



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

**(21) PI 0718056-0 A2**



(22) Data de Depósito: 29/10/2007  
(43) Data da Publicação: 05/11/2013  
(RPI 2235)

**(51) Int.Cl.:**  
**C07D 333/38**  
**A61K 31/381**

---

**(54) Título:** INIBIDORES DA PROTEÍNA CINASE IKK-**(57) Resumo:**  
BETA SERINA-TREONINA

**(30) Prioridade Unionista:** 01/11/2006 GB 06 21720.2,  
09/08/2007 GB 07 15470.1

**(73) Titular(es):** Chroma Therapeutics LTD

**(72) Inventor(es):** David Festus Charles Moffat, Jonathon Gareth Williams, Michael Hugh Charlton, Simon Christopher Hirst, Stephen John Davies, Stuart Thomas Onions

**(74) Procurador(es):** Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

**(86) Pedido Internacional:** PCT GB2007004114 de  
29/10/2007

**(87) Publicação Internacional:** WO 2008/053182de  
08/05/2008

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"INIBIDORES DA PROTEÍNA CINASE IKK-BETA SERINA-TREONINA"**.

A presente invenção refere-se as tiofeno carboxamidas caracterizadas pela presença na molécula de um grupo éster aminoácido, às composições contendo as mesmas, aos processos para suas preparações e ao seu uso na medicina como inibidores de IKK para o tratamento de doenças autoimunes e inflamatórias, incluindo doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, artrite reumatóide, psoríase, doença dos intestinos inflamados, doença de Crohn, colite ulcerativa, esclerose múltipla, diabetes, dermatite atópica, doença de enxerto versus hospedeiro, lúpus eritematoso sistêmico. Os compostos são também de uso no tratamento dos estados de doença proliferativos, tais como cânceres.

Antecedentes da Invenção

A expressão de muitos genes pró-inflamatórios é regulada pelo fator nuclear ativador transcricional- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B). Estes fatores de transcrição têm estado sob suspeita em razão da descoberta de que desempenham um papel importante nas doenças inflamatórias crônicas e agudas. Parece que a regulação aberrante de NF- $\kappa$ B também poderia fundamentar doenças autoimunes e tipos diferentes de câncer.

Exemplos de genes que dependem da ativação de NF- $\kappa$ B incluem: o fator de necrose de tumor das citocinas TNF- $\alpha$ , interleucinas (IL)-6, IL-8 e IL-1 $\beta$ ; as moléculas de adesão E-selectina, molécula de adesão intercelular (ICAM)-1 e molécula de adesão de célula vascular (VCAM)-1; e as enzimas sintase de óxido nítrico (NOS) e ciclo-oxigenase (COX)-2. NF- $\kappa$ B normalmente reside no citoplasma das células não estimuladas como um complexo inativo com um elemento da família da proteína inibidora I $\kappa$ B. Contudo, mediante ativação celular, I $\kappa$ B é fosforilado pela I $\kappa$ B cinase (IKK) e é subsequentemente degradado. NF- $\kappa$ B então se desloca para o núcleo em que media a expressão pró-inflamatória do gene.

Existem três I $\kappa$ Bs clássicos: I $\kappa$ B $\alpha$ , I $\kappa$ B $\beta$  e I $\kappa$ B $\epsilon$ ; todos os quais requerem fosforilação de dois resíduos de serina chave antes de serem degradados. Duas enzimas principais IKK- $\alpha$  e IKK- $\beta$  parecem ser responsáveis

pela fosforilação de I $\kappa$ B. Foi verificado que as versões dominante-negativo (DN) de cada uma destas enzimas (em que a ligação de ATP é incapacitada pela mutação de um resíduo de domínio de cinase) suprimem a ativação de NF- $\kappa$ B por TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e LPS. De modo importante, foi verificado que IKK- $\beta$  DN é um inibidor mais potente que IKK- $\alpha$  DN (Zandi, E *Cell*, **1997**, 91, 243). Adicionalmente, a geração de camundongo com deficiência de IKK- $\alpha$  e IKK- $\beta$  estabeleceu a necessidade de IKK- $\beta$  para ativação de NF- $\kappa$ B pelos estímulos pró-inflamatórios e reforçou o papel dominante de IKK- $\alpha$  sugerido pelos dados bioquímicos. Na realidade, foi demonstrado que IKK- $\alpha$  foi dispensável para ativação de NF- $\kappa$ B por estes estímulos (Tanaka, M.; *Immunity* **1999**, 10, 421). Assim, a inibição de IKK- $\beta$  representa um alvo potencialmente atraente para modulação da função imune e consequentemente o desenvolvimento de fármacos para o tratamento das doenças autoimunes.

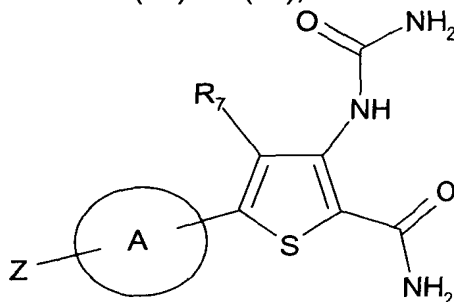
#### Breve Descrição da Presente Invenção

Esta invenção torna possível uma classe de tiofeno carboxamidas que são inibidores potentes e seletivos das isoformas IKK, especificamente IKK $\beta$ . Os compostos são assim de uso na medicina, por exemplo, no tratamento de uma variedade de estados de doença proliferativos, tais como, condições relacionadas à hiperatividade de IKK, bem como doenças moduladas por cascata NF- $\kappa$ B. Além disto, os compostos da presente invenção são úteis no tratamento de acidentes vasculares, osteoporose, artrite reumatóide e outros transtornos inflamatórios. Os compostos são caracterizados pela presença na molécula de um motivo de aminoácido ou um motivo de éster de aminoácido que é hidrolisável por uma carboxilesterase intracelular. Os compostos da presente invenção possuindo o motivo de éster aminoácido lipófilo cruzam uma membrana de célula e são hidrolisados no ácido pelas carboxilesterases intracelulares. O produto de hidrólise polar se acumula em uma célula uma vez que ele não atravessa prontamente a membrana da célula. Consequentemente, a atividade inibidora de IKK do composto é prolongada e melhorada dentro da célula. Os compostos da presente invenção estão relacionados aos inibidores de IKK englobados pela descrição no Pedido de Patente Internacional número WO 2004063186, porém diferem da-

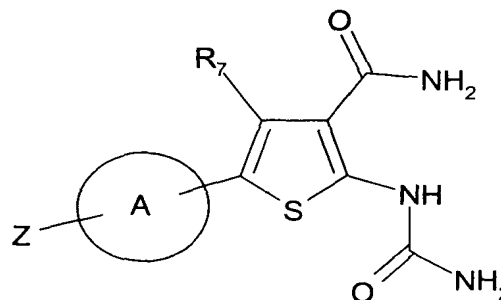
quele dos presentes compostos por possuírem o motivo do éster de aminoácido referido acima.

### Descrição Detalhada da Presente Invenção

De acordo com a presente invenção é provido um composto da  
5 fórmula (IA) ou (IB), ou um sal, N-óxido, hidrato ou solvato do mesmo:



(IA)



(IB)

em que:

$R_7$  é hidrogênio ou ( $C_1$ - $C_6$ )alquila opcionalmente substituída;

o anel A é um anel arila ou heteroarila opcionalmente substituído ou sistema  
10 de anel de 5-13 átomos de anel;

Z é (a) um radical da fórmula  $R_1R_2CHNH-Y-L^1-X^1-(CH_2)_z-$  em que:

$R_1$  é um grupo ácido carboxílico ( $-COOH$ ), ou um grupo éster que é hidrolisável por uma ou mais enzimas esterase intracelular em um grupo ácido carboxílico;

15  $R_2$  é a cadeia lateral de um alfa aminoácido natural ou sintético;

Y é uma ligação,  $-C(=O)-$ ,  $-S(=O)_2-$ ,  $-C(=O)O-$ ,  $-C(=O)NR_3-$ ,  $-C(=S)-NR_3-$ ,  $-C(=NH)-NR_3$  ou  $-S(=O)_2NR_3-$  em que  $R_3$  é hidrogênio ou  $C_1$ - $C_6$  alquila opcionalmente substituída;

$L^1$  é um radical divalente da fórmula  $-(Alk^1)_m(Q)_n(Alk^2)_p-$  em que

20 m, n e p são independentemente 0 ou 1,

Q é (i) um radical carbocíclico ou heterocíclico mono ou bicíclico divalente opcionalmente substituído possuindo 5 - 13 elementos de anel ou (ii), no caso em que p é 0, um radical divalente da fórmula  $-Q^1-X^2-$  em que  $X^2$  é  $-O-$ ,  $-S-$  ou  $NR^A-$  em que  $R^A$  é hidrogênio ou  $C_1$ - $C_3$  alquila opcionalmente substituída, e  $Q^1$  é um radical carbocíclico ou heterocíclico mono ou bicíclico divalente

25 opcionalmente substituído possuindo 5 - 13 elementos de anel,

Alk<sup>1</sup> e Alk<sup>2</sup> representam independente e opcionalmente radicais C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cicloalquila divalentes substituídos, ou radicais C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenos, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenileno, ou C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinileno opcionalmente substituídos, lineares ou ramificados, que podem conter opcionalmente ou terminar em uma ligação éter (-O-),

5 tioéter (-S-) ou amino (-NR<sup>A</sup>-) em que R<sup>A</sup> é hidrogênio ou C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquila opcionalmente substituída;

X<sup>1</sup> é uma ligação, -C(=O)-; ou -S(=O)<sub>2</sub>-; -NR<sub>4</sub>C(=O)-, -C(=O)NR<sub>4</sub>-, -NR<sub>4</sub>C(=O)-NR<sub>5</sub>-, -NR<sub>4</sub>S(=O)<sub>2</sub>-, ou -S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>- em que R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> são independentemente hidrogênio ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila opcionalmente substituída; e

10 z é 0 ou 1.

Em outro aspecto amplo, a invenção provê o uso de um composto da fórmula (IA) ou (IB) conforme definido acima, ou um N-óxido, sal, hidrato ou solvato do mesmo na preparação de uma composição para inibição da atividade de IKK, especialmente IKK $\beta$ , bem como doenças moduladas pela

15 cascata NF- $\kappa$ B.

Os compostos aos quais esta invenção refere-se podem ser usados para inibição da atividade de IKK, especialmente IKK $\beta$ , *in vitro* ou *in vivo*.

20 Composições farmacêuticas compreendendo um composto da presente invenção em conjunto com um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis e excipientes, também fazem parte da presente invenção.

Em um aspecto da presente invenção, os compostos da presente invenção podem ser usados na preparação de uma composição para o tratamento de doença neoplásica/proliferativa, autoimune ou inflamatória,

25 especificamente aqueles mencionados acima nos quais a atividade de IKK, especialmente IKK $\beta$ , desempenha um papel.

Em outro aspecto, a invenção provê um método para o tratamento dos tipos de doença precedentes, que compreende administração a um indivíduo que sofre de tal doença de uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (IA) ou (IB) conforme definido acima.

30

### *Terminologia*

Conforme usado neste documento, o termo "(C<sub>a</sub>-C<sub>b</sub>)alquila" em

que a e b são inteiros refere-se a um radical alquila de cadeia linear ou ramificada possuindo de a a b átomos de carbono. Assim, quando a é 1 e b é 6, por exemplo, o termo inclui metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, n-pentila e n-hexila.

5                   Conforme usado neste documento, o termo "radical ( $C_a$ - $C_b$ )alquilenos divalentes" em que a e b são inteiros refere-se a uma cadeia hidrocarboneto saturada possuindo de a a b átomos de carbono e duas valências insatisfeitas.

10                   Conforme usado neste documento, o termo "( $C_a$ - $C_b$ )alquenila" em que a e b são inteiros refere-se a uma porção alquenila de cadeia linear ou ramificada possuindo de a a b átomos de carbono possuindo pelo menos uma ligação dupla de cada estereoquímica E ou Z, quando aplicável. O termo inclui, por exemplo, vinila, alila, 1- e 2-butenila e 2-metil-2-propenila.

15                   Conforme usado neste documento, o termo "radical ( $C_a$ - $C_b$ )alquilenos divalentes" significa uma cadeia hidrocarboneto possuindo de a a b átomos de carbono, pelo menos uma ligação dupla, e duas valências insatisfeitas.

20                   Conforme usado neste documento, o termo "( $C_a$ - $C_b$ )alquinila" em que a e b são inteiros refere-se aos grupos hidrocarboneto de cadeia linear ou cadeia ramificada possuindo de a a b átomos de carbono e possuindo, além disto, uma ligação tripla. Este termo incluiria, por exemplo, etinila, 1-propinila, 1- e 2-butinila, 2-metil-2-propinila, 2-pentinila, 3-pentinila, 4-pentinila, 2-hexinila, 3-hexinila, 4-hexinila e 5-hexinila.

25                   Conforme usado neste documento, o termo "radical( $C_a$ - $C_b$ )alquinileno divalente" em que a e b são inteiros refere-se a uma cadeia hidrocarboneto divalente possuindo de a a b átomos de carbono, e pelo menos uma ligação tripla.

30                   Conforme usado neste documento, o termo "carbocíclico" refere-se a um radical mono, bi ou tricíclico possuindo até 16 átomos de anel, todos os quais sendo carbono e incluindo arila e cicloalquila.

Conforme usado neste documento, o termo "cicloalquila" refere-se a um radical carbocíclico saturado monocíclico possuindo de 3-8 átomos

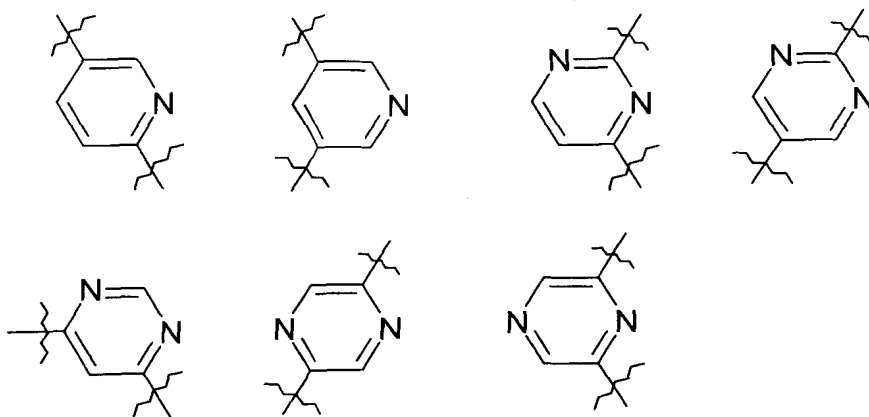
de carbono e inclui, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, ciclo-heptila e ciclo-octila.

Conforme usado neste documento o termo não-qualificado "arila" refere-se a um radical carbocíclico mono, bi ou tricíclico aromático e inclui  
5 radicais possuindo dois anéis carbocíclicos monocíclicos, aromáticos que são diretamente ligados por uma ligação covalente. Ilustrativo de tais radicais são fenila, bifenila e naftila.

Conforme usado neste documento o termo não-qualificado "heteroarila" refere-se a um radical aromático, mono, bi ou tricíclico contendo  
10 um ou mais heteroátomos selecionados de S, N e O, e inclui radicais possuindo dois de tais anéis monocíclicos, ou um de tal anel monocíclico e um anel arila monocíclico, que são diretamente ligados por uma ligação covalente. Ilustrativos de tais radicais são tienila, benztienila, furila, benzfurila, pirrolila, imidazolila, benzimidazolila, tiazolila, benztiazolila, isotiazolila, benzisotiazolila, pirazolila, oxazolila, benzoxazolila, isoxazolila, benzisoxazolila, isotiazolila, triazolila, benztriazolila, tiadiazolila, oxadiazolila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila, indolila e indazolila.  
15

Conforme usado neste documento o termo não-qualificado "heterociclila" ou "heterocíclico" inclui "heteroarila" conforme definido acima, e  
20 em seu significado não-aromático, refere-se a um radical mono, bi ou tricíclico não-aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados de S, N e O, e aos grupos consistindo em radical monocíclico não-aromático contendo um ou mais de tais heteroátomos que são covalentemente ligados a outro tal radical ou a um radical carbocíclico monocíclico. Ilustrativos de tais radicais são pirrolila, furanila, tienila, piperidinila, imidazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, tiadiazolila, pirazolila, piridinila, pirrolidinila, pirimidinila, morfolinila, piperazinila, indolila, morfolinila, benzfuranila, piranila, isoxazolila, benzimidazolila, metilenodioxifenila, etilenodioxifenila, maleimido e grupos succinimido.  
25

Um "radical fenileno, piridinileno, pirimidinileno ou pirazinileno divalente" é um anel benzeno, piridina, pirimidina ou pirazina com duas valências insatisfeitas e inclui 1,3-fenileno, 1,4-fenileno, e o que se segue:  
30



A menos que de outra forma especificado no contexto no qual ocorre, o termo "substituído" conforme aplicado a qualquer porção neste documento significa substituído com até quatro substituintes compatíveis, cada um podendo se independentemente, por exemplo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcóxi, hidróxi, hidróxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, mercapto, mercapto(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquiltio, fenila, halo (incluído flúor, bromo e cloro), trifluorometila, trifluorometóxi, nitro, nitrila, (-CN), oxo, -COOH, -COOR<sup>A</sup>, -COR<sup>A</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CONHR<sup>A</sup>, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>A</sup>, -CONR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>A</sup>, -NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -OCONH<sub>2</sub>, -OCONHR<sup>A</sup>, -OCONR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -NHCOR<sup>A</sup>, -NHCOOR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>COOR<sup>A</sup>, -NHCOOR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>SO<sub>2</sub>OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>SO<sub>2</sub>OH, -NR<sup>B</sup>SO<sub>2</sub>OR<sup>A</sup>, -NHCONH<sub>2</sub>, -NR<sup>A</sup>CONH<sub>2</sub>, -NHCONHR<sup>B</sup>, -NR<sup>A</sup>CONHR<sup>B</sup>, -NHCONR<sup>A</sup>R<sup>B</sup> ou -NR<sup>A</sup>CONR<sup>A</sup>R<sup>B</sup> em que R<sup>A</sup> e R<sup>B</sup> são independentemente a (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cicloalquila, fenila ou heteroarila monocíclica possuindo 5 ou 6 átomos de anel, ou R<sup>A</sup> e R<sup>B</sup> quando anexados ao mesmo átomo de nitrogênio formam um grupo amino cíclico (por exemplo, morfolino, piperidinila, piperazinila ou tetra-hidropirrolila). Um "substituinte opcional" pode ser um dos grupos substituintes precedentes.

Conforme usado neste documento, o termo "sal" inclui adição de base, adição de ácido e sais quaternários. Os compostos da presente invenção que são ácidos podem formar sais incluindo sais farmacologicamente aceitáveis, com bases, tais como, hidróxidos de metal alcalino, por exemplo, hidróxidos de sódio e potássio; hidróxidos de metal alcalino, por exemplo, hidróxidos de cálcio, bário e magnésio; com bases orgânicas, por exemplo, N-metil-D-glucamina, colina tris(hidroximetil)amino-metano, L-arginina, L-lisina, N-etil piperidina, dibenzilamina e similares. Aqueles compostos (IA) e

(IB) que são básicos podem formar sais, incluindo sais farmaceuticamente aceitáveis com ácidos inorgânicos, por exemplo, ácidos hidroálicos, tais como, ácidos clorídricos ou bromídricos, ácido sulfúrico, ácido nítrico ou ácido fosfórico e similares e com ácidos orgânicos, por exemplo, com ácido acético, tartárico, succínico, fumário, maléico, málico, salicíclico, cítrico, metanosulfônico, p-toluenossulfônico, benzóico, benzenossulfônico, glutâmico, láctico e mandélico e similares.

Espera-se que os compostos da presente invenção possam ser recuperados na forma de hidrato ou solvato. O termo "solvato" é empregado aqui para descrever um complexo molecular compreendendo o composto da presente invenção e uma quantidade estequiométrica de uma ou mais moléculas de solvente farmaceuticamente aceitáveis, por exemplo, etanol. O termo "hidrato" é empregado quando o solvente é água.

Os compostos da presente invenção que contém um ou mais centros quirais reais ou em potencial, em razão da presença de átomos de carbono assimétricos, podem existir como vários diastereoisômeros com estequiometria R ou S em cada centro quiral. A invenção inclui todos tais diastereoisômeros e misturas dos mesmos.

O termo "éster" ou "grupo éster" ou "grupo carboxila esterificado" em conexão com o substituinte  $R_1$  acima significa um grupo  $R_xO(C=O)-$  em que  $R_x$  é o grupo que caracteriza o éster, notadamente derivado do álcool  $R_xOH$ .

Nos compostos da presente invenção, os substituintes e grupos variáveis serão discutidos agora em mais detalhes:

#### 25 O substituinte $R_7$

$R_7$  é hidrogênio ou  $(C_1-C_6)$ alquila opcionalmente substituída, tal como metila, etila ou n- ou iso-propila. É correntemente preferido que  $R_7$  seja hidrogênio.

#### O anel A

30 O anel A é um anel arila ou heteroarila divalente opcionalmente substituído de 5-13 átomos, tal como, anel monocíclico de 5 ou 6 elementos ou um sistema de anel bicíclico 5,6-, 6,6- ou 5,5-. Exemplos incluem radicais

divalentes fenileno, piridinileno, pirimidinileno e pirazinileno. Correntemente preferido é o 1,4-fenileno ou 1,3-fenileno. Substituintes opcionais no anel A podem ser selecionados, por exemplo, de flúor, cloro, metila e trifluorometila.

O radical Z da fórmula  $-(CH_2)_z-X^1-L^1-Y-NHCHR_1R_2$

5 O grupo  $R_1$  em Z

$R_1$  é um grupo ácido carboxílico ou um grupo éster que é hidrolisável por uma ou mais enzimas carboxilesterase intracelulares em um grupo ácido carboxílico. Enzimas carboxilesterase intracelulares capazes de hidrolisar o grupo éster de um composto da presente invenção no ácido correspondente incluem os três isotipos de enzima humana conhecidos hCE-1, hCE-2 e hCE-3. Embora estas sejam consideradas como sendo as enzimas principais, outras enzimas, tais como, bifenilidrolase (BPH) também podem ter um papel na hidrolisação do éster. Em geral, as carboxilesterase hidrolases de éster aminoácido livre em relação ao ácido de origem também hidrolisam o motivo de éster quando covalentemente conjugadas no inibidor IKK. Consequentemente, o ensaio de célula rompida descrito neste documento provê uma primeira classificação confiável, rápida e simples para os ésteres que possuem o perfil de hidrólise necessário. Os motivos do éster selecionados daquela forma podem então ser reensaiados no mesmo ensaio de carboxilesterase quando conjugados ao modulador através da química de conjugação escolhida, de modo a confirmar que ainda existe um substrato de carboxilesterase naquela base.

Exemplos de grupos éster específicos  $R_1$  sujeitos ao requisito de que podem ser hidrolisáveis por enzima carboxilesterase intracelular, incluem aqueles da fórmula  $-(C=O)OR_{14}$  em que  $R_{14}$  é  $R_8R_9R_{10}C-$  em que:

(i)  $R_8$  é hidrogênio ou  $(C_1-C_3)\text{alquil}-(Z^1)_a-[(C_1-C_3)\text{alquil}]_b-$  ou  $(C_2-C_3)\text{alquenil}-(Z^1)_a-[(C_1-C_3)\text{alquila}]_b-$  opcionalmente substituído em que a e b são independentemente 0 ou 1 e  $Z^1$  é  $-O-$ ,  $-S-$ , ou  $-NR_{11}-$  em que  $R_{11}$  é hidrogênio ou  $(C_1-C_3)\text{alquila}$ ; e  $R_9$  e  $R_{10}$  são independentemente hidrogênio ou  $(C_1-C_3)\text{alquil}-$ ;

(ii)  $R_8$  é hidrogênio ou  $R_{12}R_{13}N-(C_1-C_3)\text{alquil}-$  opcionalmente

substituído em que  $R_{12}$  é hidrogênio ou  $(C_1-C_3)$ alquila e  $R_{13}$  é hidrogênio ou  $(C_1-C_3)$ alquila; ou  $R_{12}$  e  $R_{13}$  em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados formam um anel heterocíclico monocíclico, opcionalmente substituído de 5- ou 6- átomos de anel ou sistema de anel heterocíclico bicíclico de 8 a 10 átomos no anel, e  $R_9$  e  $R_{10}$  são independentemente hidrogênio ou  $(C_1-C_3)$ alquil-; ou

(iii)  $R_8$  e  $R_9$  tomados em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão anexados formam um anel carbocíclico monocíclico opcionalmente substituído de 3 a 7 átomos no anel ou sistema de anel carbocíclico bicíclico de 8 a 10 átomos no anel e  $R_{10}$  é hidrogênio.

Dentro destas classes,  $R_{10}$  é frequentemente hidrogênio. Exemplos específicos de  $R_{14}$  incluem metila, etila, *n*- ou iso-propila, *n*-, sec- ou terc-butila, ciclo-hexila, alila, fenila, benzila, 2-, 3- ou 4-piridilmetila, N-metilpiperidin-4-ila, tetra-hidrofuran-3-ila, metoxietila, indanila, norbornila, dimetilaminoetila ou morfolinoetila. É correntemente preferido quando  $R_{14}$  é ciclopentila ou terc-butila.

Os macrófagos são conhecidos por desempenharem um papel importante nos transtornos inflamatórios através da distribuição das citocinas especificamente  $TNF\alpha$  e IL-1 (van Roon e outros, *Arthritis e Rheumatism*, 2003, 1229-1238). Na artrite reumatóide eles são os principais construintes para a manutenção da inflamação da articulação e destruição da mesma. Os macrófagos também estão envolvidos no crescimento e desenvolvimento de tumores (Naldini and Carraro, *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*, 2005, 3-8). Consequentemente, os agentes que alvejam seletivamente a proliferação e função da célula de macrófago seriam importantes no tratamento do câncer e doença autoimune. Espera-se que o alvejamento dos tipos de célula específicos conduza a efeitos colaterais reduzidos. Os inventores descobriram um método para alvejar inibidores para as células que expressam hCE-1, especificamente, macrófagos e outras células derivadas da linhagem mielomonocítica, tais como, monócitos, osteoclastos e células dendríticas. Isto tem como base a observação de que o modo no qual o motivo de esterase é ligado ao inibidor determina se ele é hidrolisável por todas as três carboxiles-

terases humanas ou apenas por hCE-1, e conseqüentemente se ou não ele se acumula nos diferentes tipos de célula. Especificamente, foi verificado que os macrófagos e outras células derivadas da linhagem mielo-monocítica, ambas normal e cancerígena, contêm a carboxilesterase humana hCE-1, considerando-se que outros tipos de célula não contêm. Nas fórmulas gerais (IA) e (IB), quando o nitrogênio do motivo da esterase  $R_1CH(R_2)NH-$  não é diretamente ligado à carbonila ( $-C(=O)-$ ), isto é, quando Y não é um radical  $-C(=O)$ ,  $-C(=O)O-$  ou  $-C(=O)NR_3-$ , o éster apenas será hidrolisável por hCE-1 e conseqüentemente os inibidores se acumulam seletivamente nas células relacionadas ao macrófago.

A cadeia de aminoácido lateral  $R_2$  em Z

Sujeita ao requisito de que o grupo éster  $R_1$  seja hidrolisável por enzimas carboxilesterase intracelulares, a identidade do grupo  $R_2$  de cadeia lateral não é importante para os compostos seletivos não macrófagos. Para os compostos seletivos macrófagos, são preferidas as cadeias laterais, tais como, valina, ciclo-hexilglicina, terc-butilserina, terc-butilcisteína, prolina, fenilalanina, leucina e fenilglicina.

Exemplos de cadeias laterais de aminoácido incluem grupos:

( $C_1-C_6$ )alquila, fenila, 2,- 3- ou 4-hidroxifenila, 2,- 3- ou 4-metoxifenila, 2, 3- ou 4-piridilmetila, benzila, feniletila, 2-, 3- ou 4-hidroxibenzila, 2,- 3 ou 4-benziloxibenzila, 2,- 3- ou 4- ( $C_1-C_6$ )alcóxibenzila, e benzilóxi( $C_1-C_6$ alquil)-;

o grupo caracterizante de um aminoácido  $\alpha$  natural em que qualquer grupo funcional pode ser protegido;

grupos  $-[Alk]_nR_{16}$  em que Alk é um grupo ( $C_1-C_6$ )alquila ou ( $C_2-C_6$ )alquenila opcionalmente interrompido por um ou mais átomos -O- ou -S- ou grupos  $-N(R_{17})-$  [em que  $R_{17}$  é um átomo de hidrogênio ou um grupo ( $C_1-C_6$ )alquila], n é 0 ou 1, e  $R_{16}$  é um grupo cicloalquila ou cicloalquenila opcionalmente substituído;

um grupo benzila substituído no anel fenila por um grupo da fórmula  $-OCH_2COR_{18}$  em que  $R_{18}$  é hidroxila, amino, ( $C_1-C_6$ )alcóxi, fenil( $C_1-C_6$ )alcóxi, ( $C_1-C_6$ )alquilamino, di(( $C_1-C_6$ )alquila)amino, fenil( $C_1-$

$C_6$ )alquilamino, o resíduo de um aminoácido ou haleto ácido, derivado éster ou amida do mesmo, o dito resíduo sendo ligado através de uma ligação de amida, o dito aminoácido sendo selecionado de glicina,  $\alpha$  ou  $\beta$  alanina, valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, tirosina, triptofano, serina, treonina, cisteína, metionina, asparaina, glutamina, lisina, histidina, arginina, ácido glutâmico e ácido aspártico;

um grupo  $(C_1-C_6)$ alquila heterocíclico, sendo tanto não substituído ou mono ou dissustituído com halo, nitro, carbóxi,  $(C_1-C_6)$ alcóxi, ciano,  $(C_1-C_6)$ alcanoila, trifluormetil  $(C_1-C_6)$ alquila, hidróxi, formila, amino,  $(C_1-C_6)$ alquilamino, di- $(C_1-C_6)$ alquilamino, mercapto,  $(C_1-C_6)$ alquiltio, hidróxi $(C_1-C_6)$ alquila, mercapto $(C_1-C_6)$ alquila ou  $(C_1-C_6)$ alquilfenilmetila; e

um grupo  $-CR_aR_bR_c$  em que:

cada um dentre  $R_a$ ,  $R_b$  e  $R_c$  é independentemente hidrogênio,  $(C_1-C_6)$ alquila,  $(C_2-C_6)$ alquenila,  $(C_2-C_6)$ alquinila, fenil $(C_1-C_6)$ alquila,  $(C_3-C_8)$ cicloalquila; ou

$R_c$  é hidrogênio e  $R_a$  e  $R_b$  são independentemente fenila ou heteroarila, tal como, piridila; ou

$R_c$  é hidrogênio,  $(C_1-C_6)$ alquila,  $(C_2-C_6)$ alquenila,  $(C_2-C_6)$ alquinila, fenil $(C_1-C_6)$ alquila ou  $(C_3-C_8)$ cicloalquila, e  $R_a$  e  $R_b$  em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão anexados formam uma cicloalquila de 3 a 8 elementos ou um anel heterocíclico de 5 a 6 elementos; ou

$R_a$ ,  $R_b$  e  $R_c$  em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão anexados formam um anel tricíclico (por exemplo, adamantila); ou

$R_a$  e  $R_b$  são independentemente  $(C_1-C_6)$ alquila,  $(C_2-C_6)$ alquenila,  $(C_2-C_6)$ alquinila, fenil $(C_1-C_6)$ alquila ou um grupo conforme definido para  $R_c$  abaixo, que não hidrogênio ou  $R_a$  e  $R_b$  em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão anexados formam um anel cicloalquila ou heterocíclico e  $R_c$  é hidrogênio, -OH, -SH, halogênio, -CN, -CO<sub>2</sub>H,  $(C_1-C_4)$ perfluoroalquila, -CH<sub>2</sub>OH, -CO<sub>2</sub> $(C_1-C_6)$ alquila, -O $(C_1-C_6)$ alquila, -O $(C_2-C_6)$ alquenila, -S $(C_1-C_6)$ alquila, -SO $(C_1-C_6)$ alquila, -SO<sub>2</sub> $(C_1-C_6)$ alquila, -S $(C_2-C_6)$ alquenila, -SO $(C_2-C_6)$ alquenila, -SO<sub>2</sub> $(C_2-C_6)$ alquenila ou um grupo -Q-W em que Q representa uma ligação ou -O-, -S-, -SO- ou -SO<sub>2</sub>- e W representa um grupo

fenila, fenilalquila, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquila, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquilalquila, (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquenila, (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquenilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila, o grupo W podendo ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados de hidroxila, halogênio, -CN, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, -CONH<sub>2</sub>, -CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, -CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)<sub>2</sub>, -CHO, -CH<sub>2</sub>OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalquila, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, -SO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, -SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila)<sub>2</sub>, -NHCO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquenila, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquinila, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquila, (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquenila, fenila ou benzila.

Exemplos de grupos R<sub>2</sub> específicos incluem hidrogênio (a "cadeia lateral" glicina), benzila, fenila, cicloexilmetila, ciclo-hexila, piridin-3-ilmetila, terc-butoximetila, iso-butila, sec-butila, terc-butila, 1-benziltio-1-metiletila, 1-metiltio-1-metiletila, 1-mercapto-1-metiletila, e feniletila. Os grupos R<sub>2</sub> presentemente preferidos incluem fenila, benzila, iso-butila, ciclo-hexila e terc-butoximetila.

Para os compostos da presente invenção que devem ser administrados sistemicamente, os ésteres com uma taxa lenta de clivagem de carboxilesterase são os preferidos, uma vez que eles são menos suscetíveis ao metabolismo pré-sistêmico. Sua capacidade de alcançar seu tecido-alvo intactos é portanto aumentada e o éster pode ser convertido dentro das células do tecido-alvo no produto ácido. Contudo, para administração local, em que o éster é tanto diretamente aplicado ao tecido-alvo quanto direcionado para lá, por exemplo, por inalação, será frequentemente desejado que o éster tenha uma taxa rápida de clivagem da esterase, de modo a minimizar a exposição e efeitos colaterais consequentes e indesejáveis. Nos compostos desta invenção, se o carbono adjacente ao alfa carbono do éster do alfa aminoácido for monossustituído, isto é, R<sub>2</sub> é -CH<sub>2</sub>R<sup>z</sup> (R<sup>z</sup> sendo o monossustituente) então os ésteres tendem a ser clivados mais rapidamente que se cada carbono for di ou trissustituído, como no caso em que R<sub>2</sub> é, por exemplo, fenila ou ciclo-hexila.

O radical -(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-X<sup>1</sup>-L<sup>1</sup>-Y- no Z

Este radical (ou ligação) surge da estratégia da química especí-

fica escolhida para ligar o motivo do éster do aminoácido  $R_1CH(R_2)NH-$  ao restante da molécula. Claramente, a estratégia química para aquele acoplamento pode variar muito e assim muitas combinações de variáveis  $z$ ,  $L^1$ ,  $X^1$  e  $Y$  são possíveis. A combinação precisa das variáveis constituindo a química de ligação entre o motivo do éster de aminoácido e o restante da molécula frequentemente será irrelevante ao modo de ligação primário dos compostos como um todo. Por outro lado, aquela química de ligação pode, em alguns casos, coletar interações de ligação adicionais com a enzima, pelo que, melhorando a ligação.

Deve ser observado que os benefícios do motivo do éster de aminoácido descritos acima (entrada fácil dentro da célula, hidrólise de carboxilesterase dentro da célula e acúmulo dentro da célula do produto de hidrólise de ácido carboxílico ativo) são obtidos de modo melhor quando a ligação entre o motivo do éster de aminoácido e o restante da molécula não for um substrato para atividade da peptidase dentro da célula, o que pode resultar em clivagem do aminoácido da célula. Naturalmente, a estabilidade para peptidases intracelulares é facilmente testada por incubação do composto com teores de célula interrompidos, e análise para qualquer tal clivagem.

Com as observações gerais precedentes em mente, tomando-se as variáveis que constituem o radical  $-(CH_2)_z-X^1-L^1-Y-$  por sua vez:

$z$  pode ser 0 ou 1;

No radical  $L^1$ , exemplos de radicais  $Alk^1$  e  $Alk^2$  quando presentes, incluem:

$-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH=CH$ ,  $-CH=CHCH_2-$ ,  $-CH_2CH=CH-$ ,  $CH_2CH=CHCH_2-C\equiv C-$ ,  $-C\equiv CCH_2-$ ,  $CH_2C\equiv C-$ , e  $CH_2C\equiv CCH_2$ . Exemplos adicionais de  $Alk^1$  e  $Alk^2$  incluem  $-CH_2W-$ ,  $-CH_2CH_2W-$ ,  $-CH_2CH_2WCH_2-$ ,  $-CH_2CH_2WCH(CH_3)-$ ,  $-CH_2WCH_2CH_2-$ ,  $-CH_2WCH_2CH_2WCH_2-$ , e  $-WCH_2CH_2-$  em que  $W$  é  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-NH-$ ,  $-N(CH_3)-$  ou  $-CH_2CH_2N(CH_2CH_2OH)CH_2-$ . Exemplos adicionais de  $Alk^1$  e  $Alk^2$  incluem radicais ciclopropila, ciclopentila e ciclo-hexila divalentes.

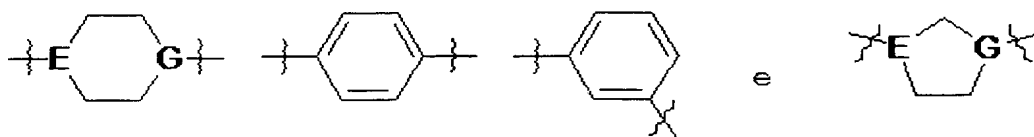
$Alk^1$  e  $Alk^2$  quando presentes podem também ser alquila de ca-

deia ramificada, tal como,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$  ou em cada orientação  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ .

Em  $L^1$ , quando  $n$  for 0, e pelo menos um de  $m$  e  $p$  será 1, o radical sendo uma cadeia de hidrocarboneto (opcionalmente substituída e talvez possuindo uma ligação éter, tioéter ou amino). Presentemente é preferido que não existam substituintes em  $L^1$ . Quando ambos  $m$  e  $p$  forem 0,  $L^1$  será um radical heterocíclico, carbocíclico mono ou bicíclico divalente com 5-13 átomos de carbono (opcionalmente substituído, porém presentemente preferido como não sendo substituído e talvez ligado a um átomo adjacente através de uma ligação éter, de tioéter ou de amino). (Observação: isto ocorre quando  $Q$  é  $-\text{Q}^2-\text{X}^2-$ , se possível nesta aplicação). Quando  $n$  for 1 e pelo menos um de  $m$  e  $p$  for 1,  $L^1$  será um radical divalente incluindo uma ou mais cadeias hidrocarboneto (opcionalmente substituído, e talvez possuindo uma ligação éter, tioéter ou amino) e um radical heterocíclico ou carbocíclico mono ou bicíclico com 5-13 átomos no anel (opcionalmente substituído, porém presentemente preferido como não sendo substituído e talvez ligado a um átomo adjacente através de uma ligação éter, tioéter ou amino).

Quando presente,  $Q$  pode ser, por exemplo, um radical fenila, naftila, ciclopropila, ciclopentila ou ciclo-hexila divalente ou um radical heterocíclico mono ou bicíclico possuindo 5 a 13 elementos no anel, tal como, piperidinila, piperazinila, indolila, piridila, tienila ou pirrolila.

Em algumas concretizações da presente invenção,  $L^1$ ,  $m$  e  $p$  pode ser 0 com  $n$  sendo 1. Em outras concretizações,  $n$  e  $p$  em que ser 0 com  $m$  sendo 1. Nas concretizações adicionais,  $m$ ,  $n$  e  $p$  podem ser todos 0. Ainda nas concretizações adicionais  $m$  pode ser 0,  $n$  pode ser 1 com  $Q$  sendo um radical heterocíclico monocíclico e  $p$  pode ser 0 ou 1. Especificamente,  $\text{Alk}^1$  e  $\text{Alk}^2$ , quando presentes, podem ser selecionados dentre  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , e  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  e  $Q$  quando presente pode ser selecionado de:



em que  $E$  e  $G$  são independentemente  $\text{CH}$  ou  $\text{N}$ .

A ligação  $X^1$  representa uma ligação,  $-(C=O)-$ ,  $-S(O_2)-$ ,  $-NR_4C(=O)-$ ,  $-C(=O)NR_4-$ ,  $-NR_4C(=O)-NR_5-$ ,  $-NR_4S(=O)_2-$  ou  $-S(=O)_2NR_4-$  em que  $R_4$  e  $R_5$  são independentemente hidrogênio ou  $C_1-C_6$  alquila opcionalmente substituída, tal como, metila ou etila.

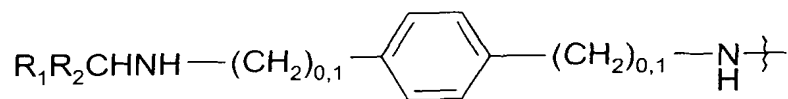
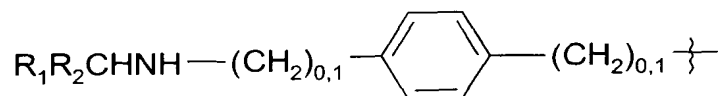
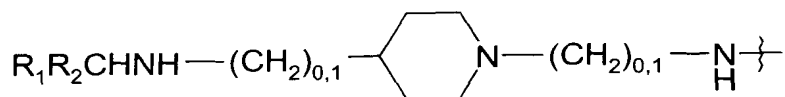
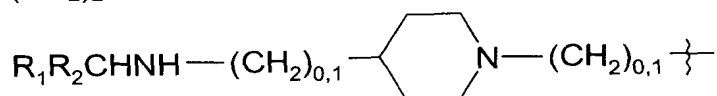
- 5 A ligação  $Y$  é uma ligação,  $-C(=O)-$ ,  $-S(=O)_2-$ ,  $-C(=O)O-$ ,  $-C(=O)NR_3-$ ,  $-C(=S)-NR_3$ ,  $-C(=NH)-NR_3$  ou  $-S(=O)_2NR_3-$  em que  $R_3$  é hidrogênio ou  $C_1-C_6$  alquila opcionalmente substituída, tal como, metila ou etila.

- Frequentemente  $z$  será 0 e  $X^1$  e  $Y$  serão independentemente uma ligação, de modo que o motive da aminoácido esterase  $R_1R_2CHNH-$  é  
10 ligado ao anel contendo  $X$  pelo radical  $L^1$  conforme definido e discutido acima.

Especificamente nos compostos exemplares da presente invenção, o radical

- 15  $R_1R_2CHNH-Y-L^1X^1-(CH_2)_z-$  é selecionado de  $R_1R_2CHNH-(CH_2)_a-$ ,  $R_1R_2CHNH-(CH_2)_aO-$ , e  $R_1R_2CHNH-CH_2CH=CHCH_2-$ , em que  $a$  é 1, 2, 3, 4 ou 5.

Em outros compostos da presente invenção  $R_1R_2CHNH-Y-L^1X^1-(CH_2)_z-$ , é selecionado de:  $R_1R_2CHNH-SO_2-$ ,  $R_1R_2CHNHCO-$ ,



- 20 Compostos específicos da presente invenção incluem aqueles dos exemplos deste documento, seus sais, N-óxidos, hidratos e solvatos.

Conforme mencionado acima, os compostos aos quais a inven-

ção refere-se são inibidores de IKK, especialmente da atividade da IKK $\beta$  cinase e são portanto de uso no tratamento das doenças moduladas pela atividade de IKK e da cascata NF- $\kappa$ B. Tais doenças incluem doença neoplásica/proliferativa, imune e inflamatória. Especificamente, os usos dos compostos incluem tratamento de cânceres, tais como, câncer hepatocelular ou melanoma, porém também incluindo câncer do intestino, câncer ovariano, cânceres da cabeça e pescoço e escamoso cervical, cânceres gástrico e de pulmão, oligodendrogliomas anaplásticos, glioblastoma multiforme ou meduloblastomas; e tratamento da artrite reumatóide, psoríase, doença dos intestinos inflamados, doença de Crohn, colite ulcerativa, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, esclerose múltipla, diabetes, dermatite atópica, doença de enxerto versus hospedeiro ou lúpus eritematoso sistêmico.

Os compostos com os quais a invenção se relaciona podem ser preparados por administração por qualquer via consistente com suas propriedades farmacocinéticas. As composições administráveis oralmente podem estar na forma de comprimidos, cápsulas, pós, grânulos, pastilhas, preparações líquidas ou em gel, tais como, soluções ou suspensões parenterais, orais, tópicas ou estéreis. Comprimidos e cápsulas para administração oral podem estar na forma de apresentação de dose unitária e podem conter excipientes convencionais, tais como, agentes de ligação, por exemplo, xarope, acácia, gelatina, sorbitol, tragacanto ou polivinil-pirrolidona; cargas, por exemplo, lactose, açúcar, amido de milho, fosfato de cálcio, sorbitol ou glicina; lubrificante de compostagem, por exemplo, estearato de magnésio, talco, polietileno glicol ou sílica; desintegrantes, por exemplo, amido de batata ou agentes de umectação aceitáveis, tais como, lauril sulfato de sódio. Os comprimidos podem ser revestidos de acordo com os métodos bem conhecidos na prática farmacêutica normal. As preparações líquidas orais podem estar na forma, por exemplo, de suspensões aquosas ou oleosas, soluções, emulsões, xaropes ou elixires ou podem estar presentes como um produto seco para reconstituição com água ou outro veículo apropriado antes do uso. Tais preparações líquidas podem conter aditivos convencionais, tais como, agentes de suspensão, por exemplo, sorbitol, xarope, metil celulose, xarope de

glicose, gorduras comestíveis hidrogenadas com gelatina; agentes emulsio-  
nantes, por exemplo, lecitina, mono-eato de sorbitano ou acácia; veículos  
não-aquosos (que podem incluir óleos comestíveis), por exemplo, óleo de  
amêndoa, óleo de coco fracionado, ésteres oleosos, tais como, glicerina,  
5 propileno glicol ou álcool etílico, conservantes, por exemplo, metila ou p-  
hidroxibenzoato de propila ou ácido sórbico e caso desejado agentes aroma-  
tizantes ou corantes convencionais.

Para aplicação tópica à pele, o fármaco pode se constituir em  
um creme, loção ou unguento. As formulações de creme ou unguento que  
10 podem ser usadas para o fármaco são formulações convencionais bem co-  
nhecidas na técnica, por exemplo, conforme descrito nos livros texto-padrão  
de farmacêutica, tais como, British Pharmacopoeia.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados  
na forma inalada. A geração do aerossol pode ser realizada usando, por e-  
15 xemplo, atomizadores de jato acionados por pressão ou atomizadores ul-  
trassônicos, preferivelmente usando aerossóis medidos acionados por pro-  
pelente ou administração isenta de propelente de compostos ativos e esfe-  
ronizados, por exemplo, de cápsulas de gelatina ou outros sistemas de dis-  
tribuição de "pó seco".

20 Os compostos ativos podem ser dosados conforme descrito, de-  
pendendo do sistema inalador empregado. Além dos compostos ativos, as  
formas de administração podem conter adicionalmente excipientes, tais co-  
mo, por exemplo, propelentes (por exemplo, Frigen no caso de aerossóis  
medidos), substâncias ativas na superfície, emulsionantes, estabilizadores,  
25 conservantes, aromatizantes, cargas (por exemplo, lactose no caso de ina-  
ladores de pó), ou caso apropriado, compostos ativos adicionais.

Para fins de inalação, um grande número de sistemas se encon-  
tra disponível com os quais os aerossóis de tamanho de partícula ótimo po-  
dem ser gerados e administrados usando uma técnica de inalação que é  
30 apropriada ao paciente. Além do uso dos adaptadores (espaçadores, expan-  
sores) e recipientes conformados em pêra (por exemplo, Nebulator®, Volu-  
matic®), e dispositivos automáticos emitindo uma aspersão tamponada (Au-

tohaler®), para aerossóis medidos, especificamente no caso de inaladores de pó, várias soluções técnicas estão disponíveis (por exemplo, Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler® ou os inaladores, por exemplo, conforme descrito na EP-A-0505321).

5                    Para aplicação tópica aos olhos, o fármaco pode ser constituído em uma solução ou suspensão em um veículo aquoso ou não-aquoso estéril. Aditivos, por exemplo, tampões, tais como, metabissulfito de sódio e ede-  
ato de dissódio; conservantes incluindo agentes bactericidas e fungicidas, tais como, acetato mercúrico de fenila ou nitrato, cloreto de benzalcônio ou  
10                    clorexidina e agentes espessantes, tais como, hipromelose, podem também ser adicionados.

                    O ingrediente ativo também pode ser administrado parenteral-  
mente em um meio estéril. Dependendo do veículo e da concentração, o  
fármaco pode tanto ser suspenso ou dissolvido no veículo. Vantajosamente,  
15                    adjuvantes, tais como, anestésico local, conservante e agentes de tampo-  
namento podem ser dissolvidos no veículo.

                    Os compostos da presente invenção podem ser empregados em  
conjunto com várias substâncias farmacologicamente ativas conhecidas. Por  
exemplo, os compostos da presente invenção podem ser usados com citotó-  
xicos, inibidores de HDAC, inibidores de cinase, inibidores de aminopeptida-  
se, inibidores de protease, antagonistas de bcl-2, inibidores de mTor e anti-  
corpos monoclonais (por exemplo, aqueles direcionados aos receptores de  
fator de crescimento). Citotóxicos preferidos incluem, por exemplo, taxanos,  
20                    platinas, anti-metabólitos, tais como, 5-fluorouracila, inibidores de topoisome-  
rase e similares. Os fármacos da invenção compreendendo os derivados de  
aminoácido da fórmula (IA) ou (IB), tautômeros dos mesmos ou sais farma-  
ceuticamente aceitáveis, N-óxidos, hidratos ou solvatos dos mesmos, por-  
tanto compreendem adicional e tipicamente um citotóxico, um inibidor  
HDAC, um inibidor de cinase, um inibidor de aminopeptidase e/ou um anti-  
25                    corpo monoclonal.  
30                    corpo monoclonal.

                    Adicionalmente, a presente invenção prove uma composição  
farmacêutica compreendendo:

- (a) um derivado de aminoácido da fórmula (IA) ou (IB) ou um sal farmaceuticamente aceitável, N-óxido, hidrato ou solvato do mesmo;
- (b) um agente citotóxico, um inibidor de HDAC, um inibidor de cinase, um inibidor de aminopeptidase, um inibidor de protease, um antagonista de bcl-2, um inibidor de mTor e/ou um anticorpo monoclonal; e
- (c) um veículo farmaceuticamente aceitável ou diluente.

Também é provido um produto compreendendo:

- (a) um derivado de aminoácido da fórmula (IA) ou (IB) ou um sal farmaceuticamente aceitável, N-óxido, hidrato ou solvato do mesmo;
- (b) um agente citotóxico, um inibidor de HDAC, um inibidor de cinase, um inibidor de aminopeptidase, um inibidor de protease, um antagonista de bcl-2, um inibidor de mTor e/ou um anticorpo monoclonal para o uso em separado, simultâneo ou sequencial no tratamento do corpo humano ou de um animal.

## Síntese

Existem várias estratégias sintéticas para a síntese dos compostos (I) às quais a presente invenção refere-se, porém todas se fiam na química conhecida e química orgânica sintética conhecida. Assim, os compostos da fórmula (I) podem ser sintetizados de acordo com os procedimentos descritos na literatura padrão e são bem conhecidos dos versados na técnica. As fontes de literatura típicas são "*Advanced organic chemistry*", 4ª edição (Wiley), J March, "*Comprehensive Organic Transformation*", 2ª edição (Wiley), R.C. Larock, "*Handbook of Heterocyclic Chemistry*", 2ª edição (Pergamon), A.R. Katritzky), artigos revistos, tais como em "*Synthesis*", "*Acc. Chem. Res.*", "*Chem. Rev*" ou fontes de literatura primárias identificadas por pesquisas de literatura padrão online ou de fontes secundárias, tais como, "*Chemical Abstracts*" ou "*Beilstein*".

Os compostos da presente invenção podem ser preparados por vários processos geralmente descritos a seguir e mais especificamente nos Exemplos a seguir. Nas reações descritas a seguir, pode ser necessário proteger os grupos funcionais reativos, por exemplo, grupos hidroxila, amino e carbóxi, em que estes são desejados no produto final, para evitar sua parti-

cipação indesejada nas reações [vide, por exemplo, Greene, T.W., "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, 1999]. Grupos de proteção convencionais podem ser usados em conjunto com a prática padrão. Em alguns momentos, a desproteção pode ser realizada na etapa final, na síntese de um composto da fórmula geral (IA) ou (IB), e os processos de acordo com a invenção descrita neste documento são entendidos como se estendendo a tal remoção dos grupos de proteção.

Conforme mencionado acima, os compostos aos quais a invenção refere-se são inibidores da família *I $\kappa$ B*, a saber, *IKK- $\alpha$*  e *IKK- $\beta$*  e são portanto de uso no tratamento de doença proliferativa celular, tal como, câncer, e no tratamento de inflamações em seres humanos e outros mamíferos.

#### Abreviaturas

- MeOH = metanol  
EtOH = etanol
- 15 EtOAc = acetato de etila  
DCM = diclorometano  
DIBAL = hidreto de di-isobutilalumínio  
DMF = dimetilformamida  
DME = éter dimetílico
- 20 DMSO = sulfóxido de dimetila  
DMAP = dimetilamino piridina  
TFA = ácido trifluoroacético  
THF = tetra-hidrofurano  
Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> = carbonato de sódio
- 25 HCl = ácido clorídrico  
DIPEA = di-isopropiletilamina  
LiHMDS = lítio bis(trimetilssilil)amida  
MP-CN<sub>3</sub>BH<sub>3</sub> = cianoborohidreto de metilpoliestireno trietilamônio macroposo-ro
- 30 NaH = hidreto de sódio  
NaOH = hidróxido de sódio  
NaHCO<sub>3</sub> = carbonato hidrogenado de sódio

HCl = ácido clorídrico

Pd/C = paládio sobre carbono

$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  = [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaládio(II).

EDC = 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodi-imida

5 KOAc = acetato de potássio

TBAI = iodeto de tetrabutil amônio

mL = mililitro(s)

g = grama(s)

mg = miligram(s)

10 mol = mol(s)

mmol = milimol(s)

Sat = saturado(a)

LCMS = cromatografia de líquido de alto desempenho/espectrometria de massa

15 RMN = ressonância magnética nuclear

Reagentes e solventes disponíveis comercialmente (classificação HPLC) foram usados sem purificação adicional. Os solventes foram removidos empregando um evaporador giratório Büchi. Irradiação por micro-ondas foi realizada empregando um modelo CEM Discpory ajustado a 300W. Purificação

20 dos compostos por coluna de cromatografia flash foi realizada empregando gel de sílica, tamanho de partícula 40–63  $\mu\text{m}$  (malha 230-400) obtido na Fluorochem. A purificação dos compostos por HPLC preparatória foi realizada em um sistema de preparação Agilent empregando colunas C18 de preparação Agilent de fase inversa (5  $\mu\text{m}$ , 50 x 21,2 mm), gradiente 0-100% B  
25 (A = água/amônia a 0,1% ou ácido fórmico a 0,1% e B = acetonitrila/amônia a 0,1% ou ácido fórmico a 0,1%) por 10 minutos, fluxo = 28 mL/minuto, detecção UV a 254 nm.

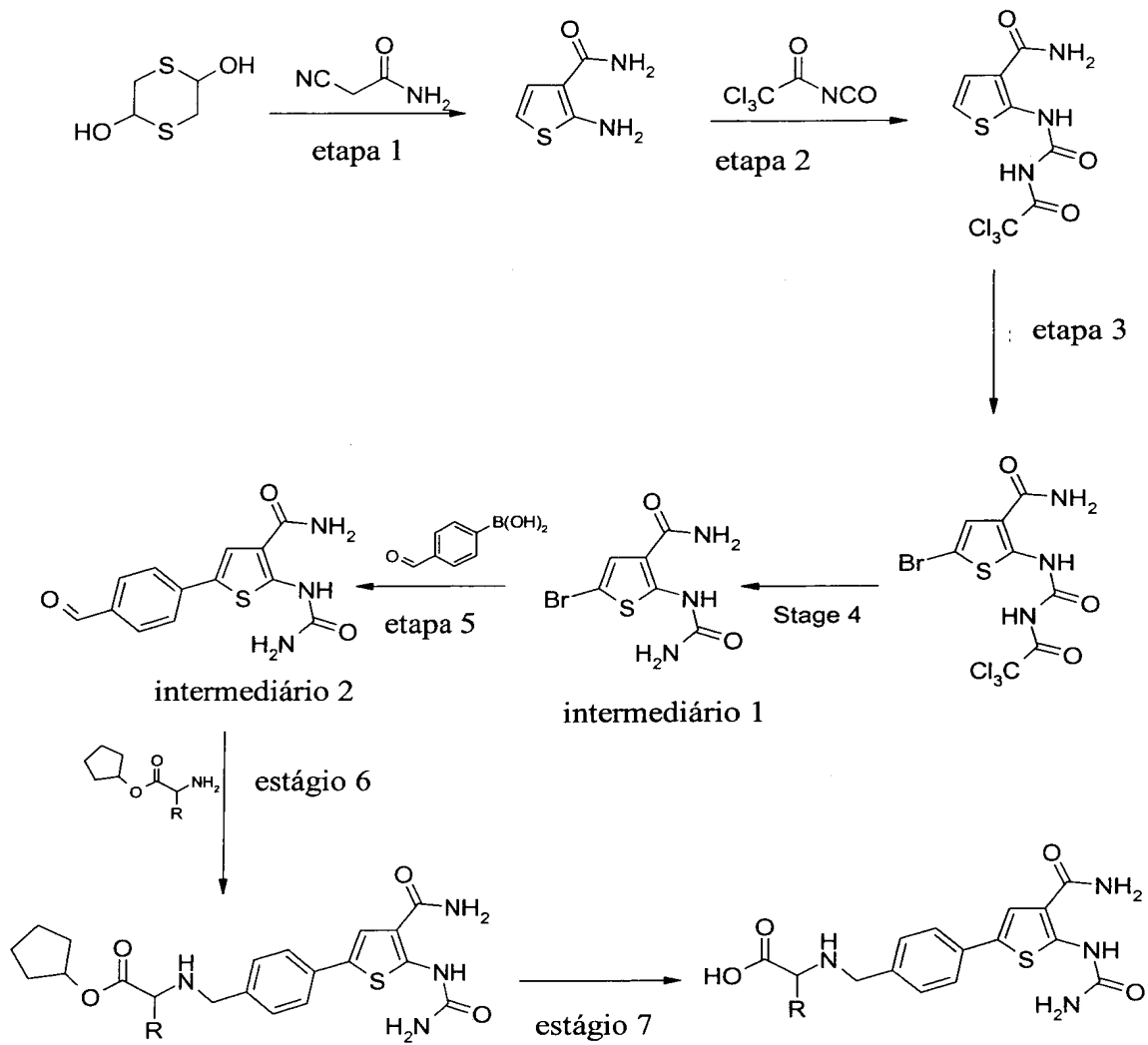
Os espectros  $^1\text{H}$  RMN foram registrados em um espectrômetro Bruker 400 ou 300 MHz AV em solventes deuterados. Os deslocamentos  
30 químicos ( $\delta$ ) são em partes por milhão. Análise de cromatografia de camada fina (TLC) foi realizada com placas Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck) e visualizada empregando luz UV.

HPCL/EM analíticas foram obtidas como se segue:

- Coluna Scalar C-18 preparatória Agilent, 5  $\mu$ m (4,6 x 50 mm, taxa de fluxo 2,5 mL/minuto) eluindo com um gradiente H<sub>2</sub>O-MeCN contendo 0,1% v/v de ácido fórmico por 7 minutos com detecção de UV a 254 nm. Informações do
- 5 gradiente: 0 – meio minuto: 95% H<sub>2</sub>O-5% MeCN; 0,5 -5,0 min; Elevação de 95% H<sub>2</sub>O-5% MeCN para 5% H<sub>2</sub>O-95% MeCN; 5,0 – 5 minutos e meio: Manter a 5% H<sub>2</sub>O-95% MeCN; 5 minutos e meio – 5 minutos e seis segundos: Manter a 5% H<sub>2</sub>O-95% MeCN, taxa de fluxo aumentou para 3 minutos e meio mL/minuto; 5 minutos e seis segundos – 6 segundos e seis minutos:
- 10 Manter a 5% H<sub>2</sub>O-95% MeCN, taxa de fluxo 3,5 mL/minuto; 6 minutos e seis segundos – 6 minutos e setenta e cinco segundos: Retorno para 95% H<sub>2</sub>O-5% MeCN, taxa de fluxo 3,5 mL/minuto; 6 minutos e setenta e cinco segundos – 6 minutos e nove segundos: Manter a 95% H<sub>2</sub>O-5% MeCN, taxa de fluxo 3,5 mL/minuto; 6 minutos e nove segundos – 7 minutos: Manter a 95%
- 15 H<sub>2</sub>O-5% MeCN, taxa de fluxo reduzida para 2,5 mL/minuto. Os espectros de massa foram obtidos empregando uma fonte de múltiplos modos Agilent tanto no modo positivo (APCI + ESI<sup>+</sup>) quanto no modo negativo (APCI + ESI<sup>-</sup>).

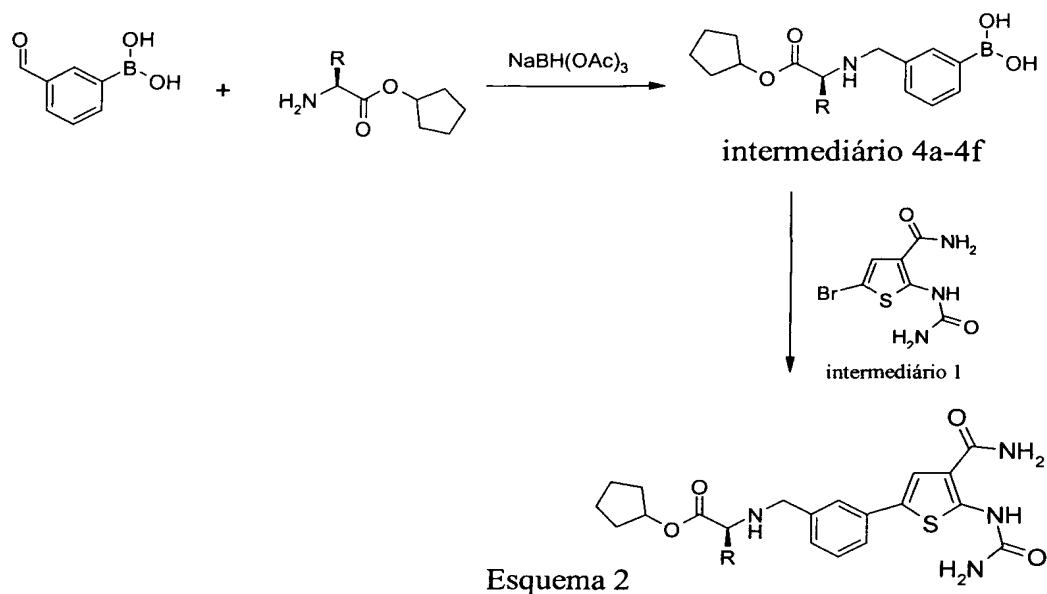
- Exemplos de tais métodos que podem ser empregados para a síntese dos compostos da fórmula geral (IA) e (IB) são estabelecidos, porém
- 20 não limitados às reações mostradas nos esquemas 1-9 a seguir.

O esquema 1 ilustra a via sintética geral para a preparação dos exemplos descritos a seguir, usando química Suzuki tradicional para acoplar o éster boronato relevante (ou ácido) intermediários (4-11) ao núcleo de tiofeno central (Intermediário 1).

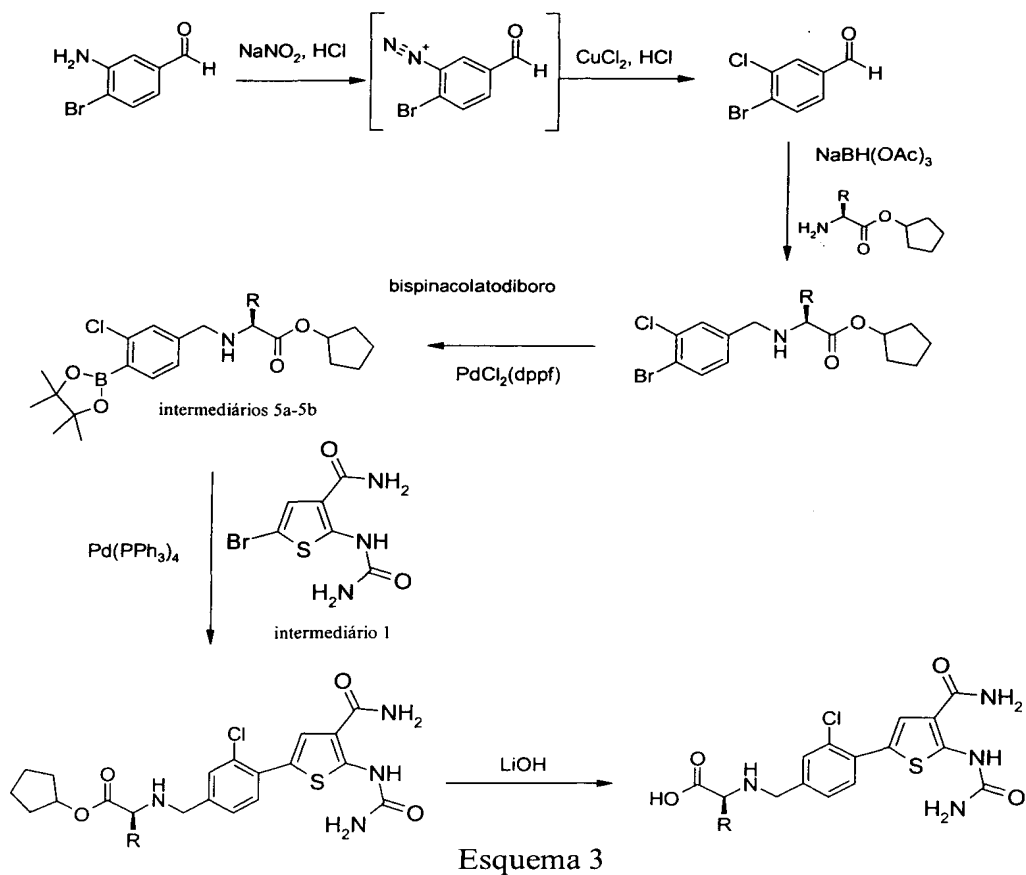


Esquema 1

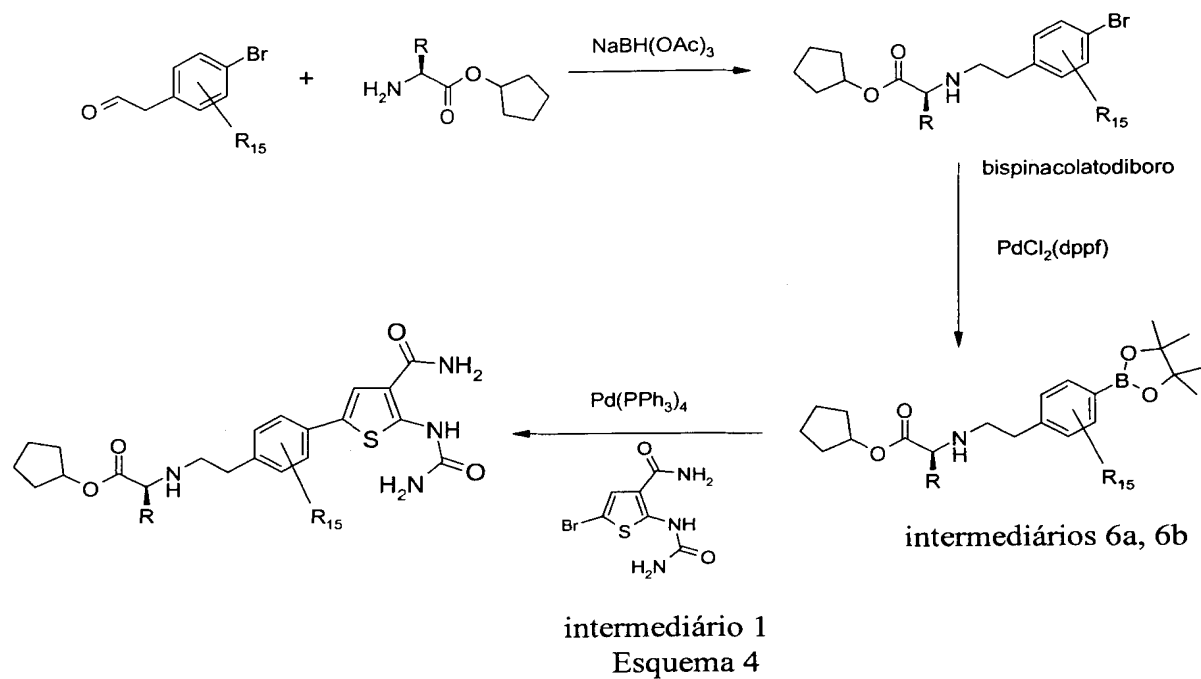
O Esquema 2 ilustra uma síntese alternativa aos análogos de tiofeno substituídos com fenila.



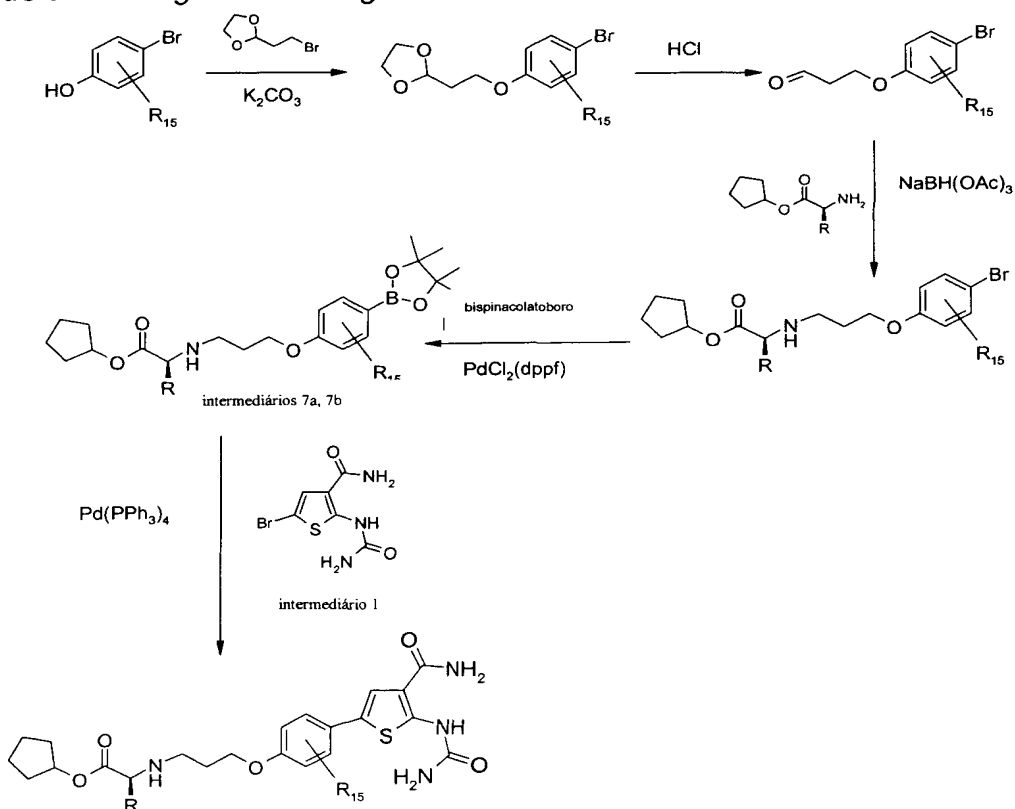
O Esquema 3 ilustra a síntese com relação aos análogos de tiofeno do ligante fenila.

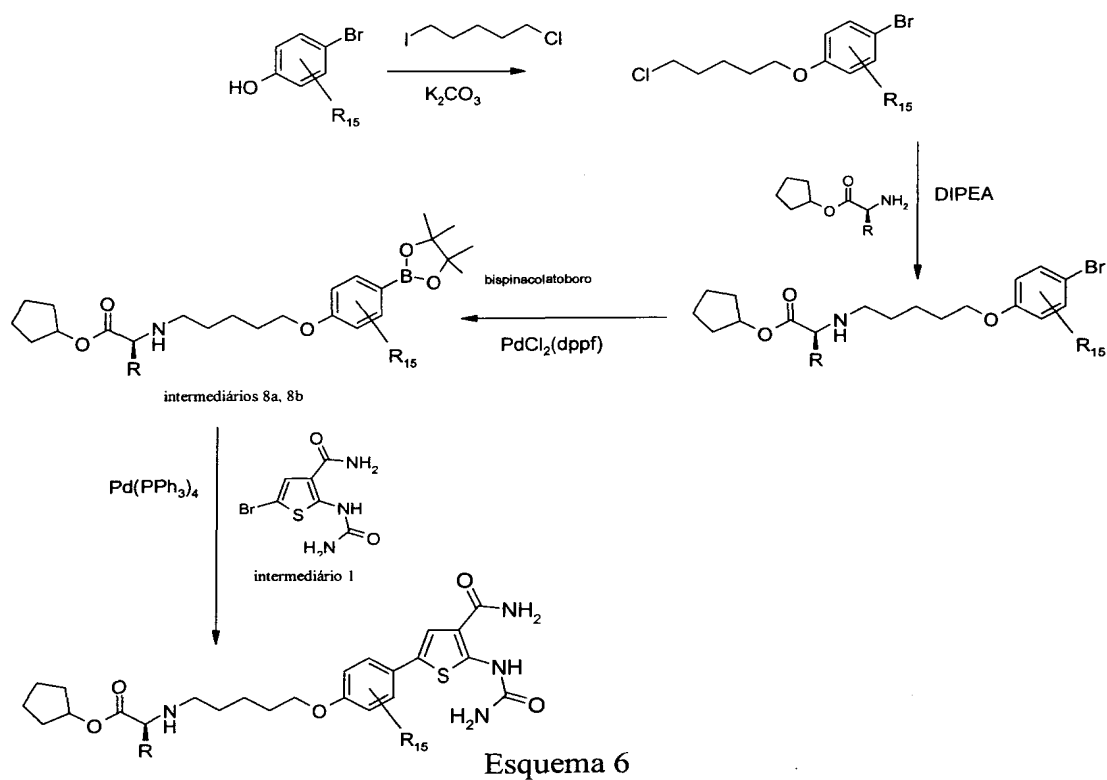


O Esquema 4 ilustra a com relação aos análogos de tiofeno de ligante estendido.

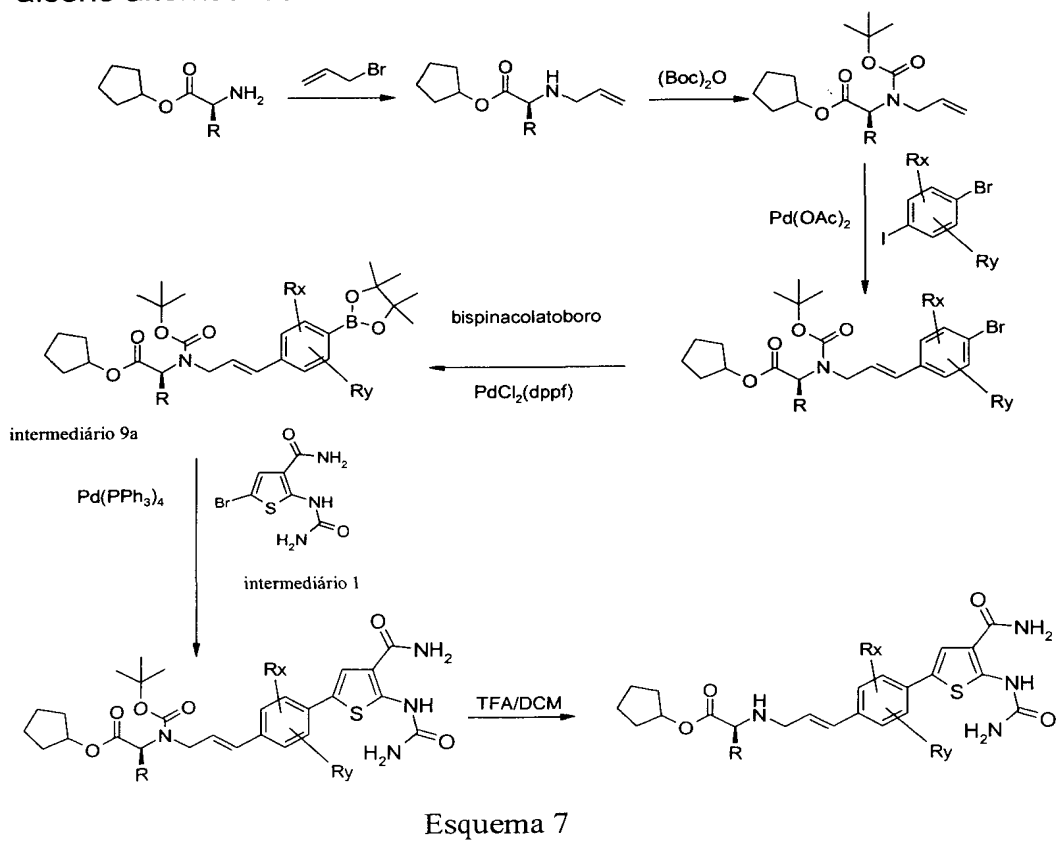


Os Esquemas 5 e 6 ilustram a síntese em relação aos análogos de tiofeno ligados ao oxigênio estendido.

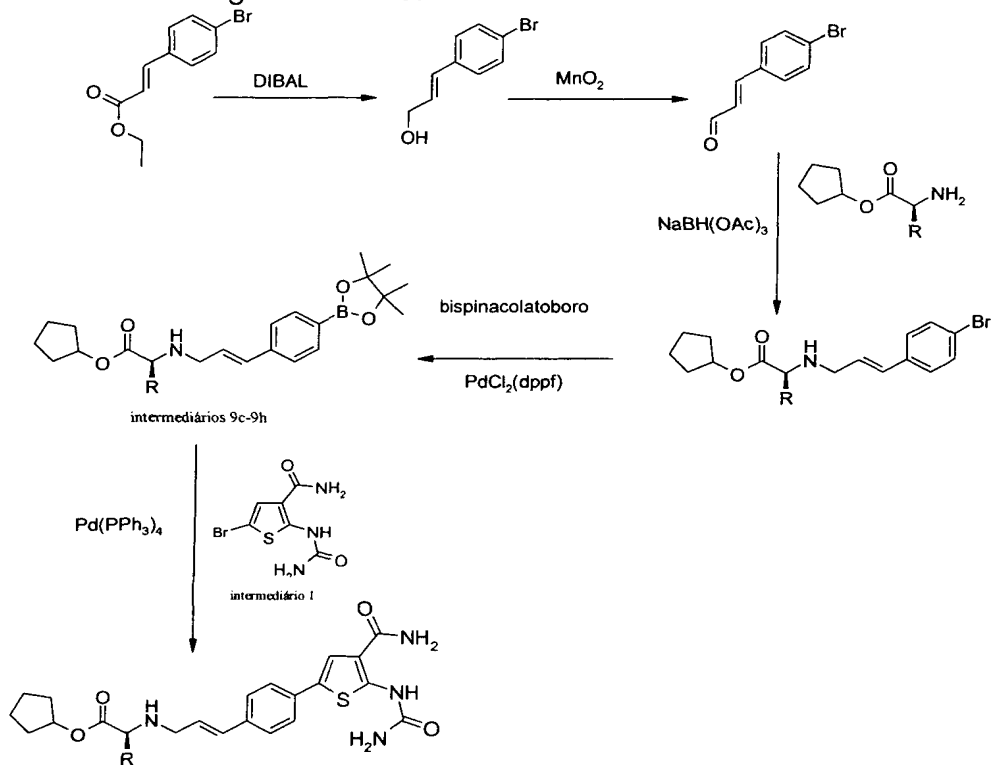




O Esquema 7 ilustra a síntese dos análogos de tiofeno do ligante alceno alternativos.

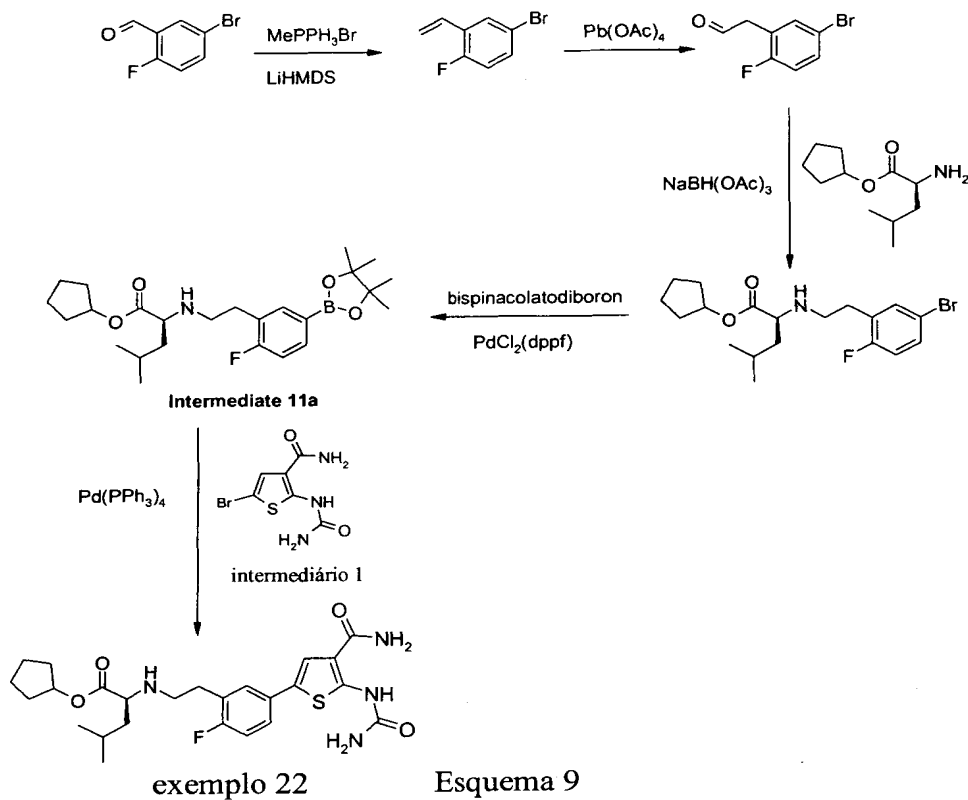


O Esquema 8 ilustra uma síntese alternativa para os análogos de tiofeno do ligante alceno.



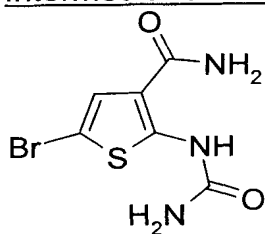
Esquema 8

O esquema 9 ilustra a síntese dos análogos de tiofeno do ligante estendido substituído com fenila.



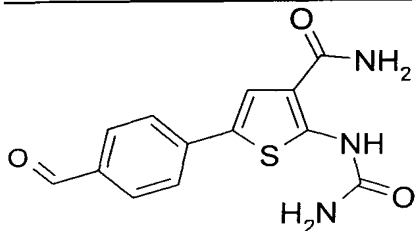
### 1. Intermediários

Intermediário 1    5-bromo-2-(carbamoilamino)tiofeno-3-carboxamida



5                    A síntese do Intermediário 1 ressaltado nos estágios 1-4 no esquema 1 é detalhada no WO03104218.

Intermediário 2    2-(carbamoilamino)-5-(4-formilfenil)tiofeno-3-carboxamida



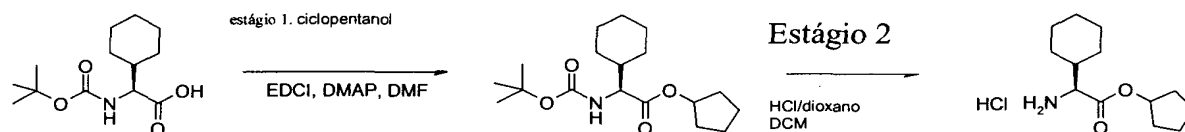
10                    A uma mistura de 5-bromo-2-(carbamoilamino)tiofeno-3-carboxamida (1,0 g, 3,79 mmols), ácido 4-formilfenil borônico (0,625 g, 4,17

mmols) e tetrakis(trifenilfosfina) catalisador de Pd (0,438 g, 0,379 mmol) em DME (50 mL) foi adicionado à solução aquosa saturada de carbonato hidrogenado de sódio (10 mL). O recipiente de reação foi fluxado com hidrogênio e aquecido a 90°C por toda noite. LCMS indicou consumo completo do material de partida. A mistura de reação foi concentrada empregando um evaporador giratório. O resíduo marrom escuro resultante foi dissolvido em DCM (17 mL) e agitado com solução aquosa de hidróxido de sódio 2M (8,5 mL) por 20 minutos. Éter dietílico (20 mL) foi adicionado e a mistura agitada por mais 30 minutos. A suspensão resultante foi sonicada por 2 minutos. A filtração forneceu um precipitado, que foi lavado com éter dietílico quente para fornecer um sólido colorido (440 mg).

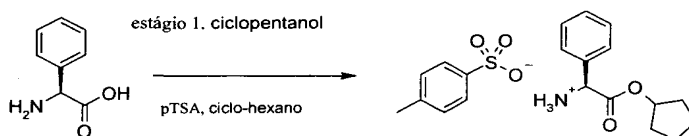
LCMS:  $m/z$  288  $[M-H]^+$ ;  $m/z$  290  $[M+H]^+$ .

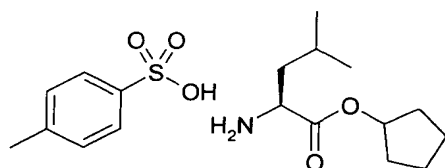
#### Intermediários 3a-3i - Preparação de ésteres de aminoácido

##### Route I.

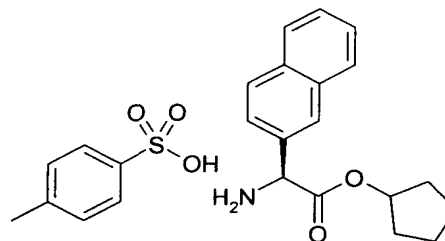


##### Via 2

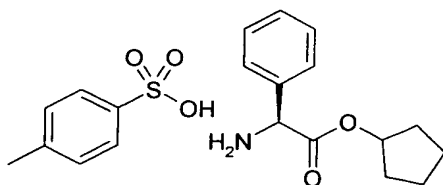




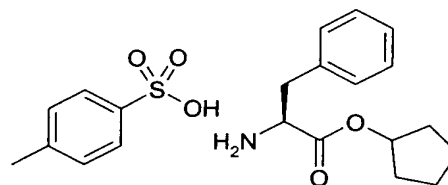
Intermediário 3a



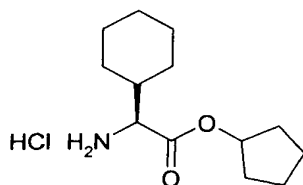
Intermediário 3b



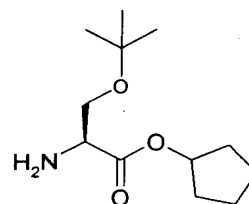
Intermediário 3c



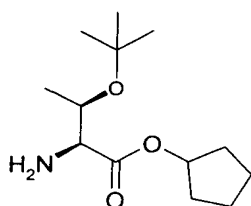
Intermediário 3d



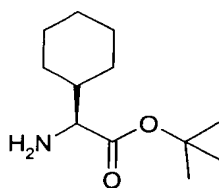
Intermediário 3e



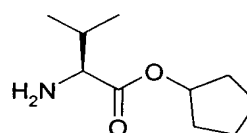
Intermediário 3f



Intermediário 3g



Intermediário 3h

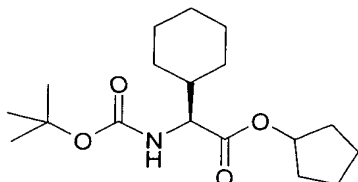


Intermediário 3i

### Síntese dos compostos ressaltados na Lista 1

Via I (exemplificada para o *Intermediário 3e*)

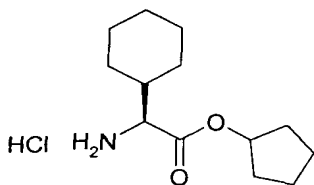
#### 5 Estágio 1 – Formação de Éster



A uma solução de ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-ciclo-

hexil-propiónico (5 g, 19,4 mmols) em DMF (50 mL) a 0°C foi adicionado ciclopentanol (8,8 mL, 97,15 mmols), EDCI (4,09 g, 21,37 mmols) e finalmente DMAP (237 mg, 1,94 mmol). A mistura de reação foi aquecida para temperatura ambiente e agitada por 18 horas. O DMF foi removido *in vacuo* para fornecer um óleo límpido. Este foi separado entre água e EtOAc. A fase orgânica foi seca (MgSO<sub>4</sub>) e concentrada *in vacuo*. O extrato bruto foi purificado por cromatografia de coluna (25% EtOAc em heptano) para render o produto desejado como um óleo límpido (14,87 g, 55%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ; 7,09 (1H, d), 5,08 (1H, t), 3,76 (1H, t), 1,50-1,85 (10H, br m), 1,39 (9H, s), 1,00-1,25 (9H, br m).

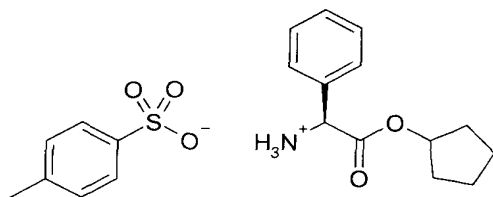
Estágio 2 – Cloridrato de (2S)-amino(ciclo-hexil)acetato de ciclopentila (Intermediário 3e)



O produto do estágio 1 (14,87 g, 45,69 mmols) foi dissolvido em DCM (100 mL) e tratado com 4M HCl/dioxano (22,8 mL, 91,38 mmols) e a mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente por 24 horas. A mistura bruta foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer um óleo laranja. Este foi triturado com Et<sub>2</sub>O para fornecer um precipitado branco. Este foi lavado adicionalmente com Et<sub>2</sub>O para fornecer o produto desejado como um pó branco (7,78 g, 65%). <sup>1</sup>H RMN (300MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ; 8,45 (3H, br s), 5,22 (1H, t), 3,28 (1H, d), 1,95-1,50 (10H, br m), 1,30-0,90 (9H, br m).

Via II (exemplificada para Intermediário 3c)

Estágio 1 – 4-metilbenzenossulfonato de (1S)-2-(ciclopentilóxi)-2-oxo-1-feniletanaminio (Intermediário 3c)

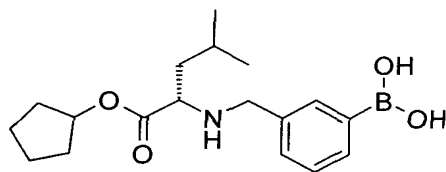


A uma pasta de (S)-fenilglicina (5 g, 33,1 mmols) em cicloexano

(150 mL) foi adicionado ciclopentanol (29,84 mL, 331 mmols) e ácido *p*-tolueno sulfônico (6,92 g, 36,4 mmols). A reação foi equipada com um receptor Dean-Stark e aquecido a 135°C para dissolução completa. Após 12 horas, a reação foi resfriada para temperatura ambiente conduzindo a precipitação de um sólido branco. O sólido foi filtrado e lavado com EtOAc antes da secagem sob pressão reduzida para fornecer o produto necessário como um pó branco (11,01 g, 85%). <sup>1</sup>H RMN (300MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) δ; 8,82 (2H, br s), 8,73 (1H, br s), 7,47 (7H, m), 7,11 (2H, d), 5,25 (1H, br s), 5,18 (1H, m), 2,29 (3H, s), 1,87-1,36 (8H, m).

Os ésteres do (R)aminoácido correspondentes dos intermediários acima podem ser preparados de modo similar ao mostrado acima, partindo dos (R)aminoácidos relevantes disponíveis comercialmente. Além disso, os ésteres de terc-butila de leucina e fenilglicina se encontram comercialmente disponíveis e são usados diretamente quando apropriado.

Intermediário 4a - N-[3-(di-hidroxiboril)benzil]-L-leucinato de ciclopentila



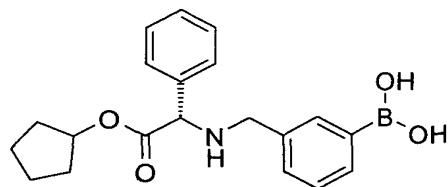
A síntese do Intermediário 4a segue a via sintética mostrada no esquema 2.

A uma solução do Intermediário 3a (244,6 mg, 1,227 mmol) e ácido (3-formilfenil) borônico (184 mg, 1,227 mmol) em DCM (10 mL) foi adicionado NaBH(OAc)<sub>3</sub> (780 mg, 3,68 mmols) em porções por 20 minutos. A reação foi agitada a temperatura ambiente por 2 horas após o que a mistura de reação foi derramada em 1M HCl (50 mL) e foi lavada com DCM (50 mL). A fase aquosa foi neutralizada para pH 7 com NaHCO<sub>3</sub> e extraída com DCM (2 x 50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio e o solvente removido. O produto (270,3 mg, 0,811 mmol, 66,1% de rendimento) foi isolado como um sólido espumado incolor e foi usado diretamente.

LCMS: *m/z* 334 [M+H]<sup>+</sup>.

Intermediário 4b - Ácido [3-({[(1S)-2-(ciclopentilóxi)-2-oxo-1-

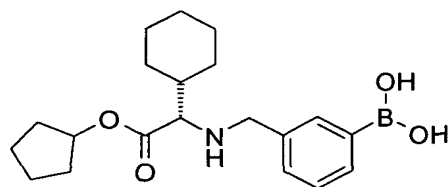
feniletil]amino}metil)fenil]borônico



A síntese com relação ao Intermediário 4b segue uma rota sintética similar para o Intermediário 4a empregando o Intermediário 3c no esquema 2.

LCMS: m/z 354 [M+H]<sup>+</sup>.

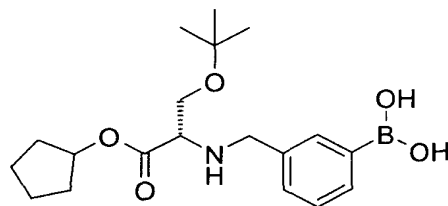
Intermediário 4c - Ácido [3-(((1S)-1-ciclo-hexil-2-(ciclopentilóxi)-2-oxoetil]amino}metil)fenil]borônico



A síntese com relação ao Intermediário 4c segue uma rota sintética similar para o Intermediário 4a empregando o Intermediário 3e no esquema 2.

LCMS: m/z 360 [M+H]<sup>+</sup>.

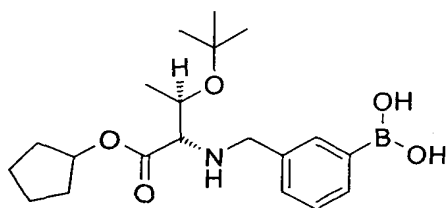
Intermediário 4d - O-terc-butil-N-[3-(di-hidroxiboranil)benzil]-L-serinato de ciclopentila



A síntese com relação ao Intermediário 4d segue uma rota sintética similar para o Intermediário 4a empregando o Intermediário 3f no esquema 2.

LCMS: m/z 364 [M+H]<sup>+</sup>.

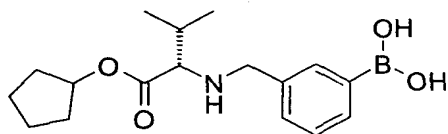
Intermediário 4e - O-terc-butil-N-[3-(di-hidroxiboranil)benzil]-L-treoninato de ciclopentila



A síntese com relação ao Intermediário 4e segue uma rota sintética similar para o Intermediário 4a empregando o Intermediário 3g no esquema 2.

5 LCMS:  $m/z$  322  $[M+H]^+$ .

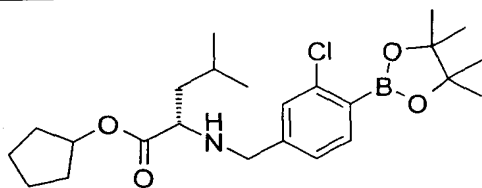
Intermediário 4f - N-[3-(di-hidroxiboranil)benzil]-L-valinato de ciclopentila



A síntese com relação ao Intermediário 4f segue uma rota sintética similar para o Intermediário 4a empregando o Intermediário 3i no esquema 2.

10 LCMS:  $m/z$  320  $[M+H]^+$ .

Intermediário 5a - N-[3-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzil]-L-leucinato de ciclopentila



15 A síntese com relação ao Intermediário 5a segue a via sintética mostrada no esquema 3.

A um frasco contendo éster ciclopentílico do ácido (S)-2-(4-bromo-3-cloro-benzilamino)-4-metil-pentanóico (715 mg, 1,775 mmol), bis[pinacolato]diboro (90 mg, 3,55 mmols),  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (130 mg, 0,178 mmol) e acetato de potássio (348 mg, 3,55 mmols) foi adicionado DMSO (10 mL, seco) e o recipiente de reação completamente purgado com  $\text{N}_2$ . A mistura de reação foi colocada em um banho de óleo preaquecido a  $80^\circ\text{C}$ . Análise após 2 horas mostrou o produto desejado além do material de partida residual. A reação permaneceu a  $80^\circ\text{C}$  por mais 3 horas. A mistura de reação foi

resfriada para temperatura ambiente e derramada em água (10 mL). O produto foi extraído em Et<sub>2</sub>O e os extratos orgânicos combinados foram lavados com água e salmoura, secos sobre sulfato de magnésio e o solvente removido. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna eluindo com 10-  
5 20% EtOAc em hexanos para render 150 mg de um óleo incolor. Purificação adicional por captura e distribuição em SCX forneceu 62 mg, 0,131 mmol, 7,4% de rendimento. LCMS: m/z 450 [M+H]<sup>+</sup>.

O éster ciclopentílico do ácido (S)-2-(4-bromo-3-clorobenzilamino)-4-metil-pentanóico foi preparado como se segue.

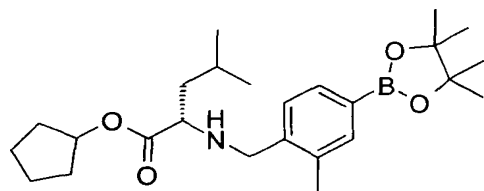
10 A um frasco contendo 4-bromo-3-cloro-benzaldeído (0,5 g, 2,278 mmols) e Intermediário 3a (0,537 g, 2,278 mmols) foi adicionado DCM (10 mL) e agitado a temperatura ambiente por 20 minutos, após o que NaBH(OAc)<sub>3</sub> (1,45 g, 6,83 mmols) foi adicionado em porções. A reação foi agitada a temperatura ambiente por 2 horas. A mistura de reação foi derramada  
15 em 2M HCl e extraída com DCM. A camada aquosa foi neutralizada com NaHCO<sub>3</sub> e extraída novamente em DCM. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água, secos sobre sulfato de magnésio e o solvente removido *in vacuo* para fornecer 900 mg de um óleo incolor. Análise por LCMS mostrou o produto desejado em conjunto com o Intermediário 3a não reagido.  
20 O produto foi purificado por cromatografia de coluna eluindo com 50-100% DCM em hexanos para fornecer 715 mg, 1,243 mmol, 54,5% de rendimento como um óleo incolor. LCMS: m/z 401,8/403,8 [M+H]<sup>+</sup>.

O 4-bromo-3-cloro-benzaldeído foi preparado conforme mostrado a seguir.

25 4-Bromo-3-amino-benzaldeído (1,39 g, 6,95 mmols) foi dissolvido em HCl (conc.) (15 mL) e tratado com nitrito de sódio (0,504 g, 7,30 mmols) a 0°C. A reação foi agitada por 30 minutos, então deixada aquecer para temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura foi adicionada fria a uma solução agitada de cloreto de cobre (0,964 g, 9,74 mmols) em HCl  
30 (conc.) (10 mL) a temperatura ambiente. A solução verde foi aquecida a 60°C por 45 minutos então deixada resfriar. A mistura de reação foi derramada em água e extraída em EtOAc. As camadas orgânicas combinadas

foram lavadas com água, NaHCO<sub>3</sub> e salmoura, secas sobre sulfato de magnésio e o solvente removido *in vacuo* para fornecer 1,2 g de um óleo marrom. O produto foi purificado por cromatografia de coluna eluindo com 10% EtOAc em hexanos. O produto foi isolado como um sólido ceroso incolor (1,061 g, 4,50 mmols, 64,7% de rendimento).

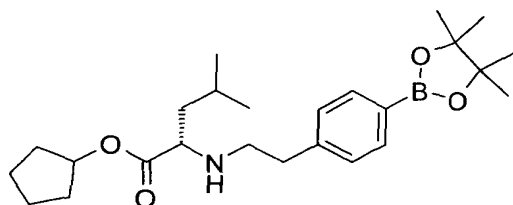
Intermediário 5b - N-[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzil]-L-leucinato de ciclopentila



Sintetizado através de métodos análogos ao Intermediário 5a, empregando 4-bromo-2-metil-benzaldeído no esquema 3.

LCMS: m/z 430 [M+H]<sup>+</sup>.

Intermediário 6a - N-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etil}-L-leucinato de ciclopentila



A síntese com relação ao Intermediário 6a segue a via sintética mostrada no esquema 4.

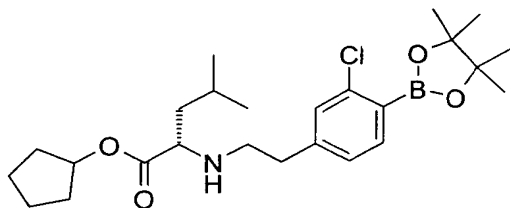
Um frasco carregado com éster ciclopentílico do ácido (S)-2-[2-(4-bromo-fenil)-etilamino]-4-metil-pentanóico (320 mg, 0,837 mmol), bis[pinacolato]diboro (319 mg, 1,255 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (30 mg, 5% em mol) e KOAc (123 mg, 1,255 mmol) foi fluxado com hidrogênio e DMSO (seco, 2 mL) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 80°C por 5 horas e foi julgada como estando completa por LCMS. A mistura foi resfriada para temperatura ambiente, derramada sobre água e extraída com éter. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (3 vezes) e salmoura, secas (MgSO<sub>4</sub>), filtradas e evaporadas *in vacuo* para fornecer um resíduo oleoso escuro 467,2 mg. O resíduo escuro foi purificado por cromatografia de colu-

na eluindo com 10% EtOAc em hexanos para fornecer o produto como um óleo incolor 223 mg (62 %). LCMS:  $m/z$  430  $[M+H]^+$ .

O éster ciclopentílico do ácido (S)-2-[2-(4-bromo-fenil)-etilamino]-4-metil-pentanóico foi preparado conforme descrito a seguir.

- 5 A uma solução agitada do Intermediário 3a (500 mg, 2,509 mmols) e 4-bromofenilacetaldeído (510 mg, 2,56 mmols) em DCM (15 mL) sob uma atmosfera inerte a temperatura ambiente, foi adicionado Na-BH(OAc)<sub>3</sub> (1,595 g, 7,53 mmols) por um período de 20 minutos e agitado a temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura de reação foi adicionado
- 10 2M HCl (50 mL) e extraído com DCM (50 mL x 2). A camada de DCM foi seca por MgSO<sub>4</sub> e o solvente removido para fornecer 994 mg de um sólido incolor oleoso, captura e distribuição em SCX forneceu o produto como um óleo amarelo pálido (320 mg, 33%). LCMS:  $m/z$  384  $[M+H]^+$ .

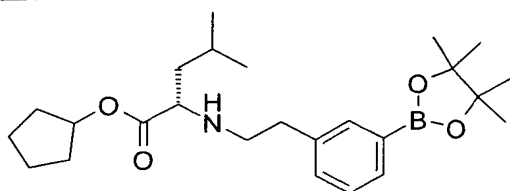
- 15 Intermediário 6b - N-{2-[3-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etil}-L-leucinato de ciclopentila



Sintetizado através de métodos análogos ao Intermediário 6a, empregando 4-bromo-3-cloro-fenilacetaldeído no esquema 4.

LCMS:  $m/z$  464  $[M+H]^+$ .

- 20 Intermediário 6c - N-{2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etil}-L-leucinato de ciclopentila

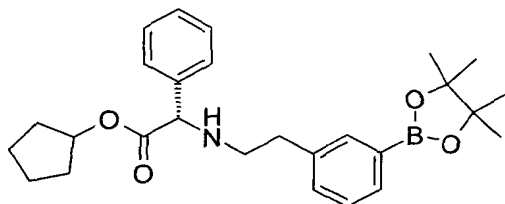


Sintetizado através de métodos análogos ao Intermediário 6a, empregando 3-bromofenilacetaldeído no esquema 4.

- 25 LCMS:  $m/z$  430  $[M+H]^+$ .

Intermediário 6d - (2S)-fenil({2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etil}-L-leucinato de ciclopentila)

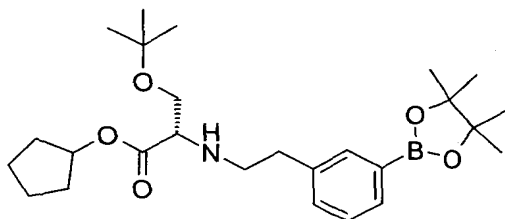
il)fenil]etil}amino)acetato de ciclopentila



Sintetizado através de métodos análogos ao Intermediário 6a, empregando 3-bromofenilacetaldeído e o Intermediário 3c no esquema 4.

5 LCMS:  $m/z$  450  $[M+H]^+$ .

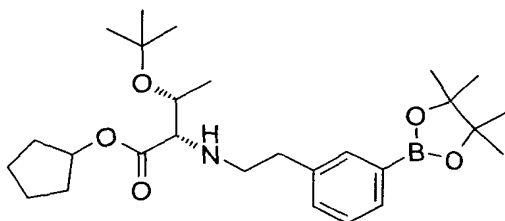
Intermediário 6e - O-terc-butil-N-{2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etil}-L-serinato de ciclopentila



10 Sintetizado através de métodos análogos ao Intermediário 6a, empregando 3-bromofenilacetaldeído e o Intermediário 3f no esquema 4.

LCMS:  $m/z$  460  $[M+H]^+$ .

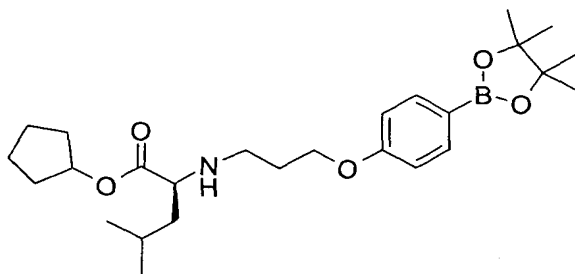
Intermediário 6f - O-terc-butil-N-{2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etil}-L-treoninato de ciclopentila



15 Sintetizado através de métodos análogos ao Intermediário 6a, empregando 3-bromofenilacetaldeído e o Intermediário 3g no esquema 4.

LCMS:  $m/z$  474  $[M+H]^+$ .

Intermediário 7a - N-{3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenóxi]propil}-L-leucinato de ciclopentila



A via sintética para o Intermediário 7a é mostrada no esquema 5.

A uma mistura de éster ciclopentílico do ácido (S)-2-[3-(4-bromo-fenóxi)-propilamino]-4-metil-pentanóico (0,37 g, 0,897 mmol), bis[pinacolato]diboro (0,684 g, 2,69 mmols),  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (0,066 g, 0,090 mmol) e KOAc (0,264 g, 2,69 mmols) foi adicionado DMSO (2 mL). A mistura foi purgada com nitrogênio e colocada em um banho de óleo preaquecido a 80°C. Após 4 horas a reação foi julgada como estando completa por LC-MS.

A mistura foi resfriada para temperatura ambiente e derramada sobre uma mistura de éter e água. A fase aquosa foi extraída com éter e os orgânicos combinados lavados com água (4 vezes) e salmoura. Após secagem e evaporação o resíduo foi submetido à cromatografia de coluna eluindo com 5 a 10% de EtOAc em hexanos. Rendimento = 0,2 g, 0,435 mmol, 48,5% de rendimento. LCMS:  $m/z$  460  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

O éster ciclopentílico do ácido (S)-2-[3-(4-bromo-fenóxi)-propilamino]-4-metil-pentanóico foi preparado conforme mostrado a seguir.

A uma solução de Intermediário 3a (0,365 g, 1,833 mmol) e 3-(4-bromo-fenóxi)-propionaldeído (0,6 g, 1,833 mmol) em DCM (15 mL) foi adicionado  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (1,166 g, 5,50 mmols). Quando da agitação a temperatura ambiente por 2 horas a reação foi julgada como estando completa por LC-MS. 1M HCl (10 mL) foi adicionado à mistura de reação e agitado rapidamente por 10 minutos. A mistura foi derramada sobre  $\text{NaHCO}_3$  saturado e extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e evaporadas. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna eluindo com 10% EtOAc em hexanos. Rendimento = 0,375 g, 0,818 mmol, 44,6% de rendimento.

LCMS:  $m/z$  412 e 414  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

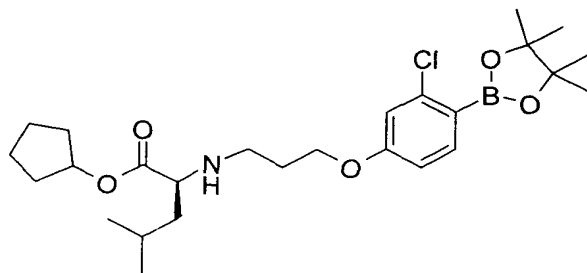
O 3-(4-bromo-fenóxi)-propionaldeído foi preparado conforme mostrado a seguir.

2-[3-(4-Bromo-fenóxi)-propil]-[1,3]dioxolano (1,5 g, 5,49 mmols) foi dissolvido em acetona (15 mL) e tratado com água (10 mL). HCl (14,98 mL, 165 mmols) foi adicionado à solução. Quando da agitação a temperatura ambiente por 1 hora a reação foi julgada como estando completa por TLC (20% de EtOAc em hexanos). A mistura foi derramada em água e extraída com éter. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 2M NaOH, água e salmoura, secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e evaporadas *in vacuo*. Rendimento = 0,6 g, 1,833 mmol, 33,4% de rendimento.

O 2-[3-(4-Bromo-fenóxi)-propil]-[1,3]dioxolano foi preparado conforme mostrado a seguir.

A uma mistura de 4-bromofenol (10 g, 57,8 mmols), TBAI (0,813 g, 5,78 mmols) e  $K_2CO_3$  (7,99 g, 57,8 mmols) em DMF (50 mL) foi adicionado 2-(3-bromo-propil)-[1,3]dioxolano (10,19 mL, 87 mmols). A mistura foi colocada em um banho de óleo preaquecido a 50°C por 3 horas. A mistura foi resfriada para temperatura ambiente, derramada sobre 2M NaOH e extraída com éter. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com mais 2M NaOH, 1M HCl (2 vezes), água (2 vezes) e salmoura. Após secagem por sulfato de magnésio, filtração e evaporação *in vacuo*, o resíduo foi absorvido sobre sílica e submetido à cromatografia de coluna eluindo com 6% de EtOAc em hexanos para fornecer um sólido branco. Rendimento = 12,5 g, 43,5 mmols, 75% de rendimento.

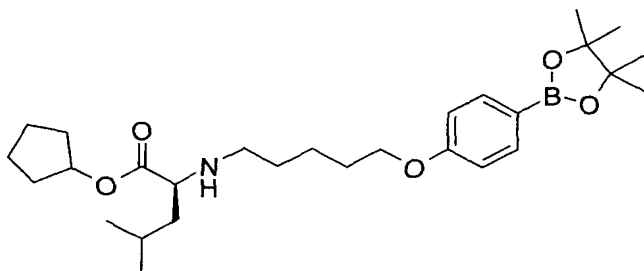
Intermediário 7b - N-{3-[3-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenóxi]propil}-L-leucinato de ciclopentila



Sintetizado através de métodos análogos ao Intermediário 7a, empregando 4-bromo-3-clorofenol no esquema 5.

LCMS:  $m/z$  494  $[M+H]^+$ .

Intermediário 8a - N-[5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenóxi]pentil]-L-leucinato de ciclopentila



5 A via sintética para o Intermediário 8a é mostrada no esquema 6.

A uma mistura de éster ciclopentílico do ácido (S)-2-[5-(4-bromo-fenóxi)-pentilamino]-4-metil-pentanóico (0,63 g, 1,430 mmol), bis[pinacolato]diboro (0,908 g, 3,58 mmols),  $PdCl_2(dppf)$  (0,105 g, 0,143 mmol) e KOAc (0,351 g, 3,58 mmols) foi adicionado DMSO (5 mL). A mistura foi purgada com nitrogênio e colocada em um banho de óleo preaquecido a 80°C. Após aquecimento por 4 horas a reação foi julgada como estando completa por LC-MS. A mistura foi derramada sobre água e extraída com éter. Os orgânicos combinados foram lavados com água (3 vezes) e salmoura, secos ( $MgSO_4$ ), filtrados e evaporados sob pressão reduzida, e submetidos à cromatografia de coluna eluindo com 10% de EtOAc em hexanos. Rendimento = 0,61 g, 1,214 mmol, 85% de rendimento. Pureza LCMS a 97%:  $m/z$  488  $[M+H]^+$ .

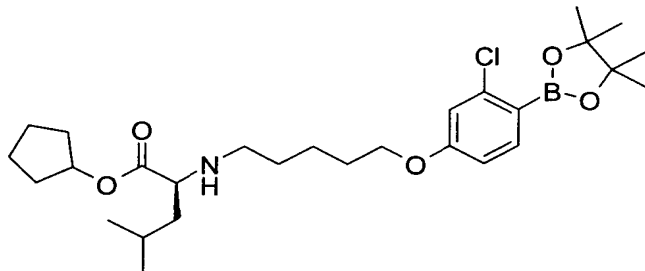
O éster ciclopentílico do ácido (S)-2-[5-(4-bromo-fenóxi)-pentilamino]-4-metil-pentanóico foi preparado conforme mostrado a seguir.

DIPEA (2,2 mL, 13,01 mmols) foi adicionado a uma mistura do Intermediário 3a (2,3 g, 9,76 mmols) e TBAI (0,458 g, 3,25 mmols) em DMF (5 mL). Uma solução de 1-Bromo-4-(5-cloro-pentilóxi)-benzeno (0,903 g, 3,25 mmols) em DMF (2 mL) foi adicionada à mistura e colocada em um banho de óleo preaquecido a 95°C. A mistura foi agitada por toda noite. LC-MS indicou aproximadamente 60% de conversão. A mistura foi derramada sobre água e extraída com éter e as camadas orgânicas combinadas lavadas com  $NaHCO_3$  saturado, água (2 vezes) e salmoura. Após secagem ( $MgSO_4$ ) e

evaporação sob pressão reduzida, o resíduo foi submetido à cromatografia de coluna eluindo com 10 a 15% de EtOAc em hexanos. Rendimento = 0,64 g, 1,381 mmol, 42,5% de rendimento.

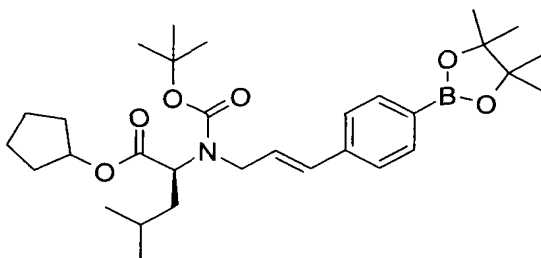
O 1-bromo-4-(5-cloro-pentilóxi)-benzeno foi preparado através de um procedimento similar à síntese do 2-[3-(4-bromo-fenóxi)-propil]-[1,3]dioxolano já descrita acima. Pureza LCMS a 95%:  $m/z$  440 e 442  $[M+H]^+$ .

Intermediário 8b - N-{5-[3-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenóxi]pentil}-L-leucinato de ciclopentila



Sintetizado através de métodos análogos ao Intermediário 8a, empregando 1-bromo-2-cloro-4-(5-cloro-pentilóxi)-benzeno no esquema 6. Pureza LCMS a 98%:  $m/z$  522  $[M+H]^+$ .

Intermediário 9a - N-(terc-butoxicarbonil)-N-{(2E)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]prop-2-en-1-il}-L-leucinato de ciclopentila



A via sintética para o Intermediário 9a é mostrada no esquema 7.

Uma mistura de N-[(2E)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-il]-N-(terc-butoxicarbonil)-L-leucinato de ciclopentila (204 mg, 0,413 mmol), bis[pinacolato]diboro (157 mg, 0,619 mmol), acetato de potássio (60,7 mg, 0,619 mmol) e  $PdCl_2(dppf)$  (16,85 mg, 0,021 mmol) foi suspensa em DMSO (1,6 mL) e purgada com hidrogênio. A mistura de reação foi aquecida a uma

temperatura de banho de óleo de 50°C e deixada agitar por toda noite. A mistura de reação foi dividida entre éter e água. A camada aquosa foi extraída com uma porção adicional de éter. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre MgSO<sub>4</sub> e concentrada *in vacuo* para fornecer um resíduo marrom. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna, eluindo com 5% acetato de etila em iso-hexano. O produto necessário foi isolado como um óleo incolor límpido (102 mg, 0,188 mmol, 46%). Pureza LCMS a 100%: m/z 542,1 [M+H]<sup>+</sup>.

O *N*-[(2*E*)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-il]-*N*-(terc-butoxicarbonil)-L-leucinato de ciclopentila foi preparado conforme mostrado a seguir.

Uma mistura de *N*-alil-*N*-(terc-butoxicarbonil)-L-leucinato de ciclopentila (1 g, 2,95 mmols), 4-bromo-iodobenzeno (0,917 g, 3,24 mmols), acetato de paládio (II) (0,066 g, 0,295 mmol), TBAI (1,197 g, 3,24 mmols) e bicarbonato de sódio (0,742 g, 8,84 mmols) foi suspensa em acetonitrila seca (10 mL). A mistura foi purgada com nitrogênio e colocada em um banho de óleo preaquecido a 70°C. A reação permaneceu em agitação por 2 horas. LCMS confirmou que a reação estava incompleta, assim, mais 3 mg de acetato de paládio (II) foram adicionados a uma mistura de reação. Após mais 3 horas, a mistura de reação foi deixada repousar e resfriar para temperatura ambiente. A mistura de reação bruta foi eluída com acetonitrila e adsorvida sobre sílica antes da cromatografia de coluna, eluindo com 5% de acetato de etila em iso-hexano. O produto necessário foi isolado como um óleo incolor (220 mg, 0,445 mmol, 15% de rendimento). Pureza LCMS a 100%: m/z 494,0, 496,0 [M+H]<sup>+</sup>.

O *N*-alil-*N*-(terc-butoxicarbonil)-L-leucinato de ciclopentila foi preparado conforme mostrado a seguir.

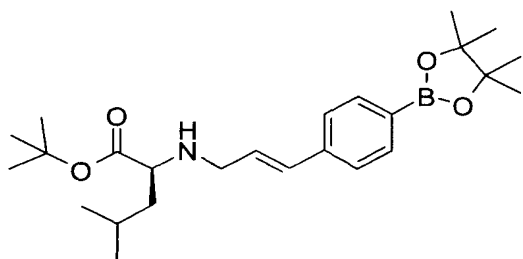
*N*-alil-L-leucinato de ciclopentila (2 g, 8,36 mmols) e anidrido Boc (1,824 g, 8,36 mmols) foram adicionados em conjunto em um frasco que foi então capeado com um septo. A mistura de reação foi deixada agitar por toda noite. A mistura de reação foi dividida entre éter e água. A fase orgânica foi lavada sequencialmente com 1M HCl, NaHCO<sub>3</sub> saturado e salmoura, seca sobre MgSO<sub>4</sub> e concentrada *in vacuo* para fornecer um óleo incolor

(2,66 g, 7,84 mmols, 94%). Pureza LCMS a 100%: m/z 340,2 [M+H]<sup>+</sup>.

O *N*-alil-L-leucinato de ciclopentila foi preparado conforme mostrado a seguir.

Uma suspensão de hidrato hidróxido de lítio (2,72 g, 64,7 mmols) e um pó passado em crivo 4Å (15 g) foram agitados em DMF (150 mL) por 20 minutos. O Intermediário 3a (base livre) (6 g, 30,1 mmols) foi adicionado e a agitação continuou por 40 minutos. Brometo de alila (3,13 mL, 36,1 mmols) foi então adicionado e a mistura agitada por toda noite a temperatura ambiente. LCMS mostrou a formação do produto com algum produto dialquilado. A mistura foi filtrada, derramada sobre água e extraída (3 vezes) com éter. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (3 vezes) e salmoura, secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e evaporadas *in vacuo*. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna eluindo com 5% de EtOAc em hexanos. O produto foi isolado como um óleo incolor. Rendimento = 4,34 g, 18,13 mmols, 60,2% de rendimento. LCMS: m/z 240,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Intermediário 9b - *N*-{(2*E*)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)]fenil]prop-2-en-1-il}-L-leucinato de terc-butila



A via sintética para o Intermediário 9b é mostrada no esquema 8.

Bispinacolatodiboro (0,897 g, 3,53 mmols), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,120 g, 0,165 mmol) e KOAc (0,347 g, 3,53 mmols) foram adicionados a uma solução de *N*-[(2*E*)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-il]-L-leucinato de terc-butila (0,9 g, 2,354 mmols) em DMSO (5 mL) e o frasco evacuado e reenchido com hidrogênio. A reação foi então aquecida a 80°C por 3 horas. A reação foi derramada sobre água (50 mL) e o produto extraído com EtOAc (2 x 50 mL). Os orgânicos combinados foram então lavados com água (2 x 25 mL) e sal-

moura (25 mL), secos ( $\text{MgSO}_4$ ) e concentrados *in vacuo* para fornecer um óleo negro. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna e o produto eluiu com 10% de EtOAc em i-hexano para fornecer um óleo amarelo. (0,62 g, 1,444 mmol, 61,3% de rendimento). LCMS:  $m/z$  430  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

5 O *N*-[(2*E*)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-il]-L-leucinato de terc-butila foi preparado conforme mostrado a seguir.

A uma mistura de (E)-3-(4-Bromo-fenil)-propenal (0,75 g, 3,20 mmols) e L-leucinato de terc-butila (1,073 g, 4,80 mmols) foi adicionado THF (20 mL) seguido por cerca de 5 g de um pó de crivo 4Å. O recipiente foi flu-  
10 xado com hidrogênio e colocado em um banho de óleo preaquecido a 60°C por 70 minutos após o que a reação estava completa. A mistura foi resfriada em um banho de gelo e tratada com  $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$  (3,39 g, 15,99 mmols) em uma porção simples. Após agitação por 30 minutos, água (1 mL) e MeOH (3 mL) foi adicionada para ajudar na solubilidade. Após agitação por mais 40  
15 minutos a reação foi julgada como estando completa por TLC (20% EtOAc em hexanos). 1M HCl (50 mL) foi adicionado à mistura e a mistura foi então derramada sobre  $\text{NaHCO}_3$  saturado e extraída com éter. Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio, filtrados e evaporados *in vacuo* antes da purificação por cromatografia de coluna eluindo com  
20 10 a 20% de EtOAc em hexanos. Rendimento = 1 g, 2,354 mmols, 73,6% de rendimento. LCMS:  $m/z$  382  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

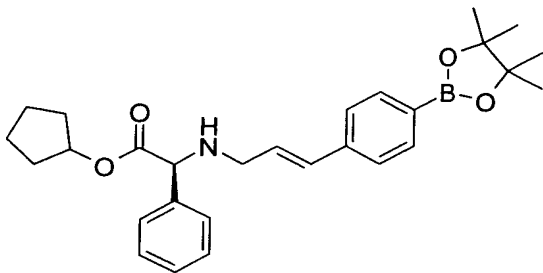
O (E)-3-(4-bromo-fenil)-propenal foi preparado conforme mostrado a seguir.

A uma solução de (E)-3-(4-bromo-fenil)-prop-2-en-1-ol (1 g, 4,69  
25 mmols) em DME (20 mL) foi adicionado dióxido de manganês (8,16 g, 94 mmols). Após agitação a temperatura ambiente por 1 hora a reação foi julgada como estando completa por TLC (20% de EtOAc em hexanos). A mistura foi filtrada através de uma almofada de celite, lavando com DME (2 x 15 mL). Após evaporação *in vacuo* um sólido incolor foi obtido. Rendimento =  
30 0,95 g, 4,50 mmol, 96% de rendimento.

O (E)-3-(4-bromo-fenil)-prop-2-en-1-ol foi preparado conforme mostrado a seguir.

A uma solução de éster etílico do ácido (E)-3-(4-bromo-fenil)-acrílico (13,5 g, 52,9 mmols) sob nitrogênio a -78°C foi adicionado DIBAL, gota a gota, em tolueno (159 mL, 159 mmols) por 1 hora. Após a adição, a solução foi agitada por mais 1 hora na mesma temperatura e então deixada aquecer para -50°C por 5 minutos. 1M HCl (200 mL) foi adicionado gota a gota enquanto a mistura de reação foi aquecida para temperatura ambiente. Após uma rápida agitação por 30 minutos a temperatura ambiente, EtOAc (500 mL) foi adicionado e a camada orgânica coletada. A camada aquosa foi extraída com EtOAc adicional. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com mais 1M HCl e salmoura, secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e evaporadas *in vacuo*. O resíduo foi triturado a partir de hexanos (100 mL) para fornecer um sólido branco que foi coletado por filtração e lavado com hexanos (200 mL). Rendimento = 9,8 g, 46,0 mmols, 87% de rendimento.

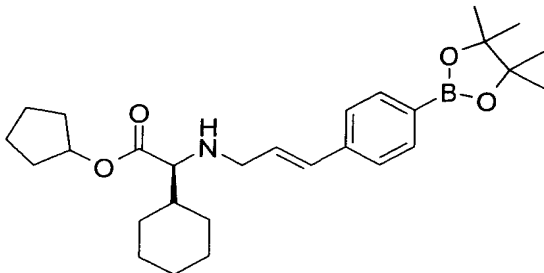
Intermediário 9c - (2S)-fenil({(2E)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)]fenil}prop-2-en-1-il)amino)etanoato de ciclopentila



A via sintética para o Intermediário 9c é similar a do Intermediário 9b empregando Intermediário 3c no esquema 8.

LCMS: m/z 462 [M+H]<sup>+</sup>.

Intermediário 9d - (2S)-ciclo-hexil({(2E)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)]fenil}prop-2-en-1-il)amino)etanoato de ciclopentila

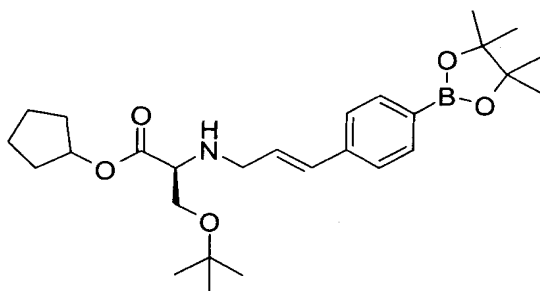


A via sintética para o Intermediário 9d é similar a do Intermediário 9b empregando Intermediário 3c no esquema 8.

rio 9b empregando Intermediário 3e no esquema 8.

LCMS:  $m/z$  468  $[M+H]^+$ .

Intermediário 9e - O-terc-butil-N-((2E)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]prop-2-en-1-il)-L-serinato de ciclopentila



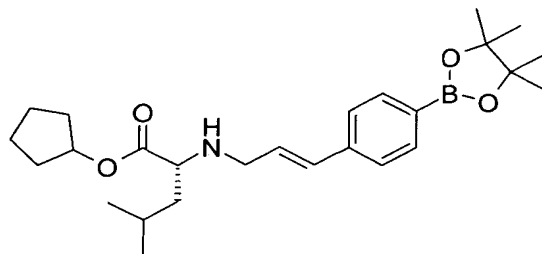
5

A via sintética para o Intermediário 9e é similar a do Intermediário 9b empregando Intermediário 3f no esquema 8.

LCMS:  $m/z$  472  $[M+H]^+$ .

Intermediário 9f - N-((2E)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]prop-2-en-1-il)-D-leucinato de terc-butila

10

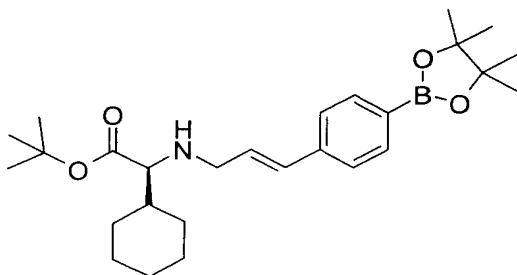


A via sintética para o Intermediário 9f é similar a do Intermediário 9b empregando ciclopentil-D-leucinato no esquema 8.

LCMS:  $m/z$  442  $[M+H]^+$ .

Intermediário 9g - (2S)-ciclo-hexil((2E)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]prop-2-en-1-il)amino)etanoato de terc-butila

15

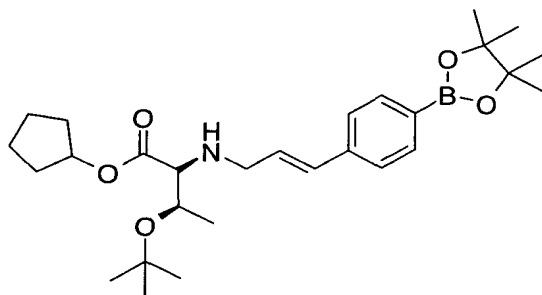


A via sintética para o Intermediário 9g é similar a do Intermediário

rio 9b empregando Intermediário 3h no esquema 8.

LCMS:  $m/z$  468  $[M+H]^+$ .

Intermediário 9h - O-terc-butil-N-{(2E)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)]fenil]prop-2-en-1-il}-L-treoninato de ciclopentila



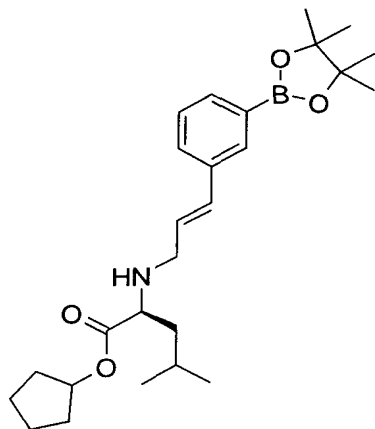
5

A via sintética para o Intermediário 9g é similar a do Intermediário 9b empregando Intermediário 3g no esquema 8.

LCMS:  $m/z$  486  $[M+H]^+$ .

Intermediário 10 - N-{(2E)-3-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)]fenil]prop-2-en-1-il}-L-leucinato de ciclopentila

10

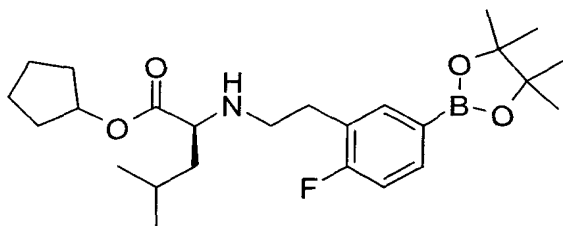


A via sintética para o Intermediário 10 é similar a do Intermediário 9a empregando 3-bromo-iodobenzeno no esquema 7.

LCMS:  $m/z$  442  $[M+H]^+$ .

Intermediário 11a - N-[2-[2-fluór-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)]fenil]etil}-L-leucinato de ciclopentila

15



A via sintética para o Intermediário 11a é mostrada no esquema

9.

*N*-{2-[2-flúor-5-bromofenil]etil}-L-leucinato de ciclopentila (450 mg, 1,124 mmol), bis-pinacolatodiboro (428 mg, 1,686 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (92 mg, 0,112 mmol) e acetato de potássio (276 mg, 2,81 mmols) foram combinados em um recipiente seco e purgados com N<sub>2</sub>. DMSO (3 mL) foi adicionado e a mistura aquecida a 80°C por 18 horas para completar a reação. A mistura foi dividida entre Et<sub>2</sub>O (50 mL) e água (100 mL) e as fases separadas. A fase aquosa foi extraída com Et<sub>2</sub>O (2 x 25 mL) e as fases orgânicas combinadas lavadas com salmoura (3 x 100 mL), secas (MgSO<sub>4</sub>) e evaporadas *in vacuo* para fornecer o produto bruto como um óleo amarelo. Purificação por cromatografia de coluna (5-10% EtOAc/iso-hexano) forneceu o produto (286 mg, 0,511 mmol, 45,5% de rendimento) como um óleo amarelo pálido. *m/z* 448 [M+H]<sup>+</sup>.

*N*-{2-[2-flúor-5-bromofenil]etil}-L-leucinato de ciclopentila foi preparado conforme mostrado a seguir.

(5-bromo-2-fluorfenil)acetaldeído (0,336 g, 1,548 mmol) foi dissolvido em DCM (12 mL) e tratado com Intermediário 3a (0,719 g, 1,935 mmol). A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente por 20 minutos, e então tratada com triacetóxi boroidreto de sódio (1,641 g, 7,74 mmols) em porções. A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 2 horas para completar a reação. A mistura foi saturada com 1 M HCl, então neutralizada com solução de NaHCO<sub>3</sub>. A mistura foi diluída com DCM (75 mL) e as fases separadas. A fase aquosa foi extraída com DCM (25 mL) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução de NaHCO<sub>3</sub> (100 mL) e salmoura (100 mL), secas (MgSO<sub>4</sub>) e evaporadas *in vacuo* para fornecer o produto bruto como um óleo amarelo. Purificação por cromatografia de coluna (5%

EtOAc/iso-hexano) forneceu o produto (450 mg, 0,877 mmol, 56,6% de rendimento) como um óleo amarelo pálido.  $m/z$  400  $[M+H]^+$ .

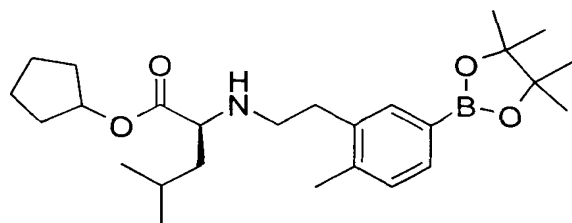
(5-bromo-2-fluorfenil)acetaldeído foi preparado conforme mostrado a seguir.

5                    Uma solução de 4-bromo-2-etenil-1-fluorbenzeno (1,3 g, 3,23 mmols) em DCM (10 mL) foi adicionada gota a gota por 30 minutos a uma solução de tetra acetato de chumbo (1,434 g, 3,23 mmols) em TFA (5 mL) a 0°C. A mistura foi então deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada por uma hora e meia. Análise de TLC sugeriu que a reação estava incompleta, de modo que a mistura foi agitada a temperatura ambiente por 18 horas. A mistura foi derramada sobre água (50 mL) e agitada por 10 minutos, então extraída com DCM (50 mL). A fase orgânica foi lavada com solução de  $\text{NaHCO}_3$  (100 mL), salmoura (100 mL), seca ( $\text{MgSO}_4$ ) e evaporada *in vacuo* para fornecer o produto bruto como um óleo amarelo. Purificação por cromatografia de coluna (0-5% EtOAc/iso-hexano) forneceu o produto (336 mg, 1,548 mmol, 47,9% de rendimento) como um óleo amarelo pálido.

4-bromo-2-etenil-1-fluorbenzeno foi preparado conforme mostrado a seguir.

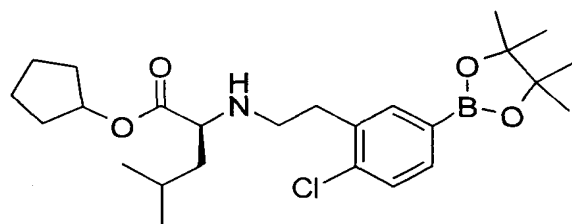
20                    Brometo de metil trifenilfosfônio (6,60 g, 18,47 mmols) em THF (40 mL) foi tratado gota a gota com 1M LiHMDS (18,47 mL, 18,47 mmols) a -10°C e a solução resultante agitada nesta temperatura por 30 minutos, então resfriada a -78°C. Uma solução de 5-bromo-2-fluorbenzaldeído (2,5 g, 12,31 mmols) em THF (10 mL) foi então adicionada gota a gota. A mistura foi agitada a -78°C por 10 minutos, então deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada por mais 3 horas. A mistura foi derramada sobre água (200 mL) e extraída em iso-hexano (2 x 200 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (200 mL), secas ( $\text{MgSO}_4$ ) e evaporadas *in vacuo* para fornecer o produto bruto. Purificação por cromatografia de coluna forneceu o produto (1,34 g, 3,33 mmols, 27,1% de rendimento) como um óleo incolor límpido.

30                    Intermediário 11b - N-{2-[2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etil}-L-leucinato de ciclopentila



A síntese do Intermediário 11b é similar a do Intermediário 11a empregando 5-bromo-2-metilbenzaldeído no esquema 9. LCMS: m/z 444 [M+H]<sup>+</sup>.

- 5 Intermediário 11c - N-{2-[2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etil}-L-leucinato de ciclopentila

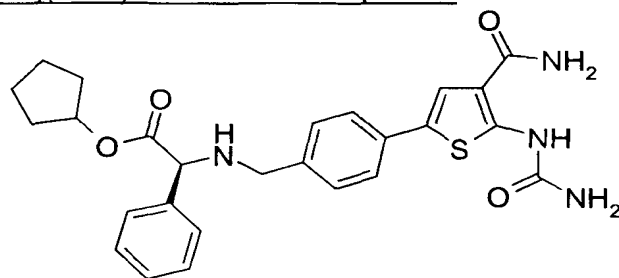


- 10 A síntese do Intermediário 11c é similar a do Intermediário 11a empregando 5-bromo-2-clorobenzaldeído no esquema 9. LCMS: m/z 464 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Exemplos

Os exemplos que se seguem ilustram a preparação dos compostos específicos da presente invenção e as propriedades inibidoras dos mesmos:

- 15 Exemplo 1 - (2S)-({4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]benzil}amino)(fenil)acetato de ciclopentila



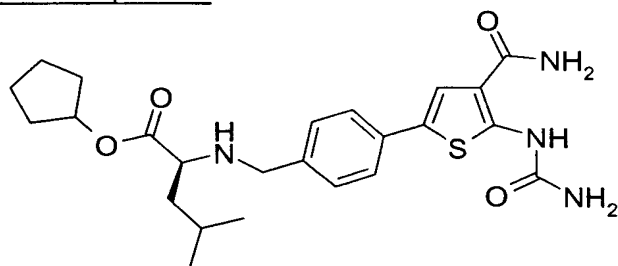
- 20 Pureza em LC/EM 95%, m/z 493 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ: 11,0 (1H, s), 7,8 (1H, s), 7,72 (2H, br s), 7,6 (2H, d, J=8,8Hz), 7,46 (2H, d, J=8,3Hz), 7,5-7,3 (5H, m), 7,0 (2H, s), 5,1 (1H, m), 4,2 (1H, s),

3,6 (2H, s), 3,0 (1H, s), 1,9-1,4 (8H, m).

A uma solução de amida do ácido 5-(4-formil-fenil)-2-ureído-  
tiofeno-3-carboxílico (Intermediário 2) (0,15 g, 0,518 mmol) e Intermediário  
3c (0,227 g, 1,037 mmol) em tetra-hidrofurano (4,5 mL) sob nitrogênio foi  
5 adicionado DIPEA (0,181 mL, 1,037 mmol) e a reação deixada agitar por 5  
minutos antes da adição de ácido acético (1,5 mL). Após agitação por mais  
10 minutos, MP-CNBH<sub>3</sub> (0,665 g, 1,556 mmol) foi adicionado e a reação dei-  
xada agitar a temperatura ambiente por uma hora e meia, então por toda  
noite. O MP-CNBH<sub>3</sub> foi lavado com diclorometano e as lavagens combinadas  
e o filtrado foram concentrados *in vacuo*. O resíduo foi absorvido em um vo-  
lume mínimo de metanol e passado por coluna de 5 g SCX, eluindo o produ-  
to com amônia a 1% em metanol. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna eluindo com 3:2 acetato de etila:iso-hexano (75 mg, 49%).

Os exemplos que se seguem foram preparados de modo similar  
15 ao Exemplo 1.

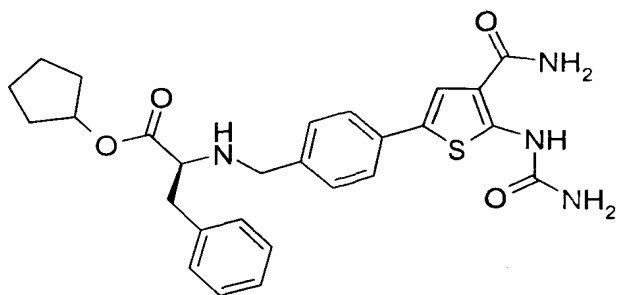
Exemplo 2 - N-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]benzil}-L-leucinato de ciclopentila



A partir do Intermediário 2 e Intermediário 3a.

20 Pureza em LC/EM 99%, m/z 473 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ: 10,9 (1H, s), 7,7 (1H, s), 7,62 (2H, br s), 7,46 (2H, d, J=8,3Hz), 7,25 (2H, d, J=8,3Hz), 7,0 (2H, br s), 5,1 (1H, m), 3,72 (1H, d, J=13,7Hz), 3,53 (1H, d, J=12,9Hz), 3,10 (1H, t, J=7,1Hz), 1,80-1,71 (3H, m), 1,68-1,33 (8H, m), 0,81 (3H, d, J=8,7Hz), 0,78 (3H, d, J=8,8Hz).

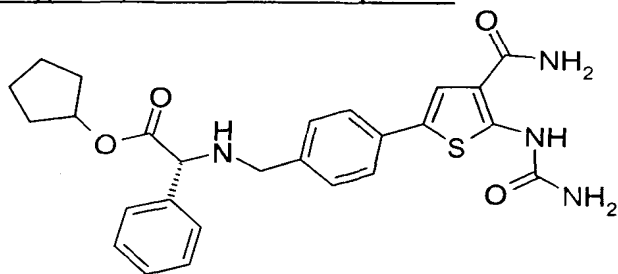
25 Exemplo 3 - N-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]benzil}-L-fenilalaninato de ciclopentila



A partir do Intermediário 2 e Intermediário 3d.

Pureza em LC/EM 98%,  $m/z$  507  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 10,9 (1H, s), 7,7 (1H, s), 7,62 (2H, br s), 7,46 (2H, d,  $J=8,3$ Hz), 7,25 (2H, d,  $J=8,3$ Hz), 7,21 (5H, m), 7,0 (2H, br s), 5,0 (1H, m), 3,72 (1H, d,  $J=13,7$ Hz), 3,58 (1H, d,  $J=12,9$ Hz), 3,35 (1H, m), 2,90 (1H, dd,  $J=7,3$ Hz), 2,79 (1H, dd,  $J=8,1$ Hz), 1,80-1,71 (2H, m), 1,68-1,33 (6H, m).

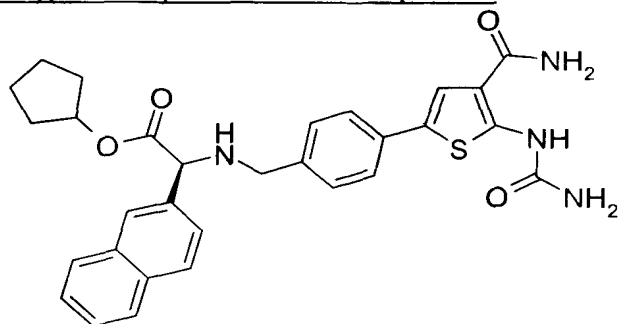
Exemplo 4 - (2R)-({4-[4-carbamoyl-5-(carbamoylamino)-2-thienyl]benzyl}amino)(fenil)acetato de ciclopentila



A partir do Intermediário 2 e Intermediário 3c (*R*) isômero.

Pureza em LC/EM 95%,  $m/z$  493  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 11,0 (1H, s), 7,8 (2H, d,  $J=8,4$ Hz), 7,62 (2H, br s), 7,4 (2H, d,  $J=8,7$ Hz), 7,5-7,3 (7H, m), 7,0 (2H, br s), 5,15 (1H, m), 4,43 (1H, s), 3,7 (2H, s), 3,1 (1H, s), 1,9-1,4 (8H, m).

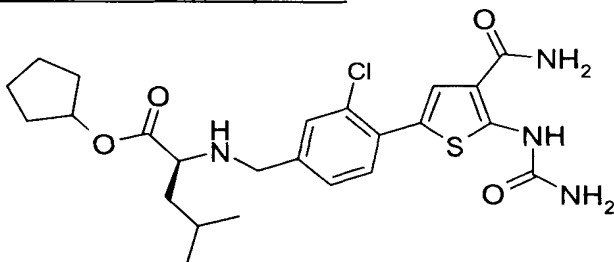
Exemplo 5 - (2S)-({4-[4-carbamoyl-5-(carbamoylamino)-2-thienyl]benzyl}amino)(2-naftil)acetato de ciclopentila



A partir do Intermediário 2 e Intermediário 3b.

Pureza em LC/EM 93%,  $m/z$  543  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 11,0 (1H, s), 7,8 (4H, m), 7,69 (1H, s), 7,65 (2H, br s), 7,55-7,43 (5H, m), 7,3 (2H, d,  $J=13,4$ Hz), 7,26 (1H, br s), 6,9 (2H, br s), 5,15 (1H, m), 4,43 (1H, s), 3,7 (2H, s), 3,1 (1H, s), 1,9-1,4 (8H, m).

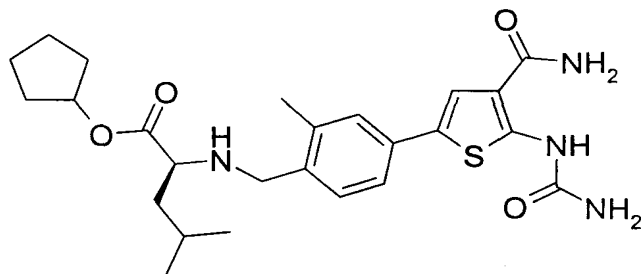
Exemplo 6 - N-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]-3-clorobenzil}-L-leucinato de ciclopentila



A um frasco contendo Intermediário 5a (62 mg, 0,138 mmol), Intermediário 1 (33,1 mg, 0,125 mmol) e tetrakis(trifenilfosfina)paládio (14,48 mg, 0,013 mmol) foi adicionado DME sob  $N_2$ . A mistura de reação foi agitada e 1 mL de solução aquosa de bicarbonato de sódio foi adicionada. O frasco de reação foi colocado em um banho de óleo preaquecido a 80 °C. Após 2 horas, análise mostrou conversão completa no produto desejado. A mistura de reação resfriou para temperatura ambiente e foi derramada sobre água, extraída com EtOAc e os extratos orgânicos combinados lavados com água/salmoura antes da secagem por sulfato de magnésio. O produto foi purificado por cromatografia de coluna eluindo com 3-5% MeOH em DCM para fornecer 37,5 mg, 0,072 mmol, 57,8% de rendimento.

Pureza LCMS a 98%:  $m/z$  507/509  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 10,9 (1H, s), 7,7 (1H, s), 7,62 (2H, br s), 7,44 (2H, d,  $J=8,7$ Hz), 7,29 (1H, s), 7,0 (2H, br s), 5,1 (1H, m), 3,72 (1H, d,  $J=13,7$ Hz), 3,53 (2H, d,  $J=12,9$ Hz), 3,10 (1H, t,  $J=7,1$ Hz), 1,80-1,71 (2H, m), 1,68-1,33 (6H, m), 0,81 (3H, d,  $J=8,7$ Hz), 0,78 (2H, d,  $J=8,8$ Hz).

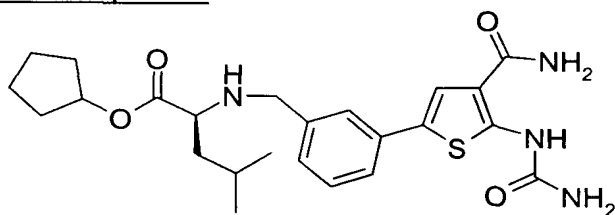
Exemplo 7 - N-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]-2-metilbenzil}-L-leucinato de ciclopentila



Sintetizado através de um procedimento similar ao Exemplo 6 empregando o Intermediário 5b.

Pureza LCMS a 99 %, m/z 487 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DM-  
 5 SO), δ: 11,0 (1H, s), 7,7 (1H, s), 7,7 (1H, br s), 7,3 (3H, m), 7,2 (1H, d, J = 7,7Hz), 7,0 (2H, br s), 5,1 (1H, m), 3,7 (1H, d, J = 13,1Hz), 3,5 (1H, d, J = 13,1Hz), 3,1 (1H, br s), 3,0 (1H, br s), 2,3 (3H, s), 1,8 (2H, m), 1,6 (7H, m), 1,4 (2H, m), 0,9 (3H, d J = 6,6Hz), 0,8 (3H, d J = 6,6Hz).

Exemplo 8 - N-{3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]benzil}-L-leucinato  
 10 de ciclopentila



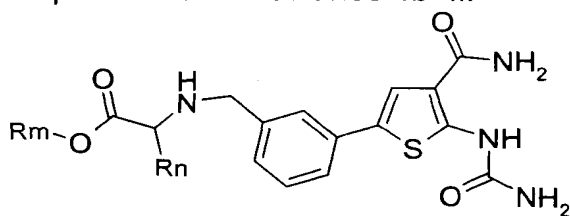
Um frasco contendo tetracis(trifenilfosfina)paládio (99 mg, 0,085 mmol), o Intermediário 1 (22 mg, 0,854 mmol) e o Intermediário 4a (313 mg, 0,939 mmol) foi purgado com N<sub>2</sub> e DME (seco, 12 mL) foi adicionado. A mis-  
 15 tura foi adicionada à solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (2,5 mL) e a mistura de reação foi aquecida a 90°C em um banho de óleo por 4 horas. A mistura foi resfriada para temperatura ambiente e derramada em água (50 mL) e extraída com EtOAc (100 mL). Os extratos orgânicos combi-  
 20 nados foram lavados com salmoura, secos sobre sulfato de magnésio e re-  
 duzidos à secura sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna eluindo com 0-3% MeOH em DCM. O produto desejado (291 mg, 0,573 mmol, 67,1% de rendimento) foi isolado como um sólido amarelo páli-  
 do.

Pureza LCMS a 100%: m/z 473 [M+H]<sup>+</sup>, 472 [M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H RMN

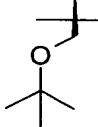
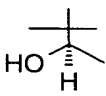
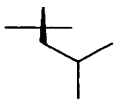
(400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 10,9 (1H, s), 7,7 (1H, s), 7,62 (2H, br s), 7,46 (1H, s), 7,25 (3H, m), 7,0 (2H, br s), 5,1 (1H, m), 3,72 (1H, d,  $J=13,7$ Hz), 3,53 (2H, d,  $J=12,9$ Hz), 3,10 (1H, t,  $J=7,1$ Hz), 1,80-1,71 (2H, m), 1,68-1,33 (6H, m), 0,81 (3H, d,  $J=8,7$ Hz), 0,78 (2H, d,  $J=8,8$ Hz).

## 5 Exemplos 9-15

Os exemplos que se seguem foram sintetizados de modo similar ao Exemplo 8 empregando vários ésteres de aminoácido conforme detalhado para os Intermediários 4b-4f.



| Número do Exemplo | Intermediário usado | R <sub>n</sub> | R <sub>m</sub> | Denominação                                                                                          | Pureza em LCMS                            |
|-------------------|---------------------|----------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 9                 | 4b                  |                | Ciclopentila   | (2S)-({3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tie-nil]benzil}amino)(fenil)acetato de ciclopentila       | 91% de pureza: m/z 493 [M+H] <sup>+</sup> |
| 10                | 4c                  |                | Ciclopentila   | (2S)-({3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tie-nil]benzil}amino)(ciclo-hexil)acetato de ciclopentila | 97% de pureza: m/z 499 [M+H] <sup>+</sup> |

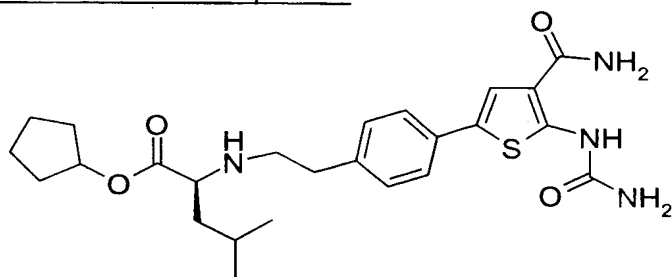
|     |                                |                                                                                     |                  |                                                                                                          |                                             |
|-----|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 11  | 4d                             |    | Ciclopentila     | O-terc-butil- <i>N</i> -{3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]benzil}-L-serinato de ciclopentila | 98% de pureza: m/z 503 [M+H] <sup>+</sup>   |
| 12* | Exemplo 11                     |    | Ciclopentila     | <i>N</i> -{3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]benzil}-L-serinato de ciclopentila               | 98% de pureza: m/z 447 [M+H] <sup>+</sup>   |
| 13  | 4e                             |  | Ciclopentila     | <i>N</i> -{3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]benzil}-L-treoninato de ciclopentila             | 97% de pureza: m/z 461 [M+H] <sup>+</sup>   |
| 14  | <i>tert</i> -butil-L-leucinato |  | <i>t</i> -butila | <i>N</i> -{3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]benzil}-L-leucinato de terc-butila                 | 96% de pureza: m/z 461 [M+H] <sup>+</sup>   |
| 15  | 4f                             |  | Ciclopentila     | <i>N</i> -{3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]benzil}-L-valinato de ciclopentila               | 96% de pureza: m/z 459,5 [M+H] <sup>+</sup> |

\* Exemplo 12 foi preparado do Exemplo 11 empregando o procedimento experimental mostrado a seguir.

A uma solução do Exemplo 11 (40 mg, 0,080 mmol) em DCM (2 mL) foi adicionado ácido trifluoroacético (0,4 mL). A mistura de reação permaneceu em agitação por toda noite a temperatura ambiente. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo foi adicionado metanol e 2 gotas de ácido acético. A solução foi carregada sobre uma coluna de SCX e o produto eluído com 1% amônia em metanol. A porção de amônia foi concentrada *in vacuo* para fornecer um óleo ao qual foram adicionados DCM e iso-hexano. Um sólido foi obtido e coletado por filtração (22 mg, 55% de rendimento).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ: 11,0 (1H, s), 7,7 (1H, s), 7,7 (1H, br s), 7,4 (1H, s), 7,4 (1H, d), 7,3 (2H, m), 7,1 (1H, d), 6,9 (2H, br s), 5,1 (1H, m), 4,8 (1H, br s), 3,8 (1H, d), 3,6 (3H, m), 3,2 (1H, br s), 1,8 (2H, m), 1,6-1,4 (6H, m).

Exemplo 16 - N-(2-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]fenil}etil)-L-leucinato de ciclopentila

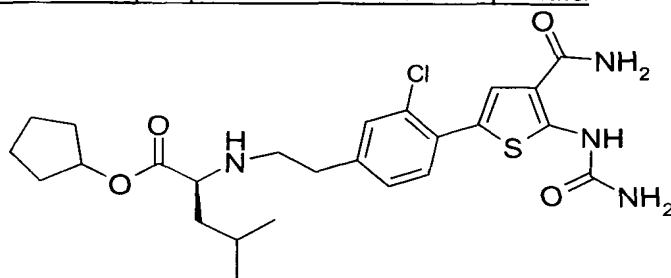


Um frasco carregado com Intermediário 6a (153 mg, 0,356 mmol), Intermediário 1 (86 mg, 0,324 mmol) e Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (37,4 mg, 0,032 mmol) foi purgado com nitrogênio. DME (6 mL, seco) foi adicionado em conjunto com NaHCO<sub>3</sub> (1,0 mL, solução aquosa saturada) e a reação aquecida a 80°C por 3 horas. A mistura de reação foi resfriada para temperatura ambiente e derramada em água (50 mL). Extração do produto com EtOAc (2 x 40 mL) foi seguida de lavagem das camadas orgânicas com água (50 mL) e salmoura (50 mL) e secagem por sulfato de magnésio. A remoção do solvente sob pressão reduzida forneceu um sólido oleoso marrom que foi contaminado com óxido de trifenilfosfina. Purificação por captura e distribuição em SCX (eluindo com MeOH) forneceu 53 mg de um óleo laranja que possuía

apenas 70% de pureza. O produto foi purificado por cromatografia de coluna eluindo com EtOAc 50% em hexanos para fornecer 42 mg (27%) de um pó laranja pálido.

Pureza LCMS a 96%:  $m/z$  487  $[M+H]^+$ ; 485  $[M-H]^-$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 10,9 (1H, s), 7,8 (2H, s), 7,44 (2H, d,  $J=8,7$ Hz), 7,29 (1H, s), 7,23 (2H, d,  $J=8,7$ Hz), 6,9 (2H, br s), 5,1 (1H, m), 3,10 (1H, t,  $J=7,1$ Hz), 2,6-2,79 (4H, m), 1,80-1,71 (3H, m), 1,68 -1,33 (7H, m), 1,32 (1H, m), 0,81 (3H, d,  $J=8,7$ Hz), 0,78 (2H, d,  $J=8,8$ Hz).

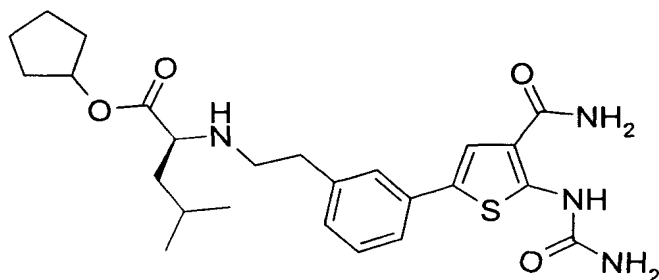
Exemplo 17 - N-(2-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]-3-clorofenil}etil)-L-leucinato de ciclopentila



Sintetizado através de um procedimento similar ao Exemplo 16 empregando o Intermediário 6b.

Pureza LCMS a 98%:  $m/z$  522  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 10,9 (1H, s), 7,8 (2H, s), 7,42 (1H, s), 7,29 (1H, s), 7,23 (2H, d,  $J=8,7$ Hz), 6,9 (2H, br s), 5,1 (1H, m), 3,10 (1H, t,  $J=7,1$ Hz), 2,6-2,79 (4H, m), 1,80-1,71 (3H, m), 1,68-1,33 (7H, m), 1,32 (1H, m), 0,81 (3H, d,  $J=8,7$ Hz), 0,78 (2H, d,  $J=8,8$ Hz).

Exemplo 18 - N-(2-{3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]fenil}etil)-L-leucinato de ciclopentila

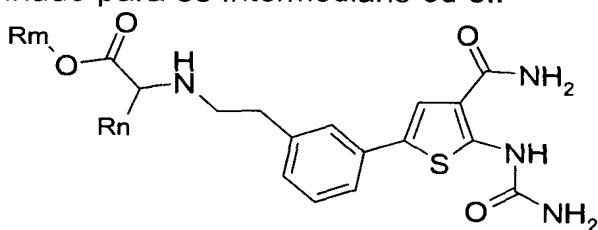


Sintetizado através de um procedimento similar ao Exemplo 16 empregando o Intermediário 6c.

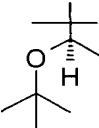
Pureza LCMS a 99 %,  $m/z$  487  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DM-SO-d_6$ ),  $\delta$ : 11,0 (1H, s), 7,7 (1H, s), 7,7 (1H, br s), 7,3 (4H, m), 7,1 (1H, d,  $J = 7,4$ Hz), 7,0 (2H, br s), 5,1 (1H, m), 3,2 (1H, br s), 3,0 (1H, br s), 2,7 (4H, m), 1,8 (2H, m), 1,6 (7H, m), 1,3 (2H, m), 0,9 (3H, d  $J = 6,6$ Hz), 0,8 (3H, d  $J = 6,6$ Hz).

5

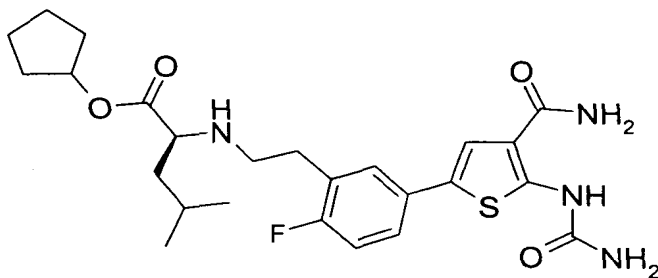
Os exemplos que se seguem foram sintetizados de modo similar ao Exemplo 18 empregando vários ésteres de aminoácido conforme detalhado para os Intermediário 6d-6f.



| Número do Exemplo | Intermediário usado | $R_n$ | $R_m$        | Denominação                                                                                          | Pureza em LCMS                     |
|-------------------|---------------------|-------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| 19                | 6d                  |       | ciclopentila | (2S)-[(2-{3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]fenil}etil)amino](fenil)acetato de ciclopentila | 98% de pureza: $m/z$ 507 $[M+H]^+$ |
| 20                | 6e                  |       | ciclopentila | O-terc-butil-N-(2-{3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]fenil}etil)-L-serinato ciclopentila    | 95% de pureza: $m/z$ 517 $[M+H]^+$ |

|    |    |                                                                                   |              |                                                                                                                        |                                           |
|----|----|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 21 | 6f |  | ciclopentila | O-terc-butil- <i>N</i> -(2-{3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]fenil}etil)- <i>L</i> -treoninato ciclo-pentila | 96% de pureza: m/z 531 [M+H] <sup>+</sup> |
|----|----|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|

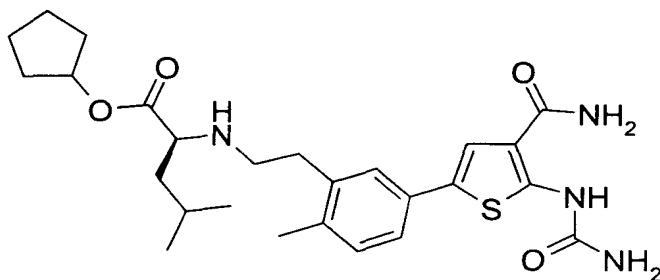
Exemplo 22 - *N*-(2-{5-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]-2-flúorfenil}etil)-*L*-leucinato de ciclopentila



5 Sintetizado através de um procedimento similar ao Exemplo 16 empregando o Intermediário 11a.

Pureza LCMS a 100 %, m/z 505 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ: 11,0 (1H, s), 7,6 (2H, br s), 7,4 (1H, m), 7,3 (1H, m), 7,3 (1H, m), 7,1 (1H, t), 6,9 (2H, br s), 5,0 (1H, m), 3,1 (1H, s), 2,7-2,5 (4H, m), 1,9 (1H, br s), 1,7 (2H, m), 1,6-1,4 (7H, m), 0,8 (3H, d), 0,8 (3H, d).

10 Exemplo 23 - *N*-(2-{5-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]-2-metilfenil}etil)-*L*-leucinato de ciclopentila

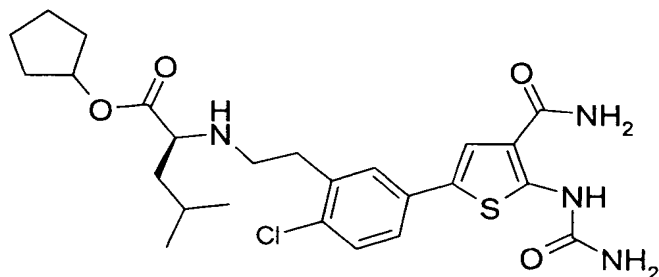


Sintetizado através de um procedimento similar ao Exemplo 16 empregando o Intermediário 11b.

15 Pureza LCMS a 97%, m/z 499,4 [M-H]<sup>-</sup>, <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DM-

SO- $d_6$ ),  $\delta$ : 11,0 (1H, s), 7,7 (2H, br s), 7,3 (2H, br s), 7,2 (1H, d), 7,1 (1H, d), 7,0 (2H, br s), 5,1 (1H, m), 3,2 (1H, m), 2,7 (4H, m), 2,2 (3H, s), 1,9 (1H, m), 1,8 (2H, m), 1,6 (7H, m), 1,4 (2H, m), 0,9 (3H, d), 0,8 (3H, d).

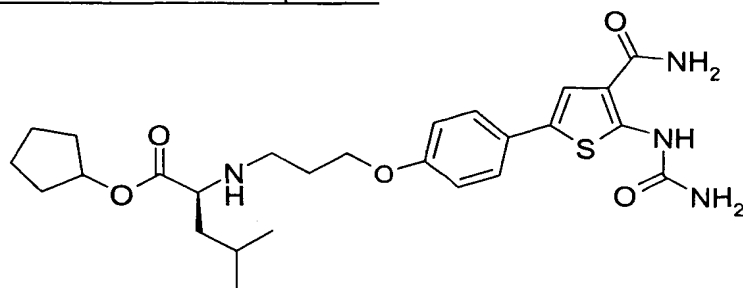
Exemplo 24 - N-(2-{5-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiófen-2-il]-2-clorofenil}etil)-L-leucinato de ciclopentila



Sintetizado através de um procedimento similar ao Exemplo 16 empregando o Intermediário 11c.

Pureza LCMS a 96%,  $m/z$  519,5  $[M-H]^-$ ,  $^1H$  RMN (400 MHz, DM-SO- $d_6$ ),  $\delta$ : 11,0 (1H, s), 7,7 (1H, s), 7,7 (1H, br s), 7,5 (1H, d), 7,4 (1H, d), 7,4 (1H, dd), 7,3 (1H, br s), 7,0 (2H, br s), 5,1 (1H, M), 3,2 (1H, m), 2,8 (3H, m), 2,6 (1H, m), 2,0 (1H, br s), 1,8 (2H, m), 1,6 (7H, m), 1,3 (2H, m), 0,9 (3H, d), 0,8 (2H, m), 0,9 (3H, d).

Exemplo 25 - N-(3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]fenóxi}propil)-L-leucinato de ciclopentila

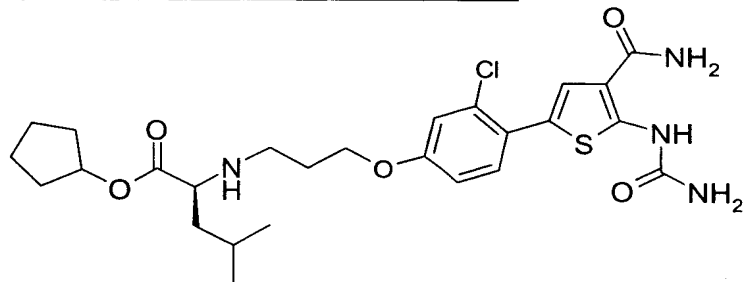


A uma mistura do Intermediário 7a (0,2 g, 0,435 mmol), Intermediário 1 (0,126 g, 0,479 mmol) e  $Pd(PPh_3)_4$  (0,050 g, 0,044 mmol) foi adicionado DME (5 mL) seguido por 2 mL de uma solução saturada de  $NaHCO_3$ . A mistura foi purgada com nitrogênio e colocada em um banho preaquecido a 80°C. Quando da agitação nesta temperatura por 3 horas a reação foi julgada como estando completa por LC-MS. A mistura foi resfriada para temperatura ambiente, diluída com MeOH e absorvida sobre sílica. O resíduo foi

submetido à cromatografia de coluna eluindo com 3 a 4% MeOH em DCM. O material foi então submetido à captura e liberação de SCX. Rendimento = 0,11 g, 0,213 mmol, 48,9% de rendimento.

Pureza LCMS a 100%:  $m/z$  517 (M+H)<sup>+</sup>; 515 (M-H)<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ : 10,91 (1H, s), 7,61 (1H, br s), 7,52 (1H, s), 7,38 (2H, d, J=8,8Hz), 7,24 (1H, br s), 6,90 (3H, d, J=8,8Hz), 5,05 (1H, t, J=5,9Hz), 3,98 (2H, t, J=6,4Hz), 3,07 (1H, br s), 2,61 (1H, t, J=6,6Hz), 1,70 - 1,83 (4H, m), 1,49 - 1,61 (6H, m), 1,32 (2H, t, J=7,1Hz), 0,81 (6H, dd, J=12,0, 6,6Hz).

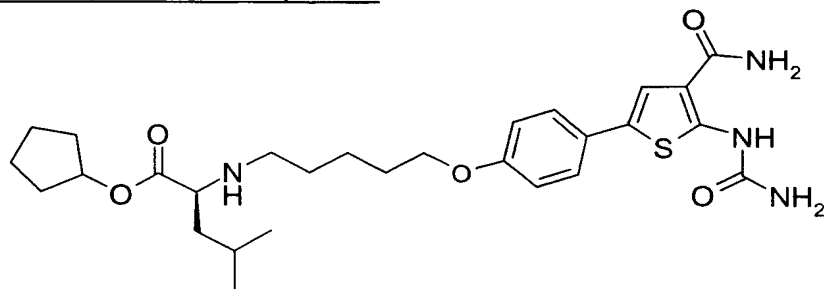
Exemplo 26 - N-(3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]-3-clorofenóxi}propil)-L-leucinato de ciclopentila



Sintetizado através de um procedimento similar ao Exemplo 25 empregando o Intermediário 7b.

Pureza LCMS a 98%:  $m/z$  552 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ : 10,98 (1H, s), 7,61 (1H, br s), 7,49 (1H, s), 7,41 (1H, d, J=8,8Hz), 7,27 (1H, br s), 7,07 (1H, m), 6,9 (2H, m), 5,08 (1H, m), 4,07 (2H, m), 3,05 (1H, m), 2,6 (1H, m), 1,8 (4H, m), 1,60-1,49 (7H, m), 1,3 (2H, m), 0,81 (3H, d, J=8,4Hz), 0,79 (3H, d, J=8,7Hz).

Exemplo 27 - N-(5-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]fenóxi}pentil)-L-leucinato de ciclopentila

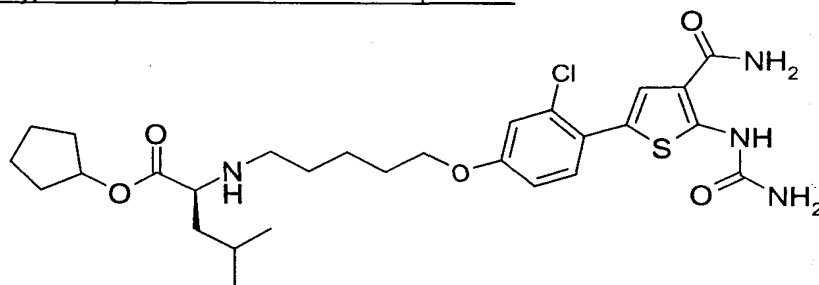


A uma mistura do Intermediário 8a (600 mg, 1,231 mmol), Intermediário 1 (361 mg, 1,231 mmol) e Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (142 mg, 0,123 mmol) foi adi-

cionado DME (8 mL). Após a adição de uma solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (3 mL), a mistura foi purgada com nitrogênio e colocada em um banho de óleo preaquecido a  $80^\circ\text{C}$ . Após 4 horas a reação foi julgada como estando completa por LCMS. A mistura foi diluída com MeOH, absorvida sobre sílica e submetida à cromatografia de coluna eluindo com 3 a 5% MeOH em DCM. O produto foi isolado após evaporação (0,305 g, 0,543 mmol, 44,1% de rendimento).

Pureza LCMS a 100%:  $m/z$  545 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 10,91 (1H, s), 7,60 (1H, br s), 7,52 (1H, s), 7,38 (2H, d,  $J=8,8\text{Hz}$ ), 7,23 (1H, br s), 6,91 (3H, m), 5,05 (1H, t,  $J=6,1\text{Hz}$ ), 3,92 (2H, t,  $J=6,4\text{Hz}$ ), 3,06 (1H, m), 2,34 (1H, m), 1,72 - 1,80 (2H, m), 1,65 (3H, dd,  $J=10,5, 6,1\text{Hz}$ ), 1,55 (3H, dd,  $J=10,5, 7,7\text{Hz}$ ), 1,50 - 1,61 (3H, m), 1,38 (4H, d,  $J=2,9\text{Hz}$ ), 1,30 (3H, t,  $J=7,3\text{Hz}$ ), 0,81 (6H, dd,  $J=11,0, 6,6\text{Hz}$ ).

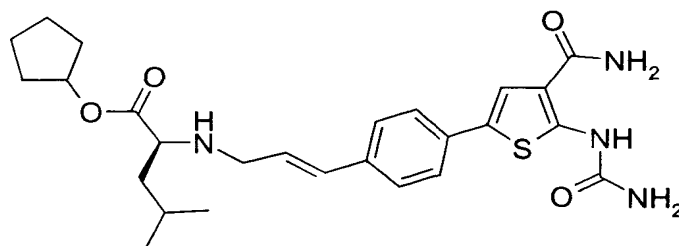
Exemplo 28 - N-(5-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]-3-clorofenóxi}pentil)-L-leucinato de ciclopentila



Sintetizado através de um procedimento similar ao Exemplo 27 empregando Intermediário 8b.

Pureza LCMS a 98%:  $m/z$  580 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 10,97 (1H, s), 7,69 (1H, br s), 7,45 (1H, s), 7,4 (1H, d,  $J=13\text{Hz}$ ), 7,23 (1H, br s), 7,05 (1H, d,  $J=8,5\text{Hz}$ ), 6,9 (3H, m), 5,1 (1H, m), 4,0 (2H, m), 3,05 (1H, m), 2,3 (1H, m), 1,75 (2H, m), 1,69-1,45 (9H, m), 1,44-1,22 (6H, m), 0,81 (3H, d,  $J=8,4\text{Hz}$ ), 0,79 (3H, d,  $J=8,7\text{Hz}$ ).

Exemplo 29 - N-[(2E)-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]fenil}prop-2-en-1-il]-L-leucinato de ciclopentila



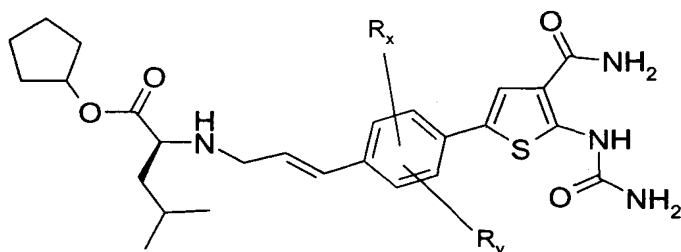
Sintetizado através de um procedimento similar ao Exemplo 27 empregando o Intermediário 9a.

A uma solução de *N*-(terc-butoxicarbonil)-*N*-[(2*E*)-3-{4-[4-carbamoyl-5-(carbamoylamino)tiofen-2-il]fenil}prop-2-en-1-il]-L-leucinato de ciclopentila (Intermediário 9a) (39 mg, 0,065 mmol) em diclorometano (1 mL) foi adicionado ácido trifluoroacético (0,5 mL). A mistura de reação permaneceu em agitação a temperatura ambiente por 2 horas. A mistura de reação foi avançou progressivamente por remoção dos solventes *in vacuo*. O resíduo foi diluído com metanol e capturado por cromatografia de SCX, eluindo o produto com amônia em metanol. As porções de amônia foram concentradas *in vacuo* para fornecer um resíduo oleoso. Este foi absorvido em diclorometano e iso-hexano foi adicionado. Após a remoção do solvente *in vacuo* foi obtido um sólido laranja pálido (24,3 mg, 0,049 mmol, 75%).

Pureza LCMS a 100%,  $m/z$  499,0  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 11,0 (1H, s), 7,7 (1H, s), 7,6 (1H, br s), 7,4 (2H, d,  $J = 8,3$ Hz), 7,3 (2H, d,  $J = 8,8$ Hz), 7,2 (1H, br s), 6,9 (2H, br s), 6,4 (1H, d,  $J = 15,7$ Hz), 6,2 (1H, m), 5,0 (1H, m), 3,3 (1H, H), 3,2 (2H, m), 1,8-1,7 (2H, m), 1,6-1,5 (7H, m), 1,3 (2H, m), 0,8 (6H, m).

## Exemplos 30-40

Os exemplos que se seguem foram sintetizados de modo similar ao Exemplo 29 empregando vários 4-bromo-iodobenzenos mono e dissustituídos disponíveis comercialmente, conforme detalhado para o Intermediário 9a no esquema 7.

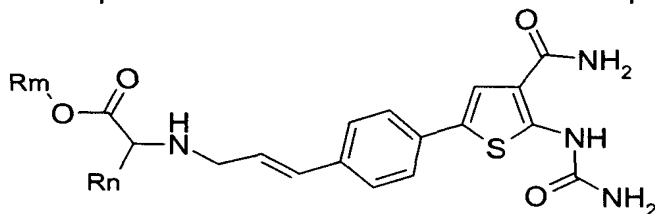


| Número do Exemplo | R <sub>x</sub> | R <sub>y</sub> | Denominação                                                                                                                        | Pureza em LCMS                              |
|-------------------|----------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 30                | 2-metila       | H              | <i>N</i> -[(2 <i>E</i> )-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]-2-metilfenil}prop-2-en-1-il]-L-leucinato de ciclopentila | 97% de pureza: m/z 511,2 [M-H] <sup>+</sup> |
| 31                | 2-flúor        | H              | <i>N</i> -[(2 <i>E</i> )-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]-2-flúorfenil}prop-2-en-1-il]-L-leucinato de ciclopentila | 98% de pureza: m/z 515,2 [M-H] <sup>+</sup> |
| 32                | 2-cloro        | H              | <i>N</i> -[(2 <i>E</i> )-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]-2-clorofenil}prop-2-en-1-il]-L-leucinato de ciclopentila | 98% de pureza: m/z 531 [M-H] <sup>+</sup>   |
| 33                | 3-metila       | H              | <i>N</i> -[(2 <i>E</i> )-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]-3-metilfenil}prop-2-en-1-il]-L-leucinato de ciclopentila | 99% de pureza: m/z 513 [M+H] <sup>+</sup>   |
| 34                | 3-flúor        | H              | <i>N</i> -[(2 <i>E</i> )-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]-3-flúorfenil}prop-2-en-1-il]-L-leucinato de ciclopentila | 94% de pureza: m/z 515,3 [M-H] <sup>+</sup> |
| 35                | 3-cloro        | H              | <i>N</i> -[(2 <i>E</i> )-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]-3-clorofenil}prop-2-en-1-il]-L-leucinato de ciclopentila | 96% de pureza: m/z 531,2 [M-H] <sup>+</sup> |

|    |                   |         |                                                                                                                                              |                                              |
|----|-------------------|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| 36 | 2-CF <sub>3</sub> | H       | <i>N</i> -[(2 <i>E</i> )-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]-2-(trifluormetil)fenil}prop-2-en-1-il]-L-leucinato de ciclopentila | 98% de pureza: m/z 565,4 [M-H] <sup>+</sup>  |
| 37 | 2-flúor           | 5-flúor | <i>N</i> -[(2 <i>E</i> )-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]-2,5-difluorfenil}prop-2-en-1-il]-L-leucinato de ciclopentila       | 98% de pureza: m/z 533,4 [M-H] <sup>+</sup>  |
| 38 | 2-flúor           | 6-flúor | <i>N</i> -[(2 <i>E</i> )-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]-2,6-difluorfenil}prop-2-en-1-il]-L-leucinato de ciclopentila       | 100% de pureza: m/z 533,4 [M-H] <sup>+</sup> |
| 39 | 3-CF <sub>3</sub> | H       | <i>N</i> -[(2 <i>E</i> )-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]-3-(trifluormetil)fenil}prop-2-en-1-il]-L-leucinato de ciclopentila | 97% de pureza: m/z 565,4 [M-H] <sup>+</sup>  |
| 40 | 2-metil           | 6-metil | <i>N</i> -[(2 <i>E</i> )-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]-2,6-dimetilfenil}prop-2-en-1-il]-L-leucinato de ciclopentila       | 96% de pureza: m/z 525 [M-H] <sup>+</sup>    |

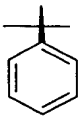
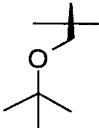
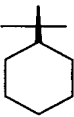
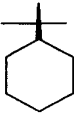
#### Exemplos 41-48

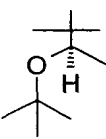
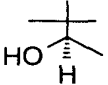
Os exemplos que se seguem foram sintetizados de modo similar ao Exemplo 27 empregando vários ésteres de aminoácido conforme detalhado para os Intermediários 9b-9h no esquema 8.



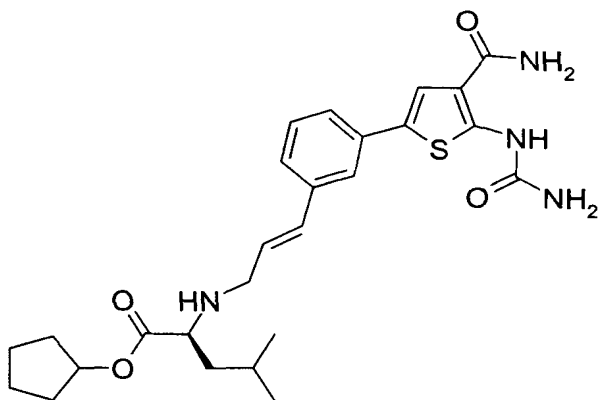
5

| Número do Exemplo | Intermediário usado | R <sub>n</sub> | R <sub>m</sub> | Denominação                            | Pureza em LCMS |
|-------------------|---------------------|----------------|----------------|----------------------------------------|----------------|
| 41                | 9c                  |                | ciclopen-      | (2 <i>S</i> )-{[(2 <i>E</i> )-3-{4-[4- | 97% de pu-     |

|    |    |                                                                                     |                   |                                                                                                                                          |                                                   |
|----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
|    |    |    | tila              | carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil}fenil}prop-2-en-1-il]amino}(fenil)acetat o de ciclopentila                                         | reza: m/z<br>519 [M+H] <sup>+</sup>               |
| 42 | 9b |    | t-butila          | N-[(2E)-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil}fenil}prop-2-en-1-il]-L-leucinato de terc-butila                                   | 99% de pu-<br>reza: m/z<br>487 [M+H] <sup>+</sup> |
| 43 | 9e |  | ciclopen-<br>tila | O-terc-butyl-N-[(2E)-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilami-<br>no)tiofen-2-il]fenil}prop-2-en-1-il]-L-serinato de ci-<br>clopentila          | 100% de<br>pureza: m/z<br>529 [M+H] <sup>+</sup>  |
| 44 | 9d |  | ciclopen-<br>tila | (2S)-{[(2E)-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilami-<br>no)tiofen-2-il]fenil}prop-2-en-1-il]amino}(ciclo-<br>hexil)etanoato de<br>ciclopentila | 99% de pu-<br>reza: m/z<br>525 [M+H] <sup>+</sup> |
| 45 | 9g |  | t-butila          | (2S)-{[(2E)-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilami-<br>no)tiofen-2-il]fenil}prop-2-en-1-il]amino}(ciclo-<br>hexil)etanoato de<br>ciclopentila | 95% de pu-<br>reza: m/z<br>511 [M-H] <sup>+</sup> |

|    |            |                                                                                     |              |                                                                                                                                           |                                           |
|----|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
|    |            |                                                                                     |              | il]amino}(ciclo-<br>hexil)etanoato de<br>terc-butila                                                                                      |                                           |
| 46 | 9f         |    | ciclopentila | <i>N</i> -[(2 <i>E</i> )-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]fenil}prop-2-en-1-il]-D-leucinato de ciclopentila                  | 97% de pureza: m/z 497 [M-H] <sup>+</sup> |
| 47 | 9h         |   | ciclopentila | O-terc-butil- <i>N</i> -[(2 <i>E</i> )-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]fenil}prop-2-en-1-il]-L-treoninato de ciclopentila | 97% de pureza: m/z 543 [M+H] <sup>+</sup> |
| 48 | Exemplo 47 |  | ciclopentila | <i>N</i> -[(2 <i>E</i> )-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]fenil}prop-2-en-1-il]-L-treoninato de ciclopentila               | 98% de pureza: m/z 485 [M-H] <sup>+</sup> |

Exemplo 49 - *N*-[(2*E*)-3-{3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]fenil}prop-2-en-1-il]-L-leucinato de ciclopentila



Sintetizado através de um procedimento similar ao Exemplo 16 empregando Intermediário 10.

5 Pureza LCMS a 98%,  $m/z$  499,2  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 11,0 (1H, s), 7,7 (1H, s), 7,6 (1H, br s), 7,5 (1H, s), 7,3 (3H, m), 7,2 (1H, m), 6,9 (2H, br s), 6,5 (1H, d), 6,3 (1H, m), 5,0 (1H, m), 3,3 (1H, m), 3,2 (1H, m), 2,1 (1H, br s), 1,8 (2H, bm), 1,7-1,5 (7H, m), 1,4 (2H, m), 0,8 (6H, m).

#### Dados da RMN

10

| Número do Exemplo | Avaliação da RMN                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 9                 | $^1H$ RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ), $\delta$ : 11,0 (1H, s), 7,7 (1H, s), 7,7 (1H, br s), 7,4 (1H, s), 7,4-7,2 (7H, m), 7,1 (1H, d), 6,9 (2H, br s), 5,0 (1H, m), 4,2 (1H, d), 3,6 (2H, bd), 3,0 (1H, m), 1,8-1,3 (8H, m).                                                        |
| 10                | $^1H$ RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ), $\delta$ : 11,0 (1H, s), 7,7 (1H, s), 7,7 (1H, br s), 7,4 (1H, s), 7,4 (1H, d), 7,3 (1H, t), 7,3 (1H, br s), 7,1 (1H, d), 6,9 (2H, br s), 5,0 (1H, m), 3,8 (1H, d), 3,5 (1H, d), 2,8 (1H, m), 2,3 (1H, m), 1,9-1,4 (12H, m), 1,2-0,9 (5H, m). |
| 11                | $^1H$ RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ), $\delta$ : 11,0 (1H, s), 7,7 (1H, s), 7,7 (1H, br s), 7,4 (1H, s), 7,4 (1H, d), 7,3 (2H, m), 7,1 (1H, d), 6,9 (2H, br s), 5,0 (1H, m), 3,8 (1H, d), 3,6 (1H, d), 3,4 (2H, m), 3,2 (1H, br s), 1,8 (2H, m), 1,7-1,5 (6H, m), 1,0 (9H, s).      |
| 12                | $^1H$ RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ), $\delta$ : 11,0 (1H, s), 7,7 (1H, s), 7,7                                                                                                                                                                                                     |

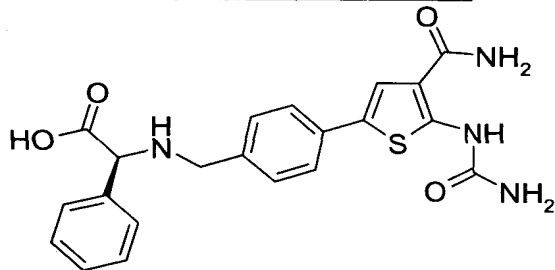
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | (1H, br s), 7,4 (1H, s), 7,4 (1H, d), 7,3 (2H, m), 7,1 (1H, d), 6,9 (2H, br s), 5,1 (1H, m), 4,8 (1H, br s), 3,8 (1H, d), 3,6 (3H, m), 3,2 (1H, br s), 1,8 (2H, m), 1,6-1,4 (6H, m).                                                                                                                                                    |
| 13 | <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ), δ: 11,0 (1H, s), 7,7 (1H, s), 7,7 (1H, br s), 7,4 (1H, s), 7,4 (1H, d), 7,3 (2H, m), 7,1 (1H, d), 6,9 (2H, br s), 5,0 (1H, m), 4,8 (1H, br s), 3,8 (2H, m), 3,6 (1H, d), 2,9 (1H, br s), 1,8 (2H, m), 1,6-1,4 (6H, m), 1,1 (3H, d).                                         |
| 14 | <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ), δ: 11,0 (1H, s), 7,7 (2H, s), 7,5 (1H, br s), 7,4 (1H, d, J = 7,8Hz), 7,3 (2H, m), 7,2 (1H, d, J = 7,3Hz), 7,0 (2H, br s), 3,8 (1H, d), 3,6 (1H, d), 3,0 (1H, t), 2,5 (2H, m), 1,8 (1H, septeto), 1,4 (9H, s), 1,4 (1H, m), 0,9 (3H, d, J = 6,6Hz), 0,8 (3H, d, J = 6,6Hz). |
| 15 | <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ), δ: 11,0 (1H, s), 7,7 (2H, br s), 7,4 (1H, s), 7,3 (1H, d), 7,2 (1H, t), 7,1 (1H, d), 6,9 (2H, br s), 5,0 (1H, m), 3,7 (1H, d), 3,5 (1H, d), 2,8 (1H, br s), 2,3 (1H, br s), 1,8 (3H, m), 1,6-1,4 (6H, m), 0,8 (6H, m).                                                      |
| 19 | <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ), δ: 11,0 (1H, s), 7,7 (1H, s), 7,6 (1H, br s), 7,3-7,2 (8H, m), 7,0 (1H, d), 7,0 (2H, br s), 5,0 (1H, m), 4,3 (1H, s), 2,8-2,6 (4H, m), 1,8-1,6 (2H, m), 1,6-1,2 (6H, m).                                                                                                    |
| 20 | <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ), δ: 11,0 (1H, s), 7,7 (1H, s), 7,7 (1H, br s), 7,3 (4H, m), 7,0 (1H, d), 6,9 (2H, br s), 5,0 (1H, m), 3,4 (1H, m), 3,3 (1H, m), 3,2 (1H, br s), 2,8 (1H, m), 2,6 (3H, m), 1,8 (1H, br s), 1,7 (2H, m), 1,6-1,4 (6H, m), 1,0 (9H, s).                                         |
| 21 | <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ), δ: 11,0 (1H, s), 7,7 (1H, s), 7,6 (1H, br s), 7,3 (4H, m), 7,0 (1H, d), 6,9 (2H, br s), 5,0 (1H, m), 3,8 (1H, m), 3,0 (1H, br s), 2,7 (1H, m), 2,6 (2H, m), 2,5 (1H, m), 1,8 (2H, m), 1,6-1,4 (6H, m), 1,1 (3H, d), 1,0 (9H, s).                                            |
| 30 | <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ), δ: 11,0 (1H, s), 7,7 (1H, s), 7,7 (1H, br s), 7,5 (1H, d), 7,3 (1H, d), 7,3 (2H, br s), 7,0 (2H, br s), 6,7 (1H, d), 6,1 (1H, m), 5,1 (1H, m), 3,4 (1H, m), 3,2 (2H, m), 3,0 (1H, br s), 2,3 (3H, s), 1,8 (2H, m), 1,6 (7H, m), 1,4 (2H, m), 0,9 (3H, d), 0,8 (3H, d).      |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 31 | <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ), δ: 11,0 (1H, s), 7,8 (1H, s), 7,7 (1H, br s), 7,6 (1H, m), 7,4 (2H, br s), 7,3 (1H, m), 7,0 (2H, br s), 6,6 (1H, d, J = 16,1 Hz), 6,4 (1H, m), 5,1 (1H, m), 3,4 (1H, m), 3,2 (2H, m), 2,2 (1H, br s), 1,8 (2H, m), 1,6 (7H, m), 1,4 (2H, m), 0,9 (3H, d), 0,8 (3H, d).  |
| 32 | <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ), δ: 11,0 (1H, s), 7,8 (1H, s), 7,7 (1H, d), 7,7 (1H, br s), 7,5 (1H, d), 7,4 (1H, dd), 7,4 (1H, br s), 7,0 (2H, br s), 6,8 (1H, d), 6,3 (1H, m), 5,1 (1H, m), 3,4 (1H, m), 3,2 (2H, m), 2,2 (1H, br s), 1,8 (2H, m), 1,6 (7H, m), 1,4 (2H, m), 0,9 (3H, d), 0,8 (3H, d). |
| 34 | <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ), δ: 11,1 (1H, s), 7,8 (1H, s), 7,8 (1H, br s), 7,6 (1H, m), 7,3 (3H, m), 7,0 (2H, br s), 6,5 (1H, d), 6,4 (1H, m), 5,1 (1H, m), 3,4 (1H, m), 3,2 (2H, m), 2,1 (1H, br s), 1,8 (2H, m), 1,6 (7H, m), 1,4 (2H, m), 0,9 (3H, d), 0,8 (3H, d).                               |
| 35 | <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ), δ: 11,0 (1H, s), 7,8 (1H, br s), 7,7 (1H, s), 7,5 (2H, m), 7,4 (1H, d), 7,3 (1H, br s), 7,0 (2H, br s), 6,5 (1H, d), 6,4 (1H, m), 5,1 (1H, m), 3,4 (1H, m), 3,2 (2H, m), 2,1 (1H, br s), 1,8 (2H, m), 1,6 (7H, m), 1,4 (2H, m), 0,9 (3H, d), 0,8 (3H, d).               |
| 36 | <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ), δ: 11,0 (1H, s), 7,9 (1H, s), 7,8 (1H, d), 7,8 (1H, s), 7,7 (1H, br s), 7,7 (1H, d), 7,4 (1H, br s), 7,0 (2H, br s), 6,7 (1H, d), 6,4 (1H, m), 5,1 (1H, m), 3,4 (1H, m), 3,2 (2H, m), 2,1 (1H, br s), 1,8 (2H, m), 1,6 (7H, m), 1,4 (2H, m), 0,9 (3H, d), 0,8 (3H, d).  |
| 37 | <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ), δ: 11,1 (1H, s), 7,9 (1H, s), 7,7 (1H, br s), 7,6 (1H, dd), 7,4 (1H, dd), 7,4 (1H, br s), 7,0 (2H, br s), 6,6 (1H, d), 6,5 (1H, m), 5,1 (1H, m), 3,4 (1H, m), 3,2 (2H, m), 2,1 (1H, br s), 1,8 (2H, m), 1,6 (7H, m), 1,4 (2H, m), 0,9 (3H, d), 0,8 (3H, d).             |
| 38 | <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ), δ: 11,0 (1H, s), 7,9 (1H, s), 7,6 (1H, br s), 7,4 (1H, br s), 7,2 (2H, m), 7,1 (1H, br s), 7,0 (1H, br s), 6,5 (2H, m), 5,1 (1H, m), 3,4 (1H, m), 3,2 (2H, m), 2,2 (1H, br                                                                                              |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | s), 1,8 (2H, m), 1,6 (7H, m), 1,4 (2H, m), 0,9 (3H, d), 0,8 (3H, d).                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 39 | <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ), δ: 11,0 (1H, s), 7,8 (1H, s), 7,7 (1H, br s), 7,7 (1H, d), 7,5 (1H, d), 7,3 (1H, s), 7,3 (1H, br s), 7,0 (2H, br s), 6,6 (1H, d), 6,5 (1H, m), 5,1 (1H, m), 3,4 (1H, m), 3,2 (2H, m), 2,2 (1H, br s), 1,8 (2H, m), 1,6 (7H, m), 1,4 (2H, m), 0,9 (3H, d), 0,8 (3H, d). |
| 40 | <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ), δ: 11,0 (1H, s), 7,7 (2H, br s), 7,3 (1H, br s), 7,2 (2H, s), 7,0 (2H, br s), 6,4 (1H, d), 5,7 (1H, m), 5,1 (1H, m), 3,4 (1H, m), 3,2 (2H, m), 2,3 (6H, s), 2,2 (1H, br s), 1,8 (2H, m), 1,6 (7H, m), 1,4 (2H, m), 0,9 (3H, d), 0,8 (3H, d).                           |
| 41 | <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ), δ: 11,0 (1H, s), 7,7 (1H, s), 7,7 (1H, br s), 7,5-7,3 (10H, m), 7,0 (2H, br s), 6,5 (1H, d), 6,3 (1H, m), 5,07 (1H, m), 4,3 (1H, m), 3,3 (2H, br s), 1,8-1,4 (8H, m).                                                                                                  |
| 43 | <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ), δ: 11,0 (1H, s), 7,7 (1H, s), 7,6 (1H, br s), 7,5 (2H, d), 7,4 (2H, d), 7,3 (1H, br s), 7,0 (2H, br s), 6,5 (1H, d), 6,3 (1H, m), 5,1 (1H, m), 3,5 (1H, m), 3,4 (1H, m), 3,3 (1H, m), 3,2 (2H, m), 1,8-1,50 (8H, m), 1,09 (9H, s).                                     |
| 44 | <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ), δ: 11,0 (1H, s), 7,8 (1H, s), 7,7 (1H, br s), 7,5 (2H, d), 7,4 (2H, d), 7,3 (1H, br s), 7,0 (2H, br s), 6,5 (1H, d), 6,3 (1H, m), 5,1 (1H, m), 3,2 (1H, m), 2,9 (2H, br s), 1,9-1,5 (13H, m), 1,2-0,9 (6H, m).                                                         |
| 45 | <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ), δ: 11,0 (1H, s), 7,3 (1H, s), 7,7 (1H, br s), 7,5 (2H, d), 7,4 (2H, d), 7,32 (1H, br s), 7,0 (2H, br s), 6,5 (1H, d), 6,2 (1H, m), 3,4 (1H, m), 3,2 (1H, m), 2,8 (1H, br s), 1,9 (1H, br s), 1,8-1,5 (10H, m), 1,4 (9H, s).                                            |
| 46 | <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ), δ: 11,0 (1H, s), 7,7 (1H, s), 7,6 (1H, br s), 7,5 (2H, d), 7,4 (2H, d), 7,3 (1H, br s), 7,0 (2H, br s), 6,5 (1H, d), 6,25 (1H, m), 5,1 (1H, m), 3,3 (1H, m), 3,2 (2H, m), 1,7 (1H, sep), 1,87-1,5 (8H, m), 1,4 (2H, m), 0,9 (3H, d), 0,8 (3H, d).                      |
| 47 | <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ), δ: 11,0 (1H, s), 7,7 (1H, s), 7,6 (1H, br s), 7,5 (2H, d), 7,4 (2H, d), 7,32 (1H, br s), 7,0 (2H, br s),                                                                                                                                                               |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | 6,5 (1H, d), 6,3 (1H, m), 5,1 (1H, m), 3,9 (1H, m), 3,3 (1H, m), 3,2 (1H, m), 3,1 (1H, br s), 1,8-1,5 (8H, m), 1,1 (3H, d), 1,09 (9H, s).                                                                                                                                                                     |
| 48 | <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ), δ: 11,0 (1H, s), 7,7 (1H, s), 7,6 (1H, br s), 7,5 (2H, d), 7,4 (2H, d), 7,3 (1H, br s), 7,0 (2H, br s), 6,5 (1H, d), 6,27 (1H, m), 5,1 (1H, m), 4,7 (1H, br s), 3,8 (1H, m), 3,4 (1H, m), 3,2 (1H, m), 3,0 (1H, m), 1,8-1,5 (8H, m), 1,1 (3H, d). |

Exemplo 50 Ácido (2S)-({4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]benzil}amino)(fenil)acético

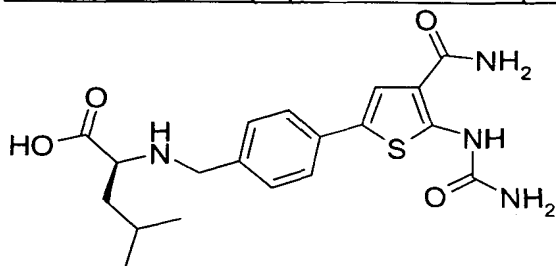


5 Pureza em LC/EM 96%, *m/z* 425 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ: 11,0 (1H, br s), 7,7 (1H, s), 7,6 (1H, br s), 7,5 (2H, m), 7,4-7,3 (8H, m), 6,9 (2H, m), 4,2 (1H, s), 3,7 (2H, q, J=13,9 e 6,6Hz).

A uma solução de (2S)-({4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]benzil}amino)(fenil)acetato de ciclopentila(Exemplo 1) (50 mg, 102 μmols) em tetra-hidrofurano (1 mL) foi adicionado 1,0M de LiOH aquoso  
 10 (0,508 mL, 508 μmols). A reação foi agitada a uma temperatura de banho de óleo de 40°C. Após 4 horas LCMS indicou que a reação estava 90% completa. O aquecimento foi removido e a reação deixada agitar a temperatura ambiente por toda noite. O solvente foi removido *in vacuo* e ao resíduo foi adicionada água (2 mL). 5 gotas de ácido acético foram adicionadas à solução  
 15 e o sólido precipitou. O sólido foi coletado por filtração e lavado sequencialmente com água, etanol e éter dietílico antes da secagem sob pressão reduzida (26 mg, 60%).

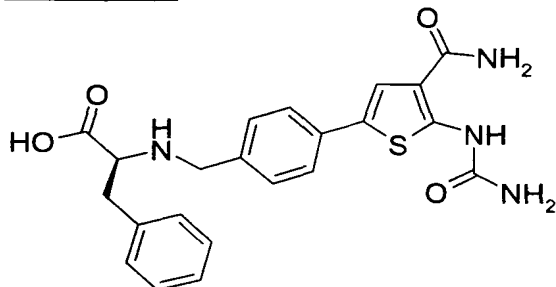
Os exemplos que se seguem foram preparados de modo similar ao Exemplo 50. Quando necessário, os compostos foram purificados por  
 20 HPLC de preparação para obter uma boa pureza.

Exemplo 51 - N-{4-[4-Carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]benzil}-L-leucina



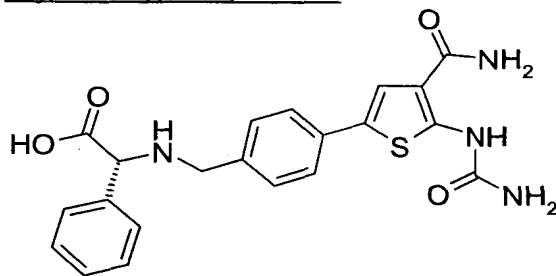
A partir do Exemplo 2. Pureza em LC/EM 99%, m/z 405 [M+H]<sup>+</sup>.

Exemplo 52 - N-{4-[4-Carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]benzil}-L-fenilalanina



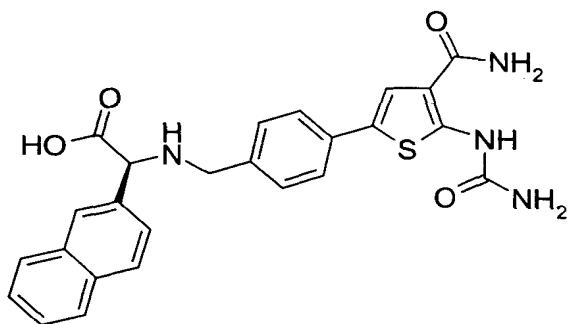
A partir do Exemplo 3. Pureza em LC/EM 98%, m/z 439 [M+H]<sup>+</sup>.

Exemplo 53 - Ácido (2R)-({4-[4-Carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]benzil}amino)(fenil)acético



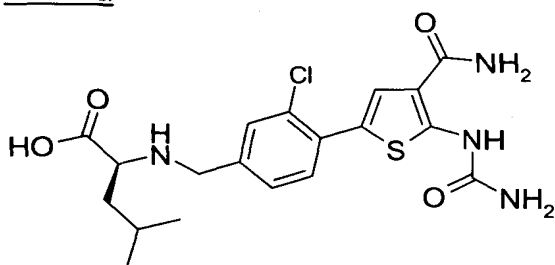
A partir do Exemplo 4. Pureza em LC/EM 95%, m/z 425 [M+H]<sup>+</sup>.

Exemplo 54 - Ácido (2S)-({4-[4-Carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]benzil}amino)(2-naftil)acético



A partir do Exemplo 5. Pureza em LC/EM 98%, m/z 475 [M+H]<sup>+</sup>.

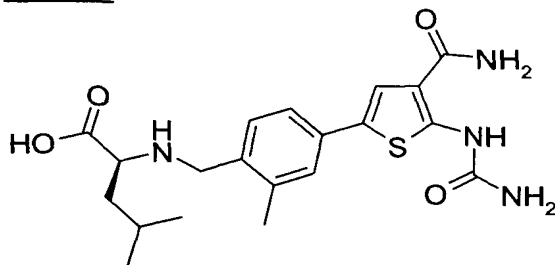
Exemplo 55 - N-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]-3-clorobenzil}-L-leucina



5

A partir do Exemplo 6. Pureza em LC/EM 98%, m/z 508 [M+H]<sup>+</sup>.

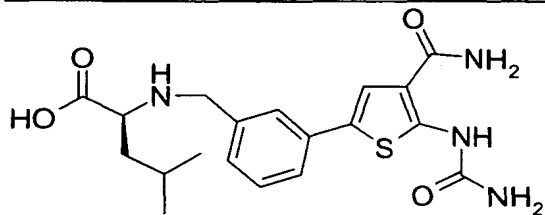
Exemplo 56 - N-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]-2-metilbenzil}-L-leucina



10

A partir do Exemplo 7. Pureza LCMS a 92 %, m/z 417 [M-H]<sup>+</sup>.

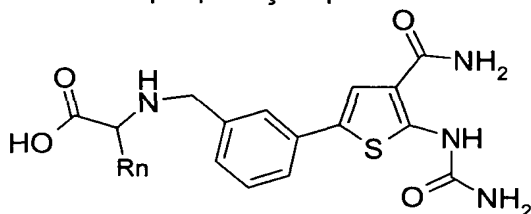
Exemplo 57 - N-{3-[4-Carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]benzil}-L-leucina



A partir do Exemplo 8. Pureza em LC/EM 98%, m/z 405 [M+H]<sup>+</sup>.

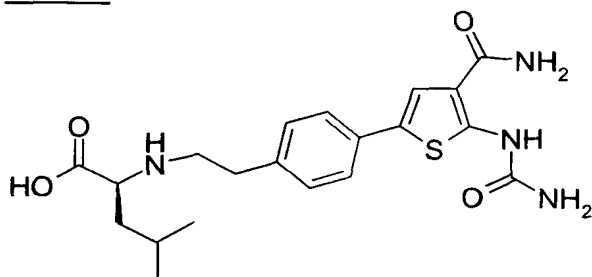
Os exemplos que se seguem foram preparados de modo similar  
15 ao Exemplo 50. Quando necessário, os compostos foram purificados por

HPLC de preparação para obter uma boa pureza.



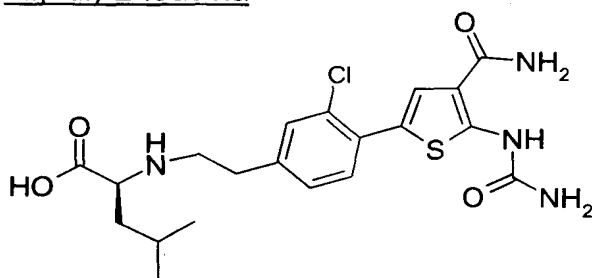
| Número do Exemplo | Exemplo usado | R <sub>n</sub> | Denominação                                                                               | Pureza em LCMS                             |
|-------------------|---------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| 58                | 9             |                | Ácido (2S)-({3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tie-nil]benzil}amino)(fenil)acético      | 96% de pureza: m/z 425 [M+H] <sup>+</sup>  |
| 59                | 10            |                | Ácido (2S)-({3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tie-nil]benzil}amino)(ciclohexil)acético | 94% de pureza: m/z 431 [M+H] <sup>+</sup>  |
| 60                | 11            |                | O-terc-butil-N-{3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]benzil}-L-serina             | 100% de pureza: m/z 435 [M+H] <sup>+</sup> |
| 61                | 13            |                | N-{3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]benzil}-L-treonina                        | 97% de pureza: m/z 393 [M+H] <sup>+</sup>  |
| 62                | 15            |                | N-{3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]benzil}-L-valina de ciclopentila          | 91% de pureza: m/z 391 [M+H] <sup>+</sup>  |

Exemplo 63 - N-(2-{4-[4-Carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]fenil}etil)-L-leucina



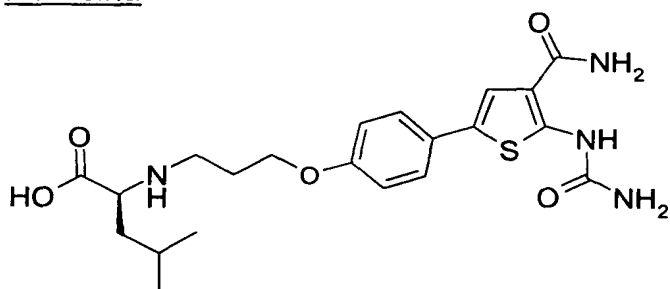
5 A partir do Exemplo 16. Pureza em LC/EM 96%, m/z 487 [M+H]<sup>+</sup>.

Exemplo 64 - N-(2-{4-[4-Carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]-3-clorofenil}etil)-L-leucina



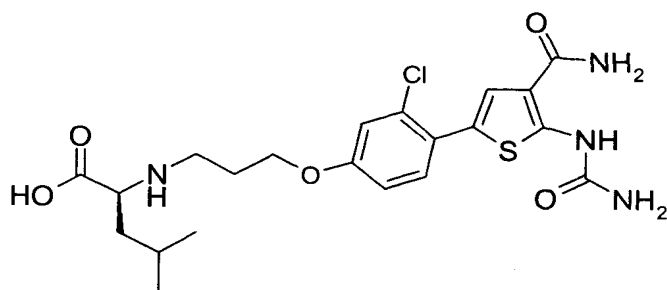
A partir do Exemplo 17. Pureza em LC/EM 98%, m/z 522 [M+H]<sup>+</sup>.

10 Exemplo 65 - N-(3-{4-[4-Carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]fenóxi}propil)-L-leucina



A partir do Exemplo 25. Pureza em LC/EM A 100%, m/z 517 [M+H]<sup>+</sup>.

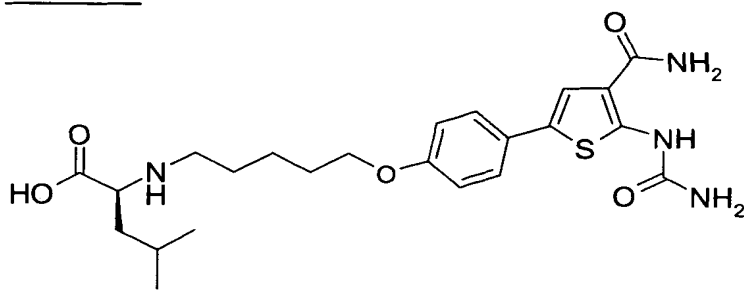
15 Exemplo 66 - N-(3-{4-[4-Carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]-3-clorofenóxi}propil)-L-leucina



A partir do Exemplo 26. Pureza em LC/EM a 100%,  $m/z$  552  $[M+H]^+$ .

Exemplo 67 - N-(5-{4-[4-Carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]fenóxi}pentil)-

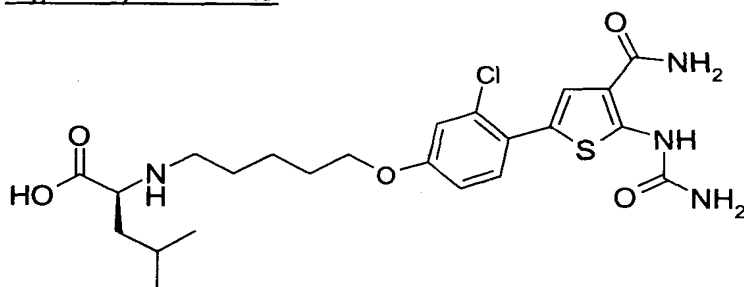
5 L-leucina



A partir do Exemplo 27. Pureza em LC/EM A 100%,  $m/z$  545  $[M+H]^+$ .

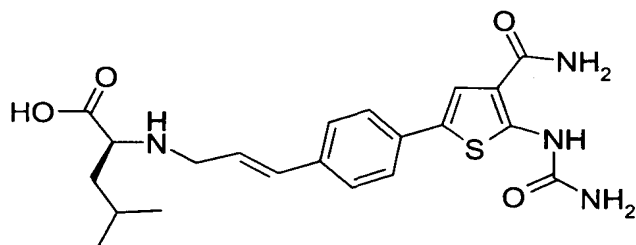
Exemplo 68 - N-(5-{4-[4-Carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]-3-clorofenó-

10 xi}pentil)-L-leucina



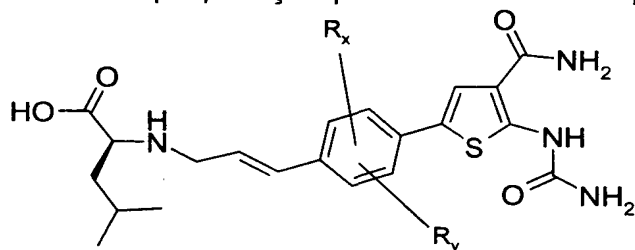
A partir do Exemplo 28. Pureza em LC/EM 98%,  $m/z$  580  $[M+H]^+$ .

Exemplo 69 - N-[(2E)-3-{4-[4-Carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]fe-  
nil}prop-2-en-1-il]-L-leucina



A partir do Exemplo 29. Pureza LCMS a 100 %, m/z 431,0 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ: 11,0 (1H, s), 7,7 (1H, s), 7,6 (1H, br s), 7,5 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,4 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,3 (1H, br s), 7,0 (2H, br s), 6,6 (1H, d, J = 16,1 Hz), 6,2 (1H, m), 3,5 (1H, m), 3,3 (2H, m), 1,8 (1H, m), 1,4 (2H, m), 0,8 (6H, m).

Os exemplos que se seguem foram preparados de modo similar ao Exemplo 50. Quando necessário, os compostos foram purificados por HPLC de preparação para obter uma boa pureza.



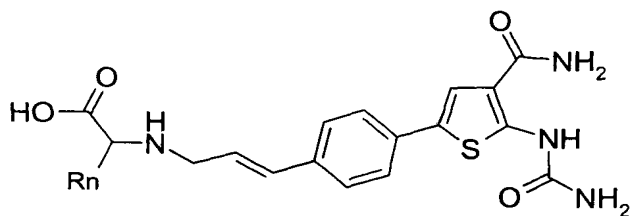
10

| Número do Exemplo | Exemplo usado | R <sub>x</sub> | R <sub>y</sub> | Denominação                                                                                                      | Pureza em LCMS                            |
|-------------------|---------------|----------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 70                | 30            | 2-metila       | H              | <i>N</i> -[(2 <i>E</i> )-3-{4-[4-carbamoyl-5-(carbamoylamino)tiofen-2-il]-2-metilfenil}prop-2-en-1-il]-L-leucina | 93% de pureza: m/z 445 [M+H] <sup>+</sup> |
| 71                | 31            | 2-flúor        | H              | <i>N</i> -[(2 <i>E</i> )-3-{4-[4-carbamoyl-5-(carbamoylamino)tiofen-2-il]-2-flúorfenil}prop-2-en-1-il]-L-leucina | 98% de pureza: m/z 449 [M+H] <sup>+</sup> |

|    |    |                   |   |                                                                                                                            |                                                 |
|----|----|-------------------|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
|    |    |                   |   | il]-L-leucina                                                                                                              |                                                 |
| 72 | 32 | 2-cloro           | H | <i>N</i> -[(2 <i>E</i> )-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]-2-clorofenil}prop-2-en-1-il]-L-leucina           | 91% de pureza:<br>m/z 466<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 73 | 33 | 3-metila          | H | <i>N</i> -[(2 <i>E</i> )-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]-3-metilfenil}prop-2-en-1-il]-L-leucina           | 98% de pureza:<br>m/z 445<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 74 | 34 | 3-flúor           | H | <i>N</i> -[(2 <i>E</i> )-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]-3-flúorfenil}prop-2-en-1-il]-L-leucina           | 91% de pureza:<br>m/z 449<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 75 | 35 | 3-cloro           | H | <i>N</i> -[(2 <i>E</i> )-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]-3-clorofenil}prop-2-en-1-il]-L-leucina           | 95% de pureza:<br>m/z 466<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 76 | 36 | 2-CF <sub>3</sub> | H | <i>N</i> -[(2 <i>E</i> )-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]-2-(trifluormetil)fenil}prop-2-en-1-il]-L-leucina | 95% de pureza:<br>m/z 499<br>[M+H] <sup>+</sup> |

|    |    |                   |          |                                                                                                                                      |                                                 |
|----|----|-------------------|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| 77 | 37 | 2-flúor           | 5-flúor  | <i>N</i> -[(2 <i>E</i> )-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]-2,5-difluorfenil}prop-2-en-1-il]-L-leucina                 | 90% de pureza:<br>m/z 467<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 78 | 38 | 2-flúor           | 6-flúor  | <i>N</i> -[(2 <i>E</i> )-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]-2,6-difluorfenil}prop-2-en-1-il]-L-leucina                 | 93% de pureza:<br>m/z 467<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 79 | 39 | 3-CF <sub>3</sub> | H        | <i>N</i> -[(2 <i>E</i> )-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]-3-(trifluormetil)fenil}prop-2-en-1-il]-L-leucina           | 96% de pureza:<br>m/z 499<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 80 | 40 | 2-metila          | 6-metila | <i>N</i> -[(2 <i>E</i> )-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]-2,6-dimetilfenil}prop-2-en-1-il]-L-leucina de ciclopentila | 88% de pureza:<br>m/z 459<br>[M+H] <sup>+</sup> |

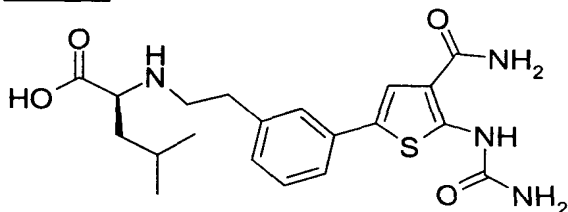
Os exemplos que se seguem foram preparados de modo similar ao Exemplo 50. Quando necessário, os compostos foram purificados por HPLC de preparação para obter boa pureza.



| Número do Exemplo | Exemplo usado | R <sub>n</sub> | Denominação                                                                                                           | Pureza em LCMS                                  |
|-------------------|---------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| 81                | 41            |                | Ácido (2S)-{[(2E)-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]fenil}prop-2-en-1-il]amino}(fenil)acético             | 90% de pureza:<br>m/z 451<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 82                | 43            |                | O-terc-butil-N-[(2E)-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]fenil}prop-2-en-1-il]-L-serina                   | 98% de pureza:<br>m/z 461<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 83                | 44            |                | Ácido (2S)-{[(2E)-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]fenil}prop-2-en-1-il]amino}(ciclo-hexil)etanóico    | 96% de pureza:<br>m/z 456<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 84                | 46            |                | N-[(2E)-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]fenil}prop-2-en-1-il]-D-leucina                                 | 99% de pureza:<br>m/z 431<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 85                | 47            |                | O-terc-butil-N-[(2E)-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]fenil}prop-2-en-1-il]-L-treonina de ciclopentila | 80% de pureza:<br>m/z 475<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 86                | 48            |                | N-[(2E)-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-                                                                 | 98% de pureza:                                  |

|  |  |  |                                                     |                               |
|--|--|--|-----------------------------------------------------|-------------------------------|
|  |  |  | il]fenil}prop-2-en-1-il]-L-treonina de ciclopentila | m/z 419<br>[M-H] <sup>+</sup> |
|--|--|--|-----------------------------------------------------|-------------------------------|

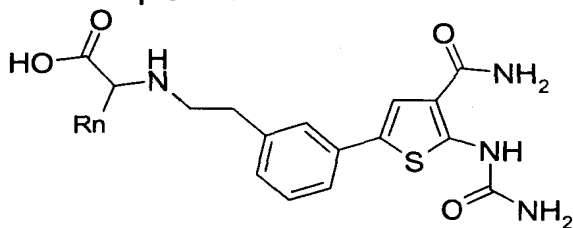
Exemplo 87 - N-(2-{3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]fenil}etil)-L-leucina



A partir do Exemplo 18. Pureza LCMS a 98 %, m/z 417 [M-H]<sup>+</sup>.

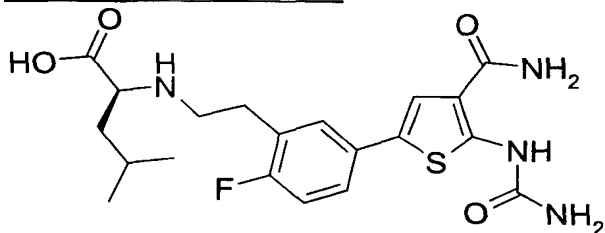
5

Os exemplos que se seguem foram sintetizados de modo similar ao Exemplo 87.



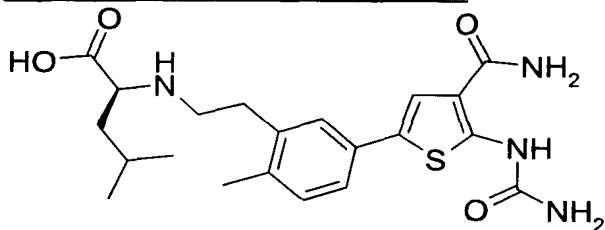
| Número do Exemplo | Exemplo usado | R <sub>n</sub> | Denominação                                                                                                | Pureza em LCMS                            |
|-------------------|---------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 88                | 19            |                | Ácido (2S)-[(2-{3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]fenil}etil)amino](fenil)acético de ciclopentila | 99% de pureza: m/z 437 [M-H] <sup>+</sup> |
| 89                | 20            |                | O-terc-butil-N-(2-{3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]fenil}etil)-L-serina de ciclopentila         | 91% de pureza: m/z 449 [M+H] <sup>+</sup> |

Exemplo 90 - N-(2-{5-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]-2-flúorfenil}etil)-L-leucina



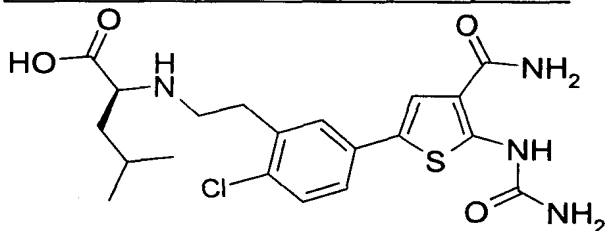
A partir do Exemplo 22. Pureza LCMS a 97 %, m/z 435 [M-H]<sup>+</sup>.

5 Exemplo 91 - N-(2-{5-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]-2-metilfenil}etil)-L-leucina de ciclopentila



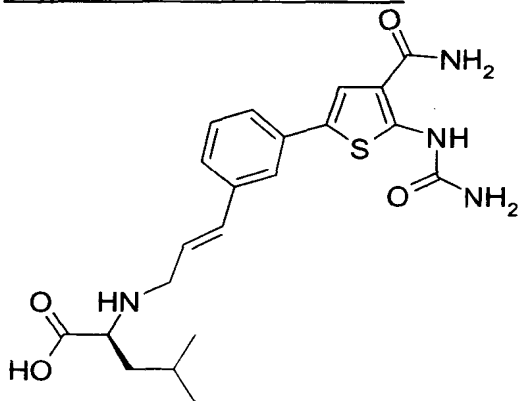
A partir do Exemplo 23. Pureza LCMS a 98 %, m/z 431 [M-H]<sup>+</sup>.

10 Exemplo 92 - N-(2-{5-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]-2-clorofenil}etil)-L-leucina de ciclopentila



A partir do Exemplo 24. Pureza LCMS a 97 %, m/z 451 [M-H]<sup>+</sup>.

Exemplo 93 - N-[(2E)-3-{3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]fenil}prop-2-en-1-il]-L-leucina



A partir do Exemplo 49. Pureza em LC/EM 90%, m/z 431 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Medição da Atividade Biológica

##### Ensaio da Enzima IKK $\beta$

A capacidade dos compostos de inibir a atividade da IKK $\beta$  cina-  
se foi medida em um ensaio realizado pela Invitrogen (Paisley, Reino Uni-  
do). O ensaio bioquímico Z'-LYTE™ emprega um formato de enzima aco-  
plado, com base em fluorescência e se baseia na sensibilidade diferencial  
dos peptídeos fosforilados e não fosforilados em relação à clivagem proteolí-  
tica. O substrato do peptídeo é rotulado com dois fluorforos, um em cada  
extremidade que constituem um par FRET. Na reação primária a cinase  
transfere o gama-fosfato de ATP para um resíduo de serina ou treonina sim-  
ples em um Fret-peptídeo sintético. Na reação secundária, uma protease  
específica do sítio reconhece e cliva FRET-peptídeos não fosforilados. A  
fosforilação dos FRET-peptídeos suprime a clivagem pelo Reagente de De-  
senvolvimento. A clivagem interrompe FRET entre o doador (isto é, coumari-  
na) e os fluorforos receptores (isto é, fluoresceína) no FRET- peptídeo, con-  
siderando-se que os FRET-peptídeos fosforilados não clivados mantêm  
FRET. Um método radiométrico, que calcula a razão (a Razão de Emissão)  
de emissão do doador para a emissão do receptor após excitação do fluorfo-  
ro do doador em 400 nm é empregada para quantificar o progresso da rea-  
ção.

A Reação de Cinase de 10  $\mu$ L final consiste em 0,9-8,0 ng de  
IKKBK (IKK $\beta$ ), 2  $\mu$ M de Peptídeo Ser/Thr 05 e ATP em 50 mM de HEPES pH  
7,5, 0,01% de BRIJ-35, 10 mM de MgCl<sub>2</sub>, 1 mM de EGTA. O ensaio é reali-  
zado em uma concentração de ATP em ou próxima ao Km. Após a incuba-  
ção da Reação de Cinase por 60 minutos a temperatura ambiente, 5  $\mu$ L de  
uma diluição a 1:128 do Reagente de Desenvolvimento são adicionados. A  
placa de ensaio é incubada por mais de 60 minutos a temperatura ambiente  
e lida em um leitor de placa fluorescente.

Os pontos de dados em duplicata são gerados de uma série de  
diluições a 1/3 log em uma solução mestra do composto de teste em DMSO.  
Nove etapas de diluição são realizadas em uma concentração superior de 10

$\mu\text{M}$  e um nulo "sem composto" é incluído. Os dados são coletados e analisados empregando software *XLfit* da IDBS. A curva de resposta de dose é ajustada ao número do modelo 205 (modelo de resposta de dose sigmóide). A partir da curva gerada, a concentração fornecendo 50% de inibição é determinada e reportada.

#### Estímulo LPS das células THP-1

Células THP-1 foram colocadas em placas em 100  $\mu\text{L}$  a uma densidade de  $4 \times 10^4$  células/poço em placas tratadas com cultura de tecido de 96 poços na parte inferior V e incubadas a  $37^\circ\text{C}$  em  $\text{CO}_2$  a 5% por 16 horas. Duas horas após a adição do inibidor em 100  $\mu\text{L}$  de meio de cultura de tecido, as células foram estimuladas com LPS (cepa *E coli* 005:B5, Sigma) a uma concentração final de 1  $\mu\text{g/mL}$  e incubadas a  $37^\circ\text{C}$  em  $\text{CO}_2$  a 5% por 6 horas. Os níveis de  $\text{TNF-}\alpha$  foram medidos dos sobrenadantes isentos de célula por ELISA de intercalação (R&D Systems #QTA00B)

#### Estimulação de LPS do sangue humano integral

Amostras de sangue foram colhidas por punção venosa empregando recipientes a vácuo heparinizados (Becton Dickinson) e diluídos em um volume igual de meios de cultura de tecido RPMI1640 (Sigma). 100  $\mu\text{L}$  foram colocados em placa em placas tratadas com cultura de tecido de 96 poços com fundo em V. Duas horas após a adição do inibidor em 100  $\mu\text{L}$  de meio RPMI1640, o sangue foi estimulado com LPS (cepa *E coli* 005:B5, Sigma) a uma concentração final de 100  $\text{ng/mL}$  e incubado a  $37^\circ\text{C}$  em  $\text{CO}_2$  a 5% por 6 horas. Os níveis de  $\text{TNF-}\alpha$  foram medidos dos sobrenadantes isentos de célula por ELISA de intercalação (R&D Systems #QTA00B).

Valores  $\text{IC}_{50}$  foram alocados a uma das três faixas como se segue:

Faixa A:  $\text{IC}_{50} < 1000\text{nM}$

Faixa B:  $1000\text{nM} < \text{IC}_{50} < 5000\text{nM}$

Faixa C:  $\text{IC}_{50} > 5000\text{nM}$

NT = não testado

#### Tabela de Resultados

| Número do Exemplo | Atividade do inibidor versus IKK $\beta$ | Atividade do inibidor versus distribuição de THP-1 TNF $\alpha$ | Atividade do inibidor versus distribuição de TNF $\alpha$ de sangue humano |
|-------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| 1                 | B                                        | B                                                               | B                                                                          |
| 2                 | A                                        | C                                                               | B                                                                          |
| 3                 | C                                        | C                                                               | NT                                                                         |
| 4                 | A                                        | C                                                               | B                                                                          |
| 5                 | C                                        | C                                                               | NT                                                                         |
| 6                 | A                                        | C                                                               | NT                                                                         |
| 7                 | A                                        | B                                                               | NT                                                                         |
| 8                 | A                                        | A                                                               | B                                                                          |
| 9                 | A                                        | A                                                               | B                                                                          |
| 10                | B                                        | A                                                               | B                                                                          |
| 11                | A                                        | B                                                               | B                                                                          |
| 12                | A                                        | NT                                                              | A                                                                          |
| 13                | A                                        | A                                                               | A                                                                          |
| 14                | A                                        | A                                                               | B                                                                          |
| 15                | NT                                       | NT                                                              | B                                                                          |
| 16                | B                                        | B                                                               | NT                                                                         |
| 17                | B                                        | C                                                               | NT                                                                         |
| 18                | B                                        | A                                                               | B                                                                          |
| 19                | A                                        | A                                                               | A                                                                          |
| 20                | NT                                       | NT                                                              | B                                                                          |
| 21                | NT                                       | NT                                                              | C                                                                          |
| 22                | B                                        | B                                                               | B                                                                          |
| 23                | NT                                       | NT                                                              | C                                                                          |
| 24                | NT                                       | NT                                                              | C                                                                          |
| 25                | B                                        | B                                                               | NT                                                                         |
| 26                | B                                        | B                                                               | NT                                                                         |

|    |    |    |    |
|----|----|----|----|
| 27 | A  | B  | NT |
| 28 | C  | B  | NT |
| 29 | A  | A  | A  |
| 30 | B  | B  | NT |
| 31 | B  | B  | B  |
| 32 | B  | A  | B  |
| 33 | C  | A  | B  |
| 34 | A  | B  | NT |
| 35 | B  | B  | NT |
| 36 | B  | C  | NT |
| 37 | B  | B  | NT |
| 38 | C  | NT | B  |
| 39 | C  | NT | B  |
| 40 | NT | NT | NT |
| 41 | A  | B  | B  |
| 42 | A  | B  | C  |
| 43 | A  | NT | B  |
| 44 | A  | NT | C  |
| 45 | A  | NT | C  |
| 46 | A  | NT | B  |
| 47 | NT | NT | C  |
| 48 | NT | NT | B  |
| 49 | A  | A  | A  |
| 50 | A  | NT | NT |
| 51 | A  | NT | NT |
| 52 | A  | NT | NT |
| 53 | A  | NT | NT |
| 54 | A  | NT | NT |
| 55 | A  | NT | NT |
| 56 | A  | NT | NT |
| 57 | A  | NT | NT |

|    |    |    |    |
|----|----|----|----|
| 58 | A  | NT | NT |
| 59 | A  | NT | NT |
| 60 | A  | NT | NT |
| 61 | A  | NT | NT |
| 62 | NT | NT | NT |
| 63 | A  | NT | NT |
| 64 | A  | NT | NT |
| 65 | A  | NT | NT |
| 66 | A  | NT | NT |
| 67 | A  | NT | NT |
| 68 | A  | NT | NT |
| 69 | A  | NT | NT |
| 70 | A  | NT | NT |
| 71 | A  | NT | NT |
| 72 | A  | NT | NT |
| 73 | A  | NT | NT |
| 74 | A  | NT | NT |
| 75 | A  | NT | NT |
| 76 | A  | NT | NT |
| 77 | A  | NT | NT |
| 78 | A  | NT | NT |
| 79 | B  | NT | NT |
| 80 | A  | NT | NT |
| 81 | A  | NT | NT |
| 82 | A  | NT | NT |
| 83 | A  | NT | NT |
| 84 | A  | NT | NT |
| 85 | NT | NT | NT |
| 86 | NT | NT | NT |
| 87 | A  | NT | NT |
| 88 | A  | NT | NT |

|    |    |    |    |
|----|----|----|----|
| 89 | NT | NT | NT |
| 90 | A  | NT | NT |
| 91 | NT | NT | NT |
| 92 | NT | NT | NT |
| 93 | A  | NT | NT |

#### Ensaio de Carboxilesterase de Célula Rompida

Qualquer dado composto da presente invenção em que  $R_1$  é um grupo éster pode ser testado para determinar se satisfaz o requisito de ser hidrolisado por esterases intracelulares, por teste no ensaio que se segue.

#### 5 *Preparação do extrato de célula*

Células tumorais U937 ou HCT 116 ( $\sim 10^9$ ) foram lavadas em 4 volumes de Dulbeccos PBS ( $\sim 1$  litro) e esferonizadas a 525 g por 10 minutos a  $4^\circ\text{C}$ . Isto foi repetido duas vezes e a esfera de célula final foi ressuspensa em 35 mL de tampão de homogeneização frio (Trizma a 10 mM, NaCl a 130 mM,  $\text{CaCl}_2$  a 0,5 mM, pH 7,0 a  $25^\circ\text{C}$ ). Os homogenatos foram preparados por cavitação do hidrogênio (4,82 MPa Poe 50 minutos a  $4^\circ\text{C}$ ). O homogenato foi mantido em gelo e suplementado com coquetel de inibidores em concentrações finais de:

Leupeptina 1  $\mu\text{M}$

15 Aprotinina 0,1  $\mu\text{M}$

E64 8  $\mu\text{M}$

Pepstatina 1,5  $\mu\text{M}$

Bestatina 162  $\mu\text{M}$

Quimostatina 33  $\mu\text{M}$

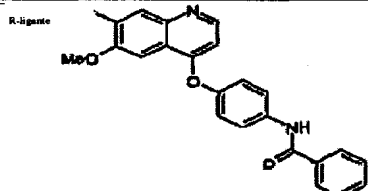
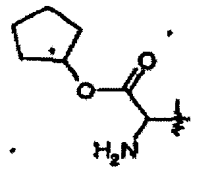
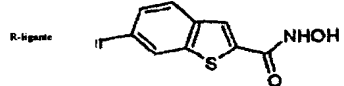
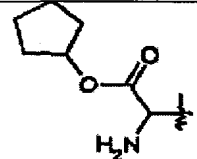
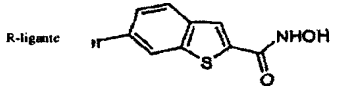
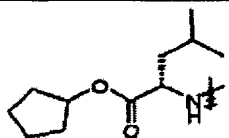
20 Após clarificação do homogenato celular por centrifugação a 525 g por 10 minutos, o sobrenadante resultante foi usado como uma fonte de atividade de esterase e foi armazenado a  $-80^\circ\text{C}$  até ser necessário.

#### *Medição de Clivagem do Éster*

25 A hidrólise dos ésteres nos ácidos carboxílicos correspondentes pode ser medida usando um extrato celular, preparado como acima. Para isto, extrato celular ( $\sim 30$   $\mu\text{g}$ /volume de ensaio total de 0,5 mL) foi incubado a  $37^\circ\text{C}$  em um tampão Tris-HCl 25 mM, 125 mM de NaCl, pH 7,5 a  $25^\circ\text{C}$ . No

tempo zero o éster (substrato) foi então adicionado a uma concentração final de 2,5  $\mu\text{M}$  e as amostras foram incubadas a 37°C pelo tempo apropriado (geralmente 0 ou 80 minutos). As reações foram paradas por adição de volumes de 3 vezes acetonitrila. Para amostras de tempo zero, a acetonitrila foi adicionada antes do composto de éster. Após centrifugação a 12.000 g por 5 minutos, as amostras foram analisadas quanto ao éster e seu ácido carboxílico a temperatura ambiente por LCMS(Sciex API 3000, HP1100 bomba binária, CTC PAL). A cromatografia se baseou em uma coluna AcCn (75 x 2,1 mm) e uma fase móvel de acetonitrila a 5-95% em água/ácido fórmico a 0,1%.

A tabela 1 apresenta os dados mostrando que vários motivos de éster aminoácido, conjugados aos vários inibidores de enzima intracelular por várias químicas de ligante diferentes são todos hidrolisados por carboxi-esterases intracelulares nos ácidos correspondentes.

| Estrutura do conjugado do éster de aminoácido                                       | R                                                                                    | ligante                             | razão de taxa de hidrólise das células U937(pg/mL /minuto) | preparação do conjugado do éster amino |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
|  |  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O- | 100-1000                                                   | WO2006117552                           |
|  |  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O- | 1000-50000                                                 | WO2006117548                           |
|  |  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O- | >50000                                                     | WO2006117567                           |

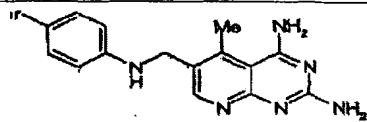
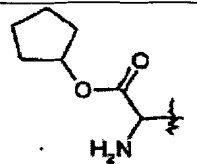
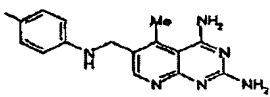
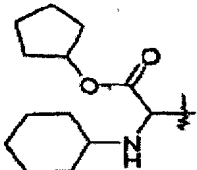
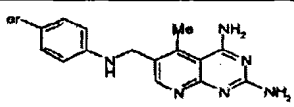
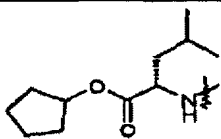
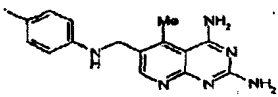
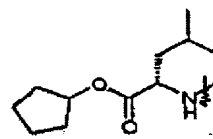
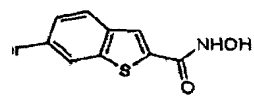
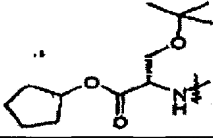
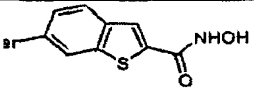
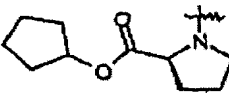
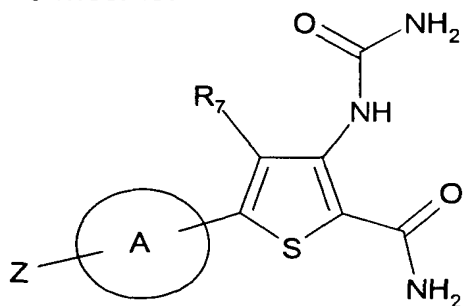
|           |                                                                                     |                                                                                      |                                                                                       |            |              |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------|
| R-ligante |    |    | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-                                                   | >50000     | WO2006117567 |
| R-ligante |    |    | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-                                                   | 1000-50000 | WO2006117567 |
| R-ligante |    |    | -CH <sub>2</sub> -                                                                    | 1000-50000 | WO2006117567 |
| R-ligante |    |    | -CO-                                                                                  | >50000     | WO2006117567 |
| R-ligante |   |   |   | >50000     | WO2006117549 |
| R-ligante |  |  |  | >50000     | WO2006117549 |

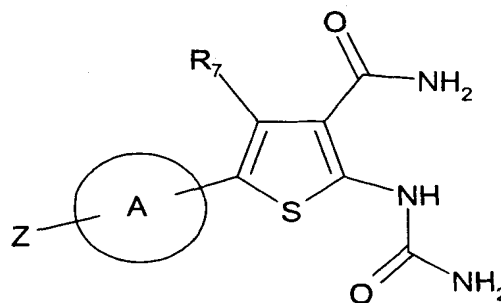
Tabela 1

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula (IA) ou (IB), ou um sal, N-óxido, hidrato ou solvato do mesmo:



(IA)



(IB)

5 em que:

R<sub>7</sub> é hidrogênio ou (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila opcionalmente substituída;

o anel A é um anel arila ou heteroarila opcionalmente substituído de 5-13 átomos de anel;

Z é (a) um radical da fórmula R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>CHNH-Y-L<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>- em que:

10 R<sub>1</sub> é um grupo ácido carboxílico (-COOH), ou um grupo éster que é hidrolisável por uma ou mais enzimas esterase intracelular em um grupo ácido carboxílico;

R<sub>2</sub> é a cadeia lateral de um alfa aminoácido natural ou sintético;

Y é uma ligação, -C(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>-, -C(=O)O-, -C(=O)NR<sub>3</sub>-, -C(=S)-NR<sub>3</sub>-,  
15 C(=NH)-NR<sub>3</sub> ou -S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>- em que R<sub>3</sub> é hidrogênio ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila opcionalmente substituída;

L<sup>1</sup> é um radical divalente da fórmula -(Alk<sup>1</sup>)<sub>m</sub>(Q)<sub>n</sub>(Alk<sup>2</sup>)<sub>p</sub>- em que

m, n e p são independentemente 0 ou 1,

Q é (i) um radical carbocíclico ou heterocíclico mono ou bicíclico divalente  
20 opcionalmente substituído possuindo 5 - 13 elementos de anel ou (ii), no caso em que p é 0, um radical divalente da fórmula -Q<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>- em que X<sup>2</sup> é -O-, -S- ou NR<sup>A</sup>- em que R<sup>A</sup> é hidrogênio ou C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquila opcionalmente substituída, e Q<sup>1</sup> é um radical carbocíclico ou heterocíclico mono ou bicíclico divalente opcionalmente substituído possuindo 5 - 13 elementos de anel,

25 Alk<sup>1</sup> e Alk<sup>2</sup> representam independente e opcionalmente radicais C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cicloalquila divalentes substituídos, ou radicais C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alqueno, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquênile-

no, ou C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquilileno opcionalmente substituídos, lineares ou ramificados, que podem conter opcionalmente ou terminar em uma ligação éter (-O-), tioéter (-S-) ou amino (-NR<sup>A</sup>-) em que R<sup>A</sup> é hidrogênio ou C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquila opcionalmente substituída;

- 5 X<sup>1</sup> é uma ligação, -C(=O)-; ou -S(=O)<sub>2</sub>-; -NR<sub>4</sub>C(=O)-, -C(=O)NR<sub>4</sub>-, -NR<sub>4</sub>C(=O)-NR<sub>5</sub>-, -NR<sub>4</sub>S(=O)<sub>2</sub>-, ou -S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>- em que R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> são independentemente hidrogênio ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila opcionalmente substituída; e z é 0 ou 1.

- 10 2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R<sub>7</sub> é hidrogênio.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2, em que o anel A é 1,4-fenileno ou 1,3-fenileno opcionalmente substituído.

- 15 4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que os substituintes opcionais no anel A são selecionados de flúor, cloro, metila e trifluorometila.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que R<sub>1</sub> é um grupo éster da fórmula -(C=O)OR<sub>14</sub> em que R<sub>14</sub> é R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>R<sub>10</sub>C- em que:

- 20 (i) R<sub>8</sub> é hidrogênio ou (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquil-(Z<sup>1</sup>)<sub>a</sub>-[(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquila]<sub>b</sub>- ou (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alquenil-(Z<sup>1</sup>)<sub>a</sub>-[(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquila]<sub>b</sub>- opcionalmente substituído, em que a e b são independentemente 0 ou 1 e Z<sup>1</sup> é -O-, -S-, ou -NR<sub>11</sub>- em que R<sub>11</sub> é hidrogênio ou (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquila; e R<sub>9</sub> e R<sub>10</sub> são independentemente hidrogênio ou (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquil-;

- 25 (ii) R<sub>8</sub> é hidrogênio ou R<sub>12</sub>R<sub>13</sub>N-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquil- opcionalmente substituído em que R<sub>12</sub> é hidrogênio ou (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquila e R<sub>13</sub> é hidrogênio ou (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquila; ou R<sub>12</sub> e R<sub>13</sub> em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados formam um anel heterocíclico monocíclico, opcionalmente substituído de 5- ou 6- átomos de anel ou sistema de anel heterocíclico bicíclico de 8 a 10 átomos no anel, e R<sub>9</sub> e R<sub>10</sub> são independentemente hidrogênio ou (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquil-; ou
- 30 (iii) R<sub>8</sub> e R<sub>9</sub> tomados em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão anexados formam um anel carbocíclico monocíclico opcionalmente substituído

ido de 3 a 7 átomos no anel ou sistema de anel carbocíclico bicíclico de 8 a 10 átomos no anel e  $R_{10}$  é hidrogênio.

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em que  $R_1$  é metila, etila, n- ou iso-propila, n-, sec- ou terc-butila, ciclohexila, alila, fenila, benzila, 2-, 3- ou 4-piridilmetila, N-metilpiperidin-4-ila, tetra-hidrofurano-3-ila, metoxietila, indanila, norbornila, dimetilaminoetila ou grupo éster morfolinoetila.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em que  $R_1$  é ciclopentila ou um grupo éster terc-butila.

8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes em que  $R_2$  é cicloexilmetila, ciclo-hexila, piridin-3-ilmetila, sec-butila, terc-butila, 1-benziltio-1-metiletila, 1-metiltio-1-metiletila ou 1-mercapto-1-metiletila

9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6 em que  $R_2$  é fenila, benzila, feniletila, ciclo-hexila, terc-butoximetila ou iso-butila.

10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes em que o radical  $R_1R_2CHNH-Y-L^1X^1-(CH_2)_z-$  é selecionado de  $R_1R_2CHNH-(CH_2)_a-$ ,  $R_1R_2CHNH-(CH_2)_aO-$ , e  $R_1R_2CHNH-CH_2CH=CHCH_2-$ , em que a é 1, 2, 3, 4 ou 5.

11. Composto de acordo com a reivindicação 1, selecionado do grupo consistindo em:

*N*-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]benzil}-L-leucinato de ciclopentila,

*N*-{3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]benzil}-L-leucinato de ciclopentila,

*N*-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]-3-clorobenzil}-L-leucinato de ciclopentila

*N*-[(2*E*)-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]fenil}prop-2-en-1-il]-L-leucinato de ciclopentila,

(2*S*)-{[(2*E*)-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]fenil}prop-2-en-1-il]amino}(fenil)acetato de ciclopentila,

(2S)-({3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]benzil}amino)(fenil)acetato de ciclopentila

*N*-[(2*E*)-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]-3-metilfenil}prop-2-en-1-il]-L-leucinato de ciclopentila,

5 (2S)-[(2-{3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]fenil}etil)amino](fenil)acetato de ciclopentila,

*N*-{3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]benzil}-L-treoninato de ciclopentila,

10 (2S)-({3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]benzil}amino)(ciclohexil)acetato de ciclopentila,

*N*-[(2*E*)-3-{3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]fenil}prop-2-en-1-il]-L-leucinato de ciclopentila,

*N*-{3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]benzil}-L-leucinato de *tert*-butila, e

15 *N*-(2-{3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]fenil}etil)-L-leucinato de ciclopentila,

e seus sais, N-óxidos, hidratos ou solvatos.

20 12. Composição farmacêutica compreendendo um composto como definido em qualquer uma das reivindicações precedentes em conjunto com um ou mais veículos e/ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

13. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11 na preparação de uma composição para inibição da atividade de uma enzima IKK.

25 14. Uso de acordo com a reivindicação 13, para a inibição da atividade de IKK $\beta$ , *ex vivo* ou *in vivo*.

15. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11, na fabricação de uma composição para o tratamento de doença neoplásica/proliferativa, imune ou inflamatória.

30 16. Método para inibição da atividade de uma enzima IKK compreendendo contato da enzima com uma quantidade de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11, eficaz para tal inibição.

17. Método de acordo com a reivindicação 16, para a inibição da

atividade de IKK $\beta$ , *ex vivo* ou *in vivo*.

18. Método para o tratamento de doença neoplásica/proliferativa, imune ou inflamatória, que compreende administração a um indivíduo que sofre de tal doença de uma quantidade eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11.

19. Uso de acordo com a reivindicação 13, ou um método de acordo com a reivindicação 18, para o tratamento da proliferação de célula cancerígena.

20. Uso de acordo com a reivindicação 13, ou um método de acordo com a reivindicação 18, para o tratamento de câncer hepatocelular ou melanoma.

21. Uso de acordo com a reivindicação 13, ou um método de acordo com a reivindicação 18, para o tratamento de câncer dos intestinos, câncer ovariano, cânceres da cabeça e pescoço e escamoso cervical, cânceres gástrico e pulmonar, oligodendrogliomas anaplásicos, glioblastoma multiforme ou meduloblastomas.

22. Uso de acordo com a reivindicação 13, ou um método de acordo com a reivindicação 18, para o tratamento de artrite reumatóide, psoríase, doença dos intestinos inflamados, doença de Crohn, colite ulcerativa, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, esclerose múltipla, diabetes, dermatite atópica, doença de enxerto versus hospedeiro ou lúpus eritematoso sistêmico.

## RESUMO

Patente de Invenção: "INIBIDORES DA PROTEÍNA CINASE IKK-BETA SERI-NA-TREONINA".

A presente invenção refere-se a compostos da fórmula (IA) ou (IB) são inibidores da atividade de I $\kappa$ B cinase (IKK), e são úteis no tratamento de doenças autoimunes e inflamatórias: Fórmula (A) e (B) em que: R<sub>7</sub> é hidrogênio ou (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila opcionalmente substituída; o anel A é um anel arila ou heteroarila opcionalmente substituído de 5-13 átomos de anel; Z é (a) um radical da fórmula R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>CHNH-Y-L<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>- em que: z é 0 ou 1; R<sub>1</sub> é um grupo ácido carboxílico (-COOH), ou um grupo éster que é hidrolisável por uma ou mais enzimas esterase intracelulares em um grupo ácido carboxílico; R<sub>2</sub> é a cadeia lateral de um alfa aminoácido natural ou sintético; Y é uma ligação, -C(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>-, -C(=O)O-, -C(=O)NR<sub>3</sub>-, -C(=S)-NR<sub>3</sub> , -C(=NH)-NR<sub>3</sub> ou -S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>- em que R<sub>3</sub> é hidrogênio ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila opcionalmente substituída; L<sup>1</sup> é um radical divalente da fórmula - (Alk<sup>1</sup>)<sub>m</sub>(Q)<sub>n</sub>(Alk<sup>2</sup>)<sub>p</sub>- em que m, n, p, Q, Alk<sup>1</sup> e Alk<sup>2</sup> são conforme definidos nas reivindicações.