-2,01 (m, 3H), 2,19-2,40 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 3,58-3,72 (m, 1H), 3,79-3,89 (m, 1H), 3,99-4,09 (s, 3H), 4,31-4,45 (s, 1H), 4,78-4,95 (m, 1H), 7,89-8,10 (m, 2H). HPLC 11,31 min.

Ácido 1-[2-(4-acetilamino-5-cloro-2-metóxi-benzoilamino)-propionil]-pirrolidina-2-carboxílico (97c).

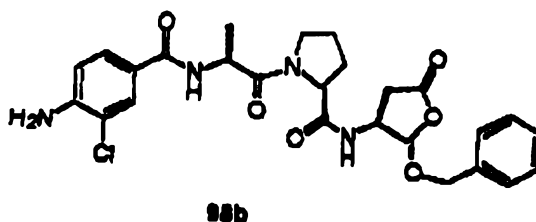
Preparado a partir de 96c por tratamento com TFA/ CH_2Cl_2 . Depois da reação completa, o solvente é removido em vácuo e o resíduo repentinamente foi concentrado a partir de tolueno. O resíduo resultante foi seca sob vácuo até um peso constante



(5-oxo-2-fenetilóxi-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(4-amino-3-cloro-benzoilamino)-propionil] pirrolidina-2-carboxílico (98a).

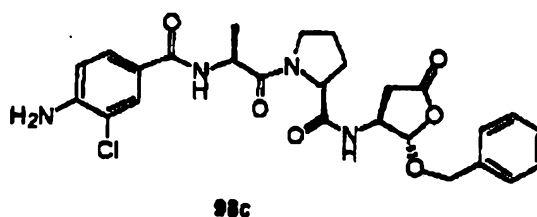
A uma solução de éster de alila de ácido (5-oxo-2-fenetilóxi-tetraidrofuran-3-il)-carbâmico (194 mg, 0,54 mmol) (preparada como descrita para (40) usando-se álcool de fenetila) em CH_2Cl_2 anidro (5 ml) a 0°C foram adicionados DMBA (196 mg, 1,26 mmoles) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (32 mg, 0,03 mmol).

A solução foi agitada por 15 min e uma solução de 97a (preparada a partir de 96a por tratamento com TFA em CH₂Cl₂) (166 mg, 0,49 mmol) e DIEA (680 µl, 3,90 mmoles) em CH₂Cl₂ (2 ml) foi adicionada seguido por HOBT (98 mg, 0,73 mmol) e EDC (122 mg, 0,63 mmol). A solução foi agitada a 0 °C por 15 min então à temperatura ambiente por 18 horas. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi dissolvido em EtOAc então foi lavado com NaHSO₄ a 0,5 N (2x), NaHCO₃ saturado (2x) e salmoura. Seco sobre Na₂SO₄ andiro e foi evaporado para dar um sólido laranja que foi purificado por cromatografia de coluna flash, usando-se CH₂Cl₂/MeOH (99/1 a 97/3%) para fornecer o composto do título como um sólido branco (190 mg, 73% de rendimento). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD), δ 1,29 (d, 0,6H), 1,41 (d, 2,4H), 1,78 (m, 1H), 2,08 (m, 3H), 2,56 (m, 1H), 2,77 (dd, 1H), 2,94 (t, 2H), 3,53 (m, 0,3H), 3,67 (m, 0,8H), 3,85 (m, 2H), 3,96-4,08 (m, 1H), 4,40 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 4,67-4,79 (m, 1H), 5,57 (d, 0,7H), 5,60 (d, 0,3H), 6,78 (dd, 1H), 7,21 (m, 5H), 7,58 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 8,26 (d, 1H). HPLC Analítico 14,52 min. LC-EM (ES⁺) m/e = 543,2 (MH⁺).



(2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-azida de ácido 1-[2-(4-amino-3-cloro-benzoilamino)-propionil] pirrolidina-2-carboxílico (98b).

Foi preparado a partir do syn diastereômero de éster de alila de ácido (2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-carbâmico (40) e 97a após o método usado para 98a. O composto do título foi isolado como um sólido amarelo pálido (720 mg, 51% de rendimento), ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 1,16 (d, 0,5H), 1,40 (d, 2,59), 1,64-2,25 (m, 4H), 2,61 (dd, 1H), 2,79 (dd, 1H), 3,37-3,59 (m, 1H), 3,59-3,74 (m, 1H), 3,77-3,92 (m, 1H), 4,29-4,47 (m, 1H), 4,47-5,02 (m, 4H), 5,48 (s, 0,5H), 5,66 (d, 1H), 5,68 (d, 0,5H), 6,79 (d, 1H), 7,11-7,52 (m, 5H), 7,48-7,62 (m, 1H), 7,68-7,83 (m, 1H). HPLC Analítico 15,98 min. LC-EM (BS⁺) m/e = 529,2 (MH⁺).

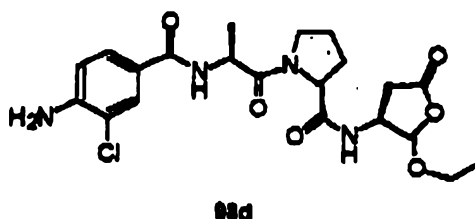


(2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(4-amino-3-cloro-benzoilamino)-propionil] pirrolidina-2-carboxílico (98c).

Preparado a partir do éster de alila de ácido anti-(2-benzilóxi-5-oxo-tetraidrofuran-3-il)-carbâmico (40) e 97a após o método usado para 98a.

- 5 O composto do título foi isolado como um sólido branco (186,6 mg, 46% de rendimento).

¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 1,30-1,52 (m, 3H), 1,76-2,33 (m, 4H), 2,41-2,59 (m, 1H), 2,90 (dd, 0,15H), 3,04 (dd, 0,85H), 3,44-3,75 (m, 1,5H), 3,82-3,95 (m, 1H), 4,27-4,42 (m, 2H), 4,42-4,56 (m, 0,5H), 4,56-4,86 (m, 4H),
 10 5,42-5,56 (m, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,21-7,42 (m, 4,6H), 7,54-7,63 (m, 1,4H), 7,76-7,83 (m, 0,65H), 8,60-8,68 (m, 0,35H). HPLC analítico 15,19 min. LC-EM (ES⁺) m/e = 529,3 (MH⁺).



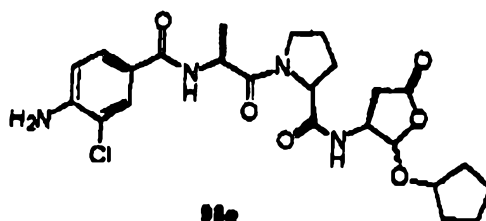
éster de alila de ácido 2-(etóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-carbâmico.

- Preparado a partir de éster de terc-butila de ácido 2-aliloxicar-
 15 bonilamino-4-hidróxi-butírico como descrito para (40) usando-se etanol. Cromatografia usando-se hexano/acetato de etila (95/5 a 80/20) deu 0,94 g de éster de alila de ácido anti-2-(etóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-carbâmico (R_f superior), 1,96 g de syn diastereômero (R_f inferior) e 8,08 g da mistura dos diastereômeros (rendimetno global total 60%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃)
 20 por o antidiastereômero. δ 1,13-1,31 (m, 3H), 2,31-2,45 (m, 1H), 2,92-1,08 (m, 1H), 3,52-3,72 (m, 1H), 3,78-3,92 (m, 1H), 4,10-4,25 (m, 1H), 4,45-4,70 (m, 2H), 5,00 (bs, 1H), 5,12-5,45 (m, 3H), 5,80-5,95 (m, 1H); para syn diastereômero 1,23-1,35 (m, 3H), 2,38-2,50 (m, 1H), 2,75-2,92 (m, 1H), 3,60-

3,73 (m, 1H), 3,82-3,95 (m, 2H), 4,40-4,70 (m, 3H), 5,20-5,52 (m, 4H), 5,80-3,94 (m, 1H); LC-EM: $m/z = 230 (M+H^+)$ para ambos os diastereômeros.

(2-etóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(4-amino-3-cloro-benzoilamino)-propionil] pirrolidina-2-carboxílico (98d).

- 5 Preparado a partir de éster de alila de ácido (2-etóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)carbâmico e 97a após o método usado para 98a. O composto do título foi isolado como um sólido branco (175 mg, 77% de rendimento). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 1,13 (t, 0,5H) 1,23 (7, 2,5H), 1,36 (d, 0,5H), 1,44 (d, 2,5H), 1,75-2,38 (m, 4H), 2,56 (dd, 1H), 2,76 (dd, 1H), 3,45-10 3,97 (m, 5H), 4,47 (dd, 1H), 4,59-4,67 (m, 1H), 4,74 (q, 1H) 5,55 (d, 0,2H), 5,56 (d, 0,8H), 6,75-6,82 (m, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,77 (d, 1J), 8,39 (d, 1H). HPLC analítico 8,17 min. LC-EM (ES^+) $m/e = 467,4 (MH^+)$.

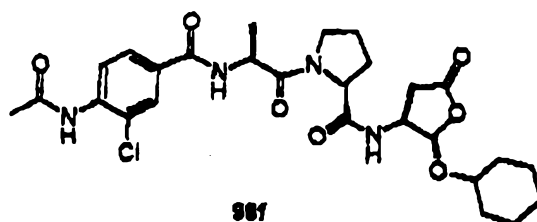


Éster de alila de ácido (2-ciclopentilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-carbâmico

- 15 Preparado a partir de éster de terc-butila de ácido 3-aliloxicarbonilamino-4-hidróxi-butírico como descrito para 40 usando-se ciclopentanol para fornecer o composto do título como uma mistura de diastereômeros. Cromatografia de coluna flash usando-se hexanos/EtOAc 90/10 a 80/20) forneceu o syn diastereômero do composto do título: syn diastereômero ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1,5-2,0 (m, 8H), 2,45 (dd, 1H), 2,81 (dd, 0,9H), 3,0 20 (dd, 0,1H), 4,32 (m, 1H), 4,59 (m, 4H), 5,23 (m, 1H), 5,32 (m, 1H), 5,45 (s, 0,1H), 5,51 (s, 0,9H), 5,92 (m, 1H) ppm; antidiastereômero ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1,50 (m, 2H), 1,67 (m, 6H), 2,36 (d, 1H), 2,8 (dd, 0,08H), 2,96 (dd, 0,92H), 4,13 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,55 (br, 2H), 5,20 (d, 1H), 5,30 (m, 2H), 5,43 (s, 0,92H), 5,5 (d, 0,08H), 5,89 (s, 1H) ppm.
- 25 (2-ciclopentilóxi-5-oxo- tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(4-amino-3-cloro-benzoilamino)-propionil] pirrolidina-2-carboxílico (98e).

Preparado a partir de éster de alila de ácido (2-ciclopentilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-carbâmico e 97a após o método usado para 98a pa-

ra dar o composto do título (280 mg, 51% de rendimento), ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 1,38 (d, 0,5H), 1,44 (d, 2,5H), 1,49-2,35 (m, 12H), 2,47 (dd, 0,7H), 2,66 (dd, 0,3H), 2,75 (dd, 0,3H), 2,81-2,98 (m, 0,1H), 2,97 (dd, 0,6H), 3,47-3,76 (m, 0,2H), 3,82-3,96 (m, 1H), 4,10-4,40 (m, 2H), 4,40-4,46 (m, 1H), 5,44 (d, 0,5H), 5,50 (d, 0,2H), 5,65 (d, 0,3H), 6,79 (d, 1H), 7,54-7,64 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,21-8,31 (m, 1H). HPLC analítico 15,02, 15,34 min. LC-EM (ES^+) $m/e = 507,3$ (MH^+).

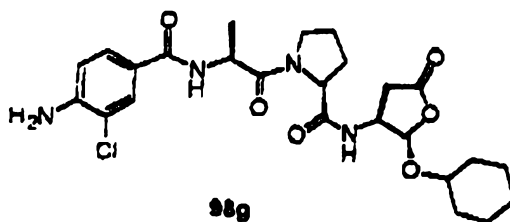


Éster de alila de ácido[2-cicloexil-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-carbâmico.

Preparado a partir de éster de terc-butila de ácido 3-aliloxicarbo-
nilamino-4-hidróxi-butírico como descrito para 40 usando-se cicloexanol para
fornecer o composto do título como uma mistura de diastereômeros (óleo a-
marelo pálido) (4,62 g, 85% de rendimento). Cromatografia de coluna flash
usando-se hexanos/EtOAC (90/10 a 80/20) deu 394 mg (74% de rendimen-
to) do syn diastereômero do composto do título. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ
1,11-2,09 (m, 10H), 2,35-2,91 (dd, 1H), 2,72-2,98 (dd, 1H), 3,60-3,63 (m,
1H), 4,32-4,72 (m, 3H), 5,06-5,43 (m, 2H), 5,60 (d, 1H), 5,82-6,03 (m, 1H).

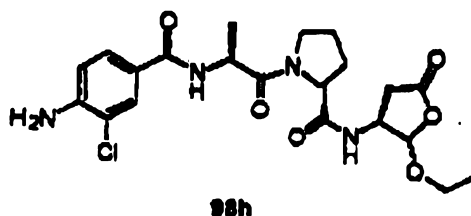
(2-cicloexilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(4-Acetilamino-3-cloro-benzoilamino)-propionil]pirrolidina-2-carboxílico (98f).

Preparado a partir de éster de alila de ácido syn-(2-cicloexilóxi-5-
oxo-tetraidro-furan-3-il)-carbâmico e 97b após o método usado para 98a pa-
ra dar o composto do título (121 mg, 33% de rendimento). ^1H RMN (500
MHz, CD_3OD) δ 1,06-1,61 (m, 9H), 1,61-2,37 (m, 7H), 2,22 (s, 3H), 2,52-2,81
(m, 2H), 3,49-3,78 (m, 2H), 3,84-3,97 (m, 1H), 4,42-4,57 (m, 1H), 4,57-4,69
(m, 1H), 5,67-5,81 (m, 1H), 7,72-7,89 (m, 1H), 7,89-8,12 (m, 2H). HPLC ana-
lítico 9,84 min. LC-EM (ES^+) $m/e = 563,3$ (MH^+).



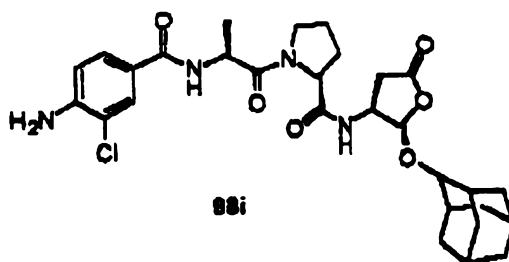
(2-cicloexilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(4-amino-3-cloro-benzoilamino)-propionila]pirrolidina-2-carboxílico (98g).

Preparado a partir de éster de alila de ácido syn-(2-cicloexilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-carbâmico e 97a após o método usado para 98a para dar o composto do título (153 mg, 47% de rendimento). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 1,06-2,38 (m, 14H), 1,42 (d, 3H), 2,50-2,66 (m, 1H), 2,69-2,82 (dd, 1H), 3,06-3,75 (m, 2H), 3,80-3,94 (m, 1H), 4,40-4,52 (m, 1H), 4,57-4,65 (m, 1H), 4,70-4,80 (m, 1H), 4,72 (d, 1H), 6,71 (m, 1H), 7,50-7,63 (m, 1H), 7,78 (d, 0,6H), 8,42 (d, 0,4H). HPLC Analítico 10,30 min. LC-EM (ES⁺) m/e = 521,2 (MH⁺).



(2-etóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)amida de ácido 1-[2-(4-amino-3-cloro-benzoilamino)-propionil]-pirrolidina-2-carboxílico (98h)

Preparado a partir de éster de alila de ácido (2-etóxi-5-oxo-tetraidro-furan-1-il)carbâmico e 97a após o método usado para 98a. O composto do título foi isolado como um sólido branco (195 mg, 82% de rendimento). ¹H RMN (50° MHz, CD₃OD) δ 1,32-1,55 (m, 3H), 1,58-1,77 (m, 3H), 1,96-2,54 (m, 4H), 2,68-2,76 (d, 0,3H), 2,79-2,89 (m, 0,7H), 2,96-3,10 (m, 0,7H), 3,18-3,27 (dd, 0,3H), 3,72-4,18 (m, 4H), 4,46-5,12 (m, 3H), 5,60 (s, 0,4H), 5,74-5,84 (m, 0,6H), 7,03 (d, 0,8H), 7,75-7,86 (m, 1H), 8,01 (d, 0,7H), 8,35 (d, 0,3H), 8,74 (d, 0,2H). HPLC Analítico 8,31 min. LC-EM (ES⁺) m/e = 467,3 (MH⁺).

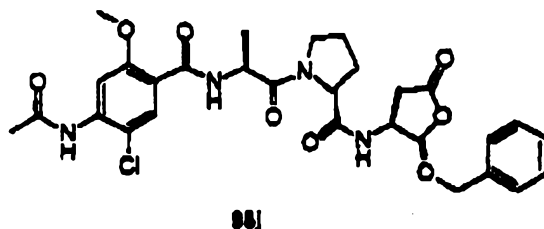


Éster de alila de ácido [5-oxo-2-(triciclo[3.3.1.1^{0,0}]dec-2-ilóxi)-tetraidro-furan-3-il]-carbâmico.

Preparado a partir de éster de terc-butila de ácido 3-aliloxicarbo-
nilamino-4-hidróxi-butírico como descrito para 40 usando-se 2-adamantanol
5 (6,21 g, 5 equivalentes) para fornecer o composto do título como um óleo
amarelo pálido (1,52 g, 61% de rendimento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ
1,38-2,22 (m, 14H), 2,40 (d, 0,2H), 2,53 (dd, 0,7H), 2,87 (dd, 0,7H), 2,87 (dd,
0,8H), 3,00-3,12 (m, 0,3H), 8,84-3,97 (m, 1H), 4,40- 4,71 (m, 3H), 5,18-5,44
(m, 2H), 5,53-5,69 (m, 1H), 5,82-6,02 (m, 1H).

10 [5-oxo-2-(triciclo [3.3.1.1^{0,0}]dec-2-ilóxi)-tetraidro-furan-3-il]amida de ácido 1-
[2-(4-amino-3-cloro-benzoilamino)-propionil]-pirrolidina-2-carboxílico (98i).

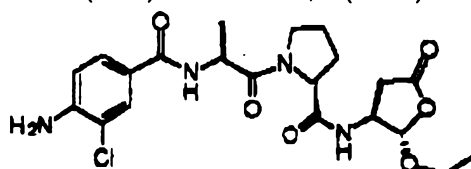
Preparado a partir de éster de alila de ácido [5-oxo-2-(triciclo
[3.3.1.1^{0,0}]dec-2-ilóxi)-tetraidro-furan-3-il]-carbâmico e 97a após o método
usado para 98a. O composto do título foi isolado como um sólido branco (76
15 mg, 13% de rendimento): ¹H RMN (500 MHz, CD₃CD) δ 1,38-2,22 (m, 14H),
2,40 (d, 0,2H), 2,53 (dd, 0,7H), 2,87 (dd, 0,8H), 3,00-3,12 (m, 0,3H), 3,84-
3,97 (m, 1H), 4,40-4,71 (m, 3H), 5,18-5,44 (m, 2H), 5,53-5,69 (m, 1H), 5,82-
6,02 (m, 1H). HPLC analítico 11,89 min. LC-EM (ES⁺) m/e = 573,2 (MH⁺).



20 (2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(4-acetilamino-5-
cloro-2-metóxi-benzoilamino) propionil]-pirrolidina-2-carboxílico (98j).

Preparado a partir de éster de terc-butila de ácido syn-{2-[2-(2-
benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil}-

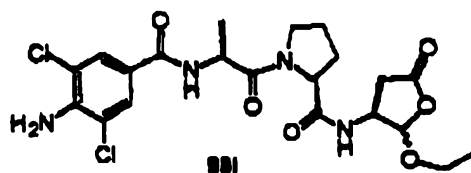
carbâmico e 97c após o procedimento usado para 98a para fornecer o composto do título (222 mg, 82% de rendimento). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 1,23 (d, 0,6H), 1,42 (d, 2,4H), 1,72-2,27 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,63 (dd, 1H), 2,77-2,88 (m, 1H), 3,43-3,52 (m, 0,5H), 3,56-3,71 (m, 1,5H), 3,74-3,85 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 4,38-4,50 (m, 1,5H), 4,51-4,92 (m, 4,5H), 5,63-5,76 (m, 1H), 7,23-7,40 (m, 5H), 7,97 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,69-8,80 (m, 1H) HPLC analítico 11,63 min. LC-EM (ES^+) $m/e = 601,2$ (MH^+).



98k

Síntese de (2-etóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(4-amino-3-cloro-benzoilamino)-propionil]-pirrolidina-2-carboxílico (98k).

Preparado a partir de éster de alila de ácido anti-(2-etóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-carbâmico e 97a após o método usado para 98a para fornecer 175 mg do composto do título (59%). ^1H RMN 1:1 (500 MHz, $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$) δ 1,10-1,28 (m, 3H), 1,42 (d, 0,6H), 1,46 (d, 2,4H), 1,75-2,45 (m, 4H), 2,45-2,70 (m, 1H), 2,80-3,05 (m, 1H), 3,50-3,95 (m, 4H), 4,20-4,75 (m, 3H), 4,75-4,90 (m, 1H), 5,32 (s, 0,8H), 5,38 (s, 0,2H), 6,80 (d, 1H), 7,55-7,84 (m, 2H). HPLC analítico 10,47 min. LC-EM (ES^+): $m/e = 467,3$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

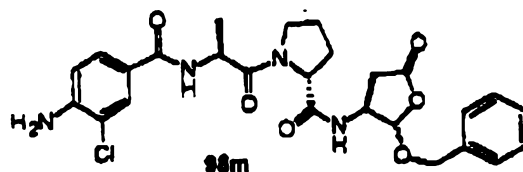


98l

Síntese de (2-etóxi-5-oxo-tetraidro-furar-3-il)-amida de ácido 1-[2-(4-amino-3,5-dicloro-benzoilamino)propionil]-pirrolidina-2-carboxílico (98l)

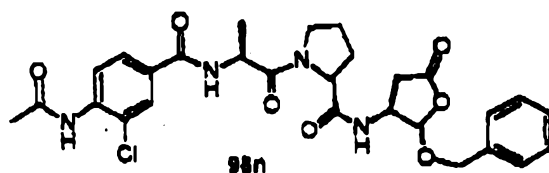
Preparado a partir de éster de alila de ácido(2-etóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-carbâmico e éster de terc-butila de ácido 1-[2-(4-amino-3,5-diclorobenzoilamino)-propionil]-pirrolidina-2-carboxílico de acordo com o método usado para 98a para fornecer 158 mg do composto do título (54% de rendimento) ^1H RMN (500 MHz, 1:1 $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$) δ 1,08-1,30 (m, 3H), 1,32-1,52 (m, 3H), 1,72-2,44 (m, 4H), 2,40-3,05 (m, 2,H), 3,50-3,97 (m, 4H),

4,25-4,70 (m, 3H), 4,70-4,86 (m, 1H), 5,33 (s, 0,4H), 5,47 (s, 0,1H) 5,56 (d, 0,4H), 5,62 (d, 0,1H), 7,50 (s, 1H), 7,80 (s, 1H). HPLC Analítico: 10,84 min. LC-EM (ES⁺); m/e 501,2 (M+M⁺).



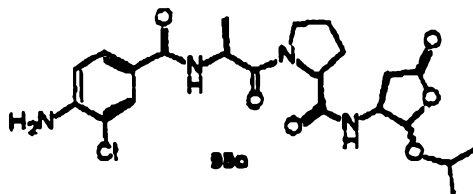
5 (2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(4-amino-3-cloro-benzoilamino)-propionil] pirrolidina-2-carboxílico (98m).

Preparado de acordo com o procedimento usado para preparar 98a usando-se Cbz-Ala-D-pro-0H para fornecer 230 mg do composto do título (69% de rendimento). ¹H-RMN (500 MHz, 1:1 CDCl₃: CD₃OD) δ 1,30 (d, 1,2H), 1,45 (d, 1,85M), 1,62-2,40 (m, 4H), 2,40-3,10 (m, 2H), 3,30-3,97 (m, 2H), 4,33-4,95 (m, 5H), 5,30 (s, 0,5H), 5,68 (d, 0,5H), 6,80 (d, 1H), 7,25-7,95 (m, 7H). HPLC Analítico: 11,56, 11,91 min. LC-EM (ES⁺): m/e = 529,2 (M+H⁺).



(2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(4-acetilamino-3-cloro-benzoilamino)-propionil] pirrolidina-2-carboxílico (98n).

Preparado a partir de 97b e alila de ácido syn-(2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-carbâmico de acordo com o procedimento usado para preparar 98a para fornecer 210 mg do composto do título (64% de rendimento). ¹H RMN (500 MHz, 1:1 CDCl₃:CD₃OD) δ 1,33 (d, 0,6H), 1,44 (d, 2,4H), 1,68-2,40 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,55-3,05 (m, 2H), 3,40-3,90 (m, 2H), 4,20-4,95 (m, 5H), 5,68 (d, 0,8H), 5,84 (d, 0,2H), 7,15-8,30 (m, 8H), HPLC analítico; 15,67 min, LC-EM (ES⁺): m/e = 571,1 (M+H⁺).

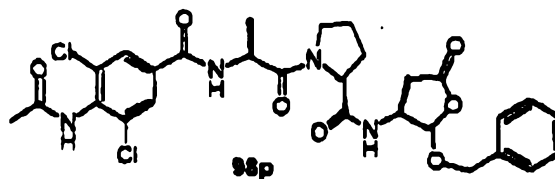


Éster de alila de ácido (2-isopropóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-carbâmico

Preparado como descrito para o composto 40 usando-se isopropanol para fornecer 3,80 gramas (81% de rendimento) do composto do título como um óleo incolor. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,10-1,35 (m, 6H), 2,32-2,60 (m, 1H), 2,82 (dd, 0,5H), 3,02 (dd, 0,5H), 3,82-4,11 (m, 1H), 4,48-4,66 (m, 3H), 5,20-5,36 (m, 2H), 5,54 (dd, 1H), 5,82-6,05 (m, 1H). LC-EM (ES^+) $m/e = 244,2$ ($\text{M}+\text{H}$).

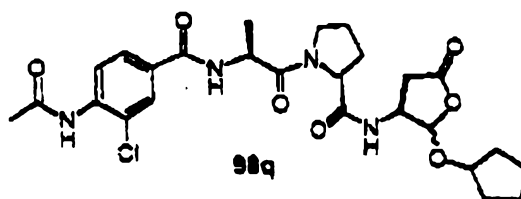
(2-isopropóxi-5-oxo- tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(4-amino-3-clorobenzoilamino)-propionil] pirrolidina-2-carboxílico (98o).

Preparado a partir de 97a e éster de alila de ácido (2-isopropóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-carbâmico de acordo com o procedimento usado para preparar 98a para fornecer 200 mg do composto do título (66% de rendimento), ^1H RMN (500 MHz 1:1 $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$) δ 1,05-1,35 (m, 6H), 1,35-1,50 (m, 3H), 1,70-2,45 (m, 4H), 2,45-3,05 (m, 2H), 3,55-4,10 (m, 1H), 4,15-4,88 (m, 4H), 5,48 (s, 0,4H), 5,58 (s, 0,1H), 5,64 (d, 0,4H), 5,70 (d, 0,1H), 6,78 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,80 (s, 1H). HPLC analítico: 12,19; 12,40 min. LC-EM (ES^+): $m/e = 581,2$ ($\text{M}+\text{H}^+$).



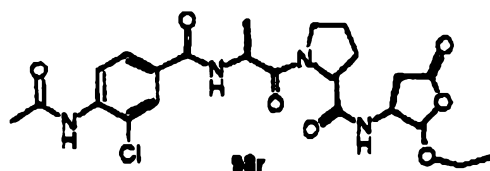
(2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(4-acetilamino-3,5-dicloro-benzoilamino) propionil]-pirrolidina-2-carboxílico (98p).

Preparado a partir de éster de terc-butila de ácido 1-[2-(4-acetilamino-3,5-dicloro-benzoilamino)-propionil]-pirrolidina-2-carboxílico e éster de alila de ácido syn-(2-benzilóxi-5-oxo-tetraidrofuran-3-il)-carbâmico de acordo com o procedimento usado para preparar 98a para fornecer 230 mg do composto do título (72% de rendimento). ^1H RMN (500 MHz, 1:1 $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$) δ 1,36 (d, 0,6H), 1,47 (d, 2,4H), 1,68-2,47 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,60-3,15 (m, 2H), 3,40-3,90 (m, 2H), 4,15-4,95 (m, 5H), 5,68 (d, 0,8H), 5,84 (d, 0,2H), 7,20-7,98 (m, 7H). HPLC analítico: 13,07 min. LC-EM (ES^+): $m/e = 605,1$ ($\text{M}+\text{H}^+$).



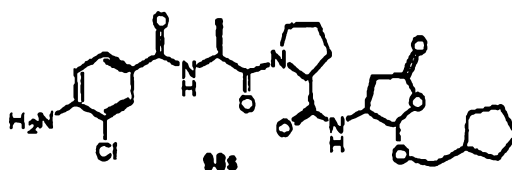
(2-ciclopentilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(4-acetilamino-3-cloro-benzoylamino)-propionil] pirrolidina-2-carboxílico (98q).

Preparado a partir de 97b e éster de alila de ácido (2-ciclopentilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)carbâmico de acordo com o procedimento usado para preparar 98a para fornecer 215 mg do composto do título (69% de rendimento) ^1H RMN (500 MHz, 1:1 $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$) δ 1,35-1,90 (m, 11H), 1,90-2,35 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,40-3,10 (m, 2H), 3,50-3,95 (m, 3H), 4,15-4,90 (m, 3H), 5,44 (s, 0,5H), 5,56 (s, 0,15H), 5,64 (d, 0,22H), 5,71 (d, 0,08H), 7,70-8,25 (m, 3H). HPLC Analítico: 12,13 min. LC-EM (ES^+): $m/e = 549,2$ ($\text{M}+\text{H}^+$).



Síntese de (2-etóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(4-acetilamino-3-cloro-benzoylamino)-propionil]-pirrolidina-2-carboxílico (98r).

Preparado a partir de 97b e éster de alila de ácido syn-(2-etóxi-5-oxo-tetraidrofuran-3-il)-carbâmico de acordo com o procedimento usado para preparar 98a para fornecer 68 mg do composto do título (24%). ^1H RMN (500 MHz, 1:1 $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$) δ 1,13 (t, 0,6H), 1,28 (t, 2,4H), 1,38 (d, 0,6H), 1,48 (d, 2,4H), 1,75-2,40 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,55-2,88 (m, 2H), 3,50-3,92 (m, 4H), 4,40-4,90 (m, 3H), 5,57 (d, 0,8H), 5,61 (d, 0,2H), 7,60-8,20 (m, 3H). HPLC analítico: 8,64 min. LC-EM (ES^+): $m/e = 509,2$ ($\text{M}+\text{H}^+$).



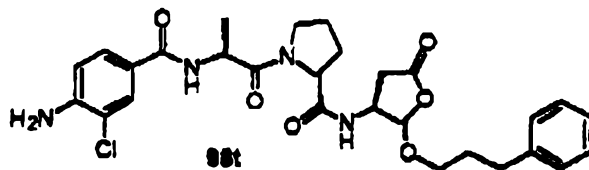
Preparação de éster de alila de ácido (2-ciclopentilmetóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-carbâmico.

Preparado a partir de éster de terc-butila de ácido 3-aliloxicarbo-
nilamino-4-hidróxi-butírico como descrito para o composto 40 usando-se ci-
clopentilmetanol (6,5 mL, 60 mmoles) para fornecer 2,98 gramas (52% de
rendimento total) do composto do título como uma mistura de epímeros. Pu-
rificação proveu 0,97 grama (17% de rendimento) do 4(S), 5(R) como um
5 óleo incolor. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,19 (m, 2H), 1,54 (m, 4H), 1,71
(m, 2H), 2,16 (m, 1H), 2,44 (dd, $J = 17,2, 10,4$ Hz, 1H), 2,82 (dd, $J = 17,2,$
8,4 Hz, 1H), 3,44 (dd, $J = 9,3, 7,2$ Hz, 1H), 3,71 (dd, $J = 9,3, 7,2$ Hz, 1H),
4,57 (m, 3H), 5,32 (m, 3H), 5,41 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 5,91 (ddt, $J = 17,1, 10,4,$
10 5 Hz, 1H) ppm, LC-EM, (ES^+): $m/e = 284$.

Também isolada foi a mistura de epímero (0,66 grama, 11% de
rendimento) e o epímero 4(S), 5(S) (1,35 grama, 24% de rendimento) como
um sólido ceroso. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,20 (m, 2H), 1,54 (m, 4H),
1,69 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 2,37 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 2,97 (dd, $J = 18,0, 7,6$
15 Hz, 1H), 3,42 (dd, $J = 7,3, 1,7$ Hz, 1H), 3,49 (m, 2H), 3,64 (dd, $J = 9,0, 7,33$
Hz, 1H), 4,19 (br, 1H), 4,55 (m, 2H), 5,25 (m, 2H), 5,36 (s, 1H), 5,87 (m, 1H)
ppm, LC-EM (ES^+): $m/e = 284$ ($\text{M}+\text{H}$).

(2-ciclopentilmetóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(4-amino-
3-cloro-benzoilamino)-propionil]-3- pirrolidina-2-carboxílico (98s).

Preparado a partir de 97a e éster de alila de ácido syn-(2-ciclo-
pentilmetóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-carbâmico de acordo com o procedi-
mento usado para preparar 98a para fornecer 195 mg do composto do título
(51% de rendimento) ^1H RMN (500 MHz, 1:1 $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$) δ 1,15-1,90 (m,
11H), 1,90-2,40 (m, 5H), 2,55-2,78 (m, 2H), 3,50-3,90 (m, 4H), 4,38-4,92 (m,
25 4H), 5,53 (d, 0,8H), 5,57 (d, 0,2H), 6,78 (d, 1H), 7,50-8,15 (m, 2H). HPLC
Analítico; 10,48 min. LC-EM (ES^+): $m/e = 521,2$ ($\text{M}+\text{H}^+$)



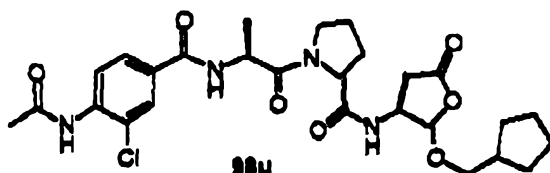
Éster de alila de ácido (5-oxo-2-(3-fenil-propóxi)-tetraidro-furan-3-il) carbâmi-
co.

Preparado a partir de éster de terc-butila de ácido 3-aliloxicar-

bonilamino-4-hidróxi-butírico como descrito para o composto 40 usando-se 3-fenilpropanol para fornecer 1,15 gramas (32% de rendimento) do composto do título como um óleo incolor. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,62-2,05 (m, 2H), 2,38 (dd, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,82 (dd, 1H), 3,55-3,65 (m, 1H), 3,82-3,92 (m, 1H), 4,48-4,72 (m, 3H), 5,12-5,59 (m, 3H), 5,82-6,03 (m, 1H), 7,11-7,45 (m, 5H). HPLC Analítico: 9,08 min. LC-EM (ES^+): $m/e = 320,2 \text{ M}+\text{H}^+$.

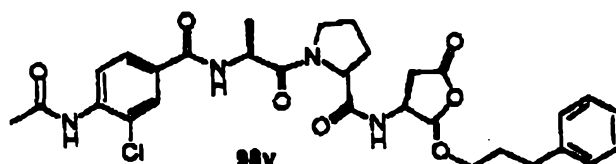
(5-oxo-2-(3-fenil-propoxil)-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(4-amino-3-cloro-benzoilamino)-propionil] pirrolidina-2-carboxílico (98t).

Preparado a partir de 97b e éster de alila de ácido syn-(5-oxo-2-(3-fenil-propoxil)-tetraidro-furan-3-il)-carbâmico de acordo com o procedimento usado para preparar 98a para fornecer 200 mg do composto do título (57% de rendimento). ^1H RMN (500 MHz, 1:1 $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$) δ 1,34 (d, 0,6H), 1,44 (d, 2,4H), 1,75-2,40 (m, 6H), 2,50-2,95 (m, 4H), 3,47-3,95 (m, 4H), 4,38-4,82 (m, 3H), 5,52 (d, 0,8H), 5,56 (d, 0,2H), 6,75-8,25. HPLC analítico: 10,79 min. LC-EM (ES^+): $m/e = 557,2 (\text{M}+\text{H}^+)$.



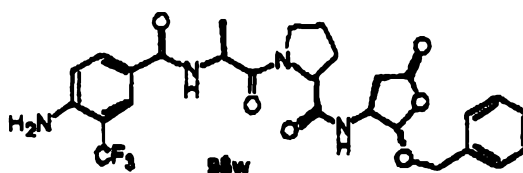
Síntese de (2-ciclopentilmetóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il) amida de ácido 1-[2-(4-acetilamino-3-cloro-benzoilamino)-propionil]-pirrolidina-2-carboxílico (98u).

Preparado a partir de 97b e éster de alila de ácido syn-(2-ciclopentilmetóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-carbâmico de acordo com o procedimento usado para preparar 98a para fornecer 215 mg do composto do título (67% de rendimento). ^1H RMN (500 MHz, 1:1 $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$) δ 1,38 (d, 0,6H), 1,47 (d, 2,4H), 1,11-1,88 (m, 8H), 1,92-2,40 (m, 5H), 2,24 (s, 3H), 2,53-2,86 (m, 2H), 3,30-3,90 (m, 4H), 4,38-4,89 (m, 3H), 5,53 (d, 0,8H), 5,60 (d, 0,2H), 7,68-8,22 (m, 3H). HPLC analítico: 9,90 min. LC-EM (ES^+): $m/e = 563,3 (\text{M}+\text{H}^+)$.



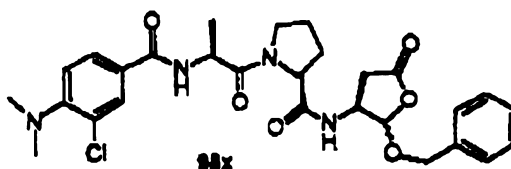
(5-oxo-2-(3-fenil-propoxil)-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(4-acetilamino-3-cloro-benzoilamino)-propionil]-pirrolidina-2-carboxílico (98v).

Preparado a partir de éster de terc-butila de ácido 1-[2-(4-acetilamino-3-cloro-benzoilamino)-piopionil]-pirrolidina-2-carboxílico e éster de alila de ácido syn-(5-oxo-2-(3-fenil-propoxil)-tetraidro-furan-1-il)-carbâmico de acordo com o procedimento usado para preparar 98a para fornecer 238 mg do composto do título (75% de rendimento), ^1H RMN (500 MHz, 1:1 $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$) δ 1,33 (d, 0,6H), 1,56 (d, 2,4H), 1,78-2,45 (m, 6H), 2,27 (s, 3H), 2,53-2,97 (m, 4H), 3,53-3,94 (m, 4H), 4,47-4,86 (m, 3H), 5,53 (d, 0,8H), 5,62 (d, 0,2H), 7,11-8,26 (m, 8H). HPLC analítico: 10,27 min. LC-EM (ES^+): $m/e = 599,2 \text{ M}+\text{H}^+$.



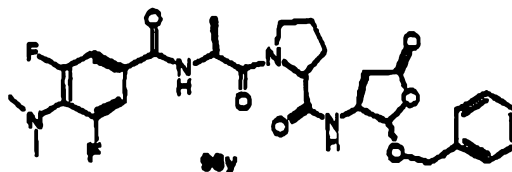
(2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-fruan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(4-amino-3-trifluorometil-benzoilamino) propionil]-pirrolidina-2-carboxílico (98w).

Preparado a partir de éster de terc-butila de ácido {2-[2-(2-benzilóxi-5-oxo-tetraidrofuran-3-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-il]-metil-2-oxo-etil}-carbâmico e ácido 4-amino-3-trifluorometil-benzóico de acordo com o procedimento usado para preparar 98a para fornecer 56 mg do composto do título (48% de rendimento). ^1H RMN (500 MHz, 1:1 $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$) δ 1,20-1,55 (m, 3H) 1,75-2,50 (m, 4H), 2,50-3,10 (m, 2H) 3,50-4,00 (m, 2H), 4,30-5,00 (m, 5H), 5,42 (s, 0,4H), 5,62 (d, 0,3H), 5,78 (d, 0,1H), 6,84 (d, 1H), 7,20-8,15 (m, 7H). HPLC Analítico: 14,90, 15,20 min. LC-EM (ES^+): $m/e = 563,2 (\text{M}+\text{H}^+)$.



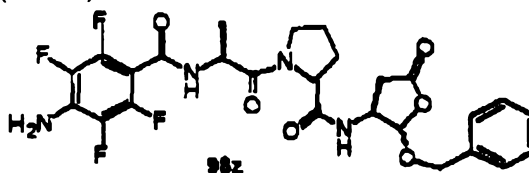
(2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(3-cloro-4-dimetilamino-benzoilamido) propionil]-pirrolidina-2-carboxílico (98x).

Preparado a partir de éster de terc-butila de ácido {2-[2-(2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-ilcarbmoil)-pirrolidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil}-carbâmico e ácido 3-cloro-4-dimetilamino-benzóico de acordo com o procedimento usado para preparar 98a para fornecer 82 mg do composto do título (44% de rendimento). ^1H RMN (500 MHz, 1:1 $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$) δ 1,18-1,53 (m, 3H), 1,70-2,40 (m, 4H), 2,55-3,10 (m, 2H), 2,84 (s, 6H), 3,45-3,94 (m, 2H), 4,25-4,95 (m, 5H), 5,46 (s, 0,3H), 5,51 (s, 0,2H), 5,63 (d, 0,4H), 5,73 (d, 0,1H), 7,05 (d, 1H), 7,15-7,95 (m, 7H). HPLC analítico: 11,85, 12,19 min. LC-EM (ES^+): $m/e = 557,3$ ($\text{M}+\text{H}^+$).



(2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(4-dimetilamino-3,5-difluor-benzoilamino) propionil]-pirrolidina-2-carboxílico (98y).

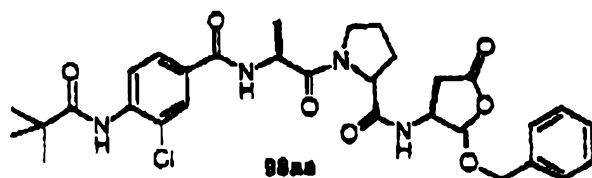
Preparado a partir de éster de terc-butila de ácido {2-[2-(2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil}-carbâmico e ácido 4-dimetilamino-3,5-dicloro-benzóico de acordo com o procedimento usado para preparar 98a para fornecer 106 mg do composto do título (65% de rendimento), ^1H RMN (500 MHz, 1:1 $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$) δ 1,10-1,55 (m, 3H), 1,75-2,30 (m, 4H), 2,45-3,15 (m, 2H), 2,84 (s, 6H), 3,40-3,95 (m, 2H), 4,15-4,95 (m, 5H), 5,47 (s, 0,35H), 5,54 (s, 0,15H), 5,67 (d, 0,4H), 5,77 (d, 0,1H), 7,20-7,70 (m, 7H). HPLC Analítico: 12,21, 12,51 min. IC-EM (ES^+): $m/e = 559,2$ ($\text{M}+\text{H}^+$).



(2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(4-amino-2,3,5,6-tetraflúor-benzoilamino) propionil]-pirrolidina-2-carboxílico (98z).

Preparado a partir de éster de terc-butila de ácido {2-[2-(2-

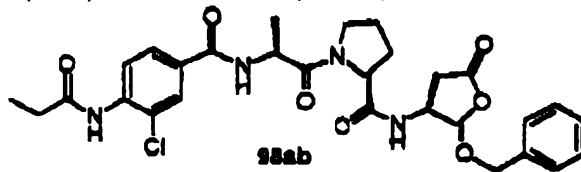
benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-ilcarbamoyl)-pirrolidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil}-
carbâmico e ácido 4-amino-2,3,5,6-tetraflúor-benzóico de acordo com o pro-
cedimento usado para preparar 98a para fornecer 58 mg do composto do
título (73% de rendimento), ^1H RMN (500 MHz, 1:1 $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$) δ 1,30-
5 1,50 (m, 3H), 1,62-2,35 (m, 4H), 2,45-3,12 (m, 2H), 3,50-3,90 (m, 2H), 4,20-
4,95 (m, 5H), 5,42 (s, 0,4H), 5,52 (s, 0,1H), 5,64 (d, 0,4H), 5,82 (d, 0,1H),
7,25-7,65 (m, 5H). HPLC Analítico: 16,56, 16,90 min. LC-EM (ES^+): m/e =
567,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



(2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-{2-(3-cloro-4-(2,2-
10 dimetilpropionilamino)-benzoilamino-propionil}-pirrolidina-2-carboxílico
(98aa)

A uma suspensão de 98b (100 mg, 0,19 mmol) e poli(4-vinilpiri-
dina) (200 mg) foi adicionado cloreto de pivaloila (70 μl , 0,57 mmol). A sus-
pensão resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambien-
15 te foi filtrada e foi diluída com EtOAc (25 ml). A camada orgânica foi lavada
com NaHCO_3 a 10% (2 x 25 ml), NaCl saturado (1 x 25 ml), foi seca (MgSO_4),
e foi evaporada até a secar para fornecer 98 mg do composto do título
(85% de rendimento) depois da cromatografia.

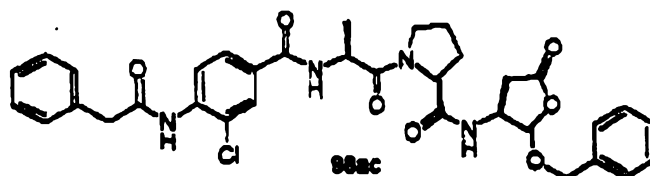
^1H RMN (500 MHz, 1:1 $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$) δ 1,10-1,55 (m, 3H), 1,38 (s, 9H),
20 1,65-2,40 (m, 4H), 2,60-3,10 (m, 2H), 3,46-3,88 (m, 2H), 4,20-4,95 (m, 5H),
5,62 (d, 0,8H), 5,78 (d, 0,2H), 7,15-8,30 (m, 8H). HPLC analítico:
11,82 min. LC-EM (ES^+): m/e = 613,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



(2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amido de ácido 1-[2-(3-cloro-4-própio-
nilamino)-benzoilamino]propionil]-pirrolidina-2-carboxílico (98ab).

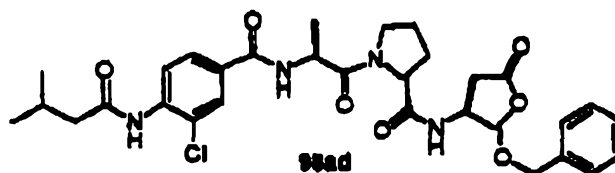
25 Preparado a partir de 98b e cloreto de propionila de acordo com

o procedimento usado para preparar 98aa para fornecer 104 mg do composto do título (95% de rendimento). ^1H RMN (500 MHz, 1:1 $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$) δ 1,16 (t, 0,6H), 1,18 (d, 0,6H), 1,27 (t, 2,4H), 1,38 (d, 2,4H), 1,72-2,35 (m, 4H), 2,45-2,58 (m, 2H), 2,58-3,05 (m, 2H), 3,45-3,65 (m, 2H), 4,20-4,88 (m, 5H), 5,64 (d, 0,8H), 5,76 (d, 0,2H), 7,20-8,35 (m, 8H). HPLC analítico: 9,89 min. LC-EM (ES^+): $m/e = 585,2$ ($\text{M}+\text{H}^+$).



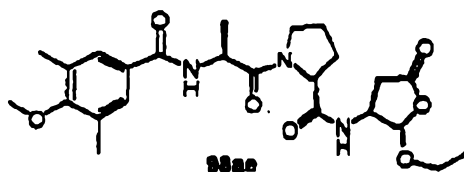
(2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(3-cloro-4-fenilacetilamino)-benzoilamino) propionil]-pirrolidina-2-carboxílico (98ac).

Preparado a partir de 98b e cloreto de fenilacetila de acordo com o procedimento usado para preparar 98aa para fornecer 85 mg do composto do título (77% de rendimento). ^1H RMN ($\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$) δ 1,18 (d, 0,6H), 1,40 (d, 2,4H), 1,72-2,38 (m, 4H), 2,58-3,05 (m, 2H), 3,46-3,78 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 4,18-4,92 (m, 5H), 5,63 (d, 0,8H), 5,75 (d, 0,2H), 7,15-8,34 (m, 13H). HPLC Analítico: 11,63 min. LC-EM (ES^+): $m/e = 647,2$ ($\text{M}+\text{H}^+$).



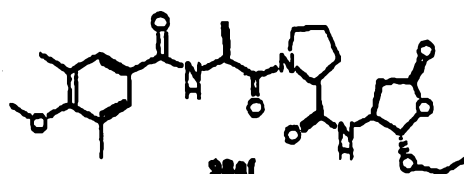
(2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(3-cloro-4-metilbutirilamino)-benzoilamino) propionil]-pirrolidina-2-carboxílico (98ad).

Preparado a partir de 98b e cloreto de isovalerila de acordo com o procedimento usado para preparar 98aa para fornecer 60 mg do composto do título (58% de rendimento). ^1H RMN (500 MHz, 1:1 $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$) δ 1,07 (d, 5H), 1,15 (d, 0,8H), 1,27 (d, 1H), 1,45 (d, 2,2H), 1,67-2,30 (m, 5H), 2,34 (d, 2H), 2,58-3,05 (m, 2H), 3,48-3,88 (m, 2H), 4,10-4,98 (m, 5H), 5,68 (d, 0,7H), 5,78 (m, 0,3 H), 7,18-8,33 (m, 8H). HPLC Analítico: 10,74 min. LC-EM (ES^+): $m/e = 613,2$ ($\text{M}+\text{H}^+$).



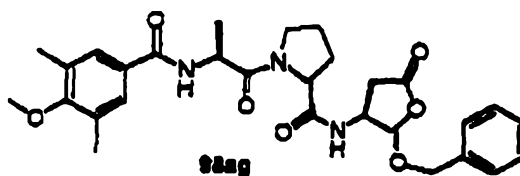
(2-etóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(4-Metóxi-3,5-dimetil-benzoilamino)-propionila]- pirrolidino-2-carboxílico (98ae).

Preparado a partir de éster de terc-butila de ácido 1-[2-(4-metóxi-3,5-dimetil-benzoilamino)-propionil]-pirrolidina-2-carboxílico e éster de alila de ácido syn-(2-etóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-carbâmico de acordo com o procedimento usado para preparar 94a para fornecer 174 mg (81% de rendimento) do composto do título. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,04 (t, 0,45H), 1,27 (t, 2,55H), 1,34-1,45 (m, 3H), 1,95-2,45 (m, 10H), 2,78-2,84 (m, H), 3,60-3,90 (m, 8H), 4,50-4,70 (m, 2H), 4,90-4,94 (m, H), 5,45 (d, 0,85H), 5,61 (d, 0,15H), 6,99 (d, H), 7,15 (d, H), 7,45 (s, 2H), tempo de retenção sobre HPLC analítico: 10,09 min; LC-EM: $m/z = 476$ ($\text{M}+\text{H}^+$).



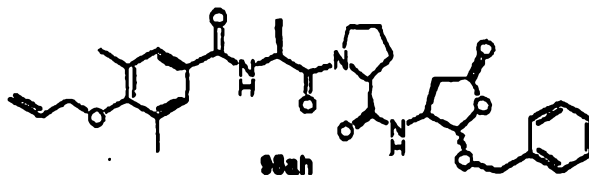
(2-etóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(4-metóxi-3,5-dimetil-benzoilamino)-propionil] pirrolidina-2-carboxílico (98af)

Preparado a partir de éster de terc-butila de ácido 1-[2-(4-metóxi-3,5-dimetil-benzoilamino) propionil]-pirrolidina-2-carboxílico e éster de alila de ácido anti-(2-etóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-carbâmico de acordo com o procedimento usado para preparar 98a para fornecer 168 mg (77% de rendimento) do composto do título. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ , 1,10 (m, 3H), 1,35-1,60 (m, 3H), 1,90-2,45 (m, 10H), 2,60-3,00 (m, H), 3,55-3,95 (m, 8H), 4,15-4,60 (m, 2H), 4,83-5,00 (m, H), 5,29 (s, H), 6,95-7,06 (m, H), 7,50 (s, 2H), 7,92 (d, H); tempo de retenção sobre HPLC analítico: 10,14 min; LC-EM: $m/z = 476$ ($\text{M}+\text{H}^+$).



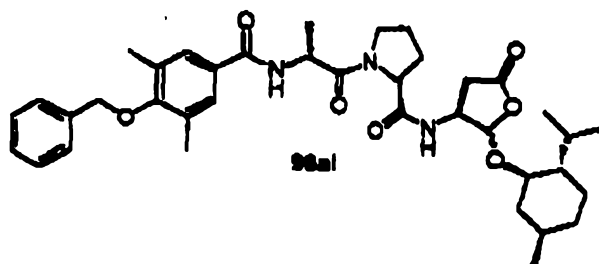
(2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(4-metóxi-3,5-dimetil-benzoilamino)-propionil]pirrolidina-2-carboxílico (98ag).

Preparado a partir de éster de terc-butila de ácido 1-[2-(4-metóxi-3,5-dimetil-benzoilamino)-propionil]-pirrolidina-2-carboxílico e éster de alila de ácido syn-(2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-carbâmico (40) de acordo com o procedimento usado para preparar 98a para fornecer 406 mg (rendimento de 71%) do composto do título. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 1,09 (d, 0,6H), 1,35 (m, 2,4H), 1,90-2,20 (m, 3H), 2,22-2,50 (m, 10H), 2,84-2,90 (m, H), 3,52-3,62 (m, 1,6H), 3,65-3,80 (m, 3,4H), 4,10-4,40 (m, H), 4,50-4,75 (m, 3H), 4,82-4,95 (m, 2H), 5,54 (d, 0,8H), 5,80 (d, 0,2H), 6,87 (d, H), 7,10-7,40 (m, 6H), 7,45 (m, 2H): tempo de retenção sobre HPLC analítico: 16,71 min¹; LC-EM: $m/z = 538$ ($M+H^+$).



(2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(4-alilóxi-3,5-dimetil-benzoilamino)-propionil]pirrolidina-2-carboxílico (98ah).

Preparado a partir de éster de terc-butila de ácido 1-[2-(4-alilóxi-3,5-dimetil-benzoilamino)-propionil]-pirrolidina-2-carboxílico e 40 de acordo com o procedimento usado para preparar 98a para fornecer 264 mg (rendimento de 46%) do composto do título. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 1,09-1,43 (m, 3H), 1,90-2,20 (m, 3H), 2,20-2,38 (m, 7H), 2,38-2,52 (m, H), 2,80-2,95 (m, H), 3,52-3,67 (m, H), 3,70-3,80 (m, H), 4,10-4,40 (m, 2H), 4,40-4,95 (m, 5H), 5,26-5,55 (m, 3H), 9,00-6,14 (m, H), 6,87 (d, H), 7,10-7,70 (m, 8H); tempo de retenção sobre HPLC analítico: 18,56, 18,92 min¹; LC-EM: $m/z = 564$ ($M+H^+$).



Éster de alila de ácido {2-[1R-(2S-Isopropil-5R-metil-cicloexilóxi)]-5-oxo-tetraidro-furan-3-il}-carbâmico.

Preparado a partir de éster de terc-butila de ácido 3-aliloxicar-
bonilamino-4-hidróxi-butírico como descrito para 40 usando-se (1R, 2S, 5R)-
5 (-)-mentol para fornecer 0,32 g de syn diastereômero (R_f inferior) do com-
posto do título e 4,25 g da mistura de anti/syn diastereômero; (rendimento
total de 67%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) mistura: δ 0,70-1,05 (m, 13H),
1,20-1,47 (m, 2H), 1,60-1,80 (m, 2H), 1,94-2,20 (m, 2H), 2,35-2,50 (m, H),
2,82-3,04 (m, H), 3,40-3,61 (m, H), 4,43-4,70 (m, 3H), 5,15-5,35 (m, 2H),
10 5,48-5,61 (m, H), 5,90-5,94 (m, H); para syn diastereômero 0,70-1,05 (m,
13H), 1,20-1,47 (m, 2H), 1,60-1,80 (m, 2H), 1,94-2,18 (m, 2H), 2,40-2,50 (m,
H), 2,82-2,92 (m, H), 3,54-3,61 (m, H), 4,45-4,70 (m, 3H), 5,18-5,35 (m, 2H),
5,58-5,61 (m, H), 5,90-5,93 (m, H); LC-EM: $m/z = 340$ ($M+H^+$) para a mistura
de anti/syn diastereômeros.

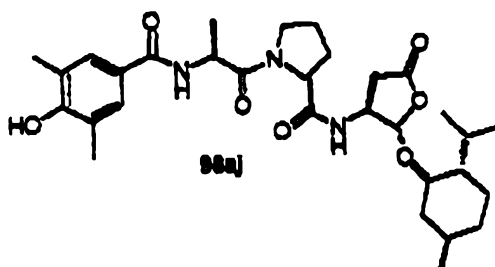
15 Ácido 4-benzilóxi-3,5-dimetil-benzóico.

Preparado pelo método usado para sintetizar ácido 4-alilóxi-3,5-
dimetil-benzóico para fornecer 2,43 g (rendimento de 56%) do composto do
título. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 4,87 (s, 2H), 7,36-7,48 (m, 5H), 7,92 (s,
2H); LC-EM: m/z 255 ($M-H^+$).

20 {2-[1R-(2S-isopropil-5R-metil-cicloexilóxi)]-5-oxo-tetraidro-furan-3-il}-amida de
ácido 1-[2-(4-Benzilóxi-3,5-dimetil-benzoilamino) propionil]-pirrolidina-2-car-
boxílico (98ai).

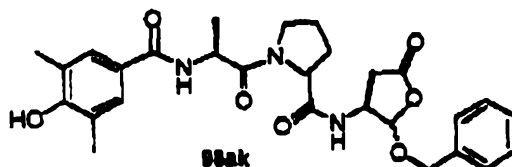
Preparado a partir de éster de terc-butila de ácido 1-[2-(4-benzi-
lóxi-3,5-dimetil-benzoilamino)-propionil]-pirrolidina-2-carboxílico éster de alila
25 de ácido {2-[1R-(2S-Isopropil-5R-metil-cicloexilóxi)]-5-oxo-tetraidro-furan-3-il}-
carbâmico de acordo com o procedimento usado para preparar 98a para
fornecer 130 mg (rendimento de 39%) do composto do título. ^1H RMN (500

MHz, CDCl_3): δ 0,45-1,10 (m, 12H), 1,15-1,90 (m, 8H), 1,90-2,45 (m, 12H), 2,80-2,84 (m, H), 3,50-3,85 (m, 3H), 4,45-4,70 (m, 2H), 4,80-4,95 (m, 3H), 5,62 (d, H), 7,05 (d, H), 7,17 (d, H), 7,30-7,60 (m, 7H), 7,62-7,75 (m, H); tempo de retenção sobre HPLC analítico: 15,90 e 16,08 min; LC-EM: m/z = 662 ($M+H^+$).



{2-[1R-(2S-isopropil-5R-metil-cicloexilóxi)]-5-oxo-tetraidro-furan-3-il}amida de ácido 1-[2-(4-hidróxi-3, 5-dimetil-benzoilamino)-propionil] pirrolidina-2-carboxílico (98aj)

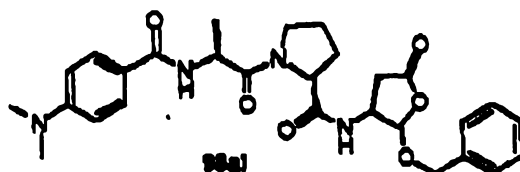
Uma solução de {2-[1R-(2S-isopropil-5R-metil-cicloexilóxi)]-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(4-benzilóxi-3,5-dimetil-benzoilamino)-propionil]-pirrolidina-2-carboxílico (110 mg, 0,17 mmol) em acetato de etila (2 ml) foi agitada com paládio sobre carbono a 10% (20 mg) sob atmosfera de hidrogênio por 24 horas então foi filtrada através de Celite e foi evaporada em vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia usando-se CH_2Cl_2 /metanol (99/1 a 96/4) para fornecer 58 mg do composto do título. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 0,70-1,00 (m, 10H), 1,20-1,80 (m, 10H), 1,90-2,40 (m, 11H), 2,82-2,86 (m, H), 3,57-3,78 (m, 3H), 4,55-4,67 (m, 2H), 4,90-4,94 (m, H), 5,29 (s, H), 5,62 (d, H), 6,90 (d, H), 7,14 (d, H), 7,42 (s, 2H), tempo de retenção sobre HPLC analítico: 12,84 e 13,05 min; LC-EM: m/z = 572 ($M+H^+$)



(2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(4-hidróxi-3,5-dimetil-benzoilamino)-propionil] pirrolidina-2-carboxílico (98ak).

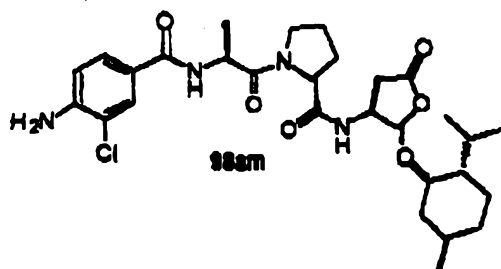
Uma solução de 98ah (230 mg, 0,41 mmol) em CH_2Cl_2 (10 mL)

foi tratada com DMBA (65 mg, 0,42 mmol) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (50 Mg) à temperatura ambiente por 20 horas. A mistura foi concentrada até a secar em vácuo e foi purificada por cromatografia flash usando-se CH_2Cl_2 /metanol (99,5/0,5 a 97/3) para fornecer 1,81, mg do composto do título. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 1,08 (d, 0,75H), 1,20-1,35 (m, 2,25H), 1,70-2,50 (m, 12H), 2,80-2,90 (m, H), 3,50-3,65 (m, H), 3,70-3,80 (m, H), 4,10-4,25 (m, H), 4,35-4,98 (m, 3H), 5,53 (d, 0,75H), 5,85 (d, 0,25H), 6,81 (d, H), 7,13-7,60 (m, 8H); tempo de retenção sobre HPLC analítico: 10,38 e 10,56 min; LC-EM: m/z = 524 ($\text{M}+\text{H}^+$).



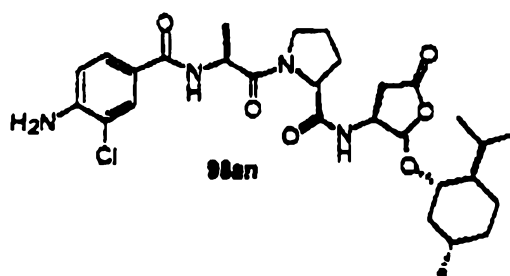
- 10 (2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(4-dimetilamino-benzoilamino)-propionil] pirrolidina-2-carboxílico (98al).

Preparado a partir de éster de terc-butila de ácido 1-[2-(4-dimetilamino)-benzoilamino)propionil]-pirrolidina-2-carboxílico e éster de alila de ácido syn-(2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-carbâmico de acordo com o procedimento usado para preparar 98a para fornecer 60 mg (45% de rendimento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 1,04 (d, 0,75H), 1,35 (d, 2,25H), 1,80-2,50 (m, 5H), 2,75-3,20 (m, 8H), 3,45-3,75 (m, 2H), 4,05-4,20 (m, 0,5H), 4,30-4,60 (m, 3,5H), 4,80-4,95 (m, 1,5H), 5,52 (d, H), 5,75-6,00 (m, 0,5H), 6,60-6,90 (m, 3H), 7,10-7,50 (m, 4H), 7,50-7,80 (m, 2H); tempo de retenção sobre HPLC analítico: 10,46 min; LC-EM: m/z = 523 ($\text{M}+\text{H}^+$).



{2R-[1R-(2S-isopropil-5R-metil-cicloexilóxi)]-5-oxo-tetraidro-furan-3-il}-amida de ácido 1-[2-(4-amino-3-clorobenzoilamino)-propionil]-pirrolidina-2-carboxílico (98am).

Preparado a partir de éster de terc-butila de ácido 1-[2-(4-amino-3-cloro-benzoilamino)propionil]-pirrolidina-2-carboxílico (97a) e éster de alila de ácido syn-(2-[1R-(2S-isopropil-5R-metilcicloexilóxi)-5-oxo-tetraidro-furan-3-il]-carbâmico de acordo com o procedimento usado para preparar 98a para fornecer 1,03 mg (rendimento de 67%) do composto do título. ¹H RMN (500 KHZ, CDCl₃): δ 0,70-1,10 (m, 1,2H), 1,20-1,50 (m, 5H), 1,50-1,85 (m, 2H), 1,90-2,30 (m, 5H), 2,75-2,85 (m, H), 3,50-3,70 (m, 2H), 3,70-3,82 (m, H), 4,20-4,65 (m, 4H), 4,80-4,95 (m, H), 5,61, (d, H), 6,70-6,73 (m, H), 6,95 (d, H), 7,15 (d, H), 7,49-7,51 (m, H), 7,73 (s, H): tempo de retenção sobre HPLC analítico: 12,88 min; LC-EM: m/z = 577 (M+H⁺).



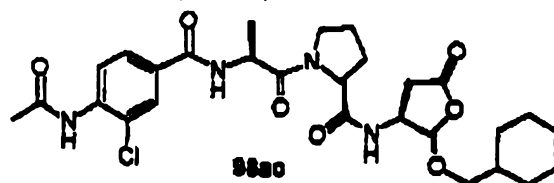
Éster de alila de ácido {2-[1S-(2R-isopropil-5S-metil-cicloexilóxi)]-5-oxo-tetraidro-furan-3-il}-carbâmico.

Preparado a partir de éster de terc-butila de ácido 3-aliloxicarbonilamino-4-hidróxi-butírico como descrito para 40 usando-se (1S, 2R, 5S)-(+)-mentol para fornecer a 55 mg de antidiastereômero (R_f superior) do composto do título, 503 mg de syn diastereômero (R_f inferior) e 459 mg da mistura de anti/syn diastereômero (rendimento total de 66%) ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) antidiastereômero: δ 0,74-1,00 (m, 12H), 1,20-1,45 (m, 2H), 1,58-1,72, (m, 2H), 1,98-2,12 (m, 2H), 2,18-2,40 (m, H), 2,98-3,03 (m, H), 3,49-3,54 (m, H), 4,17 (br, H), 4,59 (br, 2H), 4,97 (br, H), 5,22-5,33 (m, 2H), 5,58 (s, H), 5,87-5,93 (m, H); para syn diastereômero 0,75-1,02 (m, 12H) 1,25-1,45 (m, 2H), 1,57-1,70 (m, 2H), 2,00-2,16 (m, 2H), 2,40-2,52 (m, H), 2,78-2,90 (m, H), 3,40-3,50 (m, H), 4,58 (br, 2H), 5,24-5,35 (m, 2H), 5,51-5,52 (d, H), 5,85-5,98 (m, H); L-EM: m/z = 340 (M+H⁺) para ambos os diastereômeros.

{2R-[1S-(2R-isopropil-5S-metil-cicloexilóxi)]-5-oxo-tetraidro-furan-3-il}amida de ácido 1-[2-(4-amino-3-cloro-benzoilamino)-propionil] pirrolidina-2-carboxí-

lico (98an).

Preparado a partir de 97a e éster de alila de ácido syn-{2-[1S-(2R-isopropil-5S-metil-cicloexilóxi)]-5-oxo-tetraidro-furan-2-il} carbâmico de acordo com o procedimento usado para preparar 98a para fornecer 80 mg (50% de rendimento) do composto do título. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 0,70-1,10 (m, 12H), 2,20-1,50 (m, 14H), 1,50-1,70 (br, 2H), 1,90-2,25 (m, 4H), 2,27-2,37 (m, H), 2,40-2,50 (m, H), 2,75-2,79 (m, H), 3,35-3,80 (m, 3H), 4,20-4,57 (m, 3H), 4,60-4,70 (m, H), 4,88-4,92 (m, H), 5,53 (d, H), 6,71-6,75 (m, H), 6,90 (d, H), 7,20 (d, H), 7,50-7,53 (m, H), 7,75 (d, H); tempo de retenção sobre HPLC analítico: 13,20 min; LC-EM; m/z = 577 (M+H⁺).



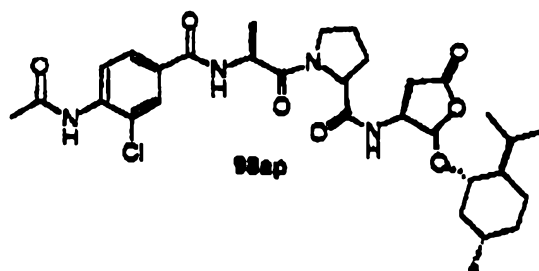
Éster de alila de ácido (2-cicloexilmetóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-carbâmico.

Preparado a partir de éster terc-butila de ácido 3-aliloxicarbo-
nilamino-4-hidróxi-butírico como descrito para 40 usando-se cicloexilmetanol para fornecer 1,04 g (Rf superior) (35% de rendimento) de antidiastereômero do composto do título e 1,295 g (Rf inferior) (44% de rendimento) de syn diastereômero. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) para antidiastereômero: δ 0,90-0,96 (m, 2H), 1,10-1,30 (m, 3H), 1,55-1,85 (m, 6H), 2,37-2,41 (d, H), 2,97-3,03 (m, H), 3,34-3,38 (m, H), 3,58-3,62 (m, H), 4,55-4,70 (m, 2H), 4,70-4,73 (m, H), 5,03 (bs, H), 5,22-5,37 (m, 3H), 5,87-5,93 (m, H); para syn diastereômero 0,91-0,97 (m, 2H), 1,10-1,31, (m, 3H), 1,56-1,90 (m, 7H), 2,44-2,48 (m, H), 2,81-2,87 (m, H), 3,35-3,39 (m, H), 3,63-3,67 (m, H), 4,53-4,70 (m, 3H), 5,20-5,50 (m, 3H), 5,89-5-95 (m, H); LC-EM: m/z = 298 (M+H⁺) para ambos os diastereômeros.

(2-cicloexilmetóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(4-acetilamino-3-cloro-benzoilamino)-propionil]-pirrolidina-2-carboxílico (98ao).

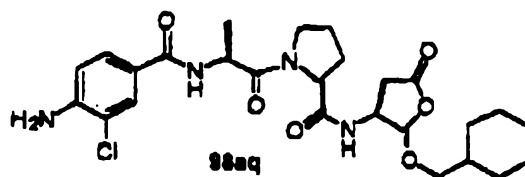
Preparado a partir de 97b e éster de alila de ácido syn-(2-

cicloexilmetóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-carbâmico de acordo com o procedimento usado para preparar 98a para fornecer 212 mg (64% de rendimento) do composto do título. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 0,70-1,30 (m, 5H), 1,30-1,85 (m, 9H), 1,85-2,60 (m, 8H), 2,75-3,00 (m, H), 3,10-3,80 (m, 4H), 4,30-4,95 (m, 3H), 5,42 (d, 0,85H), 5,62 (d, 0,15H), 6,87 (d, 0,15H) 7,08 (d, 0,85H), 7,25 (d, H), 7,60-7,90 (m, 3H), 8,08 (d, 0,15H), 8,50 (d, 0,85H); tempo sobre HPLC analítico: 11,81 min; LC-EM: $m/z=577$ ($\text{M}+\text{H}^+$)



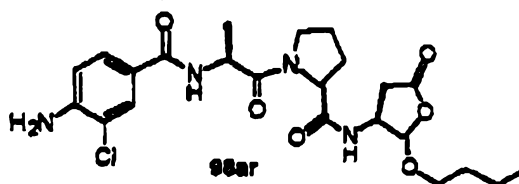
{2-[1S-(2R-isopropil-5S-metil-cicloexilóxi)]-5-oxo-tetraidro-furan-3-il}-amida de ácido 1-[2-(4-acetilamino-3-(cloro-benzoilamino)-propionil] pirrolidina-2-carboxílico (98ap).

Preparado a partir de 97b e éster de alila de ácido syn-{2-[1S-(2R-isopropil-5S-metil-cicloexilóxi)]-5-oxo-tetraidro-furan-3-il}carbâmico de acordo com o procedimento usado para preparar 98a para fornecer 223 mg (63% de rendimento) do composto do título. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 0,70-1,15 (m, 12H), 1,20-1,85 (m, 8H), 1,85-2,60 (m, 9H), 2,74-2,88 (m, H), 3,35-3,85 (m, 3H), 4,40-4,55 (m, H), 4,65-4,78 (m, H), 4,88-4,91, (m, H), 5,53 (d, H), 7,00-7,25 (m, 2H), 7,60-7,90 (m, 3H), 8,50 (d, H); tempo de retenção sobre HPLC analítico: 13,31, min; LC-EM; $m/z = 919$ ($\text{M}+\text{H}^+$).



(2-ciclohexilmetóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida 1-[2-(4-amino-3-cloro-benzoilamino)-propionil]-pirrolidina-2-carboxílico (98aq).

Preparado a partir de 97a e éster de alila de ácido syn-(2-cicloexilmetóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-carbâmico de acordo com o procedimento usado para preparar 98a para fornecer 113 mg (56% de rendimento) (do composto do título. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 0,70-1,35 (m, 5H), 1,35-1,90 (m, 8H), 1,90-2,20 (m, 3H), 2,30-2,60 (m, H), 2,80-3,00 (m, H), 3,15-3,80 (m, 4H), 4,28-4,75 (m, 4H), 4,89-4,93 (m, H), 5,42 (d, H), 6,74 (d, H), 6,87 (d, H), 7,30 (d, H), 7,51-7,53 (m, H), 7,74 (d, H): tempo de retenção sobre HPLC analítico: 12,02 min.; LC-EM: $m/z = 535$ ($\text{M}+\text{H}^+$)



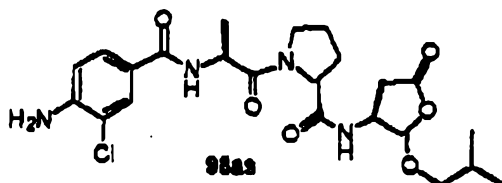
Éster de alila de ácido (2-Butóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-carbâmico

Preparado a partir de éster de terc-butila de ácido 3-aliloxicarbo-
nilamino-4-hidróxi-butírico como descrito para 40 usando-se n-butanol para
fornecer 878 mg (29% de rendimento) do composto do título (313 mg de
antidiastereômero, 260 mg de syn diastereômero e 305 mg da mistura). ^1H
RMN (500 MHz, CDCl_3) para anti diastereômero: δ (R_f superior) 0,89-0,96 (t,
3H), 1,32-1,40 (m, 2H), 1,54-1,63 (m, 2H), 2,37-2,41 (d, H), 2,98-3,04 (q, H),
3,55-3,60 (m, H), 3,77-3,82 (m, H), 4,19-4,22 (m, H), 4,58 (br, 2H), 5,03 (br,
H), 5,23-5,40 (m, 3H), 5,87-5,93 (m, H), para syn diastereômero (R_f inferior)
0,91-0,95 (m, 3H), 1,34-1,39 (m, 2H), 1,56-1,63 (m, 2H), 2,42-2,50 (m, H),
2,83-2,87 (m, H), 4,07-4,11, (t, H), 4,45-4,50 (m, 0,5H), 4,51-4,70 (m, 2,5H),
5,23-5,35 (m, 2H), 5,42-5,43 (d, H), 5,80-5,95 (m, H); LC-EM: $m/z = 258$
($\text{M}+\text{H}^+$) para ambos os diastereômeros.

(2-butóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(4-amino-3-cloro-benzoilamino)-propionil]-pirrolidina-2-carboxílico (98ar).

Preparado a partir de 97a e éster de alila de ácido syn-(2-butóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-carbâmico de acordo com o procedimento usado para preparar 98a para fornecer 118 mg (48% de rendimento) do composto

do título como um syn diastereômero. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 0,80-1,02 (m, 2H), 1,35-1,51, (m, 5H), 1,51-1,70 (m, 2H), 1,90-2,27 (m, 3H), 2,30-2,46 (m, H), 2,80-2,90 (m, H), 3,55-3,94 (m, 4H), 4,30-4,75 (m, 4H), 4,90-5,00 (m, H), 5,44-5,46 (m, H), 6,73-6,80 (m, H), 6,80-6,93 (m, H), 7,16-7,25 (m, H), 7,49-7,60 (m, H), 7,70-7,84 (m, H); tempo de retenção sobre HPLC analítico; 9,71, min; LC-EM: $m/z = 495$; ($\text{M}+\text{H}^+$).



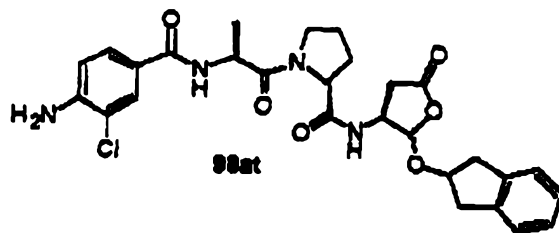
Éster de alila de ácido (3-isobutóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-carbâmico

Preparado a partir de éster de terc-butila de ácido 3-aliloxycarbonilamino-4-hidróxi-butírico como descrito para 40 usando-se isobutanol para fornecer 190 mg (rendimento de 7,3%) do composto do título como um antidiastereômero e 290 mg (rendimento de 11%) do syn diastereômero, ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) para antidiastereômero: δ (R_f superior) 0,85-1,05 (m, 6H), 1,82-1,98 (m, H), 2,37-2,42 (m, H), 2,98-3,04 (m, H), 3,31-3,35 (m, H), 3,55-3,58 (m, H), 4,20-4,30 (t, H), 4,58 (br, 2H), 5,07 (br, H), 5,22-5,43 (m, 3H), 5,84-5,96 (m, H), para syn diastereômero (R_f inferior) 0,85-1,05 (m, 6H), 1,88-1,95 (m, H), 2,40-2,51, (m, H), 2,83-2,90 (m, H), 3,33-3,36 (m, H), 3,61-3,65 (t, H), 3,87-3,88 (d, H), 4,40-4,68 (m, 3H), 5,20-5,40 (m, 2H), 5,42-5,43 (d, H), 5,80-5,97 (m, H); LC-EM: $m/z = 258$ ($\text{M}+\text{H}^+$) para ambos os diastereômeros.

(2-isobutóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amido de ácido 1-[2-(4-amino-3-clorobenzoilamino)-propionil] pirrolidina-2-carboxílico (98as).

Preparado a partir de 97a e éster de alila de ácido syn-(2-isobutóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-carbâmico de acordo com o procedimento usado para preparar 98a para fornecer 93 mg (38% de rendimento) do composto do título. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 0,74-0,76 (t, 0,6H), 0,80-1,00 (m, 5,4H), 1,40-1,50 (m, 3H) 1,90-2,22 (m, 3H), 2,33-2,45 (m, H), 2,80-2,90 (m, H) 3,32-3,38 (m, H), 3,55-3,80 (m, 3H), 4,38 (br, H), 4,50-4,60 (m, H), 5,42-5,45 (m, H), 6,74-6,76 (d, H), 6,86-6,88 (d, H) 7,31-7,33 (d, H), 7,51-

7,53 (m, H), 7,74-7,75 (d, H): tempo de retenção sobre HPLC analítico: 9,63 & 9,80 min; LC-EM: m/z= 495 (M+H⁺).



Éster de alila de ácido [2-(indan-2-il)óxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il] carbâmico.

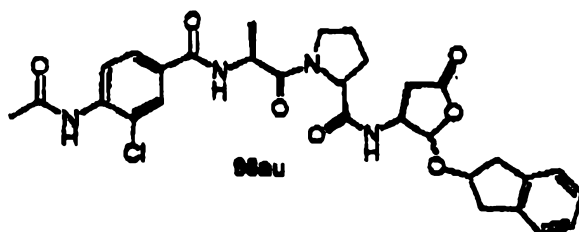
Preparado a partir de éster de terc-butila de ácido 3-aliloxicar-
 5 bonilamino-4-hidróxi-butírico (5,2 gramas, 20 mmoles) como descrito para
 40 usando-se 2-indanol (8,05 gramas, 60 mmoles) para fornecer 4,10 gra-
 mas (65% de rendimento) do composto do título como uma mistura de epí-
 meros. Purificação proveu 1,76 gramas (28% de rendimento) do 4(S), 5(R)
 epímero como um óleo amarelo. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 2,42 (dd, J =
 10 17,2, 10,5 Hz, 1H), 2,79 (dd, J = 17,2, 8,4 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 16,7, 4,1
 HZ, 1H), 3,04 (dd, J = 16,7, 4,1 Hz, 1H), 3,22 (dd, J = 17,2, 6,6 Hz, 1H), 3,26
 (dd, J = 17,2, 6,6 Hz, 1H), 4,53 (m, 3H), 4,70 (m, 1H), 5,20 (m, 2H), 5,60 (d,
 J = 5,3 Hz, 1H), 5,87 (m, 1H), 7,17 (m, 4H) ppm. LC-EM (ES⁺): m/e = 318
 (M+H) HPLC analítico (coluna C18): 17,094 Min.

15 Também isolado foi a mistura de epímero (0,75 grama, 12% de
 rendimento), e o 4(S) epímero (1,59 grama, 25%) como um sólido branco.
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 2,38 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 3,0 (m, 3H), 3,22 (m,
 2H), 4,13 (m, 1H), 4,58 (m, 2H), 4,68 (m, 2H), 4,98 (m, 1H), 5,26 (m, 1H),
 5,57 (s, 1H), 5,88 (ddt, J = 18,0, 11,1, 5,4 Hz, 1H), 7,20 (m, 4H) ppm. LC-EM
 20 (ES⁺): m/e = 318 (M+H). HPLC analítico(coluna C18): 17,025 (5,5%), 17,325
 (94,5%) min.

[2-(indan-2-ilóxi)-5-oxo-tetraidro-furan-3-il]-amida de ácido 1-[2-(4-amino-3-
 cloro-benzoilamino)-propionil] pirrolidina-2-carboxílico (98at).

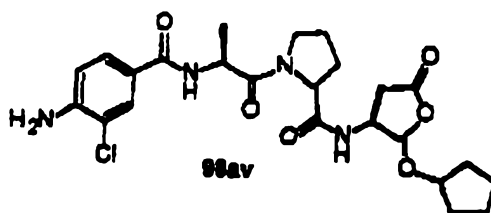
Preparado a partir de 97a e éster de alila de a [2-(indanol-2-
 25 il]óxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-carbâmico de acordo com o procedimento
 usado para preparar 98a para fornecer o composto do título como uma mis-
 tura de 71:29 de epímero como um sólido esbranquiçado (0,20 g, 58% de

rendimento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,0-1,5 (m, 3H), 1,6-2,3 (m, 4H), 2,42 (m, 1H), 2,6-3,4 (m, 5H), 3,5-4,1, (m, 3H), 4,2-4,9 (m, 4H), 5,65 (d, $J = 5,0$ Hz, 0,80H), 5,8 (m, 0,07H), 5,85 (d, $J = 5,0$ Hz, 0,13H), 6,8-7,3 (m, 6H), 7,4-7,9 (m, 3H) ppm. HFLC analítico (coluna C18) 16,035 (71,4%) 16,476 (28,6%) min. LC-EM (ES^+): $m/e = 555$ (M+H).



[2-(indan-2-ilóxi)-3-oxo-tetraidro-furan-3-il]-amida de ácido 1-[2-(4-acetilamino-3-cloro-benzoilamino)-propionil] pirrolidina-2-carboxílico (98au).

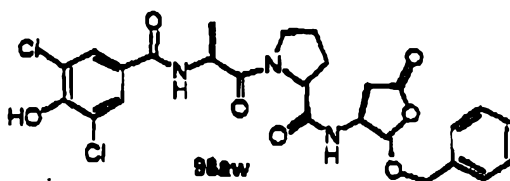
Preparado a partir de 97b e éster de alila de ácido [2-(indanol-2-il)óxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-carbâmico de acordo com o procedimento usado para preparar 98a para fornecer o composto do título como uma mistura de 76:24 de epímeros como um sólido esbranquiçado (0,22 g, 57% de rendimento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_2) δ 1,08 (d, $J = 6,9$ Hz, 0,4H), 1,26 (d, $J = 6,9$ Hz, 0,6H), 1,35 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,8-2,3 (m, 3H), 2,28 (s, 2H), 2,29 (s, 1H), 2,4 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,69 (m, 1H), 4,5-4,9 (m, 4H), 5,65 (d, $J = 5,3$ Hz, 0,68H), 5,84 (d, $J = 5,3$ Hz, 0,18H), 6,38 (br, 0,14H), 6,9-7,7 (m, 6H), 7,6-7,9 (m, 3H), 8,33 (br d, $J = 6,8$ Hz, 0,18H), 8,51, (br d, $J = 8,0$ Hz, 0,82H) ppm. HPLC analítico (coluna C18) 15,596 (76,2%), 15,932 (23,8%) min. LC-EM (ES^+): $m/e = 597$ (M+H).



(2-ciclopentilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(4-amino-3-cloro-benzoilamino)-propionil] pirrolidina-2-carboxílico (98av).

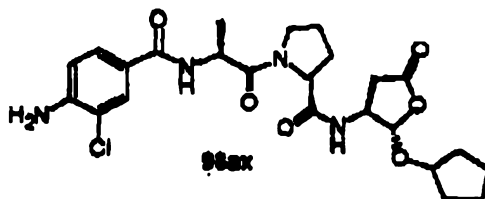
Preparado a partir de 97a e éster de alila de ácido syn-(2-ciclopentilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-carbâmico de acordo com o proce-

dimento usado para preparar 98a para fornecer o composto do título como um sólido esbranquiçado (0,19 g, 59% de rendimento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,2-2,4 (m, 15H), 2,4-3,1 (m, 2H), 3,6-3,9 (m, 2H), 4,2-4,4 (m, 2H), 4,5-5,0 (m, 4H), 5,40 (m, $J = 5,0$ Hz, 0,35H), 5,55 (d, $J = 5,0$ Hz, 0,65H), 6,8-8,2 (m, 5H) ppm. HPLC analítico (coluna C18) 14,065 min. LC-EM (ES^+): $m/e = 507$ ($\text{M}+\text{H}$).



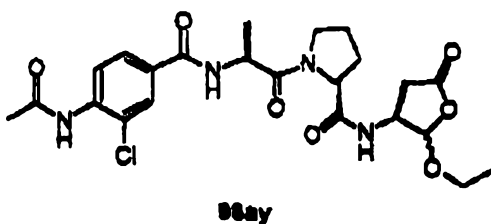
(2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(3,5-dicloro-4-hidróxi-benzoilamino)-propionil] pirrolidina-2-carboxílico (98aw).

Preparado a partir de éster de terc-butila de ácido 1-[2-(4-alilóxi-3,5-dimetil-benzoilamino)-propionil]-pirrolidina-2-carboxílico e syn-40 de acordo com o procedimento usado para preparar 98a para fornecer o composto do título como um sólido amarelo pálido (1,087 g, 64% de rendimento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,09 (d, $J = 6,9$ Hz, 0,6H), 1,33 (d, $J = 6,9$ Hz, 2,4H), 1,96 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,28 (m, 0,8H), 2,40 (dd, $J = 17,3, 1,02$ Hz, 0,8H), 2,56 (m, 0, 2H), 2,85 (dd, $J = 17,3, 8,5$ Hz, 0,8H), 3,09 (dd, $J=17,7 1,02$ Hz, 0,2H), 3,57 (m, 1H), 3,73 (dt, $J = 9,2, 7,9$ Hz, 0,8H), 4,09 (m, 0,2H), 4,21, (d, $J = 7,9$ Hz, 0,2H), 4,44 (d, $J = 9,8$ Hz, 0,2H), 4,55 (dd, $J = 8,0, 3,0$ Hz, 0,8H), 4,62 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,89 (d, $J = 11,6$ Hz, 0,8H), 5,52 (d, $J = 5,2$ Hz, 0,8H), 5,82 (m, $J = 5,2$ Hz, 0,2H), 6,51, (br, 0,2H), 6,62 (br, 0,8H), 7,0-7,4 (m, 7H), 7,43 (s, 0,4H), 7,66 (d, $J = 1,0$, Hz, 1,6H) ppm. HPLC analítico (coluna C18) 10,135 min. LC-EM (ES^+): $m/e = 564,566$ (6:4) ($\text{M}+\text{H}$).



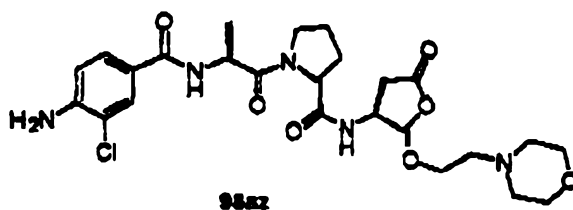
(2-ciclopentilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(4-amino-3-cloro-benzoilamino)-propionil]pirrolidina-2-carboxílico (98ax).

Preparado de acordo com o procedimento usado para preparar (98av) usando-se anti-(2-ciclopentilóxi-5-oxo-tetrahydro-furan-3 il)amida para fornecer o composto do título como um sólido esbranquiçado (0,24 g, 74% de rendimento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,41 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,7 (m, 7H), 1,98 (br, 2H), 2,13 (br, 2H), 2,27 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,86 (dd, $J = 18,0, 6,8$ Hz, 0,7H), 2,98 (dd, $J = 18,3, 8,2$ Hz, 0,3H), 3,60 (br, 1,4H), 3,77 (br, 0,6H), 4,1-4,6 (m, 5H), 4,82 (m, 3H) 5,27 (m, 0,65H), 5,51 (d, $J = 5,3$ Hz, 0,05H), 5,59 (br s, 0,3H), 6,76 (br, 1H), 7,00 (br, 1H), 7,49 (br, 1H), 7,74 (br, 1H), 7,89 (br, 1H) ppm. HPLC analítico (coluna C18) 9,756 min. LC-EM (ES $^+$): m/e = 507 (M+H).



(2-etóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(4-Acetilamino-3-cloro-benzoilamino)-propionil]pirrolidina-2-carboxílico (98ay).

Preparado a partir de éster de alila de ácido (2-etóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)carbâmico e 97b após o método usado para 98a. O composto do título foi isolado como um sólido branco (51 mg, 18% de rendimento). ^1H RMN (500MHz, 1:1 $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$) δ 1,08-1,35 (m, 3H), 1,35-1,55 (m, 3H) 1,75-2,44 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,44-3,07 (m, 2H), 3,48-3,97 (m, 2H), 4,18-4,92 (m, 5H), 5,32 (d, 0,4H), 5,47 (d, 0,1H), 5,58 (d, 0,4H), 5,64 (d, 0,1H), 7,70-8,35 (m, 3H). HPLC analítico 10,37, 10,54 min. LC-EM (ES $^+$) m/e = 509,2 (M+H $^+$).



Éster de alila de ácido [2-(2-cloro-etóxi)-3-oxo-tetrahidro-furan-3-il]-carbâmico.

Preparado a partir de éster de terc-butila de ácido 3-alilóxi-

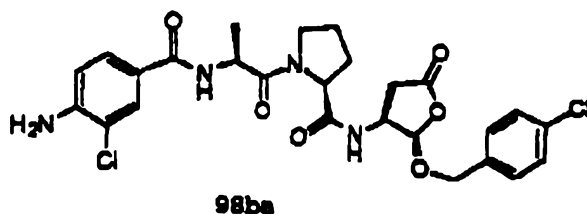
carbonilamino-4-hidróxi-butírico (5,2 g, 20 mmoles) como descrito para 40 usando-se cloroetanol (4,05 ml, 60 mmoles) para fornecer 1,84 g (35% de rendimento) do composto do título como uma mistura de epímeros. Para o antidiastereômero: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 2,42 (dd, $J = 18,1$ Hz, 1H), 3,00 (dd, $J = 18,1, 7,8$, 1H), 3,63 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,57 (br s, 2H), 5,17 (br s, 1H), 5,22 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 5,29 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 5,44 (s, 1H), 5,89 (m, 1H) ppm; LC-EM (ES^+) $m/e = 264$ (M+H). Para os syn-diastereômero: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 2,47 (dd, $J = 17,3, 10,1$ Hz, 1H), 2,83 (dd, $J = 17,3, 8,4$ Hz, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,83 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,57 (m, 3H), 5,22 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 5,30 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 5,33 (m, 1H), 5,47 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 5,89 (ddt, $J = 17,1, 11,0, 5,4$ Hz, 1H) ppm; LC-EM (ES^+) $m/e = 264$ (M+H).

Éster de alila de ácido [2-(2-morfolin-4-il-etóxi)-5-oxo-tetraidro-furan-3-il]-carbâmico

15 É preparado a partir de éster de alila de ácido [2-(2-cloro-etóxi)-5-oxo-tetraidro-furan-3-il]-carbâmico por reação com morfolina (2 eq.) e KI (1 eq.) em DMF.

[2-(2-morfolin-4-il-etóxi)-5-oxo-tetraidro-furan-3-il]-amida de ácido 1-[2-(4-amino-3-cloro-benzoilamino)-propionil]pirrolidina-2-carboxílico (98az).

20 É preparado a partir de 97a e éster de alila de ácido syn-[2-(2-morfolin-4-il-etóxi)-5-oxo-tetraidro-furan-5-il]-carbâmico após o método usado para 98a.



Éster de alila de ácido [2-(4-cloro-benzilóxi)-5-oxo-tetraidro-furan-3-il]-carbâmico

25 Preparado a partir de éster de terc-butila de ácido 3-aliloxycarbonilamino-4-hidróxi-butírico como descrito para 40 usando-se álcool 4-clorobenzílico para fornecer o composto do título como um sólido branco. Antidiastereômero: HPLC (coluna C18) 10,924 min; ^1H RMN (500 Hz, CD-

Cl₃) δ 2,41, (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,02 (dd, J = 18,1, 7,8 Hz, 1H), 4,25 (br, 1H), 4,56 (m, 2H), 4,58 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 11, 7 Hz, 1H), 4,99 (br, 1H), 5,22 (dd, J = 10,4, 1,1 Hz, 1H), 5,28 (dd, J = 17,2, 1,3 Hz, 1H), 5,44 (s, 1H), 5,86 (m, 1H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 2H): ppm;

5 LC-EM (ES⁺) m/e = 326 (M+H); Syn-diastereômero. HPLC (coluna C18) 10,780 min; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 2,47 (dd, J = 17,3, 10,5 Hz, 1H), 2,85 (dd, J = 17,3, 8,4 Hz, 1H), 4,55 (m, 3H), 4,58 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 5,23 (dd, H = 10,4, 1,1 Hz, 1H), 5,30 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,49 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,89 (ddt, J = 17,1, 11,0, 5,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,3

10 Hz, 2H), 7,31, (d, J = 8,3 Hz, 2H) ppm; LC-EM (ES⁺) m/e = 326 (M+H).

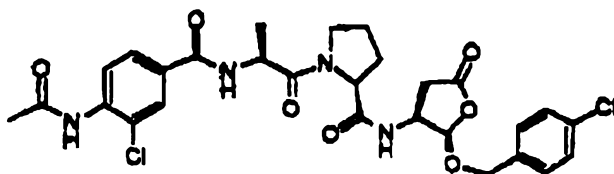
[2-(4-cloro-benzilóxi) 5-oxo-tetraidro-furan-3-il]-amida de ácido 1-[2-(4-amino-3-cloro-benzoilamino)-propionil]pirrolidina-2-carboxílico (98ba).

Preparado a partir de 97a e éster de alila de ácido syn-[2-(4-cloro-benzilóxi)-5-oxo-tetraidro-furan-3-il]-carbâmico após o método usado

15 para 98a para fornecer 154 mg (65% de rendimento) do composto do título como um sólido rosa pálido. HPLC (coluna C18) 10,597 min; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,14 (d, J = 6,8 Hz, 0,75H), 1,34, (d, J = 6,8 Hz, 2,25H), 1,6 (br, 0,25H), 1,91, (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,29 (m, 0,75H), 2,40 (dd, J = 17,3, 10,3 Hz, 0,75H), 2,51, (m, 0,25H), 2,82 (dd, J = 17,3, 8,5 Hz,

20 0,75H), 3,08 (dd, J = 17,9, 10,9 Hz, 0,25H), 3,58 (m, 1H), 3,72 (dd, J = 1,65 Hz, 0,75H), 4,10 (m, 0,25H), 4,22 (d, J = 8,0 Hz, 0,23H), 4,39 (d, J = 10,85 Hz, 0,25H), 4,54 (dd, J = 9,1, 2,9 Hz, 0,75H), 4,60 (d, J = 11,9 Hz, 0,75H), 4,68 (m, 1H), 4,85 (d, J = 11,7 Hz, 0,75H), 4,86 (m, 1H), 5,49 (d, J = 5,2 Hz, 0,75H), 5,81, (d, J = 5,2 Hz, 0,25H), 6,2 (br, 0,25H), 6,74 (m, 2H), 7,05 (m, J

25 = 8,5 Hz, 0,5H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 0,5H), 7,30 (m, 3,25H), 7,48 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 0,75H), 7,56 (d, J = 1,9 Hz, 0,25H), 7,73 (d, J = 1,9 Hz, 0,75H), 8,42 (d, J = 5,7 Hz, 0,25H) ppm; LC-EM (ES⁺) m/e = 563, 565 (M+H).

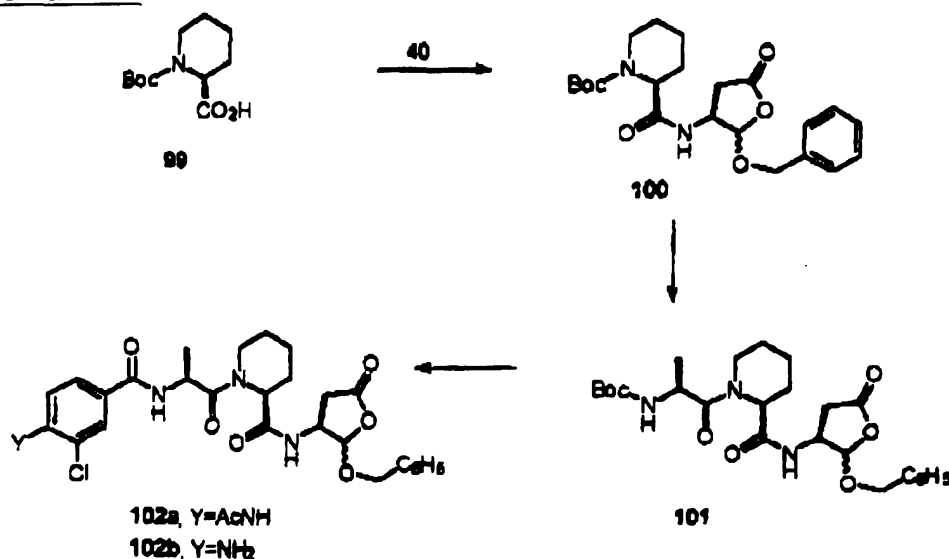


98bb

[2-(4-cloro-benzilóxi)-5-oxo-tetraidro-furan-3-il]-amida de ácido 1-[2-(4-acetilamino-3-cloro-benzoilamino)-propionil]pirrolidina-2-carboxílico (98bb).

Preparado a partir de 97b e éster de alila de ácido syn-[2-(4-cloro-henzilóxi)-5-oxo-tetraidro-furan-3-il]-carbâmico de acordo com o procedimento usado para preparar 98a para fornecer 165 mg (64% de rendimento) do composto do título com sólido amarelo pálido. HPLC (coluna C18) 10,491, min: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,16 (d, J = 6,8 HZ, 0,6H), 1,35, (d, J = 6,8 Hz, 2,4H), 1,94 (n, 1H), 2,04 (, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,28 (m, 1H), 2,40 (dd, J = 17,3, 10,4 Hz, 0,8H), 2,53 (m, 0,2H), 2,84 (dd, J = 17,3, 8,5 Hz, 0,8H), 3,02 (dd, J = 17,5, 1,05 Hz, 0,2H), 3,58 (m, 1,H), 3,72 (ddd, J = 17,2, 8,3, 8,3 Hz, 0,8H), 4,13 (m, 0,2H), 4,22 (d, J = 8,2 Hz, 0,2H), 4,40 (d, J = J = 10,9 Hz, 0,2H), 4,54 (dd, J = 8,1, 3,0 Hz, 0,8H), 4,60 (d, J = 11,8 Hz, 0,8H), 4,69 (m, 1H), 4,85 (d, J = 11,8 Hz, 0,8H), 4,87 (m, 1H), 5,49 (d, J = 5,2 Hz, 0,8H), 5,80 (d, J = 5,2 HZ, 0,2H), 6,47 (br, 0,2H), 6,95 (d, J = 8,3 HZ, 0,8H), 7,05 (d, J = 8,3 Hz, 0,4H) 7,18 (d, J = 8,3Hz, 0,4H), 7,29 (m, 3,2H), 7,49 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 0,2H), 7,63 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 0,8H), 8,25 7,74 (d, J=1,9Hz), 7,85 (d, J= 1,9Hz, 0,84), (d, J = 6,4 Hz, 0,2H), 8,51 (m, 0,8H)ppm; LC-EM (ES⁺) m/e = 605, 607 (M+H).

20 Esquema XVIII



Éster de terc-butila de ácido 2-(2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-ilcarbamil) piperidina-1-carboxílico (100).

Preparado a partir de éster de terc-butila de ácido piperidina-1,2-dicarboxílico 99 e 40 após o método usado na preparação de 75 para dar o composto do título como um sólido amarelo (2,63 g, 57% de rendimento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,15-1,79 (m, 15H), 2,12-2,50 (m, 2H), 2,56-2,83 (m, 1H), 2,89 (dd, 0,5H), 3,05 (dd, 0,5H), 3,81-4,15 (br s, 1H), 4,36-4,97 (m, 3H), 5,37-5,61, (m, 1H), 6,42-6,89 (br s, 1H), 7,17-7,51, (m, 5H). LC-EM (ES^+) $m/e = 419,4$ (MH^+).

Éster de terc-butila de ácido {2-[2-(2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3 ilcarbamoil)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil}carbâmico (101).

10 Éster de terc-butila de ácido 2-(2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxílico (100) foi dissolvido em TFA a 20% (25 ml) e foi agitado à temperatura ambiente por 50 mins. O solvente foi evaporado e o ácido residual foi azeotropizado com CH_2Cl_2 (4x). O óleo resultante foi dissolvido em CH_2Cl_2 (20 mL) e DMF (5 mL), foi resfriado para 0°C e foi tratado com DIEA (4,7 mL, 27 mmoles), Boc-alanina (970 mg, 5,1 mmoles), HOBT (924 mg, 6,8 mmoles) e EDC (1,31 g, 6,8 mmoles) e a solução foi agitada sob N_2 por 1,8 horas. O solvente foi concentrado em vácuo então foi dissolvido em EtOAc e foi lavado com $\text{NaHS}(\text{O})_4$ (2x), NaHCO_3 saturado (2x) e salmoura. A camada orgânica foi seca sobre NaHSO_4 anidro e foi evaporada para dar um sólido laranja que foi dissolvido em CH_2Cl_2 e foi adicionado gota a gota éter de dietila para fornecer um precipitado branco. O composto do título com um sólido branco (1,21 g, 73% de rendimento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,10-1,79 (m, 18H), 1,98-2,19 (m, 0,5H), 2,28-2,88 (m, 3H), 2,89-3,13 (m, 0,5H), 3,78-3,95 (m, 0,5H), 4,21-5,16 (m, 5,5H), 5,38-5,59 (m, 0,3H), 5,66 (d, 0,4H), 5,80 (d, 0,3H), 7,24-7,40 (m, 5H). LC-EM (ES^+) $m/e = 490,3$ (MH^+).

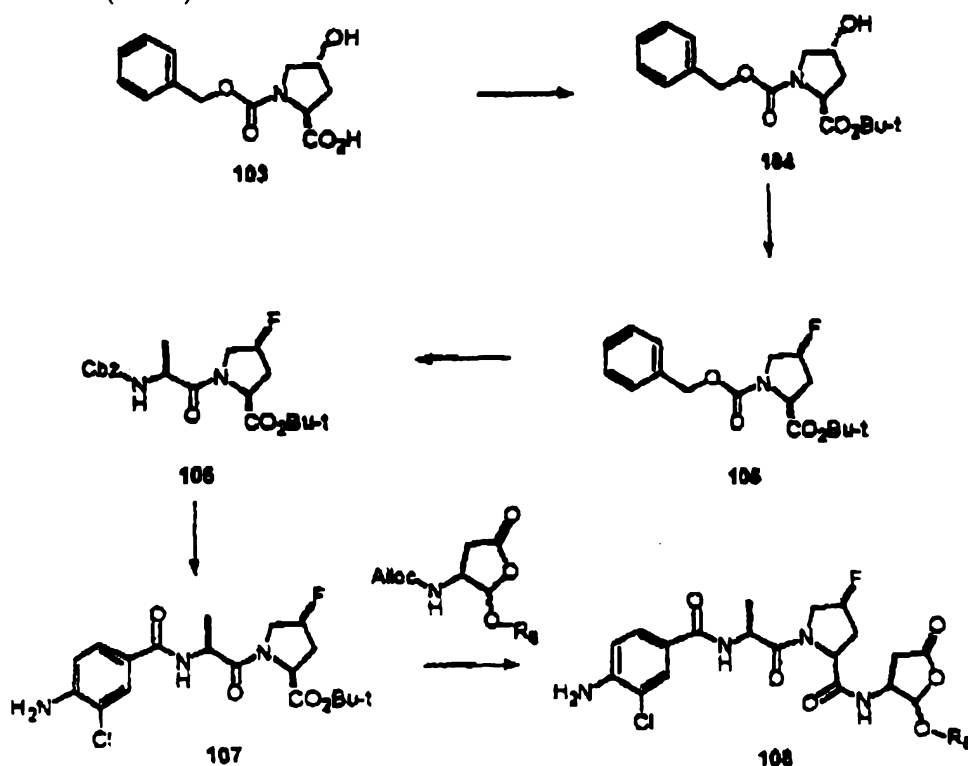
(1,2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)amida de ácido 1-[2-(4-acetilamino-3-cloro-benzoilamino)-propionil] piperidina-2-carboxílico (102a).

30 Preparado a partir de éster de terc-butila de ácido {2-[2-(2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-ilcarbamoil)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil}-carbâmico e ácido 4-acetilamino-3-clorobenzóico pelo procedimento usado na preparação de 98a para dar o composto do título (71 mg, 47% de rendi-

mento) ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,10-1,97 (m, 10H), 2,10-2,68 (m, 5H), 2,73-3,24 (m, 2H), 3,62-3,92 (m, 1H), 4,24-5,27 (m, 5H), 5,48-5,59 (m, 0,5H), 5,75-5,85 (m, 0,5H), 6,51-6,61, (d, 1H), 7,05-7,45 (m, 4H), 7,52-8,12 (m, 4H). HPLC analítico 8,30 min. LC-EM (ES^+) $m/e = 585,3$ (MH^+).

5 (2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(4-amino-3-cloro-benzoilamino)-propionil]piperidina-2-carboxílico (102b).

Preparado como acima para 102a para dar o composto do título (0,06%, 27% de rendimento) como um sólido amarelo. ^1H RMN (500MHz, CDCl_3) δ 1,2-1,8 (m, 7H), 2,1-2,6 (m, 2H), 2,7-3,2 (m, 4H), 3,6-4,0 (m, 1H), 4,3-4,9 (m, 7H), 5,0-5,8 (m, 2H), 6,5-7,0 (m, 2H), 7,2-7,8 (m, 8H) ppm. HPLC analítico (coluna de ciano) 14,559 (39,6%), 15,198 (60,4%). LC-EM (ES^+): $m/e = 543$ ($\text{M}+\text{H}$).



Éster de terc-butila de éster de 1-benzila de 4-hidróxi-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (104).

15 O composto 104 foi preparado de acordo com o procedimento usado para preparar o composto 95.

Uma suspensão de Cbz-Hyp-OH (4,854 g, 18 mmoles) em DMA (135 ml, cloreto de benziltrimônio (4,105 g, 18 mmoles), K_2CO_3 (64 g, 46

mmoles) e 2-bromo-2-metilpropano (99 ml, 859 mmoles) foi agitada a 55°C por 18 horas. A mistura foi diluída com água gelada e foi extraída com EtOAc (3x). A fase orgânica lavada com água, solução de NaHS(O)₄ a 0,5 N e salmoura foi seca e o solvente em vácuo para fornecer o composto do título como um óleo amarelo (5,368 g, 98% de rendimento) ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,33 (s, 5H), 1,47 (s, 4H), 2,01-2,4 (m, 1H), 2,22-2,38 (m, 1H), 3,50-3,72 (m, 2H), 4,34-4,45 (m, 1H), 4,45-4,53 (m, 1H), 5,04-5,20 (m, 2H), 7,22-7,42 (m, 5H). HPLC analítico 10,14 min, LC-EM (ES⁺) m/e = 322,2 (MH⁺).

10 Éster de terc-butila de éster de 1-benzila de ácido 4-flúor-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (105).

Uma solução de 104 (4,262 g, 13,96 mmoles) em CH₂Cl₂ (100 ml) a -78°C foi tratada com DAST (1,80 ml, 13,6 mmoles), foi agitada por 1,0 min. então foi aquecida para à temperatura ambiente por 60 hs sob N₂. A mistura foi despejada para dentro de NaHCO₃ gelado (solução a 10%, 350 ml) e foi extraída com CH₂Cl₂ (2X). A fase orgânica foi lavada com água, salmoura, foi seca sobre Na₂SO₄ anidro e foi concentrada para dar um óleo marrom (4,299 g) que foi purificado por cromatografia de coluna flash sobre sílica gene usando-se hexanos/EtOAc (90/10 a 80/20%). O composto do título foi obtido como um óleo amarelo (2,805 g, 64% de rendimento) ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 1,37 (s, 4,5H), 1,45 (s, 4,5H), 2,20-2,55 (m, 2H), 3,61-3,93 (m, 2H), 4,41, (d, 0,5H), 4,49 (d, 0,5H), 5,03-5,21, (m, 3H), 7,23-7,44 (m, 5H). HPLC analítico 12,15 min. LC-EM (ES⁺) m/e = 324,2 (MH⁺).

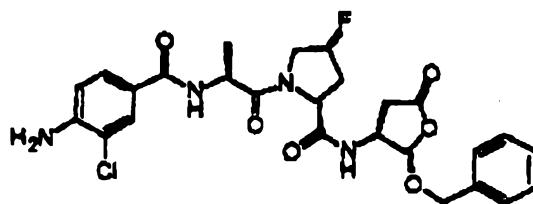
25 Éster de 2-terc-butila de éster de 1-benzila de ácido 1-(2-benziloxicarbonilamino-propionil)-4-fluoropirrolidina-1,2-dicarboxílico (106).

Uma solução de 1,03 (2,72 g, 8,42 mmoles) em MeOH (50 ml) e Pd/C a 10% (1,27 g) foi agitada sob H₂ por duas horas então foi filtrada através de Celite e o solvente foi evaporado para dar um óleo amarelo (1,526 g). Este óleo foi dissolvido em CH₂Cl₂ (30 ml) e foi tratado com DIEA (1,5 ml, 8,6 mmoles), Cbz-ala-OH, (2,34 g, 10,5 mmoles) e EDC (2,32 g, 12 mmoles) a 0°C. A mistura foi agitada por um adicional de 10 mins. a 0°C então foi deixada se aquecer para à temperatura ambiente e se agitar por 18 horas. O

solvente foi concentrado em vácuo e o resíduo foi dissolvido em EtOAc então foi lavado com $\text{NaHS}(\text{O})_4$ a 0,5 N (2X), NaHCO_3 saturado (2X) e salmoura. A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 anidro e foi evaporada para dar um sólido branco que foi purificado por cromatografia de coluna flash, eluindo-se usando-se hexanos/EtoAc (80/20 a 60/40%). O composto do título foi isolado como um sólido branco (286 g, 86% de éster de 2-terc-butila de éster de 1-benzila de ácido 4-fluoropirrolidina-1,2-dicarboxílico) ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 1,26-1,59 (m, 12H), 2,20-2,67 (m, 2H), 3,45-4,13 (m, 2H), 4,25-4,47 (m, 1H), 4,58-4,72 (m, 1H), 4,96-5,17 (m, 2H), 5,19-5,45 (m, H), 7,23-7,40 (m, 5H). HPLC analítico 16,36 min. LC-RS (ES^+) $m/e = 395,3$ (MH^+).

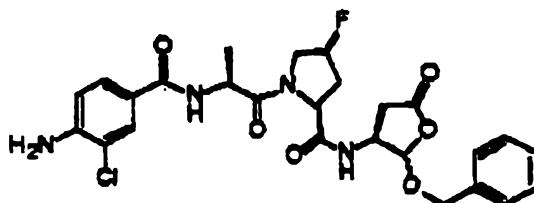
Éster de terc-butila de ácido 1-(2-(4-amino-3-cloro-benzoilamino)-propionil)-4-flúor-pirrolidina-2-carboxílico (107).

Uma suspensão de 106 (2,65 g, 6,72 mmoles) em MeOH (40 ml) e Pd/C a 10% (1,32 g) foi agitada sob uma atmosfera de H_2 por 1,5 horas, foi filtrada através de celite e foi concentrada para dar um sólido ceroso (1,694 g). O sólido foi dissolvido em CH_2Cl_2 (25 ml) e foi tratado com DIEA (3,4 ml, 19,5 mmoles), ácido 4-amino-3-clorobenzóico (1,362 g, 7,9 mmoles), HOBT (1,164 g, 8,62 mmoles) e EDC (1,645 g, 8,5 mmoles) a 0°C sob N_2 . A mistura foi deixada se aquecer para à temperatura ambiente e foi agitada por 18 horas. O solvente foi concentrado em vácuo. O resíduo foi dissolvido em EtoAc, foi lavado com água (4x), $\text{NaHS}(\text{O})_4$ a 0,5 N (2x), NaHCO_3 saturado (2X) e salmoura. A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 anidro e foi evaporada para dar um sólido branco que foi purificado por cromatografia de coluna flash, usando-se $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (99/1, a 98/2%). O produto obtido como um sólido branco (2,705 g, 97%). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 1,33 (s, 9H), 1,48 (d, 3H), 2,31-2,55 (m, 2H), 3,93 (dd, 1H), 4,02-4,21, (m, 1H), 4,59-4,76 (m, 1H), 5,31, (br s, 0,5H), 5,41, (br s, 0,5H), 6,78 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,31, (d, 1H). HPLC analítico 14,14 min. LC-EM (ES^+) $m/e = 414,2$ (MH^+).

**108a**

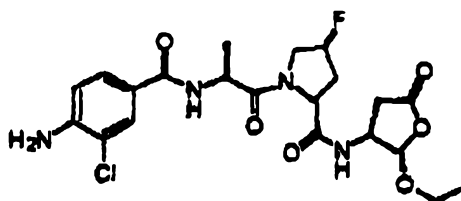
(2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(4-amino-3-cloro-benzoilamino)-propionil]-4-flúor-pirrolidina-2-carboxílico (108a).

Preparado a partir de éster de alila de ácido syn-(2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-carbâmico e 107a após o método usado para a síntese de 98a. O composto do título foi isolado como um sólido branco (41 mg, 15% de rendimento): ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 0,94 (d, 0,3H), 1,07 (d, 1H), 1,40 (m, 1,7H), 2,21-2,65 (m, 2,2H), 2,70-2,85 (m, 1,4H), 2,96-3,08 (m, 1,4H), 2,96-3,08 (dd, 0,4H), 3,57-4,24 (m, 3H), 4,41-4,93 (m, 4H), 5,14-5,45 (m, 1H), 5,60-5,67 (m, 0,6H), 5,77 (d, 0,4H), 6,77 (dd, 1H), 7,15-7,41, (m, 5H), 7,51-7,62 (m, 1H), 7,77 (dd, 1H). HPLC analítico 12,83min. LC-EM (ES^+) $m/e = 547,1$, (MH^+).

**108b**

(2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(4-amino-3-cloro-benzoilamino)-propionil]-4-flúor-pirrolidina-2-carboxílico (108b).

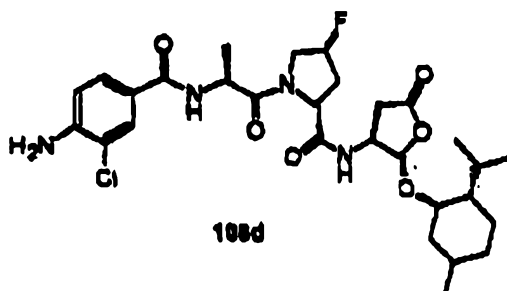
Preparado a partir de éster de alila de ácido (2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-carbâmico 107a após o método usado para a síntese de 98a. O composto do título foi isolado como um sólido branco (654 mg, 54% de rendimento); ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 1,07 (d, 0,5H), 1,25-1,56 (m, 2,5H), 2,21-2,65 (m, 2,3H), 2,68-2,89 (m, 1H), 2,91-3,10 (m, 0,7H), 3,57-4,23 (m, 2H), 4,32-4,95 (m, 5H), 5,16-5,52 (m, 1H), 5,45-5,50 (m, 0,3H), 5,54-5,58 (m, 0,2H) 5,61-5,67 (m, 0,3H), 5,77, (d, 0,2H), 6,72-6,84 (m, 1H), 7,16-7,41, (m, 5H), 7,50-7,65 (m, 1H), 7,71-7,87 (m, 1H). HPLC analítico 12,83 min: LC-EM (ES^+) $m/e = 547,1$.



108c

(2-etóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(4-Amino-3-cloro-benzoilamino)-propionil]-4-flúor-pirrolidina-2-carboxílico (108c).

Preparado a partir de éster de alila de ácido syn-(2-etóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-carbâmico e 107a após o método usado para a síntese de 98a para dar o composto do título (100,3 mg, 38% de rendimento). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 1,09 (t, 1,2H), 1,25 (t, 1,8H), 1,40 (d, 1H), 1,49 (d, 2H), 2,33-2,61, (m, 2H), 2,65-2,95 (m, 2H), 3,44-4,30 (m, 4H), 4,47-4,79 (m, 3H), 5,18-5,25 (m, 0,2H), 5,27-5,36 (m, 0,5H), 5,39-5,46 (m, 0,3H), 5,56 (m, 1H), 6,72-6,94 (m, 0,8H), 7,54-7,69 (m, 0,8H), 7,79 (d, 0,55H), 8,06 (d, 0,55H), 9,00 (d, 0,3H). HPLC analítico 8,46 min. LC-EM (ES⁺) m/e = 485,2 (MH⁺).



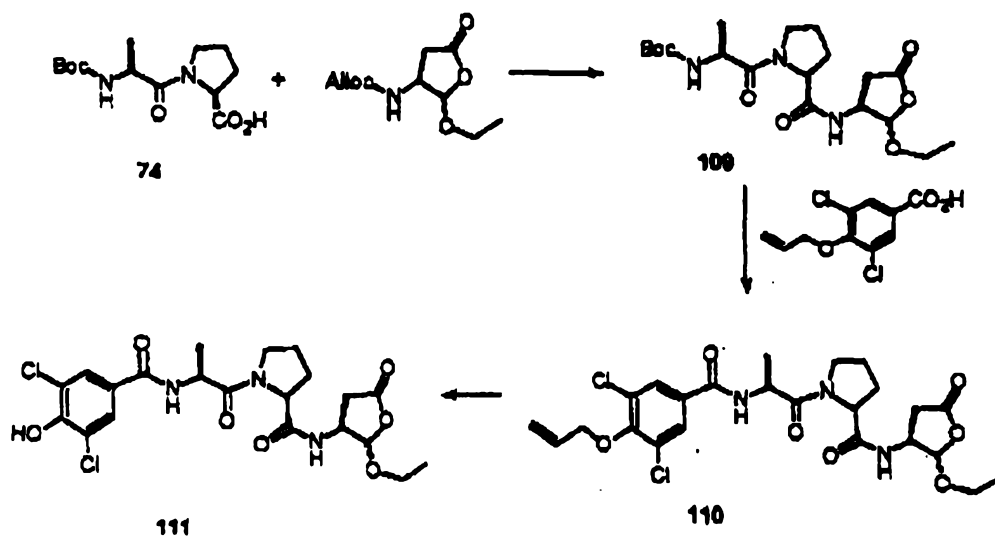
108d

[2-(2-isopropil-5-metil-cicloexil)-5-oxo-tetraidro -furan-3-il]-amida de ácido 1-[2-(4-amino-3-cloro-benzoilamino)-propionil]-4-flúor-pirrolidina-2-carboxílico, (108d).

Preparado a partir de éster de alila de ácido {2-[1R-(2S-isopropil-5R-metil-cicloexilóxi)]-5-oxo-tetraidro-furan-3-il}-carbâmico e 107a após o método usado para a síntese de 98a para dar o composto do título (95 mg, 31% de rendimento). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 0,42 (d, 2H), 0,57 (d, 2H), 0,60-1,10 (m, 10H), 1,22-1,76 (m, 6H), 1,96-2,17 (m, 1H), 2,29-2,60 (m, 2H), 2,61-2,88 (m, 1,5H), 3,02-3,23 (dd, 0,5H), 3,37-3,47 (m, 0,5H), 3,50-3,61, (m, 0,5H), 3,63-4,24 (m, 2H), 4,48-4,62 (m, 3H), 5,18-5,48 (m, 1H),

5,72 (d, 0,4H), 5,82 (d, 0,6H), 6,77-6,84 (m, 1H), 7,53-7,67 (m, 1H), 7,78 (d, 0,4H), 7,84 (d, 1H) HPLC analítico 8,34 min. LC-EM (ES⁺) m/e = 595 (MH⁺).

Esquema XX



- 5 éster de terc-butila de ácido {2-[2-(2-etóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il-ilcarbamoi)]-pirrolidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil}carbâmico (109).

Preparado a partir de éster de alila de ácido (2-etóxi-5-oxo-tetraidro-furan-il)carbâmico 74 após o método usado na síntese de 75 para dar o composto do título como um sólido amarelo pálido (660 Mg, 73% de rendimento). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 1,14-1,36 (m, 6H), 1,42 (m, 9H), 1,75-2,29 (m, 4H), 2,48 (dd, 0,5H), 2,58 (dd, 0,5H), 2,72-2,85 (m, 0,5H), 2,99 (dd, 0,5H), 3,43-3,91, (m, 4H), 4,07-4,52 (m, 2,5H), 4,53-4,72 (m, 0,5H), 5,37 (s, 0,5H), 5,57 (d, 0,5H). HPLC analítico (mistura de 2 diastereômeros) 7,92, 8,14 min. LC-EM (ES⁺) m/e = 414,3 (MH⁺).

- 15 (2-etóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(4-alilóxi-3,5-dicloro-benzoilamino)-propionil] pirrolidina-2-carboxílico (110).

Preparado a partir de 109 e ácido 4-alilóxi-3,5-dicloro-benzóico após o método usado na síntese de 82 para dar o composto do título como um sólido branco (228 mg, 65%). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 1,10-1,30 (m, 4H), 1,32-1,52 (m, 3H), 1,63-2,31, (m, 4H), 2,41-2,50 (d, 0,5H), 2,52-2,61, (dd, 0,5H), 2,67-2,81, (m, 0,5H), 2,94-3,05 (dd, 0,5H), 3,47-3,96 (m, 4H), 4,21-4,81, (m, 5H), 5,22-5,32 (m, 1H), 5,35-5,49 (1,0, 1,5H), 5,55-5,63 (m, 0,5H), 6,06-6,21, (m, 1H), 7,90 (s, 2H). HPLC analítico (mistura de 2 di-

astereômeros) 12,56 min. LC-EM (ES^+) $m/e = 542,3$ (MH^+).

(2-etóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(3,5-dicloro-4-hidróxi-benzoilamino)-propionil]pirrolidina-2-carboxílico (111).

(2-etóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(3,5-dicloro-4-hidróxi-benzoilamino)-propionil]pirrolidina-2-carboxílico (111).

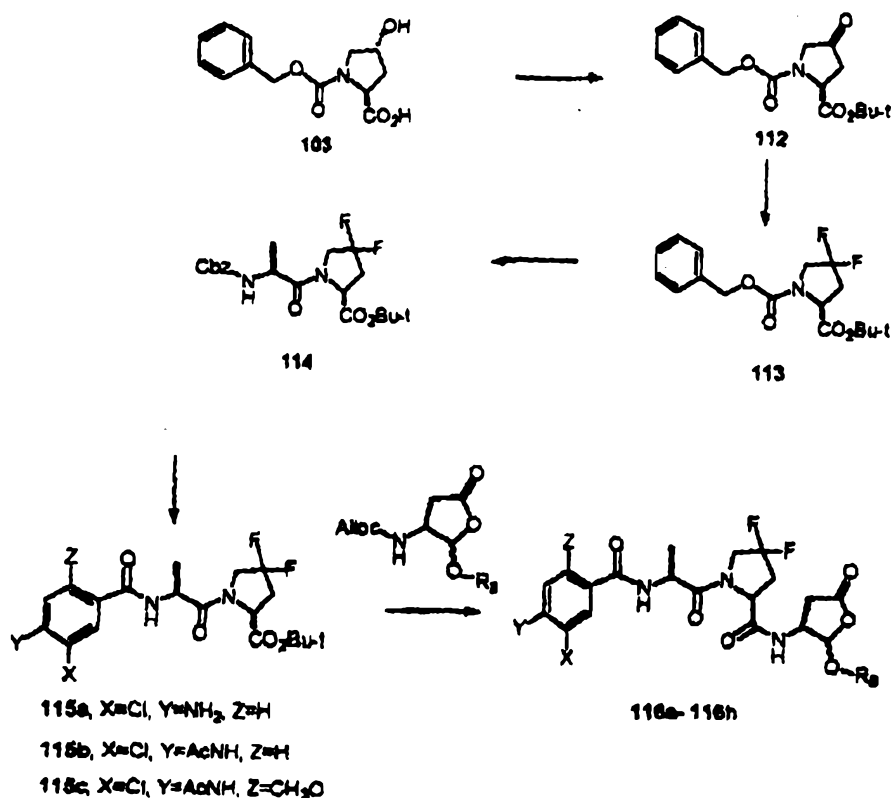
5

A uma solução de 110 (194 mg, 0,36 mmol) em CH_2Cl_2 (5 ml) foi adicionado DMBA (70,7 mg, 0,45 mmol) e $Pd(PPh_3)_4$ (50,3 mg, 0,044 mmol) a $0^\circ C$. A solução foi aquecida para à temperatura ambiente depois de 15 minutos, foi agitada por duas horas, foi diluída com CH_2Cl_2 então foi lavada com água (2x) e salmoura. A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 anidro e foi evaporada para dar o produto bruto. Cromatografia flash usando-se $CH_2Cl_2/MeOH$ (99/1 a 95/5%) forneceu o composto do título (138,6 mg, 77% de rendimento). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 1,13-1,31, (m, 3H), 1,35-1,49 (m, 3H), 1,84-2,35 (m, 4H), 2,43-3,05 (m, 2H), 3,48-3,93 (m, 4H), 4,22-4,80 (m, 3H), 5,38 (d, 0,4H), 5,46 (s, 0,1H), 5,55-5,61, (m, 0,5H), 7,76-7,94 (m, 2H). HPLC analítico 8,70 min. LC-EM (ES^+) $m/e = 502,2$ (MH^+).

10

15

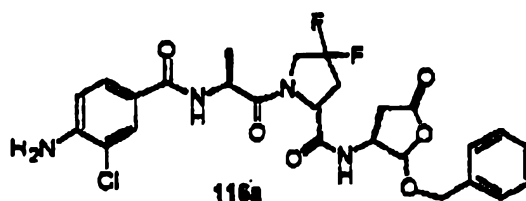
Esquema XXI



Compostos de 116a-116L foram preparados como descritos acima para os compostos 98 apenas usando-se éster de terc-butila de ácido 1-(2-benziloxicarbonilamino-propionil)-4,4-difluór-pirrolidina-2-carboxílico (114) como substituto de éster de terc-butila de ácido 1-(2-benziloxicarbonilamino-propionil)-pirrolidina-2-carboxílico (95).

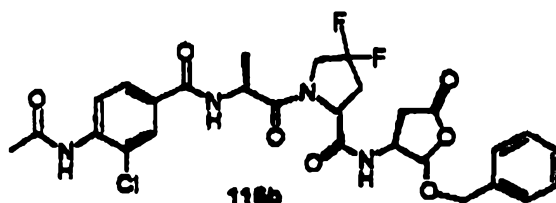
Preparação de éster de terc-butila de ácido 1-(2-benziloxicarbonilamino-propionil)-4,4-difluór-pirrolidina-2-carboxílico (114).

Uma solução de éster de 2-terc-butila de éster de 1-benzila de ácido 4,4-difluór-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (113) (Karanowaky, et.al., J. Med. Chem. 33, págs. 1459-1469 (1990) (0,42 g, 1,23 mmol) e paládio sobre carbono a 10% (0,22 g) em metanol (6 mL) foi agitada à pressão de hidrogênio de 1 atm por 3 horas. A mistura foi filtrada através de Celite e foi evaporada. O resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂ (4 ml) e DMF (2 ml) e foi resfriado para 0°C. Ácido 2-benziloxicarbonilamino-propionico (0,30 g, 1,35 mmol), EDC (0,30, 1,54 mmol). DIEA (0,65 mL) e HOBt (0,17 g, 1,23 mmol) foram adicionados e a reação foi agitada por 0,5 hs a 0°C, então 16 hs à temperatura ambiente sob nitrogênio. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi dissolvido com acetato de etila, então foi lavado com bissulfato de sódio a 10%, bicarbonato de sódio saturado, água e salmoura, foi seco sobre sulfato de sódio e foi evaporado. Purificação por cromatografia flash sobre sílica, eluída com 25:75 de acetato de etila:hexanos proveu éster de terc-butila de ácido 1-[2-benziloxicarbonilaminopropionil)-4,4-difluór-pirrolidina-2-carboxílico (0,39 g, 77% de rendimento) como um óleo incolor. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,3-1,6 (m, 12H), 2,5 (m, 8H), 2,7 (m, 1,2H), 3,9 (m, 1H), 4,1, (m, 1H), 4,4 (m, 1H), 4,7 (m, 1H), 5,1, (m, 2H), 5,59 (br d, J = 7,7 Hz, 0,8H), 5,7 (br d, J = 7,7 Hz, 0,2H), 7,35 (m, 5H) ppm. H-PLC analítico (coluna ciano8) 17,069 Min. LC-EM (ES⁺): m/e = 413 (M+H), 357 (M+H-terc-butila), 313 [(M+H-CO₂ter-butila)].



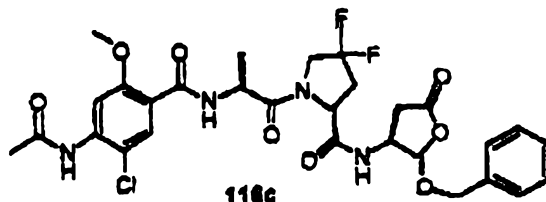
(2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(4-amino-3-cloro-benzoilamino)-propionil]-4,4-difluór-pirrolidina-2-carboxílico (116a).

- Preparado a partir de 115a e syn-40 para fornecer o composto do título como um sólido esbranquiçado (0,14 g, 73 % de rendimento). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 1,0-1,5 (m, 3H), 2,0-3,5 (m, 4R+ CH_3OH), 3,5-5,5 (m, 6 $\text{H}^+\text{H}_2\text{O}$), 5,6-5,8 (m, 1H), 6,7-6,8 (m, 1H), 7,1-7,8 (m, 8H), 8,2-8,6 (m, 1H) ppm. HPLC analítico (coluna de ciano) 13,744 min. LC-EM (ES^+); m/e = 565 (M^+H).



- (2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)amida de ácido 1-(2-(4-acetilamino-3-cloro-benzoilamino)-propionil)-4,4-difluór-pirrolidina-2-carboxílico (116b).

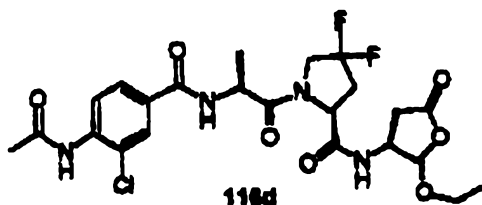
- Preparado a partir de 115b e syn-40 para fornecer o composto do título como um sólido esbranquiçado (0,08 g, 38% de rendimento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,03 (d, J = 6,9 Hz, 0,4H), 1,30 (d, J = 6,9 Hz, 0,6H), 2,25 (d, J = 2,9 Hz, 3H), 2,4-3,2 (m, 4H), 3,6-4,4 (m, 4H), 4,6-4,9 (m, 3H), 5,52 (d, J = 5,2 Hz, 0,6H), 5,78 (d, J = 5,2 Hz, 0,4H), 6,6 (br s, 1H), 6,9-7,9 (m, 8H), 8,39 (d, J = 8,1 Hz, 0,4H), 8,44 (d, J = 8,3 Hz, 0,6H), 8,74 (d, J = 6,8 Hz, 1H) ppm. HPLC analítico (coluna de ciano) 11,830 min, LC-EM (ES^+); m/e = 607 ($\text{M}+\text{H}$).



- (2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(4-acetilamino-5-cloro-2-metóxi-benzilamino)propionil]-4,4-difluór-pirrolidina-2-carboxílico (116c).

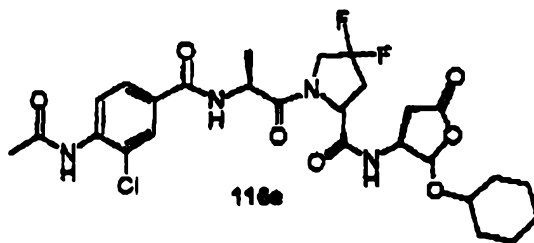
Preparado a partir de 115c e syn-40 para fornecer o composto do título como um esbranquiçado (0,07 g, 29% de rendimento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 0,99 (d, J = 6,9 Hz, 1,35H), 1,32 (d, J = 6,9Hz, 1,65H),

2,25 (m, 1,5H), 2,26 (s, 1,5H), 2,3-3,2 (m, 4H), 3,95 (s, 0,55H), 3,98 (s, 0,45H), 3,7-4,1, (m, 2,5H), 4,2-4,5 (m, 1,5H), 4,6-4,9 (m, 3H), 5,52 (d, J = 5,3 Hz, 0,55H), 5,80 (d, J = 5,3 Hz, 0,45H), 7,0-7,4 (m, 4H), 7,7-7,9 (m, 2H), 8,0-8,4 (m, 2H), 8,49 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,93, (d, J = 6,7 Hz, 1H) ppm. HPLC analítico (coluna de ciano) 12,959 min. LC-EM (ES⁺): m/e = 637 (M+H).



(2-etóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(4-acetilamino-3-cloro-benzoilamino)-propionil]- 4,4-diflúor-pirrolidina-2-carboxílico (116d).

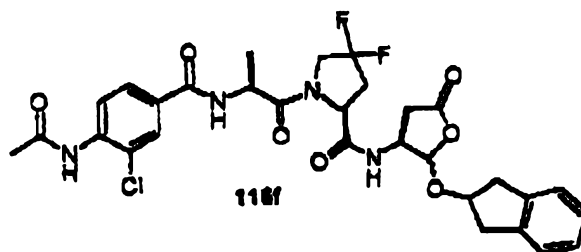
Preparado a partir de 115b e éster de alila de ácido syn-(2-etóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-carbâmico para fornecer o composto do título como uma mistura de 92:8 de epímeros. Sólido esbranquiçado (0,27 g, 66% de rendimento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,0-1,5 (m, 6H), 2,25 (s, 1,8H), 2,26 (s, 1,2H), 2,3-3,2 (m, 4H), 3,3-4,3 (m, 4H), 4,5-4,9 (m, 3H), 5,45 (d, J = 5,3 Hz, 0,75H), 5,59 (d, J = 5,2 Hz, 0,25H), 6,7-7,1, (m, 2H), 7,62 (dd, J = 8,7 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,85 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,48 (m, 1H) ppm. HPLC analítico (coluna C18) 13,300 (91,8%), 14,046 (8,2%) min. LC-EM (ES⁺): m/e 545 (M+H).



(2-cicloexilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(4-acetilamino-3-cloro-benzoilamino)-propionil] 4,4-diflúor-pirrolidina-2-carboxílico (116e).

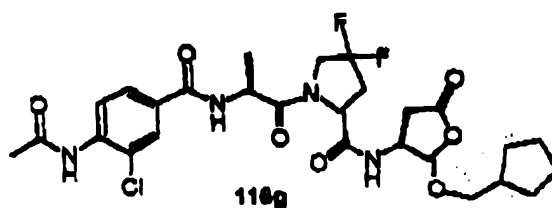
Preparado a partir de 115b e éster de alila de ácido syn-(2-cicloexilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-carbâmico para fornecer o composto do título como uma mistura 93:7 de epímeros. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,0-2,0 (m, 13H), 2,25 (s, 2H), 2,26 (s, 1H), 2,40 (dd, J = 17,3, 10,1 Hz, 1H), 2,84 (dd, J = 17,3, 8,5 Hz, 1H), 2,5-3,0 (m, 2H), 3,5-4,3 (m, 5,5H), 4,5-4,9

(m, 2,5H), 5,59 (d, J = 5,3 Hz, 0,75H), 5,76 (d, J = 5,2 Hz, 0,25H), 6,74 (br d, J = 5,7 Hz, 0,25H), 6,93 (br d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,06 (br d, J = 7,8 Hz, 0,75H), 7,62 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,78, (m, 1H), 7,85 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,35 (br d, J = 6,6 Hz, 0,25H), 8,50 (br d, J = 8,2 Hz, 0,75H) ppm. HPLC analítico (coluna C18) 17,112 (93%), 17,433 (7%) Min. LC-EM (ES⁺): m/e = 599 (M+H).



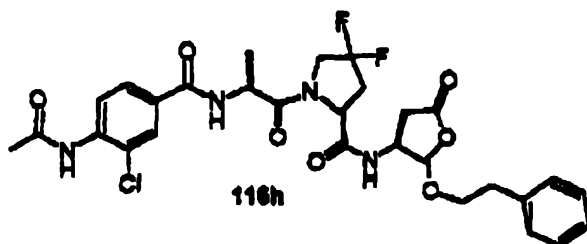
[2-(indanol-2-il)óxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il]-amida de ácido 1-(2-(4-acetila-
mino-3-cloro-benzoilamino)-propionil]4,4-difluór-pirrolidina-2-carboxílico
(116f).

10 Preparado a partir de 115b e éster de alila de ácido [2-(indanol-
2-il]óxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-carbâmico para fornecer o composto do
título como uma mistura de 62:38 de epímeros. Sólido esbranquiçado (0,34
g, 71% de rendimento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,09 (d, J = 6,9 Hz,
0,6H), 1,21, (d, J = 6,9 Hz, 0,9H), 1,33 (d, J = 6,9 Hz, 0,9H), 1,42 (d, J = 6,9
15 Hz, 0,6H), 2,28 (s, 2H), 2,29 (s, 1H), 2,40 (dd, J = 17,4, 10,3 Hz, 1H), 2,4-3,3
(m. 7H), 3,6-4,2 (m, 2H), 4,5-4,8 (m, 4H), 5,66 (m, 0,6H), 5,84 (d, J = 4,3 Hz,
0,2H), 6,22 (m, 0,2H), 6,7-7,0 (m, 2H), 7,2-7,3 (m, 4H), 7,5-7,7 (m, 1H), 7,8-
8,0 (m, 2H), 8,52 (m, 0,6H), 8,62 (br d, J = 6,5 Hz, 0,4H) ppm. HPLC analíti-
co (coluna C18) 16,556 (62,0%), 16,824 (38%) Min. LC-EM (ES⁺): m/e = 633
20 (M+H).



(2-ciclopentilmetóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)amida de ácido 1-[2-(4-acetila-
mino-3-cloro-benzoilamino)-propionil]-4,4-difluór-pirrolidina-2-carboxílico
(116g).

Preparado a partir de 115b e éster de alila de ácido syn-(2-ciclopentilmetóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-carbâmico para fornecer o composto do título como um sólido esbranquiçado (0,20 g, 44% de rendimento), ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,0-1,8 (m, 11H), 1,9-3,0 (m, 5H), 2,26 (s, 3H), 3,29 (m, 0,25H), 3,47 (m, 0,75H), 3,58 (m, 0,25H), 3,74 (m, 0,75H), 3,8 (m, 0,75H), 4,1 (m, 0,25H), 4,25 (m, 1H), 4,4-4,8 (m, 3H), 5,44 (d, $J = 5,2$ Hz, 0,75H), 5,62 (d, $J = 5,2$ Hz, 0,25H), 6,7 (br, 0,25H), 6,91 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,1, (m, 0,75H), 7,59 (d, $J = 8,5$ Hz, 0,25H), 7,63 (dd, $J = 8,5, 2,5$ Hz, 0,75H), 7,75 (m, 1H), 7,86 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,33 (br d, $J = 6,5$ Hz, 0,25H), 8,49 (br d, $J = 8,4$ Hz, 0,75H) ppm. HPLC analítico (coluna C18) 17,705 min. LC-EM (ES^+): $m/e = 599$ ($\text{M}+\text{H}$).



(2-feniletóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-[2-(4-acetilamino-3-cloro-benzoilamino)-propionil] 4,4-difluór-pirrolidina-2-carboxílico (116h).

Foi preparado a partir de 115b e éster de alila de ácido syn-(5-oxo-2-fenetiloxitetraidro-furan-3-il)-carbâmico para fornecer o composto do título como um sólido esbranquiçado (0,15 g, 24% de rendimento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,29 (d, $J = 6,9$ Hz, 0,75H), 1,40 (d, $J = 6,9$ Hz, 2,25H), 2,25 (s, 2,25H), 2,26 (s, 0,75H), 2,3-3,0 (m, 6H), 3,7-4,8 (m, 7H), 5,38 (d, $J = 5,3$ Hz, 0,75H), 5,67 (d, $J = 5,1$ Hz, 0,25H), 6,65 (m, 1H), 6,90 (d, $J = 7,0$ Hz, 0,75H), 7,06 (d, $J = 7,6$ Hz, 0,25H), 7,1-7,3 (m, 5H), 7,57 (d, $J = 8,6$ Hz, 0,25H), 7,63 (d, $J = 8,6$ Hz, 0,75H), 7,75 (m, 1H), 7,86 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,35 (d, $J = 6,2$ Hz, 0,25H), 8,49 (d, $J = 8,3$ Hz, 0,75H) ppm. HPLC analítico (coluna C18) 17,265 Min. LC-EM (ES^+): $m/e 621$, ($\text{M}+\text{H}$).

Esquema XXII

Preparado a partir de 40 (1,16 g, 4,0 mmoles) e Boc-Pro-OH de acordo com o procedimento usado para preparar 100 (esquema XVIII) para fornecer 1,53 g (94% de rendimento) do composto do título como um sólido branco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,61 (b, 9H), 1,88 (br, 2H), 2,00-2,50 (m, 3H), 2,80-3,10 (m, H), 3,20-3,60 (m, 2H), 4,05-4,45 (m, 1,5H), 4,58-4,80 (m, 1,5H), 4,83-4,98 (m, H), 5,43-5,53 (d, H), 7,26-7,45 (m, 5H), 7,60-7,80 (d, H); HPLC analítico: 11,32 min; LC-EM: m/e = 405 (M+H⁺).

A mistura de alanina (356 mg, 4,0 mmoles), iodobenzeno (81,6 mg, 4,0 mmoles), tans-diclorobis(tri-o-tolilfosfina)paládio (II) $\{Pd[P(o-tol)_3]_2 Cl_2\}$ (160 mg, 0,2 mmol), cobre (I) iodo (40 mg, 0,2 mmol) K_2CC_3 (552 mg, 4,0 mmoles), cloreto de benziltriethylamônio (1,60 mg, 0,8 mmol), trietilamina (1,6 ml) e água (0,8 ml) em DMF (8 mL) foi agitada sob atmosfera de nitrogênio a 100°C por 20 horas. A mistura foi resfriada para à temperatura ambiente, foi diluída com acetato de etila (50 ml) e água (50 ml) foi acidificada com HCl a 6 N para o pH = 2 a 3. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (50 ml x 4). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, foram secas sobre Na_2SO_4 anidro, foram filtradas e foram evaporadas em vácuo para dar um óleo vermelho. Cromatografia flash u-

sando-se hexano/acetato de etila/ácido acético (95/5/0,5 a 80/20/0,5) para fornecer 300 mg (45% de rendimento) do composto do título como um sólido rosa. ^1H RMN (500 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{C}_3\text{OD}$ = 0,5 ml/3 gotas) δ 1,45 (d, 3H), 4,02-4,15 (m, H), 6,57-6,10 (m, 3H), 7,11-7,25 (m, 2H); HPLC analítica: 61,0 min. LC-EM: m/e = 166 ($\text{M}+\text{H}^+$).

(2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido 1-(2-fenilamino-propionil)-pirrolidina-2-carboxílico (120a e 120b).

Uma solução de 118 (405 mg, 1,0 mmol) foi tratada com TFA (2 ml) em CH_2Cl_2 (2 ml) por uma hora. A solução de reação foi evaporada em vácuo e foi azeotropizada com CH_2Cl_2 quatro vezes para dar (2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido pirrolidina-2-carboxílico como um sólido amarelo pálido. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,87-2,17 (m, 4H), 2,30-2,70 (m, 2H), 2,80-3,08 (m, H), 3,45 (br, 2H), 4,35-4,98 (m, 5H), 5,30-5,56 (m, H), 7,10-7,60 (m, 5H); HPLC analítico 7,78/8,20 Min.; LC-EM: m/e = 305 ($\text{M}+\text{B}^+$).

Ácido 2-fenilaminopropiônico (119) (300 mg, 1,8 mmoles) em CH_2Cl_2 (10 ml) foi tratado com HOBt (270 mg, 2,0 mmoles) e EDC (2,1 g, 11 mmoles) a 0°C por 10 mins.

Diisopropiletilamina (2 ml) foi adicionada seguido por uma solução de (2-benzilóxi-5-oxo-tetraidro-furan-3-il)-amida de ácido pirrolidina-2-carboxílico em CH_2Cl_2 (1,0 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas, foi diluída com CH_2Cl_2 (40 ml), foi lavada com água então salmoura. A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 anidro, foi filtrada e foi evaporada em vácuo para dar um sólido amarelo pálido. Cromatografia flash usando-se CH_2Cl_2 /Metanol (99/1 a 98/2) forneceu 151 mg (33% de rendimento) de antidiastereômero do composto do título (120a) e 129 mg (29% de rendimento) em syn diastereômero (120b) como um sólido branco. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) para o antidiastereômero: δ 1,37-1,41, (m, 3H), 1,50-2,45 (m, 4H), 3,60-2,70 (m, 0,3H), 2,89-2,94 (m, 0,7H), 3,40-3,80 (m, 2H), 4,10-4,50 (m, 3H), 4,50-4,90 (m, 3H), 5,26 (s, 0,3H), 5,38 (s, 0,7H), 6,45-6,60 (m, 2,3H), 6,65-6,80 (m, H), 7,10-7,20 (m, 2,5H), 7,25-7,50 (m, 4,5H), 7,53-7,70 (m, 0,7H), 7,82 (d, H). Para o syn diastereômero: δ 0,86-

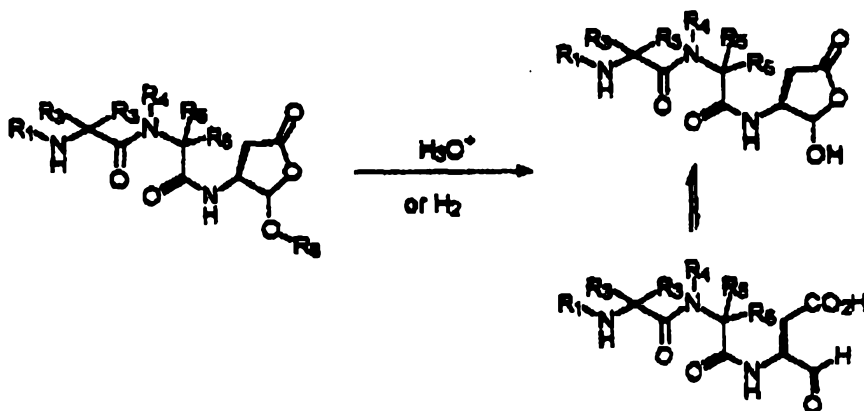
0,89 (m, H), 1,20-1,40 (m, 4H), 1,80-2,45 (m, 4H), 2,80-2,86 (m, H), 3,56-3,65 (m, 2H), 4,20-4,40 (m, H), 4,50-4,75 (m, 2H), 4,90 (d, H), 5,52 (d, H), 6,45-6,70 (m, 3H), 6,75-6,85 (m, H), 7,30-7,20 (m, 2,3H) 7,10-7,50 (m, 5,7H); HPLC analítico: 10,55 min para antidiastereômero e 10,62 min para
 5 syn diastereômero; LC/EM: m/e = 452 (M+H⁺) para ambos os diastereômeros.

Ácido 4-oxo-3-{[1-(2-fenilamino-propionil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino} butírico (121).

Preparado a partir de 120 (151 mg, 0,33 mmol) usando-se método de hidrólise A para fornecer 1,01 mg (83% de rendimento) do composto do título como um sólido branco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃/ CD₃OD=1/1): δ 1,20-1,65 (m, 2H), 1,65-2,35 (m, 3H), 2,40-3,00 (m, H), 3,20-3,80 (m, 2H), 3,90-4,90 (m, 7H), 7,25-7,80 (m, 5H); HPLC analítico: 6,38 min. LC-EM: m/e = 362 (M+H⁺).

15 Procedimentos Gerais para a Preparação de Compostos da Concretização C Fórmula I (Esquemas XXIII-XXV)

Esquema XXIII



Método de Hidrólise A:

Uma amostra de 0,005-50 moles do alquilemiacetal foi dissolvida em HCl a 2,5 N/CH₃CN (10/1) e foi agitada à temperatura ambiente até
 20 que a reação esteja completa. A camada aquosa resultante foi lavada com éter de dietila (2 x 20 ml) e foi liofilizada para fornecer o produto.

Método de Hidrólise B:

Uma amostra de 0,005-50 moles de alquilemiacetal foi colocada

em ácido fórmico puro e foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura foi triturada com uma mistura de 3:1 de hexano/éter de dietila para dar um precipitado. O solvente foi decantado e o precipitado foi lavado com éter de dietila para fornecer o produto.

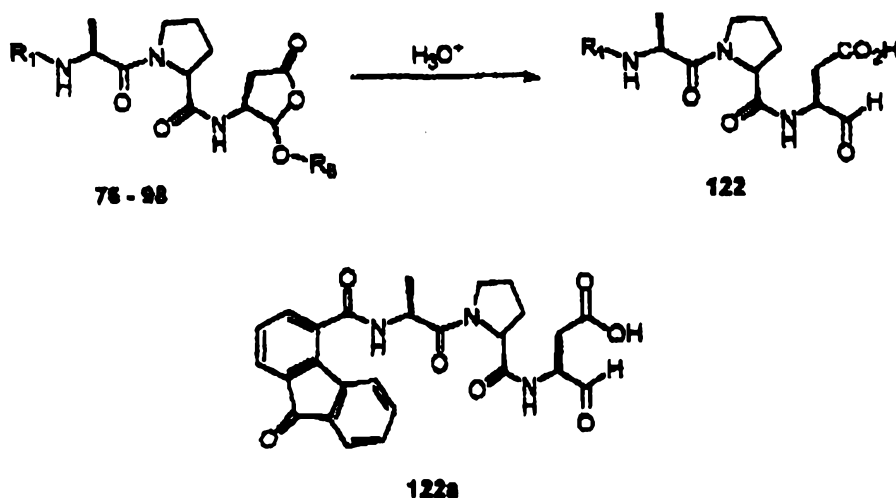
5 Método de Hidrólise C.

Uma amostra de 0,005-50 moles de alquilemiacetal foi dissolvida em CH_3OH e $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ a 20% e foi agitada sob H_2 até que a reação esteja completa. A suspensão resultante foi filtrada e a solução foi concentrada em vácuo, então foi triturada com uma mistura de 3:1 de hexano/éter de dietila para dar um precipitado. O solvente foi decantado e o precipitado foi lavado com éter de dietila para fornecer o produto.

Método de Hidrólise D

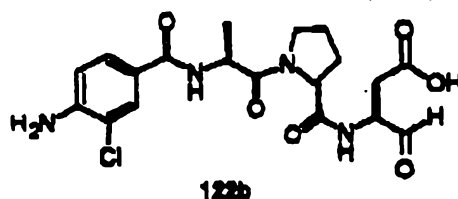
Uma amostra de 0,005-50 moles de alquilemiacetal em $\text{CH}_3\text{CN}/$ água ($\frac{1}{2}$) foi agitada com resina ácida (Dowex 50w x 2, tipo H^+) até que a reação esteja completa. A solução foi filtrada e a resina foi lavada com $\text{CH}_3\text{CN}/$ água ($\frac{1}{4}$). A camada aquosa resultante foi lavada com éter de dietila, foi concentrada para dar um volume menor em vácuo então foi liofilizada para fornecer o produto.

Esquema XXIV



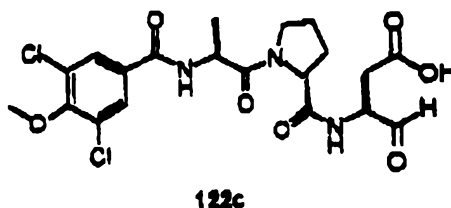
Ácido 4-oxo-3-[(1-{2-[9-oxo-9H-fluoreno-4-carbonil]-amino}-propionil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-butírico (122a).

Uma amostra de 109,0 mg (0,19 mmol) de 91, foi hidrolisada de acordo com o método A para fornecer 88 mg (96% de rendimento) do composto do título; HPLC analítico 7,15min. LC-EM (ES⁺) m/e = 492,2 (M+E).



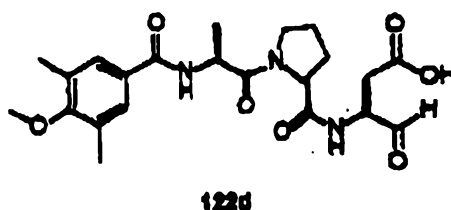
Ácido 3-({1-[2-(4-amino-3-cloro-benzoilamino)-propionil]-pirrolidina-2-carbonil}-amino)-4-oxo-butírico (122b).

Uma amostra de 51,0 mg (0,096 mmol) de 76 foi hidrolisada de acordo com o método A para fornecer 43,0 mg (100% de rendimento) do composto do título: ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD/D₂O; 0,5 mL/10 gotas): δ 1,37-1,52 (m, 3H), 1,80-2,20 (m, 3H), 2,20-2,37 (m, H), 2,49-2,60 (m, H), 2,60-2,75 (m, H), 3,70-3,80 (m, H), 3,80-3,95 (m, H), 4,20-4,35 (m, H), 4,40-4,50 (m, H), 4,50-4,70 (m, H), 4,70-4,85 (m, H), 6,85-6,87 (d, H), 7,58-7,60 (m, H), 7,77 (s, H); tempo de retenção sobre HPLC analítico: 6,54 min; LC-EM: m/z = 439 (M+H⁺).



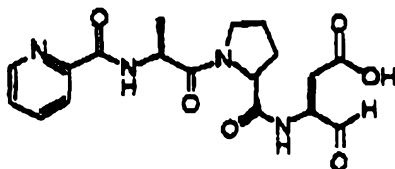
Ácido 3-({1-[2-(3,5-dicloro-4-metóxi-benzoilamino)propionil]-pirrolidina-2-carbonil}-amino)-4-oxo-butírico (122c).

Uma amostra de 51,0 mg (0,088 ml) de 92 foi hidrolisada de acordo com o método A para fornecer 24,0 mg (56% de rendimento) do composto do título: HPLC analítico 6,41 min. LC-EM (ES⁺) m/e = 488,3 (M+H).



Ácido 3-({1-[2-(4-metóxi-3,5-dimetil-benzoilamino)propionil]-pirrolidina-2-carbonil}-amino)-4-oxo-butírico (122d).

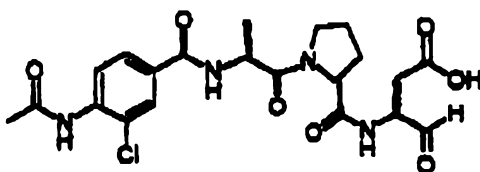
Uma amostra de 55,0 mg (0,102 mmol) de 77 foi hidrolisada de acordo com o método A para fornecer 44,0 mg (96% de rendimento) do composto do título: HPLC analítico (C18) 8,70 min, ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1,23-1,70 (m, 3H), 1,80-2,70 (m, 10H), 2,70-3,15 (m, 2H), 3,58-4,20 (m, 5H), 4,32-5,50 (m, 3H), 5,60-6,00 (m, H), 6,80-7,90 (m, 4H), LC-EM (ES^+) $m/e = 448,2$ ($\text{M}+\text{H}$).



122e

Ácido 4-oxo-3-([1-[2-(piridina-2-carbonil)-amino]-propionil]pirrolidina-2-carbonil)-amino]-butírico (122e).

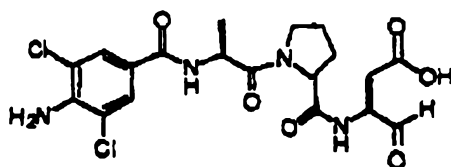
Uma amostra de 55,0 mg (0,114 mmol) de 88 foi hidrolisada de acordo com o método A para fornecer 30,0 g (67% de rendimento) do composto do título: HPLC analítico 4,60min. LC-EM (ES^+) $m/e = 391,3$ ($\text{M}+\text{H}$).



122f

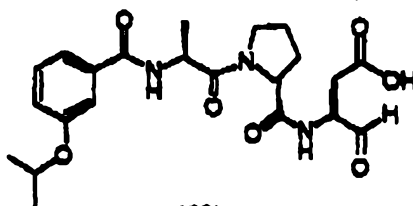
Ácido 3-({1-[2-(4-acetilamino-3-cloro-benzoilamino)propionil]-pirrolidina-2-carbonil}-amino)-4-oxo-butírico (122f).

Uma amostra de 52 mg (0,091 mmol) de 78 foi hidrolisada de acordo com o método A para fornecer 40 mg (91,% de rendimento) do composto do título; ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 1,08-1,61, (m, 3H), 1,77-2,41, (m, 3H), 2,21, (s, 3H), 2,41-2,77 (m, 2H), 3,43-3,63 (m, 0,3H), 3,65-3,76 (m, 1,H), 3,81-3,94 (m, 1H), 4,18-4,34 (m, 1H), 4,42-4,64 (m, 1,7H), 4,77 (q, 1H), 7,79 (dd, 1H); HPLC analítico 4,97 min. LC-EM (ES^+) $m/e = 481,3$ ($\text{M}+\text{H}$).

**122g**

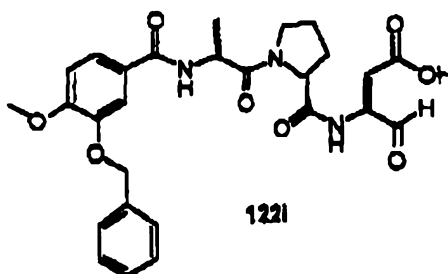
Ácido 3-({1-[2-(4-amino-3,5-dicloro-benzoilamino) propionil]-pirrolidina-2-carbonil}-amino)-4-oxo-butírico (122g).

- 5 Uma amostra de 44,3 mg (0,079 mmol) de 89 foi hidrolisada de acordo com o método A para fornecer 30 mg (81% de rendimento) do composto do título: HPLC analítico 5,40 min. LC-EM (ES⁺) m/e = 473,2 (M+H).

**122h**

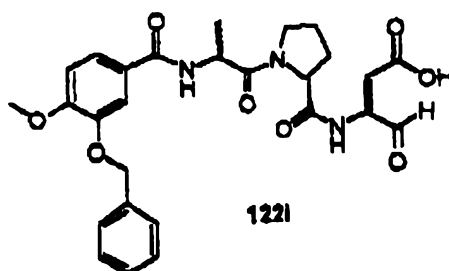
Ácido 3-({1-[2-(3-isopropóxi-benzoilamino)-propionil]-pirrolidina-2-carbonil}-amino)-4-oxo-butírico (122h).

- 10 Uma amostra de 52,0 mg (0,097 mmol) de 79 foi hidrolisada de acordo com o método A para fornecer 30,0 mg (69% de rendimento) do composto do título. HPLC analítico 8,92 min, LC-EM (ES⁺) m/e = 448,3 (M+H).

**122i**

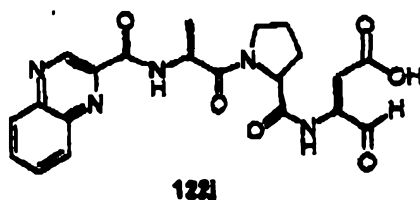
Ácido 3-({1-[2-(3-benzilóxi-4-metóxi-benzilamino)-propionil]-pirrolidina-2-carbonil}-amino)-4-oxo-butírico (122i).

- 15 Uma amostra de 50,8 mg (0,082 mmol) de 81, foi hidrolisada de acordo com o método A para fornecer 22,4 mg (52% de rendimento) do composto do título: HPLC analítico 6,72 min. LC-EM (ES⁺) m/e = 526,3 (M+H).



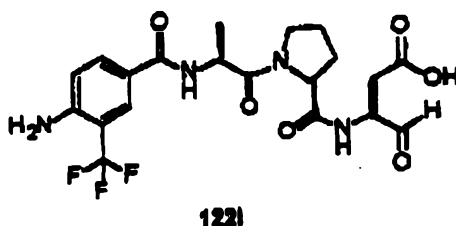
Ácido 4-oxo-3-[(1-[(2-quinoxalina-2-carbonil)-amino]propionil]-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-butírico (122j).

- 5 Uma amostra de 38,0 mg (0,072 mmol) de 80 foi hidrolisada de acordo com o método A para fornecer 32,0 mg (100% de rendimento) do composto do título: HPLC analítico 5,95 min. LC-EM (ES⁺) m/e = 442,3 (M+H).



Ácido 3-[(1-[(2-(3,5-dicloro-4-hidróxi-benzoilamino)propionil]-pirrolidina-2-carbonil)-amino)-4-oxo-butírico (122k).

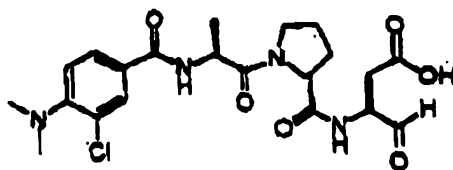
- 10 Uma amostra de 35 mg (0,060 mol) 83 foi hidrolisada de acordo com o método A para fornecer 29,4 mg (75% de rendimento) do composto do título; HPLC analítico 7,91 min. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 1,47 (m, 3H), 1,8-2,3 (m, 4H), 2,49 (m, 1H), 2,61, (m, 1H), 3,5 (br m, 0,2H), 3,69 (br m, 0,9H), 3,84 (br m, 0,9H), 4,27 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,73 (m, 1H), 7,83 (m, 2H) ppm, LC-EM (ES⁺) m/e = 474,1 (M+H).



- 15 Ácido 3-[(1-[(2-(4-amino-3-trifluorometil-benzoilamino)propionil]-pirrolidina-2-carbonil)-amino)-4-oxo-butírico (122l).

Uma amostra de 10 mg (0,021 mmol) de 98w foi hidrolisada de acordo com o método A para fornecer 7,9 mg (94% de rendimento) do com-

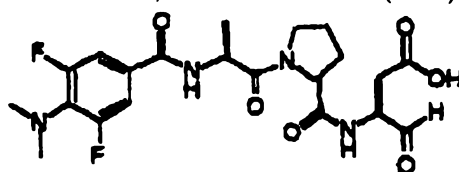
posto do título: HPLC analítico 6,64 Min. LC-EM (ES^+) $m/e = 473,3$ ($M+H$).



122m

Ácido 3-({1-[2-(3-cloro-4-dimetilamino-benzoilamino) propionil]-pirrolidina-2-carbonil}-amino)-4-oxo-butírico (122m).

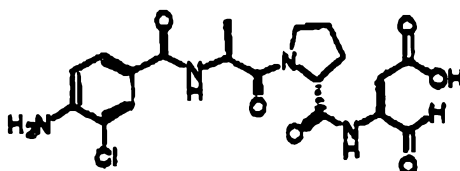
- 5 Uma amostra de 10,0 mg (0,021 mmol) de 98x foi hidrolisada de acordo com o método A para fornecer 7,0 mg (84% de rendimento) do composto do título: HPLC analítico 5,15 min. LC-EM (ES^+) $m/e = 467,3$ ($M+H$).



122n

Ácido 3-({1-[2-(4-dimetilamino-3,5-difluor-benzoilamino)-propionil-2-carbonil]-amino)-4-oxa-butírico (122n).

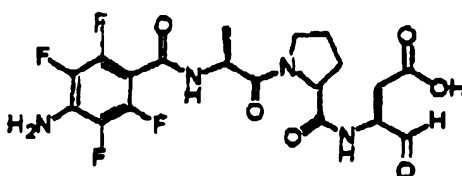
- 10 Uma amostra de 20,0 mg (0,043 mmol) de 98y foi hidrolisada de acordo com o método A para fornecer 16,8 mg (100% de rendimento) do composto do título. HPLC analítico 5,86 Min. LC-EM (ES^+) $m/e = 469,3$ ($M+H$).



122o

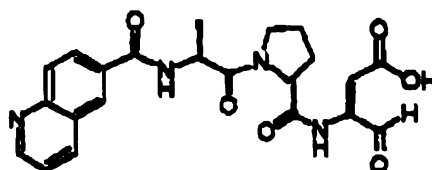
Ácido 3-({1-[2-(4-amino-3-cloro-benzoilamino)-propionil]pirrolidina-2-carbonil}-amino)-4-oxo-butírico (122o).

- 15 Uma amostra de 20,0 mg (0,046 mmol) de 98m foi hidrolisada de acordo com o método A para fornecer 16,7 mg (100% de rendimento) do composto do título: HPLC analítico 8,47 min. LC-EM (ES^+) $m/e = 439,2$ ($M+H$).

**122p**

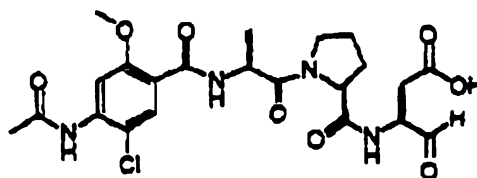
Ácido 3-({1-[2-(4-amino-2,3,5,6-tetraflúor-benzoilamino) propionil]-pirrolidina-2-carbonil}-amino)-4-oxo-butírico (122p).

- 5 Uma amostra de 20,0 mg (0,042 mmol) 98z foi hidrolisada de acordo com o método A para fornecer 15,3 mg (91% de rendimento) do composto do título: HPLC analítico 7,90 min. LC-EM (ES^+) $m/e = 477,2$ ($M+H$).

**122q**

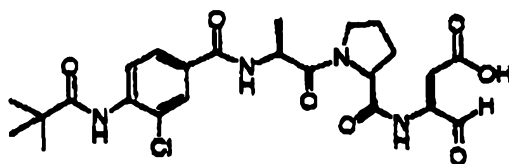
Ácido 4-oxo-3-[(1-{2-[(quinolina-6-carbonil)-amino]-propionil}-pirrolidina-2-carbonil)-amino]-butírico (122q).

- 10 Uma amostra de 44 mg (0,080 mmol) de 93 foi hidrolisada de acordo com o método A para fornecer 41 mg (100% de rendimento) do composto do título: ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 1,24-1,69 (m, 3H), 1,75-2,37, (m, 4H), 2,39-2,87 (m, 2H), 3,46-4,04 (m, 2H), 4,11-4,77 (m, 3H), 8,19 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,56-8,58 (m, 1H), 8,85 (s, 1H), 9,27-9,39 (m, 2H); HPLC analítico 4,91,min. LC-EM (ES^+) $m/e = 441,2$ ($M+H$).

**122r**

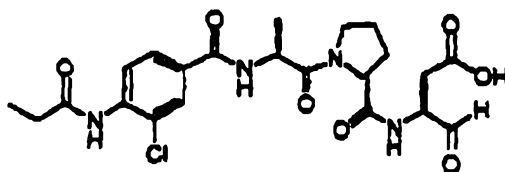
- 15 Ácido 3-({1-[2-(4-acetilamino-5-cloro-2-metóxi-benzoilamino)-propionil]-pirrolidina-2-carbonil}-amino)-4-oxo-butírico (122r).

Uma amostra de 44,5 mg (0,074 mmol) 87 foi hidrolisada de acordo com o método A para fornecer 34,5 mg (91% de rendimento) do composto do título: HPLC analítico 6,88 min. LC-EM (ES^+) $m/e = 511,2$ ($M+H$).

**122s**

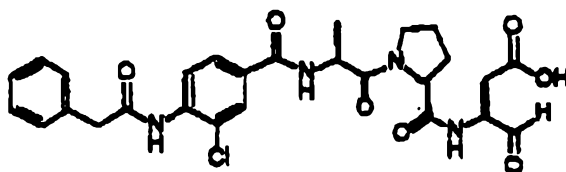
Ácido 3-[(1-{2-[3-cloro-4-(2,2-dimetil-propionilamino)benzoilamino]-propionil}-pirrolidina-2-carbonil) amino]-4-oxo-butírico (222s).

Uma amostra de 19,0 mg (0,036 mmol) de 98aa foi hidrolisada de acordo com o método A para fornecer 1,45mg (90% de rendimento) do composto do título HPLC analítico 7,28 min. LC-EM (ES^+) $m/e = 523,3$ (M+H).

**122t**

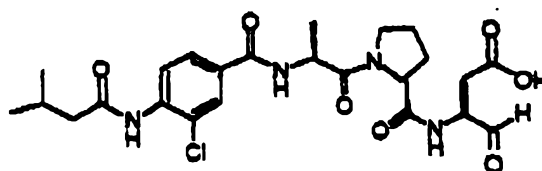
Ácido 3-({1-[2-(3-cloro-4-propionilamino-benzoilamino) propionil]-pirrolidina-2-carbonil}-amino)-4-oxo-butírico (122t).

Uma amostra de 21,0 mg (0,042 mmol) de 98ab foi hidrolisada de acordo com o método A para fornecer 17,5 mg (97% de rendimento) do composto do título: HPLC analítico 5,72 min. LC-EM (ES^+) $m/e = 495,2$ (M+H).

**122u**

Ácido 3-({1-[2-(3-Cloro-4-fenilacetilamino-benzoilamino)-propionil]-pirrolidina-2-carbonil}amino)-4-oxo-butírico (122u).

Uma amostra de 10,0 mg (0,017 mol) de 98ac foi hidrolisada de acordo com o método A para fornecer 7,9 mg (85% de rendimento) do composto do título: HPLC analítico 7,52 min. LC-EM (ES^+) $m/e = 557,2$ (M+H).

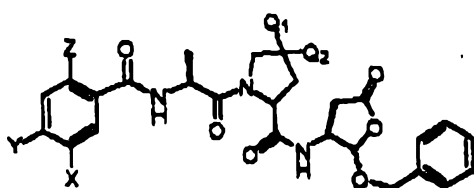


122v

Ácido 3-[(1-{2-[3-cloro-4-(3-metil-butirilamino)benzoilamino]propionil}-pirrolidina-2-carbonil)-amino]-4-oxo-butírico (122v).

Uma amostra de 8,0 mg (0,015 mmol) de 98ad foi hidrolisada de acordo com o método A para fornecer 6,5 mg (96% de rendimento) do composto do título: HPLC analítico 6,92 min. LC-EM (ES^+) $m/e = 523,2$ ($M+H$).

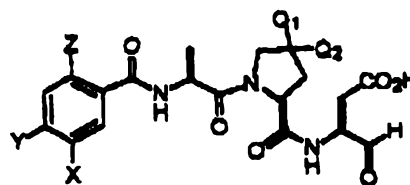
Esquema XXV



108a, X=Cl, Y=NH₂, Z=H, Q₁=F, Q₂=H

116b, X=Cl, Y=AcNH, Z=H, Q₁=Q₂=F

116c, X=Cl, Y=AcNH, Z=CH₃O, Q₁=Q₂=F



123a, X=Cl, Y=NH₂, Z=H, Q₁=F, Q₂=H

123b, X=Cl, Y=AcNH, Z=H, Q₁=Q₂=F

123c, X=Cl, Y=AcNH, Z=CH₃O, Q₁=Q₂=F

Ácido 3-[(1-{2-(4-amino-3-cloro-benzoilamino)propionil}-4-fluor-pirrolidina-2-carbonil)-amino]-4-oxo-butírico (123a).

Uma amostra de 12,4 mg (0,022 mol) de 108b foi hidrolisada de acordo com o método A para fornecer 9,6 mg (93% de rendimento) do composto do título: HPLC analítico 6,99 min. LC-EM (ES^+) $m/e = 473,2$ ($M+H$).

Ácido 3-[(1-{2-(4-acetilamino-3-cloro-benzoilamino)propionil}-4,4-difluor-pirrolidina-2-carbonil)-amino]-4-oxo-butírico (123b).

Uma amostra de 26,2 mg (0,043 mmol) de 116b foi hidrolisada de acordo com o método A para fornecer 10,8 mg (49% de rendimento) do composto do título: HPLC analítico 9,89 min. LC-EM (ES^+) $m/e = 517,2$

Ácido 3-[(1-{2-(4-acetilamino-3-cloro-2-metóxi-benzoilamino)propionil}-4,4-difluor-pirrolidina-2-carbonil)-amino]-4-oxo-butírico (123c).

Uma amostra de 23,1 mg (0,036 mmol) de 116c foi hidrolisada de acordo com o método A para fornecer 1,8 mg (9% de rendimento) do composto do título: HPLC analítico 11,87 min. LC-EM (ES^+) $m/e = 547,1$

(M+H).

Métodos Biológicos

Obtém-se dados *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo* para compostos selecionados desta invenção usando-se os métodos descritos abaixo. Os resultados são mostrados nas tabelas de 2-8. A designação "ND" indica que o composto não foi testado no ensaio descrito.

Nos ensaios de ICE Caspase, categoria "A" indica inibição de <10-1000 nM. Categoria "B" indica inibição de 10-1000 mM. Categoria "C" indica inibição de > 1000 nM. Ver as tabelas 2 e 3.

No ensaio de PBMC, categoria "A" indica inibição de < 500 nM. Categoria "B" indica inibição de 500-1000 nM. Categoria "C" indica inibição de 1001-2000 nM. Categoria "D" indica inibição de >2000 nM. Ver a tabela 4.

No ensaio de sangue total, categoria "A" indica inibição de <2500 nM. Categoria "B" indica inibição de 2500-7500 nM. Categoria "C" indica > 7500 nM. Ver a tabela 5.

No ensaio de metabolismo *in situ*, valores de $[f(g) \times f(h)]$ são revelados como se segue: categoria "A" indica < 0,25. Categoria "B" indica 0,25-0,49. Categoria "C" indica 0,5-0,75. Categoria "D" indica > 0,75. Na medição de excreção biliar categoria "A" indica <5%. Categoria "B" indica de 5-10%. Categoria "C" indica >10%. Ver a tabela 6.

No ensaio de depuração i.v., valores são relatados como se segue: categoria "A" indica < 50. Categoria "B" indica 50-80. Categoria "C" indica > 80. Ver a tabela 7.

No ensaio de biodisponibilidade, os valores C_{max} ($\mu\text{g/ml}$) são revelados como se segue: categoria "A" indica < 2,5. Categoria > 5,0. Os valores AUC ($\mu\text{g} \times \text{hr/ml}$) são revelados como se segue: categoria "A" indica < 2,5. Categoria "B" indica 2,5 – 5,0. Categoria "C" indica > 5,0. Faixas de meia vida (h) são reveladas como se segue: categoria "A" indica < 1,5. Categoria "B" indica 1,5 – 2,0. Categoria "C" indica > 2,0. Os valores de F (%) são revelados como se segue: categoria "A" indica < 33. Categoria "B" indica 33-67. Categoria "C" indica > 67. Ver a tabela 8.

Ensaio *In Vitro*

Inibição de Enzima

Valores K_i para os compostos de teste com as várias caspases foram obtidos pelo método de Margolin e outros, (J. Biol. Chem., 272, págs. 7223-7228 (1997)). Ensaio foram realizados em Tris a 10 mM (Sigma Corp. St. Louis MO) pH 7,5, Dithiothreitol a 1 mM (DTT, Research Organic INC. Cleveland, OH) e CHAPS a 0,1% (Pierce, Rockford IL) a 37°C. Para caspase-3, uma solução de glicerol a 8% foi adicionada ao tampão de ensaio para aperfeiçoar a estabilidade de enzima. Uma alíquota de 65 µl do tampão de ensaio e 5 µl de alíquota das diluições apropriadas de inibidor em DMSO foram pipetadas para dentro de uma placa de 96 cavidades, foram tratadas com 10 µl de caspase, então foram diluídas em tampão de ensaio (proteína ativa a 0,5- 40 nM por titulação de sítio ativo). Um controle contendo DMSO mas nenhum composto foi incluído para cada determinação. As placas foram então incubadas por 15 minutos a 37°C, antes da adição do substrato apropriado (20 µl, concentração final 1-4 X K_M , volume de ensaio final 100 µl) para iniciar a reação. Taxas de reação foram medidas a 37°C ou seguindo o aumento dependente de tempo em absorbância a 405 nM (para os substratos de pNA) ou em fluorescência (Ex 390, Em 460) (para os substratos de AMC). As taxas obtidas foram representadas graficamente contra a concentração de inibidor e os dados foram ajustados para a equação de ligação apertada para inibidores competitivos (Morrison, J. F. Biochem. Biophys. Acta, 185 págs. 269-286 (1969)). Os substratos usados para os ensaios individuais eram como se segue:

25 Caspase-1 Suc-YVAD-pNA (Bachem, King of Prussia, PA) (concentração final no ensaio 80 µM).

 Caspase-3 AC-DEVD-Pna (Bachem, King of Prussia, PA) (concentração final no ensaio, 60 µM).

30 Caspase-4 Ac-WEHD-AMC (Synpep, Dublin, CA) (concentração final no ensaio 20 µM).

 Caspase-7 Ac-DEVD-AMC (Bachem, King of Prussia, (concentração final no ensaio 50 µM).

Caspase-8 Ac-DEVD-pNA (Bachem, King of Prussia, (concentração final no ensaio 80 μ M).

Tabela 2. Dados de Inibição de Caspase-1

Exemplo	Caspase-1-ki (nM)
5a	A
5b	A
5c	A
5d	A
5e	B
5f	B
5g	B
5h	A
5i	A
5j	A
5k	A
5l	B
5m	A
5n	A
5o	B
5p	B
5q	B
5r	B
5s	B
5t	C
5u	B
5v	B
5w	B
5x	A
5y	A
5z	A
5aa	A
5ab	B

Tabela 2 – (Continuação)-

Exemplo	Caspase-1-ki (nM)
5ac	A
5ad	A
5ae	B
5af	B
5ag	A
5ah	B
5ai	A
5aj	B
5ak	B
5al	A
5am	A
5na	B
5ao	B
5ap	B
5aq	B
5ar	A
5as	A
5at	B
5au	B
5av	B
5aw	A
5ax	A
5ay	A
5az	A
5ba	A
5bb	A
5bc	B
5bd	A
7a	A

Tabela 2 – (Continuação)-

Exemplo	Caspase-1-ki (nM)
7b	B
7c	A
7d	A
7e	B
7f	B
7g	A
7h	B
7i	B
7j	C
7k	B
7l	B
7m	B
7n	B
7o	A
7p	A
7q	B
7r	B
7s	B
7t	B
7u	B
7V	B
7W	A
7x	B
7y	B
7z	B
7aa	A
7ab	B
7ac	B
7ad	B
7ae	B

Tabela 2 – (Continuação)-

Exemplo	Caspase-1-ki (nM)
7af	B
7ag	B
7ah	A
7ai	A
7aj	A
7ak	A
7al	B
7am	A
7na	A
7ao	B
7ap	B
7aq	B
7ar	A
7as	A
7at	A
9a	B
9b	A
9c	A
9d	A
9e	A
9f	A
9g	A
15a	A
15b	A
15c	A
15d	B
15e	B
15f	B
16a	B
16b	A

Tabela 2 – (Continuação)-

Exemplo	Caspase-1-ki (nM)
17a	B
17b	B
17c	A
17d	B
17e	B
18a	B
18b	A
18c	B
18d	B
18e	A
18f	B
20a	A
20b	A
20c	A
20d	B
20e	A
20f	A
20g	A
20h	A
20i	B
20j	B
20K	A
20l	A
20m	A
20n	A
20o	A
20p	A
20q	B
20r	B
20s	A

Tabela 2 – (Continuação)-

Exemplo	Caspase-1-ki (nM)
20t	B
23a	A
23b	B
23c	A
23d	A
23e	A
23f	B
23g	A
23h	A
23i	B
24a	A
24b	C
24c	A
24d	B
24e	B
25a	A
25b	A
25c	A
25d	A
25e	A
26a	A
26b	A
26c	A
26d	A
26e	A
26f	A
26g	A
26h	A
27a	B
27b	B

Tabela 2 – (Continuação)-

Exemplo	Caspase-1-ki (nM)
27c	B
27d	A
27e	B
27f	B
27g	A
27h	B
27i	B
27j	B
27k	B
27l	B
27m	B
27n	B
28a	A
28b	A
28c	A
29a	A
29b	A
29c	A
29d	A
29e	A
29f	A
29g	A
29h	A
29i	A
29k	A
29l	B
29m	A
29n	B
29o	B
29p	A

Tabela 2 – (Continuação)-

Exemplo	Caspase-1-ki (nM)
29q	A
29r	A
29s	B
32a	C
32b	C
32c	C
32d	C
32e	B
34	C
G1	C
G2	B
42	B
46b	A
46a	C
57	A
65	A
61	A
69	A
73	A
121	C
122a	A
122b	A
122c	A
122d	A
122e	B
122f	A
122g	A
122h	B
122i	A
122j	B

Tabela 2 – (Continuação)-

Exemplo	Caspase-1-ki (nM)
122k	A
122l	B
122m	B
122n	B
122o	C
122p	A
122q	B
122r	B
122s	B
122t	B
122u	A
122v	B
123a	B
123b	B
123c	B

Tabela 3. Dados de Inibição de Caspase-3, Caspase-4 e Caspase-8

Exemplo	Caspase-3 ki (nM)	Caspase-4 ki (nM)	Caspase-8 ki (nM)
7c	C	ND	C
7d	C	ND	B
7f	C	ND	C
24a	C	ND	ND
29a	C	ND	ND
29b	C	ND	ND
32d	B	ND	ND
46b	B	ND	ND
69	C	ND	B
122b	C	A	B
122d	C	A	C
122f	C	ND	B
122k	C	ND	B

Ensaio de Célula PBMC

Ensaio de IL-1beta com uma população mista de células mononucleares de sangue periférico de ser humano (PBMC) ou células mononucleares aderentes enriquecidas.

- 5 O processamento de pré-IL-1beta por ICE pode ser medido em cultura de célula usando-se uma variedade de fontes de célula. PBMC de ser humano obtido a partir de doadores saudáveis provê uma população mista de subtipos de linfócito e células mononucleares que produzem um espectro de interleucina e citocinas em resposta a muitas classes de estimuladores fisiológicos. Células mononucleares aderentes oriundas de PBMC
10 provêm uma fonte enriquecida de monócitos normais para estudos seletivos de produção de citocina por células ativadas.

Procedimento Experimentais:

- Uma série de diluição inicial de composto de teste em DMSO ou etano é preparada, com uma diluição subsequente em meios RPMI-FBS a
15 10% (contendo L-glutamina a 2 mM, HEPES a 10 mM, 50 U e 50 ug/ml pen/strep) respectivamente para fornecer drogas a concentração de teste final de 4x contendo DMSO a 0,4% ou etanol a 0,4%. A concentração final de DMSO é de 0,1% para todas as diluições de droga. Uma titulação de
20 concentração que agrupa o K_i aparente para um composto de teste determinado em um ensaio de inibição de ICE é em geral usado para a triagem de composto primária.

- Em geral 5-6 diluições de composto são testados e o componente celular do ensaio é realizado em duplicata, com determinações de ELISA
25 em duplicata sobre cada sobrenadante de cultura de célula.

Isolamento de PBMC e Ensaio de IL-1:

- Células de revestimento de tampão isoladas de um quartilho de sangue humano (fornecendo 40 – 45 ml de plasma de volume final mais células) são diluídas com meios para 80 ml e tubos de separação LeukIPREP
30 (Becton Dickinson) são cada um revestidos com 10 ml de suspensão de célula. Depois de centrifugação por 15 minutos a 1500-1800 xg, a camada de plasma/meios são aspirados e então a camada de célula mononuclear é

coletada com uma pipeta Pasteur e é transferida para um tubo de centrifuga cônica de 15 ml (Corning). Meios são adicionados para trazer o volume para 15 ml, misturar levemente as células por inversão e centrifugar a 300 xg por 15 minutos. O pélete de PBMC é ressuspensa em um volume pequeno de meios, as células são contadas e são ajustadas para 6×10^6 células/ml.

Para o ensaio celular, 1,0 ml da suspensão de célula é adicionado a cada cavidade de uma placa de cultura de tecido de fundo plano de 24 cavidades (Corning), 0,5 ml de diluição de composto de teste e 0,5 ml de solução de LPS (Sigma nº L-3012; 20 ng/ml de solução preparada em meios de RPMI completos; concentração de LPS final de 5 ng/ml). As adições de 0,5 ml de composto de teste e LPS são usualmente suficientes para misturar os conteúdos das cavidades. Três misturas de controle são realizadas por experiência, ou com LPS sozinho, controle de veículo de solvente e/ou meios adicionais para ajustar o volume de cultura final para 2,0 ml. As culturas de célula são incubadas por 16-18 hs a 37°C na presença de CO₂ a 5%.

No fim do período de incubação, células são coletadas e são transferidas para tubos de centrifuga cônicos de 15 ml. Depois da centrifugação por 10 mins a 200 xg, sobrenadantes são coletados e são transferidos para tubos Eppendorf de 1,5 ml. Pode ser observado que o pélete de célula pode ser utilizado para uma avaliação bioquímica de teor de pré-IL-1beta e/ou IL-1beta madura em extratos de citosol por Western blotting ou ELISA com anti-soros específicos de pré-IL-1beta.

Isolamento de Células Mononucleares Aderentes:

PBMC são isolados e são preparados como descritos acima. Meios (1,0 ml) são primeiramente adicionados a cavidades seguido por 0,5 ml da suspensão de PBMC. Depois de uma incubação de 1 hora, placas são suavemente agitadas e células não aderentes são aspiradas de cada cavidade. Cavidades são então suavemente lavadas três vezes com 1,0 ml de meios e são ressuspensas em 1,0 ml de meios. O enriquecimento para células aderentes em geral fornece $2,5-3,0 \times 10^5$ células por cavidade. A adição de compostos de teste, LPS, condições de incubação de célula e processamento de sobrenadantes prossegue como descrito acima.

ELISA:

Kits de quantificação (R&D Systems) podem ser usados para a medição de IL-1 β maduro. Ensaios são realizados de acordo com as direções dos fabricantes. Níveis de IL-1 β maduras de cerca de 1-3 ng/ml tanto em PBMC quanto controles positivos de célula mononuclear aderente são observados. Ensaio de ELISA são realizados sobre diluições de 1:5, 1:10, e 1:20 de sobrenadantes oriundos de controle positivo de LPS para selecionar a ótima diluição para os sobrenadantes no painel de teste.

A potência inibitória dos compostos podem ser representados por um valor de IC₅₀, que é a concentração de inibidor em que 50% de IL-1 β madura são detectados no sobrenadante quando comparados com os controles positivos.

O versado percebe que valores obtidos em ensaios de célula podem depender de múltiplos fatores. Os valores não podem necessariamente representar resultados quantitativos superiores.

Tabela 4 Dados de Ensaio de Célula PBMC

Exemplo	PBMC IC ₅₀ (nM)
5a	D
5b	B
5c	B
5d	B
5e	B
5f	C
5g	C
5h	A
5i	C
5j	D
5k	D
5l	A
5m	A
5n	B
5r	D

Exemplo	PBMC IC50 (nM)
5s	B
5u	C
5v	D
5w	B
5x	B
5y	B
5z	B
5aa	B
5ab	B
5ac	A
5ag	B
5ai	A
5aj	B
5ak	B
5al	D
5am	D
5ao	D
5aq	D
5ar	D
5as	D
5at	D
5au	D
5av	D
5aw	C
5ax	B
5ay	B
5az	B
5ba	C
5bb	B
5bd	C
7a	D
7b	B

Exemplo	PBMC IC50 (nM)
7c	A
7d	A
7e	D
7f	D
7g	A
7h	B
7k	B
7l	B
7m	B
7n	B
7o	A
7p	D
7q	D
7s	B
7t	D
7u	D
7V	D
7W	C
7x	D
7y	D
7z	C
9a	B
9b	B
9c	A
9d	B
9e	C
9f	B
9g	C
15a	D
15b	C
15c	B
15d	C

Exemplo	PBMC IC50 (nM)
15e	D
15f	D
16a	A
16b	C
17b	C
17c	D
17d	D
17e	B
18a	B
18b	B
18c	B
18d	B
18e	C
18f	D
20a	B
20b	B
20c	C
20d	D
20e	C
20f	B
20g	A
20h	A
20i	B
20j	D
20K	A
20l	B
20m	B
20n	B
20o	A
20p	A
20q	B
20r	B

Exemplo	PBMC IC50 (nM)
20s	C
20t	B
23a	C
23b	B
23c	C
23d	B
23e	B
23f	C
23g	C
23h	C
23i	A
24a	B
24b	D
24c	A
24d	B
24e	C
25a	A
25b	B
25c	B
26a	C
26b	B
26c	B
26d	B
26e	A
26f	A
26g	A
26h	A
27a	A
28a	B
28b	B
28c	B
29a	A

Exemplo	PBMC IC50 (nM)
29b	C
29c	B
29d	B
29e	A
29g	B
29h	A
29i	A
29j	B
29k	A
29l	B
29m	B
42	D
46b	D
57	B
65	B
61	B
69	A
73	B
122a	D
122b	B
122c	D
122d	B
122e	C
122f	B
122g	B
122h	C
122i	C
122j	D
122k	A
122l	B

Ensaio de Sangue Total para a Produção de IL-1beta

Valores de IC₅₀ de ensaio de sangue total para os compostos

desta invenção são obtidos usando-se o método descrito abaixo:

Finalidade:

O ensaio de sangue total é um método simples para a medição da produção de IL-1beta (ou outras citonas) e a atividade de inibidores potenciais. A complexidade deste sistema de ensaio, com seu complemento total de tipos de célula inflamatória e linfóide, espectro de proteínas de plasma e células vermelhas do sangue é uma representação *in vitro* ideal de condições fisiológicas *in vivo* de ser humano.

Materiais:

- 10 Seringas livres de pirogênio (~ 30 cc)
- Tubos a vácuo estéreis livres de pirogênio contendo Na₂EDTA liofilizado (4,5 mg/10 ml por tubo)
- Amostra de sangue total de ser humano (~ 30-50 cc)
- Tubos Eppendorf de 1,5 ml
- 15 Soluções de estoque de composto de teste (~25 mM em DMSO ou outro solvente)
- Endotoxina – solução de cloreto de sódio livre (0,9%) e HBSS
- Solução de estoque de Lipopolissacarídeo (Sigma); cat. nº L-3012) a 1 mg/ml em HBSS
- 20 Kit de ELISA de IL-1beta (R & D Systems; cat. nº DLB50)
- Kit ELISA de TNFalfa (R & D Systems; cat. nº DTA50)
- Banho maria ou incubador

Procedimento Experimental de Ensaio de Sangue Total

- 25 Ajustar incubador ou banho maria a 30°C. Dividir em alíquotas de 0,25 ml de sangue em tubos eppendorf de 1,5 ml. Observar: estar certo para inverter os tubos de amostra de sangue total depois de cada duas alíquotas. Diferenças em replicatas podem resultar se as células sedimentam e não estão uniformemente suspensas. Uso de uma pipeta de substituição positiva também minimizará diferenças entre alíquotas em replicata.
- 30 Preparar diluições de droga em salmoura livre de pirogênio estéril por diluição em série. Uma série de diluição que equipara o K_i aparente para um composto de teste determinado no ensaio de inibição de ICE é em

geral usado para a triagem de composto primária. Para os compostos extremamente hidrofóbicos, preparar diluições de composto em plasma fresco obtidas a partir do mesmo sangue do doador ou em DMSO a 5% contendo PBS para aumentar solubilidade.

- 5 Adicionar 25 µl de diluição de composto de teste ou controle de veículo e suavemente misturar a amostra. Então adicionar 5,0 µl de solução de LPS (250 ng/ml de fresco preparado armazenado: 5,0 ng/ml de LPS de concentração final), e misturar novamente. Incubar os tubos a 30°C em um banho maria por 16-18 h com misturação ocasional. Alternativamente, os
- 10 tubos podem ser colocados em um rotatório ajustar a 4 rpm para o mesmo período de incubação. Este ensaio deve ser ajustado em duplicata ou em triplicata com os seguintes controles: controle negativo – nenhum LPS; controle positivo – nenhuma inibidor de teste; controle de veículo – a concentração mais alta de DMSO ou solvente de composto usado na experiência.
- 15 Salmoura adicional é adicionado a todos os tubos de controle para normalizar volumes tanto para o controle quanto para amostras de teste de sangue total.

- Depois do período de incubação, amostras de sangue total são centrifugadas por 10 minutos a ~2000 rpm no microfuge, plasma é transferido para um tubo de microfuge fresco e é centrifugado a 1000 x g para transformar em péletes plaquetas residuais se necessário. Amostras de plasma podem ser armazenadas congeladas a -70°C antes do ensaio quanto aos níveis de citocina por ELISA.

ELISA:

- 25 Kits de Quanticina R & D Systems (614 McKinley Place N. E. Minneapolis, MN 55413) podem ser usados para medição de IL-1beta e TNF-alfa. Os ensaios são realizados de acordo com as direções dos fabricantes. Níveis de IL-1beta de ~1-5 ng/ml em controles positivos entre uma
- 30 faixa de indivíduos podem ser observados. Uma diluição de 1:200 de plasma para todas as amostras é usualmente suficiente para as experiências para resultados ELISA caírem na faixa linear das curvas padrão de ELISA. Pode ser necessário otimizar diluições padrão se você observar diferenças

no ensaio de sangue total. Nerad, J. L. e outros, J. Leukocyte Biol. 52, págs. 687-692 (1992).

Tabela 5. Dados de Ensaio de Sangue Total

Exemplo	IC50 de sangue total (nM)
5a	A
5b	A
5c	A
5d	B
5e	A
5f	B
5h	A
5i	C
5j	C
5k	B
5l	C
5m	A
5n	B
5r	C
5s	C
5u	A
5w	A
5x	A
5y	B
5z	C
5aa	A
5ab	B
5ac	A
5ad	A
5ag	B
5ai	C
5aj	C
5ak	C
5ax	B

Exemplo	IC50 de sangue total (nM)
5ay	B
5az	A
5bb	B
7a	B
7b	A
7c	A
7d	B
7e	C
7f	B
7g	B
7h	A
7k	A
7l	A
7m	B
7n	A
7o	A
7p	B
7q	A
7s	B
7t	B
7u	B
7v	A
7w	A
7x	C
7y	C
7z	A
7aa	B
7ab	A
7ac	B
7ad	B
7ah	B
7ai	B

Exemplo	IC50 de sangue total (nM)
7aj	C
7ak	B
7am	B
7an	B
7ao	B
7ap	C
9a	B
9b	B
9c	A
9d	A
9e	B
9f	A
9g	B
15a	B
15b	B
15c	A
16b	A
18a	A
18b	A
18c	A
18d	A
18e	A
18f	B
20a	A
20b	C
20c	B
20d	B
20e	B
20f	A
20g	A
20h	A
20i	A

Exemplo	IC50 de sangue total (nM)
20k	A
20l	A
20m	A
20n	A
20°	A
20p	A
20q	C
20r	B
20s	A
20t	A
23a	B
23b	B
23c	B
23d	A
23e	B
23f	A
23g	A
23h	A
23i	B
24a	B
24c	B
24d	B
24e	B
25a	B
25b	B
25c	B
25d	A
25e	C
26c	B
26d	A
26e	A
26f	B

Exemplo	IC50 de sangue total (nM)
26g	B
26h	A
27a	A
27b	A
27d	A
27e	A
27f	B
27g	B
27h	B
27i	B
27l	B
27m	B
27n	A
28a	B
28b	B
28c	C
29 ^a	A
29c	A
29d	A
29e	A
29g	A
29h	A
29i	A
29j	A
29k	A
29l	A
29n	B
29 ^o	A
29p	A
29q	A
29r	A
29s	A

Exemplo	IC50 de sangue total (nM)
G2	B
42	B
46b	B
57	C
65	A
61	A
69	A
73	A
122a	A
122b	A
122c	B
122d	A
122e	B
122f	A
122g	A
122h	A
122i	A
122j	B
122k	A
122l	A
122m	B
122p	B
122q	B
122r	B
122s	B
123a	A
123b	B

Ensaio Ex Vivo

Metabolismo e Excreção

Estudos de perfusão de passagem única em rato foram realizados para assegurar metabolismo de parede gastrointestinal (GI) (f(g)), metabolismo de fígado (f(h)), e excreção biliar. O método usado foi descrito em

Pang, C. S., J. Pharmacol. Exp. Therapeutics, 333, págs. 788-798 (1984).

Tabela 6. Dados de Excreção e Metabolismo

Exemplo	F(g) Xf (h)	Execução biliar
5c	A	C
5k	B	A
5m	B	C
7d	D	A
7f	C	A
7ac	C	C
18f	D	A
20f	B	C
20g	B	A
23b	B	B
24a	C	A
24c	A	C
24e	A	C
25d	C	C
25e	C	B
26c	A	C
26e	B	B
26f	A	C
27a	C	A
27b	B	A
29b	A	B
29g	B	B
29n	C	A
29o	C	A
29p	B	C
29q	C	A
29r	C	B
46b	B	C
57	B	B
65	B	C

Exemplo	F(g) Xf (h)	Execução biliar
69	C	A
122a	B	A
122b	C	A
122c	C	B
122d	C	A
122r	B	A

Ensaio In Vivo

Ensaio de Depuração de Rato In Vivo – Taxas de Depuração

A taxa de depuração no rato (ml/min/kg) para os compostos desta invenção pode ser obtida usando-se o método descrito abaixo:

5 Procedimento Representativo

Canulações dos vasos de carótida e jugular de ratos sob anestesia foram realizadas um dia antes do estudo farmacocinético. M. J. Free, R.A. Jaffee; "Cannulation techniques for the collection blood and other bodily fluids"; em: Animal Models; págs. 480 – 495; N. J. Alexander, Ed; Academic Press; (1978). Droga (10 mg/ml é administrada via a veia jugular em um veículo usualmente que consiste de: propileno glicol/salmoura, contendo bicarbonato de sódio a 100 mM em uma razão de 1:1. Aos animais são administrados em doses com 10 – 20 mg de droga/kg e amostras de sangue são tiradas a 0, 2, 5, 7, 10, 20, 30, 60 e 90 minutos de um cateter permanentemente presente de carótida. O sangue é centrifugado para plasma e é armazenado a -20°C até a análise. Análise farmacocinética de dados é realizada por regressão não linear usando-se programa padrão tal como Rstrip (programa MicroMath, UT) e/ou Pcnolin (programa SCI, NC) para se obter valores de depuração.

20 Análise Representativa:

Plasma de rato é extraído com um volume igual de acetonitrila (contendo TFA a 0,1%). Amostras são então centrifugadas a cerca de 1.000 x g e o sobrenadante é analisado por HPLC de gradiente. Um procedimento de ensaio típico é descrito abaixo.

25 200 µl de plasma são precipitados com 200 µl de ácido trifluoro-

acético a 0,1% (TFA) em acetonitrila e 10 µl de solução de cloreto de zinco aquosa a 50%, são turbilhonados então são centrifugados a ~1000 x g e o sobrenadante é coletado e é analisado por HPLC.

Procedimento de HPLC:

- 5 Coluna: Zorbax SB-CN (4,6 x 150 mm)
(tamanho de partícula de 5 µ)

Temperatura de coluna 50°C

Taxa de fluxo 1,0 ml/min

Volume de

- 10 injeção 75 µl

Fase móvel A = TFA a 0,1% em água em

B = acetonitrila a 100%

Gradiente empregado 100% de A a 30% de A em 15,5 min

0% de A a 16 min

- 15 100% de A a 19,2 min

Comprimento de onda 214 nm

Uma curva padrão é realizada em concentrações de 20, 10, 5, 2 e 1 µg/ml.

Tabela 7. Dados de Depuração

Exemplo	Depuração I.V. no rato (ml/min/kg)
7d	A
7f	B
20h	B
20m	A
65	C
122b	B
122c	C
122d	B
122f	A

- 20 Disponibilidade

Estudos Farmacocinéticos Oraís

Ratos Sprague-Dawley machos (Harlan, Indianopolis, IN, 300-

350 g) foram anestesiados por uma injeção intramuscular de mistura de cetamina/ropum. Uma cânula PE-50 foi inserida na artéria carótida direita para a amostragem de sangue arterial. Os ratos foram deixados se recuperar da cirurgia de uma dia para o outro (≥ 16 horas) antes de serem usados no estudo. Compostos de teste foram administrados oralmente em Cremophor El a 25%/água (p/p) ou propileno glicol a 100% (PG) em um volume de dose de 10 ml/kg. Amostras de sangue (~0,30 ml) foram removidas a 0,25, 0,50, 1,0, 1,5, 2, 3, 4, 6, e 8 horas pós-dose, plasma foi separado por centrifugação e foi armazenado a -20°C análise pendente. Quantificação das amostras de plasma foi conduzida usando-se um gradiente HPLC/EM/EM ou método enzimático detalhado abaixo:

Método HPLC/EM/EM para a quantificação de inibidores de ICE em plasma de rato

Preparação de amostra

- 15 - 50 μl de plasma são divididos em alíquotas em frascos de centrifuga Ependorf.
- Um volume igual de acetonitrila é adicionado ao plasma para precipitar proteínas de plasma.
- Amostras são turbilhonadas por 5 minutos, e são centrifugadas
- 20 a 14.000 rpm por 5 minutos.
- 75 μl do sobrenadante é carregado em frascos de amostrador líquido de HPLC de 12 mm.
- 50 μl de amostra são injetados para análise via espectrômetro de massa

25 Parâmetros Instrumentais de HPLC

HPLC: Sistema de Fornecimento de Solvente Binário Hewlett Packard HP1100

Condições de Gradiente de HPLC

A = H_2O ácido fórmico a 0,2%

30 B = Acetonitrila ácido fórmico a 0,2%

Fase Móvel

Tempo	%A	%B
-------	----	----

	0	100	0
	2	100	0
	5	0	100
	11	0	100
5	11,5	100	0
	17	100	0

Coluna Analítica de HPLC: Keystone Phenyl –2 Hypersil 2,0 x 100 mm,
tamanho de poro de poro 120 Å 5 µ, P/N
nº 105-39-2

- 10 Volume de injeção: 50 µl
Taxa de fluxo: 0,20 ml/min.

Parâmetros Instrumentais de Espectometria de Massa

Instrumento: Espectômetro de Massa P E Sciex API-365 Tandem

- 15 Técnica de ionização: Turbo-Ionspray (ESI)
Polaridade: positiva
Tempo de parada: 300 ms
Tempo de pausa: 5 ms
Tempo de varredura: 0,9 s

- 20 Modo de varredura: MRM (monitoração de reação múltipla)

Ensaio Enzimático de ICE para a Quantificação de Inibidores de ICE em Plasma de Rato

- 50 µl de plasma foram extraídos como 150 µl de acetonitrila, foram sonicados, foram turbilhonados, foram centrifugados a 10.000 xg e
25 180 µl do sobrenadante foram secos em um evaporador de turbilhonamento Sorvall à temperatura ambiente. Amostras foram reconstituídas em 100 µl de tampão (Tris-HCl a 10 mM, pH 7,5 com CHAPS a 0,1%, DTT a 1 mM) com sonicação. 10 µl de cada amostra foram misturadas com 10 µl de ICE (1,1 mg/ml) em uma placa de microtítulo com 60 µl de tampão. Amostras
30 foram incubadas por 15 m. à temperatura ambiente então 20 µl de Succ YVAD-pNA (400 µM, pré-aquecidos a 37°C) foram adicionados, e a placa foi monitorada a 405 nm por 20 mins. a 37°C, usou-se um leitor SpectraMax.

Os dados foram ajustados usando-se um ajuste de parâmetro 4 com o programa SpectraMax usando-se uma curva padrão extraída. O ensaio era linear a partir de 0,15 a 2,0 – 3,0 µg/ml de aldeído.

Parâmetros Farmacocinéticos

- 5 Análise farmacocinética destes dados de concentração de plasma foi conduzida usando-se métodos não comportamentais. A área sob a curva ($AUC_{(0-t)}$) foi estimada a partir do tempo zero até o último ponto de tempo medido usando-se a regra trapezoidal linear. A taxa de eliminação (K_e) foi estimada por regressão de log-linear a partir da fase terminal das
- 10 curvas de concentração de plasma-tempo. A área sob a extremidade da curva foi estimada como a razão da última concentração medida para k_e . A área sob a curva a partir do tempo zero até o infinito ($AUC(0-\infty)$) foi obtida por adição da área sob a extremidade até $AUC(o-t)$. Meia vida de eliminação foi estimada como $0,693/k_e$. Os valores observados para o pico de concen-
- 15 tração de plasma (C_{max}) foram registrados. Para estudos de pró-droga: disponibilidade de aldeído (biodisponibilidade) foi calculada como: $(AUC_{ald}/pró-droga \text{ p.o.})/(AUC_{ald}/ald \text{ i.v.}) \times (dose \text{ ald, ald i.v.}/dose \text{ pró-droga, pró-droga p.o.}) \times (PM \text{ pró-droga}/PM \text{ aldeído})$.

Tabela 8. Dados de Biodisponibilidade

Exemplo	C_{max} (µg/mL)	AUC (µgXh/mL)	$T \frac{1}{2}$ (hrs)	F (%)
56	A	B		A
45	A	B		
90	C	C	A	C
85	A	B	B	A
68	A	C	B	
76	C	C	C	
77	B	B	A	A
78	A	A	B	A
89	B	C	C	
83	A	C	C	
98d	A	A	B	
98h	A	C	B	

Exemplo	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ($\mu\text{gXh/mL}$)	T $\frac{1}{2}$ (hrs)	F (%)
98e	C	C	B	
98c	B	C	C	
98k	B	C	B	
98e	A	A	B	
98f	A	A	B	
98b	C	C	B	
111	A	A	C	
98o	A	A	B	
108a	A	A	B	
98ag	C	C	B	C
98a	B	B	C	
98am	A	A	B	
116a	C	C	B	
98an	A	A	B	
116g	A	A	C	
116h	A	A	B	
116e	A	A	B	
108b	A	A	B	

Ensaio Anitirais

A eficácia dos compostos desta invenção no tratamento ou na prevenção de condições, distúrbios, doenças correlatas antivirais pode ser avaliada em vários ensaios *in vitro* e *in vivo*. Por exemplo, ensaios podem ser realizados para se determinar a capacidade destes compostos de inibir respostas inflamatórias associadas a infecções virais. Ensaio *in vitro* podem empregar componentes celulares isolados ou células inteiras. Ensaio *in vivo* incluem modelos de animais para doenças virais.

Exemplos de tais modelos de animais, incluem, mas não são limitados a, modelos de roedor para infecção por HBV ou HCV, o modelo de marmota para infecção HBV, e modelo chimpanzé para infecção por HCV.

Os compostos desta invenção podem também ser avaliados em modelos de animal quanto a doença induzida por álcool de dieta.

Outros ensaios que podem ser usados para avaliar os compostos desta invenção são revelados no Pedido PCT PCT/US96/20843, publicado em 26 de junho de 1997, sob a publicação nº WO 97/22619. Tais ensaios incluem estudos farmacocinéticos *in vivo* no camundongo, inibição de

5 homólogos de ICE, inibição de apoptose, ensaio agudo *in vivo* quanto a eficácia antiinflamatória, medição de níveis de sangue de drogas, ensaios de IGIF, ensaio de inflamação peritoneal de carragenina no camundongo, e artrite induzida por colágeno de tipo II.

À medida que os compostos desta invenção são capazes de

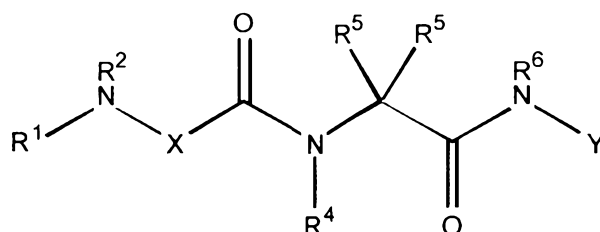
10 inibir caspases, particularmente ICE, *in vitro* e além do mais, podem ser fornecidos oralmente a mamíferos, eles são de utilidade clínica evidente para o tratamento de doenças mediadas por IL-1, apoptose, IGIF e IFN- γ .

Embora tenha-se descrito numerosas concretizações desta invenção, é evidente que nossas construções básicas podem ser alteradas

15 para prover outras concretizações que utilizam os produtos e processos desta invenção.

REIVINDICAÇÕES

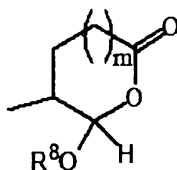
1. Composto, caracterizado pelo fato de que é representado pela fórmula I:



em que:

5

Y é:



(c)

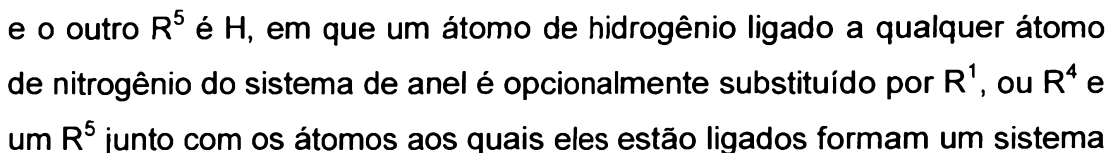
X é -C(R³)₂- ou -N(R³)-;

R¹ é -H, -C(O)R⁸, -C(O)C(O)R⁸, -S(O)₂R⁸, -S(O)R⁸, -C(O)OR⁸,
 -C(O)N(H)R⁸, -S(O)₂N(H)-R⁸, -S(O)N(H)-R⁸, -C(O)C(O)N(H)R⁸,
 -C(O)CH=CHR⁸, -C(O)CH₂OR⁸, -C(O)CH₂OR⁸, -C(O)N(R⁸)₂,
 10 -S(O)₂N(R⁸)₂, -S(O)N(R⁸)₂, -C(O)C(O)N(R⁸)₂, -C(O)CH₂N(R⁸)₂, -CH₂R⁸,
 -CH₂-alquenil-R⁸, ou -CH₂-alquinil-R⁸;

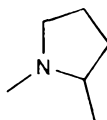
R² é -H e cada R³ é independentemente -H, uma cadeia lateral de aminoácido, -R⁸, alquenil-R⁹, ou alquinil-R⁹, ou R² e um R³ juntamente com os átomos aos quais eles estão ligados, formam um sistema de anel
 15 heterocíclico ou cíclico de 3 a 7 membros, em que os heteroátomos são independentemente enxofre, nitrogênio ou oxigênio, em que um átomo de hidrogênio ligado a qualquer átomo de carbono de -alquila ou -cicloalquila é opcionalmente substituído por -R¹⁰, um átomo de hidrogênio ligado a qualquer átomo de carbono de -arila ou -heteroarila é opcionalmente substituído
 20 por -R¹¹, um átomo de hidrogênio ligado a qualquer átomo de nitrogênio do sistema de anel é opcionalmente substituído por -R¹, e em que a cadeia lateral de aminoácidos é selecionada de -H, -CH₃, -(CH₂)₃NH(=NH)NH₂, -CH₂C(=O)NH₂, -CH₂C(=O)OH, -CH₂SH, -(CH₂)₂C(=O)NH₂,



R⁴ e um R⁵ junto com os átomos ao qual estão ligados formam um sistema de anel selecionado de



de anel:



e o outro R^5 é H;

R^6 é -H;

cada R^8 é independentemente -alquila, -cicloalquila, -arila, -heteroarila, -heterociclila, -alquilocicloalquila, -alquilarila, -alquilheteroarila, ou -alquilheterociclila, em que um átomo de hidrogênio ligado a qualquer átomo de carbono de -alquila ou -cicloalquila é opcionalmente substituído por R^{10} , um átomo de hidrogênio ligado a qualquer átomo de carbono de -arila ou -heteroarila é opcionalmente substituído por R^{11} e um átomo de hidrogênio ligado a qualquer átomo de nitrogênio é opcionalmente substituído por R^1 ;

cada R^9 é independentemente - arila, -heteroarila, cicloalquila, ou -heterociclila, em que um átomo de hidrogênio ligado a qualquer átomo de carbono de -alquila ou -cicloalquila é opcionalmente substituído por R^{10} , um átomo de hidrogênio ligado a qualquer átomo de carbono de -arila ou -heteroarila é opcionalmente substituído por R^{11} e um átomo de hidrogênio ligado a qualquer átomo de nitrogênio é opcionalmente substituído por R^1 ;

cada R^{11} é independentemente -OH, -SH, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, -NH₂, -CO₂H, -C(O)NH₂, -N(H)C(O)H, -N(H)C(O)NH₂, -alquila, -cicloalquila, -perfluoroalquila, -O-alquila, -O-arila, -O-alquilarila, -N(H)-alquila, -N(H)-arila, -N(H)-alquilarila, -N(alquil)₂, -C(O)N(H)-alquila, -C(O)N(alquil)₂, -N(H)C(O)-alquila, -N(H)C(O)N(H)-alquila, -N(H)C(O)N(alquil)₂, -S-alquila, -S-aquila, -S-alquilarila, -S(O)₂-alquila, -S(O)-alquila, -C(O)-alquila, -CH₂NH₂, -CH₂N(H)-alquila, ou -CH₂N(alquil)₂; e

em que

cada alquila é um hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada, alifático saturado contendo 1 a 6 átomos de carbono;

cada alquenila é um hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada, alifático saturado contendo 2 a 6 átomos de carbono e pelo menos uma ligação dupla;

cada alquinila é um hidrocarboneto de cadeia linear ou ramifi-

cada, alifático saturado contendo 2 a 6 átomos de carbono e pelo menos uma ligação tripla;

cada cicloalquila é um sistema de anel de hidrocarboneto mono ou policíclico, não aromático, contendo 5 a 10 átomos de carbono, que pode
5 opcionalmente conter ligações insaturadas no sistema de anel;

cada arila é um sistema de anel mono- ou policíclico que contém 6, 10, 12 ou 14 átomos de carbonos, no qual pelo menos um anel do sistema de anel é aromático;

cada heteroarila é um sistema de anel mono- ou policíclico que
10 contém 1 a 15 átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos, no qual pelo menos um anel do sistema de anel é aromático;

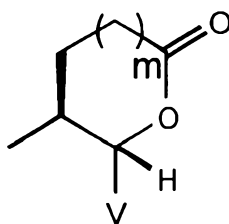
cada heterociclila é um sistema de anel mono- ou policíclico que contém 1 a 15 átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos, no qual o sistema de anel mono- ou policíclico pode opcionalmente conter ligações insatura-
15 das, mas não é aromático; e

cada heteroátomo é enxofre, nitrogênio ou oxigênio.

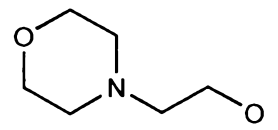
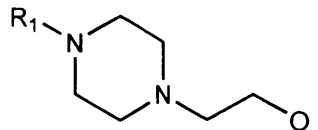
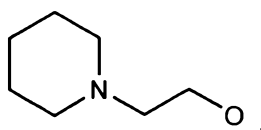
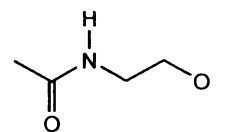
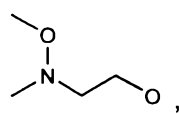
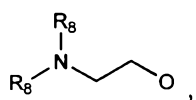
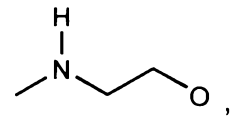
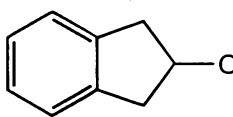
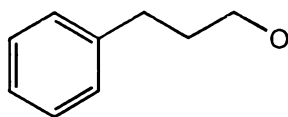
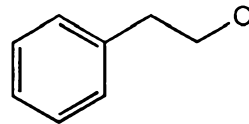
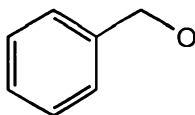
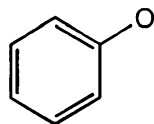
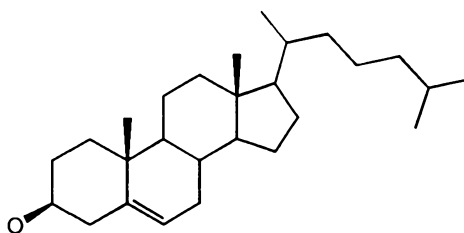
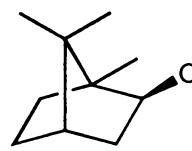
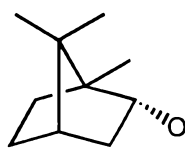
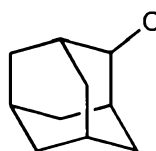
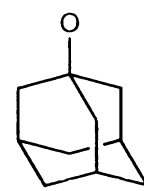
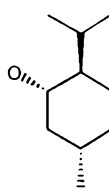
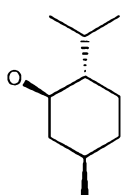
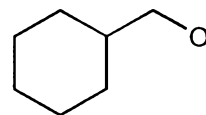
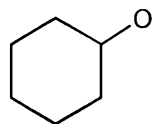
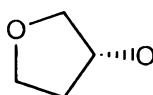
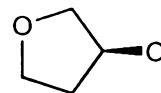
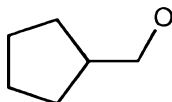
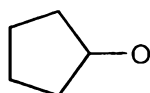
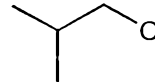
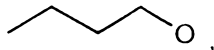
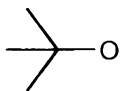
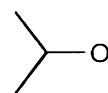
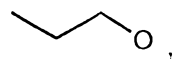
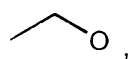
2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que X é $-C(R^3)_2-$; e

R^2 é -H e cada R^3 é independentemente -H, uma cadeia lateral de aminoácido, $-R^8$, alquenil- R^9 , ou alquinil- R^9 , em que um átomo de hidrogênio ligado a qualquer átomo de carbono de -alquila ou -cicloalquila é opcionalmente substituído por $-R^{10}$, um átomo de hidrogênio ligado a qualquer átomo de carbono -arila ou -heteroarila é opcionalmente substituído por $-R^{11}$, e um átomo de hidrogênio ligado a qualquer átomo de nitrogênio do
20 sistema de anel é opcionalmente substituído por $-R^1$.
25

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

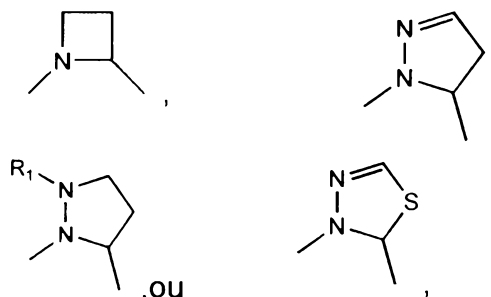


e V é: CH_3O ,



quando X for $-\text{C}(\text{R}^3)_2-$; e

em que R^4 e um R^5 juntamente com os átomos aos quais eles estão ligados formam um sistema de anel selecionado de:

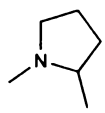


e o outro R^5 é H.

- 5 9. Composto de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que um R^3 é -H e o outro R^3 é metila quando X for $-\text{C}(\text{R}^3)_2-$.

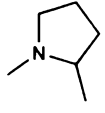
10. Composto de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que R^1 é $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ ou $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^8$.

- 10 11. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que um R^4 e um R^5 juntamente com os átomos aos quais

estão ligados formam um sistema de anel: , e o outro R^5 é H.

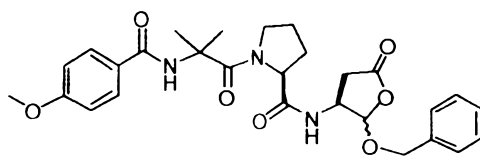
- 15 12. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que um R^3 é -H e o outro R^3 é metila, isopropila, terc-butila, $-\text{CH}_2\text{Salquila}$, $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{alquila}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Salquila}$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{alquila}$ quando X for $-\text{C}(\text{R}^3)_2-$;

em que um R^4 e um R^5 juntamente com os átomos aos quais

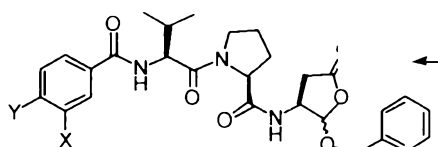
estão ligados formam um sistema de anel: , e o outro R^5 é H.

- 20 13. Composto de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que um R^3 é -H e o outro R^3 é metila quando X for $-\text{C}(\text{R}^3)_2-$.
14. Composto de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que R^1 é $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ ou $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^8$.

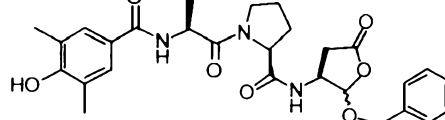
15. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo que consiste de: **51, 56, 60, 64, 68, 72, 76-93, 98a-z, 98aa-az, 98ba, 98bb, 110, e 111:**



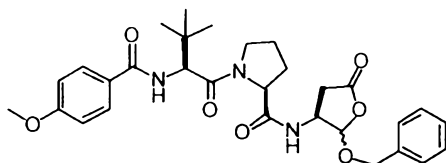
51



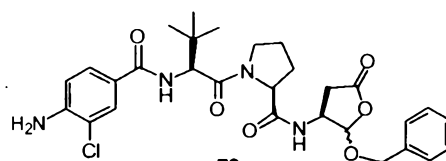
56, X=H, Y=MeO

60, X=Cl, Y=NH₂

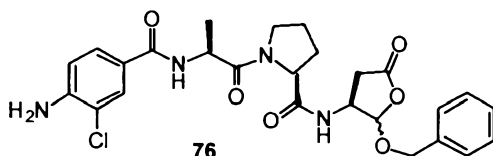
64



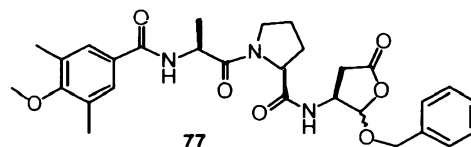
68



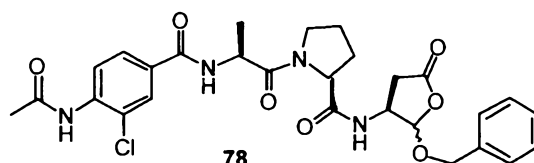
72



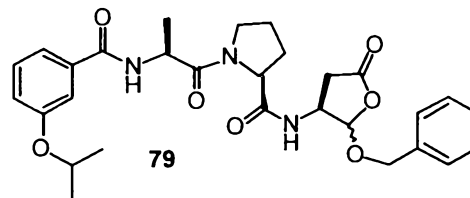
76



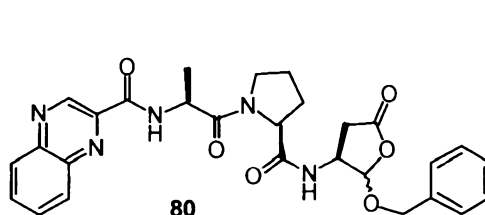
77



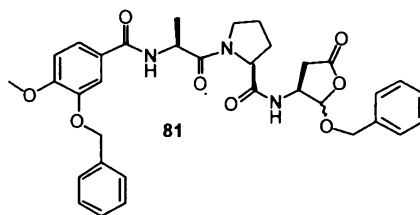
78



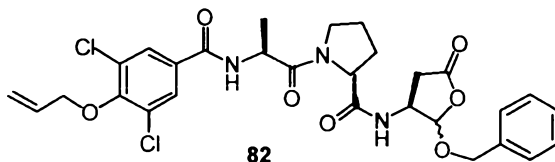
79



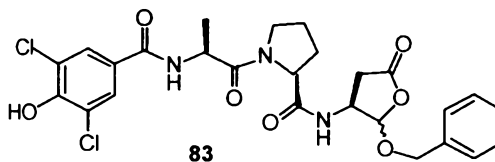
80



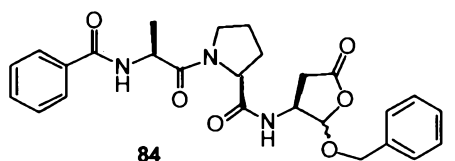
81



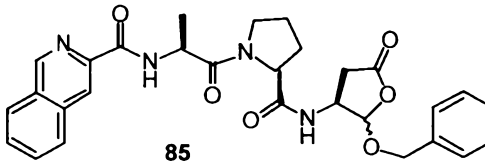
82



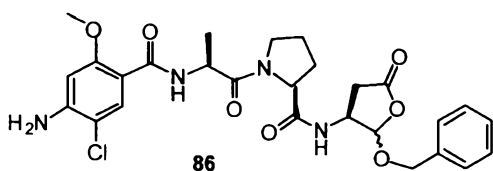
83



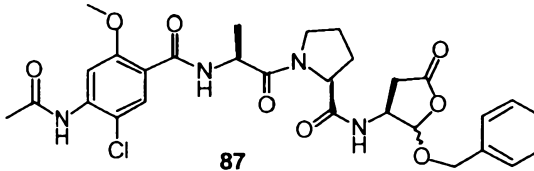
84



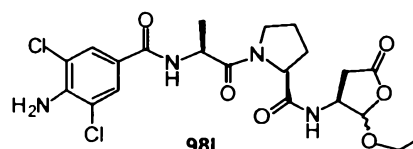
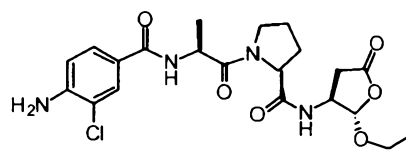
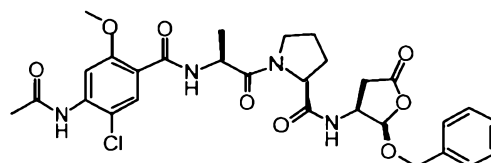
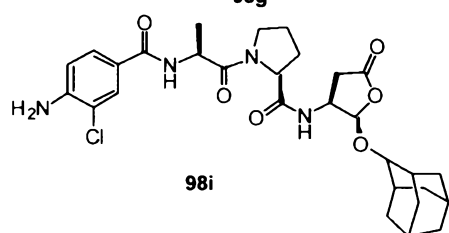
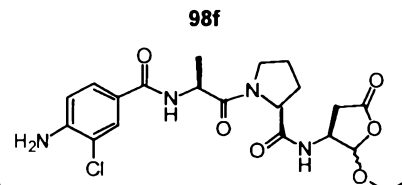
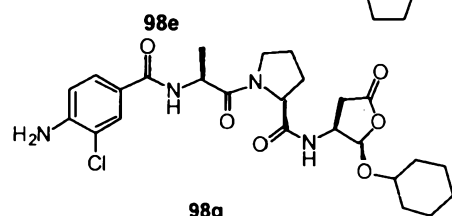
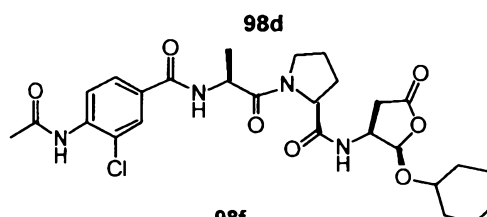
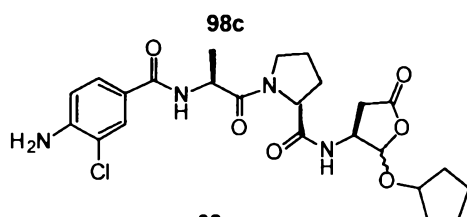
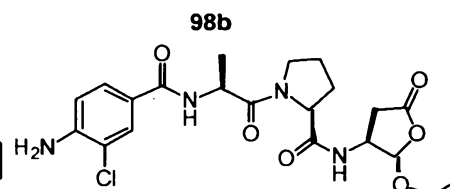
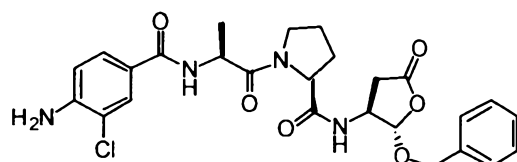
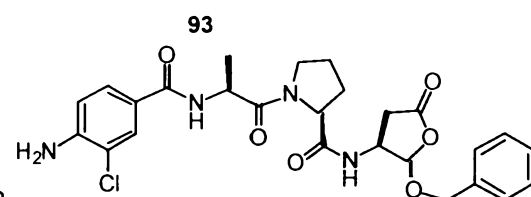
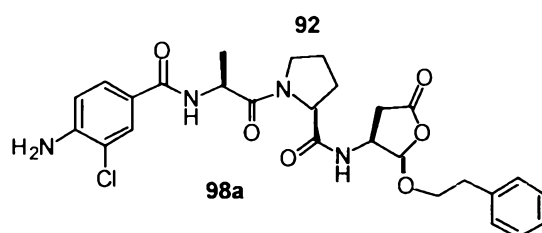
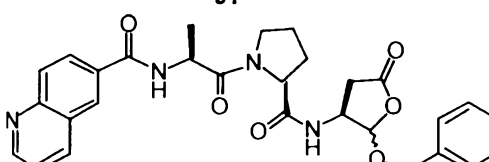
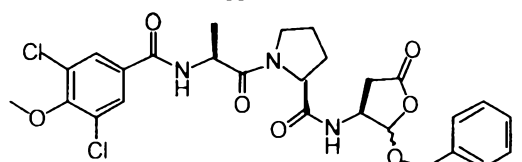
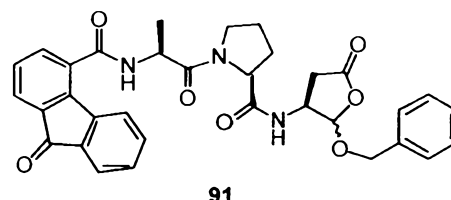
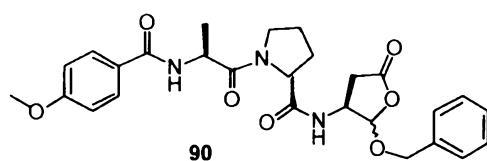
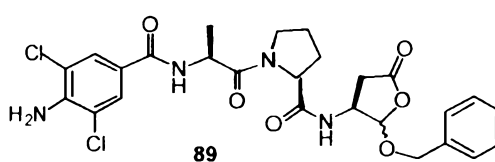
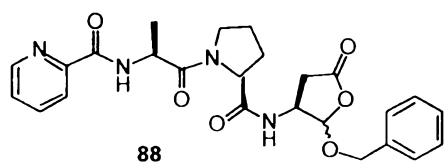
85

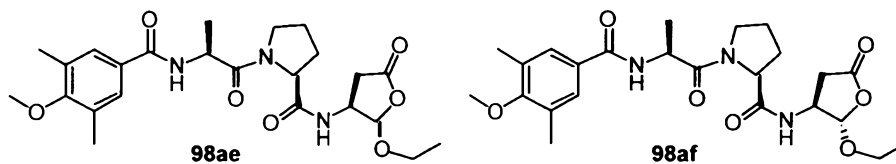
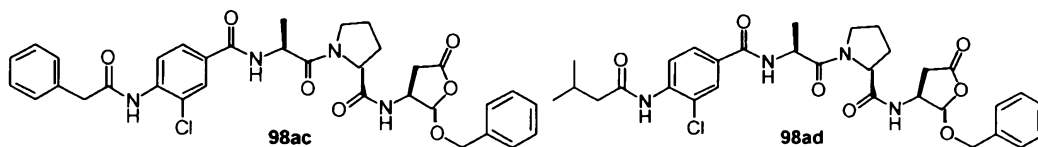
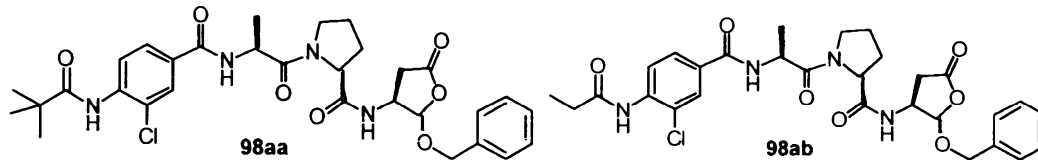
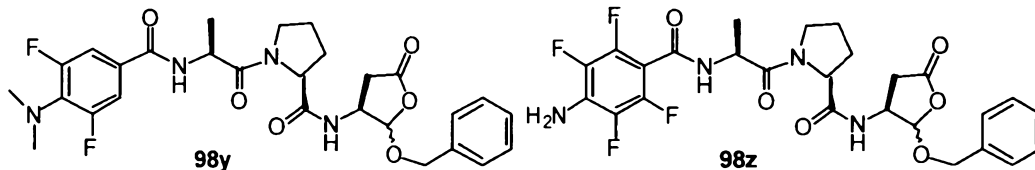
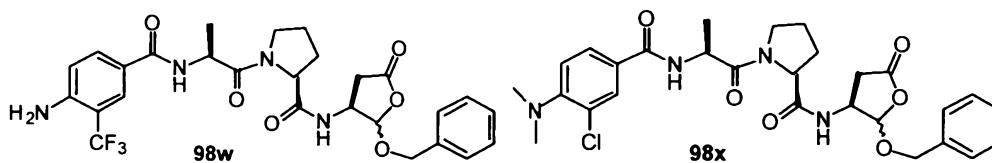
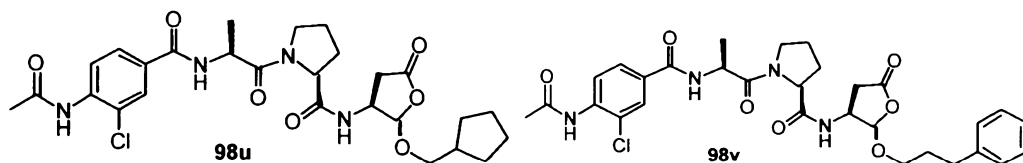
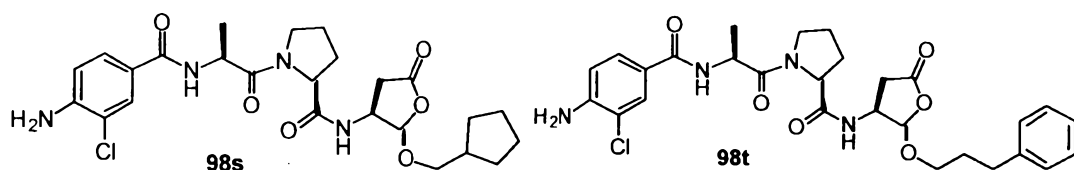
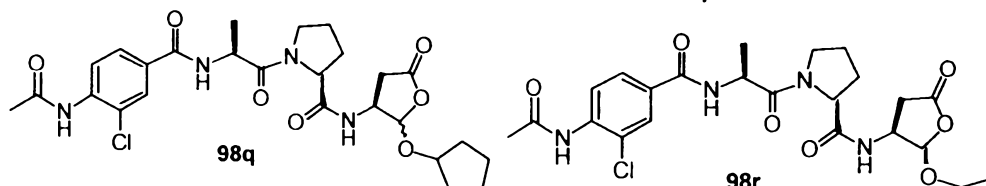
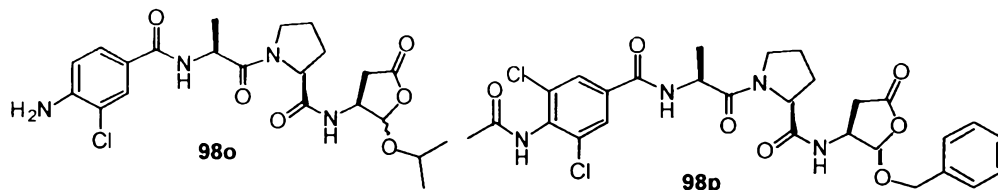
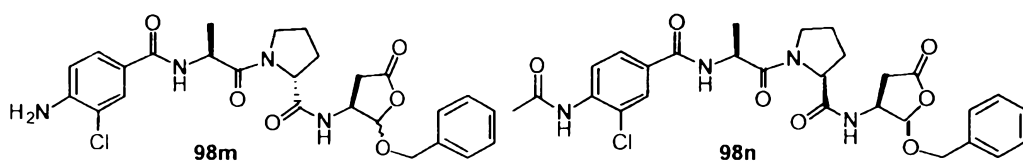


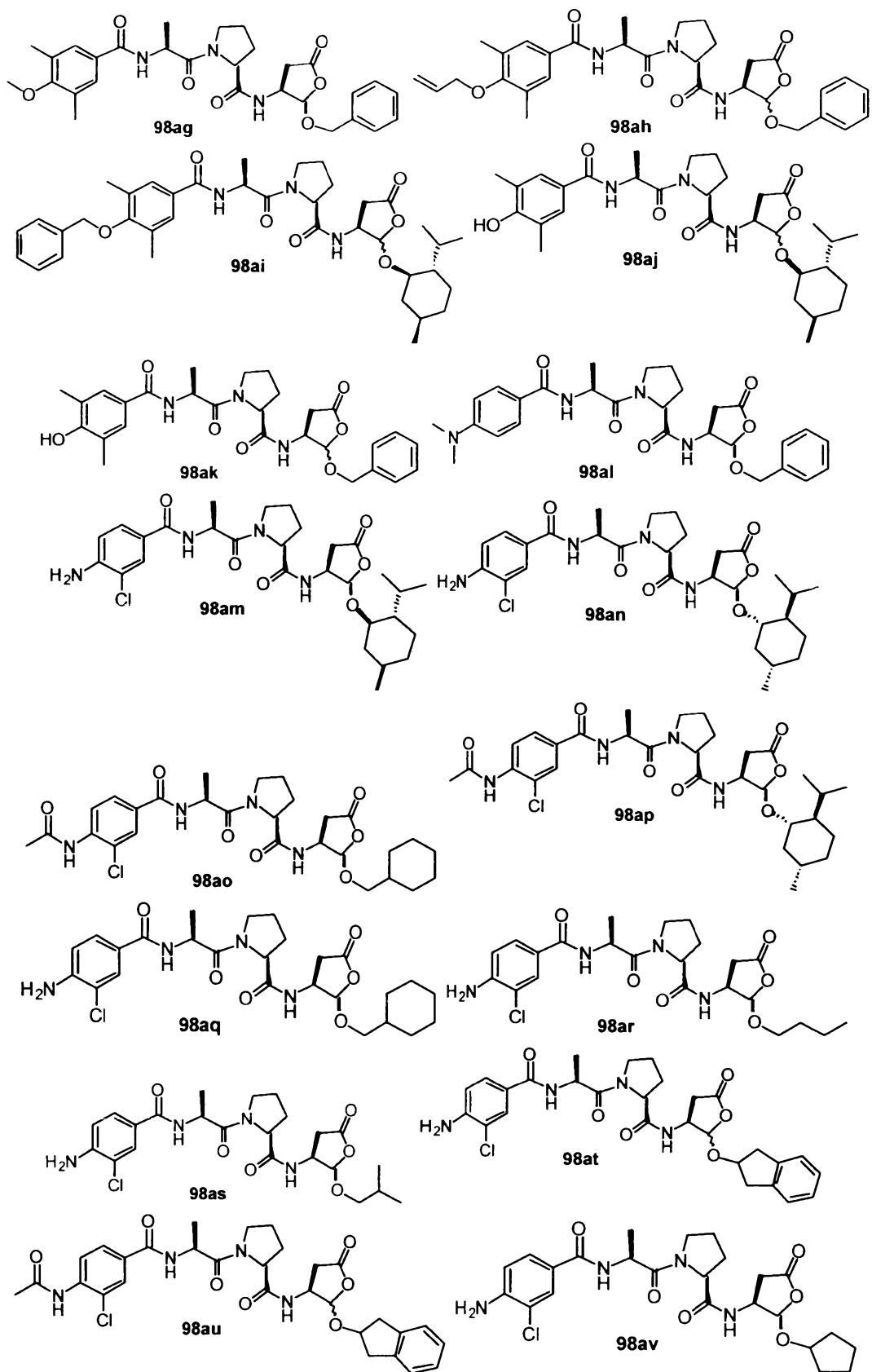
86

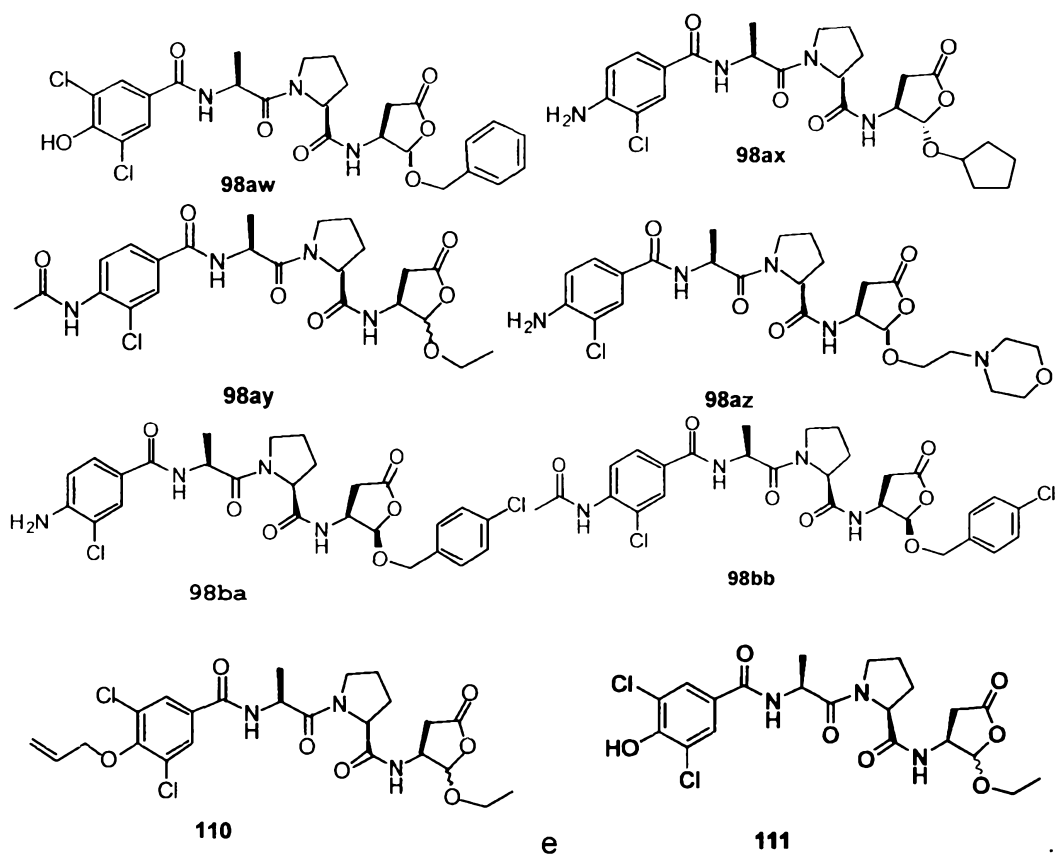


87



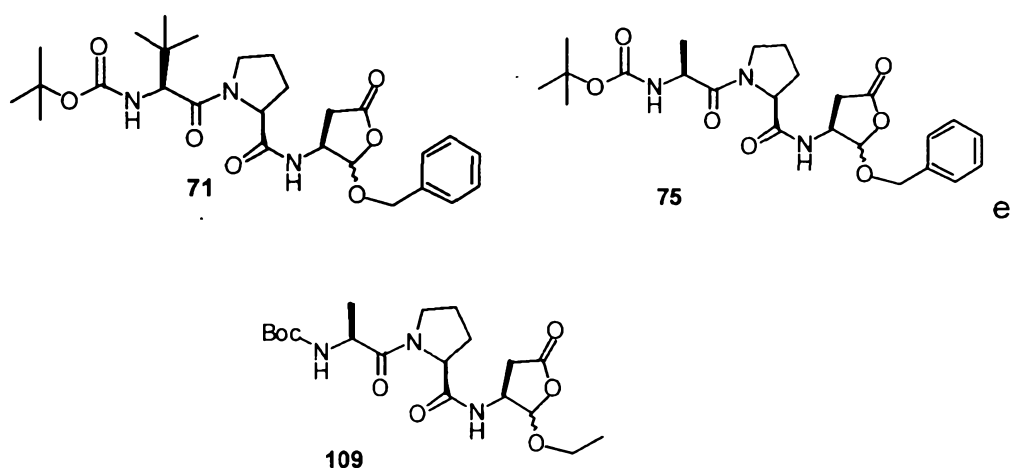






e

16. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo que consiste de: **71**, **75**, e **109**:



e

17. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende:

- 5 a) um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1-16; e
- b) um veículo, auxiliar ou portador farmacêuticamente aceitável.

18. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16 ou uma composição farmacêutica como definida na reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que é na preparação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de uma doença selecionada

5 de uma doença mediada por IL-1, uma doença mediada por apoptose, uma doença inflamatória, uma doença auto-imune, um distúrbio de osso destrutivo, um distúrbio proliferativo, uma doença infecciosa, uma doença degenerativa, uma doença necrótica, uma doença de ingestão de álcool de dieta em excesso, uma doença mediada viral, peritonite inflamatória, osteoartrite,

10 pancreatite, asma, síndrome de sofrimento respiratório de adulto, glomerulonefrite, artrite reumatóide, lupus eritematoso sistêmico, esclerodermia, tireoidite crônica, doença de Graves, gastrite auto-imune, diabetes mellitus dependente de insulina (tipo I), anemia hemolítica auto-imune, neutropenia auto-imune, trombocitopenia, hepatite ativa crônica, miastenia grave, doença de

15 intestino inflamatório, doença de Crohn, psoríase, dermatite atópica, doença de enxerto vs. hospedeiro, osteoporose, distúrbio de osso relacionado com mieloma múltiplo, leucemias e distúrbios correlatos, síndrome mielodisplásica, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crônica, melanoma metastático, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiplo, sépsis, choque séptico,

20 Shigelose, Doença de Alzheimer, doença de Parkinson, isquemia cerebral, isquemia miocárdica, atrofia muscular espinhal, esclerose múltipla, encefalite relacionada com AIDS, encefalite relacionada com HIV, envelhecimento, alopecia, dano neurológico devido a choque séptico, colite ulcerativa, lesão cerebral traumática, rejeição de transplante de órgão, hepatite-B, hepatite-C,

25 hepatite-G, febre amarela, febre da dengue, ou encefalite Japonesa, em um paciente.

19. Uso de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que a doença é artrite reumatóide, doença de intestino inflamatório, doença de Crohn, colite ulcerativa, peritonite inflamatória, choque séptico,

30 pancreatite, lesão cerebral traumática, rejeição de transplante de órgão, osteoartrite, asma, psoríase, Doença de Alzheimer, dermatite atópica, leucemias e distúrbios correlatos, síndrome mielodisplásica ou mieloma múltiplo.

20. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16 ou de uma composição farmacêutica como definida na reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que é na preparação de um medicamento para a inibição de uma função mediada por ICE em um paciente.

5 21. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16 ou de uma composição farmacêutica como definida na reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que é na para a preparação de um medicamento para a diminuição de produção de IGIF ou IFN- γ em um paciente.

10 22. Composto de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 3, caracterizado pelo fato de que R^1 is $-C(O)R^8$ or $-C(O)C(O)R^8$.