República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria, Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 122023004755-9 B1

(22) Data do Depósito: 06/08/2021

(45) Data de Concessão: 30/01/2024

(54) Título: USO DE COMPOSTOS ANTIVIRAIS CONTENDO NITRILA

(51) Int.Cl.: C07D 207/267; C07D 403/12; C07D 403/14; A61P 31/14; C07D 401/12; (...).

(30) Prioridade Unionista: 02/04/2021 US 63/170,158; 03/09/2020 US 63/073,982; 28/05/2021 US 63/194,241; 29/01/2021 US 63/143,435.

(73) Titular(es): PFIZER INC..

(72) Inventor(es): DAFYDD RHYS OWEN; MARTIN YOUNGJIN PETTERSSON; MATTHEW RICHARD REESE; MATTHEW FORREST SAMMONS; JAMISON BRYCE TUTTLE; PATRICK ROBERT VERHOEST; LIUQING WEI; XIAOJING YANG; QINGYI YANG.

(86) Pedido PCT: PCT IB2021057281 de 06/08/2021

(87) Publicação PCT: WO 2021/250648 de 16/12/2021

(85) Data do Início da Fase Nacional: 14/03/2023

(62) Pedido Original do Dividido: BR112021022419-0 - 06/08/2021

(57) Resumo: USO DE COMPOSTOS ANTIVIRAIS CONTENDO NITRILA. A invenção refere-se a compostos de Fórmula Iem que R, R1, R2, R3, p, q e q são como definidos aqui, composições farmacêuticas compreendendo os compostos, métodos de tratar infecção por coronavírus, tal como COVID-19 em um paciente por administração de quantidades terapeuticamente eficazes dos compostos, e métodos de inibição ou prevenção de replicação de coronavírus, tal como, SARS-CoV-2 com os compostos.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **“USO DE COMPOSTOS ANTIVIRAIS CONTENDO NITRILA”.**

Dividido do pedido de patente BR112021022419-0 depositado em 06/08/2021.

Antecedente da Invenção

[1] A presente invenção refere-se a compostos e métodos para inibição da atividade de replicação viral compreendendo contatar uma proteinase tipo 3C (“3CL”) relacionada com SARS-CoV-2 com uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de protease tipo 3C relacionada com a SARS-CoV-2. A invenção também se refere a métodos de tratamento de Doença Coronavírus 2019 (“COVID-19”) em um paciente administrando uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de protease tipo 3C relacionada com a SARS-CoV-2 a um paciente em necessidade do mesmo. A invenção também se refere a métodos de tratamento de COVID-19 em um paciente, o método compreendendo administrar uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz do inibidor de protease tipo 3C relacionada com a SARS-CoV-2 a um paciente em necessidade do mesmo.

[2] Um surto mundial de Doença Coronavírus 2019 (“COVID-19”) foi associado com exposições originadas no último 2019inWuhan, Hubei Province, China. Em meados de 2020 o surto de COVID-19 evoluiu em uma pandemia global com milhões de pessoas tendo sido confirmadas como infectadas e resultando em centenas de milhares de mortes. O agente causador de COVID-19 foi identificado como um novo coronavírus que foi denominado Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Severa (“SARS-CoV-2”). A sequência do genoma de SARS-CoV-2 foi sequenciada de isolados obtidos de nove pacientes em Wuhan, China e berificou-se ser do subgênero *Sarbecovirus* do gênero *Betacoronavirus*. Lu, R. *et al*. The Lancet, 395, 10224,565-574;

online em 29 de janeiro de 2020. A sequência de SARS-CoV-2 foi verificada ter 88% de homologia com dois coronavírus tipo SARS derivados de bat, bat-SL-CoVZC45 e bat-SL-CoVZXC21, que foram coletados em 2018 em Zhoushan, China oriental. SARS-CoV-2 verificou-se também compartilhar cerca de 79% de homologia com Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Severa ("SARS-CoV"), o agente causador do surto de SARS em 2002-2003, e cerca de 50% de homologia com Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio ("MERS-CoV"), o agente causador de um surto viral respiratório que se originou no Oriente Médio em 2012. Com basse em uma análise recente de 103 genomas sequenciados de SARS-CoV-2 foi proposto que SARS-CoV-2 pode ser dividido em dois principais tipos (tipos L e S) como o tipo S sendo ancestral e o tipo L tendo evoluído a partir do tipo S. Lu, J.; Cui, J. *et al*. Na origem e evolução contínua de SARS-CoV-2; *National Science Review*, 7(6), Junho de 2020, 1012-1023, http://doi.org/10.1093/nsr/nwaa036. Os tipos S e L podem ser claramente definidos por exatamente dois SNPs firmemente ligados nas posições 8.782 (*orf1ab*:T8517C, sinônimo) e 28.144 (*ORF8*: C251T, S84L). Nos 103 genomas analisados aproximadamente 70% eram do tipo L e aproximadamente 30% eram do tipo S. Não está claro se a evolução do tipo L a partir do tipo S ocorreu em humanos ou através de um intermediário zoonótico, mas parece que o tipo L é mais agressivo do que o tipo S e interferência humana na tentativa de conter o surto pode ter mudado a abundância dos tipos L e S logo após o início do surto de SARS-CoV-2. A descoberta dos subtipos S e L propostos de SARS-CoV-2 aumenta a possibilidade de que um indivíduo possa ser potencialmente infectado sequencialmente com os subtipos individuais ou ser infectado com ambos os subtipos ao mesmo tempo. Em vista desta ameaça em evolução, há uma necessidade aguda na técnica de um tratamento eficaz para COVID-19 e de métodos de inibição da

replicação do coronavírus SARS-CoV-2.

[3] Recente evidência mostra claramente que o coronavirus SARS-CoV-2 recém-surgido, o agente causador de COVID-19 (Centers for Disease Control, CDC) adquiriu a capacidade de transmissão de humano para humano, levando à propagação do vírus na comunidade. A sequência do SARS-CoV-2 aumenta o domínio de ligação ao receptor da proteína ("RBD"), incluindo seu *motif* de ligação ao receptor (RBM) que contata diretamente o receptor 2 de enzima conversora de angiotensina, ACE2, é similar ao RBD e RBM de SARS-CoV, fortemente sugerindo que o SARS-CoV-2 usa ACE2 como seu receptor. Wan, Y.; Shang, J.; Graham, R.; Baric, R.S.; Li, F.; Reconhecimento do receptor pelo novo coronavírus de Wuhan: Uma análise com base em estudos estruturais de uma década de coronavírus SARS; *J. Virol*. 2020; doi:10.1128/JVI.00127-20. Diversos resíduos críticos em RBM de SARS-CoV-2 (particularmente Gln^{493}) fornecem interações favoráveis com ACE2 humano, consistente com a capacidade de SARS-CoV-2's de infecção de célula humana. Diversos outros resíduos críticos em RBM de SARS-CoV-2's (particularmente Asn^{501}) são compatíveis com, mas não ideal para, ligação ao ACE2 humano, sugerindo que SARS-CoV-2 usa a ligação de ACE2 em alguma capacidade para transmissão humano para humano.

[4] A função de replicação e transcrição de coronavírus é codificada pelo assim chamado gene "replicase" (Ziebuhr, J., Snijder, E.J., e Gorbalenya, A.E.; processamento de proteinases codificada pelo vírus e proteolítico no *Nidovirales*. J. Gen. Virol. 2000, 81, 853-879; andFehr, A.R.; Perlman, S.; Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis, Methods Mol. Biol. 2015; 1282: 1–23. doi:10.1007/978-1-4939-2438-7_1), que consiste em duas poliproteínas que se sobrepõem que são extensivamente processadas por proteases virais. A região C-proximal é processada em onze junções interdomínio

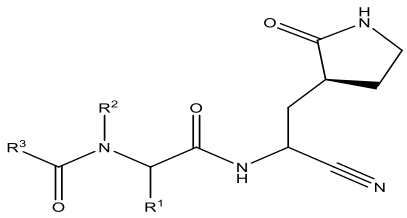
conservadas pelo principal coronavírus ou protease “tipo 3C” (Ziebuhr, Snijder, Gorbalenya, 2000 e Fehr, Perlman *et al*., 2015). O nome protease “tipo 3C” deriva de certas similaridades entre a enzima coronavírus e a bem conhecida picornavírus 3C proteases. Estas incluem preferências de substrato, uso de cisteína como um nucleófilo de sítio ativo em catálise, e similarities em suas dobras de polipeptídeo globais putativas. A sequência de SARS-CoV-2 3CL protease (Acesso No. YP_009725301.1) foi verificada compartilhar 96,08% de homologia quando comparada com a SARS-CoV 3CL protease (Acesso No. YP_009725301.1) Xu, J.; Zhao, S.; Teng, T.; Abdalla, A.E.; Zhu, W.; Xie, L.; Wang, Y.; Guo, X.; Systematic Comparison of Two Animal-to-HumanTransmitted Human Coronaviruses: SARS-CoV-2and SARS-CoV; Viruses 2020, 12, 244; doi:10.3390/v12020244. Muito recentemente, Hilgenfeld e colegas publicaram uma estrutura de raio-X de alta resolução da protease principal do coronavírus SARS-CoV-2 (3CL) Zhang, L.; Lin, D.; Sun, X.; Rox, K.; Hilgenfeld, R.;X-ray Structure of Main Protease of the Novel Coronavirus SARS-CoV-2 Enables Design of α-Ketoamide Inhibitors; bioRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.02.17.952879. A estrutura indica que existem diferenças quando comparando as 3CL proteases de SARS-CoV-2 e SARS-CoV. No SARS-CoV, mas não no dímero de SARS-CoV-2 3CL protease, existe uma interação entre os dois domínios III envolvendo uma ligação de hidrogênio 2.60-Å entre os grupos hidroxila de cadeia lateral de resíduo Thr^{285} de cada protômero, e suportada por um contato hidrofóbico entre a cadeia lateral de Ile^{286} e Thr^{285} $C\gamma_2$. No SARS-CoV-2 3CL, a treonina é substituída por alanina, e a isoleucina por leucina quando comparado com os mesmos resíduos no SARS-CoV 3CL. A substituição de Thr285Ala observada na SARS-CoV-23CL protease permite os dois domínios III se aproximarem um pouco mais um do outro (a distância entre os átomos de Cα de resíduos 285 em

moléculas A e B é 6,77 Å em SARS-CoV3CL protease e 5,21 Å em SARS-CoV-2 3CL protease e a distância entre os centros de massa dos dois domínios III encolhe de 33,4 Å para 32,1 Å). No sítio ativo de SARS-CoV-2 3CL, Cys^{145} e His^{41} formam uma díade catalítica, que quando tomada junto com uma molécula de água enterrada que é ligada por hidrogênio a His^{41} pode ser considerada constituir uma tríade catalítica da SARS-CoV-2 3CL protease. Em vista da disseminação contínua de SARS-CoV-2 que tem causado o atual surto mundial de COVID-19, é desejável ter novos métodos de inibição da replicação viral SARS-CoV-2 e de tratamento da COVID-19 em pacientes.

Sumário da invenção

[5] A presente invenção fornece novos compostos que agem na inibição ou prevenção de replicação viral de SARS-CoV-2 e desse modo são úteis no tratamento de COVID-19. A presente invenção também fornece composições farmacêuticas compreendendo os compostos e métodos de tratar COVID-19 e inibir replicação viral de SARS-CoV-2 por administração dos compostos da invenção ou composições farmacêuticas compreendendo os compostos da invenção. Deve ser entendido que cada das formas de realização de método de tratamento abaixo podem também ser formuladas como correspondentes formas de realização de tipo de uso. Por exemplo, quaisquer dos compostos, ou sais farmaceuticamente aceitáveis, ou solvatos ou hidratos dos mesmos, ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos, solvatos ou hidratos como estabelecido em quaisquer das formas de realização E1 a E30, E45 a E46, E50, E50a, E59 a E68 e E80 a E83 podem ser empregados para uso como um medicamento ou alternativamente para uso em um método de tratamento como descrito em quaisquer das formas de realização E36 a E41, E47 a E49, E52 a E58a, E69 a E74, E77 a R79, E85 a E93 e E95 a E98.

[6] E1 é um composto de E45 ou E59 abaixo, de Fórmula **I**



I ;

[7] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; em que R^1 é selecionado do grupo que consiste em C_1-C_6alquila que é opcionalmente substituída por um ciano ou com um a cinco flúor; C_2-C_6alquinila; e (C_3-C_6cicloalquil)-C_1-C_3alquila que é opcionalmente substituída por um a dois substituintes selecionados de trifluorometila e C_1-C_3alquila ou com um a cinco flúor; R^2 é hidrogênio ou R^2 e R^1 tomados juntos com os átomos de carbono e nitrogênio aos quais eles são ligados são um anel pirrolidina ou piperidina que é opcionalmente substituída por uma a quatro R^{2a}; R^{2a} em cada ocorrência é independentemente selecionado do grupo que consiste em flúor, C_1-C_6alquila opcionalmente substituída por um a três flúores e C_1-C_6 alcóxi opcionalmente substituída por um a três flúores; ou dois grupos R^{2a} quando ligados aos carbonos adjacentes e tomados juntos com os carbonos aos quais eles são ligados são um C_3-C_6 cicloalquila fundido que é opcionalmente substituída por uma a quatro R^{2b}; ou dois grupos R^{2a} quando ligados ao mesmo carbono e tomados juntos com o carbono aos quais eles são ligados são um espiroC_3-C_6cicloalquila que é opcionalmente substituída por uma a quatro R^{2b}; R^{2b} em cada ocorrência é independentemente selecionado de flúor, C_1-C_3 alquila opcionalmente substituída por um a três flúor, e C_1-C_3alcóxi opcionalmente substituída por um a três flúores; R^3 é selecionado do grupo que consiste em C_1-C_8 alquila, C_1-C_8 alcóxi, (C_1-C_6 alcóxi)-C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquinila, C_2-C_6 alquiniloxi, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente fundida com uma fenila ou heteroarila de 5 a 6 membros, (C_3-C_{12}cicloalquil)-C_1-C_6 alquila, C_3-C_{12} cicloalcóxi, (C_3-C_{12}cicloalcóxi)-C_1-C_6 alquila, heterocicloalquila de 4 a 12 membros que é opcionalmente fundida com uma fenila ou heteroarila

de 5 a 6 membros e em que referida heterocicloalquila compreende um a quatro heteroátomos independentemente selecionados de N, O e $S(O)_n$, (heterocicloalquila de 4 a 12 membros)-C_1-C_6 alquila em que referida porção de heterocicloalquila compreende um a quatro heteroátomos independentemente selecionados de N, O e $S(O)_n$, C_6-C_{10} arila opcionalmente fundida com uma C_4-C_6cicloalquila ou uma heterocicloalquila de 4 a 7 membros, (C_6-C_{10} aril)-C_1-C_6 alquila, heteroarila de 5 a 10 membros compreendendo um a cinco heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, que é opcionalmente fundida com uma C_5-C_6 cicloalquila; (heteroarila de 5 a 10 membros)-C_1-C_6alquila em que a porção heteroarila compreende um a cinco heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S; (C_6-C_{10} aril)-(heteroarila de 5 a 10 membros)- em que a porção heteroarila compreende um a cinco heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S (heteroarilóxi de 5 a 10 membros)-C_1-C_6 alquila em que a porção heteroarila compreende um a cinco heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S; (heteroarila de 5 a 6 membros)-(heteroarila de 5 a 6 membros)- em que cada porção heteroarila compreende um a quatro heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S; (heterocicloalquila de 4 a 7 membros)-(heteroarila de 5 a 6 membros)- em que a porção heterocicloalquila compreende um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, O e $S(O)_n$ e a porção heteroarila compreende um a quatro heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S; (heteroarila de 5 a 6 membros)-(heterocicloalquila de 4 a 7 membros)- em que a porção heterocicloalquila compreende um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, O e $S(O)_n$ e a porção heteroarila compreende um a quatro heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S; em que cada grupo R^3 é opcionalmente

substituído por um a cinco R^4; R^4 em cada ocorrência é independentemente selecionado do grupo que consiste em oxo, halo, hidróxi, ciano, fenila, benzila, amino, (C_1-C_6 alquil)amino opcionalmente substituído por um a cinco flúores, di(C_1-C_6 alquil)amino opcionalmente substituído por um a dez flúores, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída por um a cinco flúor, C_1-C_6 alcóxi opcionalmente substituído por um a cinco flúor, C_1-C_3 alcóxi-C_1-C_3 alquila opcionalmente substituída por um a cinco flúor, C_3-C_6 cicloalquila opcionalmente substituída por um a três flúores ou C_1-C_3 alquila, C_1-C_6 alquil-C(O)NH- opcionalmente substituído por um a cinco flúores, C_1-C_6 alquil-$S(O)_2$NH- opcionalmente substituído por um a cinco flúores, C_1-C_6 alquil-C(O)- opcionalmente substituído por um a cinco flúores, C_1-C_6 alquil-$S(O)_n$- opcionalmente substituído por um a cinco flúores; e

[8] n em cada ocorrência é independentemente selecionado de 0, 1 e 2.

[9] E2 é o composto de qualquer um de E1, E45 e E59 em que R^1 é selecionado do grupo que consiste em $(CH_3)_2CHCH_2$-, $(CH_3)_3CCH_2$-, cianometila, 2-cianoetila, 2,2-difluoroetila, 2,2,2-trifluoroetila, 3,3-difluoropropila, 3,3,3-trifluoropropila, 3,3,3-trifluoro-2-metilpropila, ciclopropilmetila, (2,2-difluorociclopropil)metila, [1-(trifluorometil)ciclopropil]metila, (2-metilciclopropil)metila, (3,3-difluorociclobutil)metila, ciclopentilmetila e propinila; e R^2 é hidrogênio; ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

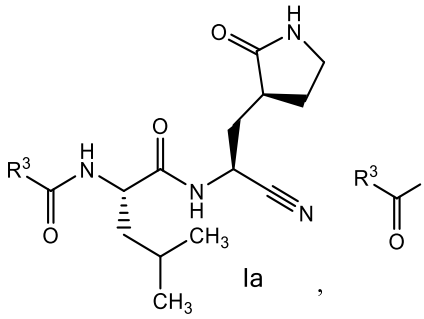
[10] E3 é o composto de qualquer um de E1, E45 e E59 em que R^2 e R^1 tomados juntos com os átomos de carbono e nitrogênio aos quais eles são ligados são um anel pirrolidina ou piperidina que é opcionalmente substituído por uma a quatro R^{2a}; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

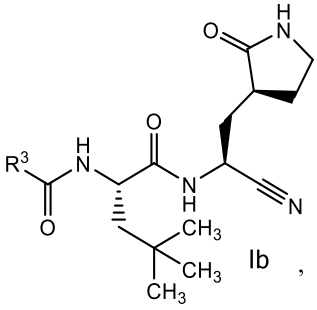
[11] E4 é o composto de qualquer um de E1, E45, E59 e E3 em que R^{2a} em cada ocorrência é independentemente selecionado do grupo

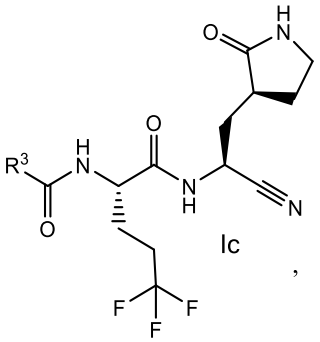
que consiste em flúor, metila, isopropila, trifluorometila e *terc*-butóxi; ou dois grupos R^{2a} quando ligados aos carbonos adjacentes e tomados juntos com os carbonos aos quais eles são ligados são um ciclopentano ou ciclopropano fundido que é opcionalmente substituído por uma a quatro R^{2b}; ou dois grupos R^{2a} quando ligados ao mesmo carbono e tomados juntos com o carbono aos quais eles são ligados são um anel espirociclopropano que é opcionalmente substituído por uma a quatro R^{2b}; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[12] E5 é o composto de E1, E3, E4, E45 e E59 em que R^{2b} em cada ocorrência é independentemente selecionado do grupo que consiste em flúor, metila e metóxi; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

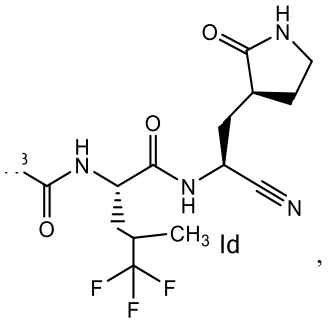
[13] E6 é o composto de qualquer um de E1, E2, E45 e E59 selecionado do grupo que consiste em Fórmulas Ia a Ig

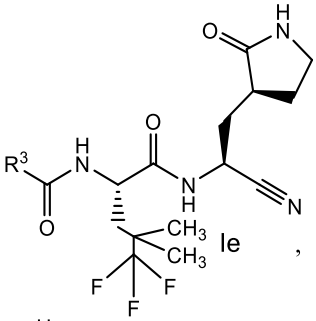

Ia ,

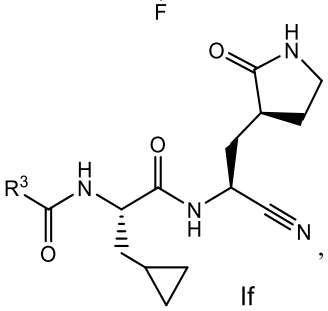

Ib ,


Ic ,

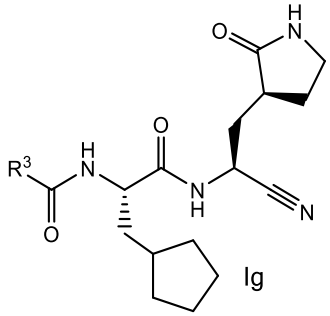
e


Id ,


Ie ,

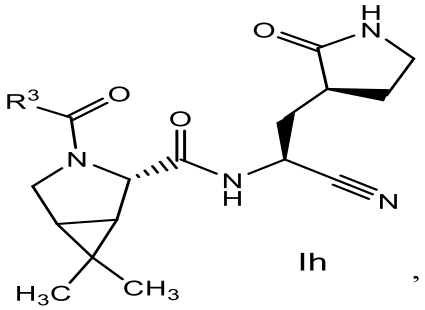

If ,

and

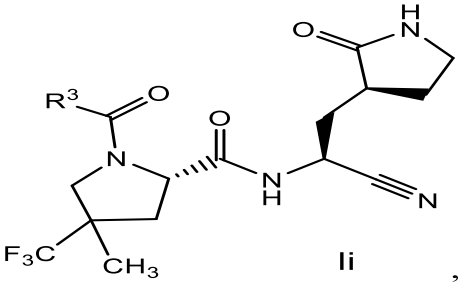

Ig ;

[14] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

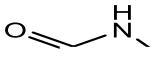
[15] E7 é o composto de qualquer um de E1, E3, E4, E45 e E59 selecionado do grupo que consiste em Fórmulas Ih a Ik



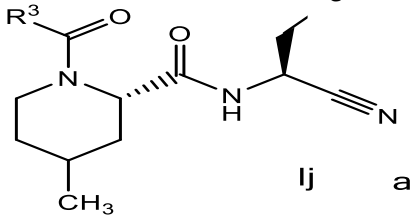
Ih ,



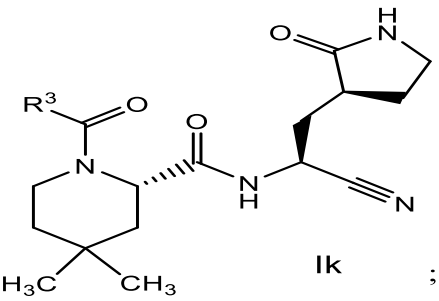
Ii ,



e



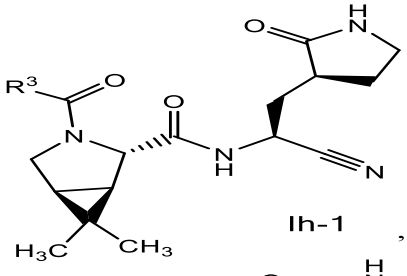
Ij and



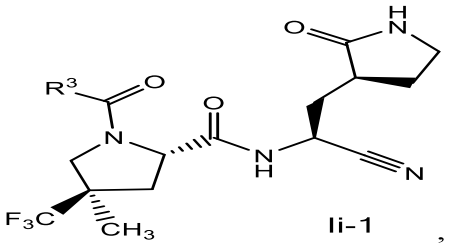
Ik ;

[16] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

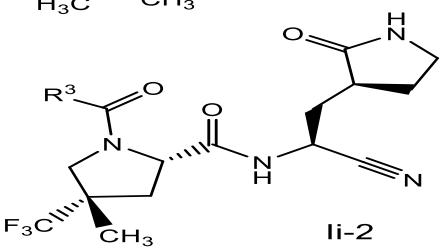
[17] E8 é o composto de qualquer um de E1, E3, E4, E7, E45 e E59 selecionado do grupo que consiste em



Ih-1 ,

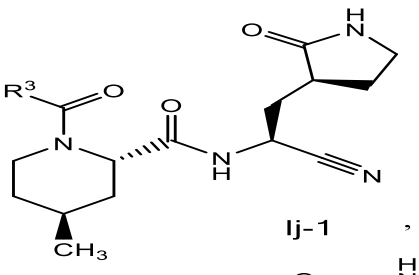


Ii-1 ,

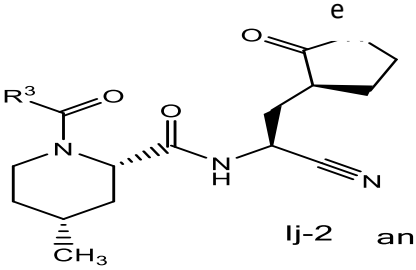


Ii-2

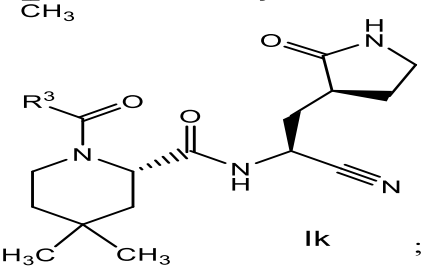
e



Ij-1 ,



Ij-2 and



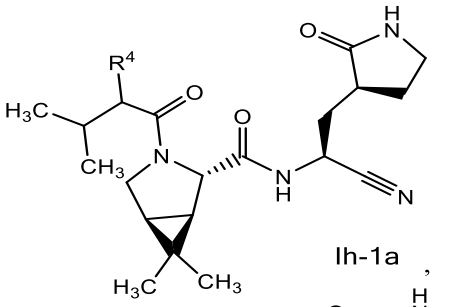
Ik ;

[18] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

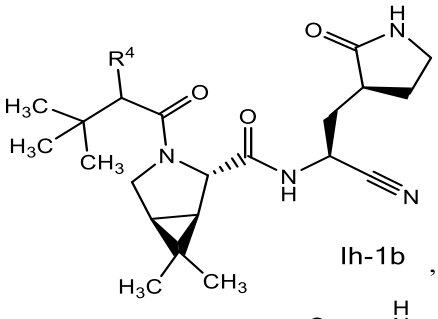
[19] E9 é o composto de qualquer um de E1, E3, E4, E7, E8, E45 e E59 em que R^3 é selecionado do grupo que consiste em C_1-C_6 alquila e (C_3-C_6 cicloalquil)-C_1-C_3 alquila; cada dos quais é substituída por um a quatro R^4; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[20] E10 é o composto de qualquer um de E1, E3, E4, E7 a E9, E45 e E59 em que R^3 é selecionado do grupo que consiste em $(CH_3)_2CHCH(R^4)$-, $(CH_3)_3CCH(R^4)$- e (cicloexil)$CH(R^4)$-; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

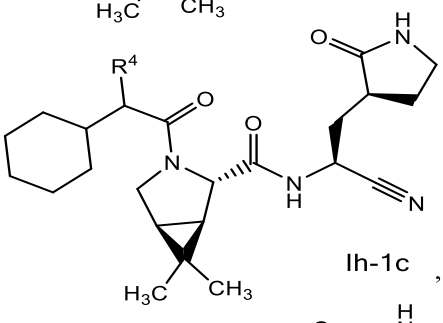
[21] E11 é o composto de qualquer um de E1, E3, E4, E7 a E10, E45 e E59 selecionado do grupo que consiste em



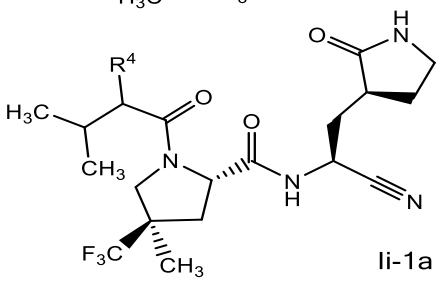
Ih-1a ,



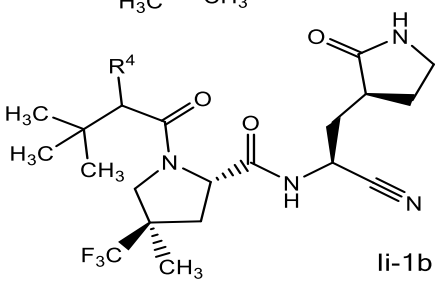
Ih-1b ,



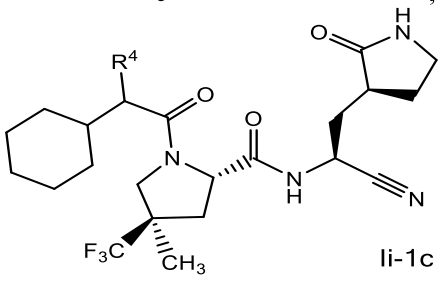
Ih-1c ,



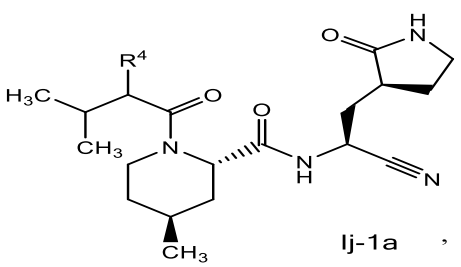
Ii-1a ,

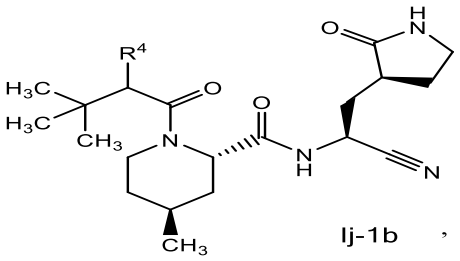


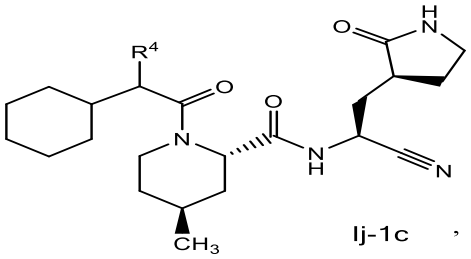
Ii-1b ,

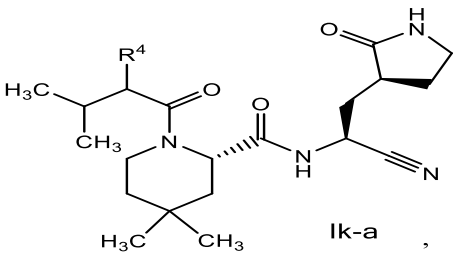


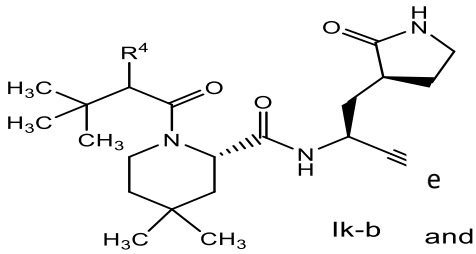
Ii-1c ,

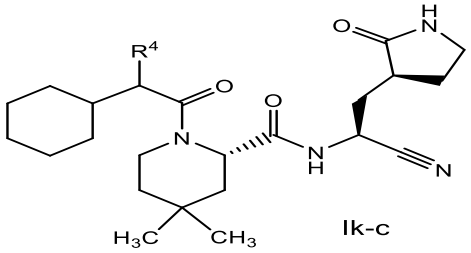

Ij-1a ,


Ij-1b ,


Ij-1c ,


Ik-a ,


Ik-b and e


Ik-c ;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[22] E12 é o composto de qualquer um de E1, E3, E4, E7 a E11, E45 e E59 em que R^4 é selecionado do grupo que consiste em (C_1-C_6 alquil)amino opcionalmente substituído por um a cinco flúores, C_1-C_6 alquil-C(O)NH- opcionalmente substituído por um a cinco flúores, e C_1-C_6 alquil-$S(O)_2$NH- opcionalmente substituído por um a cinco flúor; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[23] E13 é o composto de qualquer um de E1, E3, E4, E7 a E12, E45 e E59 em que R^4 é selecionado do grupo que consiste em $CF_3C(O)NH$-, $CF_3S(O)_2NH$-, $CH_3C(O)NH$-, $CH_3CH_2C(O)NH$- e CF_3CH_2NH-; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[24] E14 é o composto de qualquer um de E1, E3, E4, E7 a E13, E45 e E59 em que R^4 é $CF_3C(O)NH$- ou $CF_3S(O)_2NH$-; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[25] E15 é o composto de qualquer um de E1 a E8, E45 e E59 em que R^3 é uma heterocicloalquila de 4 a 12 membros que é opcionalmente fundida com uma fenila ou heteroarila de 5 a 6 membros

e em que referida heterocicloalquila compreende um a quatro heteroátomos independentemente selecionados de N, O e $S(O)_n$, ou é um (heterocicloalquila de 4 a 12 membros)-C_1-C_6 alquila em que referida porção heterocicloalquila compreende um a quatro heteroátomos independentemente selecionados de N, O e $S(O)_n$; cada dos quais é opcionalmente substituído por um a cinco R^4; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[26] E16 é o composto de qualquer um de E1 a E8, E15, E45 e E59 em que a porção heterocicloalquila de 4 a 12 membros em R^3 é selecionada do grupo consistindo em azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, oxetanila, tetraidrofuranila, piranila, 2-oxo-1,3-oxazolidinila, oxabiciclo[2,2,1]heptila, 1-oxa-8-azaespiro[4,5]decila, 1,1-dióxido-1,2-tiazolidinila e 1,1-dióxido-1,2-tiazinanila; cada dos quais é opcionalmente substituído por um a três R^4; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[27] E17 é o composto de qualquer um de E1 a E8, E45 e E59 em que R^3 é selecionado do grupo que consiste em fenila, benzila, fenetila, uma heteroarila de 5 a 10 membros compreendendo um a cinco heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S; (heteroarila de 5 a 10 membros)-C_1-C_6 alquila em que a porção heteroarila compreende um a cinco heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S; e um (heteroarilóxi de 5 a 10 membros)-C_1-C_6 alquila em que a porção heteroarila compreende um a cinco heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S; cada dos quais é opcionalmente substituído por um a cinco R^4; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

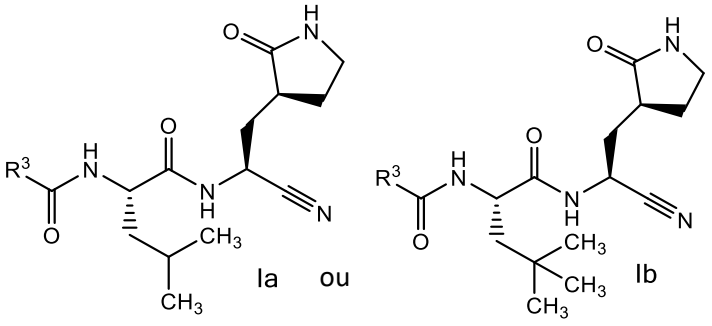
[28] E18 é o composto de qualquer um de E1 a E8, E17, E45 e E59 em que a porção heteroarila de 5 a 10 membros em R^3 é selecionada do grupo consistindo em imidazolila, pirazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, oxadiazolila, triazolila, piridinila,

pirimidinila, pirazinila, piridazinila, indolila, benzimidazolila, piridinopirrolila, quinolinila, quinoxalinila, benzotriazolila, imidazo[1,2-a]piridinila, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolila, 4H-furo[3,2-b]pirrolila, 4H-tieno[3,2-b]pirrolila, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidinila, [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinila e naftiridinila; cada dos quais é opcionalmente substituído por uma a quatro R^4; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[29] E19 é o composto de qualquer um de E1 a E8, E17 a E18, E45 e E59 em que R^3 é indolila; que é opcionalmente substituída por uma a quatro R^4; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[30] E20 é o composto de qualquer um de E1 a E8, E17 a E19, E45 e E59 em que R^3 é indol-2-ila; que é opcionalmente substituída por uma a quatro R^4; e R^4 em cada ocorrência é independentemente selecionado do grupo que consiste em flúor, cloro, bromo, hidróxi, metila, etila, propila, isopropila, 1-metilpropila, butila, *terc*-butila, acetila, metóxi, etóxi, propóxi, butóxi, trifluorometila, trifluorometóxi, cicloexila e dietilamino; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[31] E21 é o composto de qualquer um de E1, E2, E6, E9 a E10, E12 a E20, E45 e E59 da fórmula



;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[32] E22 é o composto de qualquer um de E1, E2, E6, E9 a E10, E12 a E21, E45 e E59 em que R^3 é selecionado do grupo que consiste em 1H-indol-2-ila, 7-fluoro-4-metóxi-1H-indol-2ila, 4-metóxi-7-(trifluorometil)-1H-indol-2-ila, 4-metóxi-1H-indol-2-ila, 4-(trifluorometóxi)-1H-indol-2-ila, 6-(trifluorometil)-1H-indol-2-ila, 4-metóxi-3,6,7-tris(trifluorometil)-1H-indol-2-ila, 3-fluoro-4-metóxi-1H-

indol-2-ila e 3,5-difluoro-4-metóxi-1H-indol-2-ila; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[33] E23 é o composto de qualquer um de E1 a E8, E21, E45 e E59 em que R^3 é C_1-C_6alcóxi; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[34] E24 é o composto de qualquer um de E1 a E8, E21, E23, E45 e E59 em que R^3 é selecionado do grupo que consiste em metóxi, etóxi e prop-2-óxi; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[35] E25 é o composto de qualquer um de E1 a E8, E21, E45 e E59 em que R^3 é selecionado do grupo que consiste em C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente fundida com uma fenila ou heteroarila de 5 a 6 membros, (C_3-C_{12} cicloalquil)-C_1-C_6 alquila, C_3-C_{12}cicloalcóxi e (C_3-C_{12}cicloalcóxi)-C_1-C_6 alquila; cada dos quais é opcionalmente substituído por um a três R^4; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[36] E26 é o composto de qualquer um de E1 a E8, E21, E25, E45 e E59 em que R^3 é selecionado do grupo que consiste em ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, 1-(cicloexilóxi)etila, cicloexoximetila, ciclopropilmetila, ciclopropiletila, ciclobutilmetila, ciclobutiletila, ciclopentilmetila, ciclopentiletila, cicloexilmetila e cicloexiletila; cada dos quais é opcionalmente substituído por um a três R^4; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[37] E27 é o composto de qualquer um de E1 a E8, E17, E45 e E59 em que R^3 é selecionado do grupo que consiste em fenila, benzila e fenetila, cada dos quais é opcionalmente substituído por um a três R^4; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[38] E28 é o composto de qualquer um de E1 a E8, E17, E27, E45 e E59 em que R^4 é selecionado do grupo que consiste em flúor, cloro, dimetilamino, trifluorometila, $CF_3C(O)NH$- e $CF_3S(O)_2NH$-; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[39] E29 é um composto de qualquer um de E1, E45 e E59 selecionado do grupo que consiste em

N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il] etil}-N^2-{(2R)-2-(dimetilamino)-2-[4-(trifluorometil) fenil]acetil}-4-metil-L-leucinamida;

N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-N^2-{(2R)-2-(dimetilamino)-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetil}-4-metil-L-leucinamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-3,6,7-tris(trifluorometil)-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-4-(trifluorometóxi)-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-4-(trifluorometóxi)-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({ (1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-3-fluoro-4-metóxi-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-3,5-difluoro-4-metóxi-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-5,7-difluoro-4-metóxi-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-5-fluoro-4-metóxi-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-3,5,7-tris(trifluorometil)-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-3,7-bis(trifluorometil)-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-carboxamida;

7-cloro-N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-7-metil-1H-indol-2-carboxamida;

6-cloro-N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-1H-indol-2-carboxamida;

4-cloro-N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-1H-indol-2-carboxamida;

5-cloro-N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-7-(trifluorometil)-1H-indol-2-carboxamida;

4,6-dicloro-N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-4-(trifluorometil)-1H-indol-2-

carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-carboxamida;

7-cloro-N-[(2S)-1-({ (1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-7-metil-1H-indol-2-carboxamida;

6-cloro-N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-1H-indol-2-carboxamida;

4-cloro-N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-1H-indol-2-carboxamida;

5,7-dicloro-N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil} amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-1H-indol-2-carboxamida;

5-cloro-N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil- 1-oxopentan-2-il]-7-(trifluorometil)-1H-indol-2-carboxamida;

4,6-dicloro-N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil} amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il] etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-4-(trifluorometil)-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({ (1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-3-metil-5-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-carboxamida;

N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il] etil}-4-metil-N^2-{[4-metil-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-L-leucinamida;

N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-metil-N^2-{[5-metil-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-il]carbonil}-L-leucinamida;

N^2-[(4-bromo-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)carbonil]-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-L-leucinamida;

N^2-[(4-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)carbonil]-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-L-leucinamida;

3-acetil-N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3R)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-4-hidróxi-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-5-hidróxi-4-metóxi-1H-indol-2-carboxamida;

N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-N^2-[(3,3-difluorociclobutil)acetil]-4-metil-L-leucinamida;

N^2-[(trans-4-cianocicloexil)carbonil]-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-metil-L-leucinamida;

N^2-[(trans-4-cianocicloexil)carbonil]-N-{(1R)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il] etil}-4-metil-L-leucinamida;

N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-N^2-[2-(cicloexilóxi) propanoil]-4-metil-L-leucinamida;

N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-N^2-[cicloexil(metóxi) acetil]-4-metil-L-leucinamida;

N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-N^2-[cicloexil(metóxi) acetil]-4-metil-L-leucinamida;

N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il] etil}-N^2-[(2S)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil]-4-metil-L-leucinamida;

N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-metil-N^2-(pirrolidin-1-ilacetil)-L-leucinamida;

N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-N^2-[(2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil]-4-metil-L-leucinamida;

N^2-[(4-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)carbonil]-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-metil-L-leucinamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-3-(trifluorometil)-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-7-(trifluorometil)-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-3,7-bis(trifluorometil)-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-3,5-bis(trifluorometil)-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-3,6-bis(trifluorometil)-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-3-(trifluorometil)-1H-indol-2-carboxamida;

N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-N^2-(cicloexilcarbonil)-4-metil-L-leucinamida;

N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-N^2-(cicloexilcarbonil)-4-metil-L-leucinamida;

N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-metil-N^2-{[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-il]carbonil}-L-leucinamida;

N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-metil-N^2-[(propan-2-ilóxi)acetil]-L-leucinamida;

N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-N^2-[(cicloexilóxi)acetil]-4-metil-L-leucinamida;

N-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il] etil}-4-metil-*N*^{2}-(4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil)-L-leucinamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-3-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-carboxamida;

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-N-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-5,5,5-trifluoro-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-7-fluoro-4-metóxi-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-1H-indol-2-carboxamida;

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[N-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida;

N^2-[(4-bromo-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)carbonil]-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-metil-L-leucinamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-1H-indol-2-

carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-7-(trifluorometil)-1H-indol-2-carboxamida;

N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-N^2-(2,6-diclorobenzoil)-4-metil-L-leucinamida;

(2S)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4,4-dimetil-1-[3-metil-N-(trifluoroacetil)-L-valil]piperidina-2-carboxamida;

3-metil-N-(trifluoroacetil)-L-valil-(4R)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-metil-4-(trifluorometil)-L-prolinamida;

(2S,4S)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il] etil}-4-metil-1-{3-metil-N-[(trifluorometil)sulfonil]-L-valil}piperidina-2-carboxamida;

N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-N^2-{[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-L-leucinamida;

N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-N^2-[(2S)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil]-4-metil-L-leucinamida;

N^2-[(trans-4-cianocicloexil) carbonil]-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-metil-L-leucinamida;

N^2-[(trans-4-cianocicloexil)carbonil]-N-{(1R)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-metil-L-leucinamida;

N-{(1R)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-N^2-[2-(cicloexilóxi) propanoil]-4-metil-L-leucinamida;

(2S,4R)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-metil-1-[N-(trifluoroacetil)-L-valil]piperidina-2-carboxamida;

5-(butan-2-il)-N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil} amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-1H-indol-2-carboxamida;

N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-N^2-[(4,5-dicloro-1H-imidazol-2-il)carbonil]-4-metil-L-leucinamida;

N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-N^2-[(4,5-dicloro-1H-pirazol-3-il)carbonil]-4-metil-L-leucinamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-2,3-dimetil-4H-furo[3,2-b]pirrol-5-carboxamida;

5-cloro-N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-5-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-5-metóxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-2-carboxamida;

5-cloro-N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-4-fluoro-1H-benzimidazol-2-carboxamida;

N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-metil-N^2-{[3-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]carbonil}-L-leucinamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-5-fluoro-1H-benzimidazol-2-carboxamida;

5-cloro-N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-1H-benzimidazol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-5,6-difluoro-1H-benzimidazol-

2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-carboxamida;

N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-metil-N^2-{[3-(2-metilpropil)-1H-pirazol-5-il]carbonil}-L-leucinamida;

N^2-{[4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il]carbonil}-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-metil-L-leucinamida;

N^2-[(3-terc-butil-1H-pirazol-5-il)carbonil]-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il] etil}-4-metil-L-leucinamida;

6-bromo-N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-1H-benzimidazol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-5-metil-1H-benzimidazol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-4,5,6,7-tetraidro-1H-indazole-3-carboxamida;

4,6-dicloro-N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-1H-benzimidazol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il] etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-6-(1-metilciclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida;

N^2-{[5-(2-clorofenil)-4-fluoro-1H-pirazol-3-il]carbonil}-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-metil-L-leucinamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-2-metil-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-carboxamida;

N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-N^2-{[3-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]carbonil}-4-metil-L-leucinamida;

N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-N^2-{[3-(2-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]carbonil}-4-metil-L-leucinamida;

N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-N^2-{[4-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il]carbonil}-4-metil-L-leucinamida;

N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-metil-N^2-{[3-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]carbonil}-L-leucinamida;

7-bromo-N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-5-metil-1H-indol-2-carboxamida;

7-bromo-N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-1H-indol-2-carboxamida;

(2S,4R)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-metil-1-[3-metil-N-(metilsulfonil)-L-valil]piperidina-2-carboxamida;

(2S,4S)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-metil-1-[N-(trifluoroacetil)-L-valil]piperidina-2-carboxamida;

(2S,4S)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-metil-1-[3-metil-N-(trifluoroacetil)-L-valil]piperidina-2-carboxamida;

(2S,4R)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-metil-1-[3-metil-N-(trifluoroacetil)-L-valil]piperidina-2-carboxamida;

5-[(2S)-butan-2-il]-N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-1H-indol-2-carboxamida;

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3',3',3'-trifluoro-N-(trifluoroacetil)-L-isoleucil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida;

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-3-{(2S)-2-cicloexil-2-[(trifluoroacetil)amino]acetil}-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida;

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-3-{(2S)-2-ciclopentil-2-[(trifluoroacetil)amino]acetil}-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida;

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[4-metil-N-(trifluoroacetil)-L-leucil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida;

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-3-{(2S)-2-(4,4-difluorocicloexil)-2-[(trifluoroacetil)amino]acetil}-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida;

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-3-[3-ciclopentil-N-(trifluoroacetil)-L-alanil]-6,6-dimetil-3-azabiciclo [3,1,0]hexano-2-carboxamida;

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-3-[3-cicloexil-N-(trifluoroacetil)-L-alanil]-6,6-dimetil-3-azabiciclo [3,1,0]hexano-2-carboxamida;

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[N-(trifluoroacetil)-L-leucil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida;

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-3-[6,6-difluoro-N-(trifluoroacetil)-L-norleucil]-6,6-dimetil-3-azabiciclo [3,1,0]hexano-2-carboxamida;

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-{(2S)-4,4,4-trifluoro-2-[(trifluoroacetil)amino]butanoil}-3-azabiciclo [3,1,0]hexano-2-carboxamida;

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-3-[3-fluoro-N-(trifluoroacetil)-L-valil]-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida;

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-3-{(2S)-2-ciclopropil-2-[(trifluoroacetil)amino]acetil}-6,6-dimetil-3-azabiciclo [3,1,0]hexano-2-carboxamida;

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-3-[3-(3,3-difluorociclobutil)-N-(trifluoroacetil)-L-alanil]-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida;

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[N-(trifluoroacetil)-O-(trifluorometil)-L-seril]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida;

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-{(2S)-2-fenil-2-[(trifluoroacetil)amino]acetil}-3-azabiciclo [3,1,0]hexano-2-carboxamida;

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[N-(trifluoroacetil)-L-fenilalanil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida;

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-3-[3,5-difluoro-N-(trifluoroacetil)-L-fenilalanil]-6,6-dimetil-3-azabiciclo [3,1,0]hexano-2-carboxamida;

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[N-(trifluoroacetil)-3-(trifluorometil)-L-fenilalanil]-3-azabiciclo [3,1,0]hexano-2-carboxamida;

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[N-(2,2,2-trifluoroetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida;

(2S,4R)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-metil-1-{(2S)-3-metil-2-[(trifluoroacetil)amino]butil}piperidina-2-carboxamida;

(2S,4R)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-metil-1-{(2S)-3-metil-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]butil}piperidina-2-carboxamida;

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[N-(3,3,3-trifluoropropanoil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida;

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-(N-propanoil-L-valil)-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida;

(2S,4R)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-metil-1-[N-(2,2,2-trifluoroetil)-L-valil]piperidina-2-carboxamida;

N^2-[(4-cloro-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)carbonil]-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-L-leucinamida;

5-cloro-N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-3-etil-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-5-cicloexil-1H-indol-2-carboxamida;

5-cloro-N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-3-metil-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-3,5-dimetil-1H-indol-2-carboxamida;

5-terc-butil-N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil} amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-5-(propan-2-il)-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-3-etil-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-6-etil-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-5-etil-1H-indol-2-carboxamida;

4-butóxi-N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-5-(trifluorometóxi)-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-6-(dietilamino)-1H-indol-2-carboxamida;

4-bromo-N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-1H-indol-2-carboxamida;

5-bromo-N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-1H-indol-2-carboxamida;

6-bromo-N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-3-metil-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-6-propóxi-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-7-fluoro-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-7-metóxi-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-6-fluoro-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-5-fluoro-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-5-metóxi-1H-indol-2-

carboxamida;

N-[(2S)-1-({ (1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-4,5-dimetóxi-1H-indol-2-carboxamida;

N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-metil-N^2-[(4-metil-1,3-tiazol-5-il)carbonil]-L-leucinamida;

N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-N^2-(etoxicarbonil)-L-leucinamida;

N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-N^2-(etoxicarbonil)-4-metil-L-leucinamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-5,5,5-trifluoro-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-1H-indol-2-carboxamida;

N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-metil-N^2-{[2-(trifluorometil)-1,3-oxazol-4-il]carbonil}-L-leucinamida;

N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-metil-N^2-{[3-(trifluorometil)-1,2-tiazol-4-il]carbonil}-L-leucinamida;

N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-metil-N^2-{[3-(trifluorometil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-L-leucinamida;

N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-N^2-{[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-il]carbonil}-L-leucinamida;

N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-5,5,5-trifluoro-N^2-{[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-il]carbonil}-L-norvalinamida;

(4S)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-5,5,5-trifluoro-N^2-{[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-il]carbonil}-L-leucinamida;

(4R)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-5,5,5-trifluoro-N^2-{[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-il]carbonil}-L-leucinamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-3-ciclopentil-1-oxopropan-2-il]-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;

N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-metil-N^2-{[5-(trifluorometil)-1,2-tiazol-4-il]carbonil}-L-leucinamida;

N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-metil-N^2-{[5-(trifluorometil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-L-leucinamida;

N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-metil-N^2-{[2-(trifluorometil)-1,3-oxazol-5-il]carbonil}-L-leucinamida;

N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-metil-N^2-{[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-L-leucinamida;

N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-5,5,5-trifluoro-4-metil-N^2-{[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-il]carbonil}-L-leucinamida;

N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-metil-N^2-{[(2S)-2-metiltetraidrofuran-2-il]carbonil}-L-leucinamida;

N-[(2S,4R)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-5,5,5-trifluoro-4-metil-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S,4S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-5,5,5-trifluoro-4-metil-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-5,5,5-trifluoro-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-3-ciclopentil-1-oxopropan-2-il]-4-metóxi-1H-indol-2-carboxamida;

5,7-dicloro-N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil} amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-1H-indol-2-carboxamida;

5-cloro-N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-3-etil-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-5-cicloexil-1H-indol-2-carboxamida;

5-cloro-N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-3-metil-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-3,5-dimetil-1H-indol-2-carboxamida;

5-terc-butil-N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-5-(propan-2-il)-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-7-(propan-2-il)-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-3-etil-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-6-etil-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-5-etil-1H-indol-2-carboxamida;

4-butóxi-N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-5-(trifluorometóxi)-1H-indol-2-

carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-6-(dietilamino)-1H-indol-2-carboxamida;

4-bromo-N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-1H-indol-2-carboxamida;

5-bromo-N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-1H-indol-2-carboxamida;

6-bromo-N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-3-metil-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-6-propóxi-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-4-metil-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-5-metil-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-6-metil-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-7-fluoro-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-7-metóxi-1H-indol-2-

carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-6-fluoro-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-5-fluoro-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-6-metóxi-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-5-metóxi-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-4,5-dimetóxi-1H-indol-2-carboxamida;

5-(butan-2-il)-N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil} amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-7-(propan-2-il)-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-4-metil-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-5-metil-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-6-metil-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-6-metóxi-1H-indol-2-carboxamida;

5-(butan-2-il)-N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil} amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-1H-indol-2-carboxamida;

N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-N^2-[(2R)-2-cicloexil-2-metoxiacetil]-L-leucinamida;

N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-N^2-[(2R)-2-(cicloexilóxi) propanoil]-L-leucinamida;

N-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-metil-N^2-(4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil)-L-leucinamida;

N^2-[(trans-4-cianocicloexil)carbonil]-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-L-leucinamida;

N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-N^2-[(1-etil-4-metil-1H-pirazol-5-il)carbonil]-L-leucinamida;

N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-N^2-(cicloexilcarbonil)-L-leucinamida;

N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-N^2-[(cicloexilóxi)acetil]-L-leucinamida;

N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-N^2-[(3,3-difluorociclobutil)acetil]-L-leucinamida;

N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-N^2-[(propan-2-ilóxi) acetil]-L-leucinamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-3-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-carboxamida;

N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-N^2-[(2R)-2-cicloexil-2-metoxiacetil]-4-metil-L-leucinamida;

N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-N^2-[(1-etil-4-

metil-1H-pirazol-5-il)carbonil]-4-metil-L-leucinamida;

N^2-[2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil]-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-L-leucinamida;

N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-N^2-(2,6-diclorobenzoil)-L-leucinamida;

(1R,2S,5S)-3-[N-(terc-butilsulfonil)-3-metil-L-valil]-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida;

(1R,2S,5S)-3-{[(3R)-1-benzil-5-oxopirrolidin-3-il]carbonil}-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida;

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-{[(3R)-5-oxo-1-fenilpirrolidin-3-il]carbonil}-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida;

(1R,2S,5S)-3-{[(3R)-1-terc-butil-5-oxopirrolidin-3-il]carbonil}-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida;

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[(3-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-il)carbonil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida;

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-{[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-il]carbonil}-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-3-ciclopropil-1-oxopropan-2-il]-4-metóxi-1H-indol-2-carboxamida; e

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-3-ciclopropil-1-oxopropan-2-il]-1H-indol-2-carboxamida;

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

[40] E30 é um composto de qualquer um de E1, E45 e E59

selecionado do grupo que consiste em

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-7-fluoro-4-metóxi-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-7-(trifluorometil)-1H-indol-2-carboxamida;

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[N-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida;

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-N-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida;

N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-7-fluoro-4-metóxi-1H-indol-2-carboxamida;

(2S,4S)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-metil-1-[N-(trifluoroacetil)-L-valil]piperidina-2-carboxamida;

(2S,4S)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-metil-1-[3-metil-N-(trifluoroacetil)-L-valil]piperidina-2-carboxamida;

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-3-{(2S)-2-cicloexil-2-[(trifluoroacetil)amino]acetil}-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida;

(2S,4S)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-metil-1-{3-metil-N-[(trifluorometil)sulfonil]-L-valil}piperidina-2-carboxamida;

3-metil-N-(trifluoroacetil)-L-valil-(4R)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-metil-4-(trifluorometil)-L-prolinamida; e

(2S)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4,4-dimetil-1-[3-metil-N-(trifluoroacetil)-L-valil]piperidina-2-carboxamida;

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

[41] E31 é uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de qualquer um de E1 a E30 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, juntamente com um veículo farmaceuticamente aceitável.

[42] E32 é a composição farmacêutica de E31 em que a composição é na forma de uma forma de dosagem oral, intravenosa, subcutânea ou inalada.

[43] E33 é a composição farmacêutica de E31 ou E32 em que a composição é em uma forma de dosagem oral.

[44] E34 é a composição farmacêutica de qualquer um de E31 a E33 também compreendendo um agente terapêutico adicional.

[45] E35 é a composição farmacêutica de qualquer um de E31 a E34 em que a composição farmacêutica também compreende um ou mais de dexametasona, azitromicina, e remdesivir.

[46] E36 é um método de tratar uma infecção por coronavírus em um paciente, o método compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de qualquer um de E1 a E30 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a um paciente em necessidade do mesmo.

[47] E37 é o método de E36 em que a infecção por coronavírus é COVID-19.

[48] E38 é um método de tratar uma infecção por coronavírus em um paciente, o método compreendendo administrar uma composição farmacêutica de qualquer um de E31 a E35 a um paciente em necessidade do mesmo.

[49] E39 é o método de E38 em que a infecção por coronavírus é COVID-19.

[50] E40 é um método de inibição ou prevenção de replicação viral de SARS-CoV-2 compreendendo contatar o SARS-CoV-2

coronavírus 3CL protease com uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de qualquer um de E1 a E30.

[51] E41 é um método de inibição ou prevenção de replicação viral de SARS-CoV-2 em um paciente compreendendo administrar ao paciente em necessidade de inibição de ou prevenção de replicação viral de SARS-CoV-2 uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de qualquer um de E1 a E30.

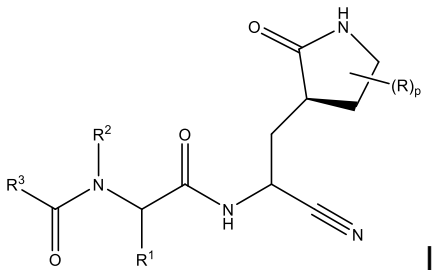
[52] E42 é o uso de um composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de qualquer um de E1 a E30 para o tratamento de uma infecção por coronavírus.

[53] E43 é o uso de E42 em que a infecção por coronavírus é COVID-19.

[54] E44 é o uso de um composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de qualquer um de E1 a E30 para a preparação de um medicamento que é útel para o tratamento de uma infecção por coronavírus.

[55] E44a é o uso de E44 em que a infecção por coronavírus é COVID-19.

[56] E45 é um composto de Fórmula **I'**



I' ;

[57] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; em que R em cada ocorrência é independentemente hidróxi ou oxo; p é 0, 1 ou 2; R^1 é selecionado do grupo que consiste em C_1-C_6alquila que é opcionalmente substituída por um ciano ou com um a cinco flúorES; C_2-

C_6alquinila; e (C_3-C_6cicloalquil)-C_1-C_3alquila que é opcionalmente substituída por um a dois substituintes selecionados de trifluorometila e C_1-C_3alquila ou com um a cinco flúores; R^2 é hidrogênio ou R^2 e R^1 tomados juntos com os átomos de carbono e nitrogênio aos quais eles são ligados são um anel pirrolidina ou piperidina que é opcionalmente substituído por uma a quatro R^{2a}; R^{2a} em cada ocorrência é independentemente selecionado do grupo que consiste em flúor, hidróxi, C_1-C_6alquila opcionalmente substituída por um a três flúores e C_1-C_6alcóxi opcionalmente substituído por um a três flúores; ou dois grupos R^{2a} quando ligados aos carbonos adjacentes e tomados juntos com os carbonos aos quais eles são ligados são uma C_3-C_6cicloalquila fundida que é opcionalmente substituída por uma a quatro R^{2b}; ou dois grupos R^{2a} quando ligados ao mesmo carbono e tomados juntos com o carbono aos quais eles são ligados são um espiroC_3-C_6cicloalquila que é opcionalmente substituída por uma a quatro R^{2b}; R^{2b} em cada ocorrência é independentemente selecionado de flúor, hidróxi, C_1-C_3 alquila opcionalmente independentemente substituído por um a três flúores ou hidróxi e C_1-C_3 alcóxi opcionalmente independentemente substituído por um a três flúores ou hidróxi; R^3 é selecionado do grupo que consiste em C_1-C_8 alquila, C_1-C_8 alcóxi, (C_1-C_6alcóxi)-C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquinila, C_2-C_6 alquiniloxi, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente fundida com uma fenila ou heteroarila de 5 a 6 membros, (C_3-C_{12} cicloalquil)-C_1-C_6 alquila, C_3-C_{12}cicloalcóxi, (C_3-C_{12} cicloalcóxi)-C_1-C_6alquila, heterocicloalquila de 4 a 12 membros que é opcionalmente fundida com uma fenila ou heteroarila de 5 a 6 membros e em que referida heterocicloalquila compreende um a quatro heteroátomos independentemente selecionados de N, O e $S(O)_n$, (heterocicloalquila de 4 a 12 membros)-C_1-C_6 alquila em que referida porção de heterocicloalquila compreende um a quatro heteroátomos independentemente selecionados de N, O e $S(O)_n$, C_6-C_{10}arila

opcionalmente fundida com uma C_4-C_6 cicloalquila ou uma heterocicloalquila de 4 a 7 membros, (C_6-C_{10} aril)-C_1-C_6 alquila, heteroarila de 5 a 10 membros compreendendo um a cinco heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, que é opcionalmente fundido com uma C_5-C_6 cicloalquila; (heteroarila de 5 a 10 membros)-C_1-C_6 alquila em que a porção heteroarila compreende um a cinco heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S; (C_6-C_{10} aril)-(heteroarila de 5 a 10 membros)- em que a porção heteroarila compreende um a cinco heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, (heteroariloxi de 5 a 10 membros)-C_1-C_6 alquila em que a porção heteroarila compreende um a cinco heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S; (heteroarila de 5 a 6 membros)-(heteroarila de 5 a 6 membros)- em que cada porção heteroarila compreende um a quatro heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S; (heterocicloalquila de 4 a 7 membros)-(heteroarila de 5 a 6 membros)- em que a porção heterocicloalquila compreende um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, O e $S(O)_n$ e a porção heteroarila compreende um a quatro heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S; (heteroarila de 5 a 6 membros)-(heterocicloalquila de 4 a 7 membros)- em que a porção heterocicloalquila compreende um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, O e $S(O)_n$ e a porção heteroarila compreende um a quatro heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S; em que cada grupo R^3 é opcionalmente substituído por um a cinco R^4; R^4 em cada ocorrência é independentemente selecionado do grupo que consiste em oxo, halo, hidróxi, ciano, fenila, benzila, amino, (C_1-C_6 alquil)amino opcionalmente substituído por um a cinco flúores, di(C_1-C_6 alquil)amino opcionalmente substituíoa por um a dez flúores, C_1-C_6 alquila opcionalmente

substituída por um a cinco flúores, C_1-C_6 alcóxi opcionalmente substituído por um a cinco flúores, C_1-C_3alcóxi-C_1-C_3alquila opcionalmente substituída por um a cinco flúores, C_3-C_6 cicloalquila opcionalmente substituída por um a três flúores ou C_1-C_3 alquila, C_1-C_6alquil-C(O)NH- opcionalmente substituída por um a cinco flúores, C_1-C_6alquil-OC(O)NH- opcionalmente substituído por um a cinco flúores ou com um R^5, C_1-C_6alquil-NHC(O)NH- opcionalmente substituído por um a cinco flúores ou com um R^5, C_1-C_6alquil-$S(O)_2$NH- opcionalmente substituído por um a cinco flúores ou com um R^5, C_1-C_6 alquil-C(O)- opcionalmente substituído por um a cinco flúores ou com one R^5, C_1-C_6 alquil-$S(O)_n$- opcionalmente substituído por um a cinco flúores ou com um R^5; R^5 é selecionado de fenila, fenóxi, C_3-C_6cicloalquila, C_3-C_6cicloalcóxi, heterocicloalquila de 4 a 7 membros- em que a porção heterocicloalquila compreende um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, O e $S(O)_n$ e heteroarila de 5 a 6 membros - em que a porção heteroarila compreende um a quatro heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S; em que cada R^5 é opcionalmente independentemente substituído por um a três halo, C_1-C_3 alquila e C_1-C_3 alcóxi; e n em cada ocorrência é independentemente selecionado de 0, 1 e 2.

[58] E46 é um composto de selecionado do grupo que consiste em (2*S*,4*R*)-4-*terc*-butil-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-1-{*N*-[(trifluorometil) sulfonil]-L-valil}piperidina-2-carboxamida; (2*R*,4*S*)-4-*terc*-butil-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-1-{*N*-[(trifluorometil)sulfonil]-L-valil}piperidina-2-carboxamida; 3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il] etil}-4-(trifluorometil)-L-prolinamida; (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il] etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(metilcarbamoil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida; metil {(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il] etil}carbamoil)-

6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0] hexan-3-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il}carbamato; e *N*-(trifluoroacetil)-L-valil-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-(trifluorometil)-L-prolinamida; ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

[59] E47 é um método de tratar uma infecção por coronavírus em um paciente, o método compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de qualquer um de E45 e E46 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a um paciente em necessidade do mesmo.

[60] E48 é o método de E47 em que a infecção por coronavírus é COVID-19.

[61] E49 é um método de tratar uma infecção por coronavírus em um paciente, o método compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de qualquer um de E1 a E30 e E45 a E46 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em que um agente terapêutico adicional é administrado e o agente terapêutico adicional é selecionado do grupo que consiste em remdesivir, galidesivir, favilavir/avifavir, molnupiravir, AT-527, AT-301, BLD-2660, favipiravir, camostat, SLV213, entrictabina/tenofivir, clevudina, dalcetrapibe, boceprevir, ABX464, dexametasona, hidrocortisona, plasma convalescente, gelsolina (Rhu-p65N), regdanvimabe (Regkirova), ravulizumabe (Ultomiris), VIR-7831/VIR-7832, BRII-196/BRII-198, COVI-AMG/COVI DROPS (STI-2020), bamlanivimabe (LY-CoV555), mavrilimabe, leronlimabe (PRO140), AZD7442, lenzilumabe, infliximabe, adalimumabe, JS 016, STI-1499 (COVIGUARD), lanadelumabe (Takhzyro), canacinumabe (Ilaris), gimsilumabe, otilimabe, casirivimabe/imdevimabe (REGN-Cov2), MK-7110 (CD24Fc/SACCOVID), heparina, apixabana, tocilizumabe (Actemra), sarilumabe (Kevzara), dimesilato de apilimod, DNL758, DC402234, PB1046, dapaglifozina, abivertinib, ATR-002, bemcentinib,

acalabrutinibe, baricitinibe, tofacitinibe, losmapimod, famotidina, ritonavir, niclosamida e diminazeno.

[62] E50 é o composto (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[63] E50a é o composto (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il] etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida.

[64] E51 é uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-Ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo juntamente com um veículo farmaceuticamente aceitável.

[65] E51a é uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida juntamente com um veículo farmaceuticamente aceitável.

[66] E52 é um método de tratar uma infecção por coronavírus em um paciente, o método compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il] etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, a um paciente em necessidade de tratamento da mesma.

[67] E52a é um método de tratar uma infecção por coronavírus em um paciente, o método compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-

oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida a um paciente em necessidade de tratamento da mesma.

[68] E53 é o método de E52 em que a infecção por coronavírus é COVID-19.

[69] E53a é o método de E52a em que a infecção por coronavírus é COVID-19.

[70] E54 é o método de E52 ou E53 em que (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é administrado oralmente.

[71] E54a é o método de E52a ou E53a em que (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida é administrado oralmente.

[72] E55 é o método de E54 em que 50 mg a 1500 mg de (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo são administrados a cada dia.

[73] E55a é o método de E54a em que 50 mg a 1500 mg de (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida são administrados a cada dia.

[74] E56 é o método de E55 em que 380 mg de (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo são administrados três vezes ao dia.

[75] E56a é o método de E55a em que 380 mg de (1*R*,2*S*,5*S*)-

N-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo são administrados três vezes ao dia.

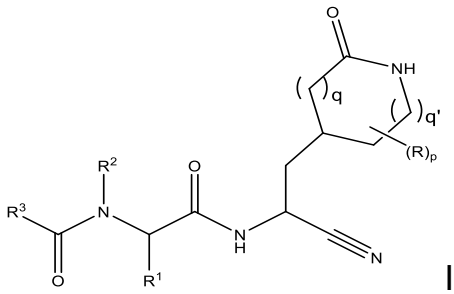
[76] E57 é o método de E55 em que 50 mg a 1500 mg de (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo são administrados a cada dia como um comprimido, cápsula ou suspensão oral.

[77] E57a é o método de E55a em que 50 mg a 1500 mg de (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo são administrados a cada dia como um comprimido, cápsula ou suspensão oral.

[78] E58 é o método de E57 em que um comprimido é administrado.

[79] E58a é o método de E57a em que um comprimido é administrado.

[80] E59 é um composto de Fórmula **I”**



I” ;

ou um solvato ou hidrato do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de referido composto, solvato ou hidratodo do mesmo;

em que

R em cada ocorrência é independentemente hidróxi ou oxo;

q e q’ são cada independentemente selecionado de 0, 1 e 2;

p é 0, 1 ou 2;

[81] R^1 é selecionado do grupo que consiste em C_1-C_6alquila que é opcionalmente substituída por um ciano ou com um a cinco flúores; C_2-C_6 alquinila; e (C_3-C_6cicloalquil)-C_1-C_3 alquila que é opcionalmente substituída por um a dois substituintes selecionados de trifluorometila e C_1-C_3 alquila ou com um a cinco flúoreses;

[82] R^2 é hidrogênio ou R^2 e R^1 tomados junto com os átomos de carbono e nitrogênio aos quais eles são ligados são um anel pirrolidina ou piperidina que é opcionalmente substituída por uma a quatro R^{2a};

[83] R^{2a} em cada ocorrência é independentemente selecionado do grupo que consiste em flúor, hidróxi, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída por um a três flúores e C_1-C_6 alcóxi opcionalmente substituído por um a três flúores; ou dois grupos R^{2a} quando ligados aos carbonos adjacentes e tomados juntos com os carbonos aos quais eles são ligados são uma C_3-C_6cicloalquila fundida que é opcionalmente substituída por uma a quatro R^{2b}; ou dois grupos R^{2a} quando ligados ao mesmo carbono e tomados juntos com o carbono aos quais eles são ligados são um espiroC_3-C_6cicloalquila que é opcionalmente substituída por uma a quatro R^{2b};

[84] R^{2b} em cada ocorrência é independentemente selecionado de flúor, hidróxi, C_1-C_3 alquila opcionalmente independentemente substituído por um a três flúores ou hidróxi e C_1-C_3 alcóxi opcionalmente independentemente substituído por um a três flúores ou hidróxi;

[85] R^3 é selecionado do grupo que consiste em C_1-C_8 alquila, C_1-C_8 alcóxi, (C_1-C_6alcóxi)-C_1-C_6alquila, C_2-C_6 alquinila, C_2-C_6 alquinilóxi, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente fundida com uma fenila ou heteroarila de 5 a 6 membros, (C_3-C_{12} cicloalquil)-C_1-C_6 alquila, C_3-C_{12}cicloalcóxi, (C_3-C_{12} cicloalcóxi)-C_1-C_6 alquila, heterocicloalquila de 4 a 12 membros que é opcionalmente fundida com uma fenila ou heteroarila de 5 a 6

membros e em que referida heterocicloalquila compreende um a quatro heteroátomos independentemente selecionados de N, O e $S(O)_n$, (heterocicloalquila de 4 a 12 membros)-C_1-C_6 alquila em que referida porção heterocicloalquila compreende um a quatro heteroátomos independentemente selecionados de N, O e $S(O)_n$, C_6-C_{10} arila opcionalmente fundida com uma C_4-C_6 cicloalquila ou uma heterocicloalquila de 4 a 7 membros, (C_6-C_{10} aril)-C_1-C_6 alquila, heteroarila de 5 a 10 membros compreendendo um a cinco heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, que é opcionalmente fundida com uma C_5-C_6 cicloalquila; (heteroarila de 5 a 10 membros)-C_1-C_6 alquila em que a porção heteroarila compreende um a cinco heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S; (C_6-C_{10}aril)-(heteroarila de 5 a 10 membros)- em que a porção heteroarila compreende um a cinco heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, (heteroarilóxi de 5 a 10 membros)-C_1-C_6alquila em que a porção heteroarila compreende um a cinco heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S; (heteroarila de 5 a 6 membros)-(heteroarila de 5 a 6 membros)- em que cada porção heteroarila compreende um a quatro heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S; (heterocicloalquila de 4 a 7 membros)-(heteroarila de 5 a 6 membros)- em que a porção heterocicloalquila compreende um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, O e $S(O)_n$ e a porção heteroarila compreende um a quatro heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S; (heteroarila de 5 a 6 membros)-(heterocicloalquila de 4 a 7 membros)- em que a porção heterocicloalquila compreende um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, O e $S(O)_n$ e a porção heteroarila compreende um a quatro heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S; em que cada grupo R^3 é opcionalmente

substituído por um a cinco R^4;

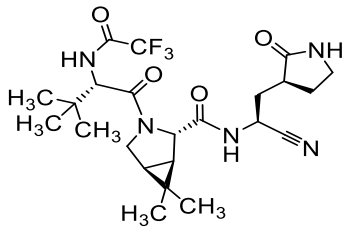
[86] R^4 em cada ocorrência é independentemente selecionado do grupo que consiste em oxo, halo, hidróxi, ciano, fenila, benzila, amino, (C_1-C_6 alquil)amino opcionalmente substituído por um a cinco flúores, di(C_1-C_6 alquil)amino opcionalmente substituído por um a dez flúor, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída por um a cinco flúores, (heteroarila de 5 a 6 membros)amino- em que a porção heteroarila compreende um a quatro heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S; (heterocicloalquila de 4 a 7 membros)amino- em que a porção heterocicloalquila compreende um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, O e $S(O)_n$, C_1-C_6 alcóxi opcionalmente substituído por um a cinco flúores, C_1-C_3alcóxi-C_1-C_3alquila opcionalmente substituída por um a cinco flúores, C_3-C_6 cicloalquila opcionalmente substituída por um a três flúores ou C_1-C_3 alquila, C_1-C_6alquil-C(O)NH- opcionalmente substituído por um a cinco flúores, C_1-C_6alquil-OC(O)NH- opcionalmente substituído por um a cinco flúores ou com um R^5, C_1-C_6alquil-NHC(O)NH- opcionalmente substituído por um a cinco flúores ou com um R^5, C_1-C_6alquil-$S(O)_2$NH- opcionalmente substituído por um a cinco flúores ou com um R^5, C_1-C_6 alquil-C(O)- opcionalmente substituído por um a cinco flúores ou com um R^5, C_1-C_6 alquil-$S(O)_n$- opcionalmente substituído por um a cinco flúores ou com um R^5;

[87] R^5 é selecionado de fenila, fenóxi, C_3-C_6 cicloalquila, C_3-C_6 cicloalcóxi, heterocicloalquila de 4 a 7 membros- em que a porção heterocicloalquila compreende um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, O e $S(O)_n$ e heteroarila de 5 a 6 membros- em que a porção heteroarila compreende um a quatro heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S; em que cada R^5 é opcionalmente independentemente substituído por um a três halo, C_1-C_3 alquila e C_1-C_3 alcóxi; e

n em cada ocorrência é independentemente selecionado de 0, 1 e 2.

[88] E60 é o composto de E59 que é (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida; ou um solvato ou hidrato do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de referido composto, solvato ou hidrato.

[89] E61 é o composto (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida tendo a estrutura



;

ou um solvato ou hidrato do mesmo.

[90] E62 é o composto de E61 que é (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida cristalino.

[91] E63 é o composto de E62 que é (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida cristalino, Forma Sólida 1.

[92] E64 é o composto de E62 que é (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida cristalino, Forma Sólida 4.

[93] E65 é o composto de E61 que é (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida amorfo.

[94] E66 é o composto de E61 que é (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-

valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida, solvato de éter metil terc-butílico.

[95] E67 é o composto de E66 que é (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida cristalino, solvato de éter metil terc-butílico.

[96] E68 é o composto de E67 que é (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida cristalino, solvato de éter metil terc-butílico, Forma Sólida 2.

[97] E69 é um método de tratar uma infecção por coronavírus em um paciente, o método compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com qualquer um de E61 a E68 a um paciente em necessidade de tratamento do mesmo.

[98] E70 é o método de E69 em que a infecção por coronavírus é COVID-19.

[99] E71 é o método de E70 em que ritonavir é também administrado ao paciente.

[100] E72 é o método de E71 em que o composto de qualquer um de E61 a E68 e ritonavir são administrados ao paciente oralmente.

[101] E73 é o método de E72 em que cerca de 10 mg a cerca de 1500 mg por dia do composto de qualquer um de E61 a E68 e cerca de 10 mg a cerca de 1000 mg por dia de ritonavir são administrados.

[102] E74 é o método de E73 em que cerca de 50 mg do composto de qualquer um de E61 a E68 e cerca de 100 mg de ritonavir são cada administrados ao paciente duas vezes ao dia.

[103] E75 é uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida; ou um solvato ou

hidrato do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de referido composto, solvato ou hidrato juntamente com um veículo farmaceuticamente aceitável.

[104] E75a é uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida; ou um solvato ou hidrato do mesmojuntamente com um veículo farmaceuticamente aceitável.

[105] E76 é a composição farmacêutica de E75a compreendendo o composto de acordo com qualquer um de E62 a E68.

[106] E77 é o método de E69 ou E70 em que cerca de 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg ou 750 mg do composto de acordo com qualquer um de E61 a E68 são administrados oralmente ao paciente duas vezes ao dia.

[107] E78 é o método de E77 em que ritonavir é coadministrado oralmente ao paciente duas vezes ao dia.

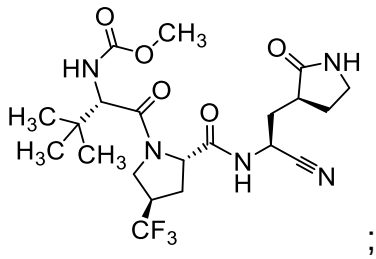
[108] E79 é o método de E78 em que cerca de 300 mg do composto de acordo com qualquer um de E61 a E68 e cerca de 100 mg de ritonavir são coadministrados ao paciente duas vezes ao dia.

[109] E80 é o composto de E63 que é caracterizado por um pico ^{19}F com um desvio químico a -73,3 ± 0,1 ppm e picos ^{13}C com desvios químicos a 31,0 ± 0,1 ppm, 27,9 ± 0,1 ppm e 178,9 ± 0,2 ppm.

[110] E81 é o composto de E64 que é caracterizado por um ou mais picos selecionados do grupo consistindo em um pico ^{19}F com desvio químico a -73,6 ± 0,1 ppm e picos ^{13}C a 26,9 ± 0,1 ppm, 21,6 ± 0,1 ppm e 41,5 ± 0,1 ppm.

[111] E82 é o composto *N*-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valil-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-(trifluorometil)-L-

prolinamida tendo a estrutura



;

ou um solvato ou hidrato do mesmo.

[112] E83 é o composto de E82 que é *N*-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valil-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-(trifluorometil)-L-prolinamida.

[113] E84 é um produto farmacêutico compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de *N*-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valil-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-(trifluorometil)-L-prolinamida; ou um solvato ou hidrato do mesmo juntamente com um veículo farmaceuticamente aceitável.

[114] E85 é um método de tratar uma infecção por coronavírus em um paciente, o método compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de E82 ou E83 a um paciente em necessidade de tratamento do mesmo.

[115] E86 é o método de E85 em que a infecção por coronavírus é COVID-19.

[116] E87 é o método de E85 ou E86 em que 10 mg a 1500 mg por dia do composto de E82 ou E83 são administrados.

[117] E88 é o método de qualquer um de E85 a E87 em que o composto é administrado oralmente.

[118] E89 é o método de E88 em que 200 mg do composto são administrados duas vezes ao dia.

[119] E90 é um método de direcionar para inibição de SARS-CoV-2 um composto de qualquer um de E1 a E30, E45 to E46, E50, E50a, E59 a E68 e E80 a E83 como um meio de tratar indicações causadas por infecções virais relacionadas a SARS-CoV-2.

[120] E91 é um método de identificar vias virais ou celulares interferindo com o funcionamento dos membros dos quais podem ser usados para tratar indicações causadas por infecções por SARS-CoV-2 por administração de um composto inibidor de SARS-CoV-2 protease de qualquer um de E1 a E30, E45 to E46, E50, E50a, E59 a E68 e E80 a E83.

[121] E92 é um método de usar um composto inibidor de SARS-CoV-2 protease de qualquer um de E1 a E30, E45 a E46, E50, E50a, E59 a E68 e E80 a E83 como ferramentas para entender o mecanismo de ação de outros inibidores de SARS-CoV-2.

[122] E93 é um método de usar um composto inibidor de tipo SARS-CoV-2 3C protease de qualquer um de E1 a E30, E45 a E46, E50, E50a, E59 to E68 e E80 a E83 para realizar experimentos de criação de perfil de genes para monitorar a regulação para cima ou para baixo de genes com a finalidade de identificar inibidores para o tratamento de indicações causadas por infecções por SARS-CoV-2, tal como, COVID-19.

[123] E94 é uma composição farmacêutica para o tratamento de COVID-19 em um mamífero contendo uma quantidade de um composto inibidor de protease tipo SARS-CoV-2 3C de qualquer um de E1 a E30, E45 a E46, E50, E50a, E59 a E68 e E80 a E83 que é eficaz no tratamento de COVID-19 juntamente com um veículo farmaceuticamente aceitável.

[124] E95 é um método de tratar MERS em um paciente, o método compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de qualquer um de E1 a E30, E45 a E46, E50, E50a, E59 a E68 e E80 a E83 a um paciente em necessidade do mesmo.

[125] E96 é um método de tratar MERS em um paciente, o método compreendendo administrar uma composição farmacêutica de qualquer um de E31 a E35, E51, E51a, E75, E75a, E84 e E94 a um paciente em

necessidade da mesma.

[126] E97 é um método de inibição ou prevenção de replicação viral de MERS compreendendo contactar a protease 3CL de coronavírus SARS-CoV-2 com uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de qualquer um de E1 a E30, 45-46, 50, 50a, 59-68 e 80-83.

[127] E98 é um método de inibição ou prevenção de replicação viral de MERS em um paciente compreendendo administrar ao paciente em necessidade de inibição de ou prevenção de replicação viral de MERS uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de qualquer um de E1 a E30, 45-46, 50, 50a, 59-68 e 80-83.

[128] E99. Uso de um composto de qualquer um de E1 a E30, 45-46, 50, 50a, 59-68 e 80-83 para o tratamento de uma infecção por coronavírus.

[129] E100. O uso de E99 em que a infecção por coronavírus é COVID-19.

[130] E101. Uso de um composto de qualquer um de E1 a E30, 45-46, 50, 50a, 59-68 e 80-83 na preparação de um medicamento.

[131] E102 é um composto de qualquer uma das formas de realização E1 a E30, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso como um medicamento.

[132] E103 é um composto de qualquer um de formas de realização E1 a E30, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso em um método de tratamento, em que o método é como descrito em qualquer uma das formas de realização E36 a E41.

Breve Descrição das Figuras

[133] Figura 1: Padrão de Difração de Raio X em Pó **13, solvato de éter metil terc-butílico**, Forma Sólida 2, de Síntese alternada de Exemplo 13, solvato de éter metil terc-butílico; Geração de Forma Sólida 2

[134] Figura 2: Padrão de Difração de Raio X em Pó **13, solvato de éter metil terc-butílico**, Forma Sólida 2, de segunda síntese altenada de exemplo 13, solvato de éter metil terc-butílico; Geração de Forma Sólida 2

[135] Figura 3: Padrão de Difração de Raio X em Pó, Exemplo 13, Forma Sólida 1, de recristalização de exemplo 13; Geração de Forma Sólida 1

[136] Figura 4: Determinação estrutural de raio X de cristal único de exemplo 13, Forma Sólida 1. Desenho do diagrama ORTEP com parâmetros de deslocamento com probabilidade de 50%

[137] Figura 5: Sobreposição de padrão em pó obtida por exemplo 13, Forma Sólida 1, de recristalização de exemplo 13; Geração de Forma Sólida 1(Figura 3) e o padrão em pó calculado, gerado por meio de *software* Mercury, de dados de cristal único de raio X resolvido de Forma 1 (veja determinação estrutural de raio X de cristal único de exemplo 13, Forma Sólida 1).

[138] Figura 6: Padrão de Difração de Raio X em Pó, Exemplo 13, Forma Sólida 4, de recristalização alternada de exemplo 13; Geração de Forma Sólida 4

[139] Figura 7: Determinação estrutural de raio X de cristal único de exemplo 13, Forma Sólida 4. Desenho do diagrama ORTEP com parâmetros de deslocamento com probabilidade de 50%

[140] Figura 8: Sobreposição de padrão em pó obtida por exemplo 13, Forma Sólida 4, de recristalização alternada de exemplo 13; Geração de Forma Sólida 4 (Figura 6) e o padrão em pó calculado, gerado por meio de *software* Mercury, de dados de cristal único de raio X resolvido de Forma 4 (veja Determinação estrutural de raio X de cristal único de exemplo 13, Forma Sólida 4).

[141] Figura 9: Padrão de Difração de Raio X em Pó Exemplo 13, Forma Sólida 5, de Exemplo 96.

[142] Figura 10: Padrão de Difração de Raio X em Pó, Intermediário **C16, sal de HCl**.

[143] Figura 11: Padrão de Difração de Raio X em Pó, Intermediário **C91**.

[144] Figura 12: Determinação estrutural de raio X de cristal único de intermediário **C91**. Desenho do diagrama ORTEP com parâmetros de deslocamento com probabilidade de 50%.

[145] Figura 13: Padrão de Difração de Raio X em Pó, Intermediário **C92**.

[146] Figura 14: Padrão de Difração de Raio X em Pó, Intermediário **C42**.

[147] Figura 15: Determinação estrutural de raio X de cristal único de intermediário **C42**. Desenho do diagrama ORTEP com parâmetros de deslocamento com probabilidade de 50%.

Descrição Detalhada da Invenção

[148] Para os fins da presente invenção, como descrito e reivindicado neste documento, os seguintes termos são definidos como segue:

[149] Como usado aqui, os termos “compreendendo” e “incluindo” são usados em seu sentido aberto e não limitativo. O termo “tratando”, como usado aqui, a menos que de outro modo indicado, significa reverter, aliviar, inibir a progressão, ou prevenir o distúrbio ou condição a que se aplica o termo, ou um ou mais sintomas de tal distúrbio ou condição. Nos métodos de tratar COVID-19 deve ser entendido que COVID-19 é a doença causada em pacientes por infecção com o vírus SARS-CoV-2. O vírus SARS-CoV-2 deve ser entendido como abrangendo a cepa inicialmente descoberta do vírus, bem como, cepas mutantes que emergem, tais como, porém não limitadas a, cepas, tais como, B, 1,1,7 (variante do Reino Unido), B, 1,351 (variante sul-africana), P, 1 (variante brasileira) e B, 1,427 / B, 1,429 (variantes da

Califórnia). O termo “tratamento”, como usado aqui, a menos que de outro modo indicado, refere-se ao ato de tratar como “tratando” é definido imediatamente acima.

[150] O termo “paciente” refere-se a animais de sangue quente como, por exemplo, cobaias, camundongos, ratos, gerbils, gatos, coelhos, cães, gado, cabras, ovelhas, cavalos, macacos, chimpanzés e humanos. Com relação ao tratamento de COVID-19, o métodos da invenção são particularmente úteis para o tratamento de um paciente humano.

[151] O termo “farmaceuticamente aceitável” significa que a substância ou composição deve ser compatível, química e/ou toxicologicamente, com os demais ingredientes compreendendo uma formulação, e/ou o mamífero a ser tratado com ela.

[152] O termo “quantidade terapeuticamente eficaz” significa uma quantidade de um composto da presente invenção que (i) trata ou previne a doença, condição ou distúrbio em particular, (ii) atenua, melhora ou elimina um ou mais sintomas da doença, condição ou distúrbio em particular, ou (iii) previne ou retarda o aparecimento de um ou mais sintomas da doença, condição ou distúrbio em particular aqui descritos.

[153] O termo "alquila" como usado aqui refere-se a um substituinte hidrocarbila saturado de cadeia linear ou ramificada (isto é, um substituinte obtido de um hidrocarboneto pela remoção de um hidrogênio); em uma modalidade contendo de um a oito átomos de carbono, em outra um a seis átomos de carbono e em outra um a três átomos de carbono. Exemplos não limitantes de tais substituintes incluem metila, etila, propila (incluindo n-propila e isopropila), butila (incluindo n-butila, isobutila, sec-butila e terc -butila), pentila, isoamila, hexila, heptila, octila e similares. Na outra modalidade contendo um a três carbonos e consistindo em metila, etila, n-propila e isopropila.

[154] O termo "alquinila” como usado aqui refere-se a um substituinte hidrocarbila saturado de cadeia linear ou ramificada que contém uma ligação tripla carbono-carbono (isto é, um substituinte obtido de um hidrocarboneto contendo ligação tripla por remoção de um hidrogênio); em uma modalidade contendo de dois a seis átomos de carbono. Exemplos não limitantes de tais substituintes incluem prop-2-in-1-ila, but-3-in-1-ila, pent-4-in-1-ila e hex-5-in-1-ila.

[155] O termo "alcóxi” refere-se a um substituinte hidrocarbila saturado de cadeia linear ou ramificada ligado a um radical de oxigênio (isto é, um substituinte obtido de um álcool de hidrocarboneto por remoção do hidrogênio do OH); em uma modalidade contendo de um a seis átomos de carbono. Exemplos não limitantes de tais substituintes incluem metóxi, etóxi, propóxi (incluindo *n*-propóxi e isopropóxi), butóxi (incluindo *n*-butóxi, isobutóxi, *sec*-butóxi e *terc*-butóxi), pentóxi, hexóxi e similares. Em outra modalidade tendo um a três carbonos e consistindo em metóxi, etóxi, *n*-propóxi e isopropóxi. Um grupo alcóxi que é ligado a um grupo alquila é referido como uma alcoxialquila. Um exemplo de um grupo alcoxialquila é metoximetila.

[156] O termo "alquinilóxi” refere-se a um substituinte hidrocarbila saturado de cadeia linear ou ramificada contendo uma ligação tripla carbono-carbono ligado a um radical de oxigênio (isto é, um substituinte obtido de um álcool de hidrocarboneto contendo ligação tripla por remoção do hidrogênio do OH); em uma modalidade contendo de três a seis átomos de carbono. Exemplos não limitantes de tais substituintes incluem propinilóxi, butinilóxi e pentinilóxi e similares.

[157] Em alguns casos, o número de átomos de carbono em um substituinte hidrocarbila (isto é, alquila, cicloalquila, etc.) é indicado pelo prefixo “C_x-C_y-” ou “C_{x-y}”, em que x é o número mínimo e y é o número máximo de átomos de carbono no substituinte. Desse modo, por exemplo, “C_1-C_8 alquila” ou “C_{1-8} alquila” refere-se a um substituinte

alquila contendo de 1 a 8 átomos de carbono, “C_1-C_6 alquila” ou “C_{1-6} alquila” refere-se a um substituinte alquila contendo de 1 a 6 átomos de carbono, “C_1-C_3 alquila” ou “C_{1-3} alquila” refere-se a um substituinte alquila contendo de 1 a 3 átomos de carbono. Ilustrando mais, C_3-C_6 cicloalquila ou C_{3-6} cicloalquila refere-se a um grupo cicloalquila saturado contendo de 3 a 6 átomos de anel de carbono.

[158] O termo "cicloalquila" refere-se a um substituinte carbocíclico obtido pela remoção de um hidrogênio de uma molécula carbocíclica saturada, por exemplo, um tendo três a sete átomos de carbono. O termo “cicloalquila” inclui carbociclos saturados monocíclicos. O termo “C_3-C_7 cicloalquila” significa um radical de um sistema de anéis de três a sete membros que inclui os grupos ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, e cicloeptila. O termo “C_3-C_6cicloalquila” significa um radical de um sistema de anéis de três a seis membros que inclui os grupos ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e cicloexila. Os grupos cicloalquila também podem ser carbociclos bicíclicos ou espirocíclicos. Por exemplo, o termo “C_3-C_{12} cicloalquila” inclui carbociclos monocíclicos e porções cicloalquila bicíclicas e espirocíclicas, tais como, biciclopentila, bicicloexila, bicicloeptila, biciclooctila, biciclononila, espiropentila, espiroexila, espiroeptila, espirooctila e espirononila.

[159] O termo “C_3-C_6cicloalcóxi” refere-se a um grupo cicloalquila de três a seis membros ligado a um radical de oxigênio. Os exemplos incluem ciclopropóxi, ciclobutóxi, ciclopentóxi e cicloexóxi.

[160] O termo “arila” refere-se a um sistema aromático carbocíclico. O termo “C_6-C_{10} arila” refere-se a sistemas aromáticos carbocíclicos com 3 a 10 átomos e inclui fenila e naftila.

[161] Em alguns casos, o número de átomos em um substituinte cíclico contendo um ou mais heteroátomos (isto é, heteroarila ou heterocicloalquila) é indicado pelo prefixo “x- a y-membros”, em que x é o mínimo e y é o número máximo de átomos que formam a porção

cíclica do substituinte. Assim, por exemplo, “heterocicloalquila de 4 a 6 membros” refere-se a uma heterocicloalquila contendo de 4 a 6 átomos, incluindo um a três heteroátomos, na porção cíclica da heterocicloalquila. Da mesma forma, a frase “heteroarila de 5 a 6 membros” refere-se a uma heteroarila contendo de 5 a 6 átomos, e “heteroarila de 5 a 10 membros” refere-se a uma heteroarila contendo de 5 a 10 átomos, cada incluindo um ou mais heteroátomos, na porção cíclica da heteroarila. Além disso, as frases "heteroarila de 5 membros" e "heteroarila de 6 membros" referem-se a um sistema de anel heteroaromático de cinco membros e um sistema de anel heteroaromático de seis membros, respectivamente. Os heteroátomos presentes nestes sistemas de anéis são selecionados de N, O e S.

[162] O termo “hidróxi” ou “hidroxila” refere-se a –OH. Quando usado em combinação com outro (s) termo (s), o prefixo “hidróxi” indica que o substituinte ao qual o prefixo é ligado é substituído por um ou mais substituintes hidróxi. Compostos portando um carbono ao qual um ou mais substituintes hidróxi incluem, por exemplo, álcoois, enóis e fenóis. Os termos ciano e nitrila referem-se a um grupo -CN. O termo “oxo” significa um oxigênio que está ligado a um carbono por uma ligação dupla (isto é, quando R4 é oxo então R4 juntamente com o carbono ao qual está ligado são uma porção C = O).

[163] O termo “halo” ou “halogênio” refere-se a flúor (que pode ser representado como F), cloro (que pode ser representado como Cl), bromo (que pode ser representado como Br), ou iodo (que pode ser representado como como I).

[164] O termo “heterocicloalquila” refere-se a um substituinte obtido pela remoção de um hidrogênio de uma estrutura de anel saturado ou parcialmente saturado contendo um total do número especificado de átomos, tal como, 4 a 6 átomos de anel ou 4 a 12 átomos, em que pelo menos um dos átomos de anel é um heteroátomo

(isto é, oxigênio, nitrogênio, ou enxofre), com os átomos de anel restantes sendo independentemente selecionados do grupo consistindo em carbono, oxigênio, nitrogênio e enxofre. O enxofre pode ser oxidado [isto é, S (O) ou $S(O)_2$] ou não. Em um grupo que possui um substituinte heterocicloalquila, o átomo de anel do substituinte heterocicloalquila que está ligado ao grupo pode ser um heteroátomo de nitrogênio, ou pode ser um átomo de carbono do anel. Da mesma forma, se o substituinte heterocicloalquila for por sua vez substituído por um grupo ou substituinte, o grupo ou substituinte pode ser ligado a um heteroátomo de nitrogênio, ou pode ser ligado a um átomo de carbono de anel. Deve ser entendido que grupo heterocíclico pode ser monocíclico, bicíclico, policíclico ou espirocíclico.

[165] O termo “heteroarila” refere-se a uma estrutura de anel aromático contendo o número específico de átomos de anel em que pelo menos um dos átomos de anel é um heteroátomo (isto é, oxigênio, nitrogênio ou enxofre), com os átomos de anel restantes sendo independentemente selecionados do grupo consistindo em carbono, oxigênio, nitrogênio e enxofre. Exemplos de substituintes heteroarila incluem substituintes heteroarila de 6 membros, tais como, piridila, pirazila, pirimidinila e piridazinila; e substituintes heteroarila de 5 membros, tais como, triazolila, imidazolila, furanila, tiofenila, pirazolila, pirrolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, ou 1,3,4-oxadiazolila e isotiazolila. O grupo heteroarila pode também ser um grupo heteroaromático bicíclico, tais como, indolila, benzofuranila, benzotienila, benzimidazolila, benzotiazolila, benzoxazolila, benzoisoxazolila, oxazolopiridinila, imidazopiridinila, imidazopirimidinila e similares. Em um grupo que possui um substituinte heteroarila, o átomo de anel do substituinte heteroarila que está ligado ao grupo pode ser um dos heteroátomos, ou pode ser um átomo de carbono de anel. Da mesma forma, se o substituinte heteroarila é por sua vez substituído

por um grupo ou substituinte, o grupo ou substituinte pode ser ligado a um dos heteroátomos, ou pode ser ligado a um átomo de carbono de anel. O termo “heteroarila” também inclui N-óxidos de piridila e grupos contendo um anel de N-óxido de piridina. Além disso, o grupo heteroarila pode conter um grupo oxo, tal como, aquele presente em um grupo piridona. Outros exemplos incluem furila, tienila, oxazolila, tiazolila, imidazolila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, isoxazolila, isotiazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, piridin-2(1*H*)-onila, piridazin-2(1*H*)-onila, pirimidin-2(1*H*)-onila, pirazin-2(1*H*)-onila, imidazo[1,2-*a*]piridinila e pirazolo[1,5-*a*]piridinila. A heteroarila pode ser também substituída como definido aqui.

[166] Exemplos de heteroarilas e heterocicloalquilas de anel único incluem furanila, diidrofuranila, tetraidrofuranila, tiofenila, diidrotiofenila, tetraidrotiofenila, pirrolila, isopirrolila, pirrolinila, pirrolidinila, imidazolila, isoimidazolila, imidazolinila, imidazolidinila, pirazolila, pirazolinila, pirazolidinila, triazolila, tetrazolila, ditiolila, oxatiolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, tiazolinila, isotiazolinila, tiazolidinila, isotiazolidinila, tiaoxadiazolila, oxatiazolila, oxadiazolila (incluindo oxadiazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,2,5-oxadiazolila, ou 1,3,4-oxadiazolila), piranila (incluindo 1,2-piranila ou 1,4-piranila), diidropiranila, piridinila, piperidinila, diazinila (incluindo piridazinila, pirimidinila, piperazinila, triazinila (incluindo s-triazinila, as-triazinila e v-triazinila), oxazinila (incluindo 2*H*-1,2-oxazinila, 6*H*-1,3-oxazinila, ou 2*H*-1,4-oxazinila), isoxazinila (incluindo *o*-isoxazinila ou *p*-isoxazinila), oxazolidinila, isoxazolidinila, oxatiazinila (incluindo 1,2,5-oxatiazinila ou 1,2,6-oxatiazinila), oxadiazinila (incluindo 2*H*-1,2,4-oxadiazinila ou 2*H*-1,2,5-oxadiazinila), e morfolinila.

[167] O termo “heteroarila” pode também incluir, quando especificado como tal, sistemas de anéis com dois anéis em que tais anéis podem ser fundidos e em que um anel é aromático e o outro anel

não é totalmente parte do sistema aromático conjugado (isto é, o anel heteroaromático pode ser fundido a um anel cicloalquila ou heterocicloalquila). Exemplos não limitantes de tais sistemas de anel incluem 5,6,7,8-tetraidroisoquinolinila, 5,6,7,8-tetraidroquinolinila, 6,7-diidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridinila, 6,7-diidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridinila, 1,4,5,6-tetraidrociclopenta[*c*]pirazolila, 2,4,5,6-tetraidrociclopenta[*c*]pirazolila, 5,6-diidro-4*H*-pirrolo[1,2-*b*]pirazolila, 6,7-diidro-5*H*-pirrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazolila, 5,6,7,8-tetraidro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridinila, 4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-*a*]piridinila, 4,5,6,7-tetraidro-1*H*-indazolila e 4,5,6,7-tetraidro-2*H*-indazolila. Deve ser entendido que se uma porção carbocíclica ou heterocíclica pode ser ligada ou de outra forma ligada a um substrato designado através de átomos de anel diferentes sem denotar um ponto específico de fligação, então todos os pontos possíveis são pretendidos, seja através de um átomo de carbono ou, por exemplo, um átomo de nitrogênio trivalente. Por exemplo, o termo “piridila” significa 2-, 3- ou 4-piridila, o termo “tienila” significa 2- ou 3-tienila, e assim por diante.

[168] Se substituintes são descritos como “independentemente” tendo mais de uma variável, cada instância de um substituinte é selecionada independentemente dos outros na lista de variáveis disponíveis. Cada substituinte, portanto, pode ser idêntico ou diferente do (s) outro (s) substituinte (s).

[169] Se substituintes são descritos como sendo “independentemente selecionados” de um grupo, cada instância de um substituinte é selecionada independentemente dos outros. Cada substituinte, portanto, pode ser idêntico ou diferente do (s) outro (s) substituinte (s).

[170] Como usado aqui, o termo “Fórmula **I**”**, “**Fórmula **I’” ou “**Fórmula **I””** pode ser doravante referido como um “composto(s) da invenção,” “a presente invenção,” e “composto(s) de Fórmula **I, I’ ou I”**.

Tais termos são também definidos para incluir todas as formas do composto de Fórmula **I**,**I'** e **I"** incluindo hidratos, solvatos, isômeros, formas cristalinas e não cristalinas, isomorfos, polimorfos e metabólitos dos mesmos. Por exemplo, os compostos da invenção, ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, podem existir em formas solvatadas e não solvatadas. Quando o solvente ou água são fortemente ligados, o complexo terá uma estequiometria bem definida independente da umidade. Quando, entretanto, o solvente ou água é fracamente ligado, como em solvatos de canais e compostos higroscópicos, o teor de água/solvente será dependente da umidade e das condições de secagem. Nesses casos, a não estequiometria será a norma.

[171] Os compostos da invenção podem existir como clatratos ou outros complexos. Incluídos no escopo da invenção são complexos como, clatratos, complexos de inclusão de fármaco-hospedeiro em que o fármaco e hospedeiro estão presentes em quantidades estequiométricas ou não estequiométricas. Também incluídos são complexos dos compostos da invenção contendo dois ou mais componentes orgânicos e/ou inorgânicos, que podem ser em quantidades estequiométricas ou não estequiométricas. Os complexos resultantes podem ser ionizados, parcialmente ionizados ou não ionizados. Para uma revisão de tais complexos, veja J. Pharm. Sci., 64 (8), 1269-1288 por Haleblian (agosto de 1975).

[172] Os compostos da invenção possuem átomos de carbono assimétricos. As ligações carbono-carbono dos compostos da invenção podem ser aqui representadas usando uma linha sólida (——), uma cunha sólida ( ) ou uma cunha pontilhada ( ). O uso de uma linha sólida para representar ligações a átomos de carbono assimétricos destina-se a indicar que todos os estereoisômeros possíveis (por exemplo, enantiômeros específicos, misturas racêmicas, etc.) naquele

átomo de carbono são incluídos. O uso de uma cunha sólida ou pontilhada para representar ligações a átomos de carbono assimétricos é para indicar que apenas o estereoisômero mostrado destina-se a ser incluído. É possível que os compostos de Fórmula I, I ’e I” possam conter mais de um átomo de carbono assimétrico. Nesses compostos, o uso de uma linha sólida para representar ligações a átomos de carbono assimétricos é destinado a indicar que todos os estereoisômeros possíveis devem ser incluídos. Por exemplo, a menos que estabelecido de outro modo, pretende-se que os compostos de Fórmula I, I ’e I” possam existir como enantiômeros e diastereômeros ou como racematos e misturas dos mesmos. O uso de uma linha sólida para representar ligações a um ou mais átomos de carbono assimétricos em um composto de Fórmula I, I 'e I ”e o uso de uma cunha sólida ou pontilhada para representar ligações a outros átomos de carbono assimétricos no mesmo composto destinam-se a indicar que uma mistura de diastereômeros está presente.

[173] Estereoisômeros de Fórmula I, I 'e I" incluem isômeros cis e trans, isômeros ópticos, tais como, enantiômeros R e S, diastereômeros, isômeros geométricos, isômeros rotacionais, isômeros conformacionais e tautômeros dos compostos da invenção, incluindo compostos exibindo mais do que um tipo de isomerismo; e misturas dos mesmos (como racematos e pares diastereoméricos). Também estão incluídos os sais de adição de ácido ou de base em que o contraíon é opticamente ativo, por exemplo, D-lactato ou L-lisina, ou racêmico, por exemplo, DL-tartarato ou DL-arginina.

[174] Quando qualquer racemato cristaliza, cristais de dois tipos diferentes são possíveis. O primeiro tipo é o composto racêmico (verdadeiro racemato) referido acima em que uma forma homogênea de cristal é produzida contendo ambos os enantiômeros em quantidades equimolares. O segundo tipo é a mistura racêmica ou conglomerado em

que duas formas de cristal são produzidas em quantidades equimolares cada compreendendo um único enantiômero.

[175] Os compostos da invenção, tais como, aqueles de Fórmula I, I’ e I” podem exibir o fenômeno de tautomerismo; tais tautômeros também são considerados compostos da invenção. Todas essas formas tautoméricas, e misturas das mesmas, são incluídas no escopo dos compostos de Fórmula I, I’ e I”. Os tautômeros existem como misturas de um conjunto tautomérico em solução. Na Forma Sólida, geralmente um tautômero predomina. Embora um tautômero possa ser descrito, a presente invenção inclui todos os tautômeros dos compostos de Fórmula I, I’ e I” e sais dos mesmos.

[176] A frase “sais farmaceuticamente aceitáveis”, como usado aqui, a menos que indicado de outro modo, inclui sais de grupos ácidos ou básicos que podem estar presentes nos compostos aqui descritos. Os compostos usados nos métodos da invenção que são básicos por natureza são capazes de formar uma ampla variedade de sais com vários ácidos inorgânicos e orgânicos. Os ácidos que podem ser usados para preparar sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis de tais compostos básicos são aqueles que formam sais de adição de ácido não tóxico, isto é, sais contendo ânions farmacologicamente aceitáveis, tais como, os sais de acetato, benzenossulfonato, benzoato, bicarbonato, bissulfato, bitartarato, borato, brometo, edetato de cálcio, cansilato, carbonato, cloreto, clavulanato, citrato, dicloridrato, edetato, edisliato, estolato, esilato, etilsuccinato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromidrato, cloridrato, iodeto, isetionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, oleato, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato / difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, tanato, tartarato, teoclato, tosilato, trietiododo e valerato.

[177] No que diz respeito aos compostos da invenção usados em métodos da invenção, se os compostos também existem como formas tautoméricas, então esta invenção se refere a esses tautômeros e o uso de todos esses tautômeros e misturas dos mesmos.

[165] A presente invenção também inclui compostos e métodos de tratamento de infecções por coronavírus, tais como COVID-19 e métodos de inibição de SARS-CoV-2 com compostos marcados isotopicamente, que são idênticos aos aqui citados, mas pelo fato de que um ou mais átomos são substituído por um átomo com uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa normalmente encontrado na natureza. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados em compostos da invenção incluem isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, fósforo, flúor e cloro, tais como ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F e ^{36}Cl, respectivamente. Os compostos da presente invenção, seus profármacos e os sais farmaceuticamente aceitáveis dos referidos compostos ou dos referidos profármacos que contêm os isótopos acima mencionados e/ou isótopos de outros átomos estão no escopo desta invenção. Certos compostos marcados isotopicamente da presente invenção, por exemplo aqueles nos quais isótopos radioativos tais como ^{3}H e ^{14}C são incorporados, são úteis em ensaios de distribuição de fármado e/ou substrato em tecido. Os isótopos triciados, isto é, ^{3}H e carbono-14, isto é, ^{14}C, são particularmente preferidos pela sua facilidade de preparação e detectabilidade. Além disso, a substituição com isótopos mais pesados, como deutério, ou seja, ^{2}H, pode proporcionar certas vantagens terapêuticas resultantes de maior estabilidade metabólica, por exemplo, meia-vida *in vivo* aumentada ou requisitos de dosagem reduzidos e, portanto, podem ser preferidos em algumas circunstâncias. Os compostos marcados isotopicamente usados nos métodos desta invenção e seus profármacos podem

geralmente ser preparados realizando os procedimentos para preparar os compostos descritos na técnica, substituindo um reagente marcado isotopicamente facilmente disponível por um reagente não marcado isotopicamente.

[166] Esta invenção também abrange métodos que usam composições farmacêuticas e métodos de tratamento de infecções por coronavírus, como infecções por COVID-19, através da administração de profármacos de compostos da invenção. Os compostos com grupos amino, amido ou hidroxilo livres podem ser convertidos em profármacos. Os profármacos incluem compostos em que um resíduo de aminoácido ou uma cadeia polipeptídica de dois ou mais (por exemplo, dois, três ou quatro) resíduos de aminoácido é covalentemente unido através de uma ligação éster a um hidroxi de compostos usados nos métodos desta invenção. Os resíduos de aminoácidos incluem, mas não estão limitados aos 20 aminoácidos de ocorrência natural comumente designados por símbolos de três letras e também incluem 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, desmosina, isodesmosina, 3-metil-histidina, norvalina, beta-alanina, ácido gama-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homosserina, ornitina e sulfona de metionina. Tipos adicionais de profármacos também estão incluídos. Por exemplo, os grupos hidróxi livres podem ser derivados usando grupos incluindo, mas não se limitando a hemissuccinatos, ésteres de fosfato, dimetilaminoacetatos e fosforiloximetiloxicarbonilas, conforme descrito em *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1996, 19, 115. Profármacos carbamato de grupos hidróxi e amino também estão incluídos, assim como os profármacos de carbonato, ésteres de sulfonato e ésteres de sulfato de grupos hidroxila. Derivatização de grupos hidróxi como éteres (aciloxi)metila e (aciloxi)etila, em que o grupo acila pode ser um alquil éster, opcionalmente substituída por grupos incluindo, mas não se limitando a, funções de éter, amina e ácido carboxílico, ou onde o grupo

acila é um éster de aminoácido, como descrito acima, também são abrangidos. Os profármacos deste tipo são descritos em *J. Med. Chem.*, 1996, 29, 10. As aminas livres também podem ser derivadas como amidas, sulfonamidas ou fosfonamidas. Todas essas porções de profármaco podem incorporar grupos incluindo, mas não se limitando a, funções de éter, amina e ácido carboxílico.

[167] Os compostos da presente invenção podem ser usados nos métodos da invenção em combinação com outros fármacos. Por exemplo, administrar a um paciente infectado por coronavírus SARS-CoV-2 (ou seja, um paciente com COVID-19) com o inibidor de protease 3CL de coronavírus SARS-CoV-2 da invenção e um interferon, como interferon alfa, ou um peguilado interferon, como PEG-Intron ou Pegasus, pode fornecer um maior benefício clínico do que a dosagem de interferon, interferon peguilado ou inibidor do coronavírus SARS-CoV-2 sozinho. Outros agentes adicionais que podem ser usados nos métodos da presente invenção incluem dexametasona, azitromicina e rendesivir. Exemplos de maiores benefícios clínicos podem incluir uma redução maior nos sintomas de COVID-19, um tempo mais rápido para o alívio dos sintomas, patologia pulmonar reduzida, uma redução maior na quantidade de coronavírus SARS-CoV-2 no paciente (carga viral) e diminuição da mortalidade.

[168] O coronavírus SARS-CoV-2 infecta células que expressam P-glicoproteína. Alguns dos inibidores da protease 3CL do coronavírus SARS-CoV-2 da invenção são substratos da glicoproteína-P. Os compostos que inibem o coronavírus SARS-CoV-2 que também são substratos da glicoproteína P podem ser dosados com um inibidor da glicoproteína P. Exemplos de inibidores da glicoproteína P são verapamil, vimblastina, cetoconazol, nelfinavir, ritonavir ou ciclosporina. Os inibidores da glicoproteína P atuam inibindo o efluxo dos inibidores do coronavírus SARS-CoV-2 da invenção para fora da célula. A inibição

do efluxo baseado na glicoproteínaP impedirá a redução das concentrações intracelulares do inibidor do coronavírus SARS-CoV-2 devido ao efluxo da glicoproteínaP. A inibição do efluxo da glicoproteína P resultará em maiores concentrações intracelulares dos inibidores do coronavírus SARS-CoV-2. A dosagem doPaciente infectado com coronavírus SARS-CoV-2 com os inibidores da protease 3CL do coronavírus SARS-CoV-2 da invenção e um inibidor da glicoproteína P pode diminuir a quantidade de inibidor da protease 3CL do coronavírus SARS-CoV-2 necessária para atingir uma dose eficaz por aumentando a concentração intracelular do inibidor da protease 3CL do coronavírus SARS-CoV-2.

[169] Entre os agentes que podem ser usados para aumentar a exposição de um mamífero a um composto da presente invenção estão aqueles que podem atuar como inibidores de pelo menos uma isoforma das enzimas do citocromo P450 (CYP450). As isoformas de CYP450 que podem ser inibidas de forma benéfica incluem, mas não estão limitadas a CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4. Os compostos usados nos métodos da invenção incluem compostos que podem ser substratos de CYP3A4 e são metabolizados por CYP3A4. Administrando um paciente infectado com coronavírus SARS-CoV-2 com um inibidor do coronavírus SARS-CoV-2 que é um substrato do CYP3A4, como o inibidor da protease 3CL do coronavírus SARS-CoV-2 e um inibidor do CYP3A4, como ritonavir, nelfinavir ou delavirdina, irá reduzir o metabolismo do inibidor do coronavírus SARS-CoV-2 pelo CYP3A4. Isso resultará em redução da depuração do inibidor do coronavírus SARS-CoV-2 e aumento das concentrações plasmáticas do inibidor do coronavírus SARS-CoV-2. A depuração reduzida e as concentrações plasmáticas mais altas podem resultar em uma dose eficaz mais baixa do inibidor do coronavírus SARS-CoV-2.

[170] Os agentes terapêuticos adicionais que podem ser usados

em combinação com os inibidores de SARS-CoV-2 nos métodos da presente invenção incluem os seguintes:

Inibidores de PLpro, Apilomode, EIDD-2801, Ribavirina, Valganciclovir, *β*-Timidina, Aspartame, Oxprenolol, Doxiciclina, Acetofenazina, Iopromida, Riboflavina, Reproterol, 2,2′-Ciclocitidina, Cloranfenicol, Carbamato de clorfenesina, Levodropropizina, Cefamandol, Floxuridina, Tigeciclina, *Pemetrexed*, ácido L(+)-ascórbico, Glutationa, Hesperetina, Ademetionina, Masoprocol, Isotretinoína, Dantroleno, Sulfasalazina Antibacteriano, Silibina, Nicardipina, Sildenafil, Platicodina, Crisina, Neo-hesperidina, Baicalina, Sugetriol-3,9-diacetato, Galato de (-)-epigalocatequina, Faitantrina D, 2-(3,4-Di-hidroxifenil)-2-[[2-(3,4-di-hidroxifenil)-3,4-di-hidro-5,7-di-hidróxi-2*H*-1- benzopiran-3-il]óxi]-3,4-di-hidro-2*H*-1-benzopiran-3,4,5,7-tetrol, 2,2-di(3-indolil)-3-indolona, (S)-(1*S*,2*R*,4a*S*,5*R*,8a*S*)-1-Formamido-1,4a-dimetil-6-metileno-5-((*E*)-2-(2-oxo-2,5-di-hidrofuran-3-il)etenil)deca-hidronaftalen-2-il-2-amino-3-fenilpropanoato, Piceatanol, Ácido rosmarínico e Magnolol.

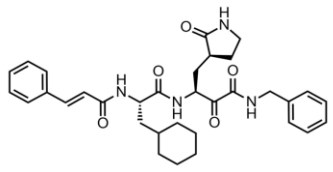
Inibidores 3CLpro, Limeciclina, Clorexidina, Alfuzosina, Cilastatina, Famotidina, Almitrina, Progabida, Nepafenac, Carvedilol, Amprenavir, Tigeciclina, Montelucaste, Ácido carmínico,Mimosina, Flavina, Luteína, Cefpiramida, Feneticilina, Candoxatril, Nicardipina, Valerato de estradiol, Pioglitazona, Conivaptano, Telmisartana, Doxiciclina, Oxitetraciclina, (1*S*,2*R*,4a*S*,5*R*,8a*S*)-1-Formamido-1,4a-dimetil-6-metileno-5-((*E*)-2-(2-oxo-2,5-di-hidrofuran-3-il)etenil)deca-hidronaftalen-2-il5-((*R*)-1,2-ditiolan-3-il)pentanoato,Betulonal, Crisin-7-*O*-*β*-glicuronida, Andrografisida, 2-nitrobenzoatode (1*S*,2*R*,4a*S*,5*R*,8a*S*)-1-Formamido-1,4a-dimetil-6-metileno-5-((*E*)-2-(2-oxo-2,5-di-hidrofuran-3-il)etenil)deca-hidronaftalen-2-ila,(*S*)-(1*S*,2*R*,4a*S*,5*R*,8a*S*)-1-Formamido-1,4a-dimetil-6-metileno-5-((*E*)-2-(2-oxo-2,5-di-hidrofuran-3-il)etenil)deca-hidronaftalen-2-il-2-amino-3-

fenilpropanoato de ácido 2*β*-hidróxi-3,4-seco-friedelolactono-27-oico, Isodecortinol, Cerevisterol, Hesperidina, Neo-hesperidina, Andrograpanina, 2-((1*R*,5*R*,6*R*,8a*S*)-6-Hidróxi-5-(hidroximetil)-5,8a-dimetil-2-metilenodeca-hidronaftalen-1-il)etil benzoato, Cosmosiína, Cleistocaltona A,2,2-Di(3-indolil)-3-indolona, Biorobina, Gnidicina, Filaemblinol, Teaflavina 3,3′-di-*O*-galato,Ácidorosmarínico, Kouitchenside I,ácido Oleanólico, EStigmaste-5-*en*-3-ol, Deacetilcentapicrina e Berchemol.

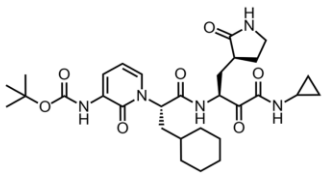
Inibidores de RdRp, Valganciclovir, Clorexidina, Ceftibuteno, Fenoterol, Fludarabina, Itraconazol, Cefuroxima, Atovaquona, Ácido Chenodeoxicólico, Cromolina, Brometo de pancurônio, Cortisona, Tibolona, Novobiocina, Silibina, Bromocriptina de Idarrubicina, Difenoxilato, Benzilpeniciloíla G, Dabigatrana etexilato, Betulonal, Gnidicina, 2*β*,30*β*-Di-hidróxi-3,4-seco-friedelolactona-27-lactona,14-desóxi-11,12-didesidroandrografolida, Gniditrina, Theaflavina 3,3′-di-O-galate, (*R*)-((1*R*,5a*S*, 6*R*,9a*S*)-1,5a-Dimetil-7-metileno-3-oxo-6-((*E*)-2-(2-oxo-2,5-di-hidrofuran-3-il)etenil)deca-hidro-1*H*-benzo[c]azepin-1-il)metil2-amino-3-fenilpropanoato, Ácido 2β-hidróxi-3,4-seco-friedelolactona-27-oico, 2-(3,4-Di-hidroxifenil)-2-[[2-(3,4-di-hidroxifenil)-3,4-di-hidro-5,7-di-hidróxi-2*H*-1-benzopiran-3-il]óxi]-3,4-di-hidro-2*H*-1-benzopirano-3,4,5,7-tetrol, Filaemblicina B, 14-hidroxiciclotundona, Andrografisida, 2-((1*R*,5*R*,6*R*,8a*S*)-6-Hidróxi-5-(hidroximetil)-5,8a-dimetil-2-metilenodecaidro naftalen-1-il)etil benzoato, Andrografolida, Sugetriol-3,9-diacetato, Baicalina, (1*S*,2*R*,4a*S*,5*R*,8a*S*)-1-Formamido-1,4a-dimetil-6-metileno-5-((*E*)-2-(2-oxo-2,5-di-hidrofuran-3-il)etenil)deca-hidronaftalen-2-il5-((*R*)-1,2-ditiolan-3-il)pentanoato, 1,7-Di-hidróxi-3-metoxixantona, 1,2,6-Trimetóxi-8-[(6-*O*-*β*-D-xilopiranosil-*β*-D-glicopiranosil)óxi]-9*H*-xanten-9-ona e 1,8-Di-hidróxi-6-metóxi-2-[(6-*O*-*β*-D-xilopiranosil-*β*-D-glicopiranosil)óxi]-9H-xanten-9-ona, 8-(*β*-D-Glicopiranosilóxi)-1,3,5-tri-hidróxi-9H-xanten-9-ona.

[171] Agentes terapêuticos adicionais que podem ser usados nos métodos da invenção incluem Diosmina, Hesperidina, MK-3207, Venetoclax, Diidroergocristina, Bolazina, R428, Ditercalínio, Etoposídeo, Teniposídeo, UK-432097, Irinotecano, Lumacaftor, Velpvasvir, Eluxadolina, Lopinavir/Ritonavir + Ribavirina, Alferona e prednisona. Outros agentes adicionais úteis nos métodos da presente invenção incluem dexametasona, azitromicina e rendesivir, bem como, boceprevir, umifenovir e favipiravir.

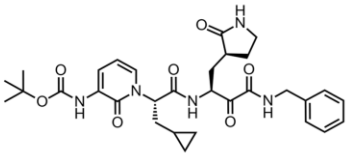
[172] Outros agentes adicionais que podem ser usados nos métodos da presente invenção incluem compostos α-cetoamidas designados como 11r, 13a e 13b, mostrados abaixo, como descrito em Zhang, L.; Lin, D.; Sun, X.; Rox, K.; Hilgenfeld, R.; Estrutura de raiosX da protease principal do novo coronavírus SARS-CoV-2 permite o projeto de inibidores de α-cetoamida; bioRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.02.17.952879



11r



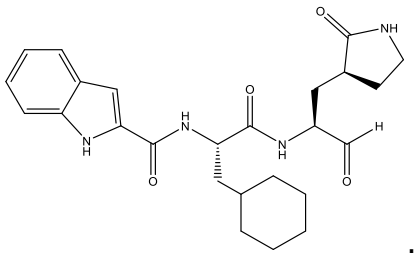
13a



13b

[173] Agentes adicionais que podem ser usados nos métodos da presente invenção incluem ativadores da via RIG 1, tais como aqueles descritos na Patente Norte-americanas No. 9.884.876.

[174] Outros agentes terapêuticos adicionais incluem inibidores de protease, tais como aqueles descritos em Dai W, Zhang B, Jiang X-M, *et al*. Projeto baseado na estrutura de candidatos a fármados antivirais visando a protease principal SARS-CoV-2. *Science*. 2020; 368 (6497): 1331-1335 incluindo compostos, tais como o composto mostrado abaixo e um composto designado como DC402234



.

[175] Outra modalidade da presente invenção é um método de tratamento de COVID-19 em um paciente em que, além de administrar um composto da presente invenção (ou seja, um composto de Fórmula I, I' ou I"ou um solvato ou hidrato do mesmo ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto ou solvato ou hidrato do mesmo), um agente adicional é administrado e o agente adicional é selecionado a partir de antivirais, tais como rendesivir, galidesivir, favilavir/avifavir, molnupiravir (MK-4482/EIDD 2801), AT-527, AT- 301, BLD-2660, favipiravir, camostate, SLV213 entrictabina/tenofivir, clevudina, dalcetrapibe, boceprevir e ABX464, glicocorticoides, como dexametasona e hidrocortisona, plasma convalescente, um plasma humano recombinante, como gelsolina-pclonal (65N) regdanvimabe (Regkirova), ravulizumabe (Ultomiris), VIR-7831/VIR-7832, BRII-196/BRII-198, COVI-AMG/COVI DROPS (STI-2020), bamlanivimabe (LY-CoV555), mavrilimabe, leronlimabe (PRO140), AZD7442, lenzilumabe, infliximabe, adalimumabe, JS 016, STI-1499 (COVIGUARD), lanadelumabe (Takhzyro), canacinumabe (Ilaris), ginsilumabe e otilimabe, anticorpos como casirivimabe/indevimabe (REGN-Cov2), proteína de fusão recombinante, como MK-7110 (CD24Fc SACCOVID), anticoagulantes, como heparina e apixabana, agonistas do receptor de IL-6, como tocilizumabe (Actemra) e sarilumabe (Kevzara), inibidores PIKfyve, como dimesilato de apilimode, inibidores de RIPK1, como DNL758, DC402234, agonistas do receptor VIP10, como agonistas do receptor VIP10, como DNL758, DC402234, SGL46, SGL46, inibidores de PB2 como dapaglifozina, inibidores de TYK como abivertinibe, inibidores da cinase como ATR-002,

bencentinibe, acalabrutinibe, losmapimode, baricitinibe e tofacitinibe, bloqueadores de H2 como famotidina, anti-helmínticos como niclosamida, inibidores de furina como diminazeno.

[176] O termo "agente inibidor de SARS-CoV-2" significa qualquer composto inibidor de protease similar a coronavírus 3C relacionado a SARS-CoV-2 aqui descrito ou um sal, hidrato, profármaco, metabólito ativo ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo ou um composto que inibe a replicação de SARS-CoV-2 de qualquer maneira.

[177] O termo "interferindo ou prevenindo" a replicação viral do coronavírus relacionado ao SARS-CoV-2 ("SARS-CoV-2") em uma célula significa reduzir a replicação do SARS-CoV-2 ou a produção de componentes do SARS-CoV-2 necessários para vírus da progênie em uma célula tratada com um composto desta invenção em comparação com uma célula que não está sendo tratada com um composto desta invenção. Ensaios simples e convenientes para determinar se a replicação viral do SARS-CoV-2 foi reduzida incluem um ensaio ELISA para a presença, ausência ou presença reduzida de anticorpos anti-SARS-CoV-2 no sangue do indivíduo (Nasoff, *et al*., PNAS 88: 5462-5466, 1991), RT-PCR (Yu, *et al*., In Viral Hepatitis and Liver Disease 574-577, Nishioka, Suzuki e Mishiro (Eds.); Springer-Verlag, Tokyo, 1994). Tais métodos são bem conhecidos dos versados na técnica. Alternativamente, o RNA total de células "controle" transduzidas e infectadas pode ser isolado e submetido à análise por dot blot ou *Northern blot* e sondado com DNA específico de SARS-CoV-2 para determinar se a replicação de SARS-CoV-2 é reduzida. Alternativamente, a redução da expressão da proteína SARS-CoV-2 também pode ser usada como um indicador de inibição da replicação do SARS-CoV-2. Uma redução superior a cinquenta por cento na replicação do SARS-CoV-2 em comparação com as células de controle normalmente quantifica a prevenção da replicação do SARS-CoV-2.

[178] Se um composto inibidor de SARS-CoV-2 usado no método da invenção for uma base, um sal desejado pode ser preparado por qualquer método adequado conhecido na técnica, incluindo o tratamento da base livre com um ácido inorgânico (tal como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e similares) ou com um ácido orgânico (como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malônico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido piranosidílico (como ácido glicurônico ou ácido galacturônico), ácido alfa-hidróxi (como ácido cítrico ou ácido tartárico), aminoácido (como ácido aspártico ou ácido glutâmico), ácido aromático (como ácido benzoico ou ácido cinâmico), ácido sulfônico (tal como, ácido p-toluenossulfônico ou ácido etanossulfônico) e similares.

[179] Se um composto inibidor de SARS-CoV-2 usado no método da invenção for um ácido, um sal desejado pode ser preparado por qualquer método adequado conhecido na técnica, incluindo o tratamento do ácido livre com uma base inorgânica ou orgânica [tal como uma amina (primária, secundária ou terciária)], um hidróxido de metal alcalino ou hidróxido de metal alcalino-terroso. Exemplos ilustrativos de sais adequados incluem sais orgânicos derivados de aminoácidos (tais como glicina e arginina), amônia, aminas primárias, aminas secundárias, aminas terciárias e aminas cíclicas (tais como piperidina, morfolina e piperazina), bem como sais inorgânicos derivados de sódio, cálcio, potássio, magnésio, manganês, ferro, cobre, zinco, alumínio e lítio.

[180] No caso de compostos inibidores de SARS-CoV-2, profármacos, sais ou solvatos que são sólidos, é entendido por aqueles versados na técnica que o composto, profármacos, sais e solvatos usados no método da invenção podem existem em diferentes formas polimórficas ou cristalinas, todas as quais se destinam a estar dentro do

escopo da presente invenção e fórmulas especificadas. Além disso, o composto, sais, profármacos e solvatos usados no método da invenção podem existir como tautômeros, todos os quais se destinam a estar dentro do amplo escopo da presente invenção.

[181] Os agentes solubilizantes também podem ser usados com os compostos da invenção para aumentar a solubilidade dos compostos em água de soluções fisiologicamente aceitáveis. Estes agentes solubilizantes incluem ciclodextrinas, propilenoglicol, dietilacetamida, polietilenoglicol, Tween, etanol e agentes formadores de micelas. Os agentes de solubilização oferecidos são ciclodextrinas, particularmente betaciclodextrinas e em particular hidroxipropil beta-ciclodextrina e sulfobutiléter beta-ciclodextrina.

[182] Em alguns casos, os compostos, sais, profármacos e solvatos inibidores de SARS-CoV-2 usados no método da invenção podem ter centros quirais. Quando centros quirais estão presentes, o composto, sais, profármacos e solvatos podem existir como estereoisômeros únicos, racematos e/ou misturas de enantiômeros e/ou diastereômeros. Todos esses estereoisômeros individuais, racematos e suas misturas devem estar dentro do amplo escopo da presente invenção.

[183] Como geralmente entendido por aqueles versados na técnica, um composto opticamente puro é aquele que é enantiomericamente puro. Conforme usado neste documento, o termo "opticamente puro" se destina a significar um composto que compreende pelo menos uma atividade suficiente. De preferência, uma quantidade opticamente pura de um único enantiômero para produzir um composto com o composto farmacologicamente puro desejado da invenção compreende pelo menos 90% de um único isômero (80% de excesso enantiomérico), mais preferivelmente pelo menos 95% (90% de ee) , ainda mais preferivelmente pelo menos 97,5% (95% de ee), e mais

preferivelmente pelo menos 99% (98% de ee).

[184] O termo "tratar", quando aqui usado, a menos que indicado de outra forma, significa reverter, aliviar, inibir o progresso ou prevenir o distúrbio ou condição ao qual tal termo se aplica, ou um ou mais sintomas de tal distúrbio ou condição. O termo "tratamento", quando aqui usado, a menos que indicado de outra forma, refere-se ao ato de tratar como "tratar" é definido imediatamente acima. Em uma modalidade preferencial da presente invenção, "tratar" ou "tratamento" significa pelo menos a mitigação de uma condição de doença em um ser humano, que é aliviada pela inibição da atividade da protease similar a SARS-CoV-2 3C que é a principal protease do SARS-CoV-2, o agente causador do COVID-19. Para pacientes que sofrem de COVID-19, febre, fadiga e tosse seca são as principais manifestações da doença, enquanto congestão nasal, coriza e outros sintomas do trato respiratório superior são raros. OBeijing Centers for Diseases Control and Prevention indicaram que o caso típico de COVID-19 tem um processo de agravamento progressivo. COVID-19 pode ser classificado em tipos leves, normais, graves e críticos com base na gravidade da doença. National Healt Commission of te People's Republic of China. Diagnosis and Treatment of Pneumonia Caused by 2019-nCoV (versão experimental 4). Disponível online: http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3577/202002/573340613ab243b3a7f61df260551dd4/files/c791e5a7ea5149f680fdcb34dac0f54e.pdf: (1) Casos leves - os sintomas clínicos foram leves, e nenhuma pneumonia torácica foi encontrada tomografia (TC); (2) casos normais - febre, sintomas respiratórios e pacientes com manifestações de imagem de pneumonia; (3) casos graves - uma das três condições a seguir:Angústia respiratória, frequência respiratória ≥ 30 vezes/min (em repouso, refere-se à saturação de oxigênio ≤ 93%), pressão arterial parcial de oxigênio (PaO2)/concentração de absorção de oxigênio (FiO2) ≤300 mmHg (1

mm de Hg = 0,133 kPa); (4) casos críticos - uma das três condições a seguir: Insuficiência respiratória e necessidade de ventilação mecânica, choque ou falha associada de outros órgãos que requerem unidade de terapia intensiva. Os dados clínicos atuais mostram que a maioria das mortes ocorreu em pacientes mais velhos. No entanto, casos graves foram documentados em adultos jovens que têm fatores únicos, particularmente aqueles com doenças crônicas, como diabetes ou hepatite B. Aqueles com um uso prolongado de hormônios ou imunossupressores e função imunológica diminuída têm probabilidade de ficar gravemente infetado.

[185] Os métodos de tratamento para a mitigação de uma condição de doença por coronavírus, como COVID-19, incluem o uso de um ou mais dos compostos da invenção de qualquer maneira convencionalmente aceitável. De acordo com certas formas de realização preferidas da invenção, o composto ou compostos usados nos métodos da presente invenção são administrados a um mamífero, tal como um ser humano, em necessidade do mesmo. De preferência, o mamífero em necessidade é infectado com um coronavírus, tal como o agente causador de COVID-19, nomeadamente SARS-CoV-2.

[186] A presente invenção também inclui métodos profiláticos, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de um inibidor de SARS-CoV-2 da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco, metabólito farmaceuticamente ativo ou solvato deste a um mamífero, tal como um humano em risco para infecção por SARS-CoV-2. De acordo com certas formas de realização preferidas, uma quantidade eficaz de um ou mais compostos da invenção, ou um sal, profármaco, metabólito farmaceuticamente ativo ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo é administrado a um ser humano em risco de infecção por SARS-CoV-2, o agente causador de COVID-19. Os métodos profiláticos da invenção incluem o uso de um

ou mais dos compostos da invenção de qualquer maneira convencionalmente aceitável.

[187] Alguns dos compostos usados nos métodos da invenção, por exemplo dexametasona, azitromicina e rendesivir, são conhecidos e podem ser preparados por métodos conhecidos na técnica.

[188] Evidências recentes indicam que um novo coronavírus SARS-CoV-2 é o agente causador do COVID-19. A sequência de nucleotídeos do coronavírus SARS-CoV-2, bem como os subtipos L e S recentemente determinados, foram recentemente determinados e disponibilizados ao público.

[189] A atividade dos compostos inibidores como inibidores da atividade viral de SARS-CoV-2 pode ser medida por qualquer um dos métodos adequados disponíveis na técnica, incluindo ensaios *in vivo* e *in vitro*. A atividade dos compostos da presente invenção como inibidores da atividade da protease do tipo 3C do coronavírus (tal como a protease do tipo 3C do coronavírus SARS-CoV-2) pode ser medida por qualquer um dos métodos adequados conhecidos pelos versados na técnica, incluindo ensaios *in vivo* e *in vitro*. Exemplos de ensaios adequados para medições de atividade incluem os ensaios de cultura de células antivirais aqui descritos, bem como os ensaios de antiprotease aqui descritos, tais como os ensaios descritos na seção Experimental.

[190] A administração dos compostos inibidores de SARS-CoV-2 e seus profármacos, sais, metabólitos ativos e solvatos farmaceuticamente aceitáveis pode ser realizada de acordo com qualquer um dos modos aceitos de administração disponíveis para aqueles versados na técnica. Exemplos ilustrativos de modos de administração adequados incluem oral, nasal, pulmonar, parenteral, tópico, intravenoso, injetado, transdérmico e retal. As liberações orais, intravenosas, subcutâneas e nasais são as preferidas.

[191] Um agente inibidor de SARS-CoV-2 pode ser administrado como uma composição farmacêutica em qualquer forma farmacêutica adequada. As formas farmacêuticas adequadas incluem formulações sólidas, semissólidas, líquidas ou liofilizadas, tais como comprimidos, pós, cápsulas, supositórios, suspensões, lipossomas e aerossóis. O agente inibidor de SARS-CoV-2 pode ser preparado como uma solução usando qualquer uma de uma variedade de metodologias.Por exemplo, o agente inibidor de SARS-CoV-2 pode ser dissolvido com ácido (por exemplo, HCI1 M) e diluído com um volume suficiente de uma solução de dextrose a 5% em água (D5W) para produzir a concentração final desejada de agente inibidor de SARS-CoV-2 (por exemplo, cerca de 15 mM). Alternativamente, uma solução de D5W contendo cerca de 15 mM de HCI pode ser usada para fornecer uma solução do agente inibidor de SARS-CoV-2 na concentração apropriada. Além disso, o agente inibidor de SARS-CoV-2 pode ser preparado como uma suspensão usando, por exemplo, uma solução a 1% de carboximetilcelulose (CMC).

[192] Os métodos aceitáveis de preparação de formas farmacêuticas adequadas das composições farmacêuticas são conhecidos ou podem ser determinadosde forma rotineira por aqueles versados na técnica. Por exemplo, as preparações farmacêuticas podem ser preparadas seguindo técnicas convencionais do químico farmacêutico envolvendo etapas como mistura, granulação e compressão quando necessário para formas de comprimidos, ou mistura, enchimento e dissolução dos ingredientes conforme apropriado, para dar os produtos desejados para administração intravenosa, administração oral, parenteral, tópica, intravaginal, intranasal, intrabrônquica, intraocular, intra-aural e/ou retal.

[193] Normalmente, um composto da invenção é administrado em uma quantidade eficaz para tratar uma condição como aqui descrito. Os compostos da invenção são administrados por qualquer via adequada

na forma de uma composição farmacêutica adaptada a essa via e numa dose eficaz para o tratamento pretendido. Doses terapeuticamente eficazes dos compostos necessários para tratar o progresso da condição médica são facilmente verificadas por alguém versado na técnica usando abordagens pré-clínicas e clínicas familiares às técnicas medicinais.

[194] Os compostos da invenção podem ser administrados por via oral. A administração oral pode envolver engolir, de modo que o composto entre no trato gastrointestinal, ou administração bucal ou sublingual pode ser empregada, pela qual o composto entra na corrente sanguínea diretamente pela boca.

[195] Em outra modalidade, os compostos da invenção também podem ser administrados diretamente na corrente sanguínea, no músculo ou em um órgão interno. Os meios adequados para administração parentérica incluem intravenosa, intra-arterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraniana, intramuscular e subcutânea. Dispositivos adequados para administração parenteral incluem injetores de agulha (incluindo microagulha), injetores sem agulha e técnicas de infusão.

[196] Em outra modalidade, os compostos da invenção também podem ser administrados topicamente na pele ou na mucosa, isto é, dermicamente ou transdermicamente. Em outra modalidade, os compostos da invenção também podem ser administrados por via intranasal ou por inalação. Em outra modalidade, os compostos da invenção podem ser administrados por via retal ou vaginal. Em outra modalidade, os compostos da invenção também podem ser administrados diretamente no olho ou ouvido.

[197] O regime de dosagem para os compostos e/ou composições contendo os compostos é baseado em uma variedade de fatores, incluindo o tipo, idade, peso, sexo e condição médica do paciente; a

gravidade da condição; a via de administração; e a atividade do composto particular utilizado. Assim, o regime de dosagem pode variar amplamente. Os níveis de dosagem da ordem de cerca de 0,01 mg a cerca de 100 mg por quilograma de peso corporal por dia são úteis no tratamento das condições acima indicadas. Em uma modalidade, a dose diária total de um composto da invenção (administrado em doses únicas ou divididas) é tipicamente de cerca de 0,01 a cerca de 100 mg/kg. Em outra modalidade, a dose diária total do composto da invenção é de cerca de 0,1 a cerca de 50 mg/kg, e em outra modalidade, de cerca de 0,5 a cerca de 30 mg/kg (isto é, mg de composto da invenção por kg de peso corporal) Em uma modalidade, a dosagem é de 0,01 a 10 mg/kg/dia. Em outra modalidade, a dosagem é de 0,1 a 1,0 mg/kg/dia. As composições de dosagem unitária podem conter tais quantidades ou seus submúltiplos para perfazer a dose diária. Em muitos casos, a administração do composto será repetida uma pluralidade de vezes ao dia (normalmente não mais do que 4 vezes). Doses múltiplas por dia normalmente podem ser usadas para aumentar a dose diária total, se desejado.

[198] Para administração oral, as composições podem ser fornecidas na forma de comprimidos contendo de cerca de 0,01 mg a cerca de 500 mg do ingrediente ativo, ou em outra modalidade, de cerca de 1 mg a cerca de 100 mg de ingrediente ativo. Por via intravenosa, as doses podem variar de cerca de 0,1 a cerca de 10 mg/kg/minuto durante uma infusão de taxa constante.

[199] Pacientes adequados de acordo com a presente invenção incluem pacientes mamíferos. Os mamíferos de acordo com a presente invenção incluem, mas não estão limitados a, caninos, felinos, bovinos, caprinos, equinos, ovinos, porcinos, roedores, lagomorfos, primatas e similares, e abrangem mamíferos no útero. Em uma modalidade, os humanos são pacientes adequados. Os pacientes humanos podem ser

de ambos os sexos e em qualquer estágio de desenvolvimento.

[200] Em outra modalidade, a invenção compreende o uso de um ou mais compostos da invenção para a preparação de um medicamento para o tratamento das condições aqui citadas.

[201] Para o tratamento das condições referidas acima, o composto da invenção pode ser administrado como composto per se. Alternativamente, os sais farmaceuticamente aceitáveis são adequados para aplicações médicas devido à sua maior solubilidade aquosa em relação ao composto origem.

[202] Em outra modalidade, a presente invenção compreende composições farmacêuticas. Essas composições farmacêuticas compreendem um composto da invenção apresentado com um veículo farmaceuticamente aceitável. O veículo farmaceuticamente aceitável abrange qualquer forma de dosagem adequada que seja aceitável para administração a um paciente. O veículo pode ser um sólido, um líquido ou ambos e pode ser formulado com o composto como uma composição de dose unitária, por exemplo, um comprimido, que pode conter de 0,05% a 95% em peso dos compostos ativos. Um composto da invenção pode ser acoplado a polímeros adequados como veículos de fármacos direcionáveis. Outras substâncias farmacologicamente ativas também podem estar presentes.

[203] Os compostos da presente invenção podem ser administrados por qualquer via adequada, de preferência na forma de uma composição farmacêutica adaptada a essa via e numa dose eficaz para o tratamento pretendido. Os compostos e composições ativos, por exemplo, podem ser administrados por via oral, retal, parenteral ou tópica.

[204] A administração oral de uma forma de dosagem sólida pode ser, por exemplo, apresentada em unidades discretas, tais como cápsulas duras ou moles, pílulas, hóstias, pastilhas ou comprimidos,

cada um contendo uma quantidade predeterminada de pelo menos um composto da presente invenção. Em outra modalidade, a administração oral pode ser na forma de pó ou grânulo. Em outra modalidade, a forma de dosagem oral é sublingual, como, por exemplo, uma pastilha. Nessas formas de dosagem sólidas, os compostos da invenção são normalmente combinados com um ou mais adjuvantes. Tais cápsulas ou comprimidos podem conter uma formulação de liberação controlada. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, as formas de dosagem também podem compreender agentes tamponantes ou podem ser preparadas com revestimentos entéricos.

[205] Em outra modalidade, a administração oral pode ser em uma forma de dosagem líquida. As formas de dosagem líquidas para administração oral incluem, por exemplo, emulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires farmaceuticamente aceitáveis contendo diluentes inertes comumente usados na técnica (por exemplo, água). Essas composições também podem compreender adjuvantes, tais como umectantes, emulsificantes, de suspensão, aromatizantes (por exemplo, adoçantes) e/ou agentes perfumantes.

[206] Em outra modalidade, a presente invenção compreende uma forma de dosagem parenteral. "Administração parenteral" inclui, por exemplo, injeções subcutâneas, injeções intravenosas, injeções intraperitoneais, injeções intramusculares, injeções intraesternais e infusão. As preparações injetáveis (por exemplo, suspensões aquosas ou oleaginosas injetáveis estéreis) podem ser formuladas de acordo com a técnica conhecida usando dispersantes, agentes umectantes e/ou agentes de suspensão adequados.

[207] Em outra modalidade, a presente invenção compreende uma forma de dosagem tópica. "Administração tópica" inclui, por exemplo, administração transdérmica, tal como via emplastros transdérmicos ou dispositivos de iontoforese, administração intraocular ou administração

intranasal ou por inalação. As composições para administração tópica também incluem, por exemplo, géis tópicos, sprays, unguentos e cremes. Uma formulação tópica pode incluir um composto que aumenta a absorção ou penetração do ingrediente ativo através da pele ou outras áreas afetadas. Quando os compostos desta invenção são administrados por um dispositivo transdérmico, a administração será realizada usando um penso do tipo reservatório e membrana porosa ou de uma variedade de matriz sólida. As formulações típicas para este propósito incluem géis, hidrogéis, loções, soluções, cremes, unguentos, pós para polvilhar, curativos, espumas, filmes, emplastros para a pele, wafers, implantes, esponjas, fibras, ataduras e microemulsões. Os lipossomas também podem ser usados. Os veículos típicos incluem álcool, água, óleo mineral, vaselina líquida, vaselina branca, glicerina, polietilenoglicol e propilenoglicol. Realçadores de penetração podem ser incorporados; veja, por exemplo, J. Pharm. Sci., 88 (10), 955-958, por Finnin e Morgan (Outubro de 1999).

[208] As formulações adequadas para administração tópica ao olho incluem, por exemplo, colírios em que o composto desta invenção é dissolvido ou suspenso em um veículo adequado. Uma formulação típica adequada para administração ocular ou aural pode estar na forma de gotas de uma suspensão micronizada ou solução em solução salina estéril com pH ajustado e isotônico. Outras formulações adequadas para administração ocular e aural incluemunguentos, implantes biodegradáveis (por exemplo, esponjas de gel absorvíveis, colágeno) e não biodegradáveis (por exemplo, silicone), *wafers*, lentes e sistemas particulados ou vesiculares, como niossomas ou lipossomas. Um polímero, tal como ácido poliacrílico reticulado, álcool polivinílico, ácido hialurônico, um polímero celulósico, por exemplo, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxietilcelulose ou metilcelulose, ou um polímero de heteropolissacarídeo, por exemplo, goma gelan, pode ser

incorporado junto com um conservante, tal como cloreto de benzalcônio. Essas formulações também podem ser administradas por iontoforese.

[209] Para administração intranasal ou administração por inalação, os compostos ativos da invenção são convenientemente administrados na forma de uma solução ou suspensão a partir de um recipiente de pulverização de bomba que é espremido ou bombeado pelo paciente ou como uma apresentação de pulverização de aerossol de um recipiente pressurizado ou um nebulizador, com o uso de um propulsor adequado. As formulações adequadas para administração intranasal são tipicamente administradas na forma de um pó seco (sozinho, como uma mistura, por exemplo, em uma mistura seca com lactose, ou como uma partícula de componente misto, por exemplo, misturada com fosfolipídeos, tais como fosfatidilcolina) a partir de um inalador de pó seco ou como um spray aerossol de um recipiente pressurizado, bomba, spray, atomizador (de preferência um atomizador usando eletro-hidrodinâmica para produzir uma névoa fina) ou nebulizador, com ou sem o uso de um propelente adequado, como 1,1,1,2-tetrafluoroetano ou 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, o pó pode compreender um agente bioadesivo, por exemplo, quitosana ou ciclodextrina.

[210] Em outra modalidade, a presente invenção compreende uma forma de dosagem retal. Essa forma de dosagem retal pode estar na forma de, por exemplo, um supositório. A manteiga de cacau é uma base de supositório tradicional, mas várias alternativas podem ser usadas conforme apropriado.

[211] Outros materiais veiculares e modos de administração conhecidos na técnica farmacêutica também podem ser usados. As composições farmacêuticas da invenção podem ser preparadas por qualquer uma das técnicas bem conhecidas de farmácia, tais como formulação eficaz e procedimentos de administração. As considerações

acima em relação a formulações e procedimentos de administração eficazes são bem conhecidas na técnica e são descritas em livros de texto padrão. A formulação de fármados é discutida, por exemplo, Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman *et al*., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; e Kibbe *et al*., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3rd Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

[212] Os compostos da presente invenção podem ser usados, sozinhos ou em combinação com outros agentes terapêuticos, no tratamento de várias condições ou estados de doença. O (s) composto (s) da presente invenção e outro (s) agente (s) terapêutico (s) podem ser administrados simultaneamente (na mesma forma de dosagem ou em formas de dosagem separadas) ou sequencialmente. Dois ou mais compostos podem ser administrados simultaneamente, concorrentemente ou sequencialmente. Além disso, a administração simultânea pode ser realizada pela mistura dos compostos antes da administração ou pela administração dos compostos no mesmo ponto no tempo, mas em diferentes sítios anatômicos ou usando diferentes vias de administração. As frases "administração concorrente", "coadministração", "administração simultânea" e "administrado simultaneamente" significam que os compostos são administrados em combinação.

[213] A presente invenção inclui o uso de uma combinação de um composto da invenção e um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Se uma combinação de agentes ativos for administrada, então eles podem ser administrados sequencialmente ou simultaneamente, em formas de dosagem separadas ou combinados em uma forma de dosagem única. Consequentemente, a presente invenção também inclui composições farmacêuticas compreendendo uma quantidade de: (a)

um primeiro agente compreendendo um composto da invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto; (b) um segundo agente terapêutico; e (c) um veículo farmaceuticamente aceitável. As composições farmacêuticas da invenção também podem incluir excipientes, diluentes, veículos e transportadores adequados, bem como outros agentes farmaceuticamente ativos, dependendo do uso pretendido. Transportadores, diluentes, veículos ou excipientes sólidos ou líquidos farmaceuticamente aceitáveis podem ser empregados nas composições farmacêuticas. Os veículos sólidos ilustrativos incluem amido, lactose, sulfato de cálcio di-hidratado, terra alba, sacarose, talco, gelatina, pectina, acácia, estearato de magnésio e ácido esteárico. Os veículos líquidos ilustrativos incluem xarope, óleo de amendoim, azeite, solução salina e água. O veículo ou diluente pode incluir um material de liberação prolongada adequado, tal como monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila, sozinho ou com uma cera. Quando um veículo líquido é usado, a preparação pode estar na forma de um xarope, elixir, emulsão, cápsula de gelatina mole, líquido injetável estéril (por exemplo, solução) ou uma suspensão líquida não aquosa ou aquosa.

[214] Uma dose da composição farmacêutica pode conter pelo menos uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente inibidor de SARS-CoV-2 e, de preferência, é constituída por uma ou mais unidades de dosagem farmacêutica. A dose selecionada pode ser administrada a um mamífero, por exemplo, um paciente humano, em necessidade de tratamento mediado pela inibição da atividade de coronavírus relacionada ao SARS-CoV-2, por qualquer método conhecido ou adequado de administração da dose, incluindo topicamente, por exemplo , como uma unguento ou creme; oralmente; retalmente, por exemplo, como um supositório; parenteralmente por injeção; por via intravenosa; ou continuamente por infusão intravaginal, intranasal, intrabrônquica, intra-aural ou intraocular.

[215] As frases "quantidade terapeuticamente eficaz" e "quantidade eficaz" destinam-se a significar a quantidade de um agente inventivo que, quando administrado a um mamífero em necessidade de tratamento, é suficiente para efetuar o tratamento de lesões ou condições de doença aliviadas pela inibição de replicação viral de SARS-CoV-2. A quantidade de um determinado agente inibidor de SARS-CoV-2 usado no método da invenção que será terapeuticamente eficaz irá variar dependendo de fatores como o agente inibidor de SARS-CoV-2 particular, a condição da doença e a gravidade do mesmo, a identidade e as características do mamífero em necessidade, quantidade essa que pode ser determinada de forma rotineira por aqueles versados na técnica.

[216] Será apreciado que as dosagens reais dos agentes inibidores de SARS-CoV-2 usados nas composições farmacêuticas desta invenção serão selecionadas de acordo com as propriedades do agente particular sendo usado, a composição particular formulada, o modo de administração e o sítio específico, o hospedeiro e a condição que está sendo tratada. As dosagens ótimas para um determinado conjunto de condições podem ser verificadas por aqueles versados na técnica usando testes convencionais de determinação de dosagem. Para administração oral, por exemplo, uma dose que pode ser empregada é de cerca de 0,01 a cerca de 1000 mg/kg de peso corporal, de preferência de cerca de 0,1 a cerca de 500 mg/kg de peso corporal, e ainda mais preferivelmente de cerca de 1 a cerca de 500 mg/kg de peso corporal, com cursos de tratamento repetidos em intervalos apropriados. Para dosagem intravenosa, uma dose de até 5 gramas por dia pode ser empregada. A administração intravenosa pode ocorrer por períodos intermitentes durante um dia ou continuamente ao longo de um período de 24 horas.

[217] Os termos "quantidade inibidora do citocromo P450" e

"quantidade inibidora da atividade enzimática do citocromo P450", quando aqui usados, referem-se a uma quantidade de um composto necessário para diminuir a atividade das enzimas do citocromo P450 ou de uma isoforma da enzima citocromo P450 particular na presença desse composto. Se um composto particular diminui a atividade da enzima do citocromo P450, e a quantidade de tal composto necessária para fazê-lo, pode ser determinado por métodos conhecidos por aqueles versados na técnica e pelos métodos descritos neste documento.

[218] As funções da proteína necessárias para a replicação e transcrição do coronavírus são codificadas pelo chamado gene “replicase”. Duas poliproteínas sobrepostas são transladadas a partir deste gene e extensivamente processadas por proteases virais. A região C-proximal é processada em onze junções interdomínios conservadas pela protease principal do coronavírus ou "similar a 3C". O nome de protease “similar a 3C” deriva de certas semelhanças entre a enzima coronavírus e as conhecidas proteases 3C de picornavírus. Estes incluem preferências de substrato, uso de cisteína como um nucleófilo de sítio ativo na catálise e semelhanças em suas supostas dobras polipeptídicas globais. Uma comparação da sequência de aminoácidos da protease similar a 3C do coronavírus associado ao SARS-CoV-2 com a de outros coronavírus conhecidos, como o SARS-CoV, mostra que as sequências de aminoácidos têm aproximadamente 96% de homologia compartilhada.

[219] Os aminoácidos do substrato no sítio de clivagem da protease são numerados do terminal N ao C da seguinte forma: -P3-P2-P1-P1'-P2'-P3', com clivagem ocorrendo entre os resíduos P1 e P1' (Schechter & Berger, 1967). A especificidade do substrato é amplamente determinada pelas posições P2, P1 e P1'. As especificidades do sítio de clivagem da protease principal do coronavírus são altamente conservadas com uma necessidade de

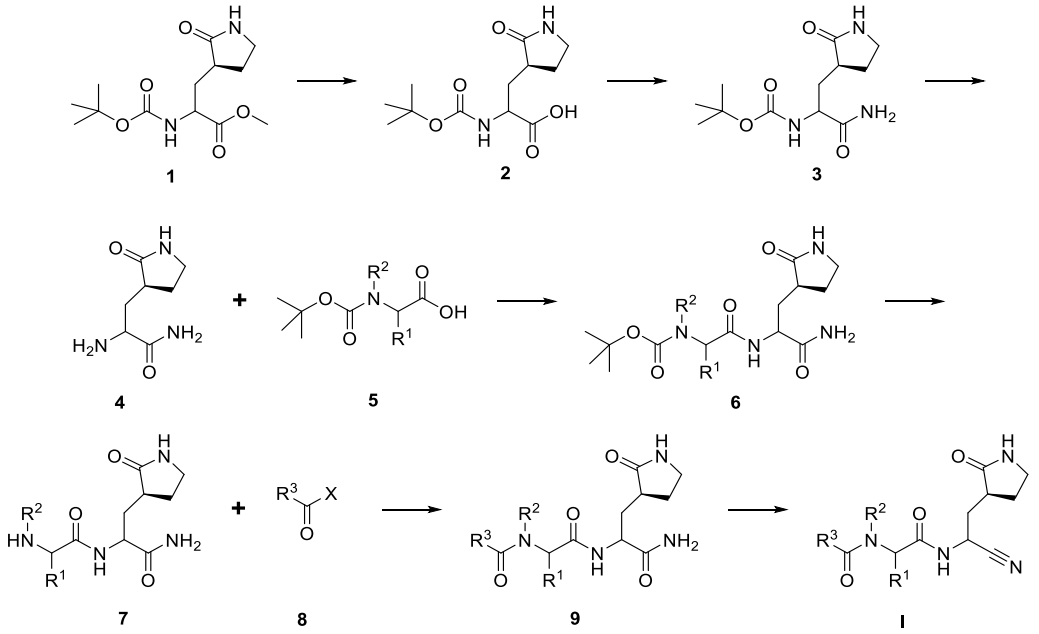
glutamina em P1 e um pequeno aminoácido em P1'[*Journal of General Virology*, 83, pp. 595-599 (2002)].

[220] Os compostos da presente invenção podem ser preparados de acordo com os métodos apresentados nos Esquemas de Reação 1 a 3 abaixo.

[221] Os esquemas fornecidos abaixo ilustram e exemplificam ainda mais os compostos da presente invenção e métodos de preparação de tais compostos. Deve ser entendido que o escopo da presente invenção não está limitado de forma alguma pelo escopo dos exemplos e preparações seguintes. Nos exemplos a seguir, moléculas com um único centro quiral podem existir como um único enantiômero ou uma mistura racêmica. Essas moléculas com dois ou mais centros quirais podem existir como um único enantiômero, uma mistura racêmica ou de outra forma de dois enantiômeros, ou como várias misturas de diastereômeros. Esses enantiômeros, racematos e diastereômeros podem ser obtidos e/ou separados por métodos conhecidos dos versados na técnica. Será apreciado por alguém versado na técnica que certas manipulações sintéticas podem epimerizar ou racemizar um estereocentro, e condições sintéticas podem ser selecionadas para promover ou desencorajar tal epimerização ou racemização.

[222] O Esquema 1 ilustra uma sequência sintética para a preparação de compostos de Fórmula I, como mostrado, em que o éster metílico de N-BOC de Fórmula 1 (WO 2005/113580) é convertido em uma amida primária de Fórmula 3 (N-BOC sendo N-*terc*-butoxicarbonila). Isso pode ser realizado diretamente, por exemplo, por tratamento com amônia (NH_3) em um recipiente selado em um solvente como metanol ou etanol, por exemplo, opcionalmente na presença de aditivos como cloreto de cálcio ($CaCl_2$) ou dimetóxido de magnésio, $Mg(OMe)_2$.

Esquema 1



[178] A transformação do composto de Fórmula **1** no composto de Fórmula **3** pode também ser realizada por conversão anterior no ácido carboxílico de Fórmula **2** (WO 2005/113580). Neste caso o composto de Fórmula **2** pode ser convertido no composto de Fórmula **3** usando métodos bem conhecidos por aqueles versados na técnica. Por exemplo, o composto de Fórmula **2** pode ser tratado com a reagent tal como, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio(HATU), isobutil cloroformiato, cloridrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDCI) e hidroxibenzotriazol (HOBt), ou 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), opcionalmente na presença de uma base tal como, N,N-di-isopropiletilamina (DIEA), 4-metilmorfolina (NMM), ou trietilamina (TEA), seguido por tratamento com NH_3 administrado como um gás ou uma solução em um solvente compatível com a reação, ou com um sal de NH_3 tal como, acetato de amônio ou cloreto de amônio na presença de uma base tal como, N,N-di-isopropiletilamina, 4-metilmorfolina, ou trietilamina. Solventes adequados incluem, porém, não são limitados a, diclorometano (CH_2Cl_2), N,N-dimetilformamida (DMF), tetraidrofurano (THF), ou

acetonitrila (CH_3CN).

[179] O composto de Fórmula **3** pode ser *N*-desprotegido para fornecer uma amina de Fórmula **4** usando métodos bem conhecidos por aqueles versados na técnica para realizar tais desproteções. Frequentemente reagentes acídicos tal como, cloreto de hidrogênio, ácido metanossulfônico, ou ácido trifluoroacético são usados, tipicamente em um solvente compatível com a reação tal como, CH_2Cl_2, 1,4-dioxano, 1,2-dicloroetano, ou CH_3CN. Alguém versado na técnica apreciará que o composto de Fórmula **4** frequentemente será obtido como um sal de adição de ácido. O composto de Fórmula **4** pode então ser transformado em um composto de Fórmula **6** por tratamento com um composto de aminoácido *N*-protegido de Fórmula **5** sob condições apropriadas. Tais métodos são bem conhecidos por aqueles versados na técnica, e em geral condições de acoplamento de peptídeo padrão podem ser selecionadas.

[180] O composto de Fórmula **6** pode ser *N*-desprotegido para fornecer uma amina de Fórmula **7** usando métodos bem conhecidos por aqueles versados na técnica para realizar tais desproteções. Frequentemente reagentes acídicos tal como, cloreto de hidrogênio, ácido metanossulfônico, ou ácido trifluoroacético são usados, tipicamente em um solvente compatível com a reação tal como, CH_2Cl_2, 1,4-dioxano, 1,2-dicloroetano, ou CH_3CN. Alguém versado na técnica apreciará que o composto de Fórmula **7** frequentemente será obtido como um sal de adição de ácido. O composto de Fórmula **7** pode então ser transformado em um composto de Fórmula **9** por tratamento com um composto de ácido carboxílico de Fórmula **8** sob condições apropriadas. Tais métodos são bem conhecidos por aqueles versados na técnica. Por exemplo, quando X = um átomo de cloro, o composto de ácido carboxílico é conhecido como um cloreto de ácido e a reação é conduzida na presença de uma base para consumir o haleto de

hidrogênio HX produzido como um subproduto da reação. Exemplos de bases adequadas incluem, porém, não são limitados a, aminas terciárias tal como, 4-metilmorfolina, 2,6-dimetilpiridina, ou N,N-di-isopropiletilamina, ou bases inorgânicas tal como, óxido de magnésio (MgO), carbonato de sódio (Na_2CO_3), ou bicarbonato de potássio ($KHCO_3$). Solventes adequados incluem, porém, não são limitados a, CH_2Cl_2, DMF, THF, ou CH_3CN. quando X = OH, é habitual usar um reagente ou combinação de reagentes para facilitar a reação do composto de ácido carboxílico de Fórmula **8**. Alguém versado na técnica pode escolher usar, por exemplo, um reagente de carbodi-imida tal como, cloridrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDCI) ou N,N'-dicicloexil carbodi-imida (DCC), opcionalmente na presença de um nucleófilo auxiliar, tal como, hidroxibenzotriazol (HOBt) ou 2-hidróxipiridina-N-óxido (HOPO). Além disso, quando X = OH, alguém versado na técnica pode escolher usar reagentes que são adequados para a formação de anidridos carbônicos / carboxila mistos, tal como, CDI, isobutil ou etil cloroformiato frequentemente na presença de uma base, tal como, descrito acima. Os solventes adequados incluem, porém, não são limitados a, CH_2Cl_2, THF, ou CH_3CN. Outro método comumente usado por aqueles versados na técnica quando X = OH é para tratar o composto de ácido carboxílico de Fórmula **8** com um cloreto de ácido carboxílico, por exemplo, tal como, Me_3CCOCl, na presença de uma base, tal como, descrito acima para gerar um anidrido carboxílico misto da fórmula $R_3C(O)O(O)CCMe_3$. Solventes adequados incluem, porém, não são limitados a, CH_2Cl_2, THF, ou CH_3CN. Em muitos casos, é possível usar um anidrido simétrico do composto de ácido carboxílico desejado de Fórmula **8** para efetuar a reação, opcionalmente na presença de uma base, tal como, descrito acima, em cujo caso X = $O(O)CR_3$ e o composto de ácido carboxílico de Fórmula **8** é portanto $R_3C(O)O(O)CR_3$. Solventes adequados incluem, porém, não

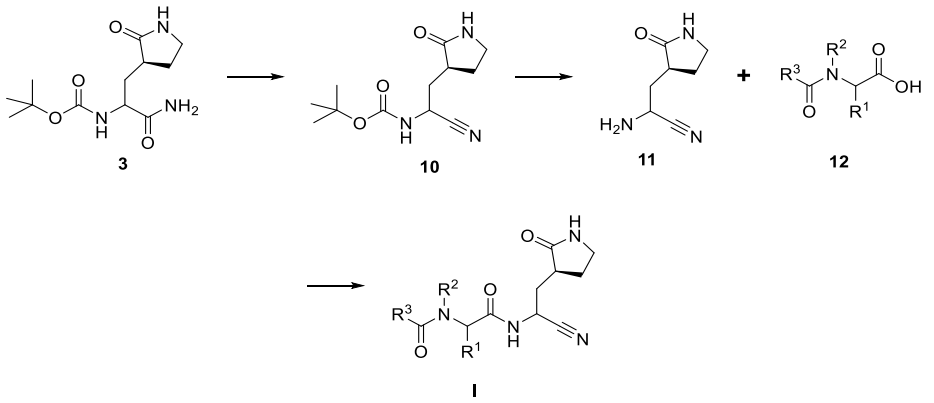
são limitados a, CH_2Cl_2, THF, ou CH_3CN.

[181] O composto de Fórmula **9** pode ser transformado no composto de Fórmula **I** por tratamento sob condições de desidratação bem conhecidas por aqueles versados na técnica. Frequentemente, esta etapa de desidratação pode ser realizada usando um excesso de anidrido trifluoroacético ou oxicloreto de fósforo, geralmente na presença de uma base, tais como, piridina, N,N-di-isopropiletilamina, 4-metilmorfolina ou trietilamina.

[182] Alguém versado na técnica saberá que os aminoácidos protegidos por N-BOC de Fórmula **5** são conhecidos na literaura química, são comercialmente disponíveis, e podem ser preparados dos correspondentes aminoácidos conhecidos e comercialmente disponíveis por alguém versado na técnica usando procedimentos bem estabelecidos para a síntese de aminoácidos protegidos por N. Da mesma forma, alguém versado na técnica entenderá que os compostos de ácidos carboxílicos de Fórmula **8** podem ser conhecidos na literaura química, e/ou são comercialmente disponíveis, e/ou podem ser preparados por métodos publicados ou por analogia aos métodos publicados.

[183] Alguém versado na técnica apreciará que as etapas formadoras de ligação no Esquema 1 podem ser conduzidas em uma ordem diferente com apropriadas considerações, por exemplo, como mostrado no Esquema 2.

Esquema 2

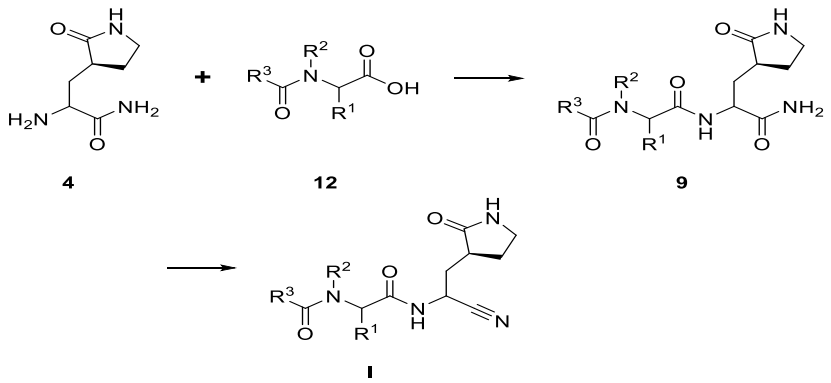


[184] No Esquema 2, o composto de Fórmula **3** é convertido no composto de Fórmula **10** por tratamento sob condições de desidratação bem conhecidas por aqueles versados na técnica. Frequentemente, esta etapa de desidratação pode ser realizada usando um excesso de anidrido trifluoroacético ou oxicloreto de fósforo, geralmente na presença de uma base, tal como, piridina, N,N-di-isopropiletilamina, 4-metilmorfolina ou trietilamina. O composto de Fórmula **10** é *N*-desprotegido para fornecer uma amina de Fórmula **11** usando métodos bem conhecidos por aqueles versados na técnica para realizar tais desproteções. Frequentemente, reagentes acídicos, tais como, cloreto de hidrogênio, ácido metanossulfônico ou ácido trifluoroacético são usados, tipicamente em um solvente compatível com reação, tal como, CH_2Cl_2, 1,4-dioxano, 1,2-dicloroetano ou CH_3CN. Alguém versado na técnica apreciará que o composto de Fórmula **11** frequentemente será obtido como um sal de adição de ácido. O composto de Fórmula **11** pode então ser transformado em um composto de Fórmula **I** por tratamento com um composto de Fórmula **12** sob condições apropriadas. Tais métodos são bem conhecidos por aqueles versados na técnica, e em geral condições de acoplamento de peptídeo padrão podem ser selecionadas. Compostos de Fórmula **12** são excepcionalmente bem conhecidos na literatura química, e alguém versado na técnica pode escolher preparar qualquer dado composto de Fórmula **12** usando métodos análogos àqueles descritos na literatura

química.

[185] Alguém versado na técnica apreciará que as etapas formadoras de ligação nos Esquemas 1 e 2 podem ser conduzidas em ainda outras diferentes ordens com apropriadas considerações, por exemplo, como mostrado no Esquema 3.

Esquema 3



4 **12** **9** **I**

[186] No Esquema 3, o composto de Fórmula **4** pode então ser transformado em um composto de Fórmula **9** por tratamento com um composto de Fórmula **12** sob condições apropriadas. Tais métodos são bem conhecidos por aqueles versados na técnica, e em geral condições de acoplamento de peptídeo padrão podem ser selecionadas. Compostos de Fórmula **12** são excepcionalmente bem conhecidos na literatura química, e alguém versado na técnica pode escolher preparar qualquer dado composto de Fórmula **12** usando métodos análogos àqueles descritos na literatura química. O composto de Fórmula **9** é então convertido no composto de Fórmula **I** por tratamento sob condições de desidratação bem conhecidas por aqueles versados na técnica. Frequentemente, esta etapa de desidratação pode ser realizada usando um excesso de anidrido trifluoroacético ou oxicloreto de fósforo, geralmente na presença de uma base, tal como, piridina, N,N-di-isopropiletilamina, 4-metilmorfolina ou trietilamina.

[187] Alguém versado na técnica reconhecerá que ainda outras permutações das etapas formadoras de ligação e manipulações de grupo funcional nos Esquemas 1, 2 e 3 podem ser aplicadas com

apropriadas considerações. Tais permutações na seleção de ordem de etapa são bem conhecidas na literatura química e alguém versado na técnica pode consultar a literatura química para mais orientações se desejado. Alguém versado na técnica reconhecerá que outras seleções de grupos de proteção e reagentes para efetuar as várias transformações podem ser preparadas.

EXEMPLOS

Procedimentos Experimentais

[188] O que se segue ilustra a síntese de vários compostos da presente invenção. Compostos adicionais dentro do escopo desta invenção podem ser preparados usando os métodos ilustrados nestes Exemplos, tanto isoladamente quanto em combinação com técnicas geralmente conhecidas na técnica. Todos os materiais de partida nestas Preparações e Exemplos são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados por métodos conhecidos na técnica ou como descrito aqui.

[189] Todas as reações foram realizadas utilizando agitação contínua sob uma atmosfera de nitrogênio ou argônio gasoso, a menos que notado de outro modo. Quando apropriado, os aparatos de reação foram secados sob vácuo dinâmico usando uma pistola de ar quente, e solventes anidrosos (produtos Sure-SealTM da Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin ou produtos DriSolvTM da EMD Chemicals, Gibbstown, NJ) foram empregados. Em alguns casos, os solventes comerciais foram passados por colunas empacotadas com peneiras moleculares 4Å, até que os seguintes padrões de CQ para água fossem atingidos: a) <100 ppm para diclorometano, tolueno, N, N-dimetilformamida e tetraidrofurano; b) <180 ppm para metanol, etanol, 1,4-dioxano e di-isopropilamina. Para reações muito sensíveis, os solventes foram também tratados com sódio metálico, hidreto de cálcio ou peneiras moleculares, e destilados imediatamente antes do uso. Outros solventes e reagentes comerciais foram usados sem purificação

adicional. Para procedimentos de referência de síntese em outros Exemplos ou Métodos, as condições de reação (tempo de reação e temperatura) podem variar. Os produtos foram geralmente secos sob vácuo antes de serem submetidos a outras reações ou submetidos a testes biológicos.

[190] Quando indicado, as reações foram aquecidas por irradiação de micro-ondas usando micro-ondas Biotage Initiator ou Personal Chemistry Emrys Optimizer. O progresso da reação foi monitorado por análises de cromatografia de camada fina (TLC), cromatografia líquida-espectrometria de massa (LCMS), cromatografia líquida de alta performance (HPLC) e/ou cromatografia gasosa-espectrometria de massa (GCMS). A TLC foi realizada em placas de sílica-gel pré-revestidas com um indicador de fluorescência (comprimento de onda de excitação de 254 nm) e visualizada sob luz UV e/ou com I2, KMnO4, CoCl2, ácido fosfomolíbdico e/ou manchas de molibdato de amônio cérico. Os dados de LCMS foram adquiridos em um instrumento Agilent 1100 Series com um amostrador automático Leap Technologies, colunas Gemini C18, gradientes de acetonitrila / água e ácido trifluoroacético, ácido fórmico ou modificadores de hidróxido de amônio. O eluato da coluna foi analisado usando uma varredura de espectrômetro de massa Waters ZQ em ambos os modos de íon positivo e negativo de 100 a 1200 Da. Outros instrumentos similares também foram usados. Os dados de HPLC foram geralmente adquiridos em um instrumento Agilent série 1100, usando as colunas indicadas, gradientes de acetonitrila / água e modificadores de ácido trifluoroacético ou hidróxido de amônio. Os dados de GCMS foram adquiridos usando um forno Hewlett Packard 6890 com um injetor HP 6890, coluna HP-1 (12 m x 0,2 mm x 0,33 µm), e gás transportador de hélio. A amostra foi analisada em uma varredura de detector seletivo de massa HP 5973 de 50 a 550 Da usando ionização de elétrons. As

purificações foram realizadas por cromatografia líquida de média performance (MPLC) usando instrumentos IscoCombiFlash Companion, AnaLogixIntelliFlash 280, Biotage SP1, ou BiotageIsolera One e cartuchos de sílica pré-embalados IscoRediSep ou Biotage Snap. As purificações quirais foram realizadas por cromatografia de fluido supercrítico quiral (SFC), geralmente usando instrumentos Berger ou Thar; colunas, tais como, colunas ChiralPAK-AD, -AS, -IC, Chiralcel-OD, ou -OJ; e misturas de CO2 com metanol, etanol, 2-propanol ou acetonitrila, isolados ou modificados usando ácido trifluoroacético ou propan-2-amina. A detecção de UV foi usada para acionar a coleta de fração. Para procedimentos de referência de síntese em outros Exemplos ou Métodos, as purificações podem variar: em geral, os solventes e as relações de solventes usados para eluentes / gradientes foram escolhidos para fornecer Rfs ou tempos de retenção apropriados.

[191] Os dados de espectrometria de massa são relatados a partir de análises de LCMS. A espectrometria de massa (MS) foi realizada por meio de fontes de ionização química de pressão atmosférica (APCI), ionização por eletrospray (ESI), ionização por impacto de elétrons (EI) ou ionização por dispersão de elétrons (ES). Os desvios químicos de espectroscopia magnética nuclear de prótons (1H RMN) são dados em partes por milhão no campo abaixo do tetrametilsilano e foram registrados em espectrômetros Varian, Bruker, ou Jeol de 300, 400, 500, ou 600 MHz. Desvios químicos são expressos em partes por milhão (ppm, δ) referenciados aos picos residuais do solvente deuterado (clorofórmio, 7,26 ppm; CD2HOD, 3,31 ppm; acetonitrila-d2, 1,94 ppm; sulfóxido de dimetila-d5, 2,50 ppm; DHO, 4,79 ppm). As formas dos picos são descritas como segue: s, singleto; d, dupleto; t, tripleto; q, quarteto; quin, quinteto; m, multipleto; br s, singleto amplo; app, aparente. Os dados de SFC analíticos foram geralmente adquiridos em um instrumento analítico Berger como descrito acima. Os dados de

rotação óptica foram adquiridos em um polarímetro PerkinElmer modelo 343 usando uma célula de 1 dm. As microanálises foram realizadas pela Quantitative Technologies Inc. e ficaram com 0,4% dos valores calculados.

[192] A menos que de outro modo notado, as reações químicas foram realizadas em temperatura ambiente (cerca de 23 graus Celsius).

[193] A menos que de outro modo notado, todos os reagentes foram obtidos comercialmente e usados sem purificação adicional ou foram preparados usando métodos conhecidos na literatura.

[194] Os termos "concentrado", "evaporado" e "concentrado em vácuo" referem-se à remoção do solvente em pressão reduzida em um evaporador rotatório com uma temperatura de banho inferior a 60 °C. As abreviaturas “min” e “h” representam “minutos” e “horas”, respectivamente. O termo “TLC” refere-se a cromatografia em camada fina, “temperatura ambiente ou temperatura local” significa uma temperatura entre 18 a 25°C, “GCMS” refere-se a cromatografia gasosa - espectrometria de massa, “LCMS” refere-se a cromatografia líquida-espectrometria de massa, “UPLC” refere-se a cromatografia líquida de ultra-performance, “HPLC” refere-se a cromatografia líquida de alta performance, e “SFC” refere-se a cromatografia de fluido supercrítica.

[195] A hidrogenação pode ser realizada em um agitador Parr sob hidrogênio gasoso pressurizado, ou em um aparato de hidrogenização em fluxo Thales-nano H-Cube em hidrogênio total e uma taxa de fluxo entre 1–2 mL / min na temperatura especificada.

[196] Os tempos de retenção de HPLC, UPLC, LCMS, GCMS e SFC foram medidos utilizando os métodos notados nos procedimentos.

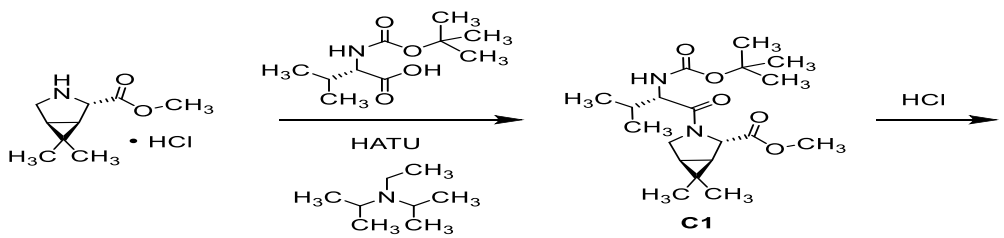
[197] Em alguns exemplos, separações quirais foram realizadas para separar enantiômeros ou diastereômeros de certos compostos da invenção (em alguns exemplos, os enantiômeros separados são designados como ENT-1 e ENT-2, de acordo com sua ordem de eluição;

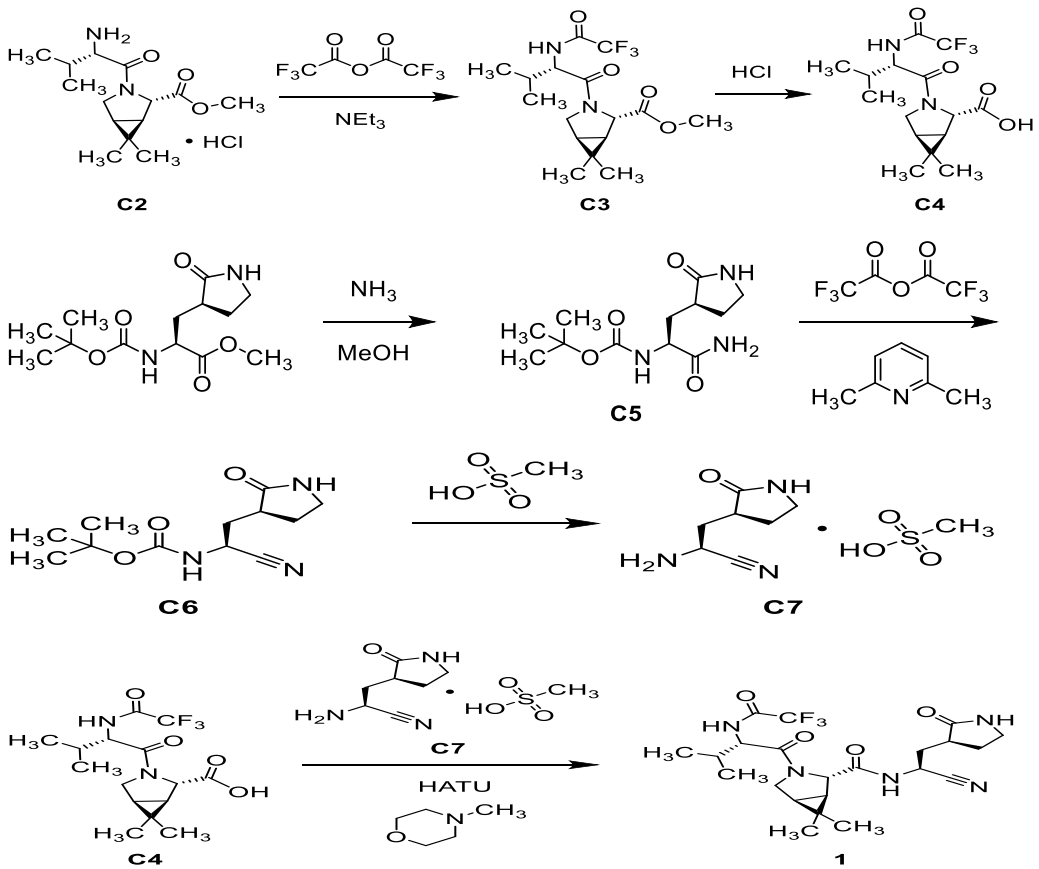
da mesma forma, os diastereômeros separados são designados como DIAST-1 e DIAST-2, de acordo com sua ordem de eluição). Em alguns exemplos, a rotação óptica de um enantiômero foi medida utilizando um polarímetro. De acordo com seus dados de rotação observados (ou seus dados de rotação específicos), um enantiômero com rotação no sentido horário foi designado como (+)-enantiômero e um enantiômero com rotação no sentido anti-horário foi designado como (-)-enantiômero. Os compostos racêmicos são indicados tanto pela ausência de estereoquímica desenhada ou descrita, quanto pela presença de (+/-) adjacentes à estrutura; neste último caso, a estereoquímica indicada representa apenas um dos dois enantiômeros que compõem a mistura racêmica.

[198] Os compostos e intermediários descritos abaixo foram nomeados usando a convenção de nomenclatura fornecida com ACD/ChemSketch 2019,1,1, versão do arquivo C05H41, Build 110712 (Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Ontario, Canada). A convenção de nomenclatura fornecida com ACD / ChemSketch 2019,1,1 é bem conhecida por aqueles versados na técnica e acredita-se que a convenção de nomenclatura fornecida com ACD / ChemSketch 2019,1,1 geralmente comporta com as recomendações de IUPAC (International Union for Pure and Applied Chemistry) sobre Nomenclatura de Química Orgânica e as regras do Índice CAS.

Exemplo 1

(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**1**)





Etapa 1. Síntese de metil (1*R*,2*S*,5*S*)-3-[*N*-(*terc*-butoxicarbonil)-L-valil]-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxilato (**C1**).

[199] Uma solução a 0 °C de *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-L-valina (69,7 g, 321 mmol) em uma mistura de acetonitrila e *N,N*-dimetilformamida (10:1, 1,10 L) foi tratada com hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HATU; 122 g, 321 mmol), seguida por *N,N*-di-isopropiletilamina (127 mL, 729 mmol). Após a mistura de reação ser agitada durante 5 minutos, metil (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxilato, sal de cloridrato (60,0 g, 292 mmol) foi adicionado, e a agitação foi continuada a 0 °C durante 1 hora. A mistura de reação foi em seguida diluída com solução de ácido cítrico aquosa (1 N; 50 mL) e água (100 mL), agitada durante 2 minutos, e concentrada sob vácuo para aproximadamente metade do volume inicial. A mistura resultante foi dividida entre acetato de etila e água, e a camada aquosa foi extraída três vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram em seguida lavadas três vezes

com água e uma vez com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secadas sobre sulfato de sódio, filtradas, e concentradas sob vácuo. O resíduo foi agitado em uma quantidade mínima de acetato de etila, e em seguida filtrado; o material insolúvel foi lavado com acetato de etila até ele ficar branco. Os filtrados combinados foram concentrados sob pressão reduzida e em seguida submetidos à cromatografia de sílica-gel (Eluente: 1:1 de acetato de etila / heptano), fornecendo **C1** como um óleo amarelo. Produção: 109 g, quantitativa. LCMS *m/z* 369,3 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 5,08 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,11 (dd, *J* = 9,7, 7,8 Hz, 1H), 3,95 (d, metade de AB quarteto, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,86 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 10,2, 4,8 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,04 – 1,93 (m, 1H), 1,50 – 1,41 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,04 (s, 3H), 1,00 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,95 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,93 (s, 3H).

Etapa 2. Síntese de metil (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-dimetil-3-L-valil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxilato, sal de cloridrato (**C2**).

[200] Uma solução de cloreto de hidrogênio em 1,4-dioxano (4 M; 15 mL, 60 mmol) foi adicionada a uma solução a 0 °C de **C1** (1,00 g, 2,71 mmol) em acetato de etila (50 mL). A mistura de reação foi agitada a 0 °C durante 2 horas, portanto, cloreto de hidrogênio adicional em solução de 1,4-dioxano (4 M; 10 mL, 40 mmol) foi adicionado, e a agitação foi continuada a 0 °C durante 3 horas, em seguida em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reação foi em seguida tratada com uma solução de cloreto de hidrogênio em 1,4-dioxano (4 M; 10 mL, 40 mmol) e metanol (15 mL) e deixada agitar durante a noite em temperatura ambiente. Concentração sob vácuo forneceu **C2** como uma goma; este material foi usado em outra química sem purificação adicional, e a reação foi assumida ser quantitativa. LCMS *m/z* 269,3 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,24 (br s, 3H), 4,27 (s, 1H), 3,81 – 3,61 (m, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,21 – 2,06 (m, 1H),

1,63 – 1,55 (m, 1H), 1,49 (d, componente de AB quarteto, *J* = 7,6 Hz, 1H), 1,09 – 0,88 (m, 12H).

Etapa 3. Síntese de metil (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-dimetil-3-[*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxilato (**C3**).

[201] Trietilamina (1,55 mL, 11,1 mmol) foi adicionado a uma solução a 0 °C de **C2** (1,0 g, 3,3 mmol) em diclorometano (37 mL), seguido por adição gota a gota de anidrido trifluoroacético (0,57 mL, 4,0 mmol) durante 30 minutos. A mistura de reação foi agitada a 0 °C durante 30 minutos, então foi diluída com diclorometano (100 mL), lavada sequencialmente com solução de bissulfato de potássio aquosa a 10 % (50 mL) e solução de cloreto de sódio aquosa saturada (30 mL), secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob vácuo para fornecer **C3** como um óleo amarelo claro. Produção: 1,2 g, 3,3 mmol, quantitativa. LCMS *m/z* 365,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 7,04 (br d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,54 (dd, *J* = 8,9, 6,3 Hz, 1H), 4,46 (s, 1H), 3,91 (dd, *J* = 10,1, 5,0 Hz, 1H), 3,80 – 3,73 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,25 – 2,13 (m, 1H), 1,55 – 1,47 (m, 2H), 1,09 – 1,03 (m, 6H), 0,94 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,92 (s, 3H).

Etapa 4. Síntese de ácido (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-dimetil-3-[*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (**C4**).

[202] Ácido hidroclórico concentrado (0,57 mL, 6,6 mmol) foi adicionado a uma solução de **C3** (1,25 g, 3,43 mmol) em uma mistura de ácido acético (40,8 mL) e água (8,2 mL). A mistura de reação foi aquecida a 55 °C durante 3 dias, então ela foi dividida entre água (50 mL) e acetato de etila (100 mL). A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 50 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de cloreto de sódio aquosa saturada (50 mL), secadas sobre sulfato de sódio, filtradas, e concentradas sob vácuo para fornecer **C4** como uma espuma branca. Produção: 1,00 g, 2,85 mmol, 83%. LCMS *m/z* 351,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, clorofórmio-

d), picos característicos: δ 4,56 – 4,44 (m, 2H), 2,24 – 2,12 (m, 1H), [1,66 (d, componente de AB quarteto, *J* = 7,5 Hz) e 1,59 – 1,47 (m), total 2H], 1,10 – 1,01 (m, 6H), 0,96 – 0,91 (m, 6H).

Etapa 5. Síntese de *terc*-butil {(2*S*)-1-amino-1-oxo-3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]propan-2-il}carbamato (**C5**).

[203] Uma solução de amônia em metanol (7,0 M; 150 mL, 1,0 mol) foi adicionada a uma solução a 0 °C de metil *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]-L-alaninato (5,00 g, 17,5 mmol) em metanol (25 mL). Após a mistura de reação ser agitada em temperatura ambiente durante 3 dias, ela foi concentrada sob vácuo; o resíduo foi diluído e novamente concentrado sequencialmente com uma mistura de acetato de etila e heptano (1:1, 4 x 50 mL) seguida por heptano (50 mL) para fornecer **C5** como um sólido (5,27 g, quantitativa assumida) que continha solvente residual. Uma porção deste material foi usada na etapa seguinte. LCMS *m/z* 216,2 $[(M - 2\text{-metilprop-1-eno})+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 4,16 – 3,96 (m, 1H), 3,40 – 3,27 (m, 2H, assumida; parcialmente obscura por pico de solvente), 2,55 – 2,42 (m, 1H), 2,35 (dddd, *J* = 12,2, 8,6, 6,8, 3,3 Hz, 1H), 2,03 (ddd, *J* = 14,0, 11,0, 4,4 Hz, 1H), 1,93 – 1,81 (m, 1H), 1,74 (ddd, *J* = 14,2, 10,1, 4,3 Hz, 1H), 1,45 (s, 9H).

Etapa 6. Síntese de *terc*-butil {(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}carbamato (**C6**).

[204] 2,6-Dimetilpiridina (2 mL, 17 mmol) e anidrido trifluoroacético (0,94 mL, 6,6 mmol) foram adicionados a uma solução a 0 °C de **C5** (da etapa anterior; 1,0 g, ≤3,3 mmol) em diclorometano (12 mL). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1,5 horas, então ela foi tratada com ácido hidroclórico (1 M; 30 mL) e diclorometano (60 mL). A camada orgânica foi lavada sequencialmente com solução de cloreto de sódio aquosa saturada (30 mL) e solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (30 mL), secada sobre sulfato de sódio, e

concentrada sob vácuo; cromatografia sobre sílica-gel (Gradiente: 40% a 100% de acetato de etila em heptano) forneceu **C6** como um sólido. Produção: 737 mg, 2,91 mmol, 88% sobre 2 etapas. LCMS *m/z* 254,3 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 4,72 (dd, *J* = 9,3, 6,8 Hz, 1H), 3,39 – 3,27 (m, 2H, assumida; parcialmente obscura por pico de solvente), 2,57 – 2,46 (m, 1H), 2,36 (dddd, *J* = 12,2, 8,6, 6,3, 3,4 Hz, 1H), 2,21 (ddd, *J* = 13,8, 9,3, 5,6 Hz, 1H), 1,92 – 1,79 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Etapa 7. Síntese de (2*S*)-2-amino-3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]propanonitrila, sal de metanossulfonato (**C7**).

[205] A uma solução de **C6** (317 mg, 1,25 mmol) em 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (3 mL) foi adicionado ácido metanossulfônico (81,2 µL, 1,25 mmol). Após a mistura de reação ser agitada em temperatura ambiente durante 45 minutos, ela foi concentrada sob vácuo, em seguida repetidamente apreendida em uma mistura de solventes e novamente concentrada: acetonitrila e acetato de etila (1:1, 2 x 10 mL) seguidos por acetato de etila e heptano (1:1, 2 x 10 mL). O **C7** resultante foi obtido como um vidro (423 mg), que estava livre do epímero de nitrila por meio de análise de ^{1}H e ^{13}C RMN. Uma porção deste material foi usada em outras reações sem purificação adicional. LCMS *m/z* 154,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 4,78 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,42 – 3,36 (m, 2H), 2,82 – 2,68 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,50 – 2,39 (m, 1H), 2,20 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 2,07 – 1,80 (m, 2H).

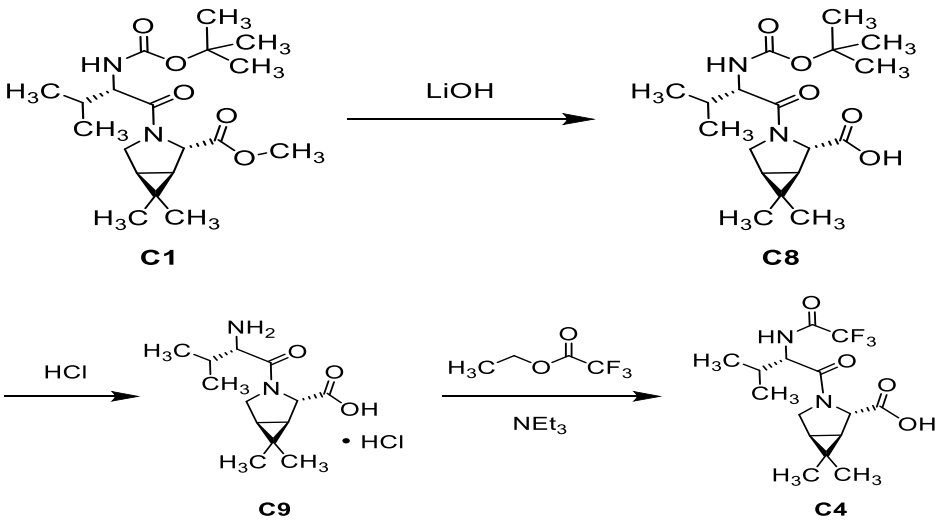
Etapa 8. Síntese de (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**1**).

[206] Uma mistura de **C7** (da etapa anterior; 98,8 mg, ≤0,292 mmol) e **C4** (100 mg, 0,285 mmol) em acetonitrila (1,5 mL) foi resfriada para 0 °C. Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N’,N’-tetrametilurônio (HATU, 97%; 112 mg, 0,286 mmol) foi adicionado,

seguido por uma solução de 4-metilmorfolina (94,0 µL, 0,855 mmol) em acetonitrila (0,5 mL), e a mistura de reação foi agitada a 0 °C durante aproximadamente 2 horas. Solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (30 mL) foi em seguida adicionada à mistura de reação a 0 °C, seguida por diclorometano (50 mL), e a camada orgânica foi lavada com ácido hidroclórico (1 M; 30 mL). As camadas aquosas combinadas foram extraídas com diclorometano (60 mL), então as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, concentradas sob vácuo, e submetidas à cromatografia de sílica-gel (Gradiente: 0% a 20% de metanol em acetato de etila). Como o material resultante foi julgado por RMN e LCMS como contaminado com um epímero do produto, ele foi em seguida purificado por meio de HPLC de fase reversa (Coluna: Waters Sunfire C18, 19 x 100 mm, 5 µm; Fase móvel A: água contendo 0,05% de ácido trifluoroacético (v/v); Fase móvel B: acetonitrila contendo 0,05% de ácido trifluoroacético (v/v); Gradiente: 5% a 95% de B durante 8,54 minutos, em seguida 95% de B durante 1,46 minutos; Taxa de fluxo: 25 mL/minuto) para fornecer (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**1**). Produção: 14,6 mg, 30,1 µmol, 11%. LCMS *m/z* 486,5 $[M+H]^+$. Tempo de retenção: 2,33 minutos (Condições analíticas. Coluna: Waters Atlantis C18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Fase móvel A: água contendo 0,05% de ácido trifluoroacético (v/v); Fase móvel B: acetonitrila contendo 0,05% de ácido trifluoroacético (v/v). Gradiente: 5% a 95% de B durante 4,0 minutos, em seguida 95% de B durante 1,0 minuto. Taxa de fluxo: 2 mL/minuto).

Síntese Alternada de **C4**

Ácido (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-dimetil-3-[*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (**C4**)



Etapa 1. Síntese de ácido (1*R*,2*S*,5*S*)-3-[*N*-(*terc*-butoxicarbonil)-L-valil]-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (**C8**).

[207] Uma solução aquosa de hidróxido de lítio (2,0 M; 436 mL, 872 mmol) foi adicionada a uma solução de **C1** (107 g, 290 mmol) em tetraidrofurano (730 mL). Após a mistura resultante ser agitada em temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas, ela foi diluída com água e acetato de etila, em seguida tratada com solução de hidróxido de sódio aquosa a 1 M. A camada aquosa foi lavada com acetato de etila, e as camadas orgânicas combinadas foram extraídas três vezes com solução de hidróxido de sódio aquosa a 1 M, até análise de LCMS indicar que **C8** foi completamente removido da camada orgânica. Acidificação das camadas aquosas combinadas para pH 2 foi realizada por adição de ácido hidroclórico concentrado, então a mistura foi extraída três vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secadas sobre sulfato de sódio, filtradas, e concentradas; trituração do resíduo com heptano forneceu **C8** como um sólido branco. Produção: 92,8 g, 262 mmol, 90%. LCMS *m/z* 355,3 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 4,32 (s, 1H), 4,05 (d, metade de AB quarteto, *J* = 10,5 Hz, 1H), 4,01 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,88 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 10,4, 5,3 Hz, 1H), 2,03 – 1,91 (m, 1H), 1,57 (dd,

componente de sistema ABX, *J* = 7,5, 5,2 Hz, 1H), 1,50 (d, metade de AB quarteto, *J* = 7,5 Hz, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,08 (s, 3H), 0,99 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,97 – 0,94 (m, 6H).

Etapa 2. Síntese de ácido (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-dimetil-3-L-valil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico, sal de cloridrato (**C9**).

[208] A uma solução de **C8** (82,8 g, 234 mmol) em diclorometano (230 mL) foi adicionada uma solução de cloreto de hidrogênio em 1,4-dioxano (4,0 M; 409 mL, 1,64 mol). A mistura de reação foi agitada durante a noite em temperatura ambiente, então ela foi concentrada sob vácuo, fornecendo **C9** como uma espuma branca. Este material foi usado diretamente na etapa seguinte. LCMS *m/z* 255,3 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 4,42 (s, 1H), 4,05 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,89 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 10,5, 5,2 Hz, 1H), 3,74 (d, metade de AB quarteto, *J* = 10,5 Hz, 1H), 2,36 – 2,25 (m, 1H), 1,62 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 7,5, 5,1 Hz, 1H), 1,57 (d, metade de AB quarteto, *J* = 7,6 Hz, 1H), 1,16 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,04 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,01 (s, 3H).

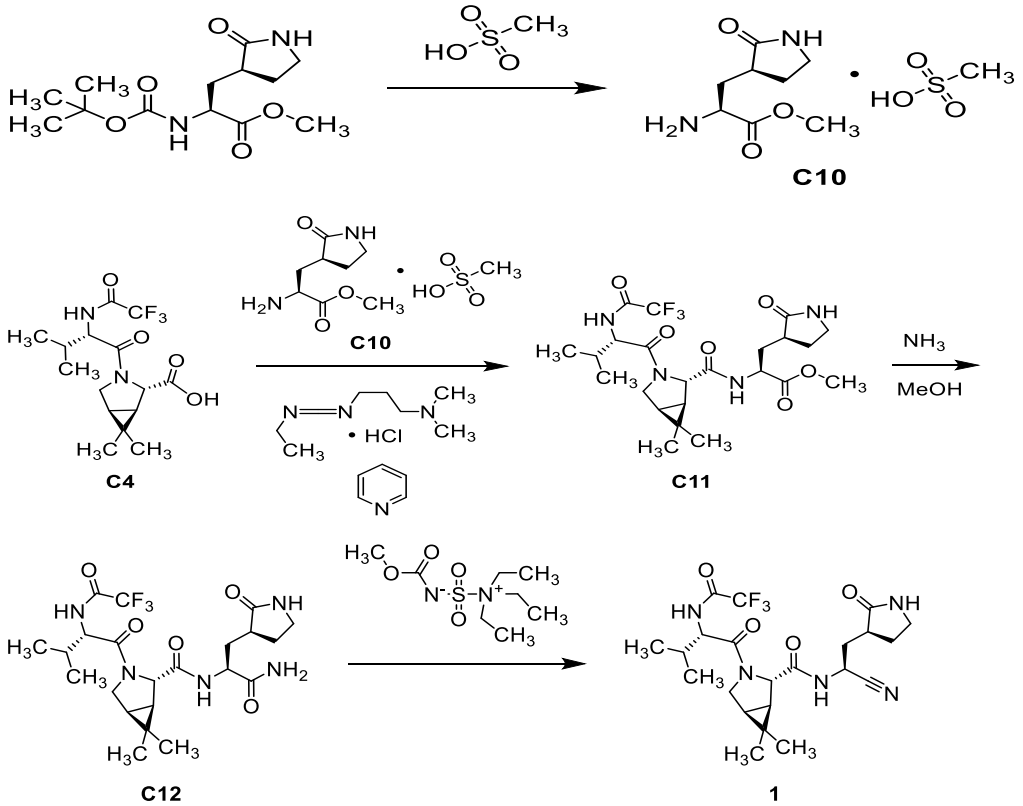
Etapa 3. Síntese de ácido (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-dimetil-3-[*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (**C4**).

[209] Uma solução de **C9** (da etapa anterior; ≤234 mmol) em metanol (230 mL) foi resfriada para 0 °C, tratada com trietilamina (66,7 mL, 479 mmol), e agitada durante 5 minutos, sobre que trifluoroacetato de etila (36,1 mL, 303 mmol) foi lentamente adicionado. Após a mistura de reação ser deixada agitar em temperatura ambiente durante 90 minutos, ela foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi diluído com água, solução de hidróxido de sódio aquosa a 1 M, e acetato de etila, e a camada orgânica resultante foi extraída duas vezes com solução de hidróxido de sódio aquosa a 1 M. As camadas aquosas combinadas foram acidificadas para pH 2 por adição de ácido hidroclórico a 1 M, em seguida extraídas três vezes com acetato de etila. As camadas

orgânicas combinadas foram lavadas com água e com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secadas sobre sulfato de sódio, filtradas, e concentradas sob vácuo, fornecendo **C4** como uma espuma branca. Produção: 73,4 g, 210 mmol, 90% sobre 2 etapas. LCMS *m/z* 351,3 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,65 (v br s, 1H), 9,82 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,16 (dd, *J* = 9,9, 7,9 Hz, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,86 (d, metade de AB quarteto, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,81 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 10,5, 5,0 Hz, 1H), 2,18 – 2,05 (m, 1H), 1,54 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 7,7, 4,6 Hz, 1H), 1,42 (d, metade de AB quarteto, *J* = 7,5 Hz, 1H), 1,02 (s, 3H), 0,95 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,89 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,84 (s, 3H).

Síntese Alternada de Exemplo 1

(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**1**)



Etapa 1. Síntese de metil 3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]-L-alaninato, sal de metanossulfonato (**C10**).

[210] A uma solução de metil *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]-L-alaninato (10,1 g, 35,3 mmol) em 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (70 mL) foi adicionado ácido metanossulfônico (2,30 mL, 35,4 mmol). Após a mistura de reação ser agitada em temperatura ambiente durante 70 minutos, análise de LCMS indicou que o material de partida foi convertido para **C10**: LCMS *m/z* 187,2 $[M+H]^+$. A mistura de reação foi concentrada sob vácuo, e o resíduo foi novamente dissolvido duas vezes, seguido por concentração sob pressão reduzida, em uma mistura de acetonitrila e acetato de etila (1:1, 2 x 20 mL). O material resultante foi apreendido em uma mistura de acetonitrila e acetato de etila (1:1, 30 mL), concentrado, em seguida duas vezes novamente dissolvido em acetato de etila (2 x 40 mL) e concentrado. O resíduo foi triturado com acetato de etila (60 mL) para fornecer **C10**. Produção: 9,87 g, 35,0 mmol, 99%. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 4,22 (dd, *J* = 9,7, 3,6 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,41 – 3,36 (m, 2H), 2,84 – 2,74 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,41 (dddd, *J* = 12,3, 8,6, 5,1, 3,6 Hz, 1H), 2,25 (ddd, *J* = 15,1, 4,5, 3,6 Hz, 1H), 1,98 (ddd, *J* = 15,1, 9,6, 9,6 Hz, 1H), 1,87 (dddd, *J* = 12,6, 10,9, 9,2, 9,2 Hz, 1H).

Etapa 2. Síntese de metil *N*-({(1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-dimetil-3-[*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexan-2-il}carbonil)-3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]-L-alaninato (**C11**).

[211] A uma solução a 0 °C de **C10** (2,76 g, 9,78 mmol) e **C4** (3,43 g, 9,79 mmol) em acetonitrila (40 mL) foi adicionado cloridrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (1,88 g, 9,81 mmol), seguido por adição gota a gota de piridina (2,37 mL, 29,3 mmol). A mistura de reação foi agitada a 0°C durante 2,25 horas, então ela foi tratada com ácido hidroclórico (1 M; 50 mL) e extraída com acetato de etila (150 mL). A camada orgânica foi lavada sequencialmente com solução de cloreto de sódio aquosa saturada (50 mL), solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (50 mL), e solução de cloreto de sódio aquosa

saturada (50 mL), secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob vácuo. O resíduo foi apreendido em metil *terc*-butil éter (30 mL) e concentrado sob pressão reduzida, e o vidro resultante foi agitado com metil terc-butil éter (50 mL) em temperatura ambiente durante a noite. Após filtração, a massa filtrante foi lavada com metil terc-butil éter (3 x 6 mL) para fornecer **C11** como um sólido, que por análise de ^{1}H RMN continha metil terc-butil éter residual substancial. Uma porção deste material foi usada na etapa seguinte. Produção: 3,74 g; corrigida para metil terc-butil éter residual: 2,94 g, 5,67 mmol, 58%. LCMS *m/z* 519,5 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 4,55 (dd, *J* = 12,0, 3,8 Hz, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,29 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,97 (d, *J* = 3,1 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,37 – 3,23 (m, 2H, assumida; parcialmente obscura por pico de solvente), 2,73 – 2,62 (m, 1H), 2,32 (dddd, *J* = 12,4, 8,8, 6,7, 2,4 Hz, 1H), 2,21 – 2,10 (m, 2H), 1,86 – 1,74 (m, 2H), 1,60 (dt, componente de sistema de ABX_2, *J* = 7,7, 3,1 Hz, 1H), 1,49 (d, metade de AB quarteto, *J* = 7,6 Hz, 1H), 1,09 (s, 3H), 1,02 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,99 – 0,95 (m, 6H).

Etapa 3. Síntese de (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(2*S*)-1-amino-1-oxo-3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]propan-2-il}-6,6-dimetil-3-[*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**C12**).

[212] Uma solução de amônia em metanol (7,0 M; 5 mL, 40 mmol) foi adicionada a uma solução de **C11** (da etapa anterior: 205 mg, 0,311 mmol) em metanol (1 mL). A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 1,5 horas, sobre que uma solução de amônia em metanol (7,0 M; 5 mL, 40 mmol) foi novamente adicionada, e a agitação foi continuada durante a noite. A mistura de reação foi em seguida tratada pela terceira vez com a mesma quantidade de amônia em metanol; após mais 8 horas de reação, ela foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi diluído e novamente concentrado sequencialmente com acetato de etila (2 x 20 mL) e uma mistura de acetato de etila e

heptano (1:1, 2 x 20 mL). O material resultante foi dissolvido em diclorometano (50 mL), lavado com ácido hidroclórico (1 M; 30 mL) e com solução de cloreto de sódio aquosa saturada (30 mL), secado sobre sulfato de sódio, filtrado e concentrado sob vácuo para fornecer **C12** como um sólido. Produção: 87 mg, 0,17 mmol, 55%. LCMS *m/z* 504,5 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,68 (d, *J* = 7,9 Hz, <1H, incompletamente permutado com solvente), 4,44 (ddd, *J* = 11,9, 7,9, 4,0 Hz, 1H), 4,37 – 4,26 (m, 2H), 4,01 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 10,3, 5,1 Hz, 1H), 3,94 (d, metade de AB quarteto, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,39 – 3,24 (m, 2H, assumida; amplamente obscurecido pelo pico do solvente), 2,72 – 2,62 (m, 1H), 2,38 – 2,28 (m, 1H), 2,21 – 2,08 (m, 2H), 1,90 – 1,72 (m, 2H), 1,58 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 7,5, 5 Hz, 1H), 1,54 (d, metade de AB quarteto, *J* = 7,7 Hz, 1H), 1,08 (s, 3H), 1,02 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,97 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,96 (s, 3H).

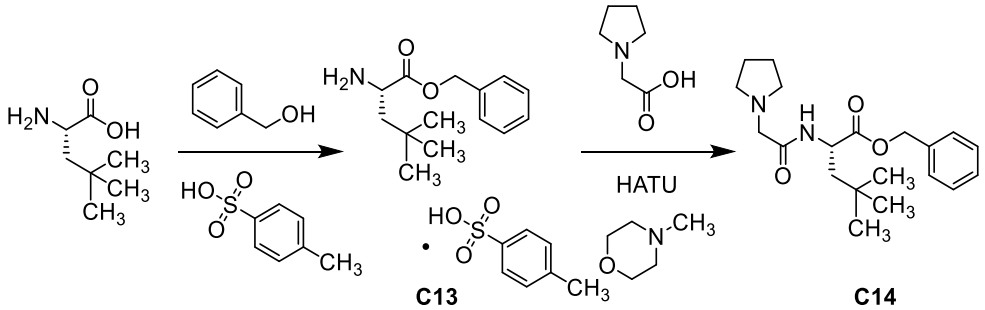
Etapa 4. Síntese de (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**1**).

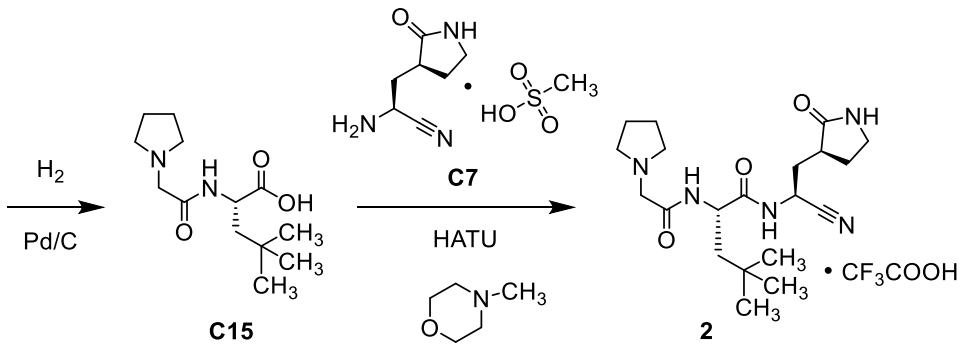
[213] Metil *N*-(trietilamoniossulfonil)carbamato, sal interno (reagente Burgess; 88,4 mg, 0,371 mmol) foi adicionado a uma solução de **C12** (85,0 mg, 0,17 mmol) em diclorometano (4,0 mL), e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente. Após 3 horas, metil *N*-(trietilamoniossulfonil)carbamato, sal interno (reagente Burgess; 20 mg, 84 µmol) foi novamente adicionado; 30 minutos depois, a mistura de reação foi diluída com acetato de etila (60 mL), lavada sequencialmente com ácido hidroclórico (1 M; 30 mL), solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (30 mL), e solução de cloreto de sódio aquosa saturada (30 mL), secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob vácuo. O resíduo foi apreendido em heptano e novamente concentrado antes de ser purificado por meio de cromatografia de sílica-gel (Gradiente: 0% a 5% de metanol em acetato de etila). (1*R*,2*S*,5*S*)-

N-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**1**) foi isolado como um sólido. Produção: 35 mg, 72 µmol, 42%. LCMS *m/z* 486,5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 5,04 (dd, *J* = 10,7, 5,4 Hz, 1H), 4,28 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,03 – 3,94 (m, 2H), 3,35 – 3,23 (m, 2H, assumida; amplamente obscurecido pelo pico do solvente), 2,72 – 2,62 (m, 1H), 2,37 – 2,26 (m, 2H), 2,19 – 2,08 (m, 1H), 1,93 – 1,75 (m, 2H), 1,64 (ddd, *J* = 7,6, 4,2, 2,1 Hz, 1H), 1,41 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 1,09 (s, 3H), 1,02 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,00 – 0,95 (m, 6H).

Exemplo 2

N-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-metil-N^2-(pirrolidin-1-ilacetil)-L-leucinamida, sal de trifluoroacetato (**2**)





Etapa 1. Síntese de benzil 4-metil-L-leucinato, sal de ácido p-toluenossulfônico (**C13**).

[214] Uma suspensão de 4-metil-L-leucina (9,5 g, 65 mmol), álcool benzílico (28,3 g, 262 mmol) e monoidrato de ácido p-toluenossulfônico (14,9 g, 78,3 mmol) em tolueno (200 mL) foi aquecida ao refluxo durante a noite; uma armadilha Dean-Stark foi empregada para remover

azeotropicamente a água resultante. A mistura de reação foi em seguida concentrada sob vácuo, sobre que o resíduo foi diluído com dietil éter (200 mL) e acetato de etila (100 mL). A suspensão resultante foi agitada durante 1,5 horas e filtrada; a massa filtrante foi lavada com dietil éter para fornecer **C13** como um sólido branco. Produção: 24,9 g, 61,1 mmol, 94%. LCMS *m/z* 236,3 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,30 (br s, 3H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,44 – 7,36 (m, 5H), 7,11 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 5,23 (AB quarteto, J_{AB} = 12,3 Hz, $\Delta_{\nu AB}$ = 13,7 Hz, 2H), 4,02 (dd, J = 7,3, 4,5 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,81 (dd, J = 14,5, 7,3 Hz, 1H), 1,57 (dd, J = 14,5, 4,6 Hz, 1H), 0,90 (s, 9H).

Etapa 2. Síntese de benzil 4-metil-*N*-(pirrolidin-1-ilacetil)-L-leucinato (**C14**).

[215] Uma mistura a 0°C de **C13** (800 mg, 1,96 mmol) e ácido pirrolidin-1-ilacético (254 mg, 1,97 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (4 mL) foi tratada com hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HATU; 746 mg, 1,96 mmol), seguido por uma solução de 4-metilmorfolina (0,496 mL, 4,51 mmol) em diclorometano (1 mL). Após a mistura de reação ser agitada a 0 °C durante 2 horas, solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (30 mL) foi adicionada a 0 °C; a mistura resultante foi extraída com acetato de etila (2 x 60 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob vácuo. Purificação por meio de cromatografia de sílica-gel foi realizada duas vezes (Gradiente: 0% a 20% de acetato de etila em heptano, seguido por uma segunda purificação cromatográfica usando 0% a 10% de acetato de etila em heptano), para fornecer **C14** como uma goma (761 mg). Este material foi usado diretamente na etapa seguinte. LCMS *m/z* 347,4 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,40 – 7,29 (m, 5H), 5,16 (AB quarteto, J_{AB} = 12,2 Hz, $\Delta_{\nu AB}$ = 11,1 Hz, 2H), 4,56 (dd, J = 9,0, 3,1 Hz, 1H), 3,76 (AB quarteto, J_{AB} = 15,6 Hz, $\Delta_{\nu AB}$ = 13,6 Hz, 2H), 3,17 – 3,06 (m, 4H),

2,03 – 1,93 (m, 4H), 1,81 (dd, *J* = 14,5, 3,1 Hz, 1H), 1,60 (dd, *J* = 14,5, 9,0 Hz, 1H), 0,95 (s, 9H).

Etapa 3. Síntese de 4-metil-*N*-(pirrolidin-1-ilacetil)-L-leucina (**C15**).

[216] A uma solução de **C14** (da etapa anterior; 760 mg, ≤1,96 mmol) em metanol (5 mL) foi adicionado paládio sobre carbono (76,0 mg). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente sob hidrogênio 3,51 kg/cm^2 (50 psi) durante a noite, sobre que análise de LCMS indicou conversão para **C15**: LCMS *m/z* 257,4 $[M+H]^+$. A mistura de reação foi filtrada duas vezes através de um filtro de 0,15 µm, e o filtrado foi concentrado sob vácuo. O resíduo foi duas vezes dissolvido em uma mistura de acetato de etila e heptano (1:1, 2 x 20 mL), seguido por concentração sob pressão reduzida; isto forneceu **C15** como um sólido (646 mg). Porções deste material foram usadas em subsequente química sem outra purificação. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,31 (ddd, *J* = 8,9, 8,6, 3,0 Hz, 1H), 3,74 – 3,60 (m, 2H), 3,00 br (s, 4H), 1,90 – 1,79 (m, 4H), 1,70 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 14,3, 3,0 Hz, 1H), 1,56 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 14,3, 9,2 Hz, 1H), 0,90 (s, 9H).

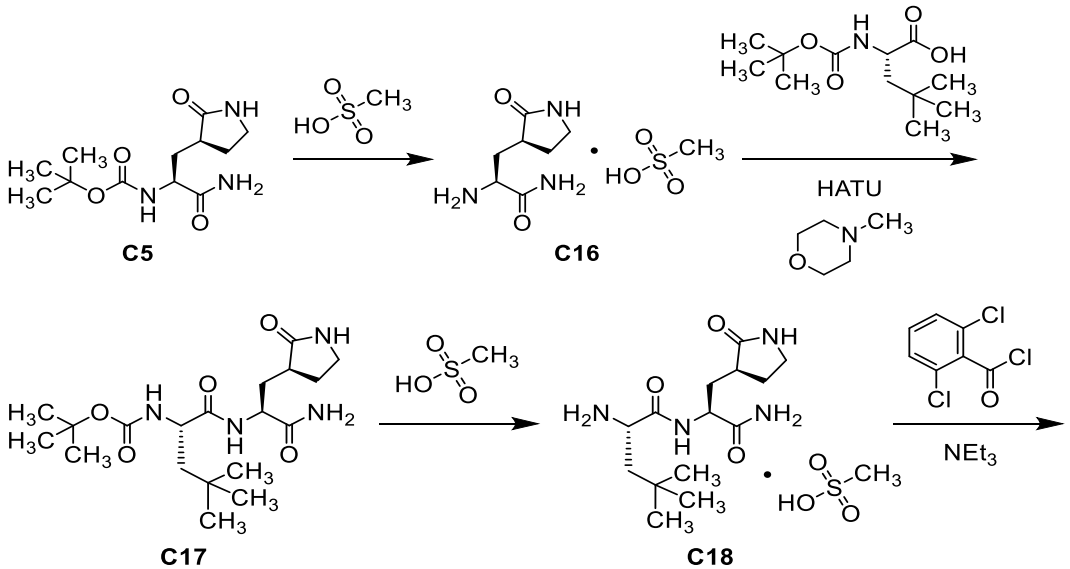
Etapa 4. Síntese de *N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-metil-*N*^{2}-(pirrolidin-1-ilacetil)-L-leucinamida, sal de trifluoroacetato (**2**).

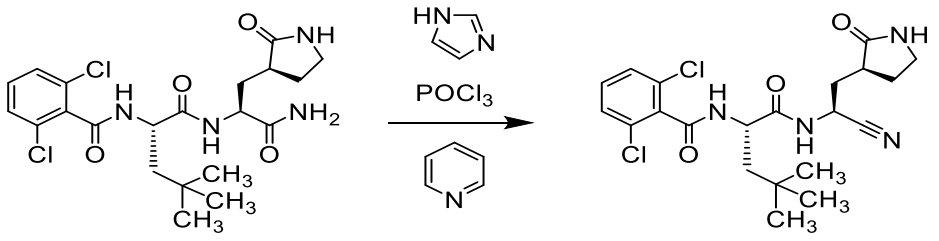
[217] Uma mistura de **C15** (da etapa anterior; 30 mg, ≤91 µmol) e **C7** (de Etapa 7 de exemplo 1; 35,3 mg, ≤0,104 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (1 mL) foi resfriada para 0 °C e tratada com hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HATU, 97%; 39,9 mg, 0,102 mmol), seguida por uma solução de 4-metilmorfolina (28,0 µL, 0,255 mmol) em diclorometano (0,25 mL). Após a mistura de reação ser agitada a 0 °C durante cerca de 1,5 horas, ela foi diluída com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (3 mL) a 0 °C e extraída com diclorometano (4 x 4 mL). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas sob vácuo e

purificadas por meio de HPLC de fase reversa (Coluna: Waters Sunfire C18, 19 x 100 mm, 5 µm; Fase móvel A: água contendo 0,05% de ácido trifluoroacético (v/v); Fase móvel B: acetonitrila contendo 0,05% de ácido trifluoroacético (v/v); Gradiente: 5% a 25% de B durante 8,5 minutos, em seguida 25% a 95% de acetonitrila durante 0,5 minutos, em seguida 95% de B durante 1,0 minuto; Taxa de fluxo: 25 mL/minuto) para fornecer *N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-metil-N^2-(pirrolidin-1-ilacetil)-L-leucinamida, sal de trifluoroacetato (**2**) como uma goma. Produção: 8,1 mg, 16 µmol, 18% sobre 3 etapas. LCMS *m/z* 392,6 $[M+H]^+$. Tempo de retenção: 1,47 minutos (Condições analíticas. Coluna: Waters Atlantis C18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Fase móvel A: água contendo 0,05% de ácido trifluoroacético (v/v); Fase móvel B: acetonitrila contendo 0,05% de ácido trifluoroacético (v/v). Gradiente: 5% a 95% de B durante 4,0 minutos, em seguida 95% de B durante 1,0 minuto. Taxa de fluxo: 2 mL/minuto).

Exemplo 3

N-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-N^2-(2,6-diclorobenzoil)-4-metil-L-leucinamida (**3**)





Etapa 1. Síntese de 3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]-L-alaninamide, sal de metanossulfonato (**C16**).

[218] A uma solução de **C5** (6,13 g, ≤19 mmol) em 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (40 mL) foi adicionado ácido metanossulfônico (1,83 g, 19 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora, então ela foi concentrada sob vácuo, novamente suspensa em uma mistura de tolueno e heptano, e concentrada mais uma vez, fornecendo um vidro higroscópico (7,47 g). Uma porção deste material (6,47 g) foi diluída e novamente concentrada sequencialmente com o seguinte: uma mistura de diclorometano e etanol (2:3, 2 x 50 mL); acetato de etila e etanol (2:3, 50 mL); acetato de etila, heptano, e diclorometano (4:4:1, 2 x 50 mL). O material resultante foi dissolvido em uma mistura de acetonitrila e água (1:1, 22 mL) e liofilizado durante 2 dias para fornecer **C16** como um vidro. Produção: 3,23 g, 12,1 mmol, 73% sobre 2 etapas. LCMS *m/z* 172,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 4,03 (dd, J = 9,1, 4,6 Hz, 1H), 3,43 – 3,35 (m, 2H), 2,82 – 2,72 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,49 – 2,38 (m, 1H), 2,12 – 1,96 (m, 2H), 1,94 – 1,81 (m, 1H).

Etapa 2. Síntese de *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-4-metil-L-leucil-3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]-L-alaninamida (**C17**).

[219] Uma solução a 0 °C de **C16** (1,34 g, 5,02 mmol) e *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-4-metil-L-leucina (1,28 g, 5,22 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (7,0 mL) foi tratada com hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N’,N’-tetrametilurônio (HATU, 97%; 2,04 g, 5,20 mmol), seguido por uma solução de 4-metilmorfolina (1,43 mL, 13,0

mmol) em diclorometano (3 mL). Após a mistura de reação ser agitada a 0 °C durante 2,25 horas, ela foi interrompida bruscamente a 0°C por adição de ácido hidroclórico (1 M; 30 mL) e em seguida diluída com diclorometano (50 mL). A camada orgânica foi lavada com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (30 mL), e as camadas aquosas combinadas foram extraídas com diclorometano (60 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas, concentradas sob vácuo, e suspensas / concentradas com heptano (3 x 10 mL). Purificação do resíduo por meio de cromatografia de sílica-gel (Gradiente: 0% a 20% de metanol em acetato de etila) forneceu **C17** como um sólido. Produção: 1,42 g, 3,56 mmol, 71%. LCMS *m/z* 399,4 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 6,83 (d, *J* = 7,4 Hz, <1H, incompletamente permutado com solvente), 4,43 (dd, *J* = 11,2, 4,2 Hz, 1H), 4,11 – 4,05 (m, 1H), 3,38 – 3,24 (m, 2H, assumida; parcialmente obscura por pico de solvente), 2,52 – 2,41 (m, 1H), 2,40 – 2,30 (m, 1H), 2,13 (ddd, *J* = 14,0, 11,2, 4,5 Hz, 1H), 1,91 – 1,75 (m, 2H), 1,71 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 14,4, 3,2 Hz, 1H), 1,51 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 14,4, 9,3 Hz, 1H), 1,45 (s, 9H), 0,97 (s, 9H).

Etapa 3. Síntese de 4-metil-L-leucil-3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]-L-alaninamida, sal de metanossulfonato (**C18**).

[220] Ácido metanossulfônico (32,6 µL, 0,502 mmol) foi adicionado a uma solução de **C17** (200 mg, 0,502 mmol) em 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (1,5 mL). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 40 minutos, então ela foi concentrada sob vácuo, dissolvida em acetato de etila e concentrada mais uma vez, fornecendo **C18** como um sólido (238 mg). A maior parte deste material foi usada na etapa seguinte. LCMS *m/z* 299,4 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 4,53 (dd, *J* = 10,3, 5,0 Hz, 1H), 3,91 (dd, *J* = 7,6, 5,5 Hz, 1H), 3,41 – 3,27 (m, 2H, assumida; parcialmente obscura por pico

de solvente), 2,70 (s, 3H), 2,57 – 2,47 (m, 1H), 2,41 (dddd, *J* = 12,0, 8,6, 7,0, 3,2 Hz, 1H), 2,15 (ddd, *J* = 14,0, 10,3, 5,0 Hz, 1H), 2,01 (dd, *J* = 14,4, 7,5 Hz, 1H), 1,96 – 1,85 (m, 1H), 1,78 (ddd, *J* = 14,1, 9,1, 5,0 Hz, 1H), 1,59 (dd, *J* = 14,3, 5,5 Hz, 1H), 1,01 (s, 9H).

Etapa 4. Síntese de *N*-(2,6-diclorobenzoil)-4-metil-L-leucil-3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]-L-alaninamida (**C19**).

[221] Uma suspensão a 0 °C de **C18** (da etapa anterior: 234 mg, ≤0,49 mmol) em diclorometano (2 mL) foi tratada com trietilamina (170 µL, 1,2 mmol) seguida por adição gota a gota de uma solução de cloreto de 2,6-diclorobenzoíla (130 mg, 0,621 mmol) em diclorometano (0,2 mL). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora, então ela foi diluída com diclorometano (60 mL), em seguida lavada com ácido hidroclórico (1 M; 30 mL) seguida por solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (30 mL). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, filtrada, concentrada sob vácuo, e submetida à cromatografia sobre sílica-gel (Gradiente: 0% a 30% de metanol em acetato de etila) para fornecer **C19**. Produção: 120 mg, 0,255 mmol, 52% sobre 2 etapas. LCMS *m/z* 471,4 (padrão de isótopo de dicloro abservado) $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,45 (d, *J* = 7,9 Hz, <1H, incompletamente permutado com solvente), 7,45 – 7,35 (m, 3H), 4,59 (dd, *J* = 7,8, 4,5 Hz, 1H), 4,52 – 4,44 (m, 1H), 3,37 – 3,24 (m, 2H, assumida; parcialmente obscura por pico de solvente), 2,65 – 2,55 (m, 1H), 2,37 (dddd, *J* = 12,5, 8,8, 6,6, 2,8 Hz, 1H), 2,19 (ddd, *J* = 13,9, 11,3, 4,5 Hz, 1H), 1,91 – 1,72 (m, 3H), 1,66 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 14,4, 7,8 Hz, 1H), 1,03 (s, 9H).

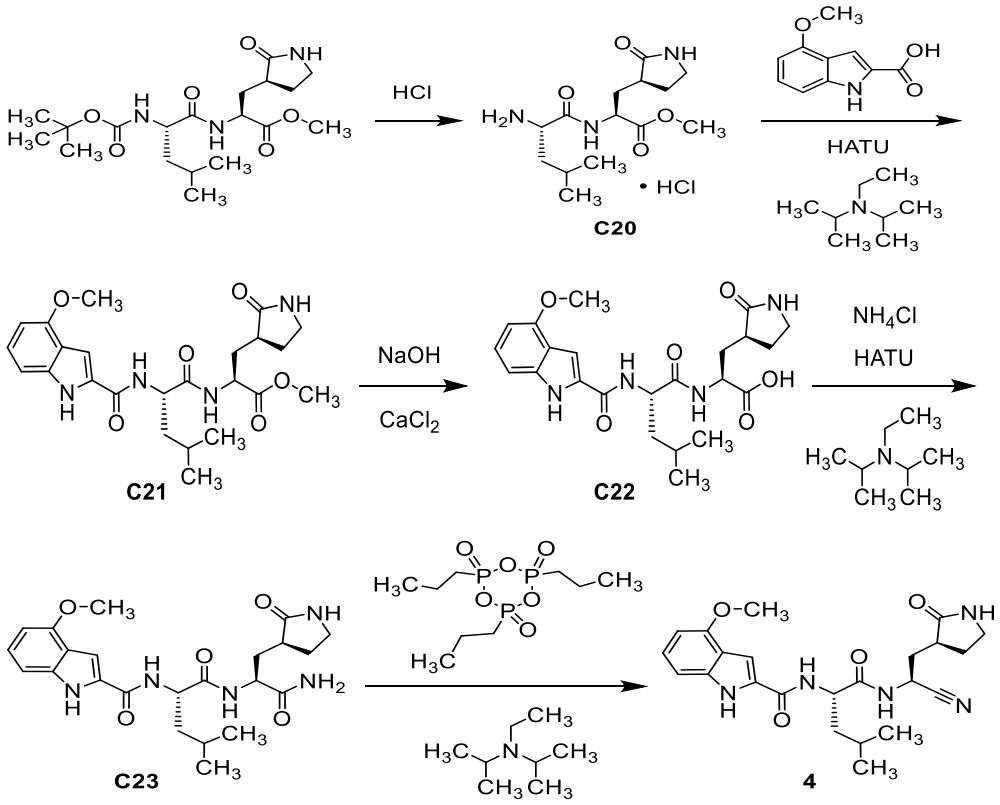
Etapa 5. Síntese de *N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-N^2-(2,6-diclorobenzoil)-4-metil-L-leucinamida (**3**).

[222] Uma solução de **C19** (90 mg, 0,19 mmol) e 1*H*-imidazol (33,8 mg, 0,496 mmol) em piridina (1 mL) foi resfriada em um banho de acetonitrila / gelo seco (−35 °C). A isto foi adicionado oxicloreto de

fósforo (0,100 mL, 1,07 mmol), e a mistura de reação foi agitada a −30 °C a −20 °C. Após 30 minutos, piridina (2 mL) foi adicionada para facilitar a agitação; após 1 hora, diclorometano (2 mL) foi adicionado pela mesma razão. Em 2 horas de reação, oxicloreto de fósforo (0,100 mL, 1,07 mmol) foi novamente adicionado, e a agitação foi continuada durante 30 minutos a −30 °C, sobre que a mistura de reação foi aquecida para 0 °C e agitada durante mais 40 minutos. Ela foi em seguida tratada com ácido hidroclórico (1 M; 30 mL) e extraída com diclorometano (2 x 60 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas, concentradas sob vácuo, e submetidas à cromatografia de sílica-gel (Gradiente: 0% a 15% de metanol em acetato de etila) para fornecer um sólido (67 mg). Este material foi combinado com o produto (12 mg) de uma reação similar realizada usando **C19** (30 mg, 64 µmol) e duas vezes apreendido em acetato de etila (2 x 3 mL) seguido por concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi agitado com uma mistura de acetato de etila e heptano (1:3, 4 mL) em temperatura ambiente durante 40 minutos e filtrado; a massa filtrante foi lavada com uma mistura de acetato de etila e heptano (1:3, 5 x 2 mL) para fornecer *N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-N^2-(2,6-diclorobenzoil)-4-metil-L-leucinamida (**3**) como um sólido. Produção combinada: 70 mg, 0,15 mmol, 59%. LCMS *m/z* 453,3 (padrão de isótopo de dicloro abservado) $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,45 – 7,34 (m, 3H), 5,05 (dd, *J* = 10,7, 5,4 Hz, 1H), 4,56 (dd, *J* = 7,0, 5,7 Hz, 1H), 3,37 – 3,23 (m, 2H, assumida; parcialmente obscura por pico de solvente), 2,70 – 2,59 (m, 1H), 2,42 – 2,29 (m, 2H), 1,95 – 1,77 (m, 3H), 1,67 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 14,4, 7,0 Hz, 1H), 1,04 (s, 9H).

Exemplo 4

N-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-1*H*-indol-2-carboxamida (**4**)



Etapa 1. Síntese de metil L-leucil-3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]-L-alaninato, sal de cloridrato (**C20**).

[223] Uma solução de metil *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-L-leucil-3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]-L-alaninato (veja Prior, A.M., *et al*., *Bioorg. Med. Chem. Lett,2* **013**, *23*, 6317–6320; 2,0 g, 5,0 mmol) em uma mistura de metanol (2 mL) e uma solução de cloreto de hidrogênio em acetato de etila (4 M; 20 mL) foi agitada a 25 °C durante 1 hora. Concentração sob vácuo forneceu **C20** como um sólido branco (1,92 g, quantitativa assumida). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6), picos característicos: δ 9,09 – 8,98 (m, 1H), 8,39 (br s, 3H), 7,69 (s, 1H), 4,44 – 4,31 (m, 1H), 3,22 – 3,07 (m, 2H), 2,5 – 2,38 (m, 1H, assumida; parcialmente obscura por pico de solvente), 2,24 – 2,11 (m, 1H), 2,11 – 1,99 (m, 1H), 1,78 – 1,48 (m, 5H), 0,92 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,89 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Etapa 2. Síntese de metil *N*-(4-metóxi-1*H*-indol-2-carbonil)-L-leucil-3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]-L-alaninato (**C21**).

[224] Hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-

tetrametilurônio (HATU; 494 mg, 1,30 mmol) e *N,N*-di-isopropiletilamina (388 mg, 3,00 mmol) foram adicionados a uma solução a 0°C de **C20** (de um experimento de escala menor similar à Etapa 1; 336 mg, ≤0,840 mmol) e ácido 4-metóxi-1*H*-indol-2-carboxílico (159 mg, 0,832 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (6 mL). A solução foi agitada a 0 °C durante 1,5 horas, então ela foi vertida em água / gelo (10 mL) e extraída com acetato de etila (3 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob vácuo. Cromatografia de sílica-gel (Eluente: 10:1 de diclorometano / metanol) forneceu **C21** como um óleo amarelo. Produção: 380 mg, 0,804 mmol, 97%. LCMS *m/z* 473,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ11,59 – 11,53 (m, 1H), 8,53 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,37 – 7,33 (m, 1H), 7,09 (dd, *J* = 8, 8 Hz, 1H), 7,00 (d, componente de AB quarteto, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,56 – 4,47 (m, 1H), 4,40 – 4,31 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,18 – 3,05 (m, 2H), 2,41 – 2,29 (m, 1H), 2,15 – 2,03 (m, 2H), 1,78 – 1,49 (m, 5H), 0,93 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 0,89 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Etapa 3. Síntese de *N*-(4-metóxi-1*H*-indol-2-carbonil)-L-leucil-3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]-L-alanina (**C22**).

[225] A uma mistura agitada de cloreto de cálcio (0,887 g, 7,99 mmol) e hidróxido de sódio (0,168 g, 4,20 mmol) em 2-propanol (7 mL) e água (3 mL) foi adicionado **C21** (1,8 g, 3,8 mmol). A mistura de reação foi agitada a 20 °C durante 6 horas, então ela foi concentrada sob vácuo, diluída com água (4 mL), ajustada para pH 4 por adição de ácido hidroclórico a 1 M, e extraída com acetato de etila (3 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob vácuo. Cromatografia de sílica-gel (Eluente: 10:1:0,1 de diclorometano / metanol / ácido acético) forneceu **C22** como um

sólido amarelo. Produção: 1,76 g, 3,84 mmol, 100%. LCMS *m/z* 459,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, clorofórmio-*d*), picos característicos: δ 6,51 – 6,43 (m, 1H), 4,80 – 4,66 (m, 1H), 4,60 – 4,45 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,36 – 3,18 (m, 2H), 2,59 – 2,44 (m, 1H).

Etapa Alternada 3. Síntese de *N*-(4-metóxi-1*H*-indol-2-carbonil)-L-leucil-3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]-L-alanina (**C22**).

[226] Uma solução de **C21** (20 mg, 42 µmol) em tetraidrofurano (0,4 mL) foi tratada com uma solução aquosa contendo hidróxido de lítio (14,2 mg, 0,593 mmol). Após a mistura de reação ser agitada em temperatura ambiente durante 2,5 horas, ela foi diluída com acetato de etila e lavada com solução de bissulfato de potássio aquosa a 10 %. A camada orgânica foi em seguida secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob vácuo, fornecendo **C22** como um sólido branco. Produção: 20 mg, quantitativa. LCMS *m/z* 459,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,27 (s, 1H), 7,14 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 8, 8 Hz, 1H), 7,02 (d, componente de AB quarteto, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,66 (dd, *J* = 9,0, 5,9 Hz, 1H), 4,52 (dd, *J* = 11,7, 3,9 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,30 – 3,18 (m, 2H), 2,65 – 2,52 (m, 1H), 2,38 – 2,26 (m, 1H), 2,21 (ddd, *J* = 14,0, 11,7, 4,1 Hz, 1H), 1,90 – 1,70 (m, 5H), 1,02 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 0,99 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

Etapa 4. Síntese de *N*-(4-metóxi-1*H*-indol-2-carbonil)-L-leucil-3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]-L-alaninamida (**C23**).

[227] A uma solução a 0 °C de **C22** (1,76 g, 3,84 mmol) e cloreto de amônio (0,246 g, 4,60 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (15 mL) foram adicionados hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HATU; 1,90 g, 5,00 mmol) e *N,N*-di-isopropiletilamina (1,49 g, 11,5 mmol). Após a mistura de reação ser agitada a 0 °C durante 1,5 horas, *N,N*-di-isopropiletilamina (2,3 g, 18 mmol) foi usado para ajustar o pH para 8. A mistura de reação foi agitada durante mais 30 minutos, então ela foi vertida em uma mistura de ácido

hidroclórico (1 M; 20 mL, 20 mmol) e gelo. A mistura resultante foi extraída com acetato de etila (3 x 10 mL); as camadas orgânicas combinadas foram lavadas sequencialmente com ácido hidroclórico (1 M; 10 mL) e solução de cloreto de sódio aquosa saturada (10 mL), secadas sobre sulfato de sódio, filtradas, concentradas sob vácuo, e purificadas por meio de cromatografia de sílica-gel (Eluente: 10:1 de diclorometano / metanol), fornecendo **C23** como um sólido amarelo. Produção: 1,09 g, 2,38 mmol, 62%. LCMS *m/z* 458,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,62 – 11,55 (m, 1H), 8,42 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (br s, 1H), 7,38 – 7,26 (m, 2H), 7,10 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 8, 8 Hz, 1H), 7,06 (br s, 1H), 7,00 (d, componente de AB quarteto, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,54 – 4,41 (m, 1H), 4,34 – 4,22 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,17 – 3,01 (m, 2H), 2,31 – 1,95 (m, 3H), 1,76 – 1,45 (m, 5H), 0,92 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 0,88 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

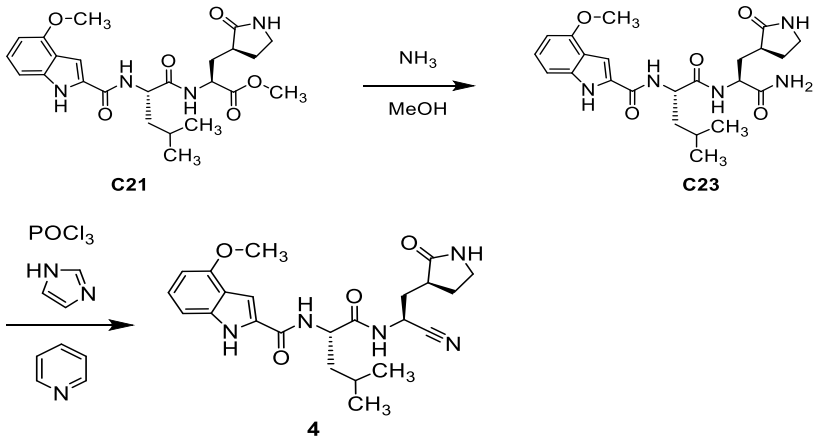
Etapa 5. Síntese de *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-1*H*-indol-2-carboxamida (**4**).

[228] A uma mistura a 0°C de **C23** (500 mg, 1,09 mmol) e *N,N*-di-isopropiletilamina (565 mg, 4,37 mmol) em tetraidrofurano (8 mL) foi adicionado 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano (50% de solução por peso em acetato de etila; 2,78 g, 4,37 mmol). Após a mistura de reação ser agitada a 50°C durante 3 horas, ela foi concentrada sob vácuo, diluída com água (5 mL) e extraída com acetato de etila (3 x 5 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob vácuo; cromatografia de sílica-gel (Eluente: 10:1 de diclorometano / metanol) seguida por purificação por HPLC de fase reversa (Coluna: YMC-Actus Triart C18, 50 x 250 mm, 7 µm; Fase móvel A: água contendo 0,225% de ácido

fórmico; Fase móvel B: acetonitrila; Gradiente: 18% a 58% de B; Taxa de fluxo: 25 mL/minuto) forneceu *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-1*H*-indol-2-carboxamida (**4**) como um sólido amarelo. Produção: 130 mg, 0,296 mmol, 27%. LCMS *m/z* 440,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,58 (br s, 1H), 8,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,71 (br s, 1H), 7,38 – 7,35 (m, 1H), 7,09 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 8, 8 Hz, 1H), 7,00 (d, componente de AB quarteto, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,02 – 4,93 (m, 1H), 4,49 – 4,40 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,19 – 3,05 (m, 2H), 2,41 – 2,29 (m, 1H), 2,20 – 2,06 (m, 2H), 1,85 – 1,62 (m, 4H), 1,58 – 1,47 (m, 1H), 0,94 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 0,89 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

Síntese Alternada de Exemplo 4

N-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-1*H*-indol-2-carboxamida (**4**)



Etapa 1. Síntese de *N*-[(4-metóxi-1*H*-indol-2-il)carbonil]-L-leucil-3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]-L-alaninamida (**C23**).

[229] Uma solução de amônia em metanol (7,0 M; 21 mL, 150 mmol) foi adicionada a uma solução de **C21** (500 mg, 1,06 mmol) em metanol (2,0 mL). Após a mistura de reação ser agitada em temperatura ambiente durante 6 horas, uma solução de amônia em metanol (7,0 M; 7,0 mL, 49 mmol) foi novamente adicionada, e a agitação foi continuada durante a noite. Uma solução de amônia em metanol (7,0 M; 7,0 mL, 49

mmol) foi novamente adicionada, e a agitação foi continuada durante 24 horas, sobre que um tratamento final com uma solução de amônia em metanol (7,0 M; 7,0 mL, 49 mmol) foi realizado. A mistura de reação foi agitada durante mais um dia, ponto no qual foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi combinado com o produto de uma reação similar (350 mg dos 512 mg isolados) realizada usando **C21** (500 mg, 1,06 mmol), e a mistura foi repetidamente dissolvida em acetato de etila (5 x 10 mL) e concentrada sob pressão reduzida, fornecendo **C23** (835 mg). Este material foi usado diretamente na etapa seguinte. LCMS *m/z* 458,4 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,29 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,15 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 8, 8 Hz, 1H), 7,03 (br d, componente de AB quarteto, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,59 (dd, *J* = 9,7, 5,0 Hz, 1H), 4,45 (dd, *J* = 11,3, 4,2 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,34 – 3,19 (m, 2H, assumida; parcialmente obscura por pico de solvente), 2,57 – 2,47 (m, 1H), 2,31 (dddd, *J* = 12,6, 8,5, 6,8, 2,8 Hz, 1H), 2,15 (ddd, *J* = 14,0, 11,4, 4,6 Hz, 1H), 1,88 – 1,67 (m, 5H), 1,02 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 0,98 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H).

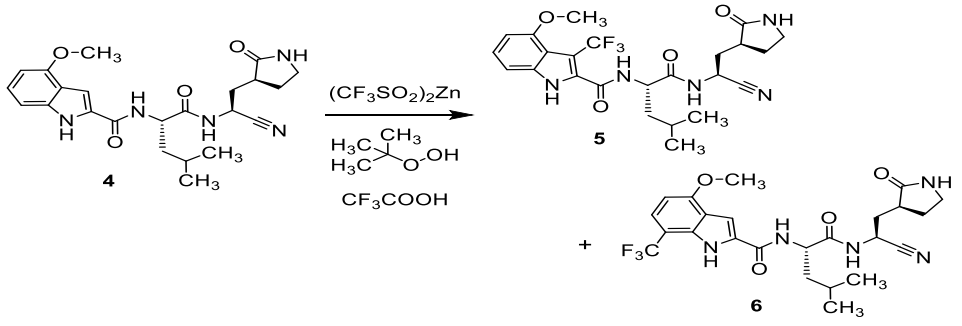
Etapa 2. Síntese de *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-1*H*-indol-2-carboxamida (**4**).

[230] Uma solução de **C23** (da etapa anterior; 835 mg, ≤1,78 mmol) e 1*H*-imidazol (323 mg, 4,74 mmol) em uma mistura de piridina (4 mL) e diclorometano (4 mL) foi resfriada para −35 °C usando um banho de acetonitrila / gelo seco, sobre que oxicloreto de fósforo (0,956 mL, 10,2 mmol) foi adicionado de uma maneira gota a gota durante 5 minutos. A reação foi agitada em uma temperatura entre -30°C e -20°C durante cerca de 1,5 horas, em seguida tratada com ácido hidroclórico (1 M; 50 mL) e agitada durante 1 hora. Após extração com diclorometano (3 x 60 mL), as camadas orgânicas resultantes foram combinadas, secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas

sob vácuo. O resíduo foi combinado com **4** purificado de uma batelada diferente (75 mg, 0,17 mmol) e submetido à cromatografia de sílica-gel (Gradiente: 0% a 5% de metanol em acetato de etila) para fornecer **4** como um sólido (800 mg). Este material foi combinado com o produto (80 mg) de uma reação similar realizada usando **C23** (161 mg, 0,352 mmol); o material resultante foi agitado em dietil éter (25 mL) durante 3 dias, então foi filtrado. A massa filtrante foi lavada com uma mistura de dietil éter e heptano (1:1, 4 x 2 mL) para fornecer *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-1*H*-indol-2-carboxamida (**4**) como um sólido. Produção combinada: 519 mg, 1,18 mmol, aproximadamente 50% sobre 2 etapas. LCMS *m/z* 440,5 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,57 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,90 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,46 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,10 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 8, 8 Hz, 1H), 7,00 (d, componente de AB quarteto, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,03 – 4,92 (m, 1H), 4,51 – 4,39 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,19 – 3,05 (m, 2H), 2,42 – 2,30 (m, 1H), 2,20 – 2,06 (m, 2H), 1,80 (ddd, *J* = 13,2, 9,3, 6,7 Hz, 1H), 1,75 – 1,63 (m, 3H), 1,58 – 1,47 (m, 1H), 0,94 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 0,89 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).

Exemplos 5 e 6

N-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-3-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carboxamida (**5**) e *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-7-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carboxamida (**6**)



[231] A um frasco de liberação de pressão contendo trifluorometanossulfinato de zinco (II) (98%, 2,44 mg, 7,21 µmol) foram sequencialmente adicionados uma solução de **4** (0,79 mg, 1,8 µmol) em sulfóxido de dimetila (60 µL), ácido trifluoroacético (0,56 µL, 7,3 µmol), e hidroperóxido de *terc*-butila (70% em água; 1,25 uL, 9,03 µmol). O frasco foi tamponado e aquecido para 50°C durante a noite, sobre que a mistura de reação foi resfriada e diluída com acetonitrila e uma solução a 1% de ácido fórmico em água, para um volume de aproximadamente 2 a 3 mL. A composição de solvente final foi tal que a mistura resultante apareceu límpida, geralmente cerca de 20% a 30% de acetonitrila. Toda a mistura foi submetida à HPLC de fase reversa (Coluna: Phenomenex Luna C18 ,10 x 250 mm, 10 µm; Fase móvel A: 0,5% de ácido acético em água; Fase móvel B: 9:1 de acetonitrila / metanol; Gradiente: 15% de B durante 5 minutos, em seguida 15% a 70% de gradiente linear B durante 84 minutos, em seguida 70% a 95% de B durante 1 minuto, em seguida 95% de B durante 9 minutos; Taxa de fluxo: 2 mL/min). O eluato foi passado através de um detector de UV/VIS e em seguida foi dividido em aproximadamente 15:1 entre um coletor de fração e um espectrômetro de massa de armadilha de íon. Frações foram coletadas a cada 20 segundos e aquelas potencialmente contendo produtos de interesse foram avaliadas por UHPLC-UV-HRMS antes do agrupamento. Os dois produtos eluídos a aproximadamente 71 e 75 minutos. O produto de primeira eluição foi **5** {*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-3-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carboxamida}, e a segunda eluição foi **6** {*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-7-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carboxamida}.

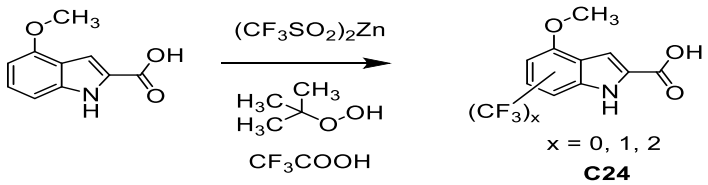
5 – Produção: 0,101 mg, 0,199 µmol, 11%. MS de alta resolução *m/z* 508,2171 $[M+H]^+$; calculado para $C_{24}H_{29}F_3N_5O_4$, 508,2172. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 12,22 (br s, 1H), 9,01 (d, *J* =

7,6 Hz, 1H), 8,96 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,21 (dd, *J* = 8, 8 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,03 – 4,95 (m, 1H), 4,49 – 4,40 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,22 – 3,08 (m, 2H), 2,43 – 2,34 (m, 1H), 2,23 – 2,10 (m, 2H), 1,82 (ddd, *J* = 13,7, 9,3, 6,8 Hz, 1H), 1,78 – 1,66 (m, 2H), 1,62 (ddd, *J* = 14,6, 9,7, 5,2 Hz, 1H), 1,49 (ddd, *J* = 13,8, 8,8, 5,5 Hz, 1H), 0,97 – 0,88 (m, 6H). Tempo de retenção: 8,43 minutos (Condições analíticas. Coluna: Phenomenex Kinetex XB-C18, 2,1 x 100 mm, 2,6 µm; Fase móvel A: água contendo 0,1% de ácido fórmico; Fase móvel B: acetonitrila; Gradiente: 5% de B durante 0,5 minutos, em seguida 5% a 70% de B durante 10,5 minutos, em seguida 70% a 95% de B durante 2 minutos; Taxa de fluxo: 0,4 mL/min).

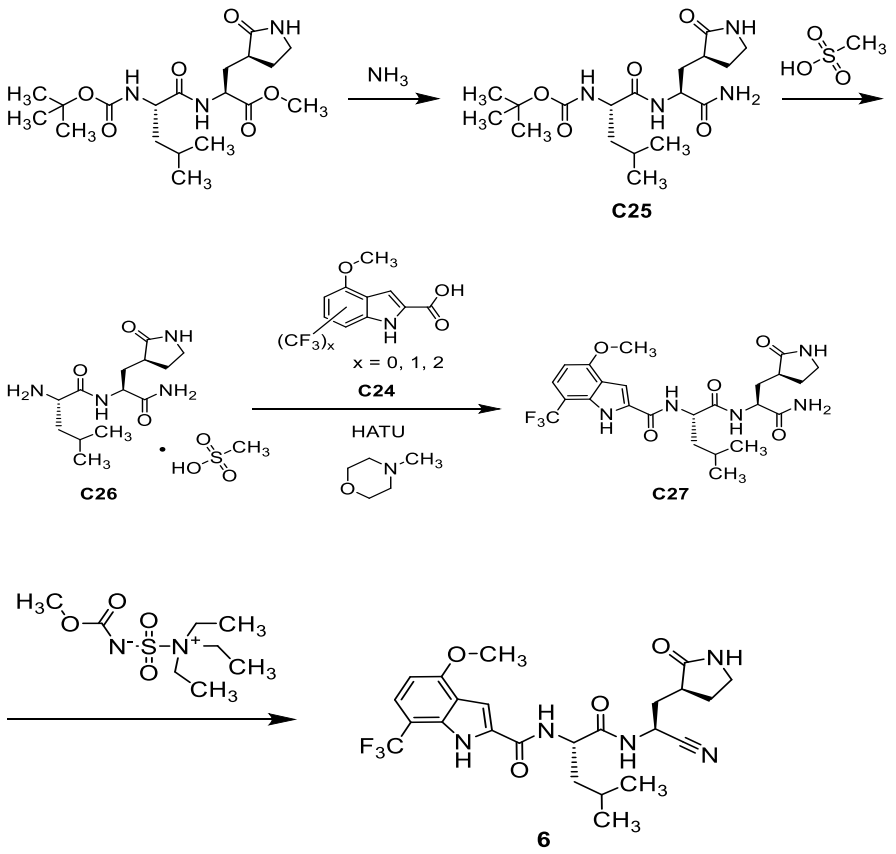
6 – Produção: 14,7 µg, 0,029 µmol, 1,6%. MS de alta resolução *m/z* 508,2178 $[M+H]^+$; calculado para $C_{24}H_{29}F_3N_5O_4$, 508,2172. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 11,47 (br s, 1H), 9,00 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,79 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,02 – 4,94 (m, 1H), 4,56 – 4,48 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,18 – 3,05 (m, 2H), 2,39 – 2,30 (m, 1H), 2,18 – 2,08 (m, 2H), 1,86 – 1,77 (m, 1H), 1,75 – 1,64 (m, 3H), 1,61 – 1,52 (m, 1H), 0,95 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 0,90 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H). Tempo de retenção: 8,92 minutos (Condições analíticas idênticas àquelas usadas para **5**).

Síntese Alternada de Exemplo 6

N-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-7-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carboxamida (**6**)



C24



Etapa 1. Síntese de ácido 4-metóxi-1*H*-indol-2-carboxílico trifluorometilado (**C24**).

[232] Uma mistura de ácido 4-metóxi-1*H*-indol-2-carboxílico (100 mg, 0,523 mmol) e trifluorometanossulfinato de zinco (II) (120 mg, 0,362 mmol) foi tratada com sulfóxido de dimetila (1,5 mL) seguido por ácido trifluoroacético (56 µL, 0,727 mmol). Após a mistura de reação ser resfriada para 0 °C, hidroperóxido de *terc*-butila (70% em água; 143 µL, 1,03 mmol) foi adicionado, e a agitação foi continuada a 0 °C durante 20 minutos, em seguida em temperatura ambiente durante 25 minutos. A mistura de reação foi subsequentemente aquecida a 52 °C durante 2 horas, então ela foi resfriada para a temperatura ambiente e tratada de uma maneira gota a gota com solução de bicarbonato de sódio aquosa até o borbulhamento cessar. Após a mistura resultante ser dividida entre solução de bicarbonato de sódio aquosa e acetato de etila, a camada aquosa foi extraída uma vez com acetato de etila e as camadas orgânicas foram descartadas. A camada aquosa foi em seguida

acidificada para pH 7 com ácido hidroclórico a 1 M; acetato de etila foi adicionado, e a mistura foi agitada ao mesmo tempo que o pH foi ajustado para 1 por adição de ácido hidroclórico a 1 M. Após a mistura bifásica ser agitada durante 10 minutos, a camada orgânica foi lavada com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada sob vácuo. Por análise de LCMS, o resíduo (115 mg) continha uma mistura de material de partida e produtos mono-trifluorometilados, bem como, uma pequena quantidade de material di-trifluorometilado. O volume desta mistura foi usado na Etapa 4. Produção: 115 mg, <0,4 mmol. LCMS *m/z* 189,8, 257,8, 325,8 (menor) $[M-H]^-$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4), picos característicos dos três componentes principais: δ 7,07 (br d, *J* = 8,4 Hz), 7,02 (br d, *J* = 8,4 Hz), 6,81 (d, *J* = 7,8 Hz), 6,66 (d, *J* = 7,8 Hz), 6,51 (d, *J* = 7,7 Hz), 4,06 (s, -OMe), 3,93 (s, -OMe), 3,92 (s, -OMe).

Etapa 2. Síntese de *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-L-leucil-3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]-L-alaninamida (**C25**).

[233] A uma solução a 0°C de metil *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-L-leucil-3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]-L-alaninato (veja Prior, A.M., *et al*., *Bioorg. Med. Chem. Lett, 2***013**, *23*, 6317–6320; 1,5 g, 3,8 mmol) em metanol (5 mL) foi adicionada uma solução de amônia em metanol (7 M; 43 mL, 300 mmol). Após o vaso de reação ser tamponado, a mistura de reação foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. Uma solução de amônia em metanol (7 M; 10,7 mL, 74,9 mmol) foi novamente adicionada, e a reação foi deixada continuar em temperatura ambiente durante 3 dias, então foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi apreendido duas vezes em dietil éter (40 mL) e concentrado sob pressão reduzida, fornecendo **C25** como um sólido branco. Produção: 1,46 g, 3,80 mmol, quantitativa. LCMS *m/z* 385,4 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 8,29 – 8,17 (m, 1H), 7,23 (br s, 1H), 5,64 (br s, 1H), 5,32 (br s, 1H), 5,02 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,50 – 4,38 (m, 1H), 4,05

(ddd, *J* = 10,3, 6,3, 4,5 Hz, 1H), 3,44 – 3,32 (m, 2H), 2,51 – 2,35 (m, 2H), 2,16 – 1,98 (m, 2H), 1,97 – 1,83 (m, 1H), 1,76 – 1,6 (m, 2H, assumida; parcialmente obscurecida por pico de água), 1,49 – 1,39 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 0,94 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,94 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

Etapa 3. Síntese de L-leucil-3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]-L-alaninamida, sal de metanossulfonato (**C26**).

[234] Uma solução de ácido metanossulfônico (0,861 mL, 13,3 mmol) em 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (5 mL) foi lentamente adicionada a uma solução de **C25** (5,1 g, 13 mmol) em 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (43 mL). Após 30 minutos, análise de LCMS indicou conversão para **C26**: LCMS *m/z* 285,3 $[M+H]^+$. A mistura de reação foi concentrada sob vácuo, em seguida apreendida nas seguintes misturas de solvente e novamente concentrada: uma mistura de acetonitrila e acetato de etila (1:1, 2 x 20 mL), em seguida uma mistura de acetato de etila e heptano, (1:1, 2 x 20 mL). O sólido resultante foi azeotropado duas vezes com uma mistura de acetonitrila e acetato de etila, em seguida duas vezes com uma mistura de acetato de etila e heptano, fornecendo **C26** como um sólido branco (6,05 g) que reteve solventes por análise de ^{1}H RMN. Produção: quantitativa assumida. ^{1}H RMN (600 MHz, metanol-d_4) δ4,50 (dd, *J* = 10,7, 4,9 Hz, 1H), 3,91 (dd, *J* = 8,6, 5,5 Hz, 1H), 3,39 – 3,28 (m, 2H, assumida; parcialmente obscura por pico de solvente), 2,70 (s, 3H), 2,53 – 2,46 (m, 1H), 2,43 – 2,36 (m, 1H), 2,14 (ddd, *J* = 14,0, 10,7, 5,0 Hz, 1H), 1,95 – 1,86 (m, 1H), 1,82 – 1,71 (m, 3H), 1,70 – 1,64 (m, 1H), 1,02 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,01 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H).

Etapa 4. Síntese de *N*-{[4-metóxi-7-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]carbonil}-L-leucil-3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]-L-alaninamida (**C27**).

[235] Uma solução de **C24** (de Etapa 1; 101 mg, <0,35 mmol) e **C26** (da etapa anterior; 204 mg, ≤0,438 mmol) em acetonitrila (1,7 mL) e *N,N*-dimetilformamida (1 mL) foi resfriada para 0 °C e tratada com

hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HATU; 163 mg, 0,429 mmol) seguido por 4-metilmorfolina (0,129 mL, 1,17 mmol). A mistura de reação foi agitada a 0 °C durante 40 minutos, sobre que uma mistura de 1:1 de solução de bicarbonato de sódio aquosa e gelo foi lentamente adicionada até um precipitado turvo formar-se. Acetato de etila foi em seguida adicionado, e a mistura bifásica foi agitada durante 5 minutos. A camada aquosa foi extraída uma vez com acetato de etila, e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas sob vácuo. Purificação por meio de cromatografia de sílica-gel foi realizada duas vezes (Gradiente #1: 0% a 10% de metanol em diclorometano; Gradiente #2: 5% a 10% de metanol em diclorometano) para fornecer **C27**. A regioquímica deste material foi confirmada por experimentos de 2D RMN. Produção: 19 mg, 36 µmol, aproximadamente 10%. LCMS *m/z* 526,5 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,53 (br d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,68 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,60 (dd, *J* = 9,5, 5,1 Hz, 1H), 4,45 (dd, *J* = 11,4, 4,2 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,3 – 3,21 (m, 2H, assumida; parcialmente obscura por pico de solvente), 2,60 – 2,49 (m, 1H), 2,36 – 2,26 (m, 1H), 2,15 (ddd, *J* = 14,1, 11,5, 4,6 Hz, 1H), 1,89 – 1,68 (m, 5H), 1,03 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 0,99 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).

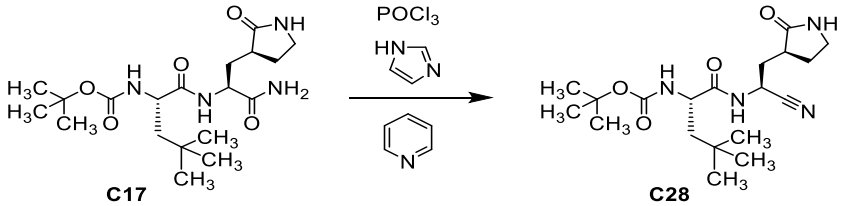
Etapa 5. Síntese de *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-7-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carboxamida (**6**).

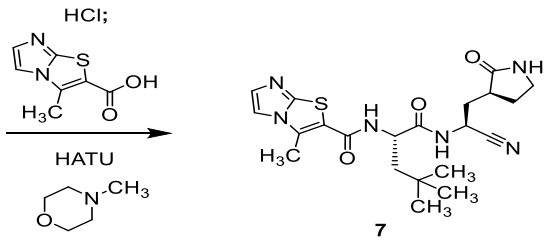
[236] Metil *N*-(trietilamoniossulfonil)carbamato, sal interno (reagente Burgess; 17,2 mg, 72,2 µmol) foi adicionado a uma solução de **C27** (19 mg, 36 µmol) em uma mistura de diclorometano (0,5 mL) e acetonitrila (0,2 mL). Após a mistura de reação ser agitada em temperatura ambiente durante 1 hora, ela foi diluída com acetato de etila

e lavada com uma mistura de 1:1 de solução de bicarbonato de sódio aquosa e gelo. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila, e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, e passadas através de um cartucho de extração de fase sólida embalado com sulfato de magnésio. Concentração do filtrado sob vácuo forneceu um resíduo, que foi purificado por meio de HPLC de fase reversa (Coluna: Waters Sunfire C18, 19 x 100 mm, 5 µm; Fase móvel A: água contendo 0,05% de ácido trifluoroacético (v/v); Fase móvel B: acetonitrila contendo 0,05% de ácido trifluoroacético (v/v); Gradiente: 25% a 65% de B durante 8,5 minutos, em seguida 65% a 95% de B durante 0,5 minutos, em seguida 95% de B durante 1,0 minuto; Taxa de fluxo: 25 mL/minuto) para fornecer *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-7-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carboxamida (**6**). Produção: 4,3 mg, 8,5 µmol, 24%. LCMS *m/z* 508,6 $[M+H]^+$. Tempo de retenção: 2,83 minutos (Coluna: Waters Atlantis C18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Fase móvel A: água contendo 0,05% de ácido trifluoroacético (v/v); Fase móvel B: acetonitrila contendo 0,05% de ácido trifluoroacético (v/v); Gradiente: 5% a 95% de B durante 4,0 minutos, em seguida 95% de B durante 1,0 minuto; Taxa de fluxo: 2 mL/minuto).

Exemplo 7

N-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-3-metilimidazo[2,1-*b*][1,3]tiazol-2-carboxamida (**7**)





Etapa 1. Síntese de N^2-(*terc*-butoxicarbonil)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-metil-L-leucinamida (**C28**).

[237] Uma solução de **C17** (560 mg, 1,41 mmol) e 1*H*-imidazol (249 mg, 3,65 mmol) em uma mistura de piridina (3 mL) e diclorometano (3 mL) foi resfriada para -35 °C usando um banho de acetonitrila / gelo seco. Oxicloreto de fósforo (0,74 mL, 7,94 mmol) foi adicionado de uma maneira gota a gota durante 4 minutos, seguido por mais diclorometano (2 mL), e a agitação foi continuada a -30 °C a -20 °C. Após 1 hora, a mistura de reação foi diluída com diclorometano (2 mL). Após aproximadamente 1,5 horas, ácido hidroclórico (1 M; 30 mL) foi adicionado; a mistura resultante foi agitada durante 30 minutos, e em seguida extraída com diclorometano (2 x 60 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob vácuo, fornecendo **C28** como um sólido. Produção: 492 mg, 1,29 mmol, 91%. LCMS *m/z* 381,4 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 5,03 (dd, *J* = 10,4, 5,7 Hz, 1H), 4,09 (dd, *J* = 8,7, 4,2 Hz, 1H), 3,39 – 3,25 (m, 2H, assumida; parcialmente obscura por pico de solvente), 2,64 – 2,52 (m, 1H), 2,40 – 2,27 (m, 2H), 1,97 – 1,78 (m, 2H), 1,70 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 14,3, 4,1 Hz, 1H), 1,54 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 14,3, 8,7 Hz, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,00 (s, 9H).

Etapa 2. Síntese de *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il] etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-3-metilimidazo[2,1-*b*] [1,3]tiazol-2-carboxamida (**7**).

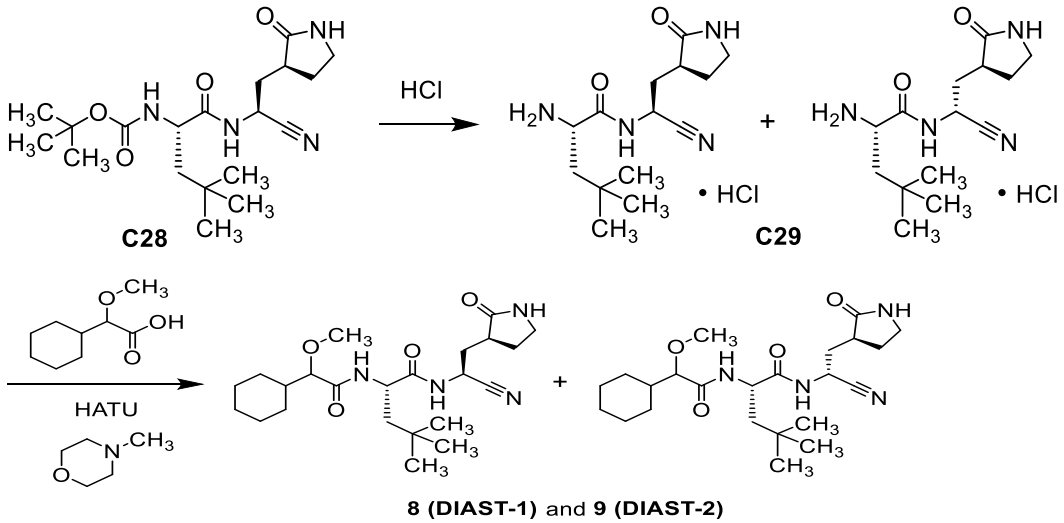
[238] Uma solução de cloreto de hidrogênio em 1,4-dioxano (4,0 M; 0,3 mL, 1,2 mmol) foi adicionada a uma solução de **C28** (100 mg,

0,263 mmol) em uma mistura de acetonitrila (1,5 mL) e metanol (1,0 mL). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos, então ela foi tratada com 4-metilmorfolina (0,144 mL, 1,31 mmol). Após os solventes serem removidos sob vácuo, o resíduo foi duas vezes novamente suspenso em uma mistura de diclorometano e heptano (1:1,2 x 10 mL) e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi combinado com ácido 3-metilimidazo[2,1-*b*][1,3]tiazol-2-carboxílico (47,9 mg, 0,263 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (3,3 mL), resfriado para 0 °C, e tratado com hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HATU; 99,9 mg, 0,263 mmol) seguido por uma solução de 4-metilmorfolina (72 µL, 0,655 mmol) em diclorometano (0,2 mL). Após a mistura de reação ser agitada a 0 °C durante aproximadamente 2 horas, ela foi tratada a 0 °C com ácido hidroclórico (1 M; 30 mL), e a mistura resultante foi extraída com diclorometano (2 x 60 mL). A camada aquosa foi em seguida basificada para pH 9 por adição de solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada, então foi extraída com diclorometano (3 x 60 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de cloreto de amônio aquosa saturada (50 mL), secadas sobre sulfato de sódio, filtradas, e concentradas sob vácuo. Análise de ^{1}H RMN deste material indicou a presença de um epímero menor, presumivelmente decorrente de racemização parcial ao centro contendo a nitrila. O produto principal foi isolado usando cromatografia de sílica-gel (Gradiente: 0% a 20% de metanol em acetato de etila), fornecendo *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-3-metilimidazo[2,1-*b*][1,3]tiazol-2-carboxamida (**7**) como um sólido. Produção: 56 mg, 0,13 mmol, 49%. LCMS *m/z* 445,4 $[M+H]^{+}$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,73 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,04 (dd, *J* = 10,3, 5,9 Hz, 1H), 4,53 (dd, *J* = 7,8, 5,0 Hz, 1H), 3,36 – 3,24 (m, 2H; assumida; parcialmente obscura por pico de solvente),

2,70 (s, 3H), 2,67 – 2,57 (m, 1H), 2,38 – 2,27 (m, 2H), 1,93 (ddd, *J* = 14,0, 9,4, 6,0 Hz, 1H), 1,88 – 1,78 (m, 3H), 1,03 (s, 9H).

Exemplos 8 e 9

N-{1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-*N*^{2}-[cicloexil(metóxi)acetil]-4-metil-L-leucinamida, DIAST-1(**8**) e *N*-{1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-*N*^{2}-[cicloexil(metóxi)acetil]-4-metil-L-leucinamida, DIAST-2(**9**)



Etapa 1. Síntese de *N*-{1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-metil-L-leucinamida (**C29**).

[239] A uma solução de **C28** (114 mg, 0,300 mmol) em uma mistura de acetonitrila (1 mL) e metanol (1 mL) foi adicionada uma solução de cloreto de hidrogênio em 1,4-dioxano (4 M; 0,4 mL, 1,6 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos, sobre que 4-metilmorfolina (0,165 mL, 1,50 mmol) foi adicionado, trazendo o pH para 7 a 8. Após os solventes serem removidos sob vácuo, o resíduo foi duas vezes apreendido em uma mistura de acetato de etila e heptano (1:1, 2 x 10 mL) e concentrado sob pressão reduzida para fornecer **C29** como um sólido (269 mg); por análise de ^{1}H RMN, isto consistiu em uma mistura de epímeros, presumida estar no centro com a nitrila, em uma relação de 2–3 para 1. Uma porção deste material foi usada na etapa seguinte. LCMS *m/z* 281,3 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4), picos característicos: δ

[5,11 (dd, *J* = 8,8, 7,3 Hz, maior) e 5,01 (dd, *J* = 6,5, 6,5 Hz, menor), total 1H], [2,75 – 2,65 (m, menor) e 2,64 – 2,54 (m, maior), total 1H], 2,48 – 2,38 (m, 1H), 2,30 – 2,20 (m, 1H), 2,06 – 1,83 (m, 3H), 1,64 (dd, *J* = 14,1, 4,8 Hz, 1H), [1,04 (s, maior), 1,01 (s, menor), total 9H].

Etapa 2. Síntese de *N*-{1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-N^2-[cicloexil(metóxi)acetil]-4-metil-L-leucinamida, DIAST-1(**8**) e *N*-{1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-N^2-[cicloexil(metóxi)acetil]-4-metil-L-leucinamida, DIAST-2(**9**).

[240] A uma solução a 0 °C de **C29** (da etapa anterior; 83,4 mg, ≤ 93 µmol) e ácido cicloexil(metóxi)acético (17,2 mg, 99,9 µmol) em *N,N*-dimetilformamida (1 mL) foi adicionado hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HATU; 38,0 mg, 0,100 mmol), seguido por uma solução de 4-metilmorfolina (30,8 µL, 0,280 mmol) em diclorometano (0,2 mL). Após a mistura de reação ser agitada a 0 °C durante cerca de 2 horas, ela foi diluída com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (3 mL) a 0 °C, e extraída com diclorometano (4 x 4 mL). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas sob vácuo; por análise de LCMS, o resíduo consistiu em dois componentes, assumidos para corresponder aos dois epímeros no centro com a nitrila. Estes diastereômeros foram separados por meio de HPLC de fase reversa (Coluna: Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, 5 µm; Fase móvel A: água; Fase móvel B: acetonitrila; Gradiente: 5% a 95% de B durante 8,54 minutos, em seguida 95% de B durante 1,46 minutos; Taxa de fluxo: 25 mL/minuto). O diastereômero de primeira eluição foi designado como **8** (*N*-{1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-N^2-[cicloexil(metóxi)acetil]-4-metil-L-leucinamida, DIAST-1), e o diastereômero de segunda eluição como **9** (*N*-{1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-N^2-[cicloexil(metóxi)acetil]-4-metil-L-leucinamida, DIAST-2).

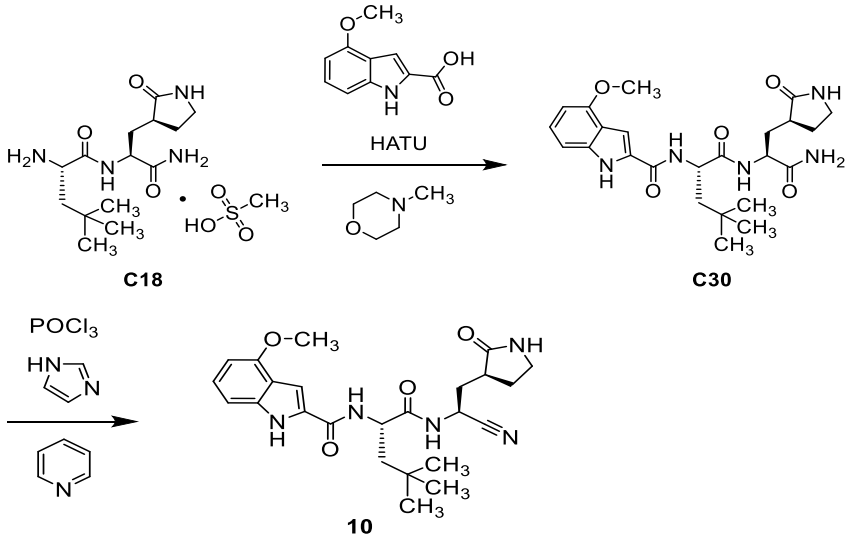
8 – Produção: 12,8 mg, 29,4 µmol, 32% sobre 2 etapas. LCMS *m/z*

435,6 $[M+H]^+$. Tempo de retenção: 2,63 minutos (Condições analíticas. Coluna: Waters Atlantis C18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Fase móvel A: água contendo 0,05% de ácido trifluoroacético (v/v); Fase móvel B: acetonitrila contendo 0,05% de ácido trifluoroacético (v/v). Gradiente: 5% a 95% de B durante 4,0 minutos, em seguida 95% de B durante 1,0 minuto. Taxa de fluxo: 2 mL/minuto).

9 – Produção: 10 mg, 23,0 µmol, 25% sobre 2 etapas. LCMS *m/z* 435,6 $[M+H]^+$. Tempo de retenção: 2,72 minutos (Condições analíticas idênticas àquelas usadas para **8**).

Exemplo 10

N-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-1*H*-indol-2-carboxamida (**10**)



Etapa 1. Síntese de *N*-[(4-metóxi-1*H*-indol-2-il)carbonil]-4-metil-L-leucil-3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]-L-alaninamida (**C30**).

[241] A uma solução a 0 °C de **C18** (200 mg, ≤0,46 mmol) ácido e 4-metóxi-1*H*-indol-2-carboxílico (88,2 mg, 0,460 mmol) em acetonitrila (2 mL) foi adicionado hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HATU; 175 mg, 0,460 mmol), seguido por uma solução de 4-metilmorfolina (0,127 mL, 1,16 mmol) em acetonitrila (0,2 mL). A mistura de reação foi agitada a 0 °C durante 2,5 horas, então foi diluída com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (30

mL) a 0 °C, em seguida extraída com diclorometano (50 mL). A camada orgânica foi lavada com ácido hidroclórico (1 M; 30 mL), e as camadas aquosas foram extraídas com diclorometano (60 mL). Após as camadas orgânicas combinadas serem secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de sílica-gel (Gradiente: 0% a 30% de metanol em acetato de etila) para fornecer **C30** como um sólido. Produção: 148 mg, 0,314 mmol, 68% sobre 2 etapas. LCMS *m/z* 472,4 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,25 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J* = 8, 8 Hz, 1H), 7,03 (br d, componente de AB quarteto, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,65 (dd, *J* = 9,2, 3,4 Hz, 1H), 4,44 (dd, *J* = 11,2, 4,2 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,29 – 3,15 (m, 2H), 2,54 – 2,44 (m, 1H), 2,29 (dddd, *J* = 12,6, 8,6, 7,0, 2,7 Hz, 1H), 2,14 (ddd, *J* = 14,0, 11,2, 4,6 Hz, 1H), 1,89 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 14,5, 3,4 Hz, 1H), 1,85 – 1,74 (m, 3H), 1,02 (s, 9H).

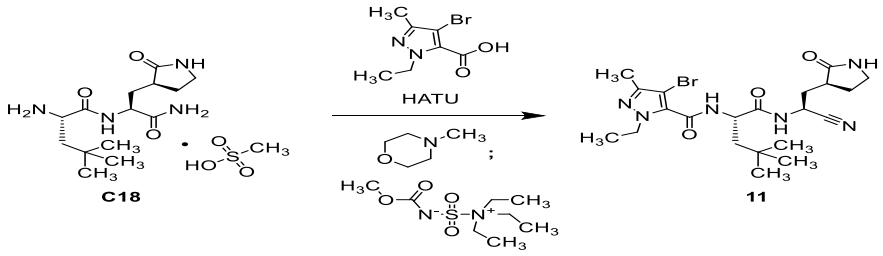
Etapa 2. Síntese de *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-1*H*-indol-2-carboxamida (**10**).

[242] Uma solução de **C30** (143 mg, 0,303 mmol) e 1*H*-imidazol (53,7 mg, 0,789 mmol) em uma mistura de piridina (1 mL) e diclorometano (1 mL) foi resfriada em um banho de acetonitrila / gelo seco (-35 °C). Oxicloreto de fósforo (0,159 mL, 1,71 mmol) foi adicionado de uma maneira gota a gota durante 5 minutos, e a mistura de reação foi agitada a -30 °C a -20 °C durante 2 horas, então foi tratada com ácido hidroclórico (1 M; 30 mL), agitada durante 20 minutos, e extraída com diclorometano (2 x 60 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas, e concentradas sob vácuo. Cromatografia sobre sílica-gel (Gradiente: 0% a 10% de metanol em acetato de etila) forneceu *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-

il]-4-metóxi-1*H*-indol-2-carboxamida (**10**) como um sólido. Produção: 68 mg, 0,15 mmol, 50%. LCMS *m/z* 454,5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,24 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,14 (dd, *J* = 8, 8 Hz, 1H), 7,02 (br d, componente de AB quarteto, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,03 (dd, *J* = 10,1, 6,0 Hz, 1H), 4,64 (dd, *J* = 8,6, 4,3 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,30 – 3,17 (m, 2H), 2,63 – 2,52 (m, 1H), 2,37 – 2,21 (m, 2H), 1,95 – 1,74 (m, 4H), 1,03 (s, 9H).

Exemplo 11

N^2-[(4-Bromo-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)carbonil]-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-metil-L-leucinamida (**11**)

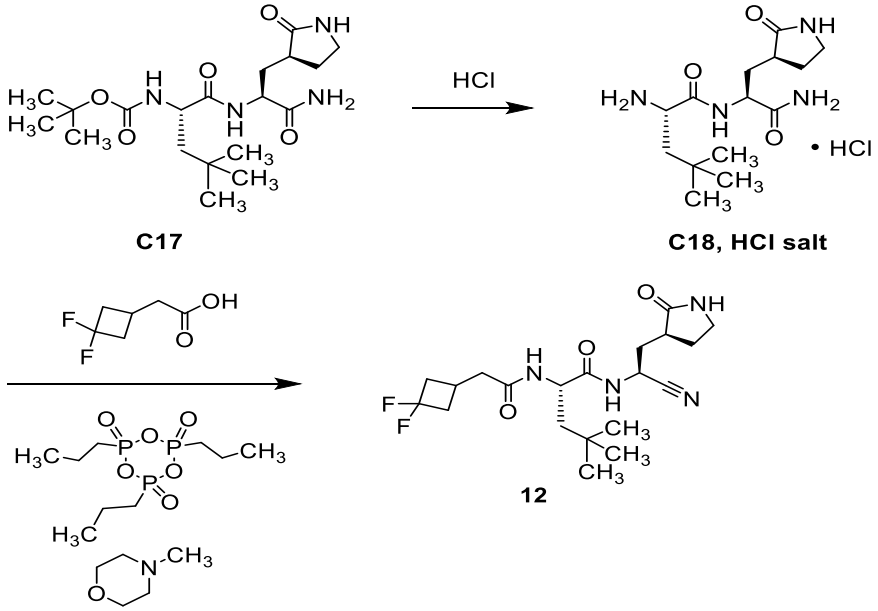


[243] A uma suspensão a 0 °C de **C18** (43,4 mg, ≤0,10 mmol) e ácido 4-bromo-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (23,3 mg, 0,100 mmol) em acetonitrila (1,0 mL) foi adicionado hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HATU; 38,0 mg, 0,100 mmol), seguido por uma solução de 4-metilmorfolina (30 µL, 0,27 mmol) em acetonitrila (0,2 mL). Após a mistura de reação ser agitada a 0 °C durante aproximadamente 80 minutos, metil *N*-(trietilamoniossulfonil)carbamato, sal interno (reagente Burgess; 71,5 mg, 0,300 mmol) foi adicionado, e a agitação foi continuada. Após aproximadamente 2,75 horas, metil *N*-(trietilamoniossulfonil)carbamato, sal interno (reagente Burgess; 71,5 mg, 0,300 mmol) foi novamente adicionado, e a reação foi deixada proceder durante 1,5 horas, então foi tratada com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (3 mL) a 0 °C, e extraída com diclorometano (2 x 8 mL). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas sob vácuo, em seguida dissolvidas em acetonitrila (4 mL) e concentradas novamente usando um evaporador

Genevac para fornecer o produto bruto (138 mg). Uma porção deste material (80 mg) foi purificada por meio de HPLC de fase reversa (Coluna: Waters Sunfire C18, 19 x 100 mm, 5 µm; Fase móvel A: água contendo 0,05% de ácido trifluoroacético (v/v); Fase móvel B: acetonitrila contendo 0,05% de ácido trifluoroacético (v/v); Gradiente: 5% a 95% de B durante 8,54 minutos, em seguida 95% de B durante 1,46 minutos; Taxa de fluxo: 25 mL/minuto) para fornecer *N*^{2}-[(4-bromo-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)carbonil]-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-metil-L-leucinamida (**11**). Produção: 24,7 mg, 49,8 µmol, 86% sobre 2 etapas. LCMS *m/z* 495,5 (padrão de isótopo de bromo observado) $[M+H]^+$. Tempo de retenção: 2,48 minutos (Condições analíticas. Coluna: Waters Atlantis C18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Fase móvel A: água contendo 0,05% de ácido trifluoroacético (v/v); Fase móvel B: acetonitrila contendo 0,05% de ácido trifluoroacético (v/v). Gradiente: 5% a 95% de B durante 4,0 minutos, em seguida 95% de B durante 1,0 minuto. Taxa de fluxo: 2 mL/minuto).

Exemplo 12

N-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-*N*^{2}-[(3,3-difluorociclobutil)acetil]-4-metil-L-leucinamida (**12**)



C17 **C18, HCl salt**

12

Etapa 1. Síntese de 4-metil-L-leucil-3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]-L-

alaninamida, sal de cloridrato (**C18, sal de HCl**).

[244] Uma solução de cloreto de hidrogênio em 1,4-dioxano (4 M; 1,7 mL, 6,8 mmol) foi adicionada a uma solução de **C17** (260 mg, 0,652 mmol) em acetonitrila (3 mL). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1,5 horas, então foi concentrada sob vácuo, em seguida repetidamente dissolvida em uma mistura de diclorometano e heptano (1:1, 3 x 10 mL) e novamente concentrada, fornecendo **C18, sal de HCl** (242 mg) como um vidro. Uma porção deste material foi usada na etapa seguinte. LCMS *m/z* 299,3 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 4,53 (dd, *J* = 10,3, 5,0 Hz, 1H), 3,91 (dd, *J* = 7,5, 5,4 Hz, 1H), 3,41 – 3,26 (m, 2H, assumida; parcialmente obscura por pico de solvente), 2,57 – 2,47 (m, 1H), 2,41 (dddd, *J* = 12,0, 8,7, 7,0, 3,1 Hz, 1H), 2,15 (ddd, *J* = 13,9, 10,3, 4,9 Hz, 1H), 2,05 – 1,97 (m, 1H), 1,97 – 1,85 (m, 1H), 1,78 (ddd, *J* = 14,1, 9,1, 5,0 Hz, 1H), 1,60 (dd, *J* = 14,3, 5,4 Hz, 1H), 1,01 (s, 9H).

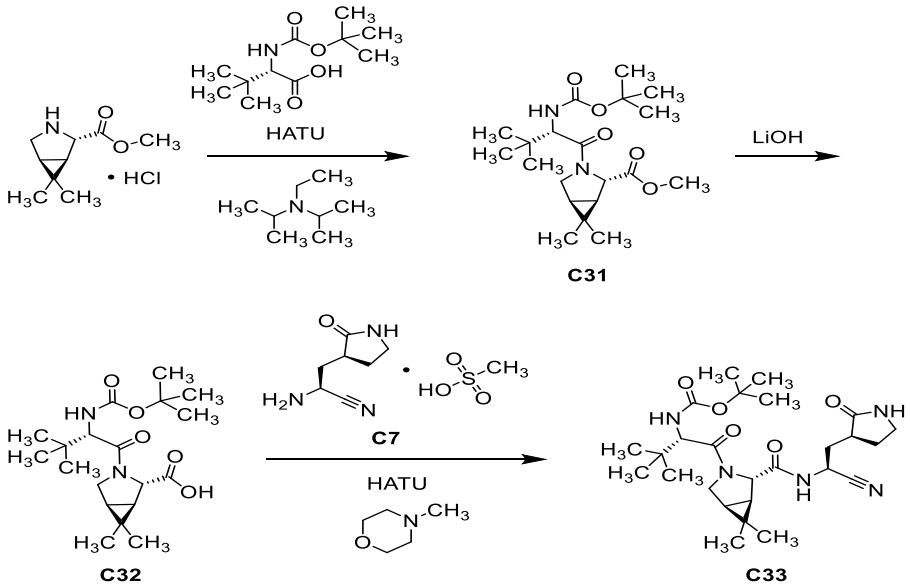
Etapa 2. Síntese de *N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-*N*^{2}-[(3,3-difluorociclobutil)acetil]-4-metil-L-leucinamida (**12**).

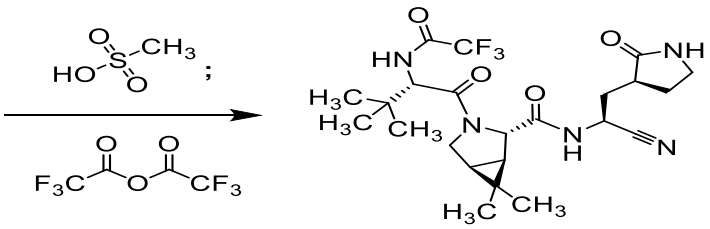
[245] Uma suspensão de **C18, sal de HCl** (da etapa anterior; 37,2 mg, ≤0,100 mmol) e ácido (3,3-difluorociclobutil)acético (15,8 mg, 0,105 mmol) em tetraidrofurano (1,0 mL) foi tratada com trióxido de 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano (50% de solução por peso em acetato de etila; 65,5 µL, 0,110 mmol) e 4-metilmorfolina (27,5 µL, 0,250 mmol). Após a mistura de reação ser agitada em temperatura ambiente durante a noite, ela foi aquecida a 50 °C durante 4,5 horas, sobre que trióxido de 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano (50% de solução por peso em acetato de etila; 2,2 equivalentes) e 4-metilmorfolina (5 equivalentes) foram novamente adicionados. Após a mistura de reação ser agitada a 50 °C durante mais 3 dias, ela foi tratada com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (3 mL) e extraída com diclorometano (4 x 4 mL). As

camadas orgânicas combinadas foram concentradas sob vácuo e purificadas por meio de HPLC de fase reversa (Coluna: Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, 5 µm; Fase móvel A: água; Fase móvel B: acetonitrila; Gradiente: 20% a 40% de B durante 8,5 minutos, em seguida 40% a 95% de B durante 0,5 minutos, em seguida 95% de B durante 1,0 minuto; Taxa de fluxo: 25 mL/minuto) para fornecer *N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-*N*^{2}-[(3,3-difluorociclobutil)acetil]-4-metil-L-leucinamida (**12**). Produção: 10,1 mg, 24,5 µmol, 24% sobre 2 etapas. LCMS *m/z* 413,5 $[M+H]^+$. Tempo de retenção: 1,96 minutos (Condições analíticas. Coluna: Waters Atlantis C18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Fase móvel A: água contendo 0,05% de ácido trifluoroacético (v/v); Fase móvel B: acetonitrila contendo 0,05% de ácido trifluoroacético (v/v). Gradiente: 5% a 95% de B durante 4,0 minutos, em seguida 95% de B durante 1,0 minuto. Taxa de fluxo: 2 mL/minuto).

Exemplo 13

(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**13**)





13

Etapa 1. Síntese de metil (1*R*,2*S*,5*S*)-3-[*N*-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metil-L-valil]-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxilato (**C31**).

[246] Hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio (HATU; 7,92 g, 20,8 mmol) foi adicionado a uma mistura a 0 °C de *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metil-L-valina (4,38 g, 18,9 mmol) e metil (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxilato, sal de cloridrato (3,9 g, 19 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (95 mL). Após a mistura de reação ser agitada durante 5 minutos, *N,N*-di-isopropiletilamina (8,25 mL, 47,4 mmol) foi adicionado; a agitação foi continuada a 0 °C durante 2 horas, sobre que solução de ácido cítrico aquosa (1 N, 20 mL) e água (40 mL) foram adicionadas. A mistura resultante foi agitada durante 2 minutos, e em seguida diluída com acetato de etila (250 mL). A camada orgânica foi lavada com água (3 x 150 mL) e com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob vácuo. Purificação por meio de cromatografia de sílica-gel (Gradiente: 0% a 100% de acetato de etila em heptano) forneceu **C31** como um óleo. Produção: 3,60 g, 9,41 mmol, 50%. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 6,42 (d, J = 9,7 Hz, <1 H; incompletamente permutado com solvente), 4,35 (s, 1H), 4,21 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,02 (d, metade de AB quarteto, J = 10,4 Hz, 1H), 3,91 (dd, componente de sistema ABX, J = 10,3, 5,3 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 1,57 (dd, componente de sistema ABX, J = 7,5, 5,1 Hz, 1H), 1,47 (d, metade de AB quarteto, J = 7,5 Hz, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,07 (s, 3H), 1,02 (s, 9H), 0,93 (s, 3H).

Etapa 2. Síntese de ácido (1*R*,2*S*,5*S*)-3-[*N*-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metil-

L-valil]-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (**C32**).

[247] Solução de hidróxido de lítio aquosa (1,0 M; 14,7 mmol, 14,7 mL) foi adicionada de uma maneira gota a gota a uma solução a 0 °C de **C31** (3,60 g, 9,41 mmol) em uma mistura de tetraidrofurano e metanol (1:1, 30 mL). Após a mistura de reação ser agitada a 0 °C durante 1 hora, ela foi deixada aquecer para a temperatura ambiente e agitada durante 1 hora, sobre que análise de LCMS indicou conversão para **C32**: LCMS *m/z* 367,3 $[M-H]^-$. Ajuste para pH 3 foi realizado por meio de adição de ácido hidroclórico a 1 M, após o que a mistura foi diluída com água (30 mL). A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 75 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer **C32** como um sólido esbranquiçado. Produção: 3,10 g, 8,41 mmol, 89%. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 6,39 (d, J = 9,7 Hz, aproximadamente 0,5H; incompletamente permutado com solvente), 4,33 (s, 1H), [4,21 (d, J = 9,6 Hz) e 4,21 (s), total 1H], 4,01 (d, metade de AB quarteto, J = 10,5 Hz, 1H), 3,91 (dd, componente de sistema ABX, J = 10,4, 5,2 Hz, 1H), 1,56 (dd, componente de sistema ABX, J = 7,5, 5,0 Hz, 1H), 1,50 (d, metade de AB quarteto, J = 7,6 Hz, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,07 (s, 3H), 1,02 (s, 9H), 0,93 (s, 3H).

Etapa 3. Síntese de *terc*-butil {(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}carbamoil)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexan-3-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il}carbamato (**C33**).

[248] Uma mistura a 0 °C de **C7** (31,9 mg, ≤94 µmol) e **C32** (34 mg, 92 µmol) em acetonitrila (1 mL) foi tratada com hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HATU, 97%; 36,2 mg, 92,3 µmol) seguido por uma solução de 4-metilmorfolina (25 µL, 0,23 mmol) em acetonitrila (0,25 mL). Após a mistura de reação ser agitada a 0 °C durante aproximadamente 1 hora, ela foi diluída com

solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (3 mL) a 0 °C, e extraída com diclorometano (4 x 4 mL). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas sob vácuo para fornecer **C33** como uma goma (48 mg). A maior parte deste material foi usada na etapa seguinte. LCMS *m/z* 504,6 $[M+H]^+$.

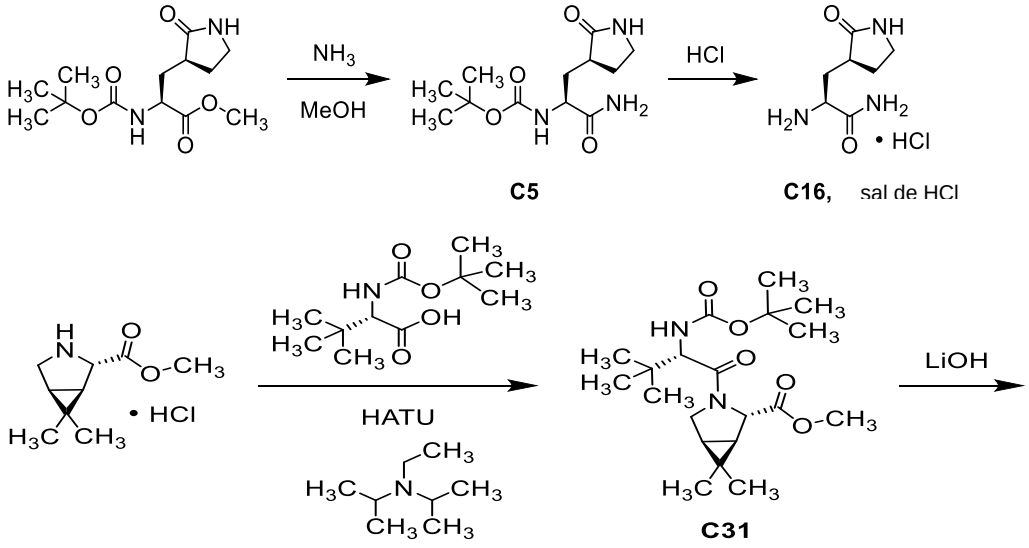
Etapa 4. Síntese de (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**13**).

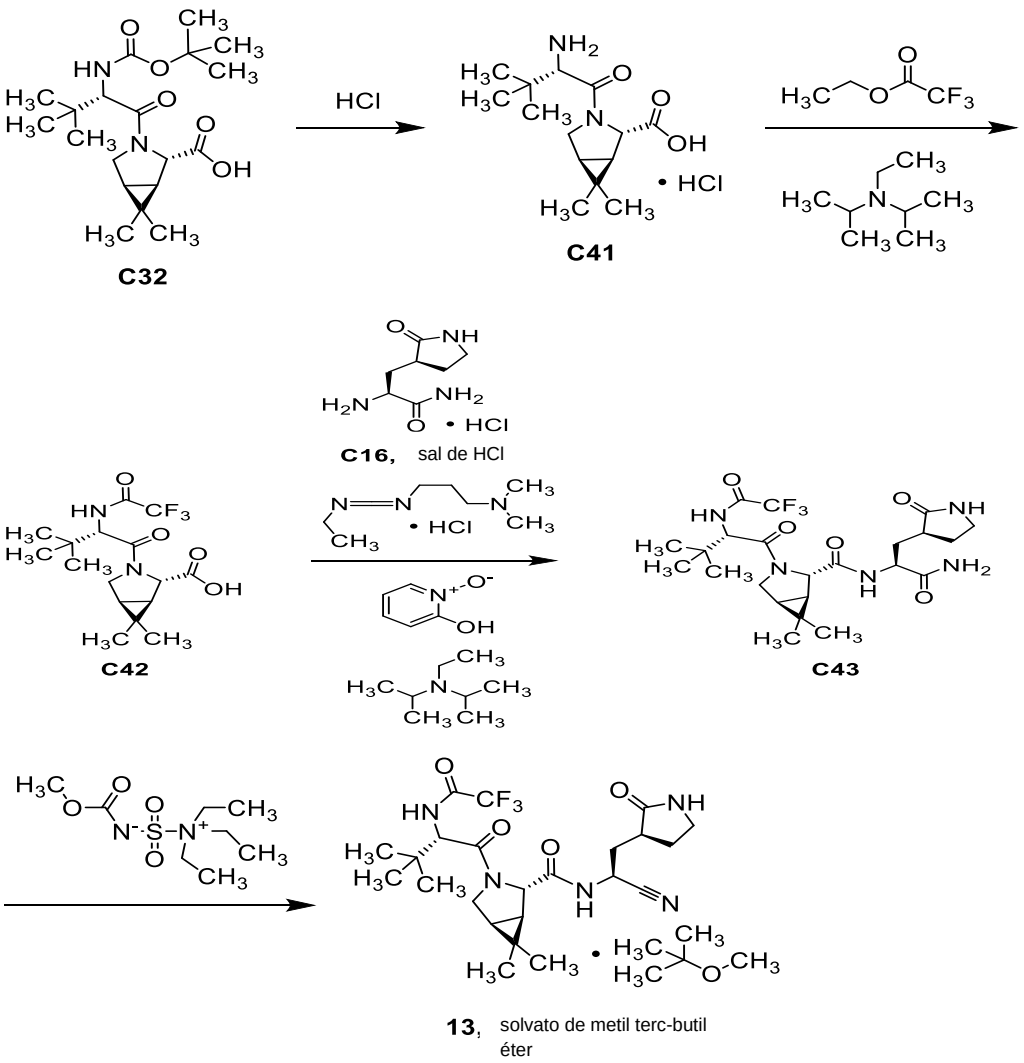
[249] Uma solução mãe de ácido metanossulfônico (60 µL) em 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (940 µL) foi preparada. A uma solução de **C33** (da etapa anterior; 47 mg, ≤90 µmol) em 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (1 mL) foi adicionada uma porção da solução mãe de ácido metanossulfônico (0,1 mL; 100 µmol). Após a mistura de reação ser agitada em temperatura ambiente durante 1 hora, ela foi concentrada sob vácuo, em seguida apreendida nas seguintes misturas de solvente e novamente concentrada: uma mistura de acetonitrila e acetato de etila (1:1, 2 x 10 mL), e em seguida uma mistura de acetato de etila e heptano (1:1, 2 x 10 mL). O resíduo foi dissolvido em diclorometano (1 mL) e tratado com 4-metilmorfolina (30,8 µL, 0,280 mmol), seguido por anidrido trifluoroacético (0,143 mL, 1,01 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 40 minutos, então foi tratada com 4-metilmorfolina (30,8 µL, 0,280 mmol) seguida por anidrido trifluoroacético (0,143 mL, 1,01 mmol); após 30 minutos, 4-metilmorfolina (30,8 µL, 0,280 mmol) foi novamente adicionado, seguido por anidrido trifluoroacético (0,143 mL, 1,01 mmol). Após mais 15 minutos de agitação, a mistura de reação foi tratada com ácido hidroclórico (1 M; 3 mL), e a mistura resultante foi extraída com diclorometano (3 x 4 mL); as camadas orgânicas combinadas foram concentradas sob vácuo e purificadas usando HPLC de fase reversa (Waters Sunfire C18, 19 x 100 mm, 5 µm; Fase móvel A: água contendo

0,05% de ácido trifluoroacético (v/v); Fase móvel B: acetonitrila contendo 0,05% de ácido trifluoroacético (v/v). Gradiente: 20% a 60% de B durante 8,5 minutos, em seguida 60% a 95% de B durante 0,5 minutos, em seguida 95% de B durante 1 minuto; Taxa de fluxo: 25 mL/minuto) para fornecer (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**13**). Produção: 7,5 mg, 15 µmol, 17% sobre 2 etapas. LCMS *m/z* 500,5 $[M+H]^+$. Tempo de retenção: 2,66 minutos (Condições analíticas. Coluna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Fase móvel A: 0,05% de ácido trifluoroacético em água (v/v); Fase móvel B: 0,05% de ácido trifluoroacético em acetonitrila (v/v); Gradiente: 5,0% a 95% de B durante 4,0 minutos, em seguida 95% de B durante 1,0 minuto; Taxa de fluxo: 2 mL/minuto).

Síntese Alternada de exemplo 13, solvato de éter metil terc-butílico; Geração de 13, solvato de éter metil terc-butílico, Forma Sólida 2

(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida, solvato de éter metil terc-butílico (**13, solvato de éter metil terc-butílico**), Forma Sólida 2





Etapa 1. Síntese de *terc*-butil {(2*S*)-1-amino-1-oxo-3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]propan-2-il}carbamato (**C5**).

[250] Este experimento foi realizado em 2 bateladas paralelas. Uma solução de amônia em metanol (7 M; 2,4 L, 17 mol) foi adicionada ao metil *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]-L-alaninato (600 g, 2,10 mol) e a mistura de reação foi agitada a 25 °C durante 40 horas. Concentração sob vácuo e combinação das 2 bateladas forneceram **C5** como um sólido amarelo. Produção combinada: 1,10 kg, 4,05 mol, 96%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,63 (br s, 1H), 7,29 (br s, 1H), 7,01 (br s, 1H), 6,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,96 – 3,85 (m, 1H), 3,22 – 3,06 (m, 2H, assumida; parcialmente obscurecida por pico de água), 2,28 – 2,08 (m, 2H), 1,89 (ddd, J = 14,6, 10,8, 4,0 Hz, 1H), 1,74 – 1,60

(m, 1H), 1,56 – 1,43 (m, 1H), 1,36 (s, 9H).

Etapa 2. Síntese de 3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]-L-alaninamida, sal de cloridrato (**C16, sal de HCl**).

[251] Este experimento foi realizado em 3 bateladas paralelas. A uma solução a 0 °C de **C5** (840 g, 3,10 mol) em diclorometano (2,0 L) foi adicionada uma solução de cloreto de hidrogênio em 1,4-dioxano (4 M; 2 L, 8 mol). A mistura de reação foi agitada a 25 °C durante 2 horas, então ela foi concentrada sob vácuo; combinação das 3 bateladas forneceu **C16, sal de HCl** como um sólido branco. Produção combinada: 1,20 kg, 5,78 mol, 62%. MS *m/z* 172,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 – 8,35 (br s, 3H), 8,12 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 3,88 – 3,76 (m, 1H), 3,24 – 3,10 (m, 2H), 2,59 – 2,5 (m, 1H, assumida; parcialmente obscura por pico de solvente), 2,35 – 2,24 (m, 1H), 2,01 (ddd, J = 14,9, 9,2, 6,1 Hz, 1H), 1,80 – 1,68 (m, 2H).

[252] Uma amostra de **C16, sal de HCl** foi triturada em 2-propanol durante 1,5 horas, então foi coletada por meio de filtração e enxaguada com 2-propanol. O sólido coletado foi secado durante a noite sob vácuo elevado para obter uma amostra para estudo de difração de raio X em pó. O padrão de difração de raio X em pó para este material é fornecido na Figura 10; picos característicos são listados na Tabela Q.

Coleta de dados de difração de raio X em pó

[253] A análise de difração de raio X em pó foi conduzida usando um difractômetro Bruker AXS D4 Endeavor equipado com uma fonte de radiação de Cu. A fenda de divergência foi definida a 0,6 mm ao mesmo tempo que a ótica secundária usou fendas variáveis. Radiação difratada foi detectada por um detector PSD-Lynx Eye. A voltagem e amperagem do tubo de raios X foram definidas a 40 kV e 40 mA respectivamente. Os dados foram coletados no goniômetro Theta-2Theta no comprimento de onda de Cu de 3,0 a 40,0 graus 2-Theta usando um tamanho de etapa de 0,020 graus e um tempo de etapa de 0,3 segundo. As amostras

foram preparadas colocando-as em um portador de amostra de base de baixo teor de silício e giradas durante a coleta.

[254] A análise de difração de raio X em pó foi conduzida usando um difractômetro Bruker AXS D8 Advance equipado com uma fonte de radiação de Cu. Radiação difratada foi detectada por um detector LYNXEYE_EX com fendas motorizadas, tanto primárias quanto secundárias, equipado com 2,5 fendas soller. A voltagem e amperagem do tubo de raios X foram definidas a 40kV e 40 mA respectivamente. Os dados foram coletados no goniômetro Theta-Theta em uma varredura dupla bloqueada em comprimento de onda Cu K-alpha (médio) de 3,0 a 40,0 graus 2-Theta com um aumento de 0,02 graus, usando uma velocidade de varredura de 0,5 segundos por etapa. As amostras foram preparadas colocando-as em um portador de amostra de base com baixo teor de silício.

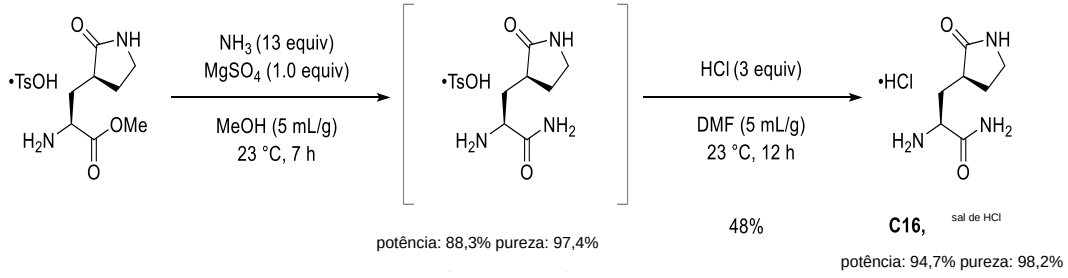
[255] Os dados foram coletados com ambos os instrumentos usando *software* Bruker DIFFRAC Plus e a análise foi realizada por *software* EVA DIFFRAC plus. O arquivo de dados PXRD não foi processado antes da busca de pico. Usando o algoritmo de busca de pico no *software* EVA, os picos selecionados com um valor limite de 1 foram usados para preparar atribuições de pico preliminares. Para assegurar a validade, os ajustes foram manualmente preparados; a saída de atribuições automatizadas foi visualmente checada, e posições de pico foram ajustadas para o pico máximo. Os picos com intensidade relativa de ≥ 3% foram geralmente escolhidos. Tipicamente, os picos que não foram resolvidos ou foram consistentes com ruído não foram selecionados. Um erro típico associado com a posição de pico de PXRD estabelecido em USP até +/- 0,2° 2-Theta (USP-941).

Tabela Q. Picos de difração de raio X em pó selecionados para **C16, sal de HCl**

Ângulo (°2 theta)	Intensidade relativa	Ângulo (°2 theta)	Intensidade relativa
9,97	3	29,24	13
11,67	1	30,98	6
14,17	1	31,78	2
16,08	1	32,32	23
16,35	1	32,79	10
17,10	14	33,10	1
17,27	3	33,50	6
18,23	24	33,70	4
19,21	4	33,90	3
20,83	20	35,27	3
22,20	58	36,20	3
22,97	12	36,42	6
23,35	34	36,75	6
23,79	2	36,95	7
24,62	3	37,83	3
25,10	100	38,58	2
26,85	11	39,44	7
28,39	14	39,75	1

Síntese Alternada de 3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]-L-alaninamida, sal de cloridrato, **C16 sal de HCl**

[256] Uma preparação alternada do composto **C16, sal de HCl** é retratada no esquema de reação abaixo.



[257] A uma solução de amônia em metanol (7,0 M; 100 mL, 725,4 mmol) foram adicionados metil (S)-2-amino-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propanoato 4-metilbenzenossulfonato (20 g, 55,8 mmol) e sulfato de magnésio (6,7 g, 55,8 mmol) em temperatura ambiente. Após agitar a mistura de reação durante 7 horas em temperatura ambiente, nitrogênio foi borbulhado na reação durante 1 hora para purgar excesso de amônia. Depois, a reação foi filtrada através de uma almofada de Celite® e em seguida concentrada sob vácuo e o 4-metilbenzenossulfonato de

(*S*)-2-amino-3-((*S*)-2-oxopirrolidin-3-il)propanamida resultante foi usado diretamente na etapa subsequente sem outra purificação. A uma solução de dimetilformamida (50 mL, 647 mmol) foram adicionadas uma porção de 4-metilbenzenossulfonato de (S)-2-amino-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propanamida (10 g, 25,9 mmol) e uma solução de cloreto de hidrogênio em 1,4-dioxano (4,0 M; 19,4 mL, 77,7 mmol). Após agitar durante 12 horas em temperatura ambiente, a suspensão foi filtrada e lavada com dimetilformamida (15 mL, 190 mmol). O sólido resultante foi secado em um forno a vácuo a 40°C durante 12 horas para fornecer 3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]-L-alaninamida, sal de cloridrato, **C16 sal de HCl** (2,7 g, 12,4 mmol) como um sólido castanho (produção total de 48%).

Etapa 3. Síntese de metil (1*R*,2*S*,5*S*)-3-[*N*-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metil-L-valil]-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxilato (**C31**).

[258] Este experimento foi realizado em 3 bateladas paralelas. A uma solução a 0°C de metil (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxilato, sal de cloridrato (237 g, 1,15 mol) e *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metil-L-valina (293 g, 1,27 mol) em uma mistura de *N,N*-dimetilformamida (400 mL) e acetonitrila (3,6 L) foi adicionado hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N’,N’-tetrametilurônio (HATU; 481 g, 1,26 mol), seguido por adição gota a gota de *N,N*-di-isopropiletilamina (601 mL, 3,45 mol). A mistura de reação foi em seguida deixada aquecer para 25 °C e foi agitada durante 16 horas, então foi vertida em uma mistura de água gelada (1 L) e ácido hidroclórico (0,5 M; 1 L) de pH aproximadamente 5, e agitada durante 6 minutos. A mistura resultante foi extraída com acetato de etila (2 L), e a camada orgânica foi lavada com água (2 L), secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado usando cromatografia de sílica-gel (Gradiente: 0% a 50% de acetato de etila em éter de petróleo), fornecendo, após combinação das 3 bateladas, **C31**

como um óleo incolor. Produção combinada: 1,17 kg, 3,06 mol, 89%. LCMS *m/z* 383,3 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 5,10 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,20 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,98 (d, metade de AB quarteto, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,89 – 3,82 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 1,48 – 1,41 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,03 (s, 3H), 1,01 (s, 9H), 0,89 (s, 3H).

Etapa 4. Síntese de ácido (1*R*,2*S*,5*S*)-3-[*N*-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metil-L-valil]-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (**C32**).

[259] Este experimento foi realizado em 3 bateladas paralelas. A uma solução de **C31** (668 g, 1,75 mol) em tetraidrofurano (2,5 L) foram adicionados monoidrato de hidróxido de lítio (220 g, 5,24 mol) e água (500 mL). Após a mistura de reação ser agitada a 25 °C durante 2 horas, ela foi concentrada sob vácuo para remover a maior parte do tetraidrofurano; o resíduo foi em seguida ajustado para pH 2 por adição de ácido hidroclórico a 1 M. A mistura resultante foi extraída com acetato de etila (2 x 500 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de cloreto de sódio aquosa saturada (500 mL), secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob vácuo para fornecer **C32** como um sólido branco (2,0 kg) após combinação das 3 bateladas. Este material foi usado diretamente na etapa seguinte. LCMS *m/z* 313,2 [(M − 2-metilprop-1-eno)+H]$^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 5,14 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,24 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 4,06 (d, metade de AB quarteto, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,82 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 10,5, 5,5 Hz, 1H), 1,75 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 1,49 (dd, *J* = 7,7, 5,4 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,06 (s, 3H), 1,00 (s, 9H), 0,89 (s, 3H).

Etapa 5. Síntese de ácido (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-dimetil-3-(3-metil-L-valil)-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico, sal de cloridrato (**C41**).

[260] Este experimento foi realizado em 2 bateladas paralelas. Uma solução de cloreto de hidrogênio em 1,4-dioxano (4 M; 4,0 L, 16 mol) foi adicionada a uma solução de **C32** (da etapa anterior; 1,00 kg, ≤2,62 mol) em diclorometano (1,0 L), e a mistura de reação foi agitada

a 25 °C durante 16 horas. Remoção de solventes sob vácuo a 50 °C forneceu **C41** como um sólido branco (1,8 kg) após combinação das 2 bateladas. Este material foi usado diretamente na etapa seguinte. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ4,42 (s, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,94 (dd, componente de sistema ABX, J = 10,7, 5,4 Hz, 1H), 3,80 (d, metade de AB quarteto, J = 10,7 Hz, 1H), 1,62 (dd, componente de sistema ABX, J = 7,7, 5,2 Hz, 1H), 1,56 (d, metade de AB quarteto, J = 7,6 Hz, 1H), 1,15 (s, 9H), 1,09 (s, 3H), 1,03 (s, 3H).

Etapa 6. Síntese de ácido (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (**C42**).

[261] Este experimento foi realizado em 3 bateladas paralelas. A uma solução a 0 °C de **C41** (da etapa anterior; 600 g, ≤1,75 mol) em metanol (2 L) foi adicionada trietilamina (1,64 L, 11,8 mol), seguida por trifluoroacetato de etila (699 g, 4,92 mol), sobre que a mistura de reação foi deixada aquecer para 25 °C, e foi agitada durante 16 horas. Ela foi em seguida concentrada sob vácuo a 50 °C, e o resíduo foi diluído com acetato de etila (3 L) e ajustado para um pH de 3 a 4 por adição de ácido hidroclórico a 2 M. Após extração da camada aquosa com acetato de etila (1 L), as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de cloreto de sódio aquosa saturada (3 L), secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. As 3 bateladas foram combinadas neste ponto, tratadas com uma mistura de éter de petróleo e acetato de etila (5:1, 3 L), e agitadas a 25 °C durante 2 horas. Filtração forneceu **C42** como um sólido branco. Produção combinada: 1,90 kg, 5,21 mol, 99% sobre 3 etapas. LCMS *m/z* 365,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,88 (d, J = 8,8 Hz, <1H; incompletamente permutado), [4,60 (d, J = 8,9 Hz) e 4,59 (s), total 1H], 4,35 (s, 1H), 3,96 (dd, componente de sistema ABX, J = 10,5, 5,1 Hz, 1H), 3,90 (d, metade de AB quarteto, J = 10,4 Hz, 1H), 1,58 (dd, componente de sistema ABX, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 1,52 (d, metade de

AB quarteto, *J* = 7,6 Hz, 1H), 1,08 (s, 12H), 0,92 (s, 3H).

Etapa 7. Síntese de (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(2*S*)-1-amino-1-oxo-3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]propan-2-il}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**C43**).

[262] Este experimento foi realizado em 4 bateladas paralelas. 1-Óxido de 2-hidroxipiridina (33,9 g, 305 mmol) foi adicionado a uma solução de **C42** (445 g, 1,22 mol) e **C16, sal de HCl** (256 g, 1,23 mol) em butan-2-ona (2,5 L), e a mistura foi resfriada para 0 °C. *N,N*-Di-isopropiletilamina (638 mL, 3,66 mol) foi em seguida adicionado, seguido por adição gota a gota de cloridrato de 1-[3-(dimetilamino) propil]-3-etilcarbodiimida (351 g, 1,83 mol). A mistura de reação foi agitada a 25 °C durante 16 horas, então foi diluída com acetato de etila (1 L) e tratada com uma mistura de ácido hidroclórico (1 M; 1,5 L, 1,5 mol) e solução de cloreto de sódio aquosa saturada (1 L). A camada orgânica foi lavada com uma mistura de solução de hidróxido de sódio aquosa (1 M; 1,5 L, 1,5 mol) e solução de cloreto de sódio aquosa saturada (1 L), secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob vácuo. Combinação das 4 bateladas forneceu **C43** como um sólido branco (2,3 kg). Produção combinada: 2,1 kg (corrigida para acetato de etila residual), 4,1 mol, 84%. LCMS *m/z* 518,3 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,41 (br d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,32 (br s, 1H), 7,04 (br s, 1H), 4,43 (br d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,35 – 4,25 (m, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,89 (dd, *J* = 10,3, 5,5 Hz, 1H), 3,67 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,17 – 3,09 (m, 1H), 3,07 – 2,98 (m, 1H), 2,46 – 2,35 (m, 1H), 2,19 – 2,10 (m, 1H), 1,99 – 1,89 (m, 1H), 1,70 – 1,58 (m, 1H), 1,55 – 1,44 (m, 2H), 1,38 (d, metade de AB quarteto, *J* = 7,6 Hz, 1H), 1,01 (s, 3H), 0,98 (s, 9H), 0,84 (s, 3H).

Etapa 8. Síntese de (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida, solvato de éter metil terc-

butílico (**13, solvato de éter metil terc-butílico**), Forma Sólida 2.

[263] Este experimento foi realizado em 3 bateladas paralelas. Metil *N*-(trietilamoniossulfonil)carbamato, sal interno (reagente Burgess; 552 g, 2,32 mol) foi adicionado a uma solução de **C43** (600 g, 1,16 mol) em acetato de etila (3 L). Após a mistura de reação ser agitada a 25 °C durante 3 horas, ela foi tratada com mais metil *N*-(trietilamoniossulfonil)carbamato, sal interno (reagente Burgess; 27,6 g, 116 mmol) e a mistura de reação foi agitada durante 1 hora. Ela foi em seguida filtrada; a massa filtrante foi lavada com acetato de etila (2 x 500 mL), e os filtrados combinados foram lavados sequencialmente com solução de bicarbonato de sódio aquosa (1 M; 2 L), solução de cloreto de sódio aquosa saturada (2 L), ácido hidroclórico (1 M; 2 L), e solução de cloreto de sódio aquosa saturada (2 L). A camada orgânica foi em seguida secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob vácuo. O resíduo foi tratado com uma mistura de acetato de etila e metil terc-butil éter (1:10, 2,5 L) e aquecido para 50 °C; Após agitar durante 1 hora a 50 °C**,** isto foi resfriado para 25 °C e agitado durante 2 horas. O sólido foi coletado por meio de filtração, e as 3 bateladas foram combinadas em acetato de etila (8 L) e filtradas através de sílica-gel (3,0 kg); a sílica-gel foi em seguida lavada com acetato de etila (2 x 2 L). Após os eluatos combinados serem concentrados sob vácuo, o resíduo foi apreendido em acetato de etila (900 mL) e metil terc-butil éter (9 L). Esta mistura foi aquecida para 50 °C durante 1 hora, resfriada para 25 °C, e agitada durante 2 horas. Filtração forneceu (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida,
solvato de éter metil terc-butílico (**13, solvato de éter metil terc-butílico**) como um sólido branco. O padrão de difração de raio X em pó para este material, designado como Forma Sólida 2, é fornecido na Figura 1; picos característicos são listados na Tabela A. Produção

combinada: 1,41 kg, 2,82 mol, 81%. LCMS *m/z* 500,3 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 9,03 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 4,97 (ddd, *J* = 10,9, 8,5, 5,1 Hz, 1H), 4,41 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,91 (dd, *J* = 10,4, 5,5 Hz, 1H), 3,69 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,18 – 3,10 (m, 1H), 3,08 – 2,99 (m, 1H), 2,46 – 2,34 (m, 1H), 2,20 – 2,03 (m, 2H), 1,78 – 1,65 (m, 2H), 1,57 (dd, *J* = 7,6, 5,4 Hz, 1H), 1,32 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 1,03 (s, 3H), 0,98 (s, 9H), 0,85 (s, 3H).

Coleta de dados de difração de raio X em pó

[264] Análise de difração de raio X em pó foi conduzida usando um difractômetro Bruker AXS D8 Endeavor equipado com uma fonte de radiação de Cu (K-α médio). A fenda de divergência foi definida em iluminação contínua a 15 mm. Radiação difratada foi detectada por um detector PSD-Lynx Eye, com a abertura de detector PSD definida a 2,99 graus. A voltagem e amperagem do tubo de raios X foram definidas a 40 kV e 40 mA respectivamente. Os dados foram coletados no goniômetro Theta-Theta no comprimento de onda de Cu de 3,0 a 40,0 graus 2-Theta usando um tamanho de etapa de 0,00998 graus e um tempo de etapa de 1,0 segundo. A tela antiespalhamento foi definida em uma distância fixa de 1,5 mm. As amostras foram giradas a 15/minuto durante a coleta. As amostras foram preparadas colocando-as em um portador de amostra de base com baixo teor de silício e giradas durante a coleta. Os dados foram coletados usando *software* Bruker DIFFRAC Plus e a análise foi realizada por *software* EVA DIFFRAC Plus. Usando o algoritmo de busca de pico no *software* EVA, os picos selecionados com um valor limite de 1 foram usados para preparar atribuições de pico preliminares. Para assegurar a validade, os ajustes foram manualmente preparados; a saída de atribuições automatizadas foi visualmente checada e posições de pico foram ajustadas para o pico máximo. Os picos com intensidade relativa de ≥ 3% foram geralmente escolhidos. Os picos que não foram resolvidos ou foram consistentes

com ruído não foram selecionados. Um erro típico associado com a posição de pico de PXRD estabelecido em USP é até +/- 0,2° 2-Theta (USP-941).

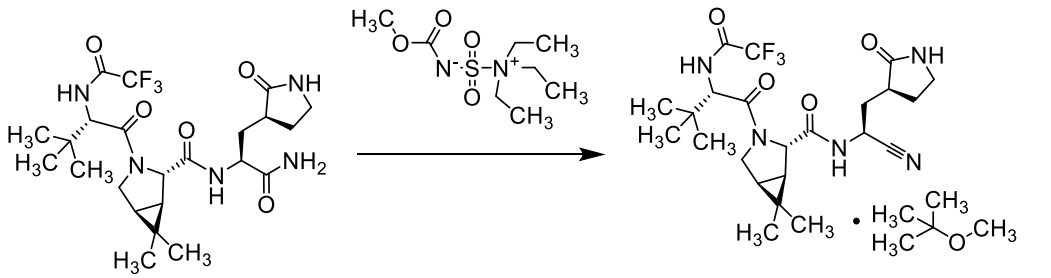
Tabela A. Picos de difração de raio X em pó selecionados para **13, solvato de éter metil terc-butílico**, Forma Sólida 2, de Síntese Alternada de Exemplo 13, solvato de éter metil terc-butílico; Geração de 13, solvato de éter metil terc-butílico, Forma Sólida 2

Ângulo (°2-theta) +/- 0,2° 2-Theta	Intensidade Relativa (%)	Ângulo (°2-theta) +/- 0,2° 2-Theta	Intensidade Relativa (%)
7,1	78	22,7	9
10,5	8	22,9	10
11,3	15	23,1	5
11,8	36	23,4	6
12,5	49	23,7	22
12,9	4	25,3	14
14,2	34	27,3	3
15,7	10	27,9	6
16,0	24	28,3	9
16,8	100	28,5	4
17,0	41	29,1	3
18,5	50	29,4	6
18,8	7	30,2	3
19,1	25	30,8	5
19,9	11	32,0	4
20,2	8	33,3	7
20,8	14	33,8	4
21,1	9	35,4	7
21,4	4	36,4	6
21,7	4	38,1	3
22,2	24		

Síntese Alternada de ácido (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (**C42**).

[265] Segunda Síntese Alternada de Exemplo 13, solvato de éter metil terc-butílico; Geração de 13, solvato de éter metil terc-butílico, Forma Sólida 2

(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida, solvato de éter metil terc-butílico (**13, solvato de éter metil terc-butílico**), Forma Sólida 2



C43 **13,** solvato de metil terc-butil éter

[266] Metil *N*-(trietilamoniossulfonil)carbamato, sal interno (reagente Burgess; 392 g, 1,64 mol) foi adicionado a uma solução de **C43** (415 g, 802 mmol) em acetato de etila (2,0 L). A mistura de reação foi agitada a 25 °C durante 3 horas, sobre que metil *N*-(trietilamoniossulfonil)carbamato, sal interno (reagente Burgess; 86,0 g, 361 mmol) foi novamente adicionado. Após a mistura de reação ser agitada durante 1 hora, ela foi filtrada, e o filtrado foi lavado sequencialmente com solução de bicarbonato de sódio aquosa (1 M; 1,5 L), solução de cloreto de sódio aquosa saturada (1,5 L), ácido hidroclórico (1 M; 1,5 L), e solução de cloreto de sódio aquosa saturada (1,5 L), secado sobre sulfato de sódio, filtrado e concentrado sob vácuo. O resíduo foi tratado com uma mistura de acetato de etila e metil terc-butil éter (1:10, 2,5 L) e aquecido para 50 °C; Após agitar durante 1 hora a 50°C**,** isto foi resfriado para 25°C e agitado durante 2 horas. Coleta do sólido por meio de filtração forneceu (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida, solvato de éter metil terc-butílico (**13, solvato de éter metil terc-butílico**) como um sólido branco cristalino. O padrão de difração de raio X em pó para este material, designado como Forma Sólida 2, é fornecido na Figura 2; picos característicos são listados na Tabela B. Produção: 338 g, 575 mmol, 72%. LCMS *m/z* 500,3 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 9,04 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 4,97 (ddd, *J* = 10,9, 8,5, 5,0 Hz, 1H), 4,41 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,91 (dd,

componente de sistema ABX, *J* = 10,4, 5,5 Hz, 1H), 3,69 (d, metade de AB quarteto, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,18 – 3,10 (m, 1H), 3,08 – 2,98 (m, 1H), 2,46 – 2,34 (m, 1H), 2,20 – 2,02 (m, 2H), 1,77 – 1,65 (m, 2H), 1,57 (dd, *J* = 7,6, 5,4 Hz, 1H), 1,32 (d, metade de AB quarteto, *J* = 7,6 Hz, 1H), 1,02 (s, 3H), 0,98 (s, 9H), 0,85 (s, 3H); picos de metil terc-butil éter: 3,07 (s, 3H), 1,10 (s, 9H).

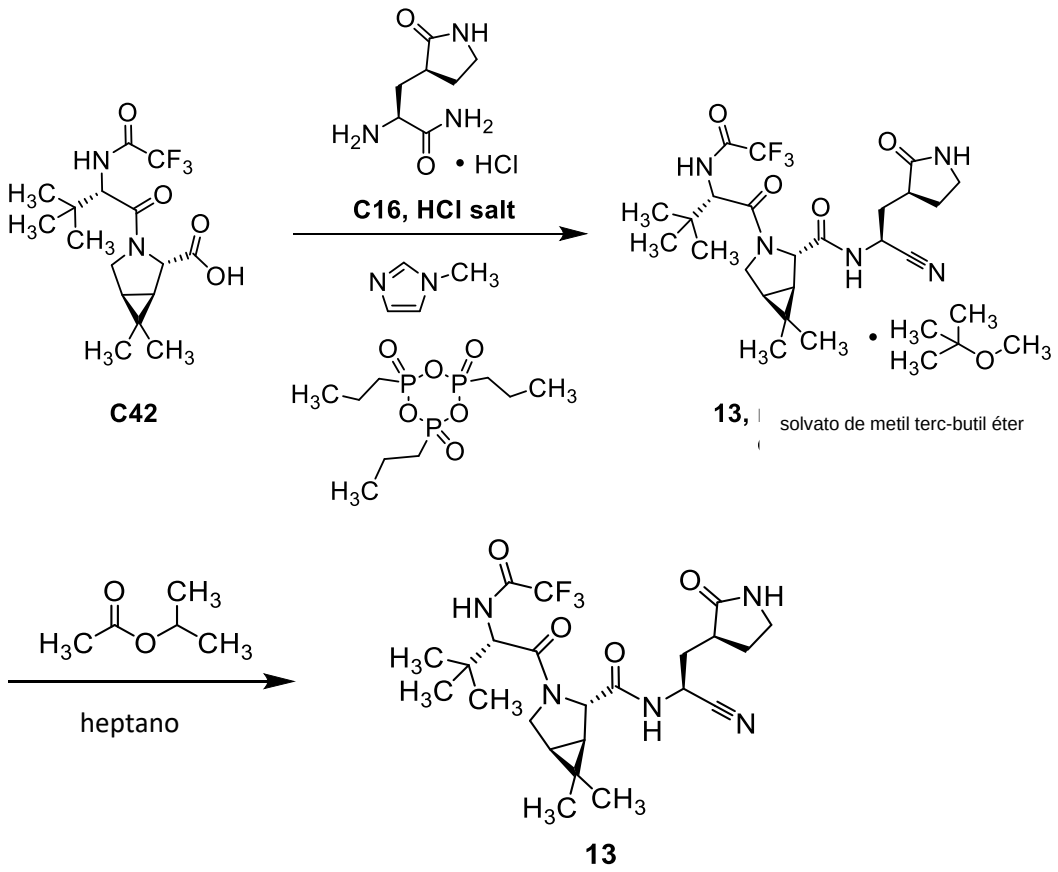
[267] O método de coleta dos dados de difração de raio X em pó é descrito na Síntese Alternada de Exemplo 13, solvato de éter metil terc-butílico, Etapa 8.

Tabela B. Picos de difração de raio X em pó selecionados para **13, solvato de éter metil terc-butílico**, Forma Sólida 2, de segunda síntese altenada de exemplo 13, solvato de éter metil terc-butílico; Geração de 13, solvato de éter metil terc-butílico, Forma Sólida 2

Ângulo (°2-theta) +/- 0,2° 2-Theta	Intensidade Relativa (%)	Ângulo (°2-theta) +/- 0,2° 2-Theta	Intensidade Relativa (%)	Ângulo (°2-theta) +/- 0,2° 2-Theta	Intensidade Relativa (%)
7,2	66	20,0	9	27,4	3
10,6	9	20,3	6	28,0	6
11,4	12	20,8	6	28,4	7
11,9	32	20,9	12	29,5	4
12,6	49	21,2	7	30,3	3
13,0	4	21,5	4	30,9	5
14,3	37	21,8	3	32,1	3
15,8	8	22,3	24	33,4	5
16,1	22	22,8	6	33,5	3
16,9	100	23,0	9	35,5	6
17,2	46	23,2	5	36,5	3
18,6	42	23,5	6	38,2	3
18,9	6	23,8	17		
19,3	23	25,4	10		

Terceira Síntese Alternada de Exemplo 13

(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**13**)



Etapa 1. Síntese de (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida, solvato de éter metil terc-butílico(**13, solvato de éter metil terc-butílico**)

[268] Uma mistura a 0°C de **C42** (90,5 massa%, 5,05 g, 12,5 mmol) e **C16, sal de HCl** (98,9 massa%, 3,12 g, 14,9 mmol) em acetonitrila (50 mL) foi tratada com 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano (50% de solução por peso em acetonitrila; 17 mL, 24,3 mmol) durante aproximadamente 10 minutos. 1-Metil-1*H*-imidazol (4,0 mL, 50,2 mmol) foi em seguida adicionado lentamente, durante aproximadamente 15 minutos, e a mistura de reação foi deixada agitar a 0 °C durante 3,5 horas, então ela foi aquecida para 25 °C. 2,4,6-Trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano (50% de solução por peso em acetonitrila; 17 mL, 24,3 mmol) foi adicionado em uma porção, e a mistura de reação foi agitada a 45 °C durante 16 horas. Ela

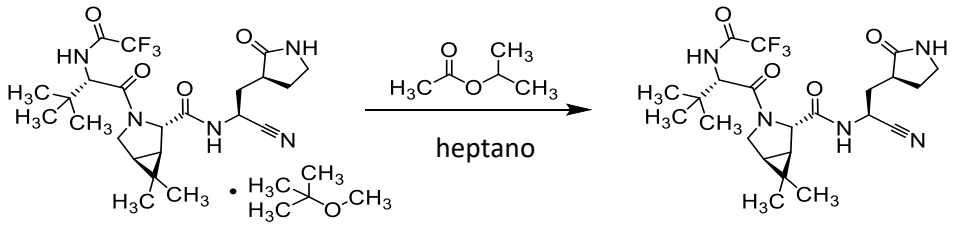
foi resfriada para 25°C neste ponto, e em seguida tratada durante 10 minutos com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio (1,14 M; 35 mL, 40 mmol). Após adição de acetato de etila (25 mL) e água suficiente para dissolver os sólidos resultantes, a camada orgânica foi lavada duas vezes com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio (1,14 M; 25 mL, 28 mmol). Após a camada orgânica ser lavada com solução de cloreto de sódio aquosa (14%, 2 x 20 mL), ela foi secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob vácuo. O resíduo foi misturado com acetato de etila (2,1 mL) e tratado com metil terc-butil éter (19 mL); a suspensão resultante foi aquecida com agitação a 50 °C durante 1 hora, resfriada para 25 °C durante 1 hora, e mantida a 25 °C durante 1,5 horas. Os sólidos foram isolados por meio de filtração, lavados com metil terc-butil éter (2 mL/g), e secados em um forno a vácuo durante a noite a 50 °C para fornecer (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida, solvato de éter metil terc-butílico(**13, solvato de éter metil terc-butílico**) como um sólido branco cristalino. O volume deste material foi progredido para a seguinte etapa. Produção: 3,71 g, 6,31 mmol, 50%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 9,02 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 4,97 (ddd, *J* = 10,7, 8,6, 5,1 Hz, 1H), 4,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,91 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 10,3, 5,5 Hz, 1H), 3,69 (d, metade de AB quarteto, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,18 – 3,10 (m, 1H), 3,09 – 2,99 (m, 1H), 2,46 – 2,35 (m, 1H), 2,20 – 2,04 (m, 2H), 1,78 – 1,64 (m, 2H), 1,56 (dd, *J* = 7,4, 5,6 Hz, 1H), 1,32 (d, metade de AB quarteto, *J* = 7,6 Hz, 1H), 1,03 (s, 3H), 0,98 (s, 9H), 0,85 (s, 3H); picos de metil terc-butil éter: 3,07 (s, 3H), 1,10 (s, 9H).

Etapa 2. Síntese de (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**13**).

[269] Uma mistura de propan-2-il acetato (17 mL) e heptano (17 mL) foi adicionada a **13, solvato de éter metil terc-butílico** (da etapa anterior; 3,41 g, 5,80 mmol), e a agitação foi realizada durante a noite a 20 °C. Heptano (17 mL) foi em seguida adicionado durante 2 horas, e a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A suspensão resultante foi filtrada, e os sólidos coletados foram lavados com uma mistura de propan-2-il acetato (1,36 mL) e heptano (3,73 mL) e secados a 50 °C sob vácuo, fornecendo (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**13**) como um sólido cristalino. Uma porção desta batelada foi usada como material de semente em recristalização de exemplo 13; Geração de Forma Sólida 1 abaixo. Produção: 2,73 g, 5,46 mmol, 94%.

Recristalização de exemplo 13; Geração de Forma Sólida 1

(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**13**), Forma Sólida 1



13, solvato de metil terc-butil éter **13**

[270] Uma mistura de **13, solvato de éter metil terc-butílico** (de Síntese Alternada de Exemplo 13, solvato de éter metil terc-butílico; Geração de 13, solvato de éter metil terc-butílico, Forma Sólida 2; 60,1 g, 102 mmol) e propan-2-il acetato (480 mL) foi aquecida para 60°C. Uma amostra de **13** (material de semente, de Terceira Síntese Alternada de Exemplo 13, Etapa 2; 1,2 g, 2,4 mmol) foi adicionada; após 10 minutos, o material de semente ainda estava em Forma Sólida. Heptano (360 mL) foi lentamente adicionado à mistura em agitação

durante 12 horas. Mais heptano (360 mL) foi introduzido durante 4 horas, e a mistura resultante foi agitada durante 30 minutos. Isto foi em seguida resfriado para 20 °C, em uma taxa de 0,1 graus/minuto, então foi agitado durante a noite. O sólido foi coletado por meio de filtração, e lavado com uma mistura de propan-2-il acetato (72 mL) e heptano (168 mL). Isto foi em seguida secado sob vácuo a 50 °C para fornecer (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**13**) como um sólido cristalino branco. O padrão de difração de raio X em pó para este material, designado como Forma Sólida 1, é fornecido na Figura 3; picos característicos são listados na Tabela C. Produção: 47,8 g, 95,7 mmol, 94%.

[271] O método de coleta dos dados de difração de raio X em pó é descrito em Síntese Alternada de Exemplo 13, solvato de éter metil terc-butílico, Etapa 8.

Tabela C. Picos de difração de raio X em pó selecionados para 13, Forma Sólida 1

Ângulo (°2-theta) +/- 0,2° 2-Theta	Intensidade Relativa (%)	Ângulo (°2-theta) +/- 0,2° 2-Theta	Intensidade Relativa (%)	Ângulo (°2-theta) +/- 0,2° 2-Theta	Intensidade Relativa (%)
7,6	16	18,9	11	24,7	8
9,8	10	19,7	7	25,3	7
11,4	10	19,9	14	27,0	3
11,9	13	20,5	36	27,2	6
12,7	100	21,0	14	27,9	4
15,7	40	21,7	4	28,1	3
15,8	18	22,2	23	29,5	7
17,3	10	22,5	3	32,6	6
17,8	12	23,1	6	35,7	4
18,3	55	23,6	10	37,0	3

Determinação estrutural de raio X de cristal único de exemplo 13, Forma Sólida 1

[272] Uma amostra de exemplo 13 foi submetida à cristalização

por meio de difusão, usando acetato de etila e hexano. O vaso de cristalização foi deixado descansar em temperatura ambiente ao mesmo tempo que o solvente evaporou; após 2,5 meses, os cristais de qualidade de raio X estavam presentes. Um destes foi usado para a determinação estrutural. Um diagrama ORTEP dos dados de cristal único é mostrado na Figura 4. O *software* Mercury foi usado para calcular o padrão em pó da estrutura de cristal resolvida; comparação com o padrão de difração de recristalização de exemplo 13; Geração de Forma Sólida 1 identificou este material como sendo Forma Sólida 1 (veja Figura 5). Picos característicos para estes dados calculados são fornecidos na Tabela D.

Tabela D. Dados de padrão em pó para 13, Forma Sólida 1 calculados de determinação estrutural de raio X de cristal único de exemplo 13, Forma Sólida 1

Ângulo (°2-theta) +/- 0,2° 2-Theta	Intensidade Relativa (%)	Ângulo (°2-theta) +/- 0,2° 2-Theta	Intensidade Relativa (%)	Ângulo (°2-theta) +/- 0,2° 2-Theta	Intensidade Relativa (%)
7,6	22	21,0	28	30,1	4
9,8	21	21,6	14	30,3	3
10,4	9	21,7	14	31,5	4
10,8	4	22,2	40	31,7	5
11,4	16	22,5	7	31,9	4
11,9	75	23,1	5	32,7	8
12,7	89	23,6	15	33,4	3
14,6	3	24,3	5	33,6	8
15,7	100	24,8	15	35,7	8
15,9	30	25,4	10	36,6	3
17,4	34	26,4	3	36,6	3
17,9	24	27,0	9	37,0	4
18,3	67	27,3	8	37,3	4
18,9	12	27,9	3	38,3	3
19,7	15	28,1	5	39,4	3
19,9	63	28,7	5	39,6	4
20,5	53	29,5	9		
20,8	9	30,0	9		

Análise de raio x de cristal único

[273] Coleta de dados foi realizada em um difractômetro Bruker D8 Quest em temperatura ambiente. Coleta de dados consistiu em varreduras omega e phi.

[274] A estrutura foi resolvida por faseamento intrínseco usando pacote de software SHELX no grupo espacial da classe ortorrômbica $P2_12_12_1$. A estrutura foi subsequentemente refinada pelo método dos mínimos quadrados de matriz completa. Todos os átomos não-hidrogênio foram encontrados e refinados usando parâmetros de deslocamento anisotrópicos.

[275] Os átomos de hidrogênio localizados no nitrogênio foram encontrados no mapa de diferença de Fourier e refinados com distâncias restringidas. Os átomos de hidrogênio restantes foram colocados em posições calculadas e foram deixados andar sobre seus átomos de veículo. O refinamento final incluiu parâmetros de deslocamento isotrópicos para todos os átomos de hidrogênio.

[276] Análise da estrutura absoluta usando métodos de probabilidad (Hooft, 2008) foi realizada usando PLATON (Spek). Os resultados indicam que a estrutura absoluta foi corretamente atribuída. O método calcula que a probabilidade que a estrutura é corretamente atribuída é 100%. O parâmetro Hooft é reportado como −0,01 com um esd (desvio padrão estimado) de (3) e o parâmetro de Parson é reportado como −0,01 com um esd de (2).

[277] O índice R final foi 3,3%. Uma diferença final de Fourier não revelou densidade de elétrons perdida ou mal posicionada.

Cristal pertinente, coleta de dados e informação de refinamento são sumarizados na Tabela E. Coordenadas atômicas, comprimentos de ligação, ângulos de ligação e parâmetros de deslocamento são listados nas Tabelas F – H.

Software e Referências

SHELXTL, Versão 5.1, Bruker AXS, 1997.

PLATON, A. L. Spek, *J. Appl. Cryst, 2***003**, *36*, 7–13.

MERCURY, C. F. Macrae, P. R. Edington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Tailor, M. Towler, e J. van de Streek, *J. Appl. Cryst, 2***006,** *39*, 453–457.

OLEX2, O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, e H. Puschmann, *J. Appl. Cryst, 2***009,** *42*, 339–341.

R. W. W. Hooft, L. H. Straver, e A. L. Spek, *J. Appl. Cryst, 2***008**, *41*, 96–103.

H. D. Flack, *Acta Cryst, 1***983**, *A39*, 867–881.

Tabela E. Dados de cristal e refinamento de estrutura, por exemplo, 13, Forma Sólida 1.

Fórmula empírica	$C_{23}H_{32}F_3N_5O_4$	
Peso da fórmula	499,53	
Temperatura	296(2) K	
Comprimento de onda		1,54178 Å
Sistema de cristal	Ortorrômbico	
Grupo de espaço	$P2_12_12_1$	
Dimensões de célula unitária		a = 9,6836(2) Å α = 90°
	b = 15,0522(4) Å	β = 90°
	c = 18,0272(5) Å	γ = 90°
Volume	2627,64(11) Å^3	
Z	4	
Densidade (calculada)		1,263 Mg/m^3
Coeficiente de absorção		0,862 mm^{-1}
F(000)	1056	
Tamanho de cristal	0,300 x 0,280 x 0,260 mm^3	
Faixa Theta para coleta de dados		3,826 a 80,042°
Faixas de índice	$-12<=h<=12$, $-18<=k<=19$, $-22<=l<=23$	
Reflexões coletadas	79731	
Reflexões independentes		5628 [R_{int} = 0,0294]
Completude para theta = 67,679°		99,3%
Correção de absorção		Empírica
Método de refinamento		Mínimos quadrados de matriz completa em F^2
Dados / restrições / parâmetros		5628 / 9 / 358
Adequação de ajuste em F^2		1,040
Índices R finais [$I>2\sigma(I)$]		$R1$ = 0,0326, $wR2$ = 0,0906
Índices R (todos os dados)		$R1$ = 0,0346, $wR2$ = 0,0928
Parâmetros de strutura absoluta		−0,01(3)
Coeficiente de extinção		n/a
Maior diferença entre máximo e mínimo		0,112 e −0,121 e.Å^{-3}

Tabela F. Coordenadas atômicas (x 10^4) e parâmetros de deslocamento isotrópicos equivalentes (Å^2 x 10^3), por exemplo, 13, Forma Sólida 1. U(eq) é definido como um terço do traço do tensor

U^{ij} ortogonalizado.

	x	y	z	U(eq)
F(1)	4585(8)	3891(5)	8183(8)	174(4)
F(2)	2984(6)	4623(4)	8601(2)	135(2)
F(3)	2988(7)	4449(5)	7471(2)	133(3)
F(1A)	2622(7)	4494(8)	8158(16)	237(10)
F(2A)	4140(20)	3994(5)	7406(4)	167(6)
F(3A)	4404(15)	3963(8)	8488(5)	127(5)
N(1)	5507(2)	5598(1)	8478(1)	54(1)
N(2)	8733(1)	6526(1)	8104(1)	49(1)
N(3)	7304(1)	6456(1)	6213(1)	44(1)
N(4)	9229(2)	5659(2)	4815(1)	99(1)
N(5)	2159(2)	6087(2)	5207(1)	76(1)
O(1)	4297(2)	5900(1)	7426(1)	84(1)
O(2)	8176(2)	5753(1)	9126(1)	70(1)
O(3)	7711(2)	5377(1)	7059(1)	70(1)
O(4)	3393(2)	7171(1)	4635(1)	86(1)
C(1)	3848(3)	4543(2)	8022(2)	93(1)
C(2)	4597(2)	5424(2)	7941(1)	63(1)
C(3)	6284(2)	6425(1)	8485(1)	51(1)
C(4)	5739(3)	7084(2)	9082(1)	69(1)
C(5)	6747(4)	7872(2)	9133(2)	98(1)
C(6)	5652(4)	6670(2)	9851(1)	94(1)
C(7)	4309(3)	7402(3)	8847(2)	110(1)
C(8)	7812(2)	6195(1)	8592(1)	50(1)
C(9)	10204(2)	6319(2)	8211(1)	65(1)
C(10)	10931(2)	6770(2)	7575(1)	68(1)
C(11)	10769(2)	7754(2)	7454(1)	70(1)
C(12)	11879(3)	8175(2)	6970(2)	101(1)
C(13)	10220(3)	8359(2)	8049(1)	85(1)
C(14)	9842(2)	7109(1)	7047(1)	58(1)
C(15)	8435(2)	6868(1)	7361(1)	45(1)
C(16)	7781(2)	6149(1)	6870(1)	44(1)
C(17)	6994(2)	5848(1)	5610(1)	47(1)
C(18)	8256(2)	5732(2)	5157(1)	67(1)
C(19)	5822(2)	6180(1)	5115(1)	47(1)
C(20)	4454(2)	6159(1)	5519(1)	44(1)
C(21)	3297(2)	6544(1)	5059(1)	56(1)
C(22)	2355(2)	5356(2)	5718(2)	82(1)
C(23)	3911(2)	5237(1)	5704(1)	63(1)

Tabela G. Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°], por exemplo, **13**, **Forma Sólida 1**.

F(1)-C(1)	1,248(7)
F(2)-C(1)	1,342(5)
F(3)-C(1)	1,305(4)
F(1A)-C(1)	1,215(9)
F(2A)-C(1)	1,414(8)
F(3A)-C(1)	1,325(11)

N(1)-C(2)	1,335(2)
N(1)-C(3)	1,455(2)
N(1)-H(1X)	0,906(18)
N(2)-C(8)	1,348(2)
N(2)-C(15)	1,4631(19)
N(2)-C(9)	1,471(2)
N(3)-C(16)	1,3527(19)
N(3)-C(17)	1,452(2)
N(3)-H(3X)	0,944(17)
N(4)-C(18)	1,132(3)
N(5)-C(21)	1,326(3)
N(5)-C(22)	1,447(3)
N(5)-H(5X)	0,91(2)
O(1)-C(2)	1,209(2)
O(2)-C(8)	1,222(2)
O(3)-C(16)	1,214(2)
O(4)-C(21)	1,218(2)
C(1)-C(2)	1,518(4)
C(3)-C(8)	1,531(2)
C(3)-C(4)	1,554(3)
C(3)-H(3)	0,9800
C(4)-C(7)	1,525(4)
C(4)-C(6)	1,523(3)
C(4)-C(5)	1,540(4)
C(5)-H(5A)	0,9600
C(5)-H(5B)	0,9600
C(5)-H(5C)	0,9600
C(6)-H(6A)	0,9600
C(6)-H(6B)	0,9600
C(6)-H(6C)	0,9600
C(7)-H(7A)	0,9600
C(7)-H(7B)	0,9600
C(7)-H(7C)	0,9600
C(9)-C(10)	1,506(3)
C(9)-H(9A)	0,9700
C(9)-H(9B)	0,9700
C(10)-C(11)	1,505(3)
C(10)-C(14)	1,510(3)
C(10)-H(10)	0,9800
C(11)-C(13)	1,505(4)
C(11)-C(14)	1,511(3)
C(11)-C(12)	1,522(3)
C(12)-H(12A)	0,9600
C(12)-H(12B)	0,9600
C(12)-H(12C)	0,9600
C(13)-H(13A)	0,9600
C(13)-H(13B)	0,9600
C(13)-H(13C)	0,9600
C(14)-C(15)	1,520(2)
C(14)-H(14)	0,9800
C(15)-C(16)	1,535(2)
C(15)-H(15)	0,9800
C(17)-C(18)	1,480(2)
C(17)-C(19)	1,528(2)
C(17)-H(17)	0,9800
C(19)-C(20)	1,512(2)
C(19)-H(19A)	0,9700

C(19)-H(19B)	0,9700
C(20)-C(21)	1,510(2)
C(20)-C(23)	1,521(2)
C(20)-H(20)	0,9800
C(22)-C(23)	1,518(3)
C(22)-H(22A)	0,9700
C(22)-H(22B)	0,9700
C(23)-H(23A)	0,9700
C(23)-H(23B)	0,9700

C(2)-N(1)-C(3)	121,10(16)
C(2)-N(1)-H(1X)	120,7(15)
C(3)-N(1)-H(1X)	117,9(15)
C(8)-N(2)-C(15)	126,62(13)
C(8)-N(2)-C(9)	118,51(14)
C(15)-N(2)-C(9)	112,66(14)
C(16)-N(3)-C(17)	120,65(13)
C(16)-N(3)-H(3X)	122,1(13)
C(17)-N(3)-H(3X)	112,1(12)
C(21)-N(5)-C(22)	114,42(16)
C(21)-N(5)-H(5X)	126,1(19)
C(22)-N(5)-H(5X)	119,3(19)
F(1)-C(1)-F(3)	117,2(6)
F(1A)-C(1)-F(3A)	103,3(11)
F(1)-C(1)-F(2)	104,3(6)
F(3)-C(1)-F(2)	101,7(4)
F(1A)-C(1)-F(2A)	108,6(10)
F(3A)-C(1)-F(2A)	91,8(7)
F(1A)-C(1)-C(2)	122,6(7)
F(1)-C(1)-C(2)	115,8(4)
F(3)-C(1)-C(2)	109,1(3)
F(3A)-C(1)-C(2)	116,3(6)
F(2)-C(1)-C(2)	107,2(3)
F(2A)-C(1)-C(2)	109,8(5)
O(1)-C(2)-N(1)	126,8(2)
O(1)-C(2)-C(1)	118,5(2)
N(1)-C(2)-C(1)	114,65(19)
N(1)-C(3)-C(8)	107,86(14)
N(1)-C(3)-C(4)	112,12(15)
C(8)-C(3)-C(4)	112,72(16)
N(1)-C(3)-H(3)	108,0
C(8)-C(3)-H(3)	108,0
C(4)-C(3)-H(3)	108,0
C(7)-C(4)-C(6)	109,3(2)
C(7)-C(4)-C(5)	110,5(2)
C(6)-C(4)-C(5)	107,2(2)
C(7)-C(4)-C(3)	108,5(2)
C(6)-C(4)-C(3)	112,81(19)
C(5)-C(4)-C(3)	108,52(19)
C(4)-C(5)-H(5A)	109,5
C(4)-C(5)-H(5B)	109,5
H(5A)-C(5)-H(5B)	109,5
C(4)-C(5)-H(5C)	109,5
H(5A)-C(5)-H(5C)	109,5
H(5B)-C(5)-H(5C)	109,5
C(4)-C(6)-H(6A)	109,5
C(4)-C(6)-H(6B)	109,5

H(6A)-C(6)-H(6B)	109,5
C(4)-C(6)-H(6C)	109,5
H(6A)-C(6)-H(6C)	109,5
H(6B)-C(6)-H(6C)	109,5
C(4)-C(7)-H(7A)	109,5
C(4)-C(7)-H(7B)	109,5
H(7A)-C(7)-H(7B)	109,5
C(4)-C(7)-H(7C)	109,5
H(7A)-C(7)-H(7C)	109,5
H(7B)-C(7)-H(7C)	109,5
O(2)-C(8)-N(2)	121,60(16)
O(2)-C(8)-C(3)	120,04(16)
N(2)-C(8)-C(3)	118,28(13)
N(2)-C(9)-C(10)	104,93(15)
N(2)-C(9)-H(9A)	110,8
C(10)-C(9)-H(9A)	110,8
N(2)-C(9)-H(9B)	110,8
C(10)-C(9)-H(9B)	110,8
H(9A)-C(9)-H(9B)	108,8
C(11)-C(10)-C(9)	120,3(2)
C(11)-C(10)-C(14)	60,18(13)
C(9)-C(10)-C(14)	107,82(15)
C(11)-C(10)-H(10)	118,0
C(9)-C(10)-H(10)	118,0
C(14)-C(10)-H(10)	118,0
C(10)-C(11)-C(13)	121,92(19)
C(10)-C(11)-C(14)	60,07(14)
C(13)-C(11)-C(14)	121,66(19)
C(10)-C(11)-C(12)	114,8(2)
C(13)-C(11)-C(12)	113,9(2)
C(14)-C(11)-C(12)	114,14(18)
C(11)-C(12)-H(12A)	109,5
C(11)-C(12)-H(12B)	109,5
H(12A)-C(12)-H(12B)	109,5
C(11)-C(12)-H(12C)	109,5
H(12A)-C(12)-H(12C)	109,5
H(12B)-C(12)-H(12C)	109,5
C(11)-C(13)-H(13A)	109,5
C(11)-C(13)-H(13B)	109,5
H(13A)-C(13)-H(13B)	109,5
C(11)-C(13)-H(13C)	109,5
H(13A)-C(13)-H(13C)	109,5
H(13B)-C(13)-H(13C)	109,5
C(10)-C(14)-C(11)	59,75(14)
C(10)-C(14)-C(15)	108,04(15)
C(11)-C(14)-C(15)	120,32(16)
C(10)-C(14)-H(14)	118,0
C(11)-C(14)-H(14)	118,0
C(15)-C(14)-H(14)	118,0
N(2)-C(15)-C(14)	104,39(13)
N(2)-C(15)-C(16)	111,18(13)
C(14)-C(15)-C(16)	108,87(13)
N(2)-C(15)-H(15)	110,7
C(14)-C(15)-H(15)	110,7
C(16)-C(15)-H(15)	110,7
O(3)-C(16)-N(3)	123,70(15)
O(3)-C(16)-C(15)	122,40(14)

N(3)-C(16)-C(15)	113,89(13)	
N(3)-C(17)-C(18)	108,50(13)	
N(3)-C(17)-C(19)	112,62(13)	
C(18)-C(17)-C(19)	109,24(14)	
N(3)-C(17)-H(17)	108,8	
C(18)-C(17)-H(17)	108,8	
C(19)-C(17)-H(17)	108,8	
N(4)-C(18)-C(17)	178,6(2)	
C(20)-C(19)-C(17)	111,27(13)	
C(20)-C(19)-H(19A)	109,4	
C(17)-C(19)-H(19A)	109,4	
C(20)-C(19)-H(19B)	109,4	
C(17)-C(19)-H(19B)	109,4	
H(19A)-C(19)-H(19B)		108,0
C(21)-C(20)-C(19)	112,17(13)	
C(21)-C(20)-C(23)	102,32(14)	
C(19)-C(20)-C(23)	115,26(15)	
C(21)-C(20)-H(20)	108,9	
C(19)-C(20)-H(20)	108,9	
C(23)-C(20)-H(20)	108,9	
O(4)-C(21)-N(5)	126,30(18)	
O(4)-C(21)-C(20)	125,79(17)	
N(5)-C(21)-C(20)	107,91(15)	
N(5)-C(22)-C(23)	102,06(17)	
N(5)-C(22)-H(22A)	111,4	
C(23)-C(22)-H(22A)	111,4	
N(5)-C(22)-H(22B)	111,4	
C(23)-C(22)-H(22B)	111,4	
H(22A)-C(22)-H(22B)		109,2
C(22)-C(23)-C(20)	103,82(18)	
C(22)-C(23)-H(23A)	111,0	
C(20)-C(23)-H(23A)	111,0	
C(22)-C(23)-H(23B)	111,0	
C(20)-C(23)-H(23B)	111,0	
H(23A)-C(23)-H(23B)		109,0

Transformações de simetria usadas para gerar átomos equivalentes.

Tabela H. Parâmetros de deslocamento anisotrópicos (Å² x 10³), por exemplo, 13, Forma Sólida 1. O exponente de fator de deslocamento anisotrópico toma a forma: $-2\pi^2[h^2 a^{*2}U^{11} + ... + 2 h k a^* b^* U^{12}]$.

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
F(1)	105(3)	87(3)	329(14)	-12(6)	-36(6)	-6(2)
F(2)	113(4)	185(4)	107(3)	29(2)	25(2)	-68(3)
F(3)	138(4)	170(5)	91(2)	18(3)	-44(2)	-92(4)
F(1A)	55(3)	183(9)	470(30)	64(16)	-24(9)	-39(4)
F(2A)	317(18)	99(4)	86(4)	-28(3)	-12(6)	-34(7)
F(3A)	185(11)	94(6)	103(4)	17(3)	-12(4)	-63(6)
N(1)	48(1)	70(1)	44(1)	10(1)	-3(1)	-5(1)

N(2)	42(1)	64(1)	42(1)	7(1)	-7(1)	0(1)
N(3)	45(1)	45(1)	42(1)	2(1)	-6(1)	-4(1)
N(4)	46(1)	140(2)	110(2)	-65(2)	7(1)	-2(1)
N(5)	40(1)	105(1)	84(1)	12(1)	-14(1)	-6(1)
O(1)	75(1)	118(1)	59(1)	14(1)	-21(1)	-4(1)
O(2)	60(1)	92(1)	58(1)	32(1)	-8(1)	1(1)
O(3)	92(1)	51(1)	67(1)	12(1)	-19(1)	-3(1)
O(4)	76(1)	79(1)	102(1)	36(1)	-15(1)	14(1)
C(1)	86(2)	113(2)	79(2)	7(2)	-14(1)	-34(2)
C(2)	51(1)	90(1)	48(1)	1(1)	-3(1)	-4(1)
C(3)	47(1)	62(1)	43(1)	11(1)	0(1)	1(1)
C(4)	70(1)	70(1)	67(1)	-2(1)	7(1)	9(1)
C(5)	111(2)	67(1)	117(2)	-14(1)	17(2)	0(1)
C(6)	117(2)	108(2)	57(1)	-11(1)	18(1)	2(2)
C(7)	81(2)	138(3)	111(2)	-8(2)	10(2)	46(2)
C(8)	49(1)	58(1)	42(1)	7(1)	-6(1)	0(1)
C(9)	44(1)	88(1)	65(1)	16(1)	-11(1)	4(1)
C(10)	41(1)	99(2)	63(1)	5(1)	-4(1)	-3(1)
C(11)	57(1)	95(1)	56(1)	11(1)	-11(1)	-27(1)
C(12)	74(2)	150(3)	80(2)	23(2)	-9(1)	-55(2)
C(13)	93(2)	91(2)	72(1)	-3(1)	-13(1)	-32(1)
C(14)	47(1)	84(1)	44(1)	3(1)	-2(1)	-14(1)
C(15)	43(1)	54(1)	39(1)	5(1)	-4(1)	-3(1)
C(16)	41(1)	48(1)	44(1)	4(1)	-3(1)	1(1)
C(17)	39(1)	52(1)	51(1)	-5(1)	-6(1)	-2(1)
C(18)	42(1)	85(1)	73(1)	-33(1)	-9(1)	0(1)
C(19)	41(1)	58(1)	41(1)	1(1)	-4(1)	-5(1)
C(20)	40(1)	52(1)	41(1)	1(1)	-6(1)	-4(1)
C(21)	46(1)	62(1)	58(1)	4(1)	-9(1)	6(1)
C(22)	58(1)	103(2)	84(1)	14(1)	0(1)	-28(1)
C(23)	60(1)	64(1)	66(1)	19(1)	-4(1)	-12(1)

[278] Análise de RMN de estado sólido do composto de Exemplo 13, Formas 1 e 4 foi conduzida sobre uma sonda CPMAS posicionada em um espectrômetro de RMN Bruker-BioSpinAvance III 500 MHz (frequência de ^{1}H). Uma taxa de rotação de ângulo mágico de 15,0 kHz foi usada. Espectros da Forma 1 foram coletados em temperatura ambiente (temperatura não controlada) e espectros da Forma 4 foram coletados a 15˚C.

[279] Espectros ^{13}C ssNMR foram coletados usando um experimento de rotação de ângulo mágico de polarização cruzada desacoplado de prótons (CPMAS). Um campo de desacoplamento de próton modulado em fase de 80-100 kHz foi aplicado durante a aquisição espectral. O tempo de contato de polarização cruzada foi definido para 2 ms e o atraso de reciclagem para 3,5 segundos para

Forma 1 e Forma 4. O número de varreduras foi ajustado para obter uma relação sinal / ruído adequada. A escala de desvio químico ^{13}C foi referenciada usando um experimento ^{13}C CPMAS em um padrão externo de adamantano cristalino, configurando sua ressonância de campo superior para 29,5 ppm.

[280] Os espectros de ^{19}F ssNMR foram coletados usando um experimento de rotação de ângulo mágico desacoplado de prótons (MAS). Um campo de desacoplamento de próton modulado em fase de 80-100 kHz foi aplicado durante a aquisição espectral. Os espectros foram coletados com um retardo de reciclagem de 6 segundos para a Forma 1 e 5,25 segundos para a Forma 4. O número de varreduras foi ajustado para obter uma relação sinal / ruído adequada. A escala de desvio químico ^{19}F foi referenciada usando um experimento ^{19}F MAS em um padrão externo de ácido trifluoroacético (50% / 50% v/v em H_2O), definindo sua ressonância para -76,54 ppm.

[281] A coleta automática de pico foi realizada usando o *software* Bruker-BioSpinTopSpin versão 3.6. Assim, um valor limite de 4% de intensidade relativa foi usado para a seleção de pico preliminar. A saída da seleção automática de pico foi visualmente checada para garantir a validade e os ajustes foram preparados manualmente, se necessário. Embora os valores de pico de RMN de estado sólido específicos sejam relatados neste documento, existe uma faixa para esses valores de pico devido a diferenças nos instrumentos, amostras e preparação da amostra. Isto é uma prática comum na técnica da RMN de estado sólido devido à variação inerente às posições de pico. Uma variabilidade típica para um valor de eixo x de desvio químico ^{13}C é da ordem de mais ou menos 0,2 ppm, a menos que de outro modo estabelecido, para um sólido cristalino. A variabilidade para o valor de eixo x de desvio químico ^{19}F é da ordem de mais ou menos 0,1 ppm. As alturas dos picos de RMN de estado sólido aqui relatadas são intensidades relativas. As

intensidades de RMN de estado sólido podem variar dependendo da configuração real dos parâmetros experimentais e da história térmica da amostra.

[282] RMN de estado sólido ^{13}C de exemplo 13, Forma 1 foi obtida como descrito acima e a seguinte lista de picos de exemplo 13, Forma 1 foi determinada. A variabilidade para os valores de desvio químico ^{13}C é ± 0,2 ppm, a menos que de outro modo especificado.

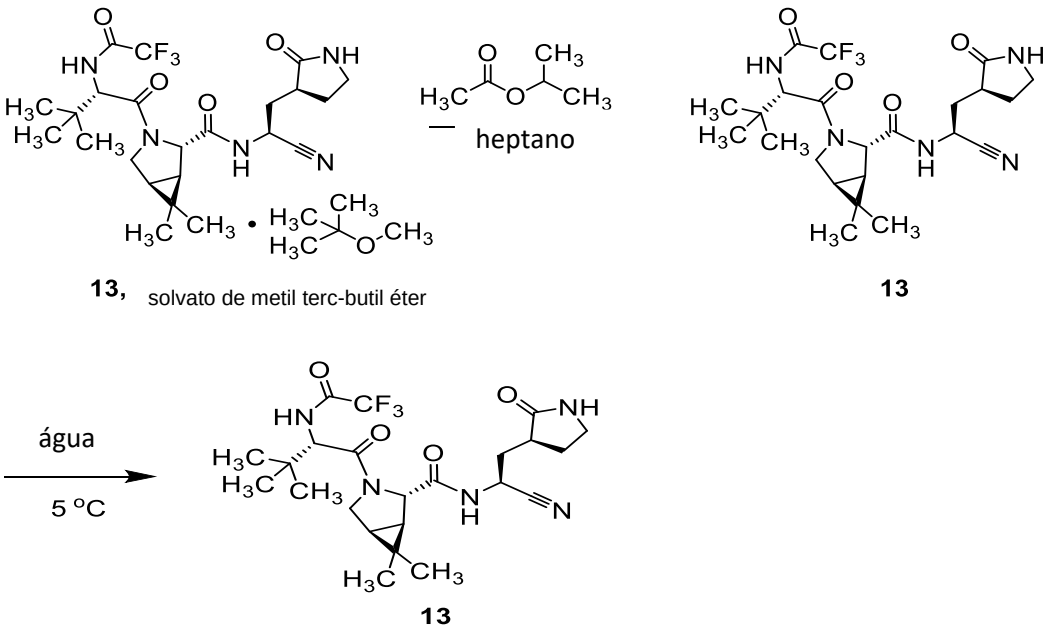
Desvio químico ^{13}C (ppm)	Intensidade Relativa (%)	Desvio químico ^{13}C (ppm)	Intensidade Relativa (%)	Desvio químico ^{13}C (ppm)	Intensidade Relativa (%)
178,9	24	62,7	24	33,0 ± 0,1	35
172,3	21	58,6	27	31,0 ± 0,1	31
172,1	25	47,2	26	27,9 ± 0,1	100
169,6	21	40,3	28	26,3	58
156,7	14	39,4	24	26,0	41
123,5	10	39,0	31	20,8 ± 0,1	49
122,6 ± 0,1	6	37,8 ± 0,1	48	13,0 ± 0,1	47
118,5	4	37,4 ± 0,1	41		
116,1	4	34,6 ± 0,1	33		

[283] A RMN de estado sólido ^{19}F do composto de Exemplo 13, Forma 1 foi obtida e o pico de RMN de estado sólido ^{19}F em um desvio químico de -73,3 ±0,1 ppm foi determinado.

[284] Picos característicos para o composto de Exemplo 13, Forma 1 são o pico de ^{19}F com um desvio químico a -73,3 ±0,1 ppm em combinação com os picos de ^{13}C com desvios químicos a 31,0 ±0,1 ppm, 27,9 ±0,1ppm e 178,9 ±0,2 ppm.

Recristalização alternada de Exemplo 13; Geração de Forma Sólida 4

(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**13**), Forma Sólida 4



13, solvato de metil terc-butil éter

13

13

Etapa 1. recristalização de (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**13**) de propan-2-il acetato e heptano.

[285] Uma mistura de propan-2-il acetato (50 mL) e heptano (50 mL) foi adicionada a **13, solvato de éter metil terc-butílico**, Forma Sólida 2 (de segunda síntese altenada de exemplo 13, solvato de éter metil terc-butílico; 10,02 g, 17,0 mmol) e a mistura foi agitada a 20 °C e 3500 rpm durante a noite. Heptano (50 mL) foi em seguida lentamente adicionado, e a agitação foi continuada durante 30 minutos, sobre que a mistura foi resfriada para 10°C durante 30 minutos. Após agitar durante mais 2 horas, a suspensão foi filtrada; a massa filtrante foi lavada com uma mistura de propan-2-il acetato (4 mL) e heptano (16 mL) e subsequentemente secada a 55°C sob vácuo para fornecer (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**13**) como um sólido cristalino. Uma porção deste material foi usada na seguinte recristalização. Produção: 7,74 g, 15,5 mmol, 91%.

Etapa 2. recristalização de (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**13**) de água.

[286] Uma suspensão de **13** (da etapa anterior; 1,0 g, 2,0 mmol) em água (12 mL) foi agitada a 5°C durante 21 dias, sobre que o sólido foi coletado por meio de filtração. Isto foi em seguida secado sob vácuo durante 10 minutos e secado ao ar em uma camada fina sobre papel durante 20 minutos, fornecendo (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**13**) como um sólido cristalino branco. O padrão de difração de raio X em pó para este material, designado como Forma Sólida 4, é fornecido na Figura 6; picos característicos são listados na Tabela J. Produção: 755 mg, 1,51 mmol, 76%. O método de coleta dos dados de difração de raio X em pó é descrito na Síntese Alternada de Exemplo 13, solvato de éter metil terc-butílico, Etapa 8.

Tabela J. Picos de difração de raio X em pó selecionados para 13, Forma Sólida 4

Ângulo (°2-theta) +/- 0,2° 2-Theta	Intensidade Relativa (%)	Ângulo (°2-theta) +/- 0,2° 2-Theta	Intensidade Relativa (%)	Ângulo (°2-theta) +/- 0,2° 2-Theta	Intensidade Relativa (%)
7,6	15	20,4	43	30,6	3
9,8	14	20,7	44	30,8	5
10,8	7	21,1	42	31,3	3
11,2	4	21,6	9	31,8	6
11,4	4	21,8	16	32,5	6
11,4	8	22,3	53	32,8	4
11,7	5	23,1	14	33,2	4
12,0	6	23,4	11	34,4	9
12,3	82	24,2	9	35,5	12
12,7	61	24,9	12	35,6	7
13,7	4	25,2	8	35,6	7
14,9	3	26,1	4	36,0	3
15,1	5	27,0	5	36,4	3

15,9	100	27,2	15	37,1	6
17,5	47	28,1	17	38,7	3
18,0	5	28,9	4	39,4	3
18,2	57	29,4	9	39,5	3
18,5	21	29,5	4	39,8	4
18,8	37	29,8	5		
20,0	12	30,0	21		

Determinação estrutural de raio X de cristal único de exemplo 13, Forma Sólida 4

[287] Uma amostra de exemplo 13 foi submetida à cristalização por meio de difusão em temperatura ambiente, usando acetato de etila e pentano; um dos cristais resultantes foi usado para determinação estrutural de raio X de cristal único. Um diagrama ORTEP dos dados de cristal único é mostrado na Figura 7. O *software* Mercury foi usado para calcular o padrão em pó da estrutura de cristal resolvida; comparação com o padrão de difração de recristalização alternada de exemplo 13; Geração de Forma Sólida 4 identificou este material como sendo Forma Sólida 4 (veja Figura 8). Picos característicos para estes dados calculados são fornecidos na Tabela K.

Tabela K. Dados de Padrão em Pó para 13, Forma Sólida 1 calculados de determinação estrutural de raio X de cristal único de exemplo 13, Forma Sólida 4

Ângulo (°2-theta) +/- 0,2° 2-Theta	Intensidade Relativa (%)	Ângulo (°2-theta) +/- 0,2° 2-Theta	Intensidade Relativa (%)	Ângulo (°2-theta) +/- 0,2° 2-Theta	Intensidade Relativa (%)
7,6	22	20,1	6	29,9	3
9,7	19	20,4	40	30,0	13
10,8	10	20,7	31	30,7	3
11,2	4	21,1	32	30,9	3
11,3	7	21,6	8	31,3	3
11,7	6	21,8	12	31,9	3
12,2	100	22,3	35	32,6	4
12,6	49	22,5	3	33,2	5
13,7	4	23,1	13	34,5	7

14,9	3	23,5	7	35,5	6
15,1	4	24,2	8	35,8	6
15,7	14	24,8	6	37,2	3
15,9	82	24,9	8	39,9	3
17,5	35	25,2	7		
18,2	54	26,2	4		
18,5	14	27,0	4		
18,7	31	27,2	7		
19,9	3	28,1	11		

Análise de raio x de cristal único

[288] Coleta de dados foi realizada em um difractômetro Bruker D8 Venture a −100 °C. Coleta de dados consistiu em varreduras omega e phi.

[289] A estrutura foi resolvida por faseamento intrínseco usando pacote de *software* SHELX no grupo espacial da classe ortorrômbica $P2_12_12_1$. A estrutura foi subsequentemente refinada pelo método dos mínimos quadrados de matriz completa. Todos os átomos não-hidrogênio foram encontrados e refinados usando parâmetros de deslocamento anisotrópicos.

[290] Os átomos de hidrogênio localizados no nitrogênio foram encontrados no mapa de diferença de Fourier e refinados com distâncias restringidas. Os átomos de hidrogênio restantes foram colocados em posições calculadas e foram deixados andar sobre seus átomos de veículo. O refinamento final incluiu parâmetros de deslocamento isotrópicos para todos os átomos de hidrogênio.

[291] Análise da estrutura absoluta usando métodos de probabilidade (Hooft, 2008) foi realizada usando PLATON (Spek). A estereoquímica absoluta não foi determinada, devido a valores fora de especificação de parâmetros Hooft / Parsons / Flack e desvios padrão.

[292] O índice R final foi 6,3%. Uma diferença final de Fourier não revelou densidade de elétrons perdida ou mal posicionada.

Cristal pertinente, coleta de dados, e informação de refinamento são

sumarizados na Tabela L. Coordenadas atômicas, comprimentos de ligação, ângulos de ligação e parâmetros de deslocamento são listados nas Tabelas M – P.

Software e Referências

SHELXTL, Versão 5.1, Bruker AXS, 1997.

PLATON, A. L. Spek, *J. Appl. Cryst, 2***003**, *36*, 7-13.

MERCURY, C. F. Macrae, P. R. Edington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Tailor, M. Towler, e J. van de Streek, *J. Appl. Cryst, 2***006,** *39*, 453-457.

OLEX2, O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, e H. Puschmann, *J. Appl. Cryst, 2***009,** *42*, 339-341.

R. W. W. Hooft, L. H. Straver, e A. L. Spek, *J. Appl. Cryst, 2***008**, *41*, 96-103.

H. D. Flack, *Acta Cryst, 1***983**, *A39*, 867-881.

Tabela L. Dados de cristal e refinamento de estrutura, por exemplo, 13, Forma Sólida 4.

Fórmula empírica	$C_{23}H_{32}F_3N_5O_4$		
Peso da fórmula	499,53		
Temperatura	173(2) K		
Comprimento de onda		1,54178 Å	
Sistema de cristal	Ortorrômbico		
Grupo de espaço	$P2_12_12_1$		
Dimensões de célula unitária		a = 9,2114(9) Å	α = 90°
	b = 15,1607(16) Å	β = 90°	
	c = 18,191(2) Å	γ = 90°	
Volume	2540,5(5) Å^3		
Z	4		
Densidade (calculada)		1,306 Mg/m^3	
Coeficiente de absorção		0,892 mm^{-1}	
F(000)	1056		
Tamanho de cristal	0,100 x 0,060 x 0,040 mm^3		
Faixa Theta para coleta de dados		3,795 a 54,284°	
Faixas de índice	$-9<=h<=9$, $-15<=k<=15$, $-18<=l<=18$		
Reflexões coletadas	15896		
Reflexões Independentes		3070 [R_{int} = 0,1260]	
Completude para theta = 54,284°		99,1%	
Correção de absorção		Empírica	
Método de refinamento		Mínimos quadrados de matriz completa em F^2	
Dados / restrições / parâmetros		3070 / 9 / 349	
Adequação de ajuste em F^2		1,067	
Índices R finais [$I>2\sigma(I)$]		$R1$ = 0,0625, $wR2$ = 0,1515	
Índices R (todos os dados)		$R1$ = 0,0696, $wR2$ = 0,1578	

Parâmetros de estrutura absoluta	0,14(14)
Coeficiente de extinção	n/a
Maior diferença entre máximo e mínimo	0,280 e −0,220 e.Å^{-3}

Tabela M. Coordenadas atômicas (x 10^4) e parâmetros de deslocamento isotrópicos equivalentes (Å^2 x 10^3), por exemplo, 13, Forma Sólida 4. U(eq) é definido como um terço do traço do tensor U^{ij} ortogonalizado.

	x	y	z	U(eq)
F(1)	4306(16)	6041(7)	2387(4)	174(5)
F(2)	2770(10)	5589(8)	1525(8)	181(5)
F(3)	4932(11)	6015(5)	1280(6)	114(3)
O(1)	4026(8)	4159(6)	2397(4)	80(2)
C(1)	4115(14)	5581(8)	1775(8)	105(3)
C(2)	4561(14)	4555(7)	1871(9)	65(3)
F(1A)	3230(70)	5710(30)	2210(20)	174(5)
F(2A)	3400(40)	5940(30)	1470(40)	181(5)
F(3A)	4940(60)	6060(30)	1660(30)	114(3)
O(1A)	4410(40)	4580(20)	2430(20)	80(2)
C(1A)	4210(70)	5320(30)	1790(40)	105(3)
C(2A)	4840(70)	4850(40)	1940(40)	65(3)
N(1)	5533(5)	4303(3)	1395(2)	57(1)
N(2)	8573(4)	3139(3)	1925(2)	53(1)
N(3)	6772(4)	3489(3)	3714(2)	51(1)
N(4)	8394(7)	4673(5)	5053(4)	103(2)
N(5)	1220(5)	3638(4)	4615(3)	80(2)
O(2)	8305(4)	3783(3)	826(2)	76(1)
O(3)	7583(4)	4429(3)	2845(2)	70(1)
O(4)	2759(5)	2668(3)	5176(3)	84(1)
C(3)	6097(5)	3407(4)	1448(3)	55(1)
C(4)	5356(6)	2775(4)	886(4)	66(2)
C(5)	3799(7)	2611(6)	1123(5)	100(2)
C(6)	5336(8)	3163(5)	106(3)	80(2)
C(7)	6176(8)	1903(5)	876(5)	94(2)
C(8)	7747(6)	3468(3)	1378(3)	55(1)
C(9)	10166(5)	3230(5)	1885(3)	68(2)
C(10)	10729(6)	2754(5)	2548(4)	73(2)
C(11)	10341(7)	1816(5)	2669(3)	73(2)
C(12)	9762(8)	1239(5)	2060(4)	89(2)
C(13)	11307(8)	1311(5)	3196(4)	96(2)
C(14)	9439(6)	2528(4)	3023(3)	62(2)
C(15)	8090(5)	2884(4)	2660(3)	51(1)
C(16)	7471(5)	3677(3)	3070(3)	49(1)
C(17)	6277(6)	4180(4)	4192(3)	61(2)
C(18)	7465(7)	4485(4)	4670(4)	78(2)
C(19)	5031(6)	3887(4)	4683(3)	62(2)
C(20)	3625(6)	3736(4)	4274(3)	59(2)
C(21)	2506(6)	3278(4)	4745(3)	61(1)
C(22)	1247(7)	4355(5)	4095(4)	80(2)
C(23)	2822(6)	4572(4)	4041(4)	71(2)

Tabela N. Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°], por exemplo, **13, Forma Sólida 4**.

F(1)-C(1)	1,326(15)
F(2)-C(1)	1,320(15)
F(3)-C(1)	1,345(14)
O(1)-C(2)	1,233(18)
C(1)-C(2)	1,618(18)
C(2)-N(1)	1,303(15)
F(1A)-C(1A)	1,33(3)
F(1A)-F(2A)	1,40(7)
F(2A)-C(1A)	1,33(3)
F(2A)-F(3A)	1,47(7)
F(3A)-C(1A)	1,34(3)
F(3A)-C(2A)	1,90(8)
O(1A)-C(2A)	1,05(8)
O(1A)-C(1A)	1,62(7)
C(1A)-C(2A)	0,95(8)
C(2A)-N(1)	1,45(6)
N(1)-C(3)	1,458(7)
N(1)-H(1X)	0,98(3)
N(2)-C(8)	1,348(7)
N(2)-C(15)	1,462(7)
N(2)-C(9)	1,476(7)
N(3)-C(16)	1,368(7)
N(3)-C(17)	1,436(7)
N(3)-H(3X)	0,98(3)
N(4)-C(18)	1,140(9)
N(5)-C(21)	1,326(8)
N(5)-C(22)	1,441(9)
N(5)-H(5X)	0,99(3)
O(2)-C(8)	1,225(7)
O(3)-C(16)	1,215(6)
O(4)-C(21)	1,236(7)
C(3)-C(8)	1,528(7)
C(3)-C(4)	1,559(8)
C(3)-H(3)	1,0000
C(4)-C(5)	1,518(9)
C(4)-C(7)	1,522(9)
C(4)-C(6)	1,537(9)
C(5)-H(5A)	0,9800
C(5)-H(5B)	0,9800
C(5)-H(5C)	0,9800
C(6)-H(6A)	0,9800
C(6)-H(6B)	0,9800
C(6)-H(6C)	0,9800
C(7)-H(7A)	0,9800
C(7)-H(7B)	0,9800
C(7)-H(7C)	0,9800
C(9)-C(10)	1,497(9)
C(9)-H(9A)	0,9900
C(9)-H(9B)	0,9900
C(10)-C(11)	1,483(10)
C(10)-C(14)	1,509(8)

C(10)-H(10)	1,0000
C(11)-C(14)	1,507(8)
C(11)-C(12)	1,509(9)
C(11)-C(13)	1,516(10)
C(12)-H(12A)	0,9800
C(12)-H(12B)	0,9800
C(12)-H(12C)	0,9800
C(13)-H(13A)	0,9800
C(13)-H(13B)	0,9800
C(13)-H(13C)	0,9800
C(14)-C(15)	1,506(7)
C(14)-H(14)	1,0000
C(15)-C(16)	1,525(7)
C(15)-H(15)	1,0000
C(17)-C(18)	1,472(10)
C(17)-C(19)	1,521(8)
C(17)-H(17)	1,0000
C(19)-C(20)	1,511(8)
C(19)-H(19A)	0,9900
C(19)-H(19B)	0,9900
C(20)-C(21)	1,509(8)
C(20)-C(23)	1,528(8)
C(20)-H(20)	1,0000
C(22)-C(23)	1,491(9)
C(22)-H(22A)	0,9900
C(22)-H(22B)	0,9900
C(23)-H(23A)	0,9900
C(23)-H(23B)	0,9900

F(2)-C(1)-F(1)	114,1(13)
F(2)-C(1)-F(3)	106,9(11)
F(1)-C(1)-F(3)	103,3(11)
F(2)-C(1)-C(2)	106,5(12)
F(1)-C(1)-C(2)	112,4(11)
F(3)-C(1)-C(2)	113,6(11)
O(1)-C(2)-N(1)	130,4(10)
O(1)-C(2)-C(1)	116,8(11)
N(1)-C(2)-C(1)	112,6(11)
C(1A)-F(1A)-F(2A)	59(2)
C(1A)-F(2A)-F(1A)	58(2)
C(1A)-F(2A)-F(3A)	57(2)
F(1A)-F(2A)-F(3A)	85(4)
C(1A)-F(3A)-F(2A)	56(2)
C(1A)-F(3A)-C(2A)	28(3)
F(2A)-F(3A)-C(2A)	84(4)
C(2A)-O(1A)-C(1A)	34(4)
C(2A)-C(1A)-F(1A)	125(8)
C(2A)-C(1A)-F(2A)	171(9)
F(1A)-C(1A)-F(2A)	63(4)
C(2A)-C(1A)-F(3A)	112(7)
F(1A)-C(1A)-F(3A)	94(5)
F(2A)-C(1A)-F(3A)	67(4)
C(2A)-C(1A)-O(1A)	38(5)
F(1A)-C(1A)-O(1A)	89(4)
F(2A)-C(1A)-O(1A)	149(5)
F(3A)-C(1A)-O(1A)	131(7)
C(1A)-C(2A)-O(1A)	108(8)

C(1A)-C(2A)-N(1)	120(8)
O(1A)-C(2A)-N(1)	121(5)
C(1A)-C(2A)-F(3A)	41(4)
O(1A)-C(2A)-F(3A)	129(5)
N(1)-C(2A)-F(3A)	110(5)
C(2)-N(1)-C(3)	118,3(7)
C(2A)-N(1)-C(3)	130(3)
C(2)-N(1)-H(1X)	120(4)
C(2A)-N(1)-H(1X)	102(5)
C(3)-N(1)-H(1X)	121(4)
C(8)-N(2)-C(15)	127,0(4)
C(8)-N(2)-C(9)	119,4(5)
C(15)-N(2)-C(9)	111,8(4)
C(16)-N(3)-C(17)	121,1(4)
C(16)-N(3)-H(3X)	113(4)
C(17)-N(3)-H(3X)	123(4)
C(21)-N(5)-C(22)	114,3(5)
C(21)-N(5)-H(5X)	120(4)
C(22)-N(5)-H(5X)	125(4)
N(1)-C(3)-C(8)	107,0(4)
N(1)-C(3)-C(4)	111,9(4)
C(8)-C(3)-C(4)	114,7(5)
N(1)-C(3)-H(3)	107,7
C(8)-C(3)-H(3)	107,7
C(4)-C(3)-H(3)	107,7
C(5)-C(4)-C(7)	109,3(6)
C(5)-C(4)-C(6)	108,2(5)
C(7)-C(4)-C(6)	109,1(6)
C(5)-C(4)-C(3)	109,2(5)
C(7)-C(4)-C(3)	108,9(5)
C(6)-C(4)-C(3)	112,1(5)
C(4)-C(5)-H(5A)	109,5
C(4)-C(5)-H(5B)	109,5
H(5A)-C(5)-H(5B)	109,5
C(4)-C(5)-H(5C)	109,5
H(5A)-C(5)-H(5C)	109,5
H(5B)-C(5)-H(5C)	109,5
C(4)-C(6)-H(6A)	109,5
C(4)-C(6)-H(6B)	109,5
H(6A)-C(6)-H(6B)	109,5
C(4)-C(6)-H(6C)	109,5
H(6A)-C(6)-H(6C)	109,5
H(6B)-C(6)-H(6C)	109,5
C(4)-C(7)-H(7A)	109,5
C(4)-C(7)-H(7B)	109,5
H(7A)-C(7)-H(7B)	109,5
C(4)-C(7)-H(7C)	109,5
H(7A)-C(7)-H(7C)	109,5
H(7B)-C(7)-H(7C)	109,5
O(2)-C(8)-N(2)	120,8(5)
O(2)-C(8)-C(3)	120,6(5)
N(2)-C(8)-C(3)	118,5(5)
N(2)-C(9)-C(10)	105,1(5)
N(2)-C(9)-H(9A)	110,7
C(10)-C(9)-H(9A)	110,7
N(2)-C(9)-H(9B)	110,7
C(10)-C(9)-H(9B)	110,7

H(9A)-C(9)-H(9B)	108,8
C(11)-C(10)-C(9)	119,9(5)
C(11)-C(10)-C(14)	60,5(4)
C(9)-C(10)-C(14)	107,3(4)
C(11)-C(10)-H(10)	118,2
C(9)-C(10)-H(10)	118,2
C(14)-C(10)-H(10)	118,2
C(10)-C(11)-C(14)	60,6(4)
C(10)-C(11)-C(12)	122,2(6)
C(14)-C(11)-C(12)	122,3(5)
C(10)-C(11)-C(13)	115,9(6)
C(14)-C(11)-C(13)	114,6(5)
C(12)-C(11)-C(13)	112,2(6)
C(11)-C(12)-H(12A)	109,5
C(11)-C(12)-H(12B)	109,5
H(12A)-C(12)-H(12B)	109,5
C(11)-C(12)-H(12C)	109,5
H(12A)-C(12)-H(12C)	109,5
H(12B)-C(12)-H(12C)	109,5
C(11)-C(13)-H(13A)	109,5
C(11)-C(13)-H(13B)	109,5
H(13A)-C(13)-H(13B)	109,5
C(11)-C(13)-H(13C)	109,5
H(13A)-C(13)-H(13C)	109,5
H(13B)-C(13)-H(13C)	109,5
C(15)-C(14)-C(11)	121,6(5)
C(15)-C(14)-C(10)	108,5(5)
C(11)-C(14)-C(10)	58,9(4)
C(15)-C(14)-H(14)	117,6
C(11)-C(14)-H(14)	117,6
C(10)-C(14)-H(14)	117,6
N(2)-C(15)-C(14)	104,2(4)
N(2)-C(15)-C(16)	110,6(4)
C(14)-C(15)-C(16)	112,1(4)
N(2)-C(15)-H(15)	109,9
C(14)-C(15)-H(15)	109,9
C(16)-C(15)-H(15)	109,9
O(3)-C(16)-N(3)	121,6(5)
O(3)-C(16)-C(15)	122,9(5)
N(3)-C(16)-C(15)	115,5(4)
N(3)-C(17)-C(18)	110,5(4)
N(3)-C(17)-C(19)	112,4(5)
C(18)-C(17)-C(19)	107,8(5)
N(3)-C(17)-H(17)	108,7
C(18)-C(17)-H(17)	108,7
C(19)-C(17)-H(17)	108,7
N(4)-C(18)-C(17)	176,2(8)
C(20)-C(19)-C(17)	113,7(5)
C(20)-C(19)-H(19A)	108,8
C(17)-C(19)-H(19A)	108,8
C(20)-C(19)-H(19B)	108,8
C(17)-C(19)-H(19B)	108,8
H(19A)-C(19)-H(19B)	107,7
C(21)-C(20)-C(19)	112,1(5)
C(21)-C(20)-C(23)	102,0(5)
C(19)-C(20)-C(23)	115,2(5)
C(21)-C(20)-H(20)	109,1

C(19)-C(20)-H(20)	109,1	
C(23)-C(20)-H(20)	109,1	
O(4)-C(21)-N(5)	126,1(5)	
O(4)-C(21)-C(20)	125,2(5)	
N(5)-C(21)-C(20)	108,6(5)	
N(5)-C(22)-C(23)	103,1(5)	
N(5)-C(22)-H(22A)	111,1	
C(23)-C(22)-H(22A)	111,1	
N(5)-C(22)-H(22B)	111,1	
C(23)-C(22)-H(22B)	111,1	
H(22A)-C(22)-H(22B)		109,1
C(22)-C(23)-C(20)	105,6(5)	
C(22)-C(23)-H(23A)	110,6	
C(20)-C(23)-H(23A)	110,6	
C(22)-C(23)-H(23B)	110,6	
C(20)-C(23)-H(23B)	110,6	
H(23A)-C(23)-H(23B)		108,7

Transformações de simetria usadas para gerar átomos equivalentes.

Tabela P. Parâmetros de deslocamento anisotrópicos ($Å^2 \times 10^3$), por exemplo, 13, Forma Sólida 4. O exponente de fator de deslocamento anisotrópico toma a forma: $-2\pi^2[h^2 a^{*2} U^{11} + ... + 2 h k a^* b^* U^{12}]$.

	U^{11} U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}	
F(1)	279(15)	138(7)	106(5)	-56(5)	-28(7)	100(8)
F(2)	69(5)	172(9)	302(12)	75(9)	-10(7)	44(5)
F(3)	143(5)	83(3)	117(7)	-10(5)	-24(6)	33(3)
O(1)	77(5)	91(6)	74(3)	1(4)	29(3)	9(4)
C(1)	116(7)	76(10)	122(8)	6(9)	25(6)	43(10)
C(2)	65(7)	68(9)	63(6)	-13(7)	-5(5)	18(6)
F(1A)	279(15)	138(7)	106(5)	-56(5)	-28(7)	100(8)
F(2A)	69(5)	172(9)	302(12)	75(9)	-10(7)	44(5)
F(3A)	143(5)	83(3)	117(7)	-10(5)	-24(6)	33(3)
O(1A)	77(5)	91(6)	74(3)	1(4)	29(3)	9(4)
C(1A)	116(7)	76(10)	122(8)	6(9)	25(6)	43(10)
C(2A)	65(7)	68(9)	63(6)	-13(7)	-5(5)	18(6)
N(1)	49(2)	70(3)	53(3)	-1(2)	3(2)	19(2)
N(2)	38(2)	75(3)	45(3)	-2(2)	3(2)	2(2)
N(3)	50(2)	51(2)	52(3)	1(2)	3(2)	4(2)
N(4)	60(3)	130(5)	119(5)	-49(4)	0(4)	-10(3)
N(5)	53(3)	105(4)	82(4)	17(3)	15(3)	11(3)
O(2)	51(2)	114(3)	62(3)	25(2)	12(2)	6(2)
O(3)	78(2)	55(2)	76(3)	4(2)	18(2)	0(2)
O(4)	82(3)	83(3)	86(3)	30(3)	-2(2)	-11(2)
C(3)	45(3)	70(3)	51(3)	9(3)	4(2)	9(3)
C(4)	48(3)	70(4)	79(4)	-5(3)	-7(3)	5(3)
C(5)	56(3)	131(6)	114(6)	-16(5)	4(4)	-22(4)
C(6)	76(4)	107(5)	59(4)	-15(4)	-9(3)	12(4)
C(7)	82(4)	83(5)	117(6)	-17(4)	-18(4)	6(4)

C(8)	44(3)	60(3)	60(4)	-2(3)	6(3)	7(2)
C(9)	37(3)	95(4)	70(4)	-2(4)	1(3)	2(3)
C(10)	41(3)	105(5)	73(4)	-24(4)	-8(3)	5(3)
C(11)	69(4)	82(4)	67(4)	-11(4)	-12(3)	20(3)
C(12)	85(4)	96(5)	87(5)	-24(4)	-17(4)	34(4)
C(13)	82(4)	116(6)	90(5)	-25(4)	-18(4)	48(4)
C(14)	55(3)	74(4)	57(3)	-6(3)	-6(3)	16(3)
C(15)	44(2)	59(3)	51(3)	0(3)	-4(2)	2(2)
C(16)	39(2)	48(3)	59(3)	2(3)	3(2)	-4(2)
C(17)	49(3)	62(3)	73(4)	-3(3)	2(3)	3(3)
C(18)	57(4)	85(4)	92(5)	-26(4)	26(4)	-8(3)
C(19)	59(3)	65(3)	63(4)	0(3)	15(3)	8(3)
C(20)	49(3)	61(3)	66(4)	6(3)	2(3)	6(2)
C(21)	58(3)	72(4)	53(3)	6(3)	6(3)	2(3)
C(22)	65(4)	92(5)	82(5)	13(4)	11(3)	16(3)
C(23)	62(3)	74(4)	77(4)	21(3)	7(3)	5(3)

Lista de pico de RMN de estado sólido ^{13}C de PF-07321332-00 Forma 4. A variabilidade para valores de desvio químico ^{13}C é ± 0,2 ppm, a menos que de outro modo estabelecido.

Desvio químico ^{13}C (ppm)	Intensidade Relativa (%)	Desvio químico ^{13}C (ppm)	Intensidade Relativa (%)	Desvio químico ^{13}C (ppm)	Intensidade Relativa (%)
179,3	16	62,0	17	32,9	16
178,8	11	58,5	26	31,9	23
172,3	20	47,1	26	31,3 ± 0,1	16
169,6	8	41,5	17	29,7	18
168,6	12	40,2	12	27,9 ± 0,1	100
156,7	12	38,8	22	26,9 ± 0,1	36
123,7	4	38,3	27	26,2	28
120,1	6	37,9	43	25,9	18
119,1	4	37,5	39	21,6 ± 0,1	31
118,5	4	37,0	25	20,8 ± 0,1	22
62,4	16	34,4	13	12,9 ± 0,1	46

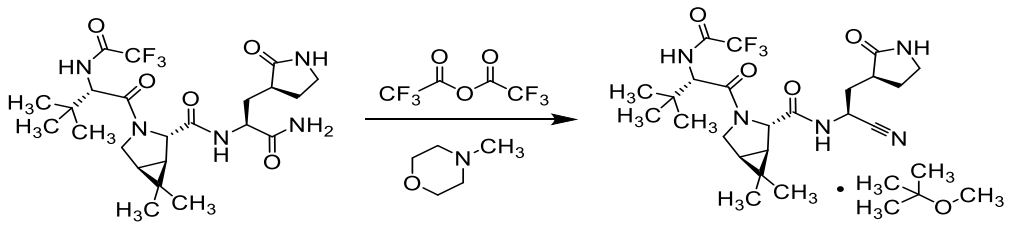
[293] A RMN de estado sólido ^{19}F do composto de Exemplo 13, Forma 4 foi obtida e um pico a -73,6 ± 0,1 com uma intensidade relativa de 100% foi determinado.

[294] Para o composto de Exemplo 13, Forma 4, seis picos característicos foram identificados: desvio químico ^{19}F a -73,6 ± 0,1 ppm e desvios químicos ^{13}C a 26,9 ± 0,1 ppm, 21,6 ± 0,1 ppm, 41,5 ± 0,2 ppm, 27,9 ± 0,1 ppm, e 12,9 ± 0,1. O pico de ^{19}F com desvio químico a

-73,6 ± 0,1 ppm é característico do composto de Exemplo 13, Forma 4. Os picos de ^{13}C a 26,9 ± 0,1 ppm, 21,6 ± 0,1 ppm e 41,5 ± 0,1 ppm são cada picos característicos do composto de Exemplo 13, Forma 4. Os picos de ^{13}C a 27,9 ppm e 12,9 ppm são cada característicos do composto de Exemplo 13, Forma 4 quando tomados em combinação com um ou mais dos picos selecionados dos picos de ^{13}C a 21,6 ppm, 26,9 ppm e 41,5 ppm e o pico de ^{19}F a -73,6 ppm.

Quarta Síntese Alternada de Exemplo 13, solvato de éter metil terc-butílico

(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida, solvato de éter metil terc-butílico (**13, solvato de éter metil terc-butílico**)



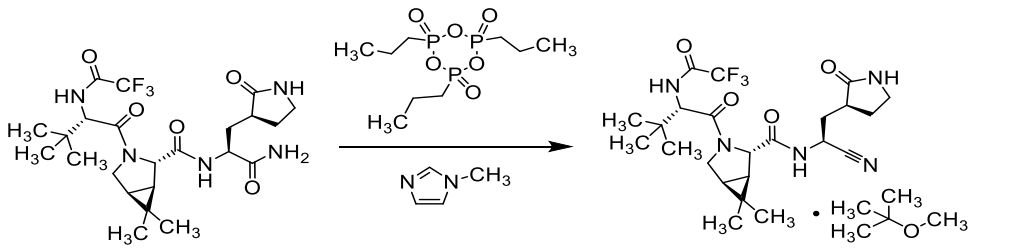
C43 **13,** solvato de metil terc-butil éter

[295] A uma suspensão a 0 °C de **C43** (5,0 g, 9,7 mmol) em propan-2-il acetato (7,6 mL/g, 38 mL) foi carregado 4-metilmorfolina (4,5 equivalentes; 4,8 mL, 44 mmol). À suspensão resultante foi carregado anidrido trifluoroacético (2,25 equivalentes; 3,1 mL, 22 mmol) durante 1 hora por meio de uma bomba de dosagem. Após agitar a 0 °C durante pelo menos 1 hora, a mistura de reação foi aquecida para cerca de 20 °C, interrompida bruscamente com água (8 mL/g, 40 mL), e agitada durante pelo menos 10 minutos. Após decantação, a camada inferior (aquosa) foi descartada e água (8 mL/g, 40 mL) foi adicionada à camada orgânica. Após agitar durante pelo menos 10 minutos, as camadas foram separadas, e a camada inferior (aquosa) foi descartada. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida para

aproximadamente 4 mL/g (cerca de 20 mL), em que o vácuo foi quebrado usando nitrogênio e a solução foi aquecida para aproximadamente 50°C. Metil terc-butil éter (12 mL/g, 60 mL) foi lentamente adicionado durante pelo menos 4 horas por meio de funil de adição, e a mistura de reação foi mantida a 50 °C durante pelo menos 1 hora antes de ser resfriada para 25 °C durante 1 hora. A suspensão resultante foi mantida a 25 °C durante a noite, em seguida filtrada, lavada sequencialmente com uma mistura de propan-2-il acetato e metil terc-butil éter [1:3 (v/v); 2 mL/g] e com metil terc-butil éter (2 mL/g, 10 mL), e secada sobre o filtro durante pelo menos 30 minutos. Os sólidos foram em seguida transferidos em um forno a vácuo a 50 °C e secados durante pelo menos 8 horas, fornecendo (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida, solvato de éter metil terc-butílico (**13, solvato de éter metil terc-butílico**) como um sólido esbranquiçado. Produção: 3,4 g, 5,8 mmol, 60%.

Quinta Síntese Alternada de Exemplo 13, solvato de éter metil terc-butílico

(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida, solvato de éter metil terc-butílico (**13, solvato de éter metil terc-butílico**)



[296] A uma suspensão em temperatura ambiente de **C43** (4,0 g, 7,7 mmol) em acetonitrila (10 mL/g, 40 mL) foi carregado 1-metil-1*H*-imidazol (4,6 equivalentes; 2,84 mL, 35,6 mmol) e a mistura resultante

foi aquecida para aproximadamente 30 °C. Uma solução de 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano (50% de solução por peso em acetonitrila; 2 equivalentes; 10,8 mL) foi adicionada durante pelo menos 6 horas usando uma bomba. Após a mistura de reação ser agitada durante pelo menos 10 horas, ela foi resfriada para 25°C e cuidadosamente interrompida bruscamente por adição de solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (7 mL/g, 28 mL) (exotérmica e desgaseificação). Acetonitrila foi em seguida destilada sob pressão reduzida; à mistura resultante foi adicionado acetato de etila (10 mL/g, 40 mL) e mais solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (5 mL/g, 20 mL). Após divisão de fase, a camada inferior (aquosa) foi descartada e a camada orgânica foi lavada com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (3,5 mL/g; 14 mL). A camada aquosa foi novamente descartada, e a camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida para aproximadamente 1 mL/g (4 mL). Metil terc-butil éter (9 mL/g; 36 mL) foi carregado e a solução resultante foi aquecida para 50 °C, rapidamente resultando em uma suspensão. Esta suspensão foi mantida a 50 °C durante pelo menos 30 minutos, então foi resfriada para 25 °C durante 1 hora e mantida a 25 °C durante pelo menos 8 horas. A suspensão foi em seguida filtrada, lavada com uma mistura de acetato de etila e metil terc-butil éter [1:3 (v/v); 2 mL/g], e em seguida lavada com metil terc-butil éter (2 mL/g; 8 mL). O sólido coletado foi secado sobre o filtro durante pelo menos 30 minutos, transferido em um forno a vácuo a cerca de 50 °C, e secado durante pelo menos 8 horas, fornecendo (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida, solvato de éter metil terc-butílico (**13, solvato de éter metil terc-butílico**) como um sólido esbranquiçado. Produção: 2,9 g, 4,9 mmol, 64%.

[297] Exemplos de Fórmulação para o composto de Exemplo 13

(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida ou um hidrato ou solvato do mesmo ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto, hidrato ou solvato são Fórmulados para preparar um comprimido revestido por película de liberação imediata convencional para administração oral, com doses variando de 100 a 250 mg. Como um exemplo, uma Fórmulação de liberação imediata é descrita na tabela de Fórmulação e compreende monoidrato de lactose e celulose microcristalino de excipientes inativos convencionais (diluentes), crospovidona (desintegrante), dióxido de silício coloidal (deslizante) e estearil fumarato de sódio (lubrificante). Os comprimidos de liberação imediata são revestidos por película usando Fórmulações de revestimento de película disponíveis comercialmente, incluindo Opadry branco e Opadry rosa. Todos os excipientes usados no comprimido revestido por película são globalmente aceitáveis e estão presentes em níveis precedentes. A Fórmulação fornecida é um exemplo de Fórmulação de comprimido de liberação imediata, e como tal, alguém versado na técnica seria capaz de utilizar técnicas de rotina prontamente disponíveis utilizando excipientes de Fórmulação alternados para preparar comprimidos adequados e atingir os atributos de qualidade de comprimido desejados.

Exemplos de Fórmulação: Fórmulações Representativas de Comprimidos Revestidos de (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida

[298] Comprimidos de liberação imediata (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (referido como o API abaixo) são fabricados usando processos de batelada padrão de rotina para comprimidos de liberação imediata orais

sólidos. Exemplos de processos de batelada padrão que podem ser usados para fabricar comprimidos de liberação imediata de (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida incluem compressão direta, granulação seca e granulação úmida. Alternativamente, um processo de fabricação de operação contínua pode ser usado. Após a compressão do comprimido, os núcleos do comprimido são revestidos por película. O revestimento por película do comprimido pode ser realizado por meio de uma operação de revestimento contínuo ou usando um processo de revestimento por película de batelada convencional.

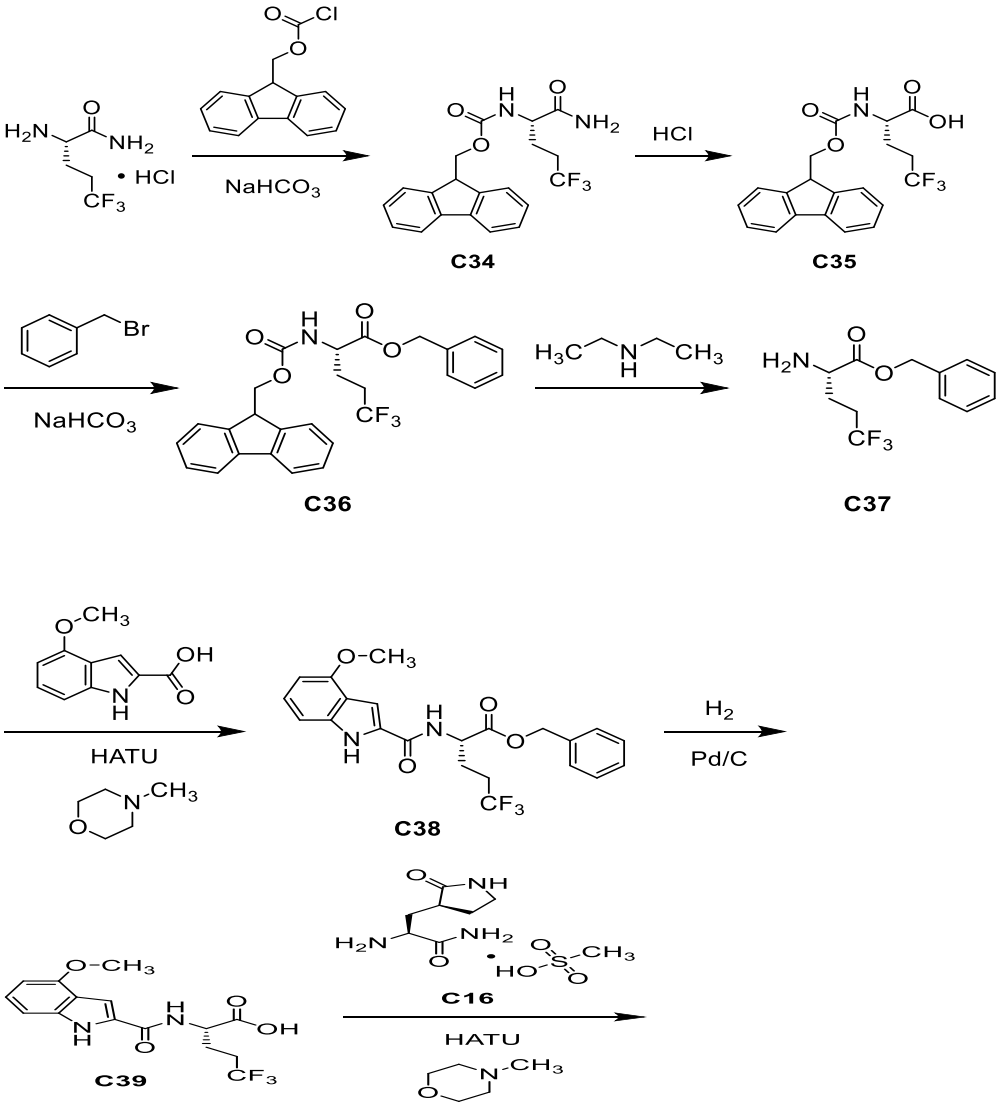
Tabela de Fórmulação: 100 mg, 150 mg e 250 mg de Fórmulações de comprimido de (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida

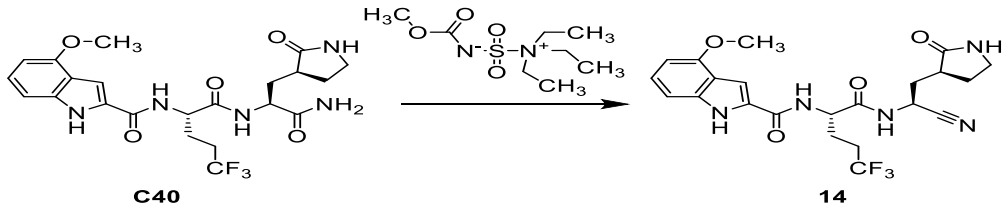
Componente	Papel	comprimido de 100 mg (%p/p)	Comprimido de 100 mg (mg/ comprimido)	Comprimido de 150 mg (%p/p)	Comprimido de 150 mg (mg/ comprimido)	Comprimido de 250 mg (%p/p)	Comprimido de 250 mg (mg/ comprimido)
API	Ativo	20,00	100,00	20,00	150,00	25,00	250,00
celulose micro cristalina	Diluente	49,33	246,67	49,33	370,00	46,00	460,00
Monoidrato de Lactose	Diluente	24,67	123,33	24,67	185,00	23,00	230,00
Crospovidona	Desintegrante	3,00	15,00	3,00	22,50	3,00	30,00
Dióxido de silício coloidal	deslizante	1,00	5,00	1,00	7,50	1,00	10,00
Estearil fumarato de sódio (intra-granular)	Lubrificante	1,00	5,00	1,00	7,50	1,00	10,00
Estearil fumarato de	Lubrificante	1,00	5,00	1,00	7,50	1,00	10,00

sódio (extra-granular)							
núcleo total		100,00	500,00	100,00	750,00	100,00	1000,00
Opadry branco (YS-1-7027-SP)	revestimento	3,50	17,50	- -	- -	- -	- -
Opadry rosa (058140011)	revestimento	-	- -	3,00	22,50	- -	- -

Exemplo 14

N-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-5,5,5-trifluoro-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-1*H*-indol-2-carboxamida (**14**)





Etapa 1. Síntese de 9*H*-fluoren-9-ilmetil [(2*S*)-1-amino-5,5,5-trifluoro-1-oxopentan-2-il]carbamato (**C34**).

[299] Bicarbonato de sódio (4,8 g, 57 mmol) foi adicionado a uma solução de 5,5,5-trifluoro-L-norvalinamida, sal de cloridrato (isto foi sintetizado usando o método descrito para seu enantiômero, em J. E. Starrett, Pedido Internacional PCT 2010107997, 23 de Setembro de 2010; 4,0 g, 19 mmol) e carbonocloridato de 9*H*-fluoren-9-ilmetila (cloreto de Fmoc; 10,2 g, 39,4 mmol) em água (80 mL). A suspensão resultante foi agitada a 15 °C a 25 °C durante 24 horas, então foi dividida entre água e diclorometano. A camada orgânica foi lavada sequencialmente com água e solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob vácuo, fornecendo **C34** como um sólido. Produção: 6,2 g, 16 mmol, 83%. LCMS *m/z* 393,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,9 (d, 2H), 7,7 (m, 2H), 7,5 (d, 1H), 7,4 (m, 5H), 7,1 (br s, 1H), 4,3 (m, 3H), 4,0 (m, 1H), 2,2 (m, 2H), 1,9 (m, 1H), 1,7 (m, 1H).

Etapa 2. Síntese de *N*-[(9*H*-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]-5,5,5-trifluoro-L-norvalina (**C35**).

[300] A uma solução de **C34** (6,2 g, 16 mmol) em 1,4-dioxano (60 mL) foi adicionado ácido hidroclórico (3 M; 10 mL, 30 mmol), e a mistura de reação foi agitada a 80 °C durante 16 horas. Isto foi em seguida dividido entre água e diclorometano, e a camada orgânica foi lavada com água e com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob vácuo. O resíduo foi triturado com éter de petróleo para fornecer **C35** como um sólido. Produção: 5,5 g, 14 mmol, 88%. LCMS *m/z* 392,1 $[M-H]^-$. ^{1}H RMN (400

MHz, DMSO-d_6) δ 12,83 (br s, 1H), 7,89 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,77 – 7,67 (m, 3H), 7,46 – 7,38 (m, 2H), 7,36 – 7,28 (m, 2H), 4,38 – 4,28 (m, 2H), 4,26 – 4,19 (m, 1H), 4,06 (ddd, *J* = 9, 9, 4,9 Hz, 1H), 2,43 – 2,15 (m, 2H), 2,01 – 1,89 (m, 1H), 1,89 – 1,75 (m, 1H).

Etapa 3. Síntese de benzil *N*-[(9*H*-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]-5,5,5-trifluoro-L-norvalinato (**C36**).

[301] Uma mistura de **C35** (435 mg, 1,11 mmol), brometo de benzila (0,263 mL, 2,21 mmol) e bicarbonato de sódio (464 mg, 5,52 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (20 mL) foi agitada durante 15 horas a 25 °C. Após a mistura de reação ser diluída com água (30 mL) e extraída com acetato de etila (3 x 30 mL), as camadas orgânicas combinadas foram lavadas sequencialmente com solução de cloreto de sódio aquosa saturada e solução de cloreto de lítio aquosa a 5%, secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob vácuo. Cromatografia de sílica-gel (Gradiente: 0% a 100% de acetato de etila em éter de petróleo) forneceu **C36** como um sólido branco. Produção: 510 mg, 1,05 mmol, 95%. LCMS *m/z* 506,1 [$M+Na^+$].

Etapa 4. Síntese de benzil 5,5,5-trifluoro-L-norvalinato (**C37**).

[302] Dietilamina (10 mL) foi adicionada a uma mistura a 0°C de **C36** (510 mg, 1,05 mmol) em acetonitrila (25 mL). Após a mistura de reação ser agitada a 20 °C durante 2 horas, ela foi concentrada sob pressão reduzida; cromatografia sobre sílica-gel (Gradiente: 0% a 10% de metanol em diclorometano) em seguida forneceu **C37** como um óleo incolor. Produção: 250 mg, 0,957 mmol, 91%. LCMS *m/z* 302,9 [$M + CH_3CN + H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 7,42 – 7,32 (m, 5H), 5,17 (s, 2H), 3,50 (dd, *J* = 8,4, 5,0 Hz, 1H), 2,32 – 2,13 (m, 2H), 2,01 (dddd, *J* = 13,7, 10,8, 5,2, 5,2 Hz, 1H), 1,76 (dddd, *J* = 13,6, 10,8, 8,4, 5,3 Hz, 1H).

Etapa 5. Síntese de benzil 5,5,5-trifluoro-*N*-[(4-metóxi-1*H*-indol-2-il) carbonil]-L-norvalinato (**C38**).

[303] A uma solução a 0 °C de **C37** (250 mg, 0,957 mmol) e ácido 4-metóxi-1*H*-indol-2-carboxílico (220 mg, 1,15 mmol) em N,N-dimetilformamida (10 mL) foi adicionado hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HATU; 437 mg, 1,15 mmol), seguido por adição gota a gota de 4-metilmorfolina (194 mg, 1,92 mmol). Agitação foi continuada a 0 °C a 10 °C durante 1 hora, sobre que a mistura de reação foi diluída com água (20 mL) e solução de ácido cítrico aquosa (20 mL) e extraída com acetato de etila (3 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas sequencialmente com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (30 mL), solução de cloreto de sódio aquosa saturada e solução de cloreto de lítio aquosa (5%, 20 mL), em seguida secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi purificado usando cromatografia de sílica-gel (Gradiente: 0% a 100% de acetato de etila em éter de petróleo) para fornecer **C38** como um sólido branco. Produção: 350 mg, 0,806 mmol, 84%. LCMS *m/z* 435,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 9,09 (br s, 1H), 7,42 – 7,33 (m, 5H), 7,23 (dd, *J* = 8, 8 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,76 (br d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,25 (AB quarteto, J_{AB} = 12,1 Hz, $\Delta_{\nu AB}$ = 11,4 Hz, 2H), 4,94 – 4,87 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,35 – 2,14 (m, 2H), 2,14 – 1,96 (m, 2H).

Etapa 6. Síntese de 5,5,5-trifluoro-*N*-[(4-metóxi-1*H*-indol-2-il)carbonil]-L-norvalina (**C39**).

[304] Uma mistura de **C38** (350 mg, 0,806 mmol) e paládio sobre carbono (10%, 85,7 mg, 80,5 µmol) em metanol (10 mL) foi hidrogenada durante 16 horas a 20 °C e 1,05 kg/cm^2 (15 psi). A mistura de reação foi em seguida filtrada, e a massa filtrante foi lavada com metanol (10 mL); os filtrados combinados foram concentrados sob vácuo e submetidos à cromatografia de sílica-gel (Eluente: acetato de etila) para fornecer **C39** como um sólido branco. Produção: 270 mg, 0,784 mmol, 97%. LCMS

m/z 345,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,62 (brs, 1H), 8,61 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J* = 8, 8 Hz, 1H), 7,01 (d, metade de AB quarteto, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,47 (ddd, *J* = 8,5, 8,5, 4,8 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,5 – 2,27 (m, 2H, assumida; parcialmente obscura por pico de solvente), 2,12 – 1,92 (m, 2H).

Etapa 7. Síntese de 5,5,5-trifluoro-*N*-[(4-metóxi-1*H*-indol-2-il)carbonil]-L-norvalil-3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]-L-alaninamida (**C40**).

[305] Uma mistura a 0 °C de **C16** (58,2 mg, 0,218 mmol) e **C39** (75,0 mg, 0,218 mmol) em N,N-dimetilformamida (4 mL) foi tratada com hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HATU; 99,4 mg, 0,261 mmol) e 4-metilmorfolina (44,1 mg, 0,436 mmol). Após a mistura de reação ser agitada a 0 °C durante 1 hora, ela foi diluída com água (20 mL) e solução de ácido cítrico aquosa (1 M; 20 mL), e extraída com acetato de etila (3 x 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (20 mL) e com solução de cloreto de sódio aquosa saturada (3 x 20 mL), secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob vácuo. Cromatografia sobre sílica-gel (Eluente: 10:1 de acetato de etila / metanol) forneceu **C40** como um sólido branco. Produção: 72 mg, 0,145 mmol, 66%. LCMS *m/z* 498,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,60 (br s, 1H), 8,52 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,42 – 7,33 (m, 2H), 7,14 – 7,05 (m, 2H), 7,00 (d, metade de AB quarteto, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,58 – 4,46 (m, 1H), 4,32 – 4,22 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,18 – 3,02 (m, 2H), 2,45 – 2,21 (m, 3H), 2,18 – 2,07 (m, 1H), 2,06 – 1,88 (m, 3H), 1,73 – 1,59 (m, 1H), 1,59 – 1,48 (m, 1H).

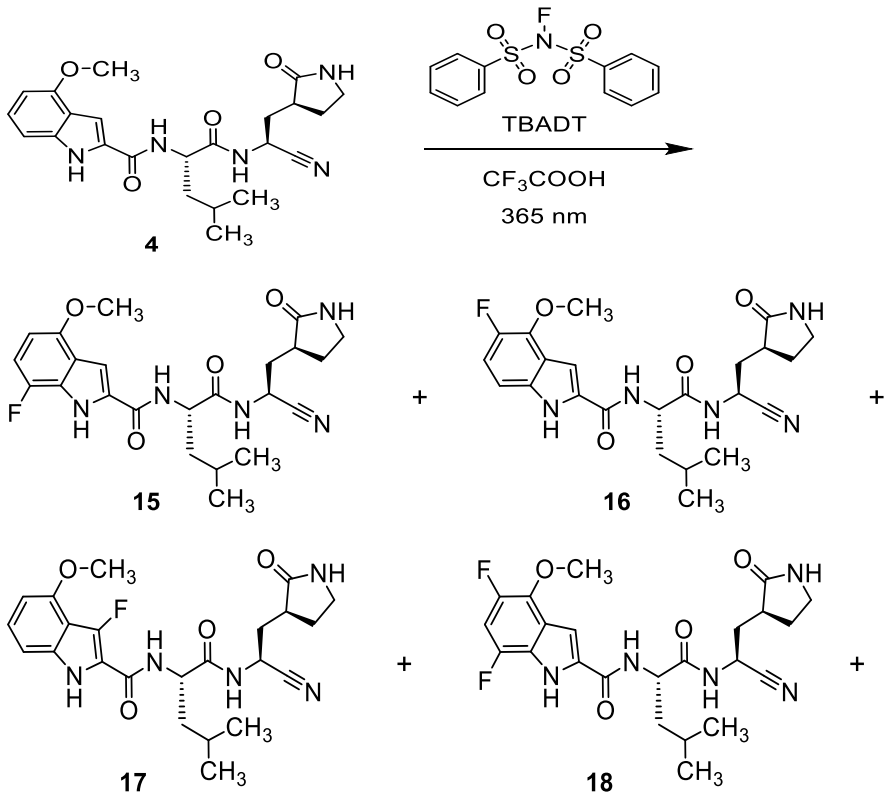
Etapa 8. Síntese de *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-5,5,5-trifluoro-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-1*H*-indol-2-carboxamida (**14**).

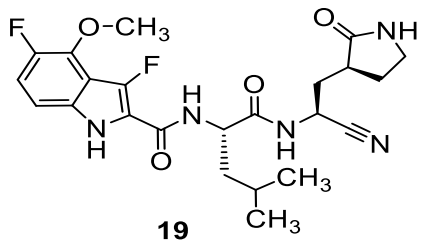
[306] A uma mistura de **C40** (52 mg, 0,10 mmol) em diclorometano (13 mL) foi adicionado metil *N*-(trietilamoniossulfonil)carbamato, sal interno (reagente Burgess; 37 mg, 0,16 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1,5 horas, sobre que metil *N*-(trietilamoniossulfonil)carbamato, sal interno (reagente Burgess; 37 mg, 0,16 mmol) foi novamente adicionado, e a agitação foi continuada durante 16 horas. Uma adição final de metil *N*-(trietilamoniossulfonil)carbamato, sal interno (reagente Burgess; 24,9 mg, 0,105 mmol) foi seguida por agitação durante 2 horas, sobre que a mistura de reação foi diluída com água (20 mL) e extraída com diclorometano (3 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de cloreto de sódio aquosa saturada (2 x 20 mL), secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob vácuo; cromatografia de camada fina preparativa (Eluente: 20:1 de acetato de etila / metanol) forneceu *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-5,5,5-trifluoro-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-1*H*-indol-2-carboxamida (**14**) como um sólido branco. Produção: 17,4 mg, 36,3 µmol, 36%. Este material foi combinado com os produtos purificados de duas outras sínteses de **14** (3 mg e 4 mg) e submetidos à cromatografia de fluido supercrítica [Coluna: Chiral Technologies ChiralCel OD-H, 30 x 250 mm, 5 µm; Fase móvel: 7:3 de dióxido de carbono / (etanol contendo 0,1% de hidróxido de amônio); Taxa de fluxo: 60 mL/minuto] para fornecer *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-5,5,5-trifluoro-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-1*H*-indol-2-carboxamida (**14**) como um sólido. Produção: 11,3 mg, 23,6 µmol, 46% para a cromatografia de fluido supercrítica. LCMS *m/z* 480,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,61 (br s, 1H), 8,96 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,61 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J* = 8, 8 Hz, 1H), 7,01 (d, metade de AB quarteto, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,03 – 4,94 (m, 1H), 4,51 – 4,43 (m,

1H), 3,89 (s, 3H), 3,19 – 3,07 (m, 2H), 2,43 – 2,28 (m, 3H), 2,20 – 2,08 (m, 2H), 2,06 – 1,92 (m, 2H), 1,86 – 1,76 (m, 1H), 1,76 – 1,64 (m, 1H).

Exemplos 15, 16, 17, 18, e 19

N-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-7-fluoro-4-metóxi-1*H*-indol-2-carboxamida (**15**), *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-5-fluoro-4-metóxi-1*H*-indol-2-carboxamida (**16**), *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-3-fluoro-4-metóxi-1*H*-indol-2-carboxamida (**17**), *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-5,7-difluoro-4-metóxi-1*H*-indol-2-carboxamida (**18**), e *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-3,5-difluoro-4-metóxi-1*H*-indol-2-carboxamida (**19**)





19

[307] Uma mistura de **4** (10,0 mg, 22,8 µmol), decatungstato de tetra-*n*-butilamônio (TBADT; 3,78 mg, 1,14 µmol), e *N*-fluoro-*N*-(fenilsulfonil)benzenossulfonamida (8,61 mg, 27,3 µmol) foi tratada com acetonitrila (0,75 mL), água (0,5 mL) e ácido trifluoroacético (1,74 uL, 22,6 µmol) sob argônio. O frasco de reação foi em seguida selado, colocado em uma caixa EvoluChem^{TM}PhotoRedOx equipada com uma ventoinha, e irradiado com luz preta (PAR20-18W LG 365 nm, 100-240 VAC) a 25 °C durante 16 horas. À mistura de reação foi adicionada solução de fosfato de potássio aquosa (1 M, pH 7,45; 1 mL), seguida por alíquotas alternadas de água e acetonitrila para manter uma solução clarificada em um volume final de 18 mL. Alíquotas (3 mL) desta mistura foram aplicadas aos cartuchos de extração de fase sólida BiotageIsolute C18 que foram pré-condicionados com metanol (3 mL) seguidos por água (3 mL). Os cartuchos foram lavados com água (3 mL) e com 20% de acetonitrila em solução de acetato de amônio aquosa a 20 mM (3 mL), em seguida eluídos com acetonitrila (3 mL). Após os eluatos serem evaporados em uma centrífuga a vácuo, os resíduos foram reconstituídos em uma mistura de 1% de ácido fórmico aquoso e acetonitrila, e combinados em um total de 6 mL. Esta solução foi dividida ao meio, e cada metade foi submetida à HPLC de fase reversa (Coluna: Phenomenex Luna C18,10 x 250 mm, 10 µm; Fase móvel A: água contendo 0,1% de ácido fórmico; Fase móvel B: acetonitrila; Gradiente: 15% de B durante 5 minutos, em seguida 15% a 70% de B durante 70 minutos, em seguida 70% a 95% de B durante 15 minutos; Taxa de fluxo: 2 mL/min). Frações foram coletadas a cada 20 segundos, e como frações de interesse das duas separações foram agrupadas e

concentradas. Estas frações foram também purificadas por meio de HPLC de fase reversa (Coluna: Agilent Polaris C18, 4,6 x 250 mm, 5 µm; Fase móvel A: água contendo acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: acetonitrila; Gradiente: 10% de B durante 5 minutos, em seguida 10% a 35% de B durante 35 minutos, em seguida 35% a 60% de B durante 15 minutos, em seguida 60% a 95% de B durante 9 minutos; Taxa de fluxo: 0,8 mL/min). Frações foram coletadas a cada 20 segundos, fornecendo *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-7-fluoro-4-metóxi-1*H*-indol-2-carboxamida (**15**), *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-5-fluoro-4-metóxi-1*H*-indol-2-carboxamida (**16**), *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-3-fluoro-4-metóxi-1*H*-indol-2-carboxamida (**17**), *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-5,7-difluoro-4-metóxi-1*H*-indol-2-carboxamida (**18**), e *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-3,5-difluoro-4-metóxi-1*H*-indol-2-carboxamida (**19**).

Número de Exemplo	Tempo de retenção, primeira purificação por HPLC (minutos)	Tempo de retenção, segunda purificação por HPLC (minutos)
15	57,1	45,1
16	57,7	45,9
17	58,6	46,7
18	59,9	47,9
19	61,7	49,5

15 – Primeira separação, números de fração 172–174; Segunda separação, números de fração 136–137. Produção: 58 µg, 0,13 µmol, 0,6%. MS de alta resolução *m/z* 458,2201 $[M+H]^+$; calculado para $C_{23}H_{29}FN_5O_4$, 458,2204. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 12,05 (br s, 1H), 8,93 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J* = 10,8, 8,6 Hz, 1H), 6,42 (dd, *J* = 8,4, 2,5

Hz, 1H), 5,01 – 4,94 (m, 1H), 4,50 – 4,43 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,18 – 3,07 (m, 2H), 2,40 – 2,31 (m, 1H), 2,19 – 2,08 (m, 2H), 1,85 – 1,76 (m, 1H), 1,76 – 1,64 (m, 3H), 1,58 – 1,49 (m, 1H), 0,94 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 0,89 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). Tempo de retenção: 7,90 minutos (Condições analíticas. Coluna: Phenomenex Kinetex XB-C18, 2,1 x 100 mm, 2,6 µm; Fase móvel A: água contendo 0,1% de ácido fórmico; Fase móvel B: acetonitrila; Gradiente: 5% de B durante 0,5 minutos, em seguida 5% a 70% de B durante 10,5 minutos, em seguida 70% a 95% de B durante 2 minutos; Taxa de fluxo: 0,4 mL/min).

16 – Primeira separação, números de fração 172–174; Segunda separação, números de fração 138–139. Produção: 153 µg, 0,33 µmol, 1,4%. MS de alta resolução *m/z* 458,2201 $[M+H]^+$; calculado para $C_{23}H_{29}FN_5O_4$, 458,2204. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 11,73 (br s, 1H), 8,95 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,61 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,09 – 7,03 (m, 2H), 5,01 – 4,94 (m, 1H), 4,51 – 4,43 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,18 – 3,07 (m, 2H), 2,40 – 2,31 (m, 1H), 2,19 – 2,08 (m, 2H), 1,80 (ddd, *J* = 13,6, 9,2, 7,2 Hz, 1H), 1,76 – 1,65 (m, 3H), 1,58 – 1,50 (m, 1H), 0,94 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 0,89 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). Tempo de retenção: 7,94 minutos (Condições analíticas idênticas àquelas usadas para **15**).

17 – Primeira separação, números de fração 176–177; Segunda separação, números de fração 141–142. Produção: 22 µg, 0,048 µmol, 0,21%. MS de alta resolução *m/z* 458,2199 $[M+H]^+$; calculado para $C_{23}H_{29}FN_5O_4$, 458,2204. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 11,45 (s, 1H), 8,94 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,62 (br d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,16 (dd, *J* = 8, 8 Hz, 1H), 6,95 (br d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,02 – 4,94 (m, 1H), 4,54 – 4,46 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,19 – 3,07 (m, 2H), 2,41 – 2,31 (m, 1H), 2,20 – 2,08 (m, 2H), 1,85 – 1,77 (m, 1H), 1,76 – 1,63 (m, 3H), 1,61 – 1,53 (m, 1H), 0,94 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 0,91 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). Tempo de retenção: 8,06 minutos (Condições analíticas

idênticas àquelas usadas para **15**).

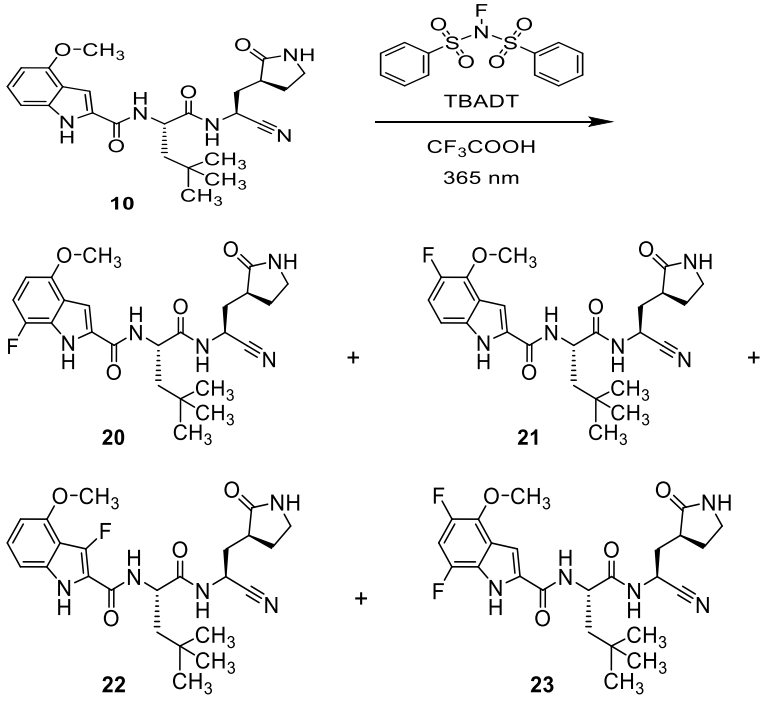
18 – Primeira separação, números de fração 180–181; Segunda separação, número de fração 145. Produção: 17 µg, 0,036 µmol, 0,16%. MS de alta resolução *m/z* 476,2100 $[M+H]^+$; calculado para $C_{23}H_{28}F_2N_5O_4$, 476,2109. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 12,23 (s, 1H), 8,96 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,62 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,52 – 7,48 (m, 1H), 7,13 (dd, *J* = 11, 11 Hz, 1H), 5,02 – 4,94 (m, 1H), 4,53 – 4,44 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,18 – 3,07 (m, 2H), 2,38 – 2,30 (m, 1H), 2,19 – 2,08 (m, 2H), 1,81 (ddd, *J* = 13,6, 9,1, 7,0 Hz, 1H), 1,76 – 1,65 (m, 3H), 1,59 – 1,51 (m, 1H), 0,95 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 0,90 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). Tempo de retenção: 8,20 minutos (Condições analíticas idênticas àquelas usadas para **15**).

19 – Primeira separação, números de fração 185–187; Segunda separação, números de fração 150–151. Produção: 35 µg, 0,074 µmol, 0,32%. MS de alta resolução *m/z* 476,2107 $[M+H]^+$; calculado para $C_{23}H_{28}F_2N_5O_4$, 476,2109. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 11,64 (s, 1H), 8,94 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,80 (br d, *J* = 7 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,16 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 11,9, 9,1 Hz, 1H), 7,08 (br d, metade de AB quarteto, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,02 – 4,94 (m, 1H), 4,55 – 4,47 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,19 – 3,08 (m, 2H), 2,41 – 2,32 (m, 1H), 2,19 – 2,10 (m, 2H), 1,81 (ddd, *J* = 13,7, 9,0, 7,2 Hz, 1H), 1,77 – 1,63 (m, 3H), 1,57 (ddd, *J* = 12,9, 8,4, 4,8 Hz, 1H), 0,94 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,91 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). Tempo de retenção: 8,44 minutos (Condições analíticas idênticas àquelas usadas para **15**).

Exemplos 20, 21, 22, e 23

N-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-7-fluoro-4-metóxi-1*H*-indol-2-carboxamida (**20**), *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-5-fluoro-4-metóxi-1*H*-indol-2-carboxamida (**21**), *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-

dimetil-1-oxopentan-2-il]-3-fluoro-4-metóxi-1*H*-indol-2-carboxamida (**22**), e *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-5,7-difluoro-4-metóxi-1*H*-indol-2-carboxamida (**23**)



[308] Uma mistura de **10** (10,0 mg, 22,0 µmol), decatungstato de tetra-*n*-butilamônio (TBADT; 3,66 mg, 1,10 µmol) e *N*-fluoro-*N*-(fenilsulfonil)benzenossulfonamida (8,34 mg, 26,4 µmol) foi tratada com acetonitrila (0,75 mL), água (0,5 mL) e ácido trifluoroacético (1,69 uL, 21,9 µmol) sob argônio. O frasco de reação foi em seguida selado, colocado em uma caixa EvoluChem^{TM}PhotoRedOx equipada com uma ventoinha, e irradiado com luz preta (PAR20-18W LG 365 nm, 100-240 VAC) a 25 °C durante 16 horas. À mistura de reação foi adicionada solução de fosfato de potássio aquosa (1 M, pH 7,45; 1 mL), seguida por alíquotas alternadas de água e acetonitrila para manter uma solução clarificada em um volume final de 18 mL. Alíquotas (3 mL) desta mistura foram aplicadas aos cartuchos de extração de fase sólida BiotageIsolute C18 que foram pré-condicionados com metanol (3 mL) seguidos por solução de acetato de amônio aquosa (10 mM; 3 mL). Os cartuchos

foram lavados com solução de acetato de amônio aquosa (10 mM; 3 mL) e com 20% de acetonitrila em acetato de aMônio a 20 mM (3 mL), em seguida eluídos com acetonitrila (3 mL). Após os eluatos serem evaporados em uma centrífuga a vácuo, os resíduos foram reconstituídos em uma mistura de 1% de ácido fórmico aquoso e acetonitrila, e combinados para um total de 6 mL. Esta solução foi dividida ao meio, e cada metade foi submetida à HPLC de fase reversa (Coluna: Phenomenex Luna C18,10 x 250 mm, 10 µm; Fase móvel A: água contendo 0,1% de ácido fórmico; Fase móvel B: acetonitrila; Gradiente: 15% de B durante 5 minutos, em seguida 15% a 70% de B durante 70 minutos, em seguida 70% a 95% de B durante 15 minutos; Taxa de fluxo: 2 mL/min). Frações foram coletadas a cada 20 segundos, e como frações de interesse das duas separações foram agrupadas e concentradas. Estas frações foram também purificadas por meio de HPLC de fase reversa (Coluna: Agilent Polaris C18, 4,6 x 250 mm, 5 µm; Fase móvel A: água contendo acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: acetonitrila; Gradiente: 10% de B durante 5 minutos, em seguida um aumento imediato para 20% de B, em seguida 20% a 40% de B durante 35 minutos, em seguida 40% a 60% de B durante 15 minutos, em seguida 60% a 95% de B durante 9 minutos; Taxa de fluxo: 0,8 mL/min). Frações foram coletadas a cada 20 segundos, fornecendo *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-7-fluoro-4-metóxi-1*H*-indol-2-carboxamida (**20**), *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-5-fluoro-4-metóxi-1*H*-indol-2-carboxamida (**21**), *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-3-fluoro-4-metóxi-1*H*-indol-2-carboxamida (**22**), e *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-5,7-difluoro-4-metóxi-1*H*-indol-2-carboxamida (**23**).

Número de Exemplo	Tempo de retenção, primeira purificação por HPLC (minutos)	Tempo de retenção, segunda purificação por HPLC (minutos)
20	61,2	49,8
21	61,2	50,2
22	62,3	50,8
23	63,5	51,9

20 – Primeira separação, números de fração 183–185; Segunda separação, números de fração 150–151. Produção: 24 µg, 0,051 µmol, 0,23%. MS de alta resolução *m/z* 472,2342 $[M+H]^+$; calculado para $C_{24}H_{31}FN_5O_4$, 472,2360. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 12,05 (br s, 1H), 8,91 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,37 – 7,32 (m, 1H), 6,92 (dd, *J* = 10,9, 8,4 Hz, 1H), 6,41 (dd, *J* = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 5,00 – 4,93 (m, 1H), 4,52 (ddd, *J* = 8,5, 8,2, 3,7 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,17 – 3,05 (m, 2H), 2,38 – 2,30 (m, 1H), 2,18 – 2,06 (m, 2H), 1,85 – 1,64 (m, 4H), 0,94 (s, 9H). Tempo de retenção: 8,32 minutos (Condições analíticas. Coluna: Phenomenex Kinetex XB-C18, 2,1 x 100 mm, 2,6 µm; Fase móvel A: água contendo 0,1% de ácido fórmico; Fase móvel B: acetonitrila; Gradiente: 5% de B durante 0,5 minutos, em seguida 5% a 70% de B durante 10,5 minutos, em seguida 70% a 95% de B durante 2 minutos; Taxa de fluxo: 0,4 mL/minuto).

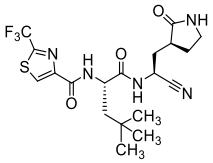
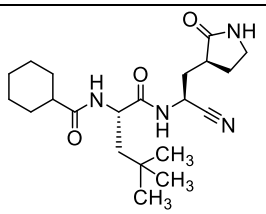
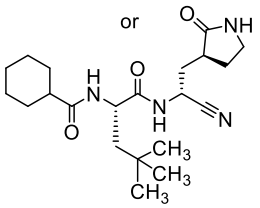
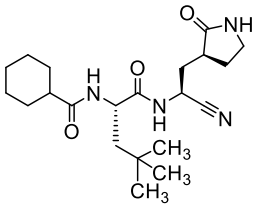
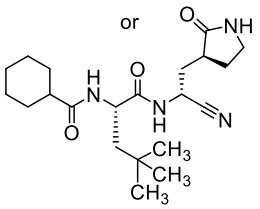
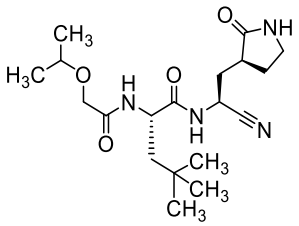
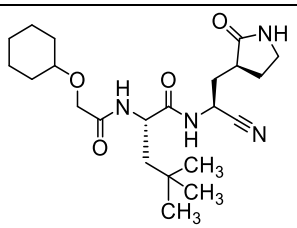
21 – Primeira separação, números de fração 183–185; Segunda separação, números de fração 152–153. Produção: 68 µg, 0,14 µmol, 0,64%. MS de alta resolução *m/z* 472,2344 $[M+H]^+$; calculado para $C_{24}H_{31}FN_5O_4$, 472,2360. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 11,72 (br s, 1H), 8,91 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,59 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,09 – 7,04 (m, 2H), 5,00 – 4,93 (m, 1H), 4,52 (ddd, *J* = 8,5, 8,5, 3,8 Hz, 1H), 4,06 (br s, 3H), 3,17 – 3,05 (m, 2H), 2,39 – 2,31 (m, 1H), 2,18 – 2,06 (m, 2H), 1,84 – 1,77 (m, 1H), 1,78 (dd, *J* = 13,9, 9,0 Hz, 1H), 1,74 – 1,64 (m, 2H), 0,94 (s, 9H). Tempo de retenção: 8,34 minutos (Condições analíticas idênticas àquelas usadas para **20**).

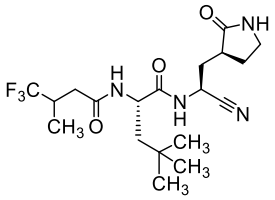
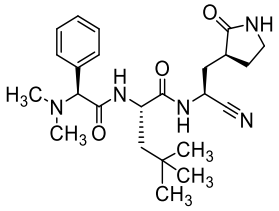
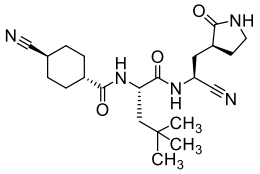
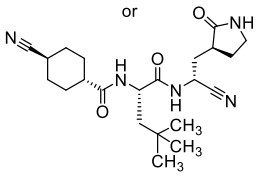
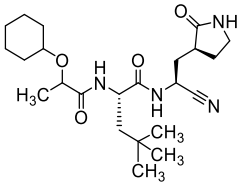
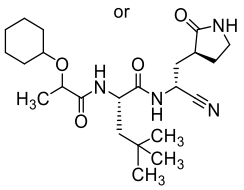
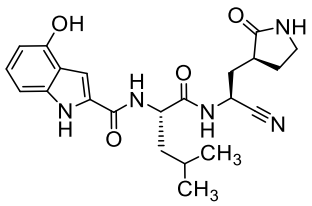
22 – Primeira separação, números de fração 187–188; Segunda separação, número de fração 154. Produção: 5 µg, 0,011 µmol, 0,05%. MS de alta resolução *m/z* 472,2354 $[M+H]^+$; calculado para $C_{24}H_{31}FN_5O_4$, 472,2360. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 11,45 (s, 1H), 8,91 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,2, 3,6 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J* = 8, 8 Hz, 1H), 6,95 (br d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,00 – 4,94 (m, 1H), 4,56 – 4,49 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,18 – 3,07 (m, 2H), 2,40 – 2,32 (m, 1H), 2,17 – 2,09 (m, 2H), 1,84 – 1,77 (m, 1H), 1,76 – 1,65 (m, 3H), 0,95 (s, 9H). Tempo de retenção: 8,51 minutos (Condições analíticas idênticas àquelas usadas para **20**).

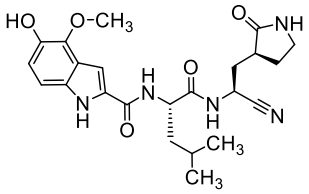
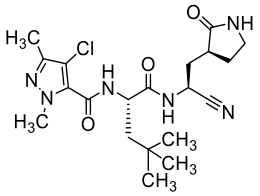
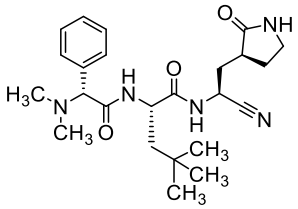
23 – Primeira separação, números de fração 190–192; Segunda separação, números de fração 156-157. Produção: 21 µg, 0,043 µmol, 0,19%. MS de alta resolução *m/z* 490,2258 $[M+H]^+$; calculado para $C_{24}H_{30}F_2N_5O_4$, 490,2266. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 12,24 (s, 1H), 8,95 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,64 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,49 – 7,47 (m, 1H), 7,13 (dd, *J* = 11,1, 11,1 Hz, 1H), 5,00 – 4,93 (m, 1H), 4,54 (ddd, *J* = 8, 8, 4,1 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,17 – 3,06 (m, 2H), 2,38 – 2,30 (m, 1H), 2,18 – 2,07 (m, 2H), 1,85 – 1,65 (m, 4H), 0,95 (s, 9H). Tempo de retenção: 8,65 minutos (Condições analíticas idênticas àquelas usadas para **20**).

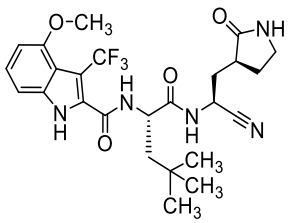
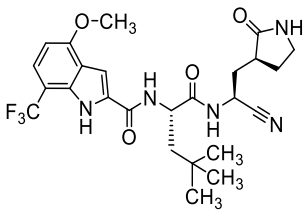
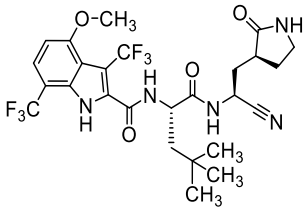
Tabela 1. Método de síntese, estrutura e dados fisicoquímicos, por exemplos, 24 – 74.

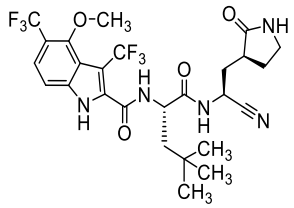
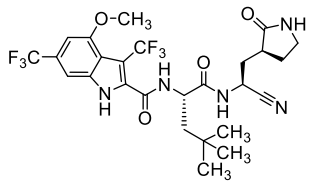
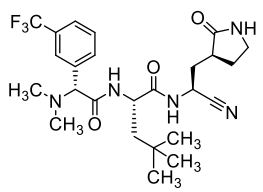
Ex. #	Método de síntese; Materiais de partida não comerciais	Estrutura	^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ; Espectro de massa, íon observado *m/z* $[M+H]^+$ ou HPLC tempo de retenção; Espectro de massa *m/z* $[M+H]^+$ (a menos que de outro modo indicado)

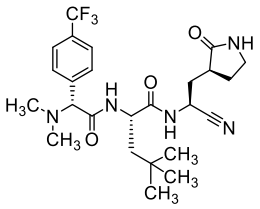
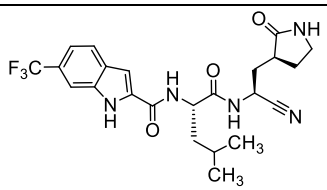
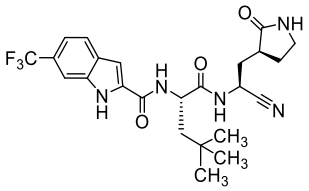
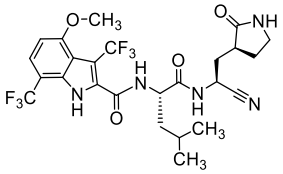
24	Exemplo 10; **C18**		^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,58 (s, 1H), 5,04 (dd, *J* = 9,9, 6,1 Hz, 1H), 4,64 (dd, *J* = 8,7, 4,1 Hz, 1H), 3,34 – 3,23 (m, 2H; assumida; parcialmente obscura por pico de solvente), 2,61 – 2,50 (m, 1H), 2,35 – 2,24 (m, 2H), 1,96 – 1,76 (m, 4H), 1,01 (s, 9H); 460,4
25	Exemplos 8 e 9[1,2]; **C28**	 or  DIAST-1	2,29 minutos[3]; 391,4
26	Exemplos 8 e 9[1,2]; **C28**	 or  DIAST-2	2,69 minutos[3]; 391,4
27	Exemplo 7; **C28**		2,18 minutos[4]; 381,4
28	Exemplo 7; **C28**		2,61 minutos[4]; 421,5

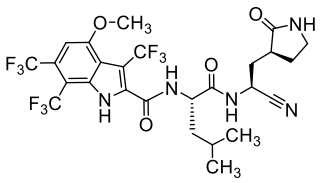
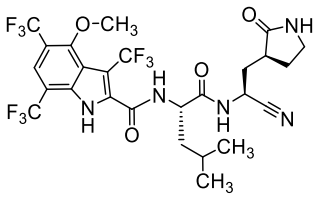
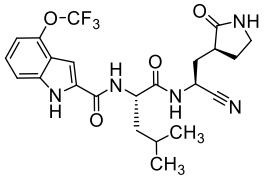
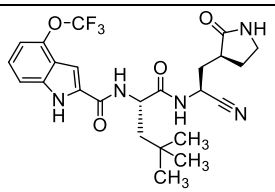
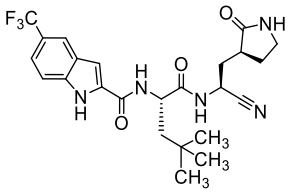
29	Exemplo 7; **C28**		2,31 minutos[4]; 419,4
30	Exemplo 7[1]; **C28**		1,59 minutos[4]; 442,5[5]
31	**C29**[6]	 or 	2,06 minutos[4]; 416,5
32	**C29**[6]	 or 	2,67 minutos[4]; 435,6
33	Exemplo 4[7]		11,40 (s, 1H), 9,60 (br s, 1H), 8,90 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,44 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,95 (dd, *J* = 8, 8 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,36 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,02 – 4,93 (m, 1H), 4,50 – 4,41 (m, 1H), 3,17 – 3,07 (m, 2H), 2,41 – 2,31 (m, 1H), 2,19 – 2,08 (m, 2H), 1,80 (ddd, *J* = 13,6, 9,4, 6,8 Hz, 1H), 1,76 – 1,65 (m, 3H), 1,57 – 1,48 (m, 1H), 0,94 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 0,89 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H); MS de alta resolução *m/z* 426,2139 $[M+H]^+$; calculado para $C_{22}H_{28}N_5O_4$, 426,2141

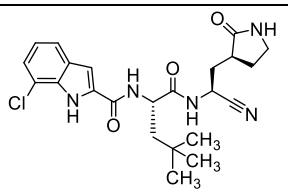
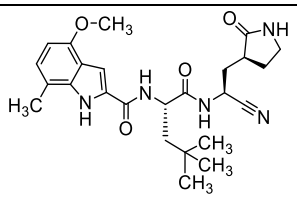
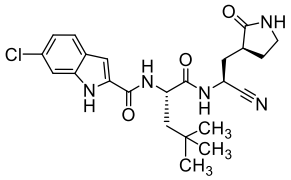
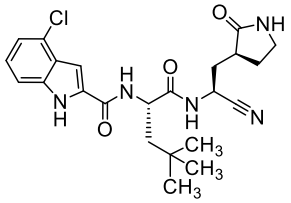
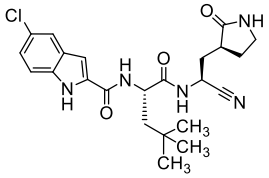
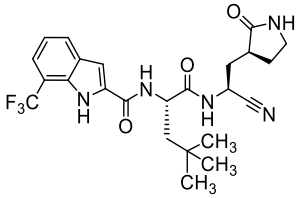
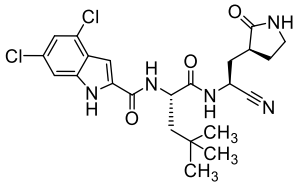
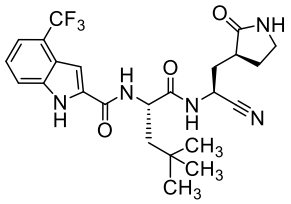
34	Exemplo 4[7]		11,34 (s, 1H), 8,91 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,46 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,02 – 4,93 (m, 1H), 4,50 – 4,41 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,18 – 3,06 (m, 2H, assumida; parcialmente obscura por pico de solvente), 2,39 – 2,31 (m, 1H), 2,20 – 2,07 (m, 2H), 1,84 – 1,65 (m, 4H), 1,58 – 1,49 (m, 1H), 0,94 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 0,89 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H); MS de alta resolução *m/z* 456,2238 $[M+H]^+$; calculado para $C_{23}H_{30}N_5O_5$, 456,2247
35	Exemplo 11[8]; **C18**		2,39 minutos[4]; 437,4 (padrão de isótopo de cloro observado)
36	Exemplo 11; **C18**		^{1}H RMN (600 MHz, metanol-d_4) δ 7,45 – 7,40 (m, 2H), 7,34 – 7,27 (m, 3H), 4,98 (dd, *J* = 10,5, 5,6 Hz, 1H), 4,27 (dd, *J* = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,28 – 3,23 (m, 1H), 3,20 (ddd, *J* = 9,5, 9,3, 7,1 Hz, 1H), 2,57 – 2,49 (m, 1H), 2,27 (ddd, *J* = 13,8, 10,5, 5,2 Hz, 1H), 2,21 – 2,13 (m, 1H), 2,17 (s, 6H), 1,85 (ddd, *J* = 13,8, 9,7, 5,7 Hz, 1H), 1,79 – 1,70 (m, 1H), 1,67 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 14,4, 4,3 Hz, 1H), 1,59 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 14,4, 8,4 Hz, 1H), 0,84 (s, 9H); 442,5

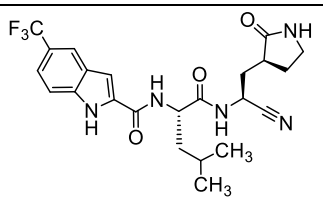
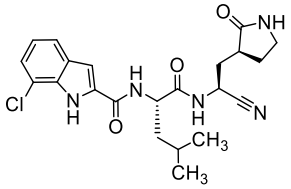
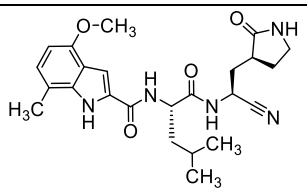
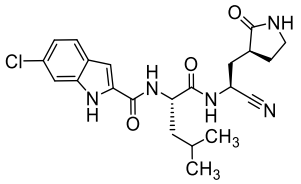
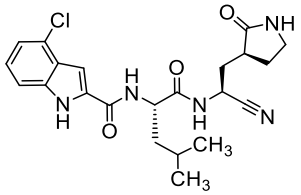
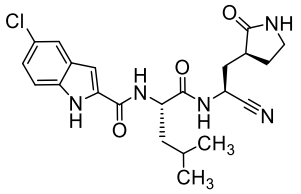
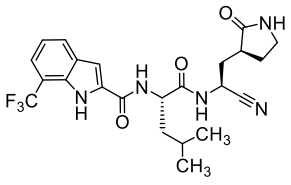
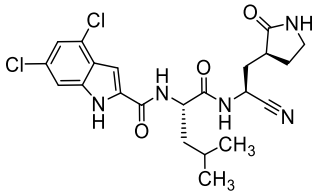
37	Exemplos 5 e 6[9]; Exemplo 10		12,13 (s, 1H), 8,96 (br d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,21 (dd, *J* = 8, 8 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,00 – 4,92 (m, 1H), 4,52 – 4,45 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,20 – 3,15 (m, 1H), 3,14 – 3,08 (m, 1H), 2,43 – 2,34 (m, 1H), 2,23 – 2,13 (m, 2H), 1,85 – 1,78 (m, 1H), 1,78 – 1,68 (m, 2H), 1,59 (dd, *J* = 14,1, 6,6 Hz, 1H), 0,95 (s, 9H); MS de alta resolução *m/z* 522,2321 $[M+H]^+$; calculado para $C_{25}H_{31}F_3N_5O_4$, 522,2328; tempo de retenção 7,18 minutos[10]
38	Exemplos 5 e 6[9]; Exemplo 10		11,41 (s, 1H), 8,96 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,01 – 4,94 (m, 1H), 4,62 – 4,55 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,17 – 3,11 (m, 1H), 3,11 – 3,04 (m, 1H), 2,38 – 2,30 (m, 1H), 2,18 – 2,07 (m, 2H), 1,86 – 1,78 (m, 1H), 1,77 – 1,64 (m, 3H), 0,95 (s, 9H); MS de alta resolução *m/z* 522,2316 $[M+H]^+$; calculado para calculado para $C_{25}H_{31}F_3N_5O_4$, 522,2328; tempo de retenção 7,45 minutos[10]
39	Exemplos 5 e 6[9]; Exemplo 10		9,08 (br s, 1H), 9,03 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,98 – 4,91 (m, 1H), 4,53 – 4,47 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,20 – 3,14 (m, 1H), 3,13 – 3,06 (m, 1H), 2,44 – 2,36 (m, 1H), 2,23 – 2,12 (m, 2H), 1,85 (dd, *J* = 13,9, 7,8 Hz, 1H), 1,80 (ddd, *J* = 13,6, 9,6, 6,5 Hz, 1H), 1,76 – 1,68 (m, 1H), 1,54 (dd, *J* = 13,9, 5,1 Hz, 1H), 0,95 (s, 9H); MS de alta resolução *m/z* 590,2177 $[M+H]^+$; calculado para $C_{26}H_{30}F_6N_5O_4$, 590,2202; tempo de retenção 7,70 minutos[10]

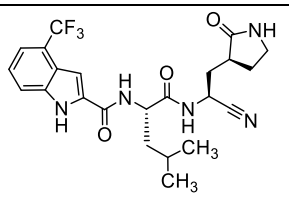
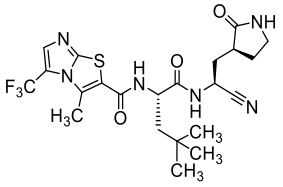
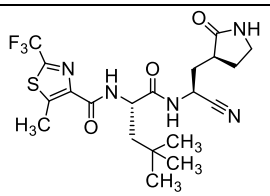
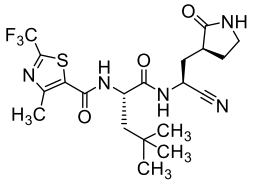
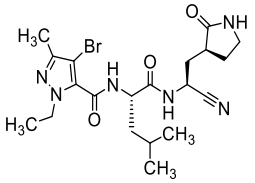
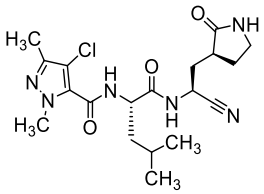
40	Exemplos 5 e 6[9]; Exemplo 10		12,76 (br s, 1H), 9,19 – 9,10 (m, 1H), 9,06 – 9,00 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,49 (AB quarteto, J_{AB} = 8,6 Hz, $\Delta_{\nu AB}$ = 48,9 Hz, 2H), 5,01 – 4,93 (m, 1H), 4,54 – 4,47 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,21 – 3,15 (m, 1H), 3,15 – 3,07 (m, 1H), 2,43 – 2,35 (m, 1H), 2,22 – 2,13 (m, 2H), 1,86 – 1,78 (m, 1H), 1,78 – 1,70 (m, 2H), 1,59 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 14,1, 6,5 Hz, 1H), 0,96 (s, 9H); MS de alta resolução *m/z* 590,2181 $[M+H]^+$; calculado para $C_{26}H_{30}F_6N_5O_4$, 590,2202; tempo de retenção 7,79 minutos[10]
41	Exemplos 5 e 6[9, 11]; Exemplo 10		12,62 (s, 1H), 9,14 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 9,03 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,00 – 4,93 (m, 1H), 4,54 – 4,47 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,21 – 3,15 (m, 1H), 3,15 – 3,08 (m, 1H), 2,43 – 2,35 (m, 1H), 2,22 – 2,13 (m, 2H), 1,86 – 1,79 (m, 1H), 1,78 – 1,69 (m, 2H), 1,59 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 14,0, 6,4 Hz, 1H), 0,96 (s, 9H); MS de alta resolução *m/z* 590,2175 $[M+H]^+$; calculado para $C_{26}H_{30}F_6N_5O_4$, 590,2202; tempo de retenção 7,84 minutos[10]
42	Exemplos 5 e 6[12]; Exemplo 36		8,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,45 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,67 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,64 – 7,60 (m, 1H), 7,58 – 7,52 (m, 1H), 4,99 – 4,87 (m, 1H), 4,24 – 4,17 (m, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,20 – 3,10 (m, 1H), 3,09 – 3,00 (m, 1H), 2,36 – 2,27 (m, 1H), 2,19 – 2,00 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,81 – 1,64 (m, 2H), 1,49 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 0,74 (s, 9H); MS de alta resolução *m/z* 510,2679 $[M+H]^+$; calculado para $C_{25}H_{35}F_3N_5O_3$, 510,2692; tempo de retenção 5,83 minutos[10]

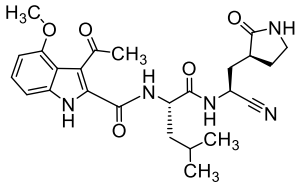
43	Exemplos 5 e 6[12]; Exemplo 36		8,93 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,63 (AB quarteto, J_{AB} = 7,6 Hz, Δ_{vAB} = 48,8 Hz, 4H), 4,97 – 4,88 (m, 1H), 4,26 – 4,19 (m, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,19 – 3,11 (m, 1H), 3,07 – 3,00 (m, 1H), 2,35 – 2,26 (m, 1H), 2,18 – 1,99 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,80 – 1,64 (m, 2H), 1,56 – 1,44 (m, 2H), 0,77 (s, 9H); MS de alta resolução *m/z* 510,2676 $[M+H]^+$; calculado para $C_{25}H_{35}F_3N_5O_3$, 510,2692; tempo de retenção 5,92 minutos[10]
44	Síntese Alternada de Exemplo 6; **C26**		2,85 minutos[4]; 478,6
45	Síntese Alternada de Exemplo 6; **C18**		2,95 minutos[4]; 492,6
46	Exemplos 5 e 6[13]; **4**		12,48 (s, 1H), 9,13 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 8,97 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,04 – 4,95 (m, 1H), 4,53 – 4,44 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,22 – 3,14 (m, 1H), 3,14 – 3,06 (m, 1H), 2,44 – 2,34 (m, 1H), 2,24 – 2,10 (m, 2H), 1,87 – 1,77 (m, 1H), 1,77 – 1,61 (m, 2H), 1,61 – 1,50 (m, 2H), 0,98 – 0,89 (m, 6H); MS de alta resolução *m/z* 576,2055 $[M+H]^+$; calculado para $C_{25}H_{28}F_6N_5O_4$, 576,2045; tempo de retenção 6,70 minutos[14]

47	Exemplos 5 e 6[13]; **4**		12,61 (s, 1H), 9,23 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 9,01 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,04 – 4,95 (m, 1H), 4,54 – 4,45 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,22 – 3,14 (m, 1H), 3,14 – 3,06 (m, 1H), 2,43 – 2,34 (m, 1H), 2,23 – 2,11 (m, 2H), 1,82 (ddd, *J* = 13,5, 9,0, 7,0 Hz, 1H), 1,78 – 1,61 (m, 2H), 1,61 – 1,49 (m, 2H), 0,99 – 0,89 (m, 6H); MS de alta resolução *m/z* 644,1914 $[M+H]^+$; calculado para $C_{26}H_{27}F_9N_5O_4$, 644,1919; tempo de retenção 7,43 minutos[14]
48	Exemplos 5 e 6[13]; **4**		13,21 (s, 1H), 9,28 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 9,05 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 5,04 – 4,96 (m, 1H), 4,54 – 4,47 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,22 – 3,15 (m, 1H), 3,15 – 3,07 (m, 1H), 2,43 – 2,35 (m, 1H), 2,23 – 2,11 (m, 2H), 1,82 (ddd, *J* = 13,7, 9,0, 6,9 Hz, 1H), 1,78 – 1,63 (m, 2H), 1,61 – 1,51 (m, 2H), 0,98 – 0,91 (m, 6H); MS de alta resolução *m/z* 644,1901 $[M+H]^+$; calculado para $C_{26}H_{27}F_9N_5O_4$, 644,1919; tempo de retenção 7,51 minutos[14]
49	Síntese Alternada de Exemplo 6; **C26**		2,95 minutos[4]; 494,4
50	Síntese Alternada de Exemplo 6; **C18**		3,04 minutos[4]; 508,4
51	Síntese Alternada de Exemplo 6; **C18**		3,00 minutos[4]; 492,4

52	Síntese Alternada de Exemplo 6; **C18**		2,84 minutos[4]; 458,4 (padrão de isótopo de cloro observado)
53	Síntese Alternada de Exemplo 6; **C18**		2,80 minutos[4]; 468,5
54	Síntese Alternada de Exemplo 6; **C18**		2,89 minutos[4]; 458,4 (padrão de isótopo de cloro observado)
55	Síntese Alternada de Exemplo 6; **C18**		2,90 minutos[4]; 458,4 (padrão de isótopo de cloro observado)
56	Síntese Alternada de Exemplo 6; **C18**		2,89 minutos[4]; 458,4 (padrão de isótopo de cloro observado)
57	Síntese Alternada de Exemplo 6; **C18**		2,95 minutos[4]; 492,4
58	Síntese Alternada de Exemplo 6; **C18**		3,16 minutos[4]; 492,3 (padrão de isótopo de dicloro abservado)
59	Síntese Alternada de Exemplo 6; **C18**		2,99 minutos[4]; 492,4

60	Síntese Alternada de Exemplo 6; **C26**		2,91 minutos[4]; 478,4
61	Síntese Alternada de Exemplo 6; **C26**		2,74 minutos[4]; 444,4 (padrão de isótopo de cloro observado)
62	Síntese Alternada de Exemplo 6; **C26**		2,70 minutos[4]; 454,4
63	Síntese Alternada de Exemplo 6; **C26**		2,80 minutos[4]; 444,4 (padrão de isótopo de cloro observado)
64	Síntese Alternada de Exemplo 6; **C26**		2,81 minutos[4]; 444,4 (padrão de isótopo de cloro observado)
65	Síntese Alternada de Exemplo 6; **C26**		2,80 minutos[4]; 444,4 (padrão de isótopo de cloro observado)
66	Síntese Alternada de Exemplo 6; **C26**		2,86 minutos[4]; 478,4
67	Síntese Alternada de Exemplo 6; **C26**		3,08 minutos[4]; 478,3 (padrão de isótopo de dicloro abservado)

68	Síntese Alternada de Exemplo 6; **C26**		2,91 minutos[4]; 478,4
69	Exemplos 5 e 6[15]; **7**		9,00 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,83 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 5,01 – 4,93 (m, 1H), 4,44 (ddd, *J* = 8, 8, 4,4 Hz, 1H), 3,20 – 3,14 (m, 1H), 3,14 – 3,08 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,42 – 2,34 (m, 1H), 2,20 – 2,08 (m, 2H), 1,81 (ddd, *J* = 13,5, 9,4, 6,7 Hz, 1H), 1,77 – 1,64 (m, 3H), 0,95 (s, 9H); MS de alta resolução *m/z* 513,1873 $[M+H]^+$; calculado para $C_{22}H_{28}F_3N_6O_3S$, 513,1896; tempo de retenção 6,88 minutos[10]
70	Síntese Alternada de Exemplo 6; **C18**		2,87 minutos[4]; 474,5
71	Síntese Alternada de Exemplo 6; **C18**		2,70 minutos[4]; 474,5
72	Síntese Alternada de Exemplo 6; **C26**		2,41 minutos[4]; 481,5 (padrão de isótopo de bromo observado)
73	Síntese Alternada de Exemplo 6; **C26**		2,30 minutos[4]; 423,5 (padrão de isótopo de cloro observado)

74	**4**[16]		12,20 (s, 1H), 8,99 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,97 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,24 (dd, *J* = 8, 8 Hz, 1H), 7,12 (d, metade de AB quarteto, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,01 – 4,93 (m, 1H), 4,47 – 4,41 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,18 – 3,08 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,40 – 2,32 (m, 1H), 2,19 – 2,09 (m, 2H), 1,81 (ddd, *J* = 13,5, 9,3, 6,8 Hz, 1H), 1,75 – 1,63 (m, 2H), 1,59 (dd, *J* = 7,5, 6,8 Hz, 2H), 0,95 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,91 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H); MS de alta resolução *m/z* 482,2391 $[M+H]^+$; calculado para $C_{25}H_{32}N_5O_5$, 482,2403; tempo de retenção 8,38 minutos[10]

1. Neste caso, **C28** foi desprotegido usando ácido metanossulfônico, ao invés de cloreto de hidrogênio.

2. Exemplo 25 e Exemplo 26 de Epímeros foram separados por meio de cromatografia de fluido supercrítica (Coluna: Chiral Technologies Chiralpak IB, 21 x 250 mm, 5 µm; Fase móvel: 9:1 de dióxido de carbono / metanol; Contrapressão: 120 bar, Taxa de fluxo: 75 mL/minuto). O diastereômero de primeira eluição foi designado como Exemplo 25, e o diastereômero de segunda eluição como Exemplo 26.

3. Condições para HPLC analítica. Coluna: Chiral Technologies Chiralpak IB, 4,6 x 100 mm, 5 µm; Fase móvel: 85:15 de dióxido de carbono / metanol; Contrapressão: 120 bar; Taxa de fluxo: 1,5 mL/minuto.

4. Condições para HPLC analítica. Coluna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Fase móvel A: água contendo 0,05% de ácido trifluoroacético (v/v); Fase móvel B: acetonitrila contendo 0,05% de ácido trifluoroacético (v/v); Gradiente: 5,0% a 95% de B, linear durante 4,0 minutos, em seguida 95% de B durante 1,0 minuto; Taxa de fluxo: 2 mL/minuto.

5. ^{1}H RMN de exemplo 30 antes da purificação final: ^{1}H RMN

(400 MHz, metanol-d_4) δ 7,48 – 7,42 (m, 2H), 7,36 – 7,26 (m, 3H), 4,90 (dd, *J* = 10,5, 5,7 Hz, 1H), 4,37 (dd, *J* = 7,7, 4,9 Hz, 1H), 3,69 (s, 1H), 3,25 (ddd, *J* = 9,9, 8,9, 2,5 Hz, 1H), 3,18 (ddd, *J* = 9,6, 9,0, 7,1 Hz, 1H), 2,40 – 2,29 (m, 1H), 2,20 (s, 6H), 2,2 – 2,10 (m, 1H), 2,09 – 1,99 (m, 1H), 1,80 – 1,61 (m, 2H), 1,73 (dd, *J* = 14,5, 5,0 Hz, 1H), 1,61 (dd, *J* = 14,4, 7,8 Hz, 1H), 0,95 (s, 9H).

6. Acoplamento de amida com o apropriado ácido carboxílico foi realizado usando trióxido de 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano.

7. Exemplo 4 (25 µM) foi incubado com citocromo humano P450 3A5 (4 nmol) em tampão de fosfato de potássio (100 mM, pH 7,4; 40 mL) contendo cloreto de magnésio (3,3 mM) e NADPH (1,3 mM). A incubação foi realizada durante 0,75 horas em um banho de água em agitação mantido a 37 °C. A incubação foi terminada por adição de um volume igual de acetonitrila, sobre que a mistura foi girada em uma centrífuga a 1700 x g durante 5 minutos, e o sobrenadante foi submetido à centrifugação a vácuo durante aproximadamente 1,5 horas. A esta mistura foram adicionados ácido fórmico (0,5 mL), acetonitrila (0,5 mL) e água em um volume final de 50 mL, e a mistura resultante foi girada em uma centrífuga a 40000 x g durante 30 minutos. O sobrenadante foi submetido à HPLC de fase reversa (Coluna: Polaris C18, 4,6 x 250 mm; 5 µm; Fase móvel A: água contendo 0,1% de ácido fórmico; Fase móvel B: metanol; Gradiente: 15% de B durante 5 minutos, em seguida 15% a 35% de B durante 75 minutos, em seguida 35% a 95% de B durante 10 minutos; Taxa de fluxo: 0,8 mL/minuto). Frações foram coletadas a cada 20 segundos. O material de primeira eluição, Exemplo impuro 33, eluído a 54,7 minutos, e Exemplo 34 eluído a 55,3 minutos. O Exemplo impuro 33 foi novamente purificado usando HPLC de fase reversa (Coluna: Phenomenex Kinetex XB-C18, 2,1 x 100 mm, 2,6 µm; Fase móvel A: água contendo 0,5% de ácido acético; Fase móvel B: 9:1 de acetonitrila

/ metanol; Gradiente: 10% de B durante 0,5 minutos, em seguida 10% a 35% durante 26,5 minutos, em seguida 35% a 60% de B durante 3 minutos; Taxa de fluxo 0,5 mL/minuto); frações foram coletadas a cada 15 segundos. Neste sistema, Exemplo 33 teve um tempo de retenção de 12,7 minutos; Exemplo adicional 34 eluído em 13,5 minutos.

8. O ácido 4-cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazole-5-carboxílico requisito pode ser preparado por hidrólise do etil éster comercialmente disponível.

9. A mistura de reação foi diluída com acetonitrila e 1% de ácido fórmico aquoso, para um volume de aproximadamente 2 mL; a composição de solvente final foi de tal modo que a mistura pareceu clara, com aproximadamente 20% a 30% de conteúdo de acetonitrila. Os componentes desta mistura foram separados por meio de HPLC de fase reversa (Coluna: Phenomenex Luna C18, 10 x 250 mm, 10 µm; Fase móvel A: água contendo 0,1% de ácido fórmico; Fase móvel B: acetonitrila; Gradiente: 15% de B durante 5 minutos, em seguida 15% a 70% de B durante 70 minutos, em seguida 70% a 95% de B durante 15 minutos; Taxa de fluxo: 2 mL/minuto); frações foram coletadas a cada 20 segundos. Exemplos 37, 38, 39, 40, e 41 eluídos nos tempos de retenção fornecidos abaixo.

Exemplo	Tempo de retenção (minutos)
37	64,9
38	68,4
39	72,1
40	73,5
41	74,2

10. Condições para HPLC analítica. Coluna: Phenomenex Kinetex XB-C18, 2,1 x 100 mm, 2,6 µm; Fase móvel A: água contendo 0,1% de ácido fórmico; Fase móvel B: acetonitrila; Gradiente: 5% de B durante 0,5 minutos, em seguida 5% a 70% de B durante 10,5 minutos, em seguida 70% a 95% de B durante 2 minutos; Taxa de fluxo: 0,4

mL/min.

11. A regioquímica de exemplo 41 não foi rigorosamente determinada; outras possíveis estruturas para este exemplo são *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-5,6-bis(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carboxamida e *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-6,7-bis(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carboxamida.

12. A mistura de reação foi purificada usando as condições descritas na nota de rodapé 9. Exemplo 42 eluído em 58,1 minutos e Exemplo 43 eluído em 59,2 minutos.

13. A mistura de reação foi diluída com uma mistura de acetonitrila (0,3 mL) e 1% de ácido fórmico aquoso (0,7 mL). A mistura resultante foi centrifugada, e o sobrenadante foi submetido à HPLC de fase reversa (Coluna: Phenomenex Luna C18, 10 x 250 mm, 10 µm; Fase móvel A: água contendo 0,1% de ácido fórmico; Fase móvel B: acetonitrila; Gradiente: 2% a 10% de B durante 5,0 minutos, em seguida 10% a 95% de B durante 95 minutos; Taxa de fluxo: 2 mL/minuto); frações foram coletadas a cada 20 segundos. Exemplos 46, 47, e 48 eluídos nos tempos de retenção fornecidos abaixo. Exemplo 5 foi também isolado desta reação, nas frações 189–190.

Exemplo	Número de fração
46	207
47	225–226
48	231–232

14. Condições para HPLC analítica. Coluna: Phenomenex Kinetex C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 µm; Fase móvel A: água contendo 0,1% de ácido fórmico; Fase móvel B: acetonitrila contendo 0,1% de ácido fórmico; Gradiente: 5% de B durante 0,5 minutos, em seguida 5% a 50% de B durante 6,0 minutos, em seguida 50% a 80% de B durante 1,5 minutos, em seguida 80% a 95% de B durante 1,0 minuto; Taxa de fluxo:

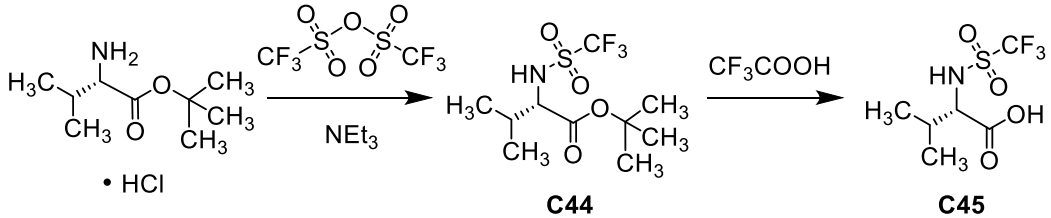
0,4 mL/min.

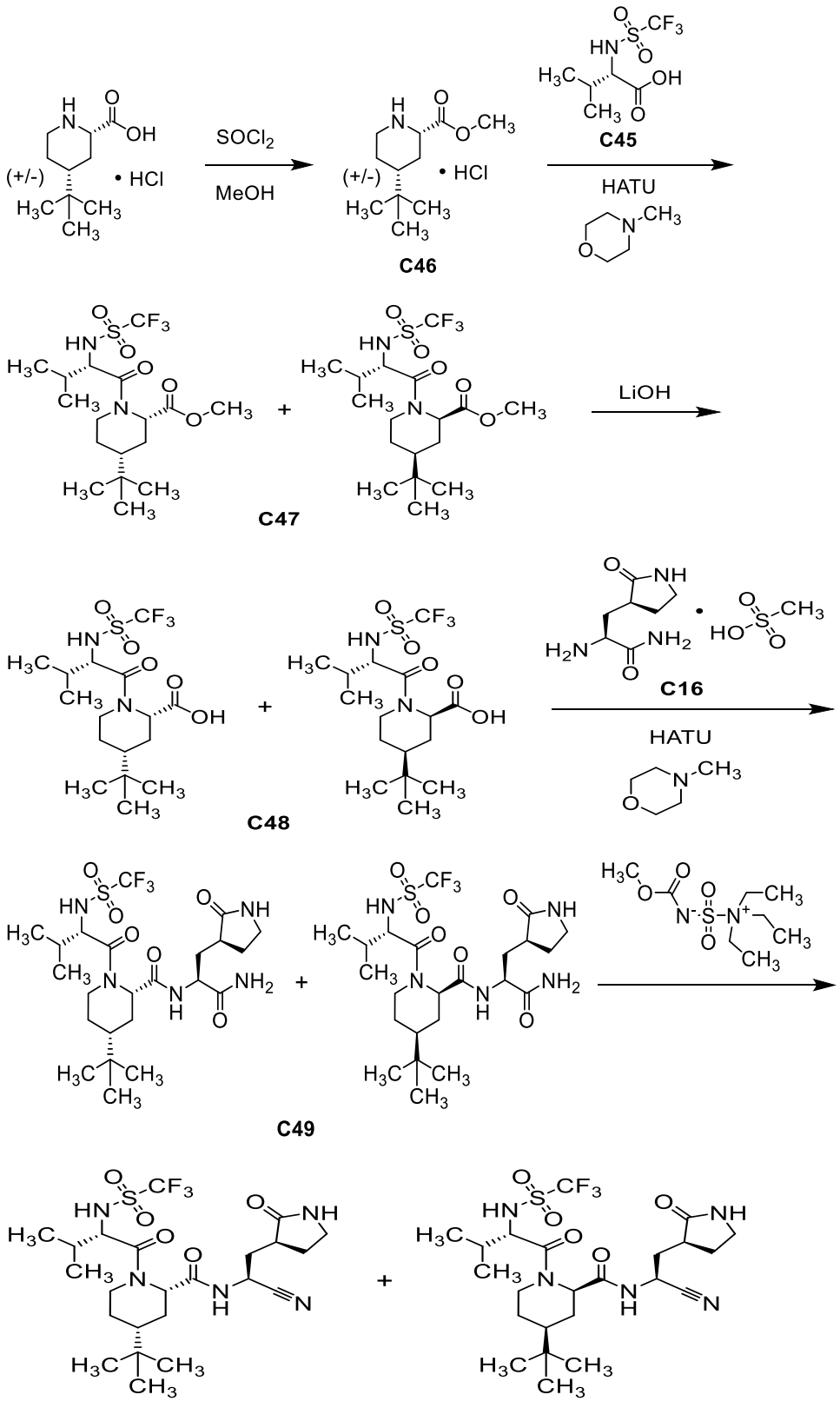
15. Somente o produto indicado foi observado desta reação.

16. Uma solução mãe de exemplo 4 (5,56 mg, 12,7 µmol) e ácido trifluoroacético (4 µL, 50 µL) em sulfóxido de dimetila (420 µL) foi preparada. Um sexto desta solução foi tratado com 1,1-difluoroetanossulfinato de sódio (1,3 mg, 8,5 µmol), seguido por *terc*-butil hidroperóxido (70% em água; 1,4 µL, 10 µmol), e aquecido a 50 °C durante a noite. A mistura de reação foi diluída com acetonitrila e 1% de ácido fórmico aquoso, para um volume de aproximadamente 2–3 mL; a composição de solvente final foi de tal modo que mistura pareceu clara, com aproximadamente 20% a 30% conteúdo de acetonitrila. Os componentes desta mistura foram separados por meio de HPLC de fase reversa (Coluna: Phenomenex Luna C18, 10 x 250 mm, 10 µm; Fase móvel A: água contendo 0,1% de ácido fórmico; Fase móvel B: acetonitrila; Gradiente: 15% de B durante 5 minutos, em seguida 15% a 40% de B durante 70 minutos, em seguida 40% a 95% de B durante 15 minutos; Taxa de fluxo: 2 mL/minuto); frações foram coletadas a cada 20 segundos. Exemplo 74 eluído em 68,6 minutos.

Exemplos 75 e 76

(2*S*,4*R*)-4-*terc*-Butil-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-1-{*N*-[(trifluorometil)sulfonil]-L-valil}piperidina-2-carboxamida e (2*R*,4*S*)-4-*terc*-Butil-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-1-{*N*-[(trifluorometil)sulfonil]-L-valil}piperidina-2-carboxamida [**75 (DIAST-1)** e **76 (DIAST-2)**





Etapa 1. Síntese de *terc*-butil *N*-[(trifluorometil)sulfonil]-L-valinato (**C44**).

[309] Uma solução de anidrido trifluorometanossulfônico (8,88 mL,

52,8 mmol) em diclorometano (10 mL) foi adicionada a uma solução a −78 °C de *terc*-butil L-valinato, sal de cloridrato (10,0 g, 47,7 mmol) e trietilamina (18,7 mL, 134 mmol) em diclorometano (90 mL). A mistura de reação foi agitada a −78 °C durante 2 horas, então foi vertida em água e acidificada para um pH de aproximadamente 4 por adição de ácido hidroclórico a 1 M. A mistura resultante foi extraída com diclorometano, e a camada orgânica foi lavada com solução de bicarbonato de sódio aquosa e com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada *sob vácuo*. O resíduo foi combinado com os produtos de duas reações similares realizadas usando *terc*-butil L-valinato, sal de cloridrato (1,00 g, 4,77 mmol; 1,00 g, 4,77 mmol) e purificado por meio de cromatografia sobre sílica-gel (Gradiente: 0% a 20% de acetato de etila em éter de petróleo), fornecendo **C44** como um sólido branco. Produção combinada: 14,0 g, 45,9 mmol, 80%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 8,8, 6,2 Hz, 1H), 2,16 – 2,02 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 0,92 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Etapa 2. Síntese de *N*-[(trifluorometil)sulfonil]-L-valina (**C45**).

[310] A uma solução de **C44** (14,0 g, 45,9 mmol) em diclorometano (85 mL) foi adicionado ácido trifluoroacético (85 mL). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas, então foi concentrada *sob vácuo*; o resíduo foi lavado com éter de petróleo para fornecer **C45** como um sólido branco. Produção: 10,9 g, 43,7 mmol, 95%. MS *m/z* 248,0 $[M-H]^-$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,86 (br d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,79 – 3,71 (m, 1H), 2,19 – 2,05 (m, 1H), 0,93 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Etapa 3. Síntese de metil *cis*-4-*terc*-butilpiperidina-2-carboxilato, sal de cloridrato (**C46**).

[311] A uma solução a 0 °C de ácido *cis*-4-*terc*-butilpiperidina-2-carboxílico, sal de cloridrato (veja R. T. Shuman *et al*., *J. Org. Chem*.

1990, *55*, 738–741; 4,00 g, 18,0 mmol) em metanol (40 mL) foi adicionado cloreto de tionila (6,44 g, 54,1 mmol). Após a mistura de reação ser agitada a 25 °C durante 16 horas, ela foi concentrada sob vácuo para fornecer **C46** como um sólido esbranquiçado (4,50 g). Uma porção deste material foi usada na etapa seguinte. LCMS *m/z* 200,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,46 (br s, 1H), 9,09 (br s, 1H), 4,11 – 3,96 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,4 – 3,21 (m, 1H, assumida; amplamente obscurecida por pico de água), 2,93 – 2,77 (m, 1H), 2,07 (br d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 1,75 (br d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 1,51 – 1,32 (m, 3H), 0,84 (s, 9H).

Etapa 4. Síntese de metil (2*S*,4*R*)-4-*terc*-butil-1-{*N*-[(trifluorometil)sulfonil]-L-valil}piperidina-2-carboxilato e metil (2*R*,4*S*)-4-*terc*-butil-1-{*N*-[(trifluorometil)sulfonil]-L-valil}piperidina-2-carboxilato (**C47**).

[312] A uma mistura a 25 °C de **C45** (300 mg, 1,20 mmol) e **C46** (da etapa anterior; 341 mg, ≤1,36 mmol) em N,N-dimetilformamida (3 mL) foi adicionado 4-metilmorfolina (365 mg, 3,61 mmol). A mistura resultante foi resfriada para 0 °C e tratada com hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N’,N’-tetrametilurônio (HATU; 549 mg, 1,44 mmol). Após a mistura de reação ser aspergida com nitrogênio durante 1 minuto, ela foi agitada a 25 °C durante 12 horas. Análise de LCMS neste ponto indicou a presença de **C47**: LCMS *m/z* 431,1 $[M+H]^+$. A mistura de reação foi dividida entre acetato de etila (20 mL) e água (20 mL), e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de cloreto de sódio aquosa saturada (4 x 20 mL), secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob vácuo. Cromatografia de sílica-gel (Gradiente: 0% a 20% de acetato de etila em éter de petróleo) forneceu **C47** como uma goma amarela. Análise de ^{1}H RMN confirmou que isto compreendeu uma mistura de diastereômeros. Produção: 320 mg,

0,743 mmol, 62%. ^{1}H RMN (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 6,12 – 5,94 (m, 1H), [4,51 (dd, *J* = 11,7, 6,3 Hz) e 4,32 – 4,18 (m), total 2H], [3,73 (s) e 3,71 (s), total 3H], [3,63 – 3,49 (m) e 3,48 – 3,39 (m), total 2H], 2,18 – 1,93 (m, 2H), 1,91 – 1,77 (m, 1H), 1,63 – 1,37 (m, 2H), 1,37 – 1,22 (m, 1H), 1,13 – 1,04 (m, 3H), [0,94 (d, *J* = 6,8 Hz) e 0,91 (d, *J* = 6,8 Hz), total 3H], 0,87 (s, 9H).

Etapa 5. Síntese de ácido (2*S*,4*R*)-4-*terc*-butil-1-{*N*-[(trifluorometil)sulfonil]-L-valil}piperidina-2-carboxílico e ácido (2*R*,4*S*)-4-*terc*-butil-1-{*N*-[(trifluorometil)sulfonil]-L-valil}piperidina-2-carboxílico (**C48**).

[313] Uma solução de **C47** (314 mg, 0,729 mmol) em uma mistura de metanol (2 mL) e tetraidrofurano (2 mL) foi tratada com uma solução de monoidrato de hidróxido de lítio (91,8 mg, 2,19 mmol) em água (1,4 mL), e a mistura de reação foi agitada a 25 °C durante 3 horas. Após remoção de solvente sob vácuo, o resíduo foi diluído com água (10 mL) e acidificado para um pH de aproximadamente 1 por adição de ácido hidroclórico a 1 M. A mistura resultante foi extraída com acetato de etila (2 x 20 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de cloreto de sódio aquosa saturada (15 mL), secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob vácuo, fornecendo **C48** como um vidro amarelo. Análise de ^{1}H RMN confirmou que isto compreendeu uma mistura de diastereômeros. Produção: 304 mg, quantitativa. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ [9,82 (d, *J* = 8,7 Hz) e 9,69 (br d, *J* = 8,8 Hz), total 1H], [4,28 (dd, *J* = 11,5, 6,4 Hz), 4,24 – 4,14 (m), e 4,05 – 3,96 (m), total 2H], [3,80 – 3,69 (m) e 3,6 – 3,2 (m, assumida; substancialmente obscurecida por pico de água), total 2H], 2,06 – 1,90 (m, 2H), 1,80 – 1,65 (m, 1H), 1,41 – 1,17 (m, 3H), [0,96 (d, *J* = 6,8 Hz) e 0,93 (d, *J* = 6,5 Hz), total 3H], [0,89 (d, *J* = 6,9 Hz) e 0,86 – 0,80 (m), total 12H].

Etapa 6. Síntese de (2*S*,4*R*)-*N*-{(2*S*)-1-amino-1-oxo-3-[(3*S*)-2-

oxopirrolidin-3-il]propan-2-il}-4-*terc*-butil-1-{*N*-[(trifluorometil)sulfonil]-L-valil}piperidina-2-carboxamida e (2*R*,4*S*)-*N*-{(2*S*)-1-amino-1-oxo-3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]propan-2-il}-4-*terc*-butil-1-{*N*-[(trifluorometil)sulfonil]-L-valil}piperidina-2-carboxamida (**C49**).

[314] A uma mistura a 25 °C de **C16** (120 mg, 0,449 mmol) e **C48** (144 mg, 0,346 mmol) em N,N-dimetilformamida (3 mL) foi adicionado 4-metilmorfolina (100 mg, 0,989 mmol), sobre que a mistura foi resfriada para 0 °C e tratada com hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HATU; 151 mg, 0,397 mmol). A mistura de reação foi aspergida com nitrogênio durante 1 minuto e em seguida agitada a 25 °C durante 12 horas. Análise de LCMS indicou a presença de **C49**: LCMS *m/z* 570,3 $[M+H]^+$. A mistura de reação foi em seguida dividida entre acetato de etila (20 mL) e água (20 mL), e a camada aquosa foi saturada com cloreto de sódio sólido e extraída com acetato de etila (5 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas, concentradas sob vácuo, e submetidas à cromatografia de sílica-gel (Gradiente: 0% a 15% de metanol em diclorometano), fornecendo **C49** como um sólido branco. Este material continha uma mistura de diastereômeros por análise de ^{1}H RMN. Produção: 190 mg, 0,334 mmol, 96%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6), picos característicos, integrações são aproximadas: δ [9,88 (d, *J* = 8,6 Hz) e 9,82 – 9,68 (m), total 1H], [8,12 (d, *J* = 8,8 Hz) e 8,09 – 7,98 (m), total 1H], [7,63 (s) e 7,57 (s), total 1H], [7,30 (br s) e 7,18 (br s), total 1H], [7,06 (br s) e 7,03 (br s), total 1H], [4,36 (dd, *J* = 12,0, 6,1 Hz) e 4,32 – 4,08 (m), total 2H], 2,26 – 2,05 (m, 2H), 1,81 – 1,54 (m, 2H), 1,53 – 1,30 (m, 2H), 0,98 – 0,87 (m, 6H), 0,86 – 0,76 (m, 9H).

Etapa 7. Síntese de (2*S*,4*R*)-4-*terc*-butil-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-1-{*N*-[(trifluorometil)sulfonil]-L-valil}piperidina-2-carboxamida e (2*R*,4*S*)-4-*terc*-butil-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-1-{*N*-[(trifluorometil)sulfonil]-L-valil}piperidina-2-

carboxamida [**75 (DIAST-1)** e **76 (DIAST-2)**].

[315] Uma mistura de **C49** (190,0 mg, 0,334 mmol) e metil *N*-(trietilamoniossulfonil)carbamato, sal interno (reagente Burgess; 238 mg, 1,00 mmol) em diclorometano (10 mL) foi agitada a 25 °C durante 2 dias, sobre que a mistura de reação foi diluída com água (20 mL) e extraída com diclorometano (2 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de cloreto de sódio aquosa saturada (10 mL), secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob vácuo. Cromatografia sobre sílica-gel (Gradiente: 0% a 8% de metanol em diclorometano) forneceu um sólido branco, que por análise de LCMS continha uma mistura de aproximadamente 3:1 de produtos: LCMS *m/z* 552,2 $[M+H]^+$ e LCMS *m/z* 552,2 $[M+H]^+$. Estes diastereômeros foram separados por meio de cromatografia de fluido supercrítica [Coluna: Chiral Technologies Chiralpak IG, 30 x 250 mm, 10 µm; Fase móvel: 3:1 de dióxido de carbono / (etanol contendo 0,1% de hidróxido de amônio); Taxa de fluxo: 70 mL/minuto]. O diastereômero de primeira eluição, isolado como um sólido branco, foi designado como **75**, e o diastereômero de segunda eluição, também um sólido branco, foi designado como **76** [(2*S*,4*R*)-4-*terc*-butil-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-1-{*N*-[(trifluorometil)sulfonil]-L-valil}piperidina-2-carboxamida e (2*R*,4*S*)-4-*terc*-butil-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-1-{*N*-[(trifluorometil)sulfonil]-L-valil}piperidina-2-carboxamida].

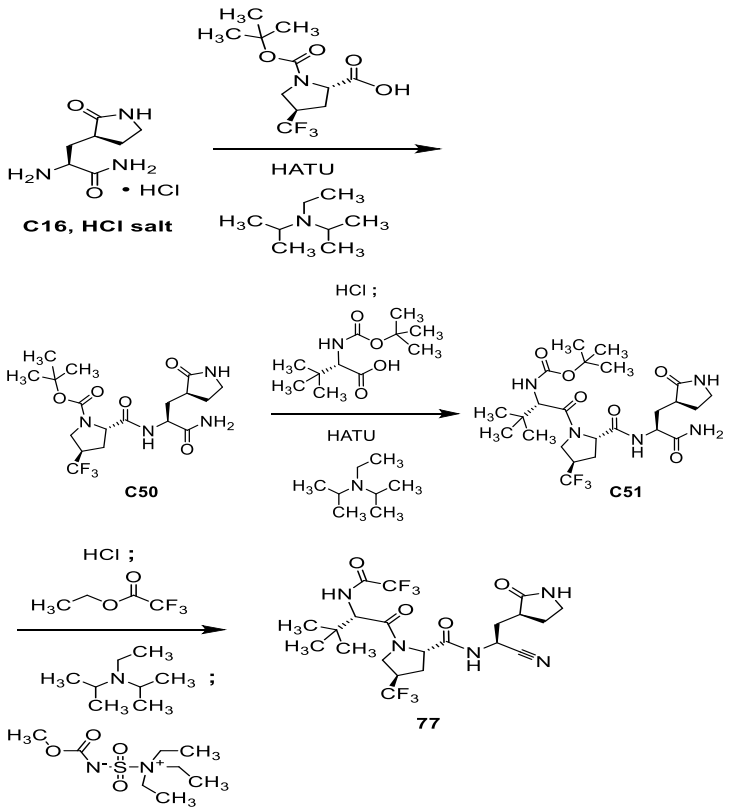
75 –Produção: 26,2 mg, 47,5 µmol, 14%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 4,99 – 4,91 (m, 1H), 4,24 (dd, *J* = 12,3, 6,0 Hz, 1H), 4,18 (dd, *J* = 8,3, 8,3 Hz, 1H), 3,88 – 3,78 (m, 1H), 3,19 – 3,00 (m, 2H), 2,46 – 2,35 (m, 1H), 2,17 – 2,02 (m, 2H), 1,99 – 1,85 (m, 2H), 1,79 – 1,62 (m, 3H), 1,50 – 1,36 (m, 2H), 1,26 – 1,12 (m, 2H), 0,97 – 0,87 (m, 6H), 0,84 (s, 9H). Tempo de retenção: 1,30 minutos (Condições analíticas. Coluna: Chiral

Technologies Chiralpak IG-3, 4,6 x 50 mm, 3 µm; Fase móvel A: dióxido de carbono; Fase móvel B: etanol contendo 0,05% de dietilamina; Gradiente: 5% a 40% de B durante 2 minutos, em seguida 40% de B durante 1,2 minutos; Taxa de fluxo: 4 mL/minuto; Contrapressão: 10,54 kg/cm2 (1500 psi).

76 –Produção: 8,8 mg, 16 µmol, 5%. LCMS *m/z* 552,3 $[M+H]^+$. Por análise de ^{1}H RMN, esta amostra de **76** continha impurezas. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6), picos característicos, integrações são aproximadas: δ 9,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,59 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 5,02 – 4,90 (m, 1H), 0,94 – 0,86 (m, 6H), 0,82 (s, 9H). Tempo de retenção: 1,61 minutos (Condições analíticas idênticas àquelas usadas para **75**).

Exemplo 77

3-Metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-(trifluorometil)-L-prolinamida (**77**)



Etapa 1. Síntese de (4*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(trifluorometil)-L-prolil-3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]-L-alaninamida (**C50**).

[316] A uma mistura a −30 °C de (4*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(trifluorometil)-L-prolina (429 mg, 1,51 mmol) e **C16, sal de HCl** (346 mg, 1,67 mmol) em N,N-dimetilformamida (7,8 mL) foi adicionado *N,N*-di-isopropiletilamina (0,791 mL, 4,54 mmol), seguido por hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HATU; 633 mg, 1,66 mmol). A mistura de reação foi deixada aquecer para 0 °C durante 1 hora, então foi diluída com solução de bicarbonato de sódio aquosa (30 mL) e extraída com uma mistura de 2-butanol e diclorometano (9:1, 3 x 7 mL). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas sob vácuo e purificadas por meio de cromatografia de sílica-gel (Gradiente: 0% a 100% de metanol em diclorometano), fornecendo **C50** como uma espuma esbranquiçada. Por análise de ^{1}H RMN, este material existia como uma mistura de rotâmeros, e continha impurezas derivadas dos reagentes empregados; uma porção desta amostra foi progredida para a seguinte etapa. Produção: 613 mg, 1,40 mmol, 93%. LCMS *m/z* 459,3 [M+Na^{+}]. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6), picos de produto característicos somente: δ 8,33 – 8,18 (m, 1H), [7,65 (br s) e 7,59 (br s), total 1H], [7,39 (br s) e 7,27 br (s), total 1H], 7,05 (br s, 1H), 4,38 – 4,28 (m, 1H), 4,28 – 4,17 (m, 1H), 3,46 – 3,36 (m, 1H), 2,02 – 1,89 (m, 1H), 1,80 – 1,45 (m, 2H), [1,39 (s) e 1,32 (s), total 9H].

Etapa 2. Síntese de *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metil-L-valil-(4*R*)-4-(trifluorometil)-L-prolil-3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]-L-alaninamida (**C51**).

[317] Uma mistura de **C50** (242 mg, 0,554 mmol) e uma solução de cloreto de hidrogênio em 1,4-dioxano (4 M; 2 mL, 8 mmol) foi agitada em temperatura ambiente durante 5 minutos, sobre que a mistura de reação foi concentrada sob vácuo para remover solvente e cloreto de hidrogênio residual. O material desprotegido resultante foi combinado com *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metil-L-valina (128 mg, 0,553 mmol) e hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-

tetrametilurônio (HATU: 232 mg, 0,610 mmol) em N,N-dimetilformamida (2 mL), e em seguida resfriado para −30 °C. *N,N*-Di-isopropiletilamina (0,290 mL, 1,66 mmol) foi adicionado, e a mistura de reação foi aquecida para 0 °C durante 1 hora. Após adição de solução de bicarbonato de sódio aquosa, a mistura resultante foi extraída três vezes com acetato de etila; as camadas orgânicas combinadas foram concentradas sob vácuo e purificadas por meio de cromatografia de sílica-gel (Gradiente: 0% a 30% de metanol em diclorometano), fornecendo **C51** como um sólido. Produção: 230 mg, 0,418 mmol, 75%. LCMS *m/z* 550,3 $[M+H]^+$.

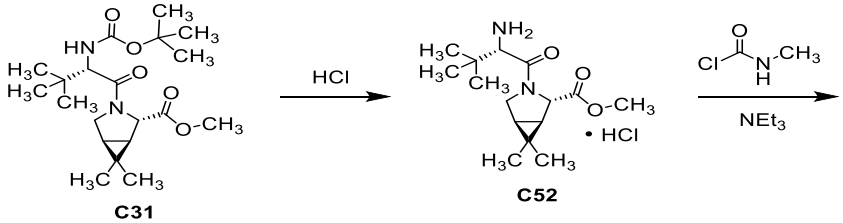
Etapa 3. Síntese de 3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-(trifluorometil)-L-prolinamida (**77**).

[318] Uma mistura de **C51** (230 mg, 0,418 mmol) e uma solução de cloreto de hidrogênio em 1,4-dioxano (4 M; 2 mL, 8 mmol) foi agitada em temperatura ambiente durante 5 minutos, sobre que a mistura de reação foi concentrada sob vácuo para remover solvente e cloreto de hidrogênio residual. O material desprotegido resultante foi combinado com trifluoroacetato de etila (595 mg, 4,19 mmol) e *N,N*-di-isopropiletilamina (0,219 mL, 1,26 mmol) em metanol (1,0 mL). Após a mistura de reação ser agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos, trifluoroacetato de etila (60 mg, 0,422 mmol) foi novamente adicionado, e a agitação foi continuada durante 30 minutos. Solução de bicarbonato de sódio aquosa foi em seguida adicionada, e a mistura resultante foi extraída três vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas, concentradas sob vácuo e dissolvidas em diclorometano (3 mL). A isto foi adicionado etil *N*-(trietilamoniossulfonil)carbamato, sal interno (reagente Burgess; 299 mg, 1,25 mmol), e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas, então foi tratada com mais metil *N*-(trietilamoniossulfonil)carbamato, sal interno

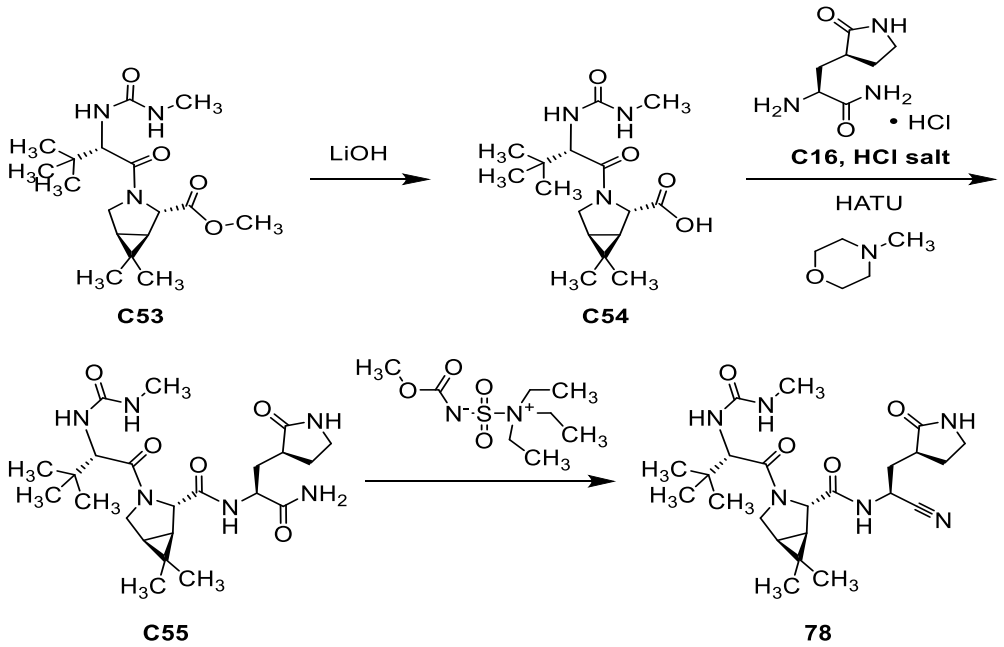
(reagente Burgess; 100 mg, 0,420 mmol) e deixada agitar durante mais 30 minutos. Solução de carbonato de sódio aquosa diluída foi em seguida adicionada, e a mistura foi extraída duas vezes com acetato de etila; as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas sob vácuo. Purificação por meio de cromatografia de fluido supercrítica (Coluna: Princeton Dinitrofenila, 10 x 250 mm, 5 µm; Fase móvel: 9:1 de dióxido de carbono / metanol; Contrapressão: 120 bar; Taxa de fluxo: 80 mL/minuto) forneceu material que foi em seguida suspenso em heptano (2,0 mL) a 50 °C durante 2 horas, resfriado para a temperatura ambiente, e coletado por meio de filtração, fornecendo 3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-(trifluorometil)-L-prolinamida (**77**) como um sólido. Produção: 64 mg, 0,121 mmol, 29%. LCMS *m/z* 528,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,46 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 9,05 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 4,96 (ddd, *J* = 11,0, 8,5, 5,0 Hz, 1H), 4,56 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,37 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1H), 3,98 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 11,2, 7,5 Hz, 1H), 3,92 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 11,3, 4,8 Hz, 1H), 3,46 – 3,35 (m, 1H), 3,19 – 3,10 (m, 1H), 3,09 – 3,00 (m, 1H), 2,5 – 2,38 (m, 1H, assumida; parcialmente obscura por pico de solvente), 2,38 – 2,28 (m, 1H), 2,21 – 2,04 (m, 3H), 1,78 – 1,65 (m, 2H), 0,99 (s, 9H).

Exemplo 78

(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(metilcarbamoil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**78**)



C31 **C52**



Etapa 1. Síntese de metil (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-dimetil-3-(3-metil-L-valil)-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxilato, sal de cloridrato (**C52**).

[319] A uma solução a 0 °C de **C31** (1,00 g, 2,61 mmol) em diclorometano (20 mL) foi adicionada, de uma maneira gota a gota, uma solução de cloreto de hidrogênio em acetato de etila (4 M; 20 mL, 80 mmol). Após a mistura de reação ser agitada a 25 °C durante a noite, ela foi concentrada sob vácuo para fornecer **C52** como uma goma branca. Produção: 700 mg, 2,20 mmol, 84%. LCMS *m/z* 283,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 (br s, 3H), 4,25 (s, 1H), 3,87 – 3,77 (m, 2H), 3,72 (d, metade de AB quarteto, *J* = 10,8 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 1,59 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 7,7, 5,3 Hz, 1H), 1,49 (d, metade de AB quarteto, *J* = 7,7 Hz, 1H), 1,03 (s, 9H), 1,02 (s, 3H), 0,96 (s, 3H).

Etapa 2. Síntese de metil (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(metilcarbamoil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxilato (**C53**).

[320] A uma solução a 0 °C de **C52** (320 mg, 1,00 mmol) em diclorometano (6 mL) foram lentamente adicionados trietilamina (0,769 mL, 5,52 mmol) e cloreto de metilcarbamila (188 mg, 2,01 mmol). A mistura de reação foi deixada aquecer para 20 °C e agitar durante 18

horas, então foi tratada de uma maneira gota a gota com solução de carbonato de sódio aquosa saturada (5 mL) e extraída com diclorometano (2 x 5 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de cloreto de sódio aquosa saturada (2 x 20 mL), secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob vácuo. Cromatografia de sílica-gel (Gradiente: 0% a 10% de metanol em diclorometano) forneceu **C53** como uma goma amarela clara. Produção: 190 mg, 0,560 mmol, 56%. LCMS *m/z* 339,9 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,03 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 5,89 (br q, *J* = 5 Hz, 1H), 4,20 – 4,14 (m, 2H), 3,91 (d, metade de AB quarteto, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,79 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 10,3, 5,3 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,17 (d, *J* = 5,3 Hz, 3H), 1,55 – 1,49 (m, 1H), 1,40 (d, metade de AB quarteto, *J* = 7,4 Hz, 1H), 1,00 (s, 3H), 0,92 (s, 9H), 0,83 (s, 3H).

Etapa 3. Síntese de ácido (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(metilcarbamoil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (**C54**).

A uma solução a 0 °C de **C53** (190 mg, 0,560 mmol) em uma mistura de tetraidrofurano (2 mL), água (4 mL) e metanol (1 mL) foi adicionado monoidrato de hidróxido de lítio (82,0 mg, 1,95 mmol). Após a mistura de reação ser agitada a 20 °C durante 2 horas, ela foi diluída com acetato de etila (10 mL); a camada aquosa foi em seguida resfriada para 0 °C a 5 °C e acidificada para pH 2 a 3 por adição de ácido hidroclórico a 1 M. A mistura aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 15 mL), e estas camadas de acetato de etila combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob vácuo para fornecer **C54** como um sólido branco. Produção: 120 mg, 0,369 mmol, 66%. LCMS *m/z* 348,3 $[M+Na^+]$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6), picos característicos: δ 6,04 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 5,89 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 4,17 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,87 (d, metade de AB quarteto, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,77 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 10,3, 5,4 Hz, 1H), 1,49 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 7,6, 5,1 Hz, 1H), 1,38 (d, metade de

AB quarteto, *J* = 7,5 Hz, 1H), 1,00 (s, 3H), 0,92 (s, 9H), 0,82 (s, 3H).

Etapa 4. Síntese de (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(2*S*)-1-amino-1-oxo-3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]propan-2-il}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(metilcarbamoil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**C55**).

A uma solução a 0 °C a 5 °C de **C54** (120 mg, 0,369 mmol) e **C16, sal de HCl** (75%, 107 mg, 0,387 mmol) em N,N-dimetilformamida (3,0 mL) foram adicionados hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HATU; 154 mg, 0,405 mmol) e 4-metilmorfolina (0,144 mL, 1,31 mmol). Após a mistura de reação ser deixada aquecer de 0 °C a 20 °C durante 1,5 horas, ela foi deixada agitar a 20 °C durante 18 horas, então foi diluída com água e tratada com sulfato de sódio sólido para saturação. A mistura resultante foi extraída com uma mistura de 2-propanol e clorofórmio (1:4, 3 x 20 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob vácuo. Cromatografia de sílica-gel (Gradiente: 0% a 20% de metanol em diclorometano) forneceu **C55** (240 mg) como um vidro incolor. Uma porção deste material foi usada na etapa seguinte. LCMS *m/z* 479,2 $[M+H]^+$. Por análise de ^{1}H RMN, este material foi contaminado com um subproduto derivado do reagente HATU. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6), picos de produto característicos somente: δ 8,21 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,53 (br s, 1H), 7,29 (br s, 1H), 7,03 (br s, 1H), 6,02 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 5,86 (q, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,31 – 4,23 (m, 1H), 4,21 (s, 1H), 4,15 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 2,18 – 2,08 (m, 1H), 1,98 – 1,88 (m, 1H), 1,68 – 1,55 (m, 1H), 1,54 – 1,42 (m, 2H), 1,34 (d, metade de AB quarteto, *J* = 7,6 Hz, 1H), 1,01 (s, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,84 (s, 3H).

Etapa 5. Síntese de (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(metilcarbamoil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**78**).

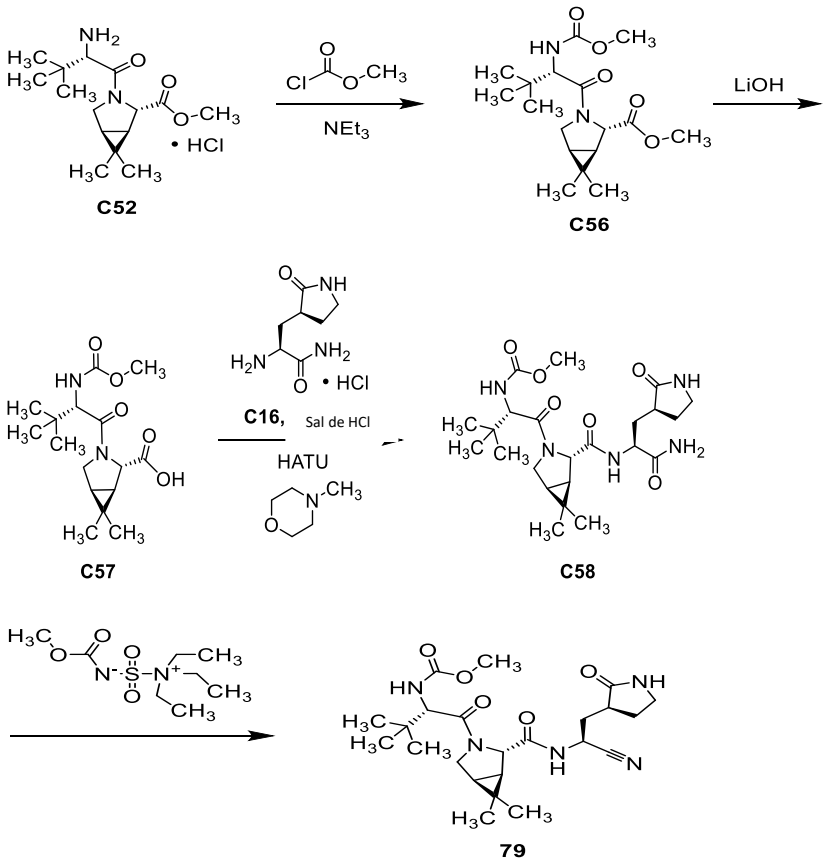
[321] A uma solução de **C55** (da etapa anterior; 190 mg, ≤0,292 mmol) em acetonitrila (12 mL) foi adicionado metil *N*-

(trietilamoniossulfonil)carbamato, sal interno (reagente Burgess; 303 mg, 1,26 mmol). A mistura de reação foi agitada a 20 °C durante 22 horas, então foi combinada com uma reação similar realizada usando **C55** (da etapa anterior; 50 mg, ≤77 µmol). A solução resultante foi concentrada sob vácuo, diluída com água (10 mL), e extraída com acetato de etila (3 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob vácuo; Purificação por meio de HPLC de fase reversa (Coluna: Boston Prime C18, 30 x 150 mm, 5 µm; Fase móvel A: 0,225% de ácido fórmico em água; Fase móvel B: acetonitrila; Gradiente: 23% a 46% de B; Taxa de fluxo: 25 mL/minuto) forneceu (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(metilcarbamoil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**78**) como um sólido branco. Produção combinada: 25 mg, 54 µmol, 15% sobre 2 etapas. LCMS *m/z* 461,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6), picos característicos: δ 8,96 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,02 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 5,85 (q, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,95 (ddd, *J* = 10,8, 8,4, 5,1 Hz, 1H), 4,13 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,88 – 3,79 (m, 2H), 3,18 – 3,09 (m, 1H), 3,07 – 2,98 (m, 1H), 2,48 – 2,37 (m, 1H), 2,20 – 2,02 (m, 2H), 1,77 – 1,62 (m, 2H), 1,56 – 1,50 (m, 1H), 1,27 (d, metade de AB quarteto, *J* = 7,6 Hz, 1H), 1,02 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,85 (s, 3H). ^{1}H RMN (400 MHz, clorofórmio-*d*), picos característicos: δ 8,12 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,78 (br s, 1H), 5,04 (br d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,99 – 4,90 (m, 1H), 4,57 – 4,49 (m, 1H), 4,39 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,01 (d, metade de AB quarteto, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,93 (br dd, componente de sistema ABX, *J* = 10,6, 4,9 Hz, 1H), 3,43 – 3,25 (m, 2H), 2,71 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 2,61 – 2,50 (m, 1H), 2,45 – 2,30 (m, 2H), 2,03 – 1,93 (m, 1H), 1,91 – 1,78 (m, 1H), 1,05 (s, 3H), 0,98 (s, 9H), 0,91 (s, 3H).

Exemplo 79

Metil {(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-

il]etil}carbamoil)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexan-3-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il}carbamato (**79**)



Etapa 1. Síntese de metil (1*R*,2*S*,5*S*)-3-[*N*-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valil]-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxilato (**C56**).

[322] A uma solução a 0 °C de **C52** (370 mg, 1,16 mmol) em diclorometano (6 mL) foram lentamente adicionados trietilamina (0,647 mL, 4,64 mmol) e cloroformiato de metila (335 mg, 3,55 mmol). Após a mistura de reação ser agitada a 20 °C durante 16 horas, ela foi diluída de uma maneira gota a gota com solução de carbonato de sódio aquosa saturada (5 mL) e extraída com diclorometano (2 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de cloreto de sódio aquosa saturada (2 x 20 mL), secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob vácuo; cromatografia sobre sílica-gel (Gradiente: 0% a 100% de acetato de etila em éter de petróleo) forneceu **C56** como uma goma branca. Produção: 115 mg, 0,338 mmol, 29%. LCMS *m/z* 341,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 5,29 (br d, *J* = 9,6 Hz,

1H), 4,46 (s, 1H), 4,23 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 3,94 – 3,86 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,63 (br s, 3H), 1,49 – 1,41 (m, 2H), 1,04 (s, 3H), 1,03 (s, 9H), 0,91 (s, 3H).

Etapa 2. Síntese de ácido (1*R*,2*S*,5*S*)-3-[*N*-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valil]-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (**C57**).

[323] A uma solução de **C56** (115 mg, 0,338 mmol) em uma mistura de metanol (2,0 mL), tetraidrofurano (2,0 mL) e água (2 mL) foi adicionado monoidrato de hidróxido de lítio (28,4 mg, 0,677 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente (22 °C a 25 °C) durante 16 horas, em seguida concentrada sob vácuo. O resíduo aquoso foi dividido entre água (5 mL) e acetato de etila (20 mL), sobre que a camada orgânica foi descartada e a camada aquosa foi ajustada para um pH de 1 a 2 por adição de ácido hidroclórico concentrado. A mistura resultante foi extraída três vezes com acetato de etila; as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob vácuo para fornecer **C57** como uma goma incolor. Produção: 100 mg, 0,306 mmol, 91%. LCMS *m/z* 327,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 5,42 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,26 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,96 (d, metade de AB quarteto, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,87 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 10,3, 5,4 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 1,68 (d, metade de AB quarteto, *J* = 7,7 Hz, 1H), 1,50 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 7,6, 5,3 Hz, 1H), 1,06 (s, 3H), 1,01 (s, 9H), 0,91 (s, 3H).

Etapa 3. Síntese de metil {(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-({(2*S*)-1-amino-1-oxo-3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]propan-2-il}carbamoil)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexan-3-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il}carbamato (**C58**).

[324] A uma solução a 0 °C de **C57** (100 mg, 0,306 mmol) e **C16, sal de HCl** (75%, 84,8 mg, 0,306 mmol) em N,N-dimetilformamida (3 mL) foi adicionado hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-

N,N,N',N'-tetrametilurônio (HATU; 140 mg, 0,368 mmol), seguido por adição gota a gota de uma solução de 4-metilmorfolina (93 mg, 0,919 mmol) em N,N-dimetilformamida (1 mL). A mistura de reação foi em seguida aquecida para a temperatura ambiente (25 °C) e agitada durante 16 horas, sobre que água (10 mL) foi adicionada. Após sulfato de sódio sólido ser adicionado para saturação, a mistura resultante foi extraída com uma mistura de clorofórmio e 2-propanol (4:1, 3 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas, concentradas sob vácuo e purificadas usando cromatografia de sílica-gel (Gradiente: 0% a 30% de metanol em diclorometano), fornecendo **C58** como um sólido branco. Produção: 93 mg, 0,19 mmol, 62%. LCMS *m/z* 480,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 8,30 (br s, 1H), 7,18 (br s, 1H), 5,98 (br s, 1H), 5,64 (br s, 1H), 5,58 – 5,42 (m, 1H), 4,49 – 4,37 (m, 1H), 4,29 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,11 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 10,3, 5,5 Hz, 1H), 3,93 (d, metade de AB quarteto, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,43 – 3,29 (m, 2H), 2,55 – 2,33 (m, 2H), 2,15 – 1,81 (m, 3H), 1,54 – 1,47 (m, 1H), 1,45 (d, metade de AB quarteto, *J* = 7,7 Hz, 1H), 1,03 (s, 3H), 1,01 (s, 9H), 0,88 (s, 3H).

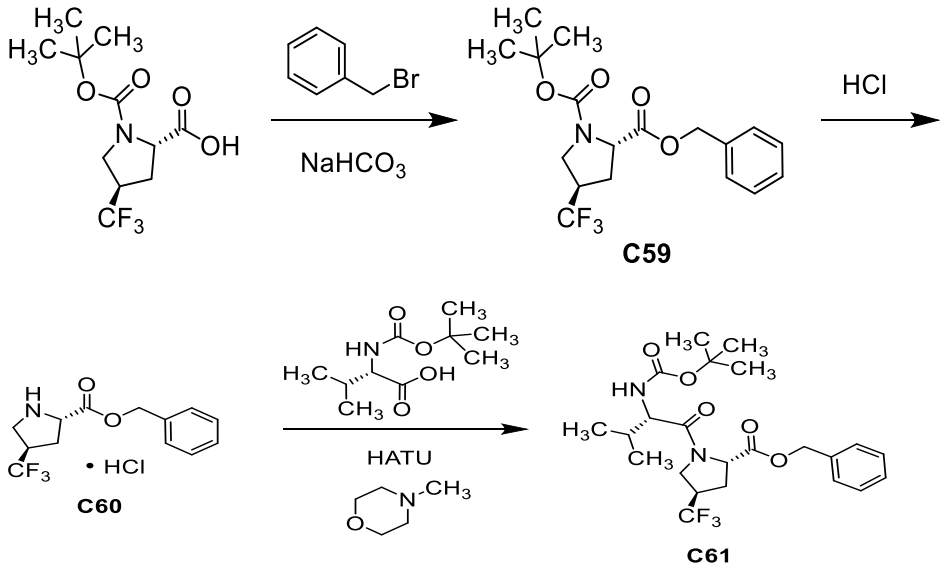
Etapa 4. Síntese de metil {(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}carbamoil)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexan-3-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il}carbamato (**79**).

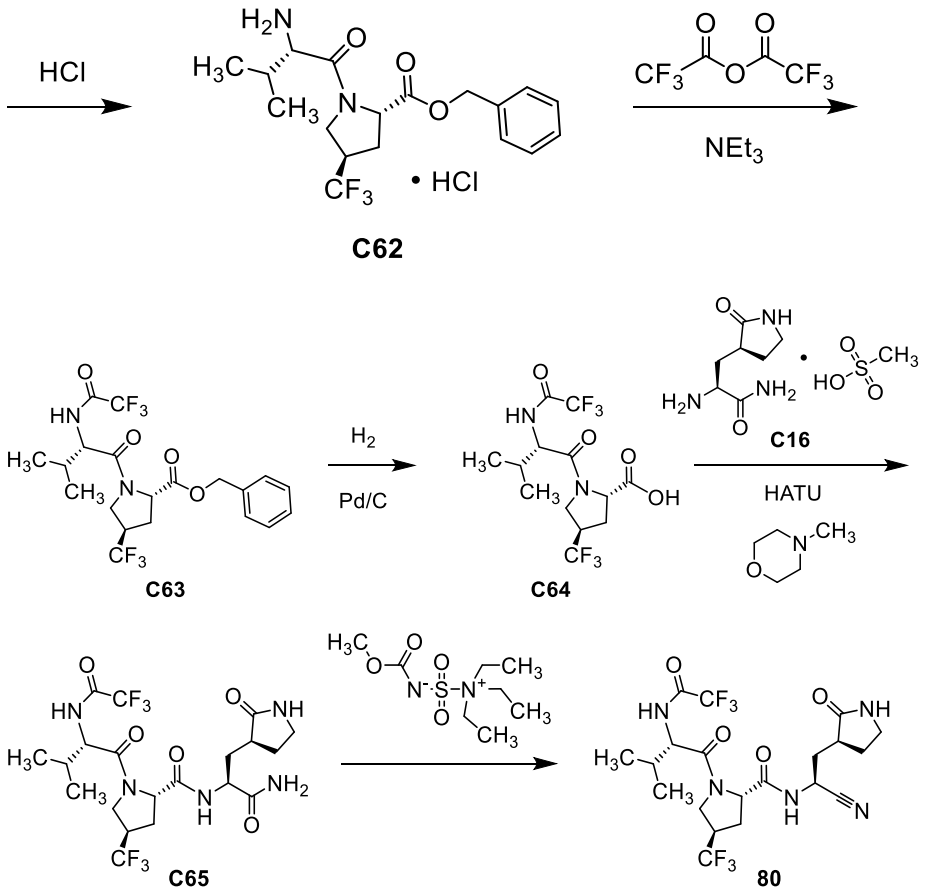
[325] A uma suspensão de **C58** (93 mg, 0,19 mmol) em diclorometano (5 mL) foi adicionado metil *N*-(trietilamoniossulfonil)carbamato, sal interno (reagente Burgess; 139 mg, 0,583 mmol), e a mistura de reação foi agitada a 25 °C durante 2 horas. Ela foi em seguida diluída com água (10 mL) e extraída com diclorometano (3 x 10 mL); as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de cloreto de sódio aquosa saturada (2 x 10 mL), secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob vácuo.

Cromatografia de sílica-gel (Gradiente: 0% a 100% de acetato de etila em éter de petróleo, seguido por um gradiente de 0% a 20% de metanol em diclorometano) forneceu metil {(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}carbamoil)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexan-3-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il}carbamato (**79**) como um sólido branco. Produção: 7,0 mg, 15 µmol, 8%. LCMS *m/z* 462,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 8,13 (br d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,68 (br s, 1H), 5,34 (br d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 4,95 – 4,85 (m, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,23 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,94 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 10,1, 4,5 Hz, 1H), 3,88 (d, metade de AB quarteto, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,45 – 3,29 (m, 2H), 2,62 – 2,50 (m, 1H), 2,46 – 2,28 (m, 2H), 2,02 – 1,93 (m, 1H), 1,92 – 1,79 (m, 1H), 1,6 – 1,49 (m, 2H, assumida; parcialmente obscurecida por pico de água), 1,06 (s, 3H), 0,98 (s, 9H), 0,90 (s, 3H).

Exemplo 80

N-(Trifluoroacetil)-L-valil-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-(trifluorometil)-L-prolinamida (**80**)





Etapa 1. Síntese de 2-benzil 1-*terc*-butil (2*S*,4*R*)-4-(trifluorometil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato (**C59**).

[326] Uma mistura de (4*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(trifluorometil)-L-prolina (400 mg, 1,41 mmol), brometo de benzila (0,335 mL, 2,82 mmol) e bicarbonato de sódio (593 mg, 7,06 mmol) em N,N-dimetilformamida (8 mL) foi agitada durante 15 horas a 25 °C. Após a mistura de reação ser diluída com água (30 mL) e extraída com acetato de etila (3 x 30 mL), as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de cloreto de sódio aquosa saturada e com solução de cloreto de lítio aquosa a 5%, secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob vácuo. Cromatografia de sílica-gel (Gradiente: 0% a 30% de acetato de etila em éter de petróleo) forneceu **C59** como um óleo incolor. Por análise de ^{1}H RMN, este material existia como uma mistura de rotâmeros. Produção: 355 mg, 0,951 mmol, 67%. ^{1}H RMN (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 7,44 – 7,28 (m, 5H), 5,29 – 5,07 (m, 2H),

[4,54 (br d, *J* = 8,6 Hz) e 4,40 (br dd, *J* = 8,5, 2 Hz), total 1H], 3,87 – 3,70 (m, 1H), [3,58 (dd, *J* = 11,2, 7,4 Hz) e 3,49 (dd, *J* = 11,0, 7,9 Hz), total 1H], 3,13 – 2,95 (m, 1H), 2,47 – 2,27 (m, 1H), 2,25 – 2,11 (m, 1H), [1,46 (s) e 1,33 (s), total 9H].

Etapa 2. Síntese de benzil (4*R*)-4-(trifluorometil)-L-prolinato, sal de cloridrato (**C60**).

[327] A uma solução a 0 °C de **C59** (200 mg, 0,536 mmol) em acetato de etila (3 mL) foi adicionada uma solução de cloreto de hidrogênio em acetato de etila (4 M; 6 mL, 24 mmol). Após a mistura de reação ser agitada em temperatura ambiente (28 °C) durante 3 horas, ela foi concentrada sob vácuo para fornecer **C60** como um sólido branco; este material foi levado diretamente para a etapa seguinte. LCMS *m/z* 274,0 $[M+H]^+$.

Etapa 3. Síntese de benzil *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-L-valil-(4*R*)-4-(trifluorometil)-L-prolinato (**C61**).

[328] Hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio (HATU; 277 mg, 0,728 mmol) e 4-metilmorfolina (184 mg, 1,82 mmol) foram adicionados a uma mistura a 0 °C de **C60** (da etapa anterior; ≤0,536 mmol) e *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-L-valina (158 mg, 0,727 mmol) em N,N-dimetilformamida (3 mL). A mistura de reação foi agitada a 0 °C durante 1 hora, então foi vertida em água gelada (15 mL) e extraída com acetato de etila (2 x 15 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas sequencialmente com ácido hidroclórico a 1 M, solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada, e solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob vácuo. Purificação por meio de cromatografia de sílica-gel (Gradiente: 0% a 40% de acetato de etila em éter de petróleo) forneceu **C61** como uma goma incolor. Produção: 230 mg, 0,487 mmol, 91% sobre 2 etapas. LCMS *m/z* 495,0 $[M+Na^+]$. ^{1}H RMN (400 MHz, clorofórmio-*d*), picos característicos: δ 7,40 – 7,30 (m,

5H), 5,17 (AB quarteto, J_{AB} = 12,3 Hz, Δ_{vAB} = 12,6 Hz, 2H), 4,21 (dd, *J* = 9,3, 6,8 Hz, 1H), 4,00 – 3,86 (m, 2H), 3,18 – 3,04 (m, 1H), 2,36 (ddd, componente de ABXY system, *J* = 13,5, 9, 9 Hz, 1H), 2,20 (ddd, componente de ABXY system, *J* = 13,4, 7,4, 3,5 Hz, 1H), 2,05 – 1,94 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 0,98 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,91 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Etapa 4. Síntese de benzil L-valil-(4*R*)-4-(trifluorometil)-L-prolinato, sal de cloridrato (**C62**).

[329] A uma solução a 0 °C de **C61** (230 mg, 0,487 mmol) em acetato de etila (2 mL) foi adicionada uma solução de cloreto de hidrogênio em acetato de etila (4 M; 4 mL, 16 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente (28 °C) durante 1 hora, sobre que análise de LCMS indicou conversão para **C62**: LCMS *m/z* 373,1 $[M+H]^+$. Concentração da mistura de reação sob vácuo forneceu **C62** como um sólido branco, que foi levado diretamente para a etapa seguinte.

Etapa 5. Síntese de benzil *N*-(trifluoroacetil)-L-valil-(4*R*)-4-(trifluorometil)-L-prolinato (**C63**).

[330] Uma solução de anidrido trifluoroacético (154 mg, 0,733 mmol) em diclorometano (0,5 mL) foi adicionada a uma suspensão a 0 °C de **C62** (da etapa anterior; ≤0,487 mmol) em diclorometano (3 mL). Após 3 minutos, uma solução de trietilamina (148 mg, 1,46 mmol) em diclorometano (0,5 mL) foi adicionada de uma maneira gota a gota, e a agitação foi continuada a 25°C durante 3 horas. Após diluição com diclorometano (5 mL), a mistura de reação foi lavada com solução de carbonato de sódio aquosa saturada (10 mL) e com solução de cloreto de sódio aquosa saturada (15 mL), secada, filtrada e concentrada sob vácuo; cromatografia de sílica-gel (Gradiente: 0% a 30% de acetato de etila em éter de petróleo) forneceu **C63** como um óleo incolor. Produção: 129 mg, 0,275 mmol, 56% sobre 2 etapas. LCMS *m/z* 491,2 $[M+Na^+]$.

Etapa 6. Síntese de *N*-(trifluoroacetil)-L-valil-(4*R*)-4-(trifluorometil)-L-

prolina (**C64**).

[331] A uma solução a 28°C de **C63** (129 mg, 0,275 mmol) em metanol (3 mL) foi adicionado paládio sobre carbono (10%, 29,3 mg, 27,5 µmol), sobre que a mistura foi hidrogenada a 1,05 kg/cm^2 (15 psi) durante 16 horas. Filtração forneceu uma massa filtrante, que foi lavada com metanol (10 mL); os filtrados combinados foram concentrados sob vácuo para fornecer **C64** como um sólido amarelo claro. Produção: 80 mg, 0,21 mmol, 76%. LCMS *m/z* 401,0 [M+Na$^+$].

Etapa 7. Síntese de *N*-(trifluoroacetil)-L-valil-(4*R*)-4-(trifluorometil)-L-prolil-3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]-L-alaninamida (**C65**).

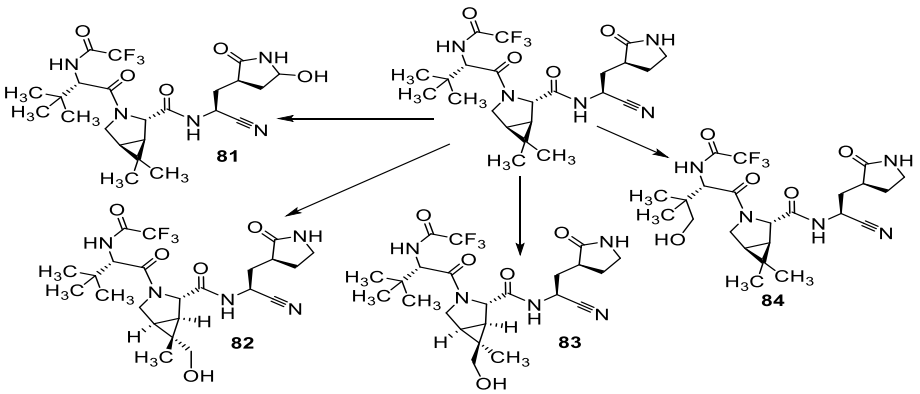
[332] Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HATU; 88,5 mg, 0,233 mmol) e 4-metilmorfolina (64,2 mg, 0,635 mmol) foram adicionados a uma solução a 0 °C de **C64** (80 mg, 0,21 mmol) e **C16** (76,8 mg, 0,287 mmol) em N,N-dimetilformamida (3 mL). Após a mistura de reação ser agitada a 0 °C durante 2 horas, ela foi tratada com água (10 mL) e solução de ácido cítrico aquosa (1 M; 10 mL, 10 mmol), em seguida extraída com acetato de etila (3 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas sequencialmente com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (15 mL) e solução de cloreto de sódio aquosa saturada (15 mL), secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob vácuo. Purificação por meio de cromatografia de sílica-gel (Gradiente: 0% a 10% de metanol em diclorometano) forneceu **C65** como um sólido branco. Produção: 72 mg, 0,14 mmol, 67%. LCMS *m/z* 532,2 [M+H]$^+$.

Etapa 8. Síntese de *N*-(trifluoroacetil)-L-valil-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-(trifluorometil)-L-prolinamida (**80**).

[333] Metil *N*-(trietilamoniossulfonil)carbamato, sal interno (reagente Burgess; 96,9 mg, 0,407 mmol) foi adicionado a uma mistura de **C65** (72 mg, 0,14 mmol) em diclorometano (5 mL), e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Após

diluição com água (15 mL), a mistura foi extraída com diclorometano (3 x 15 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de cloreto de sódio aquosa saturada (2 x 20 mL), secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob vácuo. Cromatografia de sílica-gel (Gradiente: 0% a 10% de metanol em diclorometano) forneceu *N*-(trifluoroacetil)-L-valil-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-(trifluorometil)-L-prolinamida (**80**) como um sólido branco. Produção: 30,9 mg, 60,2 µmol, 43%. LCMS *m/z* 536,1 [M+Na$^+$]. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6), picos característicos: δ 9,89 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 9,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 4,96 (ddd, *J* = 10,6, 8,4, 5,5 Hz, 1H), 4,38 (dd, *J* = 7,9, 6,3 Hz, 1H), 4,28 (dd, *J* = 9,8, 7,8 Hz, 1H), 4,07 – 3,94 (m, 2H), 3,20 – 3,00 (m, 2H), 2,5 – 2,41 (m, 1H, assumida; parcialmente obscura por pico de solvente), 2,38 – 2,28 (m, 1H), 2,19 – 2,02 (m, 4H), 1,78 – 1,61 (m, 2H), 0,92 (d, *J* = 7 Hz, 3H), 0,90 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Exemplos 81-84



Exemplo 81: (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*R*)-5-hidróxi-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida

Exemplo 82: (1*R*,2*S*,5*S*,6*R*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6-(hidróximetil)-6-metil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida

Exemplo 83: (1*R*,2*S*,5*S*,6*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-

il]etil}-6-(hidróximetil)-6-metil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida

Exemplo 84: (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-3-[3-(hidróximetil)-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida

[334] Os compostos de exemplos 81 a 84 foram obtidos por vias de biotransformação, tanto *in vitro* quanto *in vivo,* de (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (o composto de Exemplo 13) como segue. Em estudos *in vitro*, (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida foi incubado com camundongo, rato, *hamster*, coelho, macaco ou microssomas de fígado humano (veja Tabela M1 abaixo) ou com rato, macaco ou hepatócitos humanos (veja Tabela M2 abaixo). Alternativamente, em estudos *in vivo* (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida foi administrado ao rato e macaco. Amostras de plasma de rato, urina e bile e plasma de macaco foram obtidas. Os metabólitos resultantes foram em seguida analisados usando HPLC/MS e os compostos de metabólito oxidativo resultante de exemplos 81 a 84 foram detectados e obtidos. Além dos compostos de exemplos 81 a 84, um metabólito adicional, ácido (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico, resultando de clivagem hidrolítica, foi observado nos estudos *in vivo*.

Tabela M1: Compostos obtidos de microssomas de fígado

Exemplo	Camundongo	Rato	Hamster	Coelho	Macaco	Humano
81	+++	+++	+++	+++	+++	+++
82	+	+	+	++	t	+
83	+	+	+	+	t	+
84	+	t	-	t	t	+

Tabela M2: Compostos de exemplos 81 a 84 obtidos de Hepatócitos

Exemplo	Camundongo	Rato	Hamster
81	+++	+++	+++
82	+	t	t
83	t	t	t
84	+	t	-

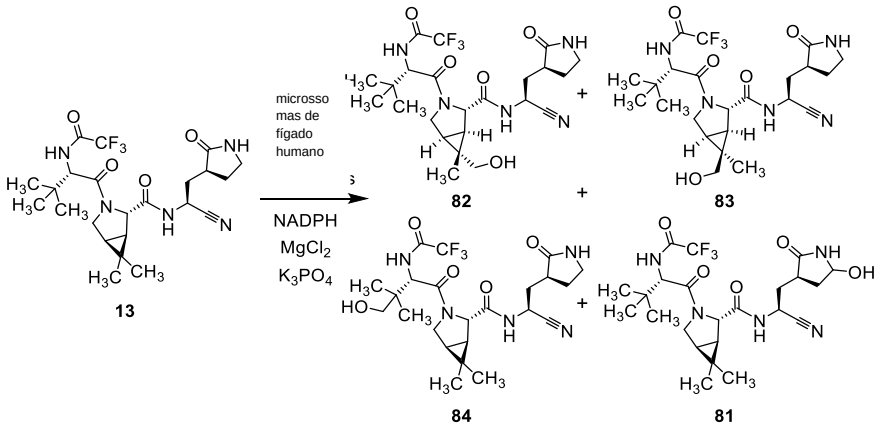
Tabela M3: Compostos de exemplos 81 a 84 obtidos *in vivo* no Rato ou Macaco

Exemplo	Plasma de Rato	Urina de Rato	Bile de Rato	Plasma de Macaco
81	+	t	t	++
82	t	t	t	t
83	t	-	-	t
84	+	-	-	+

[335] Nas tabelas M1, M2 e M3, os seguintes abreviações são usadas: - = não detectado; + = detectado por espectrometria de massa e pico de UV menor; ++ = detectado por espectrometria de massa e pico de UV moderado; +++ = detectado por espectrometria de massa e pico de UV maior; t = traço, detectado por espectrometria de massa somente.

Exemplos 82, 83, 84, e 81

(1*R*,2*S*,5*S*,6*R*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6-(hidróximetil)-6-metil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**82**), (1*R*,2*S*,5*S*,6*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6-(hidróximetil)-6-metil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**83**), (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-3-[3-(hidróximetil)-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**84**), e (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*R*)-5-hidróxi-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**81**)



[336] Exemplo 13 (25 µM) foi combinado com microssomas de fígado humano (2 mg/mL) em tampão de fosfato de potássio (100 mM, pH 7,4; 40 mL) contendo cloreto de magnésio (3,3 mM) e NADPH (1,3 mM). A incubação foi realizada durante 55 minutos em um banho de água em agitação mantido a 37°C. A reação foi terminada por adição de um volume igual de acetonitrila, sobre que a mistura foi girada em uma centrífuga a 1800 x g durante 5 minutos, e o sobrenadante foi submetido à centrifugação a vácuo durante aproximadamente 1,5 horas. Ao resíduo foram adicionados ácido fórmico (0,5 mL), acetonitrila (0,5 mL), e água em um volume final de 50 mL, e a mistura resultante foi girada em uma centrífuga a 40000 x g durante 30 minutos. O sobrenadante foi aplicado a uma coluna de HPLC (Polaris C18, 4,6 x 250 mm; 5 µm) a 1 mL/min usando uma bomba de HPLC Jasco. Após aplicação, a coluna foi movida para um sistema de HPLC-UV Waters Acquity acoplado com um espectrômetro de massa Thermo LTQ e coletor de fração CTC Analytics e submetida à separação de HPLC de fase reversa (Fase móvel A: água contendo 0,1% de ácido fórmico (v/v); Fase móvel B: acetonitrila; Gradiente: 2% durante 5 minutos, em seguida elevada para 15% de B seguida por 15% a 60% de B durante 80 minutos, em seguida 60% a 95% de B durante 5 minutos; Taxa de fluxo: 0,8 mL/min). Frações foram coletadas a cada 20 segundos, fornecendo (1*R*,2*S*,5*S*,6*R*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6-(hidroximetil)-6-metil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-

carboxamida (**82**), (1*R*,2*S*,5*S*,6*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6-(hidroximetil)-6-metil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**83**),(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-3-[3-(hidroximetil)-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**84**), e (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*R*)-5-hidróxi-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**81**).

Número de Exemplo	Tempo de retenção, purificação por HPLC (minutos)
82	37,2
83	39,3
84	46,6
81	50,5

82 – Produção: 60 µg, 0,12 µmol, 12%. MS de alta resolução *m/z*516,2424 $[M+H]^+$; calculado para $C_{23}H_{33}F_3N_5O_5$, 516,2434. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6), picos característicos: δ 9,42 (br d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 9,03 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 5,01 – 4,93 (m, 1H), 4,69 – 4,63 (m, 1H), 4,43 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,94 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 10,2, 5,4 Hz, 1H), 3,68 (d, metade de AB quarteto, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,21 – 3,17 (m, 2H), 3,17 – 3,11 (m, 1H), 3,07 – 3,00 (m, 1H), 1,69 – 1,65 (m, 1H), 1,44 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 0,98 (s, 9H), 0,84 (s, 3H).

83 – Produção: 30 µg, 0,058 µmol, 6%. MS de alta resolução *m/z* 516,2425 $[M+H]^+$; calculado para $C_{23}H_{33}F_3N_5O_5$, 516,2434. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6), picos característicos: δ 9,37 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 9,04 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 5,00 – 4,94 (m, 1H), 4,54 – 4,49 (m, 1H), 4,40 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,93 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 10,2, 5,8 Hz, 1H), 3,74 (d, metade de AB quarteto, *J* = 10,6 Hz, 1H), 3,3 – 3,20 (m, 1H, assumida; parcialmente obscurecida por pico de água), 3,17 – 3,11 (m, 1H), 3,07 – 3,00 (m, 1H), 1,75 – 1,63 (m, 2H), 1,38 (d, metade de AB quarteto, *J* = 7,3 Hz, 1H), 1,06 (s, 3H),

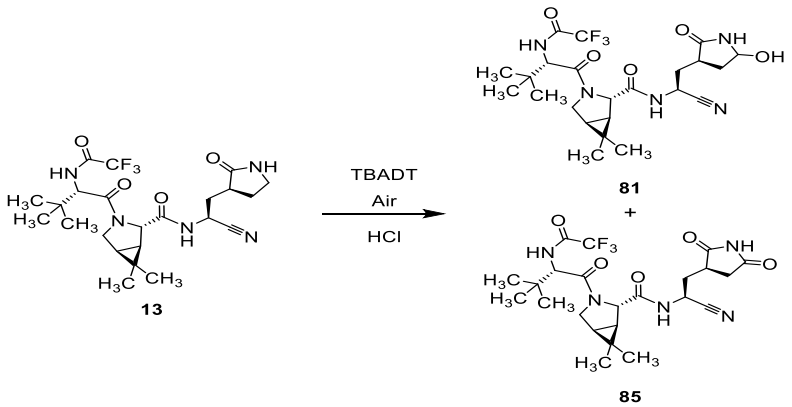
0,98 (s, 9H).

84 – Produção: 40 µg, 0,078 µmol, 8%. MS de alta resolução *m/z* 516,2423 $[M+H]^+$; calculado para $C_{23}H_{33}F_3N_5O_5$, 516,2434. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6), picos característicos: δ 9,61 – 9,51 (m, 1H), 9,00 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 5,02 – 4,92 (m, 1H), 4,51 – 4,43 (m, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,92 (br dd, *J* = 10,0, 5,6 Hz, 1H), 3,78 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 3,51 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,18 – 3,10 (m, 1H), 3,10 – 3,03 (m, 1H), 1,73 – 1,67 (m, 2H), 1,60 – 1,54 (m, 1H), 1,31 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 1,03 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,88 (br s, 6H).

81 – Produção: 130 µg, 0,252 µmol, 25%. Este material foi determinado para existir como uma mistura interconvertida de estereoisômeros em torno da porção carbinolamina da pirrolidona (veja Exemplos 81 e 82). MS de alta resolução *m/z* 516,2428 $[M+H]^+$; calculado para $C_{23}H_{33}F_3N_5O_5$, 516,2434. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ [9,40 (d, *J* = 8,4 Hz) e 9,38 (d, *J* = 8,2 Hz), total 1H], [8,99 (d, *J* = 8,5 Hz) e 8,92 (d, *J* = 7,6 Hz), total 1H], [8,37 (s) e 8,25 (s), total 1H], [5,83 (br s) e 5,70 (br s), total 1H], 5,04 – 4,92 (m, 2H), 4,44 – 4,38 (m, 1H), [4,19 (s) e 4,15 (s), total 1H], 3,91 (dd, *J* = 10,2, 5,5 Hz, 1H), [3,69 (d, *J* = 10 Hz) e 3,68 (d, *J* = 10,2 Hz), total 1H], [2,65 – 2,57 (m), 2,43 – 2,30 (m), e 2,21 – 2,13 (m), total 2H], [2,08 (ddd, *J* = 13,7, 8,4, 6,2 Hz), 2,00 – 1,90 (m), e 1,87 – 1,79 (m), total 2H], [1,78 – 1,70 (m) e 1,51 – 1,44 (m), total 1H], 1,60 – 1,53 (m, 1H), [1,32 (d, *J* = 7,6 Hz) e 1,29 (d, *J* = 7,6 Hz), total 1H], 1,03 (s, 3H), [0,99 (s) e 0,98 (s), total 9H], [0,85 (s) e 0,84 (s), total 3H].

Exemplos 81 e 85

(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*R*)-5-hidróxi-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**81**) e (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*R*)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**85**)



[337] A mistura de exemplo 13 (1,0 mg, 2,0 µmol) e decatungstato de tetra-*n*-butilamônio (TBADT; 0,33 mg, 0,10 µmol) foi tratada com acetonitrila (0,15 mL) e ácido hidroclórico (1,0 M; 0,05 mL, 50 µmol). Uma agulha de seringa (calibre 18) foi inserida através da tampa de Teflon do frasco, e a mistura de reação acessível ao ar foi colocada em uma caixa EvoluChem^{TM}PhotoRedOx equipada com uma ventoinha e irradiada com luz preta (PAR20-18W LG 365 nm, 100-240 VAC) a 25 °C durante 16 horas. À mistura de reação foi adicionada solução de fosfato de potássio aquosa (1 M, pH 7,5; 0,5 mL), em seguida água (em um volume de aproximadamente 6 mL), seguida por adição de ácido fórmico aquoso (1%, 2 mL) e acetonitrila suficiente para manter uma solução. A solução resultante foi dividida ao meio e aplicada aos dois cartuchos de extração de fase sólida de 5 g BiotageIsolute C18. Os cartuchos foram lavados com solução de acetato de amônio aquosa (10 mM; 3 mL) e com 20% de acetonitrila em solução de acetato de amônio aquosa a 10 mM (3 mL), em seguida eluídos com acetonitrila (3 mL). Solventes foram removidos usando um evaporador Genevac, e os dois resíduos foram reconstituídos em uma mistura de acetonitrila e 1% de ácido fórmico aquoso e combinados em um total de 2 mL de solução. Este material foi submetido à HPLC de fase reversa (Coluna: Phenomenex Luna C18,10 x 250 mm, 10 µm; Fase móvel A: água contendo 0,1% de ácido fórmico (v/v); Fase móvel B: acetonitrila; Gradiente: 2% a 15% de B durante 5 minutos, em seguida 15% a 60%

de B durante 80 minutos, em seguida 60% a 95% de B durante 5 minutos; Taxa de fluxo: 2 mL/min). Frações foram coletadas a cada 20 segundos; o composto de primeira eluição foi (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*R*)-5-hidróxi-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**81**), e o composto de segunda eluição foi (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*R*)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**85**).

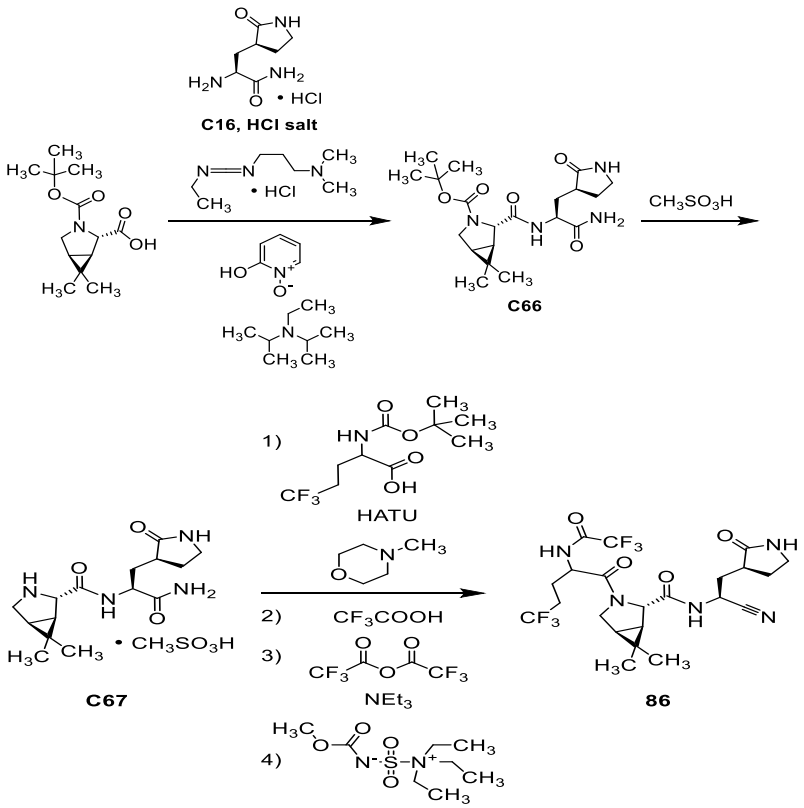
Produção de **81**: 0,122 mg, 0,237 µmol, 12%. Este material foi determinado para existir como uma mistura interconvertida de estereoisômeros em torno da porção carbinolamina da pirrolidona, e eluído como um pico duplo sobre HPLC. MS de alta resolução *m/z* 516,2413 $[M+H]^+$; calculado para $C_{23}H_{33}F_3N_5O_5$, 516,2434. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9,44 – 9,34 (m, 1H), [8,99 (d, *J* = 8,5 Hz) e 8,92 (d, *J* = 7,6 Hz), total 1H], [8,37 (s) e 8,25 (s), total 1H], [5,83 (br s) e 5,70 (br s), total 1H], 5,05 – 4,91 (m, 2H), 4,44 – 4,37 (m, 1H), [4,19 (s) e 4,15 (s), total 1H], 3,91 (dd, *J* = 10,3, 5,5 Hz, 1H), [3,69 (d, *J* = 10,1 Hz) e 3,68 (d, *J* = 10,3 Hz), total 1H], [2,65 – 2,57 (m), 2,43 – 2,30 (m), e 2,17 (ddd, *J* = 14,9, 10,7, 4,7 Hz), total 2H], [2,08 (ddd, *J* = 14,1, 8,5, 6,2 Hz), 2,01 – 1,90 (m), e 1,83 (ddd, *J* = 13,7, 10,1, 5,7 Hz), total 2H], [1,78 – 1,70 (m) e 1,51 – 1,44 (m), total 1H], 1,60 – 1,53 (m, 1H), [1,32 (d, *J* = 7,6 Hz) e 1,29 (d, *J* = 7,6 Hz), total 1H], 1,03 (s, 3H), [0,99 (s) e 0,98 (s), total 9H], [0,85 (s) e 0,84 (s), total 3H]. Tempo de retenção: 7,7 minutos (Condições analíticas. Coluna: Phenomenex Kinetex XB-C18, 2,1 x 100 mm, 2,6 µm; Fase móvel A: água contendo 0,1% de ácido fórmico (v/v); Fase móvel B: acetonitrila; Gradiente: 5% de B durante 0,5 minutos, em seguida 5% a 70% de B durante 10,5 minutos, em seguida 70% a 95% de B durante 2 minutos; Taxa de fluxo: 0,4 mL/minuto).

Produção de **85**: 0,104 mg, 0,203 µmol, 10%. MS de alta resolução *m/z* 514,2259 $[M+H]^+$; calculado para $C_{23}H_{31}F_3N_5O_5$, 514,2277. ^{1}H RMN (600

MHz, DMSO-d_6) δ 11,17 (br s, 1H), 9,40 (br s, 1H), 9,08 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,06 – 4,98 (m, 1H), 4,42 – 4,36 (m, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,91 (dd, J = 10,3, 5,6 Hz, 1H), 3,70 (d, metade de AB quarteto, J = 10,4 Hz, 1H), 3,00 – 2,93 (m, 1H), 2,60 (dd, componente de sistema ABX, J = 18,0, 5,9 Hz, 1H), 2,46 (dd, componente de sistema ABX, J = 18,1, 9,1 Hz, 1H), 2,25 – 2,18 (m, 1H), 2,04 – 1,97 (m, 1H), 1,60 – 1,55 (m, 1H), 1,35 (d, metade de AB quarteto, J = 7,6 Hz, 1H), 1,03 (s, 3H), 0,95 (s, 9H), 0,86 (s, 3H). Tempo de retenção: 8,3 minutos (Condições analíticas idênticas àquelas usadas para **81**).

Exemplo 86

(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[5,5,5-trifluoro-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)pentanoil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**86**)



Etapa 1. Síntese de *terc*-butil (1*R*,2*S*,5*S*)-2-({(2*S*)-1-amino-1-oxo-3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]propan-2-il}carbamoil)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-3-carboxilato (**C66**).

[338] A uma suspensão a 0 °C de ácido (1*R*,2*S*,5*S*)-3-(*terc*-

butoxicarbonil)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (5,25 g, 20,6 mmol), **C16, sal de HCl** (4,70 g, 22,6 mmol), e 1-óxido de 2-hidroxipiridina (571 mg, 5,14 mmol) em butan-2-ona (108 mL) foi adicionado *N,N*-di-isopropiletilamina (7,97 g, 61,7 mmol) seguido por cloridrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (4,73 g, 24,7 mmol). Após a mistura de reação ser agitada a 0 °C durante 20 minutos, ela foi deixada aquecer gradualmente para a temperatura ambiente, e em seguida agitada em temperatura ambiente durante a noite, sobre que análise de LCMS indicou a presença de **C66**: LCMS *m/z* 407,1 $[M-H]^-$. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (100 mL), e lavada sequencialmente com o seguinte: uma mistura de água (50 mL) e solução de cloreto de sódio aquosa saturada (20 mL), solução de cloreto de sódio aquosa saturada (70 mL), duas vezes com uma mistura de ácido hidroclórico (1 M; 50 mL) e solução de cloreto de sódio aquosa saturada (20 mL), e finalmente com solução de cloreto de sódio aquosa saturada (70 mL). Cada camada aquosa foi extraída com acetato de etila (100 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio e filtradas. O sulfato de sódio coletado foi lavado com acetato de etila (2 x 50 mL), e os filtrados combinados foram concentrados sob vácuo, diluídos com heptano (50 mL), e concentrados sob pressão reduzida para fornecer **C66** como um vidro incolor (6,69 g). Por análise de ^{1}H RMN, alguns solventes estavam presentes; a pureza foi estimada a aproximadamente 85% por peso. Análise de ^{1}H RMN também indicou que este material existe como uma mistura de rotâmeros. Produção ajustada para a presença de solventes: 5,7 g, 14 mmol, 68%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6), picos característicos: δ 8,23 – 8,13 (m, 1H), [7,63 (br s) e 7,59 (br s), total 1H], [7,36 (br s) e 7,23 (br s), total 1H], 7,08 – 7,00 (m, 1H), 4,31 – 4,19 (m, 1H), [4,03 (s) e 3,99 (s), total 1H], [3,58 (dd, *J* = 10,8, 4,6 Hz) e 3,49 (dd, *J* = 10,8, 3,9 Hz), total 1H], [3,27 (d, *J* = 10,9 Hz) e 3,26 (d, *J* = 10,7 Hz), total 1H], 3,22 –

3,00 (m, 2H), 2,38 – 2,09 (m, 2H), 1,79 – 1,43 (m, 2H), [1,36 (s) e 1,29 (s), total 9H], 1,00 (s, 3H), 0,89 (s, 3H).

Etapa 2. Síntese de (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(2*S*)-1-amino-1-oxo-3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]propan-2-il}-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida, sal de metanossulfonato (**C67**).

[339] Ácido metanossulfônico (0,920 mL, 14,2 mmol) foi adicionado a uma solução de **C66** (aproximadamente 85% por peso, da etapa anterior; 6,68 g, 14 mmol) em 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (30 mL). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas, então foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi sequencialmente apreendido nos seguintes sistemas de solvente, seguidos por reconcentração: acetonitrila / acetato de etila (1:1, 2 x 10 mL) e acetato de etila / heptano (1:1, 2 x 10 mL), para fornecer **C67** como um vidro (7,18 g). Uma porção deste material foi levada para a etapa seguinte. LCMS *m/z* 309,3 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 4,51 (dd, *J* = 10,8, 4,7 Hz, 1H), 4,21 (br s, 1H), 3,73 (dd, *J* = 12,4, 6,3 Hz, 1H), 3,41 – 3,22 (m, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,58 – 2,47 (m, 1H), 2,42 – 2,32 (m, 1H), 2,16 (ddd, *J* = 14,0, 10,8, 4,8 Hz, 1H), 1,97 (br d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 1,95 – 1,84 (m, 1H), 1,84 – 1,75 (m, 2H), 1,15 (s, 6H).

Etapa 3. Síntese de (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[5,5,5-trifluoro-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)pentanoil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**86**).

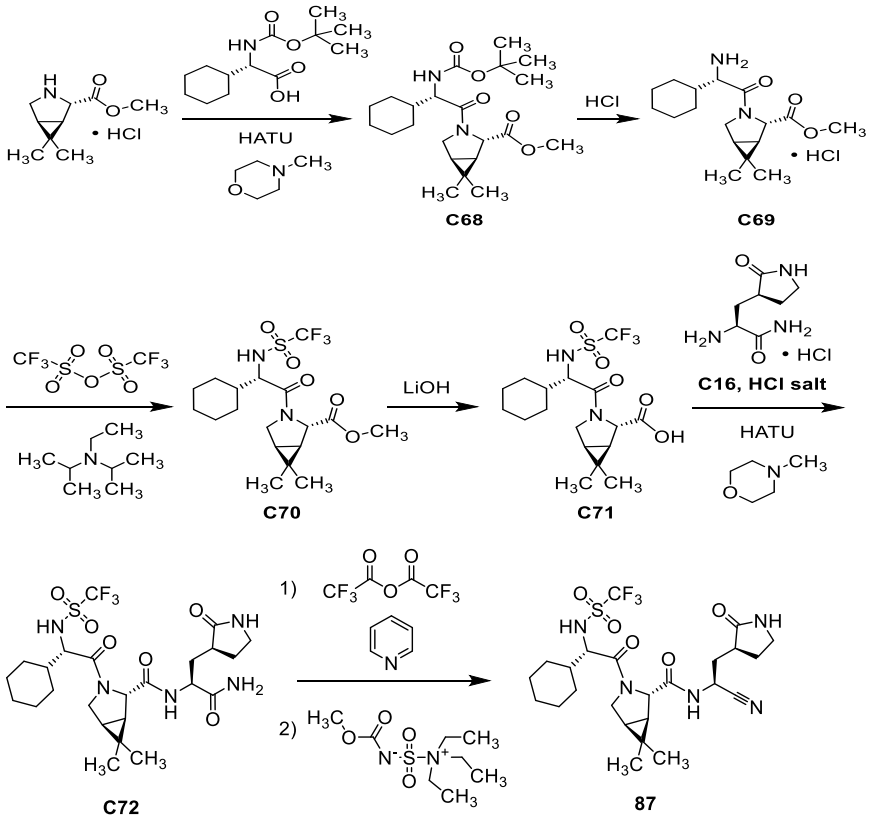
[340] A uma solução de ácido 2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5,5,5-trifluoropentanoico (59,0 mg, 0,218 mmol) em uma mistura de acetonitrila (0,60 mL) e *N,N*-dimetilformamida (0,40 mL) foi adicionado hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N’,N’-tetrametilurônio (HATU; 82,7 mg, 0,218 mmol) seguido por 4-metilmorfolina (54,4 µL, 0,495 mmol). Após a mistura de reação ser agitada durante 20 minutos, **C67** (da etapa anterior; 100 mg, ≤0,19

mmol) foi adicionado como um sólido. A mistura de reação foi deixada agitar durante 1,5 horas, então foi dividida entre acetato de etila e solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila, e as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas usando uma corrente de nitrogênio. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (0,70 mL), tratado com ácido trifluoroacético (0,175 mL), e agitado em temperatura ambiente. Após 2 horas, ácido trifluoroacético (0,10 mL) foi novamente adicionado; a agitação foi continuada durante mais 3 horas, sobre que a mistura de reação foi concentrada sob uma corrente de nitrogênio, e em seguida sob vácuo. Este material foi dissolvido em diclorometano (0,75 mL), resfriado em um banho de gelo, e tratado com trietilamina (54,8 µL, 0,393 mmol); anidrido trifluoroacético (41,2 µL, 0,292 mmol) foi adicionado de uma maneira gota a gota, e a mistura de reação foi deixada agitar a 0 °C durante 3 horas. Os voláteis foram removidos usando um evaporador Genevac, e o resíduo foi dissolvido em diclorometano (0,90 mL), tratado com metil *N*-(trietilamoniossulfonil)carbamato, sal interno (reagente Burgess; 132 mg, 0,554 mmol), e agitado em temperatura ambiente durante 2,5 horas. A mistura de reação foi em seguida concentrada sob uma corrente de nitrogênio, diluída com acetato de etila, e lavada com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila, e as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas sob uma corrente de nitrogênio. Purificação por meio de HPLC de fase reversa (Coluna: Waters Sunfire C18, 19 x 100 mm, 5 µm; Fase móvel A: 0,05% de ácido trifluoroacético em água; Fase móvel B: 0,05% de ácido trifluoroacético em acetonitrila; Gradiente: 5% a 95% de B durante 8,54 minutos, seguidos por 95% de B durante 1,46 minutos; Taxa de fluxo: 25 mL/minuto) forneceu (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-

oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[5,5,5-trifluoro-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)pentanoil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**86**). Produção: 14 mg, 26 µmol, 14% sobre 2 etapas. LCMS *m/z* 540,6 $[M+H]^+$. Tempo de retenção: 2,60 minutos (Condições analíticas. Coluna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Fase móvel A: água contendo 0,05% de ácido trifluoroacético (v/v); Fase móvel B: acetonitrila contendo 0,05% de ácido trifluoroacético (v/v); Gradiente: 5,0% a 95% de B, linear durante 4,0 minutos, em seguida 95% de B durante 1,0 minuto; Taxa de fluxo: 2 mL/minuto).

Exemplo 87

(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-3-[(2*S*)-2-cicloexil-2-{[(trifluorometil)sulfonil]amino}acetil]-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**87**)



Etapa 1. Síntese de metil (1*R*,2*S*,5*S*)-3-{(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-2-cicloexilacetil}-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxilato (**C68**).

[341] A uma solução a 0 °C de metil (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxilato, sal de cloridrato (300 mg, 1,46 mmol) e ácido (2*S*)-[(*terc*-butoxicarbonil)amino](cicloexil)acético (394 mg, 1,53 mmol) em N,N-dimetilformamida (5 mL) foi adicionado hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HATU; 610 mg, 1,60 mmol), seguido por adição gota a gota de 4-metilmorfolina (443 mg, 4,38 mmol). A mistura de reação foi agitada a 0 °C durante 10 minutos, em seguida em temperatura ambiente (20 °C) durante 2 horas, então foi vertida em água gelada (30 mL) e extraída com acetato de etila (3 x 40 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas sequencialmente com água (40 mL), ácido hidroclórico (1 M; 40 mL), solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (40 mL), e solução de cloreto de sódio aquosa saturada, em seguida secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob vácuo para fornecer **C68** como uma espuma branca. Produção: 580 mg, 1,42 mmol, 97%. LCMS *m/z* 409,3 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,03 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,00 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,88 (dd, *J* = 9, 9 Hz, 1H), 3,75 (dd, *J* = 10,3, 5,3 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 1,83 – 1,47 (m, 8H), 1,46 – 1,28 (m, 2H), 1,33 (s, 9H), 1,18 – 1,06 (m, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,86 (s, 3H).

Etapa 2. Síntese de metil (1*R*,2*S*,5*S*)-3-[(2*S*)-2-amino-2-cicloexilacetil]-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxilato, sal de cloridrato (**C69**).

[342] Uma solução de cloreto de hidrogênio em 1,4-dioxano (4 M; 15 mL) foi adicionada de uma maneira gota a gota a uma solução a 5 °C de **C68** (580 mg, 1,42 mmol) em 1,4-dioxano (3 mL). Após a mistura de reação ser agitada em temperatura ambiente (20 °C) durante 1,5 horas, ela foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi coevaporado com diclorometano para fornecer **C69** como uma espuma amarela clara (490 mg), o volume de que foi usado no seguinte experimento. ^{1}H RMN (400

MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 (br s, 3H), 4,26 (s, 1H), 3,99 – 3,90 (m, 1H), 3,76 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 10,7, 5,1 Hz, 1H), 3,71 (d, metade de AB quarteto, *J* = 10,6 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 1,83 – 1,60 (m, 6H), 1,59 (dd, *J* = 7,6, 5,1 Hz, 1H), 1,49 (d, metade de AB quarteto, *J* = 7,6 Hz, 1H), 1,27 – 1,02 (m, 5H), 1,03 (s, 3H), 0,94 (s, 3H).

Etapa 3. Síntese de metil (1*R*,2*S*,5*S*)-3-[(2*S*)-2-cicloexil-2-{[(trifluorometil)sulfonil]amino}acetil]-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxilato (**C70**).

[343] A uma solução a −10 °C de **C69** (da etapa anterior; 480 mg, ≤1,39 mmol) em diclorometano (10 mL) foi adicionado *N,N*-di-isopropiletilamina (630 mg, 4,87 mmol), seguido por adição gota a gota de anidrido trifluorometanossulfônico (0,328 mL, 1,95 mmol). A mistura de reação foi agitada a −10 °C durante 1 hora, em seguida em temperatura ambiente (20 °C) durante 1 hora, então ela foi diluída com solução de cloreto de sódio aquosa saturada (50 mL) e extraída com diclorometano (3 x 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas, concentradas sob vácuo e purificadas por meio de cromatografia de sílica-gel (Eluente: 1:4 de acetato de etila / éter de petróleo), fornecendo **C70** como um óleo amarelo claro. Produção: 124 mg, 0,282 mmol, 20% sobre 2 etapas. LCMS *m/z* 441,1 $[M+H]^+$.

Etapa 4. Síntese de ácido (1*R*,2*S*,5*S*)-3-[(2*S*)-2-cicloexil-2-{[(trifluorometil)sulfonil]amino}acetil]-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (**C71**).

[344] A uma solução de **C70** (120 mg, 0,272 mmol) em uma mistura de água (2 mL), metanol (2 mL), e tetraidrofurano (2 mL) foi adicionado monoidrato de hidróxido de lítio (28,6 mg, 0,682 mmol). Após a mistura de reação ser agitada em temperatura ambiente (20 °C) durante 18 horas em temperatura ambiente, LCMS indicou que a reação foi concluída: LCMS *m/z* 427,2 $[M+H]^+$. A mistura de reação foi

concentrada sob vácuo para remover solventes orgânicos. O resíduo foi diluído com água (5 mL) e em seguida acidificado para um pH de 2 a 3 por adição de ácido hidroclórico a 1 M; a mistura resultante foi extraída com acetato de etila (2 x 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob vácuo, fornecendo **C71** como um sólido amarelo claro. Produção: 92,0 mg, 0,216 mmol, 79%.

Etapa 5. Síntese de (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(2*S*)-1-amino-1-oxo-3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]propan-2-il}-3-[(2*S*)-2-cicloexil-2-{[(trifluorometil)sulfonil]amino}acetil]-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**C72**).

[345] A uma solução a 0 °C de **C71** (92,0 mg, 0,216 mmol) e **C16, sal de HCl** (72%, 68,8 mg, 0,238 mmol) em N,N-dimetilformamida (3 mL) foi adicionado hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N’,N’-tetrametilurônio (HATU; 98,4 mg, 0,259 mmol), seguido por 4-metilmorfolina (76,4 mg, 0,755 mmol). A mistura de reação foi em seguida agitada a 20 °C durante 2 horas, então ela foi vertida em água gelada (10 mL) e extraída com uma mistura de clorofórmio e 2-propanol (4:1, 4 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas, concentradas sob vácuo, e purificadas por meio de cromatografia sobre sílica-gel (Gradiente: 0% a 10% de metanol em diclorometano), fornecendo **C72** como um vidro incolor. Produção: 100 mg, 0,173 mmol, 80%. LCMS *m/z* 580,2 $[M+H]^+$.

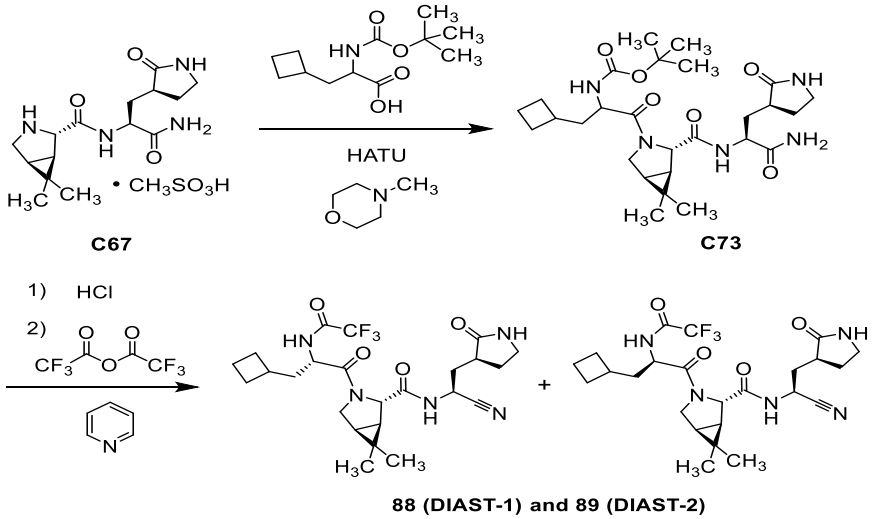
Etapa 6. Síntese de (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-3-[(2*S*)-2-cicloexil-2-{[(trifluorometil)sulfonil]amino}acetil]-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**87**).

[346] Uma solução de anidrido trifluoroacético (47,1 mg, 0,224 mmol) em diclorometano (1 mL) foi adicionada de uma maneira gota a gota a uma solução a 0 °C de **C72** (100 mg, 0,173 mmol) e piridina (41,7 µL, 0,516 mmol) em diclorometano (3 mL). Após a mistura ser agitada

durante 20 horas em temperatura ambiente (10 °C a 20 °C), ela foi concentrada sob vácuo e novamente dissolvida em diclorometano (3 mL). Metil *N*-(trietilamoniossulfonil)carbamato, sal interno (reagente Burgess; 103 mg, 0,432 mmol) foi adicionado, e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente (20 °C) durante 20 horas. Ela foi em seguida foi diluída com solução de cloreto de sódio aquosa saturada (10 mL) e extraída com diclorometano (3 x 20 mL); as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas, concentradas sob vácuo, e submetidas à cromatografia de fluido supercrítica [Coluna: Chiral Technologies ChiralcelOD, 30 x 250 mm, 10 µm; Fase móvel: 4:1 de dióxido de carbono / (etanol contendo 0,1% de hidróxido de amônio); Taxa de fluxo: 60 mL/minuto]. Frações contendo **87** foram concentradas sob vácuo abaixo de 40 °C para remover o cossolvente de álcool. O resíduo foi diluído com acetato de etila (50 mL) e diclorometano (5 mL) e lavado sequencialmente com ácido hidroclórico (1 M; 20 mL), solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (20 mL), e solução de cloreto de sódio aquosa saturada. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob vácuo antes de ser misturada com água (20 mL) e acetonitrila (5 mL); esta mistura foi liofilizada para fornecer (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-3-[(2*S*)-2-cicloexil-2-{[(trifluorometil)sulfonil]amino}acetil]-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**87**) como um sólido branco. Produção: 27,6 mg, 49,1 µmol, 28%. LCMS *m/z* 562,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6), picos característicos: δ 9,93 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 9,10 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 5,03 – 4,94 (m, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,88 – 3,78 (m, 2H), 3,55 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,20 – 3,11 (m, 1H), 3,10 – 3,00 (m, 1H), 2,19 – 2,08 (m, 1H), 2,06 – 1,95 (m, 1H), 1,85 – 1,53 (m, 9H), 1,33 (d, metade de AB quarteto, *J* = 7,7 Hz, 1H), 1,03 (s, 3H), 0,89 (s, 3H).

Exemplos 88 e 89

(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-3-[3-ciclobutil-*N*-(trifluoroacetil)-L-alanil]-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida e (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-3-[3-ciclobutil-*N*-(trifluoroacetil)-D-alanil]-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**88** e **89**)



Etapa 1. Síntese de *terc*-butil {1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-({(2*S*)-1-amino-1-oxo-3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]propan-2-il}carbamoil)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexan-3-il]-3-ciclobutil-1-oxopropan-2-il}carbamato (**C73**).

[347] Uma solução a 0 °C de **C67** (150 mg, 0,371 mmol) e *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-3-ciclobutilalanina (99,2 mg, 0,408 mmol) em N,N-dimetilformamida (3 mL) foi tratada com hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HATU; 169 mg, 0,444 mmol). 4-Metilmorfolina (131 mg, 1,30 mmol) foi em seguida adicionado de uma maneira gota a gota, sobre que a mistura de reação foi deixada aquecer para 25 °C e agitar durante a noite. Água gelada (10 mL) foi adicionada, e a mistura resultante foi extraída com uma mistura de clorofórmio e 2-propanol (4:1, 4 x 20 mL); as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob vácuo. Cromatografia sobre sílica-gel (Gradiente: 0%

a 10% de metanol em diclorometano) foi realizada duas vezes, fornecendo **C73** como um sólido branco, que compreendeu uma mistura de dois diastereômeros. Produção: 106 mg, 0,199 mmol, 54%. LCMS *m/z* 534,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ [8,59 (d, *J* = 5,5 Hz) e 7,85 (d, *J* = 7,7 Hz), total 1H], 7,20 – 7,06 (m, 1H), [5,78 (br s) e 5,67 (br s), total 1H], [5,51 (br s) e 5,40 br (s), total 1H], 5,22 – 5,12 (m, 1H), [4,49 – 4,39 (m) e 4,38 – 4,23 (m), total 3H], 4,17 – 4,06 (m, 1H), [3,83 (d, *J* = 10,4 Hz) e 3,50 (d, *J* = 10,5 Hz), total 1H], 3,42 – 3,28 (m, 2H), 2,50 – 2,30 (m, 3H), 2,23 – 2,00 (m, 4H), 2,00 – 1,77 (m, 4H), 1,73 – 1,44 (m, 5H), [1,40 (s) e 1,39 (s), total 9H], [1,07 (s) e 1,03 (s), total 3H], [0,98 (s) e 0,92 (s), total 3H].

Etapa 2. Síntese de (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-3-[3-ciclobutil-*N*-(trifluoroacetil)-L-alanil]-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida e (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-3-[3-ciclobutil-*N*-(trifluoroacetil)-D-alanil]-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida [**88 (DIAST-1)** e **89 (DIAST-2)**].

[348] Uma solução de cloreto de hidrogênio em 1,4-dioxano (4 M; 5 mL, 20 mmol) foi adicionada de uma maneira gota a gota a uma solução a 0 °C de **C73** (106 mg, 0,199 mmol) em diclorometano (5 mL). A mistura de reação foi agitada a 0 °C durante 15 minutos e em seguida a 25 °C durante 2 horas, então ela foi concentrada sob vácuo para fornecer o material desprotegido como um sólido branco: LCMS *m/z* 434,2 $[M+H]^+$. Isto foi dissolvido em diclorometano (3 mL), resfriado em um banho de gelo, e tratado com piridina (79,9 mg, 1,01 mmol) e uma solução de anidrido trifluoroacético (170 mg, 0,809 mmol) em diclorometano (1,5 mL). A mistura de reação foi agitada a 20 °C durante 20 horas; piridina (40,0 mg, 0,506 mmol) foi em seguida adicionada, e a agitação foi continuada durante mais 12 horas a 25 °C. Após diluição com diclorometano (15 mL), a mistura de reação foi lavada

sequencialmente com ácido hidroclórico (1 M; 10 mL), solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (3 x 10 mL), e solução de cloreto de sódio aquosa saturada (10 mL), secada, filtrada e concentrada sob vácuo. Cromatografia de sílica-gel (Gradiente: 0% a 20% de metanol em diclorometano) foi seguida por cromatografia de fluido supercrítica [Coluna: Chiral TechnologiesChiralpak IC, 30 x 250 mm, 10 µm; Fase móvel: 3:1 de dióxido de carbono / (metanol contendo 0,1% de hidróxido de amônio); Taxa de fluxo: 70 mL/minuto], fornecendo os diastereômeros separados (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-3-[3-ciclobutil-*N*-(trifluoroacetil)-L-alanil]-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida e (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-3-[3-ciclobutil-*N*-(trifluoroacetil)-D-alanil]-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida. Qual material continha a configuração de D-alanila e qual continha a configuração de L-alanila não foi determinado; o diastereômero de primeira eluição foi designado como **88**, e o diastereômero de segunda eluição foi designado como **89**. Ambos foram obtidos como sólidos brancos.

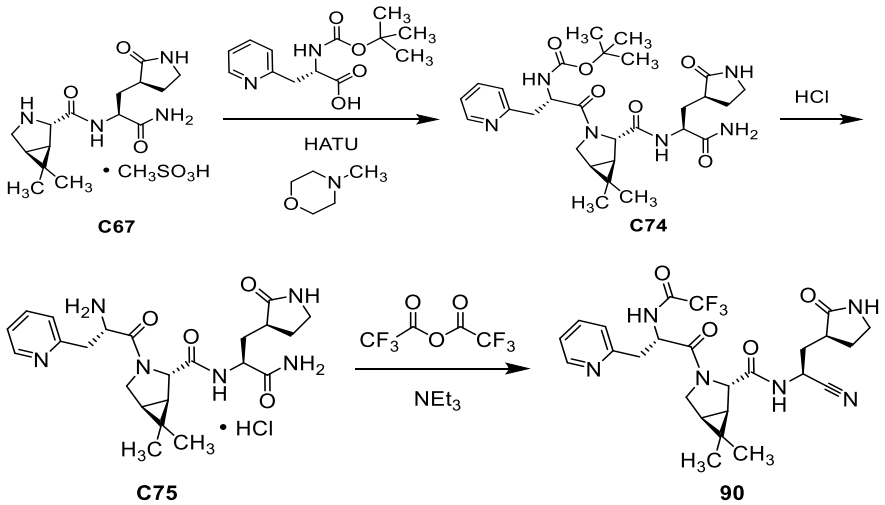
88 – Produção: 9,3 mg, 18,2 µmol, 9% sobre 2 etapas. LCMS *m/z* 512,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,75 (br d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,96 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 5,00 – 4,90 (m, 1H), 4,32 – 4,23 (m, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,82 (dd, componente de sistema ABX, J = 10,2, 5,4 Hz, 1H), 3,69 (d, metade de AB quarteto, J = 10,2 Hz, 1H), 3,20 – 3,02 (m, 2H), 2,44 – 2,28 (m, 2H), 2,16 – 2,04 (m, 2H), 2,04 – 1,91 (m, 2H), 1,87 – 1,54 (m, 9H), 1,32 (d, metade de AB quarteto, J = 7,6 Hz, 1H), 1,03 (s, 3H), 0,88 (s, 3H). Tempo de retenção: 2,78 minutos (Condições analíticas. Coluna: Chiral Technologies Chiralpak IC-3, 4,6 x 150 mm, 3 µm; Fase móvel A: dióxido de carbono; Fase móvel B: metanol contendo 0,05% de dietilamina(v/v); Gradiente: 5% a 40% de B durante 5 minutos, em seguida 40% de B durante 2,5 minutos; Contrapressão: 10,54

kg/cm2 (1500 psi); Taxa de fluxo: 2,5 mL/minuto).

89 – Produção: 23 mg, 45,0 mmol, 23% sobre 2 etapas. Análise de ^{1}H RMN indicou que este material existe como uma mistura de rotâmeros. LCMS *m/z* 512,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ [9,92 br (s) e 9,65 (br s), total 1H], [9,22 (d, *J* = 7,7 Hz) e 8,85 (d, *J* = 8,4 Hz), total 1H], [7,76 (s) e 7,67 (s), total 1H], [5,11 – 5,00 (m) e 4,98 – 4,87 (m), total 1H], [4,51 (s) e 4,07 (s), total 1H], [4,47 – 4,36 (m) e 4,09 – 4,00 (m), total 1H], [3,90 (dd, *J* = 10,2, 5,3 Hz) e 3,60 – 3,45 (m), total 2H], 3,21 – 3,00 (m, 2H), 2,44 – 2,33 (m, 1H), 2,28 – 1,98 (m, 3H), 1,98 – 1,52 (m, 10H), [1,49 – 1,38 (m) e 1,32 (d, metade de AB quarteto, *J* = 7,6 Hz), total 2H], [1,04 (s) e 1,02 (s), total 3H], [0,93 (s) e 0,82 (s), total 3H]. Tempo de retenção: 4,14 minutos (Condições analíticas idênticas àquelas usadas para **88**).

Exemplo 90

(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-(piridin-2-il)-*N*-(trifluoroacetil)-L-alanil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**90**)



Etapa 1. Síntese de *terc*-butil [(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-({(2*S*)-1-amino-1-oxo-3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]propan-2-il}carbamoil)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexan-3-il]-1-oxo-3-(piridin-2-il)propan-2-il]carbamato (**C74**).

[349] A uma solução a 0 °C de **C67** (250 mg, 0,618 mmol) e *N*-

(*terc*-butoxicarbonil)-3-piridin-2-il-L-alanina (198 mg, 0,744 mmol) em N,N-dimetilformamida (2 mL) foi adicionado hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HATU; 282 mg, 0,742 mmol), seguido por adição gota a gota de uma solução de 4-metilmorfolina (188 mg, 1,86 mmol) em N,N-dimetilformamida (1 mL). A mistura de reação foi em seguida aquecida para 20 °C e agitada durante 2 horas, então foi diluída com água (10 mL) e extraída com acetato de etila (10 mL). Sulfato de sódio sólido foi adicionado à camada aquosa até a saturação ser ativada, sobre que a camada aquosa foi extraída com uma mistura de diclorometano e metanol (10:1, 3 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas sob vácuo e purificadas por meio de cromatografia de sílica-gel (Gradiente: 0% a 10% de metanol em diclorometano), fornecendo **C74** como uma goma amarela. Produção: 250 mg, 0,449 mmol, 73%. LCMS *m/z* 557,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4), picos característicos: δ 8,49 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,78 – 7,71 (m, 1H), 7,35 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,30 – 7,25 (m, 1H), 4,73 (dd, *J* = 8,5, 5,2 Hz, 1H), 4,40 (dd, *J* = 11,8, 4,2 Hz, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,01 – 3,90 (m, 1H), 3,26 (dd, *J* = 14,2, 5,6 Hz, 1H), 2,94 (dd, *J* = 14,1, 8,9 Hz, 1H), 2,65 – 2,53 (m, 1H), 2,37 – 2,25 (m, 1H), 2,14 – 2,04 (m, 1H), 1,91 – 1,78 (m, 2H), 1,61 – 1,55 (m, 1H), 1,53 (d, metade de AB quarteto, *J* = 7,7 Hz, 1H), 1,34 (s, 9H), 1,08 (s, 3H), 1,00 (s, 3H).

Etapa 2. Síntese de (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(2*S*)-1-amino-1-oxo-3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]propan-2-il}-6,6-dimetil-3-[3-(piridin-2-il)-L-alanil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida, sal de cloridrato (**C75**).

[350] Uma solução de cloreto de hidrogênio em 1,4-dioxano (4 M; 6 mL) foi adicionada a uma solução a 0 °C de **C74** (250 mg, 0,449 mmol) em diclorometano (2 mL), e a mistura de reação foi agitada durante 5 horas a 20 °C. Análise de LCMS indicou conversão para **C75**: LCMS *m/z* 457,1 $[M+H]^+$. Remoção de solventes sob vácuo forneceu **C75** como um sólido amarelo (250 mg); uma porção deste material foi usada

diretamente na etapa seguinte. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6), picos característicos: δ 8,81 (br d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,43 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,39 – 8,31 (m, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,87 – 7,81 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,43 (br s, 1H), 7,06 (br s, 1H), 4,77 – 4,67 (m, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,32 – 4,23 (m, 1H), 3,94 – 3,86 (m, 1H), 3,80 (d, metade de AB quarteto, *J* = 10,6 Hz, 1H), 3,36 – 3,25 (m, 1H), 3,20 – 3,08 (m, 2H), 2,35 – 2,23 (m, 1H), 2,17 – 2,06 (m, 1H), 2,01 – 1,90 (m, 1H), 1,55 – 1,48 (m, 1H), 1,43 (d, metade de AB quarteto, *J* = 7,6 Hz, 1H), 1,04 (s, 3H), 0,96 (s, 3H).

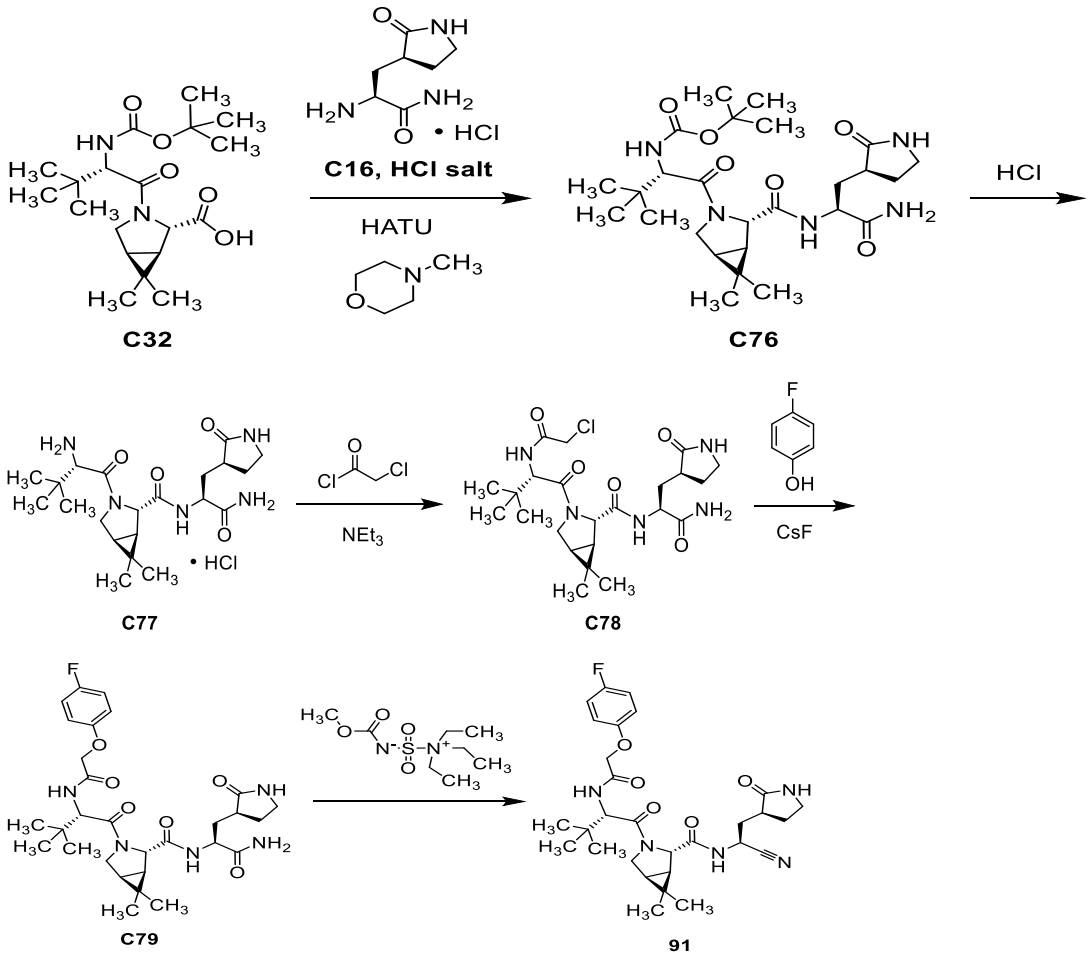
Etapa 3. Síntese de (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-(piridin-2-il)-*N*-(trifluoroacetil)-L-alanil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**90**).

[351] A uma solução a 0 °C de **C75** (da etapa anterior; 175 mg, ≤0,314 mmol) em diclorometano (6 mL) foi adicionada piridina (197 mg, 2,49 mmol), seguida por uma solução de anidrido trifluoroacético (186 mg, 0,886 mmol) em diclorometano (2 mL). Após a mistura de reação ser agitada a 20 °C durante 2 horas, ela foi diluída com água e extraída com uma mistura de diclorometano e metanol (10:1, 3 x 15 mL). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas sob vácuo e submetidas à cromatografia de sílica-gel (Gradiente: 0% a 10% de metanol em diclorometano), seguida por cromatografia de fluido supercrítica [Coluna: Chiral Technologies Chiralpak AS, 30 x 250 mm, 10 µm; Fase móvel: 3:1 de dióxido de carbono / (etanol contendo 0,1% de hidróxido de amônio); Taxa de fluxo: 70 mL/minuto], para fornecer (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-(piridin-2-il)-*N*-(trifluoroacetil)-L-alanil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**90**) como um sólido branco. Produção: 25 mg, 46,8 µmol, 15% sobre 2 etapas. LCMS *m/z* 535,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,91 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,51 (br d, *J* = 5 Hz, 1H), 7,75 – 7,68 (m, 2H), 7,28 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,25 (dd,

J = 7,3, 5,1 Hz, 1H), 5,00 – 4,88 (m, 2H), 4,15 (s, 1H), 3,86 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 10,3, 5,4 Hz, 1H), 3,70 (d, metade de AB quarteto, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,21 – 3,04 (m, 4H), 2,42 – 2,31 (m, 1H), 2,18 – 2,04 (m, 2H), 1,76 (ddd, *J* = 13,5, 9,6, 6,6 Hz, 1H), 1,74 – 1,62 (m, 1H), 1,62 – 1,53 (m, 1H), 1,33 (d, metade de AB quarteto, *J* = 7,6 Hz, 1H), 1,03 (s, 3H), 0,89 (s, 3H).

Exemplo 91

(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-3-{*N*-[(4-fluorofenóxi)acetil]-3-metil-L-valil}-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**91**)



Etapa 1. Síntese de *terc*-butil {(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-({(2*S*)-1-amino-1-oxo-3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]propan-2-il}carbamoil)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexan-3-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il}carbamato (**C76**).

[352] Uma solução de **C32** (15,4 g, 41,8 mmol) e **C16, sal de HCl** (75%, 11,6 g, 41,9 mmol) em N,N-dimetilformamida (380 mL) foi resfriada para −5 °C a 0 °C. A isto foram adicionados hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HATU; 18,3 g, 48,1 mmol) e 4-metilmorfolina (12,7 g, 126 mmol) a −5°C a 0°C. Após a mistura de reação ser agitada a 0°C durante 1,5 horas, ela foi vertida em água gelada (400 mL), e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila (3 x 200 mL). As camadas orgânicas combinadas foram sequencialmente lavadas com solução de ácido cítrico aquosa (1 M; 120 mL), solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (120 mL), e solução de cloreto de sódio aquosa saturada (3 x 60 mL), secadas sobre sulfato de sódio, filtradas, concentradas sob vácuo e combinadas com o produto bruto de uma reação similar realizada usando **C32** (1,08 g, 2,93 mmol). Cromatografia de sílica-gel (Gradiente: 0% a 10% de metanol em diclorometano) forneceu **C76** como um sólido branco (9,80 g). As camadas aquosas combinadas foram extraídas com uma mistura de clorofórmio e 2-propanol (4:1, 3 x 100 mL); Concentração destes extratos combinados foi seguida por cromatografia de sílica-gel (Gradiente: 0% a 10% de metanol em diclorometano) para fornecer mais **C76** como um sólido branco (2,3 g). Produção combinada: 12,1 gm, 23,2 mmol, 52%. LCMS *m/z* 522,5 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 8,28 (br d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,20 (br s, 1H), 5,71 (br s, 1H), 5,38 (br s, 1H), 5,10 (br d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 4,47 – 4,38 (m, 1H), 4,28 – 4,20 (m, 2H), 4,12 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 10,2, 4,0 Hz, 1H), 3,99 (d, metade de AB quarteto, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,40 – 3,33 (m, 2H), 2,53 – 2,35 (m, 2H), 2,17 – 2,07 (m, 1H), 2,00 – 1,81 (m, 2H), 1,52 – 1,4 (m, 2H, assumida; amplamente obscurecida por pico de água e sinal de terc-butila), 1,39 (s, 9H), 1,02 (s, 3H), 1,01 (s, 9H), 0,88 (s, 3H).

Etapa 2. Síntese de (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(2*S*)-1-amino-1-oxo-3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]propan-2-il}-6,6-dimetil-3-(3-metil-L-valil)-3-

azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida, sal de cloridrato (**C77**).

[353] A uma solução a 0 °C de **C76** (12,1 g, 23,2 mmol) em diclorometano (50 mL) foi adicionada uma solução de cloreto de hidrogênio em 1,4-dioxano (4 M; 250 mL). Após a mistura de reação ser agitada a 20 °C durante 2 horas, ela foi filtrada. A massa filtrante foi agitada com metil terc-butil éter (250 mL) durante 18 horas; filtração forneceu **C77** como um sólido branco / amarelo claro (10,89 g). LCMS *m/z* 422,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,19 (br s, 3H), 7,57 (br s, 1H), 7,41 (br s, 1H), 7,04 (br s, 1H), 4,35 – 4,27 (m, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,85 – 3,72 (m, 2H), 3,65 (d, metade de AB quarteto, *J* = 10,8 Hz, 1H), 3,16 – 3,09 (m, 1H), 3,05 – 2,95 (m, 1H), 2,43 – 2,31 (m, 1H), 2,17 – 2,04 (m, 1H), 2,00 – 1,89 (m, 1H), 1,71 – 1,42 (m, 3H), 1,38 (d, metade de AB quarteto, *J* = 7,7 Hz, 1H), 1,02 (s, 3H), 1,02 (s, 9H), 0,97 (s, 3H).

Etapa 3. Síntese de (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(2*S*)-1-amino-1-oxo-3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]propan-2-il}-3-[*N*-(cloroacetil)-3-metil-L-valil]-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**C78**).

[354] Trietilamina (2,21 g, 21,8 mmol) foi adicionada a uma solução a 0 °C de **C77** (da etapa anterior; 2,50 g, ≤5,33 mmol) em diclorometano (100 mL). Uma solução de cloreto de cloroacetila (1,23 g, 10,9 mmol) em diclorometano (9 mL) foi adicionada à mistura de reação de uma maneira gota a gota, e a agitação foi continuada a 0 °C durante 1 hora. Água (50 mL) foi em seguida adicionada, e a mistura resultante foi extraída com uma mistura de clorofórmio e 2-propanol (4:1, 3 x 50 mL); as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de cloreto de sódio aquosa saturada (50 mL), secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob vácuo. Purificação por meio de cromatografia de sílica-gel (Gradiente: 0% a 10% de metanol em diclorometano) forneceu **C78** como um sólido branco. Produção: 1,21 g, 2,43 mmol, 46% sobre 2 etapas. LCMS *m/z* 498,1 (padrão de isótopo

de cloro observado) $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,30 – 8,22 (m, 2H), 7,54 (br s, 1H), 7,30 (br s, 1H), 7,03 (br s, 1H), 4,35 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,29 (ddd, J = 12,1, 8,7, 3,4 Hz, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,11 (AB quarteto, J_{AB} = 12,4 Hz, $\Delta_{\nu AB}$ = 14,3 Hz, 2H), 3,86 (dd, componente de sistema ABX, J = 10,2, 5,4 Hz, 1H), 3,72 (d, metade de AB quarteto, J = 10,3 Hz, 1H), 3,18 – 3,08 (m, 1H), 3,07 – 2,97 (m, 1H), 2,48 – 2,36 (m, 1H), 2,19 – 2,08 (m, 1H), 1,99 – 1,88 (m, 1H), 1,69 – 1,43 (m, 3H), 1,37 (d, metade de AB quarteto, J = 7,7 Hz, 1H), 1,01 (s, 3H), 0,94 (s, 9H), 0,84 (s, 3H).

Etapa 4. Síntese de (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(2*S*)-1-amino-1-oxo-3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]propan-2-il}-3-{*N*-[(4-fluorofenóxi)acetil]-3-metil-L-valil}-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**C79**).

[355] 4-Fluorofenol (49,5 mg, 0,442 mmol) foi adicionado a uma mistura de fluoreto de césio (67,1 mg, 0,442 mmol) em N,N-dimetilformamida (3 mL), e a mistura foi agitada a 65 °C durante 1 hora, sobre que **C78** (110,0 mg, 0,221 mmol) foi adicionado, e a mistura de reação foi agitada a 65 °C durante 8 horas. Ela foi em seguida combinada com uma reação similar realizada usando **C78** (30 mg, 60 µmol), vertida em água (10 mL) e extraída com acetato de etila (3 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas sequencialmente com água (20 mL), ácido hidroclórico (1 M; 10 mL), solução de carbonato de sódio aquosa saturada (10 mL), e solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob vácuo. Cromatografia de sílica-gel (Gradiente: 0% a 10% de metanol em diclorometano) forneceu **C79** como um vidro branco. Produção combinada: 100 mg, 0,174 mmol, 62%. LCMS *m/z* 574,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 8,23 (br d, J = 6 Hz, 1H), 7,19 (br s, 1H), 7,04 (br d, J = 10,2 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 9,2, 8,0 Hz, 2H), 6,85 (dd, componente de sistema ABX, J = 9,1, 4,2 Hz, 2H), 5,78 (br s, 1H), 5,46 (br s, 1H), 4,65 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,52

– 4,38 (m, 3H), 4,22 (s, 1H), 4,14 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 10,3, 5,3 Hz, 1H), 3,93 (d, metade de AB quarteto, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,41 – 3,32 (m, 2H), 2,55 – 2,34 (m, 2H), 2,14 – 2,05 (m, 1H), 2,03 – 1,80 (m, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,00 (s, 9H), 0,86 (s, 3H).

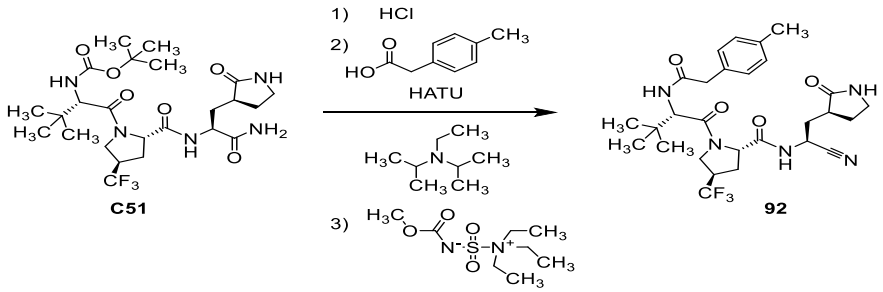
Etapa 5. Síntese de (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-3-{*N*-[(4-fluorofenóxi)acetil]-3-metil-L-valil}-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**91**).

[356] Uma solução de metil *N*-(trietilamoniossulfonil)carbamato, sal interno (reagente Burgess; 125 mg, 0,524 mmol) em diclorometano (2 mL) foi adicionada de uma maneira gota a gota a uma solução a 10 °C (temperatura ambiente) de **C79** (100 mg, 0,174 mmol) em diclorometano (4 mL). Após a mistura de reação ser agitada a 10 °C durante 16 horas, ela foi diluída com água (10 mL) e extraída com diclorometano (3 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de cloreto de sódio aquosa saturada (2 x 10 mL) e concentradas sob vácuo; cromatografia de sílica-gel (Gradiente: 0% a 10% de metanol em diclorometano), seguida por cromatografia de fluido supercrítica [Coluna: Chiral Technologies ChiralcelOD, 30 x 250 mm, 10 µm; Fase móvel: 4:1 de dióxido de carbono / (etanol contendo 0,1% de hidróxido de amônio); Taxa de fluxo: 60 mL/minuto], forneceu (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-3-{*N*-[(4-fluorofenóxi)acetil]-3-metil-L-valil}-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**91**) como um sólido branco. Produção: 55 mg, 99,0 µmol, 57%. LCMS *m/z* 556,3 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,01 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,13 – 7,04 (m, 2H), 6,90 – 6,84 (m, 2H), 4,97 (ddd, *J* = 10,9, 8,5, 5,1 Hz, 1H), 4,61 – 4,50 (m, 2H), 4,39 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,87 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 10,4, 5,5 Hz, 1H), 3,73 (d, metade de AB quarteto, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,19 – 3,09 (m, 1H), 3,09 – 2,99 (m, 1H), 2,47 – 2,36 (m, 1H, assumida; parcialmente obscura

por pico de solvente), 2,21 – 2,02 (m, 2H), 1,79 – 1,65 (m, 2H), 1,53 (dd, *J* = 7,6, 5,4 Hz, 1H), 1,29 (d, metade de AB quarteto, *J* = 7,6 Hz, 1H), 1,00 (s, 3H), 0,93 (s, 9H), 0,75 (s, 3H).

Exemplo 92

3-Metil-*N*-[(4-metilfenil)acetil]-L-valil-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-(trifluorometil)-L-prolinamida (**92**)

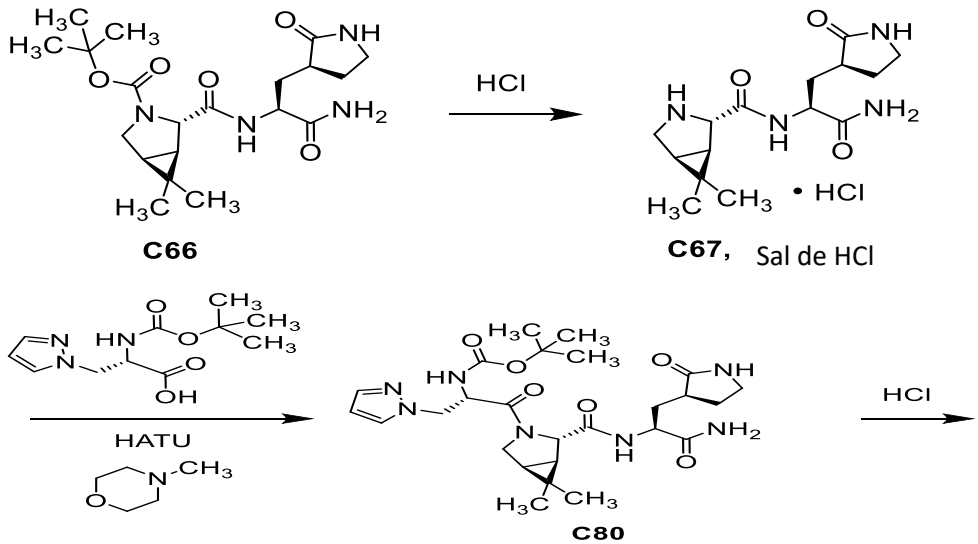


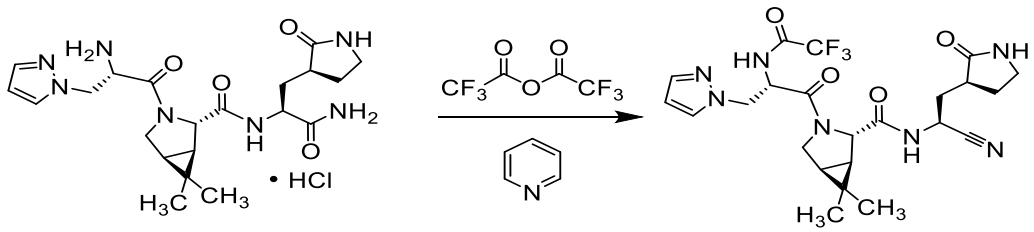
[357] Uma mistura de **C51** (68,0 mg, 0,12 mmol) e uma solução de cloreto de hidrogênio em 1,4-dioxano (4 M; 1 mL, 4 mmol) foi agitada em temperatura ambiente durante 5 minutos, sobre que a mistura de reação foi concentrada sob vácuo para remover o solvente, em seguida também evacuada usando vácuo elevado para eliminar cloreto de hidrogênio residual. Ácido (4-metilfenil)acético (18,6 mg, 0,124 mmol) foi adicionado ao resíduo; a mistura resultante foi dissolvida em N,N-dimetilformamida (1,0 mL) e resfriada para −30 °C. Após adição de *N,N*-di-isopropiletilamina (64,7 µL, 0,371 mmol), seguida por hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N’,N’-tetrametilurônio (HATU; 61,2 mg, 0,161 mmol), a mistura de reação foi aquecida para a temperatura ambiente durante 1 hora e subsequentemente tratada com solução de bicarbonato de sódio aquosa. A mistura foi extraída 5 vezes com acetato de etila, e as camadas orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi em seguida dissolvido em diclorometano (1 mL), tratado com metil *N*-(trietilamoniossulfonil)carbamato, sal interno (reagente Burgess; 88,5 mg, 0,371 mmol), e agitado em temperatura ambiente durante 1 hora, sobre que a mistura de reação foi tratada com

solução de carbonato de sódio aquosa diluída e extraída duas vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas, concentradas sob vácuo, e purificadas por meio de HPLC de fase reversa (Coluna: Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, 5 µm; Fase móvel A: água; Fase móvel B: acetonitrila; Gradiente: 20% a 60% de B durante 8,5 minutos, em seguida 60% a 95% de B durante 0,5 minutos, em seguida 95% de B durante 1,0 minuto; Taxa de fluxo: 25 mL/minuto) para fornecer 3-metil-*N*-[(4-metilfenil)acetil]-L-valil-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-(trifluorometil)-L-prolinamida (**92**). Produção: 20,7 mg, 36,7 µmol, 31%. LCMS *m/z* 564,8 $[M+H]^+$. Tempo de retenção: 2,71 minutos (Condições analíticas. Coluna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Fase móvel A: água contendo 0,05% de ácido trifluoroacético (v/v); Fase móvel B: acetonitrila contendo 0,05% de ácido trifluoroacético (v/v); Gradiente: 5,0% a 95% de B, linear durante 4,0 minutos, em seguida 95% de B durante 1,0 minuto; Taxa de fluxo: 2 mL/minuto).

Exemplo 93

(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-(1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(trifluoroacetil)-L-alanil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**93**)





C81 93

Etapa 1. Síntese de (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(2*S*)-1-amino-1-oxo-3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]propan-2-il}-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida, sal de cloridrato (**C67, sal de HCl**).

[358] A uma solução de **C66** (9,97 g, 24,4 mmol) em diclorometano (50 mL) foi adicionada uma solução de cloreto de hidrogênio em 1,4-dioxano (4 M; 90 mL). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente (25 °C) durante 2 horas, sobre que análise de LCMS indicou conversão para **C67**: LCMS *m/z* 309,0 $[M+H]^+$. Concentração sob vácuo forneceu **C67, sal de HCl** como um sólido branco. Produção: 8,10 g, 23,5 mmol, 96%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 – 10,08 (m, 1H), 8,93 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,86 – 8,71 (m, 1H), 7,68 (br s, 1H), 7,63 (br s, 1H), 7,12 (br s, 1H), 4,30 (ddd, *J* = 10,9, 8,1, 4,1 Hz, 1H), 4,09 – 4,02 (m, 1H), 3,63 – 3,53 (m, 1H, assumida; parcialmente obscurecida por pico de água), 3,22 – 2,99 (m, 3H), 2,34 – 2,22 (m, 1H), 2,21 – 2,11 (m, 1H), 2,01 (ddd, *J* = 13,6, 11,1, 3,6 Hz, 1H), 1,80 – 1,66 (m, 3H), 1,55 (ddd, *J* = 13,6, 11,4, 4,1 Hz, 1H), 1,08 (s, 3H), 1,05 (s, 3H).

Etapa 2. Síntese de *terc*-butil [(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-({(2*S*)-1-amino-1-oxo-3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]propan-2-il}carbamoil)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexan-3-il]-1-oxo-3-(1*H*-pirazol-1-il)propan-2-il]carbamato (**C80**).

[359] Uma solução a 0 °C de **C67, sal de HCl** (300 mg, 0,870 mmol) e *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-3-(1*H*-pirazol-1-il)-L-alanina (222 mg, 0,870 mmol) em N,N-dimetilformamida (10 mL) foi tratada com hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N’,N’-tetrametilurônio (HATU; 430 mg, 1,13 mmol) e 4-metilmorfolina (264 mg, 2,61 mmol). Após a mistura de reação ser agitada a 0 °C durante 2

horas, ela foi diluída com água (50 mL) e extraída com acetato de etila (20 mL). A camada aquosa foi em seguida saturada pela adição de sulfato de sódio sólido e extraída com uma mistura de diclorometano e metanol (10:1, 4 x 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas sob vácuo e submetidas à cromatografia de sílica-gel duas vezes (Gradiente #1: 0% a 10% de metanol em diclorometano; Gradiente #2: 0% a 25% de metanol em diclorometano), fornecendo **C80** como um sólido amarelo canário. Produção: 340 mg, 0,623 mmol, 72%. LCMS *m/z* 546,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,29 (br d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,70 – 7,66 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,51 (br s, 1H), 7,38 (br d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,15 – 7,06 (m, 2H), 6,23 – 6,19 (m, 1H), 4,53 – 4,43 (m, 1H), 4,34 – 4,18 (m, 3H), 4,17 (s, 1H), 3,76 (d, metade de AB quarteto, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,65 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 10,4, 5,4 Hz, 1H), 3,20 – 3,06 (m, 2H), 2,36 – 2,24 (m, 1H), 2,19 – 2,08 (m, 1H), 2,02 – 1,90 (m, 1H), 1,71 – 1,55 (m, 2H), 1,53 – 1,46 (m, 1H), 1,39 (d, metade de AB quarteto, *J* = 7,6 Hz, 1H), 1,30 (s, 9H), 1,01 (s, 3H), 0,89 (s, 3H).

Etapa 3. Síntese de (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(2*S*)-1-amino-1-oxo-3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]propan-2-il}-6,6-dimetil-3-[3-(1*H*-pirazol-1-il)-L-alanil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida, sal de cloridrato (**C81**).

[360] Uma solução de cloreto de hidrogênio em 1,4-dioxano (4 M; 15 mL) foi adicionada a uma solução a 0 °C de **C80** (340 mg, 0,623 mmol) em diclorometano (4 mL). Após a mistura de reação ser agitada a 20 °C durante 1 hora, ela foi filtrada, e a massa filtrante foi lavada com diclorometano (3 x 10 mL). Os filtrados combinados foram concentrados sob vácuo para fornecer **C81** como um sólido branco. Produção: 244 mg, 0,506 mmol, 81%. LCMS *m/z* 446,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6), picos característicos: δ 8,57 – 8,48 (m, 3H), 8,42 (br d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,65 (br s, 1H), 7,58 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,35 (br s, 1H), 7,09 (br s, 1H), 6,27 (dd, *J* = 2, 2 Hz, 1H), 4,59 (dd,

componente de sistema ABX, *J* = 14,4, 4,7 Hz, 1H), 4,54 – 4,41 (m, 2H), 4,36 – 4,25 (m, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,66 – 3,60 (m, 1H), 3,42 – 3,33 (m, 1H), 3,21 – 3,03 (m, 2H), 2,31 – 2,20 (m, 1H), 2,18 – 2,06 (m, 1H), 1,97 (ddd, *J* = 13,5, 11,5, 3,7 Hz, 1H), 1,46 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 7,7, 5,3 Hz, 1H), 1,41 (d, metade de AB quarteto, *J* = 7,7 Hz, 1H), 1,01 (s, 3H), 0,92 (s, 3H).

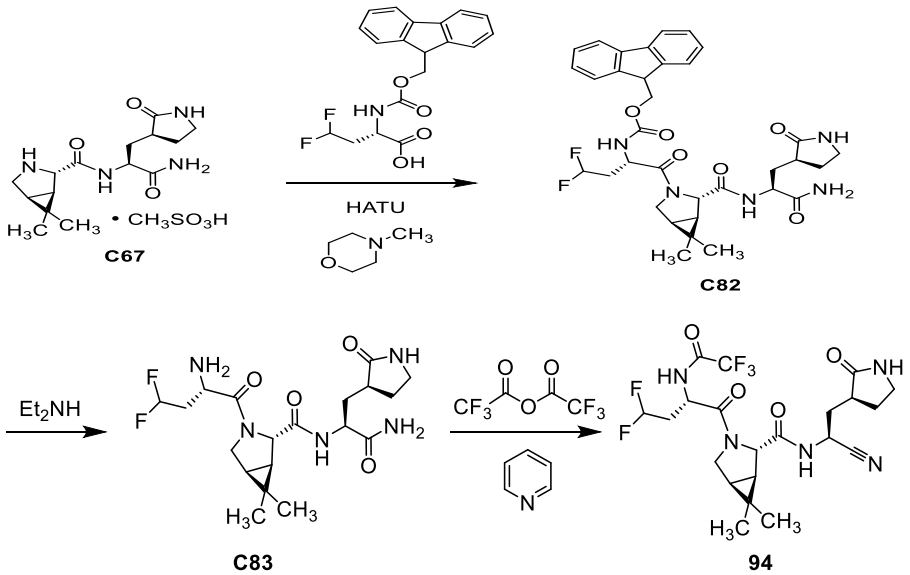
Etapa 4. Síntese de (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-(1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(trifluoroacetil)-L-alanil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**93**).

[361] Uma solução a 0 °C de **C81** (120 mg, 0,249 mmol) em diclorometano (6,0 mL) foi tratada com piridina (170 mg, 2,15 mmol), seguida por adição de uma solução de anidrido trifluoroacético (158 mg, 0,752 mmol) em diclorometano (2,0 mL). A mistura de reação foi em seguida aquecida para 20 °C e deixada agitar durante 3 horas, então ela foi diluída com água (20 mL) e extraída com diclorometano (3 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com ácido hidroclórico (1 M; 20 mL) e com solução de cloreto de sódio aquosa saturada (2 x 20 mL), secadas, filtradas e concentradas sob vácuo. Cromatografia de sílica-gel (Gradiente: 0% a 10% de metanol em diclorometano), seguida por cromatografia de fluido supercrítica [Coluna: Chiral TechnologiesChiralpak AD, 30 x 250 mm, 10 µm; Fase móvel: 4:1 de dióxido de carbono / (etanol contendo 0,1% de hidróxido de amônio); Taxa de fluxo: 60 mL/minuto], forneceu (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-(1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(trifluoroacetil)-L-alanil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**93**) como um sólido branco. Produção: 15,0 mg, 28,6 µmol, 11%. LCMS *m/z* 524,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,03 (br s, 1H), 8,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (br s, 1H), 7,69 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,23 (dd, *J* = 2, 2 Hz, 1H), 5,01 – 4,93 (m, 1H), 4,91 – 4,83 (m, 1H), 4,49 – 4,39 (m, 2H), 4,13 (s, 1H), 3,73 (dd, componente de

sistema ABX, *J* = 10,4, 5,4 Hz, 1H), 3,60 (d, metade de AB quarteto, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,21 – 3,09 (m, 2H), 2,40 – 2,31 (m, 1H), 2,20 – 2,10 (m, 2H), 1,79 (ddd, *J* = 13,7, 9,5, 6,8 Hz, 1H), 1,76 – 1,66 (m, 1H), 1,56 (dd, *J* = 7,5, 5,4 Hz, 1H), 1,36 (d, metade de AB quarteto, *J* = 7,6 Hz, 1H), 1,02 (s, 3H), 0,85 (s, 3H).

Exemplo 94

(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-3-[(2*S*)-4,4-difluoro-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**94**)



Etapa 1. Síntese de 9*H*-fluoren-9-ilmetil {(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-({(2*S*)-1-amino-1-oxo-3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]propan-2-il}carbamoil)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexan-3-il]-4,4-difluoro-1-oxobutan-2-il}carbamato (**C82**).

[362] A uma solução a 0 °C de **C67** (230 mg, 0,569 mmol) e ácido (2*S*)-2-{[(9*H*-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]amino}-4,4-difluorobutanoico (247 mg, 0,684 mmol) em N,N-dimetilformamida (5 mL) foi adicionado hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HATU; 281 mg, 0,739 mmol) em uma porção; 4-metilmorfolina (173 mg, 1,71 mmol) foi em seguida adicionado gota a gota. Após a mistura de reação ser agitada a 0 °C durante 10 minutos,

ela foi aquecida para a temperatura ambiente (20 °C) e a agitação foi continuada durante 2 horas, sobre que a mistura de reação foi vertida em água gelada (15 mL) e extraída com acetato de etila (2 x 15 mL). As camadas orgânicas combinadas foram sequencialmente lavadas com ácido hidroclórico a 1 M, solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada, e solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secadas sobre sulfato de sódio, filtradas, concentradas sob vácuo, e purificadas por meio de cromatografia de sílica-gel (Gradiente: 0% a 10% de metanol em diclorometano) para fornecer **C82** como um sólido branco. Produção: 245 mg, 0,376 mmol, 66%. LCMS *m/z* 652,5 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 8,86 (br s, 1H), 7,74 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,58 – 7,51 (m, 2H), 7,38 (dd, *J* = 7,4, 7,4 Hz, 2H), 7,33 – 7,25 (m, 2H, assumida; parcialmente obscura por pico de solvente), 7,08 (br s, 1H), 6,49 – 6,32 (m, 1H), 6,17 – 5,79 (m, 3H), 4,78 – 4,67 (m, 1H), 4,41 – 4,24 (m, 4H), 4,22 – 4,07 (m, 2H), 3,83 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,45 – 3,32 (m, 2H), 2,62 – 2,36 (m, 3H), 2,26 – 2,10 (m, 2H), 1,99 – 1,83 (m, 2H), 1,53 (d, metade de AB quarteto, *J* = 7,6 Hz, 1H), 1,51 – 1,44 (m, 1H), 1,03 (s, 3H), 0,89 (s, 3H).

Etapa 2. Síntese de (1*R*,2*S*,5*S*)-3-[(2*S*)-2-amino-4,4-difluorobutanoil]-*N*-{(2*S*)-1-amino-1-oxo-3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]propan-2-il}-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**C83**).

[363] A uma suspensão a 0 °C de **C82** (195 mg, 0,299 mmol) em diclorometano (3 mL) foi adicionada uma solução de dietilamina (32,8 mg, 0,448 mmol) em diclorometano (0,5 mL). A mistura de reação foi agitada a 30 °C durante 16 horas, então ela foi combinada com uma reação similar realizada usando **C82** (50 mg, 77 µmol) e concentrada sob vácuo. Purificação por meio de cromatografia de sílica-gel [Gradiente: 0% a 10% (10:1 de mistura de metanol e hidróxido de amônio) em diclorometano] forneceu **C83** como uma goma incolor. Produção combinada: 149 mg, 0,347 mmol, 92%. LCMS *m/z* 452,3

[M+Na$^+$]. ^{1}H RMN (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 8,73 (br d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,11 (br s, 1H), 6,03 (tdd, *J* = 56,8, 6,2, 3,0 Hz, 1H), 5,64 (br s, 1H), 5,28 (br s, 1H), 4,35 – 4,27 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,11 (dd, *J* = 10,3, 5,5 Hz, 1H), 3,72 (dd, *J* = 9,3, 4,1 Hz, 1H), 3,61 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,41 – 3,35 (m, 2H), 2,53 – 2,36 (m, 3H), 2,20 – 2,11 (m, 1H), 2,00 – 1,84 (m, 3H), 1,6 – 1,45 (m, 2H, assumida; parcialmente obscurecida por pico de água), 1,06 (s, 3H), 0,94 (s, 3H).

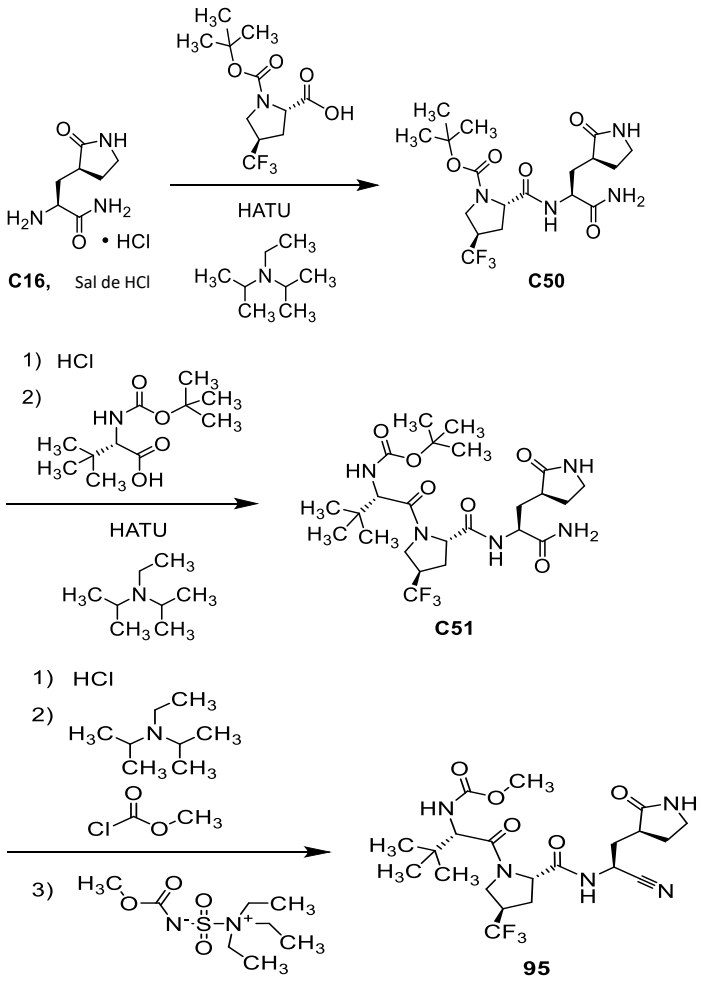
Etapa 3. Síntese de (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-3-[(2*S*)-4,4-difluoro-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**94**).

[364] A uma solução a 0 °C de **C83** (99 mg, 0,23 mmol) em diclorometano (4 mL) foram adicionados piridina (146 mg, 1,85 mmol) e uma solução de anidrido trifluoroacético (194 mg, 0,924 mmol) em diclorometano (2 mL). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente (15 °C) durante 20 horas, tratada com mais piridina (30 mg, 0,38 mmol), e agitada em temperatura ambiente (15 °C) durante a mais 16 horas. Ela foi em seguida dividida entre diclorometano (15 mL) e ácido hidroclórico (1 M; 15 mL), e a camada orgânica foi lavada com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (15 mL) e com solução de cloreto de sódio aquosa saturada (10 mL), secada, filtrada e concentrada sob vácuo. O resíduo foi combinado com o produto de uma reação similar realizada usando **C83** (50 mg, 0,12 mmol) e purificado usando HPLC de fase reversa (Coluna: Waters XBridge BEH C18, 25 x 150 mm, 5 µm; Fase móvel A: água contendo 0,05% de hidróxido de amônio (v/v); Fase móvel B: acetonitrila; Gradiente: 23% a 63% de B). (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-3-[(2*S*)-4,4-difluoro-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**94**) foi isolado como um sólido branco. Produção combinada: 28,8 mg, 56,8 µmol, 16%. LCMS *m/z* 508,0 [M+H]$^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,01 (br s, 1H), 8,96 (d,

J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,16 (tt, *J* = 55,9, 4,6 Hz, 1H), 4,99 – 4,90 (m, 1H), 4,65 – 4,57 (m, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,85 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 10,2, 5,4 Hz, 1H), 3,67 (d, metade de AB quarteto, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,21 – 3,04 (m, 2H), 2,42 – 2,19 (m, 3H), 2,17 – 2,04 (m, 2H), 1,83 – 1,64 (m, 2H), 1,60 (dd, *J* = 7,6, 5,3 Hz, 1H), 1,35 (d, metade de AB quarteto, *J* = 7,6 Hz, 1H), 1,03 (s, 3H), 0,89 (s, 3H).

Exemplo 95

N-(Metoxicarbonil)-3-metil-L-valil-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-(trifluorometil)-L-prolinamida (**95**)



Etapa 1. Síntese de (4*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(trifluorometil)-L-prolil-3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]-L-alaninamida (**C50**).

[365] *N,N*-Di-isopropiletilamina (14,8 mL, 85,0 mmol) foi adicionado a uma mistura a −30 °C de (4*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(trifluorometil)-L-prolina (8,00 g, 28,2 mmol), **C16, sal de HCl** (6,45 g,

31,1 mmol) e hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HATU; 11,8 g, 31,0 mmol) em N,N-dimetilformamida (100 mL). A mistura de reação foi deixada aquecer para 0 °C durante 1 hora, sobre que análise de LCMS indicou a presença de **C50**: LCMS *m/z* 437,3 $[M+H]^+$. Solução de bicarbonato de sódio aquosa (300 mL) foi adicionada, e a mistura resultante foi extraída com uma mistura de 2-propanol e diclorometano (1:4, 5 x 100 mL); as camadas orgânicas combinadas foram concentradas sob vácuo e purificadas por meio de cromatografia de sílica-gel (Gradiente: 0% a 100% de metanol em diclorometano), fornecendo **C50** como um óleo. Análise de ^{1}H RMN indicou que este material existe como uma mistura de rotâmeros. Produção: 10,9 g, 25,0 mmol, 89%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6), picos característicos: δ [8,28 (d, J = 8,5 Hz) e 8,22 (d, J = 8,2 Hz), total 1H], [7,64 (s) e 7,59 (s), total 1H], [7,38 (br s) e 7,27 (br s), total 1H], 7,05 (br s, 1H), 4,38 – 4,28 (m, 1H), 4,28 – 4,17 (m, 1H), 3,45 – 3,36 (m, 1H), 3,12 – 3,00 (m, 1H), 2,42 – 2,03 (m, 4H), 2,02 – 1,89 (m, 1H), 1,80 – 1,45 (m, 2H), [1,39 (s) e 1,32 (s), total 9H].

Etapa 2. Síntese de *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metil-L-valil-(4*R*)-4-(trifluorometil)-L-prolil-3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]-L-alaninamida (**C51**).

[366] Uma solução de cloreto de hidrogênio em 1,4-dioxano (4 M; 80 mL) foi adicionada a uma solução de **C50** (7,00 g, 16,0 mmol) em diclorometano (15 mL). Após a mistura de reação ser agitada em temperatura ambiente durante 5 minutos, ela foi concentrada sob vácuo para remover o solvente, e também evacuada por meio de vácuo elevado para eliminar cloreto de hidrogênio residual. O resíduo foi misturado com *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metil-L-valina (4,08 g, 17,6 mmol) e hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HATU; 6,71 g, 17,6 mmol) em N,N-dimetilformamida (25 mL), resfriado para −30 °C, e tratado com *N,N*-di-isopropiletilamina (8,38 mL, 48,1 mmol). A mistura de reação foi deixada aquecer para 0

°C durante 1 hora, sobre que análise de LCMS indicou a presença de **C51**: LCMS *m/z* 550,4 $[M+H]^+$. A mistura de reação foi em seguida diluída com solução de bicarbonato de sódio aquosa e extraída três vezes com a 4:1 de mistura de diclorometano e 2-propanol. Após as camadas orgânicas combinadas serem concentradas sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de sílica-gel (Gradiente: 0% a 30% de metanol em diclorometano), fornecendo **C51** como um sólido. Produção: 3,95 g, 7,19 mmol, 45%, 1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6), picos característicos: δ 8,28 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,29 (br s, 1H), 7,03 (br s, 1H), 6,77 (br d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,52 – 4,43 (m, 1H), 4,24 (ddd, *J* = 12,2, 8,7, 3,5 Hz, 1H), 4,12 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,02 – 3,84 (m, 2H), 3,16 – 3,08 (m, 1H), 3,08 – 2,98 (m, 1H), 2,50 – 2,37 (m, 1H), 2,31 – 2,20 (m, 1H), 2,19 – 2,05 (m, 2H), 2,00 – 1,87 (m, 1H), 1,69 – 1,55 (m, 1H), 1,55 – 1,44 (m, 1H), 1,36 (s, 9H), 0,93 (s, 9H).

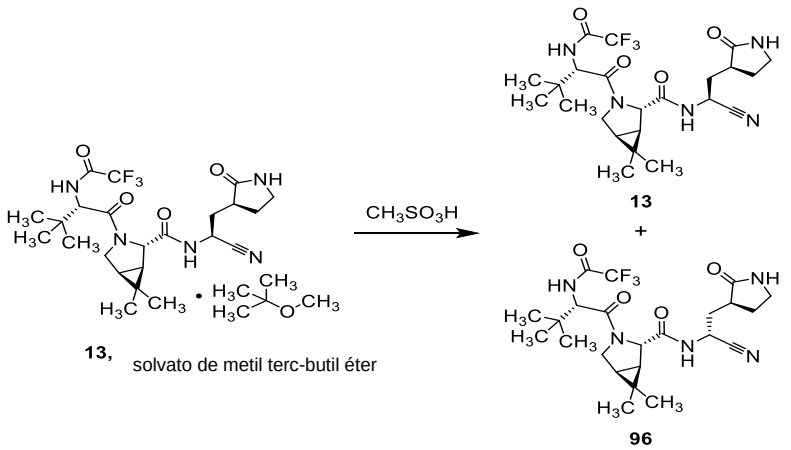
Etapa 3. Síntese de *N*-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valil-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-(trifluorometil)-L-prolinamida (**95**).

[367] Uma mistura de **C51** (230 mg, 0,418 mmol) e uma solução de cloreto de hidrogênio em 1,4-dioxano (4 M; 2 mL, 8 mmol) foi agitada em temperatura ambiente durante 5 minutos, sobre que a mistura de reação foi concentrada sob vácuo para remover o solvente, em seguida também evacuada usando vácuo elevado para eliminar cloreto de hidrogênio residual. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (2 mL), resfriado para 0 °C, e tratado com *N,N*-di-isopropiletilamina (0,219 mL, 1,26 mmol) seguida por cloroformiato de metila (59,3 mg, 0,628 mmol). Após a mistura de reação ser agitada a 0 °C durante 10 minutos, ela foi diluída com solução de bicarbonato de sódio aquosa e extraída três vezes com um mistura de 4:1 de diclorometano e 2-propanol; as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi dissolvido

em diclorometano (3 mL); após adição de metil *N*-(trietilamoniossulfonil)carbamato, sal interno (reagente Burgess; 299 mg, 1,25 mmol), a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Ela foi em seguida tratada com solução de carbonato de sódio aquosa diluída e extraída 3 vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas e purificadas por meio de cromatografia sobre sílica-gel (Gradiente: 50% a 100% de acetato de etila em heptano). O material resultante foi suspenso em heptano (4 mL) a 50 °C durante 2 horas, resfriado para a temperatura ambiente, e agitada em temperatura ambiente durante a noite; coleta do sólido forneceu *N*-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valil-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-(trifluorometil)-L-prolinamida (**95**) como um sólido. Produção: 123 mg, 0,251 mmol, 60%. LCMS *m/z* 490,4 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,02 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,27 (br d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,94 (ddd, *J* = 11,1, 8,5, 5,0 Hz, 1H), 4,36 (dd, *J* = 7,3, 7,2 Hz, 1H), 4,14 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,00 – 3,91 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,46 – 3,34 (m, 1H, assumida; parcialmente obscurecida por pico de água), 3,18 – 2,98 (m, 2H), 2,5 – 2,39 (m, 1H, assumida; parcialmente obscura por pico de solvente), 2,35 – 2,23 (m, 1H), 2,22 – 2,01 (m, 3H), 1,77 – 1,63 (m, 2H), 0,94 (s, 9H).

Exemplo 96

(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*R*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**96**) e (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**13**), Forma Sólida 5



13, solvato de metil terc-butil éter

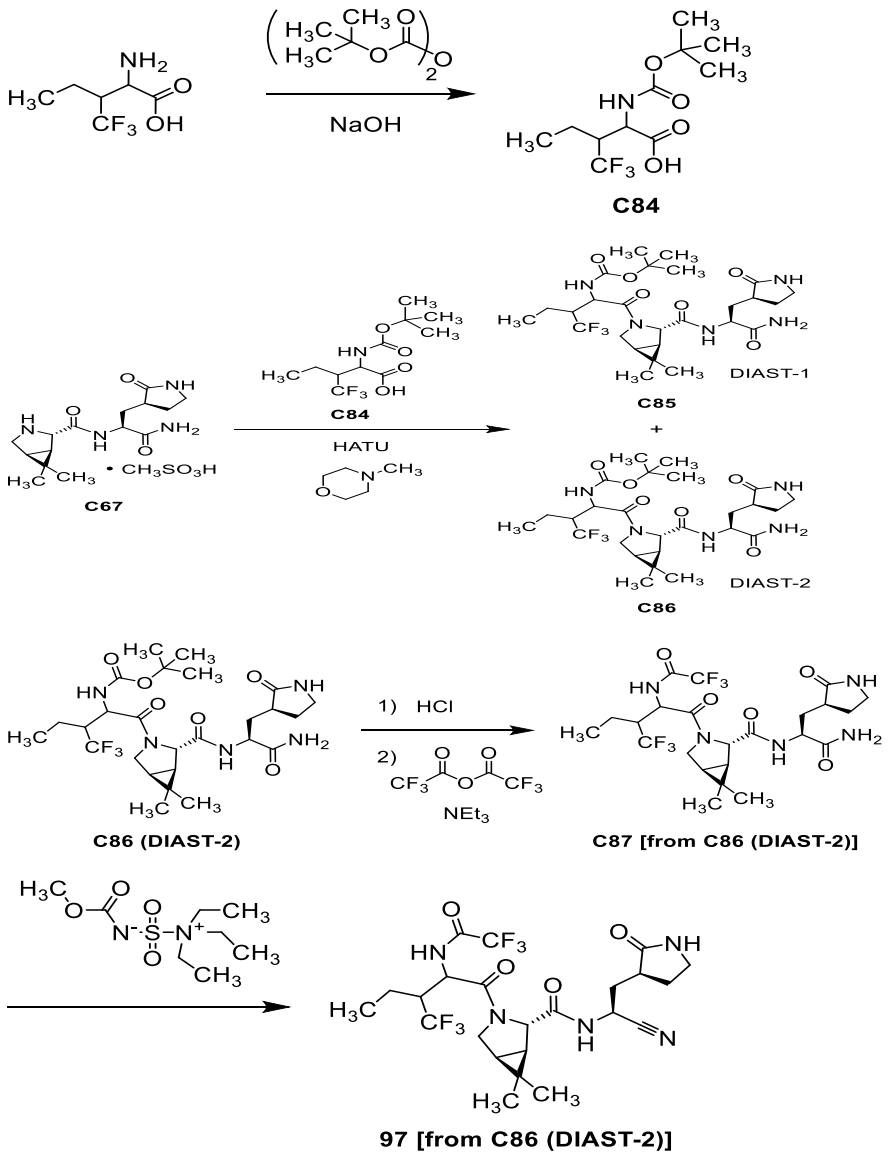
[368] A uma solução de **13, solvato de éter metil terc-butílico** (de Síntese Alternada de Exemplo 13, solvato de éter metil terc-butílico; 15,0 g, 25,5 mmol) em acetonitrila (80 mL) foi adicionado ácido metanossulfônico (6,4 mL, 99 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas, então ela foi basificada por adição de uma mistura de solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (80 mL) e solução de cloreto de sódio aquosa saturada (10 mL). A mistura resultante foi extraída com diclorometano (2 x 100 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob vácuo. Separação dos dois epímeros foi realizada por meio de cromatografia de fluido supercrítica (Coluna: Chiral Technologies Chiralcel OX-H, 30 x 250 mm, 5 µm; Fase móvel: 9:1 de dióxido de carbono / 2-propanol; Contrapressão: 100 bar; Taxa de fluxo: 80 mL/minuto). O material de primeira eluição foi recuperado (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**13**). Por análise de difração de raio X em pó, este material foi amorfo; isto foi designado como Forma Sólida 5. O material de segunda eluição foi obtido como um vidro, que foi dissolvido em diclorometano, tratado com heptano, e concentrado sob vácuo para fornecer (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*R*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (**96**) como um sólido.

Recuperado **13** – Produção: 6,00 g, 12,0 mmol, 47%. LCMS *m/z* 500,3 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,46 – 9,33 (m, 1H), 9,01 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 5,03 – 4,91 (m, 1H), 4,46 – 4,37 (m, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,97– 3,86 (m, 1H), 3,69 (d, metade de AB quarteto, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,19 – 3,09 (m, 1H), 3,09 – 2,98 (m, 1H), 2,46 – 2,33 (m, 1H), 2,21 – 2,03 (m, 2H), 1,79 – 1,65 (m, 2H), 1,61 – 1,53 (m, 1H), 1,32 (d, metade de AB quarteto, *J* = 7,7 Hz, 1H), 1,03 (s, 3H), 0,98 (s, 9H), 0,85 (s, 3H). Tempo de retenção: 3,93 minutos (Condições analíticas. Coluna: Chiral Technologies Chiralcel OX-H, 4,6 x 250 mm, 5 µm; Fase móvel A: dióxido de carbono; Fase móvel B: 2-propanol; Gradiente: 5% de B durante 1,00 minuto, seguida por 5% a 60% de B durante 8,00 minutos; Contrapressão: 120 bar; Taxa de fluxo: 3,0 mL/minuto). O padrão de difração de raio X em pó para este material amorfo é fornecido na Figura 9. O método de coleta dos dados de difração de raio X em pó é descrito na Síntese Alternada de Exemplo 13, solvato de éter metil terc-butílico, Etapa 8.

96 – Produção: 2,58 g, 5,16 mmol, 20%. LCMS *m/z* 500,3 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 9,06 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 4,96 – 4,86 (m, 1H), 4,41 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,92 (br dd, *J* = 10,7, 5,4 Hz, 1H), 3,66 (d, metade de AB quarteto, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,22 – 3,12 (m, 2H), 2,43 – 2,31 (m, 1H), 2,31 – 2,20 (m, 1H), 2,16 – 2,04 (m, 1H), 1,84 – 1,63 (m, 2H), 1,57 – 1,49 (m, 1H), 1,32 (d, metade de AB quarteto, *J* = 7,7 Hz, 1H), 1,00 (br s, 12H), 0,84 (s, 3H). Tempo de retenção: 4,20 minutos (Condições analíticas idênticas àquelas usadas para **13** recuperado acima).

Exemplo 97

(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[2-(2,2,2-trifluoroacetamido)-3-(trifluorometil)pentanoil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida de **C86 (DIAST-2)** (**97**)



Etapa 1. Síntese de ácido 2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-(trifluorometil)pentanoico (**C84**).

[369] Solução de hidróxido de sódio aquosa (1 M; 1,48 mL, 1,48 mmol) foi adicionada a uma suspensão de ácido 2-amino-3-(trifluorometil)pentanoico (Wang *et al*., *J. Amer. Chem. Soc*. **2003**, *125*, 6900-6906; 137 mg, 0,740 mmol) em 1,4-dioxano (3 mL) e a mistura resultante foi resfriada para 0 °C. Di-*terc*-butil dicarbonato (0,204 mL, 0,888 mmol) foi lentamente adicionado, sobre que a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Após diluição com acetato de etila, a mistura de reação foi resfriada em um banho de gelo e em seguida acidificada para pH 2 por adição de uma solução aquosa

a 1 M de sulfato de hidrogênio de potássio. A camada aquosa foi extraída duas vezes com acetato de etila, e as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas sob vácuo, fornecendo **C84** como um sólido. Este material foi pressumido para consistir em uma mistura de 4 diastereômeros, potencialmente exibindo rotâmeros também. Produção: 197 mg, 0,690 mmol, 93%. LCMS *m/z* 284,3 $[M-H]^-$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,16 (br s, 1H), [7,29 (d, maior, *J* = 9,8 Hz) e 6,95 – 6,85 (m, menor), total 1H], [4,55 (dd, maior, *J* = 9,8, 3,3 Hz), 4,46 (br d, minor, *J* = 9,1 Hz), e 4,40 (dd, minor, *J* = 9,4, 4,5 Hz), total 1H], 2,86 – 2,67 (m, 1H), 1,71 – 1,47 (m, 2H), 1,39 (br s, 9H), [0,98 (t, minor, *J* = 7,4 Hz) e 0,91 (t, maior, *J* = 7,5 Hz), total 3H].

Etapa 2. Síntese de *terc*-butil {1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-({(2*S*)-1-amino-1-oxo-3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]propan-2-il}carbamoil)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexan-3-il]-1-oxo-3-(trifluorometil)pentan-2-il}carbamato, DIAST-1 (**C85**) e *terc*-butil {1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-({(2*S*)-1-amino-1-oxo-3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]propan-2-il}carbamoil)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexan-3-il]-1-oxo-3-(trifluorometil)pentan-2-il}carbamato, DIAST-2 (**C86**).

[370] Uma solução a 0°C de **C84** (128 mg, 0,449 mmol) em uma mistura de acetonitrila (2,7 mL) e *N,N*-dimetilformamida (1,5 mL) foi tratada com hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N’,N’-tetrametilurônio (HATU; 176 mg, 0,463 mmol) e 4-metilmorfolina (0,116 mL, 1,06 mmol). Após a mistura de reação ser agitada a 0 °C durante 30 minutos, **C67** (170 mg, 0,420 mmol) foi adicionado como um sólido, e a agitação foi continuada durante 2 horas. A mistura de reação foi em seguida diluída com acetato de etila e água, e lavada com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada. A camada aquosa foi extraída duas vezes com acetato de etila, e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de cloreto de sódio aquosa saturada,

secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas sob vácuo. O óleo resultante foi azeotropado duas vezes com heptano e duas vezes com metil terc-butil éter, em seguida submetido à cromatografia de sílica-gel (Gradiente: 0% a 20% de metanol em diclorometano). O diastereômero de primeira eluição foi designado como **C85**, e o diastereômero de segunda eluição foi designado como **C86**.

C85 (DIAST-1) – Produção: 77,3 mg, 0,134 mmol, 32%. Este material compreendeu uma mistura de isômeros ou rotâmeros por análise de 1H RMN. LCMS *m/z* 576,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6), picos característicos, integrações são aproximadas: δ [8,35 (d, *J* = 7,9 Hz) e 8,16 (d, *J* = 8,5 Hz), total 1H], 7,62 – 7,54 (m, 1H), 7,41 – 7,18 (m, 2H), [7,02 (br s) e 6,98 (br s), total 1H], 4,59 – 4,50 (m, 1H), 4,29 – 4,13 (m, 2H), 3,89 (dd, *J* = 10,4, 5,4 Hz, 1H), 3,44 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,20 – 3,04 (m, 2H), 2,70 – 2,59 (m, 1H), 2,43 – 2,31 (m, 1H), 2,21 – 2,08 (m, 1H), 1,99 – 1,88 (m, 1H), [1,38 (s) e 1,36 (s), total 9H], 1,01 (br s, 3H), 0,94 – 0,82 (m, 6H).

C86 (DIAST-2) – Produção: 87,8 mg, 0,153 mmol, 36%. Este material foi amplamente um isômero único por análise de ^{1}H RMN. LCMS *m/z* 576,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6), picos característicos: δ 8,27 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,31 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,22 (br s, 1H), 7,04 (br s, 1H), 4,55 (dd, *J* = 9,5, 5,9 Hz, 1H), 4,30 – 4,17 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,79 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 10,1, 5,2 Hz, 1H), 3,71 (d, metade de AB quarteto, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,09 – 2,99 (m, 1H), 2,68 – 2,55 (m, 1H), 2,42 – 2,30 (m, 1H), 2,17 – 2,04 (m, 1H), 1,97 – 1,86 (m, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,02 (s, 3H), 0,94 – 0,83 (m, 6H).

Etapa 3. Síntese de (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(2*S*)-1-amino-1-oxo-3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]propan-2-il}-6,6-dimetil-3-[2-(2,2,2-trifluoroacetamido)-3-(trifluorometil)pentanoil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida, de **C86 (DIAST-2)** (**C87**).

[371] Uma solução de **C86 (DIAST-2)** (87,8 mg, 0,153 mmol) em

diclorometano (1 mL) foi tratada com uma solução de cloreto de hidrogênio em 1,4-dioxano (4 M; 0,381 mL, 1,52 mmol). Após a mistura de reação ser agitada em temperatura ambiente durante 40 minutos, metanol (0,5 mL) foi adicionado para melhorar a solubilidade. Após mais 40 minutos, uma solução de cloreto de hidrogênio em 1,4-dioxano (4 M; 0,10 mL, 0,4 mmol) foi adicionada; 30 minutos depois, análise de LCMS indicou completa remoção do grupo de proteção: LCMS *m/z* 476,2 $[M+H]^+$. A mistura de reação foi concentrada sob vácuo e azeotropada duas vezes com heptano; o resíduo foi triturado duas vezes com dietil éter, suspenso em diclorometano (1,2 mL) e resfriado para 0 °C. Após adição de trietilamina (42,4 µL, 0,304 mmol), seguida por anidrido trifluoroacético (47,9 µL, 0,339 mmol), a mistura de reação foi agitada a 0 °C durante 30 minutos, então ela foi removida do banho de gelo e dividida entre água e acetato de etila. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila, e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada e com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas, concentradas sob vácuo, e azeotropadas duas vezes com metil terc-butil éter. Por análise de ^{1}H RMN e LCMS, este material continha uma mistura de **C87 e** o correspondente metil éster (LCMS *m/z* 587,4 $[M+H]^+$). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6), picos característicos para **C87**: δ 8,31 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 3,59 (d, metade de AB quarteto, *J* = 10,0 Hz, 1H), 1,97 – 1,87 (m, 1H), 1,40 (d, metade de AB quarteto, *J* = 7,6 Hz, 1H), 1,03 (s, 3H), 0,84 (s, 3H). Purificação por meio de cromatografia sobre sílica-gel (Gradiente: 0% a 20% de metanol em diclorometano), seguida azeotropando o óleo resultante com heptano, seguida azeotropando com uma mistura de dietil éter e heptano, forneceu **C87** como um sólido branco. Produção: 17,9 mg, 31,3 µmol, 20%. LCMS *m/z* 572,0 $[M+H]^+$.

Etapa 4. Síntese de (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-

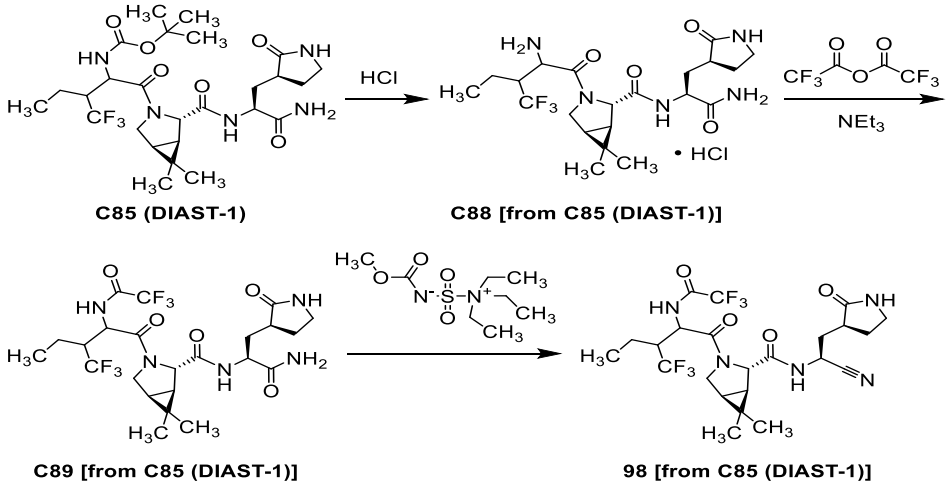
3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[2-(2,2,2-trifluoroacetamido)-3-(trifluorometil)pentanoil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida, de **C86 (DIAST-2)** (**97**).

[372] Metil *N*-(trietilamoniossulfonil)carbamato, sal interno (reagente Burgess; 18,8 mg, 78,9 µmol) foi adicionado a uma solução de **C87** (18 mg, 31 µmol) em acetato de etila (0,8 mL). Após a mistura de reação ser agitada em temperatura ambiente durante 1 hora, uma colher espátula de metil *N*-(trietilamoniossulfonil)carbamato, sal interno (reagente Burgess) foi novamente adicionado. Agitação foi continuada durante 2 horas, sobre que a mistura de reação foi filtrada, e a massa filtrante foi enxaguada com acetato de etila. Os filtrados combinados foram lavados com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada, e a camada aquosa foi extraída uma vez com acetato de etila; as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas sob vácuo para fornecer o produto bruto. 1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6), componente principal: δ 9,90 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,56 (br s, 1H), 4,97 – 4,89 (m, 2H), 4,17 (s, 1H), 3,89 (dd, J = 10,1, 5,4 Hz, 1H), 3,62 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,21 – 3,14 (m, 1H), 3,12 – 3,06 (m, 1H), 2,92 – 2,82 (m, 1H), 2,43 – 2,35 (m, 1H), 2,18 – 2,10 (m, 2H), 1,78 (ddd, J = 13,6, 9,6, 6,0 Hz, 1H), 1,75 – 1,66 (m, 2H), 1,62 – 1,55 (m, 2H), 1,35 (d, metade de AB quarteto, J = 7,7 Hz, 1H), 1,04 (s, 3H), 0,97 – 0,92 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,85 (s, 3H). Este material foi purificado por meio de HPLC de fase reversa (Coluna: Waters Sunfire C18, 19 x 100 mm, 5 µm; Fase móvel A: 0,05% de ácido trifluoroacético em água (v/v); Fase móvel B: 0,05% de ácido trifluoroacético em acetonitrila (v/v); Gradiente: 5% a 95% de B durante 8,54 minutos, seguida por 95% de B durante 1,46 minutos; Taxa de fluxo: 25 mL/minuto) para fornecer (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[2-(2,2,2-trifluoroacetamido)-3-

(trifluorometil)pentanoil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida de **C86 (DIAST-2)** (**97**). Produção: 8,3 mg, 15 µmol, 48%. LCMS *m/z* 554,6 $[M+H]^+$. Tempo de retenção: 2,72 minutos (Condições analíticas. Coluna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Fase móvel A: água contendo 0,05% de ácido trifluoroacético (v/v); Fase móvel B: acetonitrila contendo 0,05% de ácido trifluoroacético (v/v); Gradiente: 5,0% a 95% de B, linear durante 4,0 minutos, em seguida 95% de B durante 1,0 minuto; Taxa de fluxo: 2 mL/minuto).

Exemplo 98

(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[2-(2,2,2-trifluoroacetamido)-3-(trifluorometil)pentanoil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida de **C85 (DIAST-1)** (**98**)



Etapa 1. Síntese de (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(2*S*)-1-amino-1-oxo-3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]propan-2-il}-3-[2-amino-3-(trifluorometil)pentanoil]-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida, sal de cloridrato, de **C85 (DIAST-1)** (**C88**).

[373] Uma solução de cloreto de hidrogênio em 1,4-dioxano (4 M; 0,336 mL, 1,34 mmol) foi adicionada a uma solução de **C85 (DIAST-1)** (77,3 mg, 0,134 mmol) em diclorometano (1 mL). Após a mistura de reação ser agitada em temperatura ambiente durante 40 minutos, metanol (0,5 mL) foi adicionado para melhorar a solubilidade. Agitação foi continuada durante 2 horas, sobre que análise de LCMS indicou que

a desproteção foi concluída: LCMS *m/z* 476,2 $[M+H]^+$. A mistura de reação foi concentrada sob vácuo; o resíduo foi azeotropado duas vezes com heptano, em seguida triturado duas vezes com dietil éter para fornecer **C88** como um sólido branco. Produção: 54,5 mg, 0,106 mmol, 79%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6), maiores picos característicos: δ 8,53 (br s, 3H), 8,36 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,28 (br s, 1H), 7,06 (br s, 1H), 4,25 (ddd, *J* = 10,9, 8,4, 4,5 Hz, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,08 (dd, *J* = 10,5, 5,6 Hz, 1H), 2,80 – 2,68 (m, 1H), 2,37 – 2,26 (m, 1H), 2,23 – 2,13 (m, 1H), 2,05 – 1,96 (m, 1H), 1,73 – 1,51 (m, 5H), 1,44 (d, metade de AB quarteto, *J* = 7,7 Hz, 1H), 1,04 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

Etapa 2. Síntese de (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(2*S*)-1-amino-1-oxo-3-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]propan-2-il}-6,6-dimetil-3-[2-(2,2,2-trifluoroacetamido)-3-(trifluorometil)pentanoil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida, de **C85 (DIAST-1)** (**C89**).

[374] Uma suspensão a 0 °C de **C88** (54,5 mg, 0,106 mmol) em diclorometano (1 mL) foi tratada com trietilamina (26 µL, 0,19 mmol), seguida por anidrido trifluoroacético (19,5 µL, 29,1 mg, 0,138 mmol). Após a mistura de reação ser agitada a 0 °C durante 1 hora e 10 minutos, anidrido trifluoroacético (1 equivalente) foi adicionado; 30 minutos depois, anidrido trifluoroacético (9,4 µL, 67 µmol) foi novamente adicionado. Agitação foi continuada durante 45 minutos, sobre que análise de LCMS indicou completa conversão para **C89**: LCMS *m/z* 572,4 $[M+H]^+$. A mistura de reação foi dividida entre água e acetato de etila, e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas sequencialmente com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada e solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas sob vácuo para fornecer **C89**. Produção: 41,2 mg, 72,1 µmol, 68%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6), componente principal, picos característicos: δ 10,04 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,58

(s, 1H), 7,31 (br s, 1H), 7,01 (br s, 1H), 4,92 – 4,83 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,95 (dd, *J* = 10,2, 5,5 Hz, 1H), 2,98 – 2,86 (m, 1H), 2,38 – 2,27 (m, 1H), 1,90 (ddd, *J* = 13,5, 11,2, 4,0 Hz, 1H), 1,39 (d, metade de AB quarteto, *J* = 7,7 Hz, 1H), 1,02 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

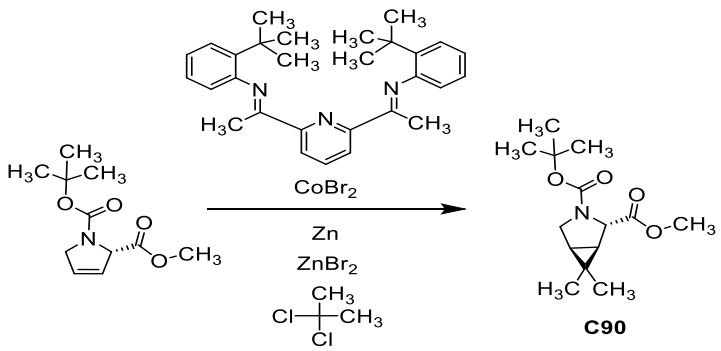
Etapa 3. Síntese de (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[2-(2,2,2-trifluoroacetamido)-3-(trifluorometil)pentanoil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida, de **C85 (DIAST-1)** (**98**).

[375] Metil *N*-(trietilamoniossulfonil)carbamato, sal interno (reagente Burgess; 42,7 mg, 0,179 mmol) foi adicionado a uma solução de **C89** (41,0 mg, 71,7 µmol) em acetato de etila (0,8 mL). Após a mistura de reação ser agitada em temperatura ambiente durante 1 hora, uma colher espátula de metil *N*-(trietilamoniossulfonil)carbamato, sal interno (reagente Burgess) foi adicionada. Agitação foi continuada durante 2 horas, sobre que a mistura de reação foi filtrada, e a massa filtrante foi enxaguada com acetato de etila. Os filtrados combinados foram lavados com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada, e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila; as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas sob vácuo para fornecer o produto bruto. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6), componente principal, picos característicos: δ 10,12 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 8,99 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 4,94 (ddd, *J* = 9,4, 8,1, 6,5 Hz, 1H), 4,87 (dd, *J* = 9,0, 9,0 Hz, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,96 (dd, *J* = 10,2, 5,6 Hz, 1H), 3,52 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,18 – 3,07 (m, 2H), 2,98 – 2,88 (m, 1H), 2,40 – 2,33 (m, 1H), 1,79 – 1,52 (m, 4H), 1,61 (dd, *J* = 7,6, 5,5 Hz, 1H), 1,33 (d, metade de AB quarteto, *J* = 7,7 Hz, 1H), 1,04 (s, 3H), 0,91 – 0,86 (m, 6H).

[376] Purificação deste material por meio de HPLC de fase reversa (Coluna: Waters Sunfire C18, 19 x 100 mm, 5 µm; Fase móvel A: 0,05%

de ácido trifluoroacético em água; Fase móvel B: 0,05% de ácido trifluoroacético em acetonitrila; Gradiente: 5% a 95% de B durante 8,54 minutos, seguidos por 95% de B durante 1,46 minutos; Taxa de fluxo: 25 mL/minuto) forneceu (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[2-(2,2,2-trifluoroacetamido)-3-(trifluorometil)pentanoil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida de **C85 (DIAST-1)** (**98**). Produção: 4,3 mg, 7,8 µmol, 11%. LCMS *m/z* 554,6 $[M+H]^+$. Tempo de retenção: 2,80 minutos (Condições analíticas. Coluna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Fase móvel A: água contendo 0,05% de ácido trifluoroacético (v/v); Fase móvel B: acetonitrila contendo 0,05% de ácido trifluoroacético (v/v); Gradiente: 5,0% a 95% de B, linear durante 4,0 minutos, em seguida 95% de B durante 1,0 minuto; Taxa de fluxo: 2 mL/minuto).

Preparação de 3-*terc*-butil 2-metil (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2,3-dicarboxilato (**C90**)

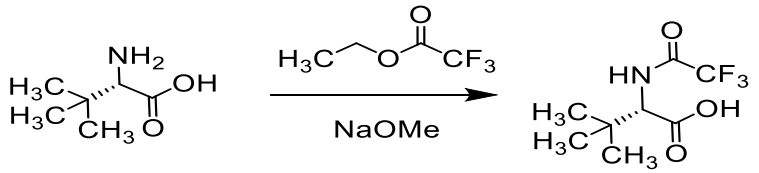


[377] Esta preparação foi realizada usando o procedimento geral reportado por C. Uyeda e J. Werth, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2018**, *57*, 13902-13906. Um frasco de 3 gargalos equipado com barra de agitação magnética, condensador de refluxo, termometro e entrada de nitrogênio foi carregado com brometo de cobalto (II) (0,15 equivalentes; 0,146 g, 0,667 mmol), (1*E*,1'*E*)-1,1'-piridina-2,6-diilbis[*N*-(2-*terc*-butilfenil)etanimina] ($^{2\text{-}t\text{-Bu}}$PDI; 0,15 equivalentes; 0,284 g, 0,667 mmol) e tetraidrofurano (11 mL). A suspensão verde espessa foi agitada durante a noite em temperatura ambiente e zinco (2,4 equivalentes; 0,70 g, 11

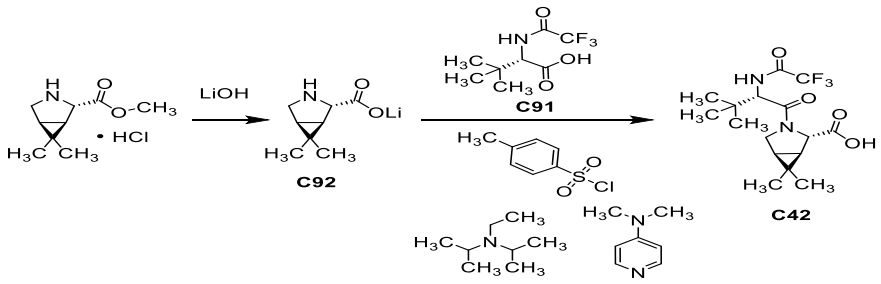
mmol) e brometo de zinco (1,1 equivalentes; 1,1 g, 4,9 mmol) foram adicionados. Após agitar durante 15 minutos, a mistura de reação tornou-se púrpura e uma solução de 1-*terc*-butil 2-metil (2*S*)-2,5-diidro-1*H*-pirrol-1,2-dicarboxilato (1,0 equivalente; 1,0 g, 4,4 mmol) em tetraidrofurano (7,5 mL) e 2,2-dicloropropano (2,0 equivalentes; 1,0 g, 8,8 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 5 dias, então ela foi filtrada através de uma almofada de terra diatomácea e enxaguada com tetraidrofurano (10,8 mL). O filtrado foi combinado com solução de cloreto de amônio aquosa saturada (3,5 mL) e acetato de etila (9,5 mL); as camadas foram em seguida separadas e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (8,4 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (10,5 mL), secados sobre sulfato de magnésio, filtrados e concentrados até a secura, fornecendo 3-*terc*-butil 2-metil (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2,3-dicarboxilato (**C90**) como um óleo amarelo. Produção: 0,90 g, 3,3 mmol, 75%. Por análise de 1H RMN, este material existia como dois rotâmeros de carbamato (relação de ~3:2). ^{1}H RMN (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 4,20 & 4,09 (2 s, 1H), 3,74 & 3,75 (2 s, 3H), 3,68 – 3,60 (m, 1H), 3,44 & 3,38 (2 d, J = 10,9 Hz, 1H), 1,43 & 1,38 (2 s, 9H), 1,38 – 1,34 (m, 2H), 1,03 & 0,98 &0,96 (3 s, 6H). ESI-MS (pos.) *m/z* (%) = 255,1 (12,5) $[M - Me + H]^+$, 214,1 (100) $[M - t\text{-Bu} + H]^+$, 170,2 (50) $[M - Boc + H]^+$.

Preparação Alternada de **C42**

Ácido (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (**C42**)



C91



Etapa 1. Síntese de 3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valina (**C91**).

[378] Uma solução de metóxido de sódio em metanol (25 peso%; 28,5 mL, 124 mmol) foi adicionada a uma solução de 3-metil-L-valina (99%, 15 g, 113 mmol) em metanol (30 mL). Trifluoroacetato de etila (130 mmol) foi em seguida adicionado e a mistura de reação foi agitada a 40 °C até a reação ser concluída (aproximadamente 2,5 horas), então foi resfriada para 20 °C. Após adição de ácido hidroclórico (1 M; 136 ml, 136 mmol), a mistura foi diluída com acetato de etila (150 mL) e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada duas vezes com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secada sobre sulfato de magnésio e filtrada. Heptano foi adicionado ao filtrado, sobre que a solução foi concentrada a 50 °C para um volume de 5 mL/g. Este procedimento foi realizado duas vezes; após a segunda destilação, cristais de semente de **C91** (50 mg; veja abaixo) foram adicionados. O sólido resultante foi coletado por meio de filtração, lavado com heptano e secado a 40 °C para fornecer **C91** como um sólido esbranquiçado. Produção: 22,2 g, 97,7 mmol, 86%.

[379] Os cristais de semente usados acima foram obtidos de uma reação similar realizada usando 3-metil-L-valina; após a camada orgânica contendo **C91** ser secada sobre sulfato de magnésio e filtrada, concentração sob vácuo forneceu um sólido. Uma porção deste sólido foi usada como o material de semente.

[380] Os dados físico-químicos foram obtidos sobre amostras de **C91** obtidas de reações realizadas da mesma maneira. HRMS–ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ Calculado para $C_8H_{13}F_3NO_3$, 228,0842; Encontrado,

228,0842. Íon primário observado como $C_8H_{11}F_3NNa_2O_3$ [M+Na^+]: Calculado, 272,0481; Encontrado, 272,0482. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ13,05 (s, 1H), 9,48 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 1,00 (s, 9H). ^{13}C RMN (150,8 MHz, DMSO-d_6) δ170,9, 156,6 (q, $^2J_{CF}$ = 36,9 Hz), 115,8 (q, $^1J_{CF}$ = 287,7 Hz), 61,0, 33,6, 26,5. O padrão de difração de raio X em pó para **C91** é fornecido na Figura 11; picos característicos são listados na Tabela R.

Tabela R. Picos de difração de raio X em pó selecionados para **C91**

Ângulo (°2-theta)	Intensidade relativa	Ângulo (°2-theta)	Intensidade relativa	Ângulo (°2-theta)	Intensidade relativa
9,7	27	28,1	4	37,7	1
11,8	6	28,7	2	38,2	2
12,6	3	28,9	5	38,7	2
13,2	20	29,7	4	39,3	3
14,7	28	29,9	4	39,6	1
15,6	69	30,3	10	40,0	1
17,2	4	30,8	3	40,5	5
17,9	2	31,0	1	40,7	3
18,3	2	31,3	1	40,9	3
19,5	100	32,6	3	41,5	1
20,0	14	33,5	2	41,8	1
20,4	2	34,0	1	42,4	3
21,5	22	34,2	2	43,1	1
23,2	8	34,7	3	44,2	1
23,3	11	36,2	2	44,8	1
23,8	6	36,4	3	45,7	1
25,2	1	36,7	2	45,9	3
25,4	17	37,1	1	46,4	1
25,7	2	37,2	2	47,0	1
26,6	7	37,4	1	47,3	2
26,7	6	37,6	3	49,5	2

[381] O cristal para cristalografia de raio X foi obtido por meio de recristalização de acetato de etila e hexano, usando cristais de semente da mesma batelada como acima. Um diagrama ORTEP dos dados de cristal único para **C91** é mostrado na Figura 12.

Determinação estrutural de raio X de cristal único de **C91**

Análise de raio x de cristal único

[382] Coleta de dados foi realizada em um difractômetro Bruker D8 Quest a −100 °C. Coleta de dados consistiu em varreduras omega e phi.

[383] A estrutura foi resolvida por faseamento intrínseco usando pacote de *software* SHELX no grupo de espaço quiral de classe tetragonal $P4_12_12$. A estrutura foi subsequentemente refinada pelo método dos mínimos quadrados de matriz completa. Todos os átomos não-hidrogênio foram encontrados e refinados usando parâmetros de deslocamento anisotrópicos.

[384] Os átomos de hidrogênio localizados sobre nitrogênio e oxigênio foram encontrados do mapa de diferença Fourier e refinados com distâncias restringidas. Hidrogênio sobre O2(H2Z) e O3(H3Z) foi dividido como uma carga e refinado como 10,5 ocupação cada. Os átomos de hidrogênio restantes foram colocados em posições calculadas e foram deixados andar sobre seus átomos de veículo. O refinamento final incluiu parâmetros de deslocamento isotrópicos para todos os átomos de hidrogênio.

[385] Distúrbio de ocupação populacional como uma relação de ~67/33 no segmento -CF3 foi identificado e modelado de acordo.

[386] Análise da estrutura absoluta usando métodos de probabilidade (Hooft, 2008) foi realizada usando PLATON (Spek). Os resultados indicam que a estrutura absoluta foi corretamente atribuída. O método calcula que a probabilidade que a estrutura é corretamente atribuída é 100%. O parâmetro Hooft é reportado como 0,02 com um esd (desvio padrão estimado) de (4) e o parâmetro de Parson é reportado como 0,02 com um esd de (4).

[387] O índice R final foi 4,1%. Uma diferença final de Fourier não revelou densidade de elétrons perdida ou mal posicionada.

[388] Cristal pertinente, coleta de dados, e informação de

refinamento são sumarizados na Tabela S. Coordenadas atômicas, comprimentos de ligação, ângulos de ligação e parâmetros de deslocamento são listados nas Tabelas T – V.

[389] A lista de *Software* e Referências empregados pode ser encontrada na determinação estrutural de raio X de cristal único de exemplo 13, Forma Sólida 1.

Tabela S. Dados de cristal e refinamento de estrutura para **C91**.

Fórmula empírica	$C_8H_{12}F_3NO_3$		
Peso da fórmula	227,19		
Temperatura	173(2) K		
Comprimento de onda		1,54178 Å	
Sistema de cristal	Tetragonal		
Grupo de espaço	$P4_12_12$		
Dimensões de célula unitária		a = 9,9168(6) Å	α = 90°
	b = 9,9168(6) Å	β = 90°	
	c = 22,721(2) Å	γ = 90°	
Volume	2234,5(4) Å^3		
Z	8		
Densidade (calculada)		1,351 Mg/m^3	
Coeficiente de absorção		1,184 mm^{-1}	
F(000)	944		
Tamanho de cristal	0,200 x 0,170 x 0,080 mm^3		
Faixa Theta para coleta de dados		4,866 to 70,114°	
Faixas de índice	$-11<=h<=10$, $-12<=k<=12$, $-27<=l<=27$		
Reflexões coletadas	48160		
reflexões independentes		2122 [R_{int} = 0,0392]	
Completude para theta = 67,679°		99,8%	
Correção de absorção		Empírica	
Método de refinamento		Mínimos quadrados de matriz completa em F^2	
Dados / restrições / parâmetros		2122 / 9 / 158	
Adequação de ajuste em F^2		1,010	
Índices R finais [$I>2\sigma(I)$]		$R1$ = 0,0408, $wR2$ = 0,1012	
Índices R (todos os dados)		$R1$ = 0,0429, $wR2$ = 0,0,1039	
Parâmetros de strutura absoluta		0,03(4)	
Coeficiente de extinção		n/a	
Maior diferença entre máximo e mínimo		0,280 e −0,215 e.Å^{-3}	

Tabela T. Coordenadas atômicas (x 10^4) e parâmetros de deslocamento isotrópicos equivalentes (Å^2 x 10^3) para **C91**. U(eq) é definido como um terço do traço do tensor U^{ij} ortogonalizado.

	x	y	z	U(eq)
F(1)	9781(4)	8042(4)	5734(2)	107(1)
F(2)	10080(4)	7982(5)	6660(2)	100(2)
F(3)	9278(3)	6313(2)	6193(2)	87(1)
F(1A)	9349(11)	6675(12)	6782(5)	107(1)

F(2A)	9431(11)	6825(16)	5889(6)	100(2)
F(3A)	10149(10)	8346(8)	6346(8)	87(1)
N(1)	6809(2)	7369(2)	6335(1)	32(1)
O(1)	7784(2)	9443(2)	6392(1)	48(1)
O(2)	5226(2)	6038(2)	7066(1)	45(1)
O(3)	3695(2)	7680(2)	7101(1)	55(1)
C(1)	9239(3)	7599(3)	6263(2)	51(1)
C(2)	7850(3)	8227(2)	6339(1)	38(1)
C(3)	5426(2)	7871(2)	6390(1)	31(1)
C(4)	4731(2)	7135(2)	6890(1)	32(1)
C(5)	4628(3)	7777(3)	5796(1)	39(1)
C(6)	5489(3)	8387(4)	5311(1)	55(1)
C(7)	3336(3)	8612(4)	5846(1)	58(1)
C(8)	4303(4)	6312(3)	5650(1)	61(1)

Tabela U. Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] para **C91**.

F(1)-C(1)	1,389(5)
F(2)-C(1)	1,286(4)
F(3)-C(1)	1,286(4)
F(1A)-C(1)	1,498(10)
F(2A)-C(1)	1,162(10)
F(3A)-C(1)	1,183(9)
N(1)-C(2)	1,338(3)
N(1)-C(3)	1,464(3)
N(1)-H(1X)	0,97(2)
O(1)-C(2)	1,214(3)
O(2)-C(4)	1,259(3)
O(2)-H(2Z)	0,98(3)
O(3)-C(4)	1,256(3)
O(3)-H(3Z)	0,97(3)
C(1)-C(2)	1,522(4)
C(3)-C(4)	1,516(3)
C(3)-C(5)	1,566(3)
C(3)-H(3)	1,0000
C(5)-C(6)	1,520(4)
C(5)-C(8)	1,525(4)
C(5)-C(7)	1,530(4)
C(6)-H(6A)	0,9800
C(6)-H(6B)	0,9800
C(6)-H(6C)	0,9800
C(7)-H(7A)	0,9800
C(7)-H(7B)	0,9800
C(7)-H(7C)	0,9800
C(8)-H(8A)	0,9800
C(8)-H(8B)	0,9800
C(8)-H(8C)	0,9800
C(2)-N(1)-C(3)	120,4(2)
C(2)-N(1)-H(1X)	121,0(17)
C(3)-N(1)-H(1X)	118,6(17)
C(4)-O(2)-H(2Z)	113(4)
C(4)-O(3)-H(3Z)	116(4)
F(2A)-C(1)-F(3A)	114,0(9)
F(3)-C(1)-F(2)	111,1(4)
F(3)-C(1)-F(1)	101,2(3)

F(2)-C(1)-F(1)	105,3(3)
F(2A)-C(1)-F(1A)	99,3(10)
F(3A)-C(1)-F(1A)	101,7(9)
F(2A)-C(1)-C(2)	120,1(5)
F(3A)-C(1)-C(2)	114,6(5)
F(3)-C(1)-C(2)	116,6(2)
F(2)-C(1)-C(2)	112,7(3)
F(1)-C(1)-C(2)	108,6(3)
F(1A)-C(1)-C(2)	103,1(4)
O(1)-C(2)-N(1)	126,2(2)
O(1)-C(2)-C(1)	117,8(2)
N(1)-C(2)-C(1)	116,0(2)
N(1)-C(3)-C(4)	109,07(19)
N(1)-C(3)-C(5)	112,25(19)
C(4)-C(3)-C(5)	112,80(19)
N(1)-C(3)-H(3)	107,5
C(4)-C(3)-H(3)	107,5
C(5)-C(3)-H(3)	107,5
O(3)-C(4)-O(2)	124,7(2)
O(3)-C(4)-C(3)	116,8(2)
O(2)-C(4)-C(3)	118,4(2)
C(6)-C(5)-C(8)	109,9(2)
C(6)-C(5)-C(7)	108,0(2)
C(8)-C(5)-C(7)	110,8(3)
C(6)-C(5)-C(3)	108,5(2)
C(8)-C(5)-C(3)	110,6(2)
C(7)-C(5)-C(3)	109,1(2)
C(5)-C(6)-H(6A)	109,5
C(5)-C(6)-H(6B)	109,5
H(6A)-C(6)-H(6B)	109,5
C(5)-C(6)-H(6C)	109,5
H(6A)-C(6)-H(6C)	109,5
H(6B)-C(6)-H(6C)	109,5
C(5)-C(7)-H(7A)	109,5
C(5)-C(7)-H(7B)	109,5
H(7A)-C(7)-H(7B)	109,5
C(5)-C(7)-H(7C)	109,5
H(7A)-C(7)-H(7C)	109,5
H(7B)-C(7)-H(7C)	109,5
C(5)-C(8)-H(8A)	109,5
C(5)-C(8)-H(8B)	109,5
H(8A)-C(8)-H(8B)	109,5
C(5)-C(8)-H(8C)	109,5
H(8A)-C(8)-H(8C)	109,5
H(8B)-C(8)-H(8C)	109,5

Transformações de simetria usadas para gerar átomos equivalentes.

Tabela V. Parâmetros de deslocamento anisotrópicos ($Å^2$ x 10^3) para **C91**. O exponente de fator de deslocamento anisotrópico toma a forma: $-2\pi^2[h^2 a^{*2} U^{11} + ... + 2 h k a^* b^* U^{12}]$.

	U^{11} U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}	
F(1)	84(2)	107(3)	129(3)	42(2)	67(2)	41(2)
F(2)	54(2)	128(4)	120(3)	-64(3)	-31(2)	22(2)
F(3)	36(1)	29(1)	195(4)	-15(2)	21(2)	0(1)
F(1A)	84(2)	107(3)	129(3)	42(2)	67(2)	41(2)
F(2A)	54(2)	128(4)	120(3)	-64(3)	-31(2)	22(2)
F(3A)	36(1)	29(1)	195(4)	-15(2)	21(2)	0(1)
N(1)	29(1)	27(1)	40(1)	2(1)	4(1)	-1(1)
O(1)	43(1)	30(1)	72(1)	-5(1)	14(1)	-3(1)
O(2)	52(1)	39(1)	44(1)	13(1)	11(1)	3(1)
O(3)	50(1)	60(1)	54(1)	17(1)	23(1)	12(1)
C(1)	36(1)	33(1)	83(2)	-14(1)	4(1)	-5(1)
C(2)	38(1)	30(1)	44(1)	-5(1)	7(1)	-3(1)
C(3)	32(1)	28(1)	32(1)	2(1)	6(1)	2(1)
C(4)	31(1)	33(1)	32(1)	2(1)	2(1)	-2(1)
C(5)	42(1)	42(1)	33(1)	6(1)	-2(1)	2(1)
C(6)	63(2)	67(2)	35(1)	10(1)	8(1)	9(2)
C(7)	43(2)	77(2)	55(2)	15(2)	-2(1)	14(2)
C(8)	77(2)	54(2)	50(2)	-4(1)	-22(2)	-11(2)

Etapa 2. Síntese de (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxilato de lítio (**C92**).

[390] Monoidrato de hidróxido de lítio (29,0 g, 678 mmol) foi adicionado a uma mistura de metil (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxilato, sal de cloridrato (68,5 g, 333 mmol) em tetraidrofurano (950 mL) e água (48 mL). A mistura de reação foi agitada a 25 °C até a hidrólise ser concluída, sobre que o sólido foi coletado por meio de filtração, lavado com a 5% de solução de água em tetraidrofurano (400 mL), e secado sob vácuo a 70 °C para fornecer **C92** como um sólido branco a esbranquiçado. Produção: 47,6 g, 295 mmol, 89%. Dados físico-químicos foram obtidos sobre amostras de **C92** obtido de reações realizadas da mesma maneira.

HRMS–ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ Calculado para $C_8H_{14}NO_2$, 156,1019; Encontrado, 156,1019. ^{1}H RMN (600 MHz, D_2O) δ 3,23 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 3,09 (dd, *J* = 11,1, 5,2 Hz, 1H), 2,63 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 1,33 – 1,24 (m, 2H), 0,86 (s, 2H), 0,83 (s, 3H),1^3C RMN (150,8MHz, D_2O) δ182,7, 62,3, 45,6, 35,5, 30,0, 25,8, 19,3, 12,7. O padrão de difração de raio X em pó para **C92** é fornecido na Figura 13; picos característicos

são listados na Tabela W.

Tabela W. Picos de difração de raio X em pó selecionados para **C92**

Ângulo (°2-theta)	Intensidade relativa	Ângulo (°2-theta)	Intensidade relativa	Ângulo (°2-theta)	Intensidade relativa
5,1	4	20,2	6	30,2	4
6,0	100	20,8	19	30,5	2
7,3	17	21,4	2	31,4	18
8,7	3	21,9	4	32,2	5
10,2	6	22,3	16	32,6	22
12,1	20	22,8	7	33,8	3
12,7	2	23,8	3	34,3	3
13,7	2	24,5	9	35,2	3
15,3	15	24,8	3	35,9	10
15,7	6	25,5	21	36,7	4
16,7	78	26,2	5	37,4	4
17,2	8	26,5	4	37,8	4
18,0	3	28,4	10	39,0	2
18,8	95	29,0	10	39,2	1
19,5	14	29,5	4	39,8	1

Etapa 3. Síntese de ácido (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (**C42**).

[391] Uma mistura de **C91** (1,29 g, 5,68 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (0,60 g, 4,8 mmol) e *N,N*-di-isopropiletilamina (1,70 mL, 9,75 mmol) em tetraidrofurano (10 mL) foi tratada com cloreto de p-toluenossulfonila (0,99 g, 5,2 mmol). Após a mistura de reação ser agitada durante 2 horas a 20 °C, **C92** (75,7 massa%, 1,00 g, 4,70 mmol) foi carregado e a agitação foi continuada durante a noite a 20 °C. A suspensão resultante foi misturada com acetato de propan-2-ila (10 mL) e lavada sequencialmente com solução de ácido cítrico aquosa (10%, 10 mL) e com água (10 mL). A camada orgânica foi em seguida concentrada, sobre que acetato de propan-2-ila (5 mL) foi adicionado, seguido por adição gota a gota de heptano (15 mL) de um funil de adição. Os sólidos foram isolados por meio de filtração e secados sob

vácuo para fornecer ácido (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (**C42**) como um sólido branco. Produção: 1,2 g. Este composto mostra dois conjuntos de sinais de RMN. Os conjuntos maiores e menores correspondem aos isômeros *Z* e *E* da amida terciária, respectivamente, com uma relação molar de 20:1. A amostra também contém acetato de isopropila de 37% de relação molar relativo a **C42**, mostrando ressonâncias de ^{1}H a 4,86, 1,96, e 1,17 ppm, e ressonâncias de ^{13}C a 169,7, 66,9, 21,5, e 21,0 ppm. Os sinais de ^{1}H e ^{13}C oram referenciados usando o sinal de TMS, definido como 0 ppm em ambos.

HRMS–ESI^{+} (*m/z*): $[M+H]^{+}$ Calculado para $C_{16}H_{24}F_3N_2O_4$, 365,1683; Encontrado: 365,1684, 1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ **maior**: 9,44 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,44 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,85 (dd, *J* = 10,5, 5,4 Hz, 1H), 3,73 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 1,53 (dd, *J* = 7,6, 5,3 Hz, 1H), 1,43 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 1,01 (s, 3H), 1,01 (s, 9H), 0,83 (s, 3H); **menor**: 9,11 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,33 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 3,53 (dd, *J* = 12,5, 5,3 Hz, 1H), 3,41 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 1,55 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 1,41 (dd, *J* = 7,5, 5,3 Hz, 1H), 1,02 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,91 (s, 9H), ^{13}C RMN (150,8 MHz, DMSO-d_6) δ **maior**: 172,3, 167,5, 156,8 ($^{2}J_{CF}$ = 37,0 Hz), 115,7 ($^{1}J_{CF}$ = 287,7 Hz), 59,1, 58,0, 47,1, 34,6, 29,6, 26,7, 26,1, 25,6, 18,7, 12,0; **menor**: 172,3, 168,1, 155,9 ($^{2}J_{CF}$ = 36,8 Hz), 115,8 ($^{1}J_{CF}$ = 288,1 Hz), 59,9, 57,3, 46,4, 36,2, 32,1, 26,2, 26,0, 24,4, 19,0, 12,7. O padrão de difração de raio X em pó para **C42** é fornecido na Figura 14; picos característicos são listados na Tabela X.

[392] Cristalização para tanto o trabalho de difração de raios X em pó quanto a determinação estrutural de raio X de cristal único foi realizada como segue. Uma solução de **C42** (2,96 g) em etanol (9 mL) foi aquecida para 40 °C com agitação (3500 rpm), sobre que água (10,5 mL) foi adicionada durante 10 minutos. Mais água (16,5 mL) foi em seguida adicionada durante 4 horas, e a mistura foi resfriada para 10 °C

e deixada agitar durante a noite. Após filtração, a massa filtrante foi lavada com água (6 mL) e secada a 50 °C para fornecer **C42** cristalino (2,6 g).

Tabela X. Picos de difração de raio X em pó selecionados para **C42**

Ângulo (°2-theta)	Intensidade relativa	Ângulo (°2-theta)	Intensidade relativa	Ângulo (°2-theta)	Intensidade relativa
7,4	100	24,2	3	37,4	1
9,4	73	24,4	2	38,3	1
12,0	15	25,3	4	39,0	1
12,9	16	25,5	4	39,7	1
14,1	9	27,6	6	40,1	1
14,9	26	28,6	1	41,2	1
17,4	7	29,5	4	41,9	1
17,7	35	31,4	2	42,6	1
19,0	18	31,5	3	46,3	1
19,2	12	32,4	1		
19,7	17	33,2	1		
20,4	9	34,1	1		
20,6	4	34,5	2		
22,4	3	35,7	1		
23,0	3	36,1	0		
23,2	2	36,6	1		

[393] Um diagrama ORTEP dos dados de cristal único para **C42** é mostrado na Figura 15.

Determinação estrutural de raio X de cristal único de **C42**

Análise de raio x de cristal único

[394] Coleta de dados foi realizada em um difractômetro Bruker D8 Venture em temperatura ambiente. Coleta de dados consistiu em varreduras omega e phi. Uma estratégia especial de dados de 0,3 graus

de largura por molduras foi aplicada a fim de separar os domínios, eliminando assim quaisquer problemas de TWIN e pseudosimetria.

[395] A estrutura foi resolvida por faseamento intrínseco usando pacote de *software* SHELX no grupo da classe romboédrica *R*3. A estrutura foi subsequentemente refinada pelo método dos mínimos quadrados de matriz completa. Todos os átomos não-hidrogênio foram encontrados e refinados usando parâmetros de deslocamento anisotrópicos.

[396] Os átomos de hidrogênio localizados sobre nitrogênio e oxigênio foram encontrados do mapa de diferença Fourier e refinados com distâncias restringidas. Os átomos de hidrogênio restantes foram colocados em posições calculadas e foram deixados andar sobre seus átomos de veículo. O refinamento final incluiu parâmetros de deslocamento isotrópicos para todos os átomos de hidrogênio.

[397] Análise da estrutura absoluta usando métodos de probabilidade (Hooft, 2008) foi realizada usando PLATON (Spek). Os resultados indicam que a estrutura absoluta foi corretamente atribuída. O método calcula que a probabilidade que a estrutura é corretamente atribuída é 100%. O parâmetro Hooft é reportado como −0,08 com um esd (desvio padrão estimado) de (7) e o parâmetro de Parson é reportado como −0,09 com um esd de (6).

[398] Distúrbio de sítio populacional no segmento C1_F1_F2 como uma relação de 78:22 foi identificado e tratado de acordo.

[399] O índice R final foi 5,8%. Uma diferença final de Fourier não revelou densidade de elétrons perdida ou mal posicionada.

[400] Cristal pertinente, coleta de dados, e informação de refinamento são sumarizados na Tabela Y. Coordenadas atômicas, comprimentos de ligação, ângulos de ligação e parâmetros de deslocamento são listados nas Tabelas Z – BB.

[401] A lista de *Software* e Referências empregados pode ser

encontrada na determinação estrutural de raio X de cristal único de exemplo 13, Forma Sólida 1.

Tabela Y. Dados de cristal e refinamento de estrutura para **C42**.

Fórmula empírica	$C_{16}H_{23}F_3N_2O_4$		
Peso da fórmula	364,36		
Temperatura	296(2) K		
Comprimento de onda	1,54178 Å		
Sistema de cristal	Trigonal		
Grupo de espaço	*R*3		
Dimensões de célula unitária		*a* = 14,1740(6) Å	*α* = 114,11°
	b = 14,1740(6) Å	*β* = 114,11°	
	c = 14,1740(6) Å	*γ* = 114,11°	
Volume	1715,9(4) $Å^3$		
Z	3		
Densidade (calculada)	1,058 Mg/m^3		
Coeficiente de absorção		0,788 mm^{-1}	
F(000)	576		
Tamanho de cristal	0,220 x 0,100 x 0,100 mm^3		
Faixa Theta para coleta de dados		6,445 a 80,034°	
Faixas de índice	−17<=*h*<=16, −14<=*k*<=16, −14<=*l*<=17		
Reflexões coletadas	13310		
reflexões independentes		4011 [R_{int} = 0,0369]	
Completude para theta = 67,679°		98,9%	
Correção de absorção	Empírica		
Método de refinamento	Mínimos quadrados de matriz completa em F^2		
Dados / restrições / parâmetros		4011 / 6 / 244	
Adequação de ajuste em F^2		1,056	
Índices R finais [*I*>2σ(*I*)]	*R*1 = 0,0582, *wR*2 = 0,1675		
Índices R (todos os dados)		*R*1 = 0,0611, *wR*2 = 0,1710	
Parâmetros de strutura absoluta		−0,09(6)	
Coeficiente de extinção	n/a		
Maior diferença entre máximo e mínimo		0,292 e −0,174 e.$Å^{-3}$	

Tabela Z. Coordenadas atômicas (x 10^4) e parâmetros de deslocamento isotrópicos equivalentes ($Å^2$ x 10^3) para C42. U(eq) é definido como um terço do traço do tensor U^{ij} ortogonalizado.

	x	y	zU(eq)	
C(1)	9738(11)	9749(11)	7504(7)	172(4)
F(1)	9100(20)	9860(20)	7899(14)	233(6)
F(3)	9757(18)	8823(16)	7411(12)	171(4)
F(1A)	9950(80)	10650(90)	8270(60)	233(6)
F(3A)	10320(70)	9400(60)	7630(50)	171(4)
F(2)	11182(13)	11032(10)	8680(7)	296(6)
N(1)	9252(4)	8810(4)	5336(3)	75(1)
N(2)	6546(2)	6624(2)	1650(2)	49(1)
O(1)	9065(6)	10407(6)	6229(5)	130(2)
O(2)	7738(3)	6229(3)	2739(3)	88(1)
O(3)	7054(3)	5611(3)	-16(3)	79(1)
O(4)	5159(3)	3362(2)	-1315(3)	80(1)
C(2)	9318(6)	9683(6)	6263(5)	97(2)
C(3)	8891(4)	8676(4)	4135(3)	66(1)
C(4)	10197(4)	9437(4)	4311(4)	80(1)
C(5)	9748(5)	9404(6)	3121(6)	98(1)
C(6)	10798(6)	8766(7)	4324(7)	109(2)

C(7)	11359(5)	10996(5)	5744(6)	110(2)
C(8)	7683(3)	7092(3)	2793(3)	60(1)
C(9)	5449(3)	5104(3)	340(3)	50(1)
C(10)	5997(3)	4749(3)	-338(3)	56(1)
C(11)	4191(3)	4863(3)	-607(3)	53(1)
C(12)	3540(3)	5182(4)	-65(3)	60(1)
C(13)	1999(4)	4426(5)	-1228(5)	78(1)
C(14)	3859(5)	5374(5)	1178(5)	80(1)
C(15)	4643(3)	6293(3)	127(3)	54(1)
C(16)	6198(3)	7435(3)	1506(3)	59(1)

Tabela AA. Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] para **C42**.

C(1)-F(1A)	1,09(5)
C(1)-F(3A)	1,12(5)
C(1)-F(1)	1,271(14)
C(1)-F(3)	1,277(13)
C(1)-F(2)	1,404(14)
C(1)-C(2)	1,556(9)
N(1)-C(2)	1,321(6)
N(1)-C(3)	1,463(5)
N(1)-H(1X)	0,94(2)
N(2)-C(8)	1,333(4)
N(2)-C(9)	1,464(4)
N(2)-C(16)	1,477(3)
O(1)-C(2)	1,230(6)
O(2)-C(8)	1,231(4)
O(3)-C(10)	1,199(4)
O(4)-C(10)	1,311(4)
O(4)-H(4Y)	0,98(2)
C(3)-C(8)	1,517(5)
C(3)-C(4)	1,556(6)
C(3)-H(3)	0,9800
C(4)-C(5)	1,512(8)
C(4)-C(6)	1,515(6)
C(4)-C(7)	1,533(6)
C(5)-H(5A)	0,9600
C(5)-H(5B)	0,9600
C(5)-H(5C)	0,9600
C(6)-H(6A)	0,9600
C(6)-H(6B)	0,9600
C(6)-H(6C)	0,9600
C(7)-H(7A)	0,9600
C(7)-H(7B)	0,9600
C(7)-H(7C)	0,9600
C(9)-C(11)	1,508(4)
C(9)-C(10)	1,521(4)
C(9)-H(9)	0,9800
C(11)-C(15)	1,507(4)
C(11)-C(12)	1,510(4)
C(11)-H(11)	0,9800
C(12)-C(14)	1,496(5)
C(12)-C(15)	1,512(5)
C(12)-C(13)	1,530(5)
C(13)-H(13A)	0,9600
C(13)-H(13B)	0,9600
C(13)-H(13C)	0,9600
C(14)-H(14A)	0,9600
C(14)-H(14B)	0,9600
C(14)-H(14C)	0,9600
C(15)-C(16)	1,510(4)

C(15)-H(15)	0,9800
C(16)-H(16A)	0,9700
C(16)-H(16B)	0,9700

F(1A)-C(1)-F(3A)	133(4)
F(1)-C(1)-F(3)	109,3(14)
F(1A)-C(1)-C(2)	105(2)
F(3A)-C(1)-C(2)	109,0(19)
F(1)-C(1)-C(2)	115,0(7)
F(3)-C(1)-C(2)	118,2(6)
F(2)-C(1)-C(2)	104,7(9)
C(2)-N(1)-C(3)	119,5(3)
C(2)-N(1)-H(1X)	112(3)
C(3)-N(1)-H(1X)	128(3)
C(8)-N(2)-C(9)	118,3(2)
C(8)-N(2)-C(16)	128,7(2)
C(9)-N(2)-C(16)	113,0(2)
C(10)-O(4)-H(4Y)	103(3)
O(1)-C(2)-N(1)	127,2(5)
O(1)-C(2)-C(1)	118,2(4)
N(1)-C(2)-C(1)	114,5(4)
N(1)-C(3)-C(8)	106,8(3)
N(1)-C(3)-C(4)	113,3(3)
C(8)-C(3)-C(4)	113,4(3)
N(1)-C(3)-H(3)	107,7
C(8)-C(3)-H(3)	107,7
C(4)-C(3)-H(3)	107,7
C(5)-C(4)-C(6)	111,0(5)
C(5)-C(4)-C(7)	108,8(4)
C(6)-C(4)-C(7)	108,5(4)
C(5)-C(4)-C(3)	108,7(3)
C(6)-C(4)-C(3)	112,1(4)
C(7)-C(4)-C(3)	107,5(4)
C(4)-C(5)-H(5A)	109,5
C(4)-C(5)-H(5B)	109,5
H(5A)-C(5)-H(5B)	109,5
C(4)-C(5)-H(5C)	109,5
H(5A)-C(5)-H(5C)	109,5
H(5B)-C(5)-H(5C)	109,5
C(4)-C(6)-H(6A)	109,5
C(4)-C(6)-H(6B)	109,5
H(6A)-C(6)-H(6B)	109,5
C(4)-C(6)-H(6C)	109,5
H(6A)-C(6)-H(6C)	109,5
H(6B)-C(6)-H(6C)	109,5
C(4)-C(7)-H(7A)	109,5
C(4)-C(7)-H(7B)	109,5
H(7A)-C(7)-H(7B)	109,5
C(4)-C(7)-H(7C)	109,5
H(7A)-C(7)-H(7C)	109,5
H(7B)-C(7)-H(7C)	109,5
O(2)-C(8)-N(2)	119,3(3)
O(2)-C(8)-C(3)	121,0(3)
N(2)-C(8)-C(3)	119,8(2)
N(2)-C(9)-C(11)	105,0(2)
N(2)-C(9)-C(10)	110,4(2)
C(11)-C(9)-C(10)	112,2(2)
N(2)-C(9)-H(9)	109,7
C(11)-C(9)-H(9)	109,7
C(10)-C(9)-H(9)	109,7
O(3)-C(10)-O(4)	124,6(3)
O(3)-C(10)-C(9)	125,1(3)
O(4)-C(10)-C(9)	110,4(3)
C(15)-C(11)-C(9)	107,9(2)
C(15)-C(11)-C(12)	60,1(2)
C(9)-C(11)-C(12)	118,0(2)

C(15)-C(11)-H(11)	118,7
C(9)-C(11)-H(11)	118,7
C(12)-C(11)-H(11)	118,7
C(14)-C(12)-C(11)	121,8(3)
C(14)-C(12)-C(15)	121,6(3)
C(11)-C(12)-C(15)	59,8(2)
C(14)-C(12)-C(13)	113,5(3)
C(11)-C(12)-C(13)	114,8(3)
C(15)-C(12)-C(13)	115,3(3)
C(12)-C(13)-H(13A)	109,5
C(12)-C(13)-H(13B)	109,5
H(13A)-C(13)-H(13B)	109,5
C(12)-C(13)-H(13C)	109,5
H(13A)-C(13)-H(13C)	109,5
H(13B)-C(13)-H(13C)	109,5
C(12)-C(14)-H(14A)	109,5
C(12)-C(14)-H(14B)	109,5
H(14A)-C(14)-H(14B)	109,5
C(12)-C(14)-H(14C)	109,5
H(14A)-C(14)-H(14C)	109,5
H(14B)-C(14)-H(14C)	109,5
C(11)-C(15)-C(16)	108,6(2)
C(11)-C(15)-C(12)	60,04(19)
C(16)-C(15)-C(12)	120,2(3)
C(11)-C(15)-H(15)	117,9
C(16)-C(15)-H(15)	117,9
C(12)-C(15)-H(15)	117,9
N(2)-C(16)-C(15)	104,0(2)
N(2)-C(16)-H(16A)	111,0
C(15)-C(16)-H(16A)	111,0
N(2)-C(16)-H(16B)	111,0
C(15)-C(16)-H(16B)	111,0
H(16A)-C(16)-H(16B)	109,0

Transformações de simetria usadas para gerar átomos equivalentes.

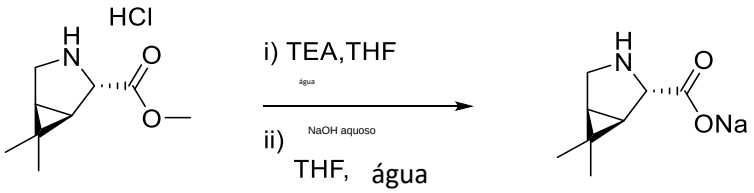
Tabela BB. Parâmetros de deslocamento anisotrópicos ($Å^2$ x 10^3) durante C42. O exponente de fator de deslocamento anisotrópico toma a forma: $-2\pi^2[h^2 a^{*2}U^{11} + ... + 2 h k a^* b^* U^{12}]$.

	U^{11} U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}	
C(1)	249(10)	244(10)	92(4)	107(6)	116(6)	219(9)
F(1)	349(14)	444(17)	236(8)	274(10)	264(10)	348(15)
F(3)	299(12)	246(10)	152(5)	168(7)	178(7)	234(10)
F(1A)	349(14)	444(17)	236(8)	274(10)	264(10)	348(15)
F(3A)	299(12)	246(10)	152(5)	168(7)	178(7)	234(10)
F(2)	294(11)	235(8)	94(3)	84(4)	57(5)	147(8)
N(1)	80(2) 83(2)	52(1)	41(1)	37(1)	65(2)	
N(2)	52(1) 49(1)	44(1)	31(1)	30(1)	39(1)	
O(1)	170(4)	160(4)	107(3)	88(3)	95(3)	145(4)
O(2)	83(2) 74(2)	73(2)	50(1)	32(1)	59(1)	
O(3)	82(2) 56(1)	91(2)	43(1)	69(2)	42(1)	
O(4)	71(1) 50(1)	93(2)	32(1)	61(1)	39(1)	
C(2)	109(3)	117(4)	73(2)	59(3)	57(2)	93(3)
C(3)	62(2) 62(2)	51(2)	33(1)	28(1)	47(2)	
C(4)	62(2) 64(2)	71(2)	36(2)	35(2)	42(2)	
C(5)	76(2) 85(3)	94(3)	58(2)	54(2)	44(2)	
C(6)	97(3) 111(4)	134(4)	83(4)	80(3)	82(3)	
C(7)	69(2) 70(2)	84(3)	30(2)	32(2)	34(2)	

C(8)	62(2) 59(2)	56(2)	40(1)	36(1)	46(1)
C(9)	55(1) 48(1)	49(1)	33(1)	35(1)	37(1)
C(10)	56(2) 50(1)	57(2)	34(1)	39(1)	38(1)
C(11)	53(1) 54(1)	45(1)	31(1)	32(1)	38(1)
C(12)	61(2) 69(2)	63(2)	46(2)	44(1)	50(2)
C(13)	62(2) 85(2)	86(2)	57(2)	50(2)	54(2)
C(14)	91(3) 109(3)	89(2)	77(2)	72(2)	77(2)
C(15)	57(2) 57(2)	50(1)	38(1)	33(1)	43(1)
C(16)	60(2) 51(1)	57(2)	35(1)	33(1)	42(1)

[402] Além da preparação de ácido (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (**C42**) de acordo com os métodos descritos acima, o composto pode também ser preparado como retratado nos esquemas de reação mostrados diretamente abaixo. Na etapa 1, cloridrato de metil (1R,2S,5S)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxilato é primeiro tratado com trietilamina em uma mistura de tetraidrofurano e água para neutralizar o sal de cloridrato seguida por hidrólise do metil éster usando hidróxido de sódio em uma mistura de tetraidrofurano e água para fornecer (1R,2S,5S)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxilato de sódio.

Preparação de (1R,2S,5S)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxilato de sódio



[403] A um vaso adequado foram adicionados tetraidrofurano (30 mL0), água (7,5 mL), trietilamina (7,62 mL, 54,7 mmol) e cloridrato de metil (1R,2S,5S)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxilato (7,59 g, 36,9 mmol). A mistura é agitada a 25°C durante pelo menos 30 minutos. A agitação foi parada e as camadas separadas. Em um vaso separado, 28 p/p% de hidróxido de sódio aquoso (4,19 mL, 38,3 mmol) e tetraidrofurano (71 mL) foram adicionados com agitação a 40°C. 25% da camada orgânica contendo uma solução de metil (1R,2S,5S)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxilato em tetraidrofurano da

separação são adicionados e a solução é semeada com (1R,2S,5S)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxilato de sódio (0,1182 g, 0,7336 mmol – anteriormente preparado de procedimento análogo). A mistura foi mantida a 40°C durante pelo menos 15 minutos e os restantes 75 % da camada orgânica foram adicionados lentamente. A mistura foi mantida com agitação a 40°C durante 16 horas, em seguida resfriada lentamente para 20°C e mantida durante pelo menos 4 horas. O (1R,2S,5S)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxilato de sódio sólido resultante foi isolado por filtração, lavado com uma solução consistindo em tetraidrofurano (43 mL) e água (2,25 mL). O material sólido foi secado a 70°C sob vácuo para fornecer 6,13 g (93,8%) de (1R,2S,5S)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxilato de sódio como um sólido cristalino. O PXRD foi determinado de acordo com métodos como descrito acima.

[404] **Picos de PXRD selecionados de (1R,2S,5S)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxilato de sódio cristalino.**

Ângulo graus 2-Θ ± 0,2 °2-Θ	Intensidade relativa	Ângulo graus 2-Θ ± 0,2 °2-Θ	Intensidade Relativa	Ângulo graus 2-Θ ± 0,2 °2-Θ	Intensidade Relativa
5,5	19	19,0	15	29,8	4
5,9	9	19,3	100	30,3	8
6,6	59	21,3	45	30,8	8
10,7	2	23,2	12	32,0	3
16,0	9	23,5	17	32,5	5
16,3	6	24,2	20	33,8	7
16,7	10	25,8	11	34,6	4
17,0	52	26,0	8	35,8	6
17,3	42	26,7	4	36,6	8
17,7	15	28,1	3	36,9	7
18,5	7	28,9	6	37,6	3

[405] **Picos de PXRD selecionados de ácido (S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoico (C91)**

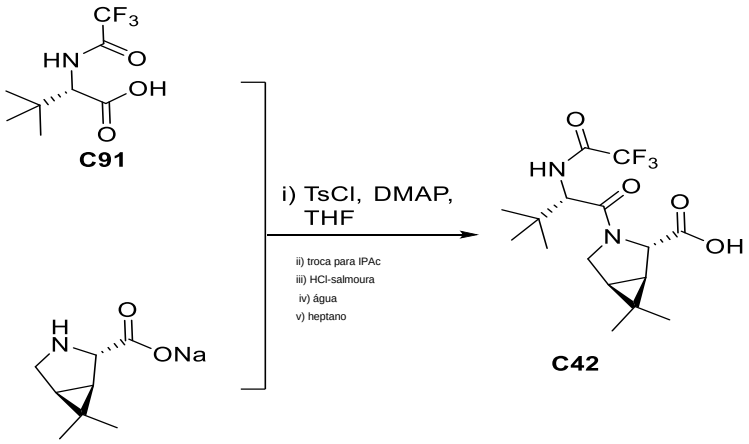
Ângulo graus 2-Θ ± 0,2 °2-Θ	Intensidade Relativa	Ângulo graus 2-Θ ± 0,2 °2-Θ	Intensidade Relativa	Ângulo graus 2-Θ ± 0,2 °2-Θ	Intensidade Relativa
9,7	27	28,1	4	37,7	1
11,8	6	28,7	2	38,2	2
12,6	3	28,9	5	38,7	2
13,2	20	29,7	4	39,3	3
14,7	28	29,9	4	39,6	1
15,6	69	30,3	10	40,0	1
17,2	4	30,8	3	40,5	5
17,9	2	31,0	1	40,7	3
18,3	2	31,3	1	40,9	3
19,5	100	32,6	3	41,5	1
20,0	14	33,5	2	41,8	1
20,4	2	34,0	1	42,4	3
21,5	22	34,2	2	43,1	1
23,2	8	34,7	3	44,2	1
23,3	11	36,2	2	44,8	1
23,8	6	36,4	3	45,7	1
25,2	1	36,7	2	45,9	3
25,4	17	37,1	1	46,4	1
25,7	2	37,2	2	47,0	1
26,6	7	37,4	1	47,3	2
26,7	6	37,6	3	49,5	2

[406] **Dados de cristal e refinamento de estrutura para ácido (S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoico (C91).**

Código de Identificação		E178	
Fómula empírica	C8 H12 F3 N O3		
Peso da fórmula	227,19		
Temperatura	173(2) K		
Comprimento de onda	1,54178 Å		
Sistema de cristal	Tetragonal		
Grupo de espaço	$P4_12_12$		
Dimensões de célula unitária		a = 9,9168(6) Å	a= 90°.
	b = 9,9168(6) Å	b= 90°.	
	c = 22,721(2) Å	g = 90°.	
Volume	2234,5(4) $Å^3$		
Z	8		
Densidade (calculada)	1,351 Mg/m^3		
Coeficiente de absorção		1,184 mm^{-1}	
F(000)	944		
Tamanho de cristal	0,200 x 0,170 x 0,080 mm^3		
Faixa Theta para coleta de dados		4,866 a 70,114°.	
Faixas de índice	-11<=h<=10, -12<=k<=12, -27<=l<=27		
Reflexões coletadas	48160		

reflexões independentes	2122 [R(int) = 0,0392]
Completude para theta = 67,679°	99,8 %
Correção de absorção Empírica	
Método de refinamento Mínimos quadrados de matriz completa em F^2	
Dados / restrições / parâmetros	2122 / 9 / 158
Adequação de ajuste em F^2	1,010
Índices R finais [I>2sigma(I)]	R1 = 0,0408, wR2 = 0,1012
Índices R (todos os dados)	R1 = 0,0429, wR2 = 0,1039
Parâmetros de strutura absoluta	0,03(4)
Coeficiente de extinção n/a	
Maior diferença entre máximo e mínimo	0,280 e -0,215 e.$Å^{-3}$

[407] Na etapa 2, o (1R,2S,5S)-6,6-dimetil-3-azabiciclo [3,1,0]hexano-2-carboxilato de sódio resultante é em seguida acoplado com ácido (S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoico na presença de cloreto de tosila e dimetilamino piridina em tetraidrofurano. O tetraidrofurano é removido e substituído por acetato de isopropila seguido por tratamento com HCl em salmoura seguido por preparação com água e heptano para fornecer C42.



[408] **C42** cristalino foi caracterizado por PXRD e uma forma adicional obtida de secagem estendida ou temperatura mais elevada foi identificada.

[409] Picos de PXRD selecionados para **C42** – Forma Cristalina obtida de tempo de secagem estendido ou temperatura mais elevada

Ângulo graus 2-Θ ± 0,2 °2-Θ	Intensidade Relativa	Ângulo graus 2-Θ ± 0,2 °2-Θ	Intensidade Relativa	Ângulo graus 2-Θ ± 0,2 °2-Θ	Intensidade Relativa
10,2	3	25,7	11	33,7	1
10,8	100	26,1	3	34,1	1

12,6	22	26,8	2	34,6	4
13,3	21	27,1	2	35,1	3
13,8	88	27,4	7	35,5	1
16,3	59	27,8	7	36,3	4
17,1	39	28,0	3	36,9	6
18,7	5	28,2	3	38,2	6
18,9	2	29,0	2	38,8	2
19,5	20	29,5	4	39,3	1
19,9	18	29,8	2	39,6	2
20,3	2	30,1	2	39,8	2
20,6	26	30,6	7	40,2	2
20,8	63	30,9	3	42,2	3
21,7	6	31,2	3	44,2	2
22,2	20	32,0	8	44,7	3
23,4	8	32,7	4	47,0	2
23,7	18	32,9	4	47,3	2
24,5	7	33,1	5		
25,4	9	33,5	1		

Atividade antiviral da infecção por SARS-CoV-2

[410] A capacidade dos compostos para prevenir a morte celular induzida pelo coronavírus SARS-CoV-2 ou efeito citopático pode ser avaliada via viabilidade celular, usando um formato de ensaio que utiliza luciferase para medir ATP intracelular como um ponto final. Em resumo, células VeroE6 que são enriquecidas para a expressão de hACE2 foram agrupadas em lotes inoculadas com SARS-CoV-2 (USA_WA1 / 2020) em uma multiplicidade de infecção de 0,002 em um laboratório BSL-3. As células inoculadas com vírus foram então adicionadas a placas de composto prontas para o ensaio a uma densidade de 4.000 células/cavidade. Após incubação de 3 dias, tempo em que o efeito citopático induzido pelo vírus é de 95% nas condições de controle infectadas, não tratadas, a viabilidade celular foi avaliada utilizando Cell Titer-Glo (Promega), de acordo com o protocolo do fabricante, que quantifica níveis de ATP. A citotoxicidade dos compostos foi avaliada em células paralelas não infectadas. Os compostos teste são testados

isoladamente ou na presença do inibidor da glicoproteína P (P-gp) CP-100356 a uma concentração de 2 µM. A inclusão do CP 100356 é para avaliar se os compostos teste estão sendo efluxados para fora das células VeroE6, que possuem altos níveis de expressão da P-glicoproteína. Efeito percentual em cada concentração de composto teste foi calculado com base nos valores para as cavidades de controle sem vírus e cavidade controle contendo vírus em cada placa de ensaio. A concentração necessária para um valor de resposta de 50% (EC_{50}) foi determinada a partir desses dados usando um modelo logístico de 4 parâmetros. As curvas de EC_{50} foram ajustadas a uma inclinação de Hill de 3 quando > 3 e a dose superior atingiu ≥ 50% de efeito. Se a citotoxicidade foi detectada com efeito superior a 30%, o dado de concentração correspondente foi eliminado da determinação de EC_{50}.

[411] Para placas de citotoxicidade, um efeito percentual a cada concentração do composto teste foi calculado com base nos valores para as cavidades de controle apenas com células e cavidades de controle contendo hiamina em cada placa de ensaio. O valor de CC_{50} foi calculado usando um modelo logístico de 4 parâmetros. A TI foi em seguida calculada dividindo o valor de CC_{50} pelo valor de EC_{50}.

Análise e Ensaio de FRET de Protease 3C de Coronavírus SARS-CoV-2

[412] A atividade proteolítica da principal protease, 3CLpro, do SARS-CoV-2 foi monitorada usando um ensaio contínuo de transferência de energia de ressonância de fluorescência (FRET). O ensaio SARS-CoV-2 3CLpro mede a atividade da protease SARS-CoV-2 3CL de comprimento total para clivar um peptídeo de substrato fluorogênico sintético com a seguinte sequência: Dabcil-KTSAVLQ-SGFRKME-Edans modelada em um peptídeo de consenso (V. Grum - Tokars *et al., Evaluating the 3C-like protease activity of SARS-coronavirus: recommendations for standardized assays for drug*

discovery. Virus Research 133 (2008) 63–73). A fluorescência do peptídeo Edans clivado (excitação 340 nm / emissão 490 nm) é medida utilizando um protocolo de intensidade de fluorescência em um leitor Flexstation (Molecular Devices). O sinal fluorescente é reduzido na presença de PF-835231, um potente inibidor de SARS-CoV-2 3CLpro. O tampão de reação do ensaio continha 20 mM de Tris-HCl (pH 7,3), 100 nM de NaCl, 1 mM de EDTA e 25 µM de substrato de peptídeo. As reações enzimáticas foram iniciadas com a adição de 15 nM da protease SARS-CoV-2 3CL e deixadas proceder durante 60 minutos a 23 ^{o}C. Porcentagem de inibição ou atividade foi calculada com base em cavidades de controle não contendo nenhum composto (0% de inibição / 100% de atividade) e um composto de controle (100% de inibição / 0% de atividade). Os valores IC50 foram gerados usando um modelo de ajuste de quatro parâmetros usando o software ABASE (IDBS). Os valores de Ki foram ajustados à equação de Morrison com o parâmetro da concentração de enzima fixado em 15 nM, o parâmetro Km fixado em 14 µM e o parâmetro de concentração do substrato fixado em 25 µM usando o software ABASE (IDBS).

[413] A atividade proteolítica da protease 3CL do coronavírus SARS-CoV-2 é medida usando um ensaio de transferência de energia de ressonância de fluorescência contínua. O ensaio SARS-CoV-2 3CLpro FRET mede a clivagem catalisada por protease de TAMRA-SITSAVLQSGFRKMK- (DABCIL) -OH para TAMRA - SITSAVLQ e SGFRKMK (DABCIL) -OH. A fluorescência do peptídeo TAMRA clivado (ex. 558 nm I em. 581 nm) foi medida usando um leitor de placa de fluorescência TECAN SAFIRE ao longo de 10 minutos. As soluções de reação típicas continham HEPES a 20 mM (pH 7,0), EDTA a 1 mM, substrato FRET a 4,0 µM, DMSO a 4% e Tween-20 a 0,005%. Os ensaios foram iniciados com a adição de 25 nM de SARS 3CLpro (sequência nucleotídica 9985-10902 da cepa Urbani da sequência

completa do genoma do coronavírus SARS (número de acesso NCBI AY278741)). A inibição percentual foi determinada em duplicado a um nível de inibidor de 0,001 mM. Dados foram analisados com o programa de análise de regressão não linear Kalidagraph usando a equação:

$FU = \text{deslocamento} + (\text{limite})\ (1 - e^{-(kobs)t})$

onde o deslocamento é igual ao sinal de fluorescência do substrato peptídico não clivado, e limite é igual à fluorescência do substrato peptídico totalmente clivado. O kobs é a constante de taxa de primeira ordem para esta reação, e na ausência de qualquer inibidor representa a utilização de substrato. Em uma reação de início de enzima que contém um inibidor irreversível, e onde o limite calculado é menor que 20% do limite máximo teórico, o kobs calculado representa a taxa de inativação da protease 3C do coronavírus. A inclinação (kobs / I) de um gráfico de kobs vs. [I] é uma medida da avidez do inibidor para uma enzima. Para inibidores irreversíveis muito rápidos, kobs / I é calculado a partir de observações em apenas um ou dois [I] ao invés de como uma inclinação.

Tabela 2. Atividade Biológica e nome de IUPAC, por exemplos, 1 a 84.

Número de Exemplo	Média Geométrica K_i (μM)	Contagem de K_i Usado (μM)	Média Geométrica EC_{50} (μM)	Contagem de EC_{50} Usado (μM)	Nome de IUPAC
1	0,013	4	0,246	7	(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida
2	1,08	3	7,52	2	*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-metil-N^2-(pirrolidin-1-ilacetil)-L-leucinamida, sal de trifluoroacetato

3	0,439	2	6,74	6	*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-N^2-(2,6-diclorobenzoil)-4-metil-L-leucinamida
4	0,026	3	1,36	15	*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-1*H*-indol-2-carboxamida
5	>0,351	2	>3,33	1	*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-3-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carboxamida
6	0,023	2	0,279	4	*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-7-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carboxamida
7	0,798	1	43,1	2	*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-3-metilimidazo[2,1-*b*][1,3]tiazol-2-carboxamida
8	0,917	3	5,75	2	*N*-{1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-N^2-[cicloexil(metóxi)acetil]-4-metil-L-leucinamida, DIAST-1
9	0,254	4	0,970	4	*N*-{1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-N^2-[cicloexil(metóxi)acetil]-4-metil-L-leucinamida, DIAST-2
10	0,056	4	2,09	4	*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-1*H*-indol-2-carboxamida
11	0,297	3	4,78	4	N^2-[(4-bromo-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)carbonil]-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-metil-L-leucinamida
12	0,539	3	6,33	2	*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-N^2-[(3,3-difluorociclobutil)acetil]-4-metil-L-leucinamida
13	0,003	6	0,075	18	(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida

14	0,302	2	N.D,1		*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-5,5,5-trifluoro-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-1*H*-indol-2-carboxamida
15	0,002	1	0,360	2	*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-7-fluoro-4-metóxi-1*H*-indol-2-carboxamida
16	0,018	2	>2,53	2	*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-5-fluoro-4-metóxi-1*H*-indol-2-carboxamida
17	0,053	1	>0,333	1	*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-3-fluoro-4-metóxi-1*H*-indol-2-carboxamida
18	0,019	2	>0,333	1	*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-5,7-difluoro-4-metóxi-1*H*-indol-2-carboxamida
19	0,208	2	>0,333	1	*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-3,5-difluoro-4-metóxi-1*H*-indol-2-carboxamida
20	0,005	1	>0,333	1	*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-7-fluoro-4-metóxi-1*H*-indol-2-carboxamida
21	N.D.	N.D.	>3,17	2	*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-5-fluoro-4-metóxi-1*H*-indol-2-carboxamida
22	0,066	1	>0,333	1	*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-3-fluoro-4-metóxi-1*H*-indol-2-carboxamida
23	0,021	1	>0,333	1	*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-5,7-difluoro-4-metóxi-1*H*-indol-2-carboxamida

24	1,93	2	6,30	6	*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-metil-N^2-{[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-il]carbonil}-L-leucinamida
25	N.D.		37	2	*N*-{1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-N^2-(cicloexilcarbonil)-4-metil-L-leucinamida, DIAST-1
26	N.D.		>100	1	*N*-{1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-N^2-(cicloexilcarbonil)-4-metil-L-leucinamida, DIAST-2
27	4,50	2	44,9	2	*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-metil-N^2-[(propan-2-ilóxi)acetil]-L-leucinamida
28	1,79	2	7,26	4	*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-N^2-[(cicloexilóxi)acetil]-4-metil-L-leucinamida
29	2,23	2	28,1	2	*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-metil-N^2-(4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil)-L-leucinamida
30	>10,8	1	9,37	2	*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-N^2-[(2*S*)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil]-4-metil-L-leucinami
31	0,606	3	40,7	2	N^2-[(*trans*-4-cianocicloexil)carbonil]-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-metil-L-leucinamida ou N^2-[(*trans*-4-cianocicloexil)carbonil]-*N*-{(1*R*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-metil-L-leucinamida
32	0,690	3	4,90	2	*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-N^2-[2-(cicloexilóxi)propanoil]-4-metil-L-leucinamida ou *N*-{(1*R*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-N^2-[2-(cicloexilóxi)propanoil]-4-metil-L-leucinamida

33	0,068	2	>0,333	1	*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-4-hidróxi-1*H*-indol-2-carboxamida
34	0,074	2	>0,333	1	*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-5-hidróxi-4-metóxi-1*H*-indol-2-carboxamida
35	0,176	3	3,56	4	N^2-[(4-cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)carbonil]-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-metil-L-leucinamida
36	0,241	4	1,03	2	*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-N^2-[(2*R*)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil]-4-metil-L-leucinamida
37	0,168	1	>3,33	1	*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-3-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carboxamida
38	0,023	1	>0,333	1	*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-7-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carboxamida
39	0,111	1	>3,33	1	*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-3,7-bis(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carboxamida
40	0,131	1	>0,333	1	*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-3,5-bis(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carboxamida
41	0,104	1	>0,333	1	*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-3,6-bis(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carboxamida[2]

42	>0,356	1	>0,333	1	*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-N^2-{(2*R*)-2-(dimetilamino)-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetil}-4-metil-L-leucinamida
43	>0,356	1	>0,333	1	*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-N^2-{(2*R*)-2-(dimetilamino)-2-[4-(trifluorometil)fenil]acetil}-4-metil-L-leucinamida
44	0,302	2	5,88	2	*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carboxamida
45	0,227	2	6,42	2	*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carboxamida
46	0,283	1	>3,33	1	*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-3,7-bis(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carboxamida
47	>0,359	1	>3,33	1	*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-3,6,7-tris(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carboxamida
48	>0,359	1	>3,33	1	*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-3,5,7-tris(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carboxamida
49	0,083	3	2,68	2	*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-4-(trifluorometóxi)-1*H*-indol-2-carboxamida
50	0,147	3	3,95	1	*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-4-(trifluorometóxi)-1*H*-indol-2-carboxamida

51	0,192	3	N.D.		*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carboxamida
52	0,032	3	N.D.		7-cloro-*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-1*H*-indol-2-carboxamida
53	0,025	3	N.D.		*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-7-metil-1*H*-indol-2-carboxamida
54	0,049	3	N.D.		6-cloro-*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-1*H*-indol-2-carboxamida
55	0,104	3	N.D.		4-cloro-*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-1*H*-indol-2-carboxamida
56	0,151	3	N.D.		5-cloro-*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-1*H*-indol-2-carboxamida
57	0,052	3	N.D.		*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-7-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carboxamida
58	0,091	3	N.D.		4,6-dicloro-*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-1*H*-indol-2-carboxamida
59	0,152	3	N.D.		*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-4-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carboxamida
60	0,261	3	N.D.		*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carboxamida

61	0,034	3	N.D.		7-cloro-*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-1*H*-indol-2-carboxamida
62	0,029	3	N.D.		*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-7-metil-1*H*-indol-2-carboxamida
63	0,122	3	N.D.		6-cloro-N-[(2S)-1-({(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-1H-indol-2-carboxamida
64	0,038	3	N.D.		4-cloro-*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-1*H*-indol-2-carboxamida
65	0,117	3	N.D.		5-cloro-*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-1*H*-indol-2-carboxamida
66	0,073	3	N.D.		*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-7-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carboxamida
67	0,041	3	N.D.		4,6-dicloro-*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-1*H*-indol-2-carboxamida
68	0,092	3	N.D.		*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-4-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carboxamida
69	0,083	1	>2,67	2	*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-3-metil-5-(trifluorometil)imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazol-2-carboxamida
70	6,95	2	4,09	2	*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-metil-N^2-{[5-metil-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-il]carbonil}-L-leucinamida

71	0,254	3	4,99	2	*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-metil-N^2-{[4-metil-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-L-leucinamida
72	0,173	3	1,35	2	N^2-[(4-bromo-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)carbonil]-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-L-leucinamida
73	0,226	3	2,03	2	N^2-[(4-cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)carbonil]-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-L-leucinamida
74	>0,356	1	>3,33	1	3-acetil-*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-1*H*-indol-2-carboxamida
75	0,017	2	0,551	4	Diastereomer 1: (2*S*,4*R*)-4-*terc*-butil-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-1-{*N*-[(trifluorometil)sulfonil]-L-valil}piperidina-2-carboxamida ou (2*R*,4*S*)-4-*terc*-butil-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-1-{*N*-[(trifluorometil)sulfonil]-L-valil}piperidina-2-carboxamida
76	>8,16	2	>100	1	Diastereômero 2: (2*S*,4*R*)-4-*terc*-butil-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-1-{*N*-[(trifluorometil)sulfonil]-L-valil}piperidina-2-carboxamida ou (2*R*,4*S*)-4-*terc*-butil-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-1-{*N*-[(trifluorometil)sulfonil]-L-valil}piperidina-2-carboxamida
77	0,004	2	0,085	4	3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-(trifluorometil)-L-prolinamida
78	0,005	3	2,74	2	(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(metilcarbamoil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida

79	0,001	4	0,080	4	metila {(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}carbamoil)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexan-3-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il}carbamato
80	0,037	2	0,158	3	*N*-(trifluoroacetil)-L-valil-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-(trifluorometil)-L-prolinamida
81	0,003	2	0,690	3	(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*R*)-5-hidróxi-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida
82	0,139	1	N.D.	N.D.	(1*R*,2*S*,5*S*,6*R*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6-(hidroximetil)-6-metil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida
83	0,092	1	N.D.	N.D.	(1*R*,2*S*,5*S*,6*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6-(hidroximetil)-6-metil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida
84	0,003	1	N.D.	N.D.	(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-3-[3-(hidroximetil)-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida
85	0,004	1	0,334	2	(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*R*)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida
86	0,018	2	0,237	2	(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[5,5,5-trifluoro-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)pentanoil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida

87	0,021	2	0,230	2	(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-3-[(2*S*)-2-cicloexil-2-{[(trifluorometil)sulfonil]amino}acetil]-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida
88	0,006	2	0,050	4	Diastereômero de primeira eluição: (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-3-[3-ciclobutil-*N*-(trifluoroacetil)-L-alanil]-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida ou (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-3-[3-ciclobutil-*N*-(trifluoroacetil)-D-alanil]-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida
89	0,007	3	0,040	4	Diastereômero de segunda eluição: (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-3-[3-ciclobutil-*N*-(trifluoroacetil)-L-alanil]-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida ou (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-3-[3-ciclobutil-*N*-(trifluoroacetil)-D-alanil]-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida
90	0,015	2	0,571	2	(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-(piridin-2-il)-*N*-(trifluoroacetil)-L-alanil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida
91	0,007	2	0,011	2	(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-3-{*N*-[(4-fluorofenóxi)acetil]-3-metil-L-valil}-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida

92	0,004	2	0,019	4	3-metil-*N*-[(4-metilfenil)acetil]-L-valil-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-(trifluorometil)-L-prolinamida
93	0,014	2	0,882	2	(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-(1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(trifluoroacetil)-L-alanil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida
94	0,011	2	0,379	2	(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-3-[(2*S*)-4,4-difluoro-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida
95	0,003	2	0,098	4	*N*-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valil-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-(trifluorometil)-L-prolinamida
96	0,844	1	9,190	2	(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*R*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida
97	0,011	5	0,082	16	(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[2-(2,2,2-trifluoroacetamido)-3-(trifluorometil)pentanoil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida de **C86 (DIAST-2)**
98	0,188	1	1,738	2	(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[2-(2,2,2-trifluoroacetamido)-3-(trifluorometil)pentanoil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida de **C85 (DIAST-1)**

1. Não determinado.

2. A regioquímica de exemplo 41 não foi rigorosamente determinada; outras possíveis estruturas para este exemplo são *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-5,6-bis(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carboxamida e *N*-[(2*S*)-1-

({(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}amino)-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il]-4-metóxi-6,7-bis(trifluorometil)-1*H*-indol-2-carboxamida.

Parâmetros farmacocinéticos previstos de (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (o composto de Exemplo 13) em humanos

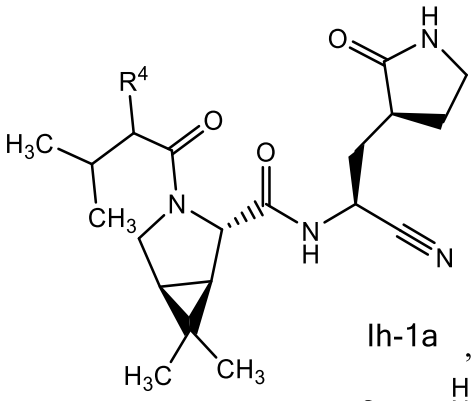
[414] Com base na modelagem farmacocinética de base fisiológica (PBPK) de dados *in vitro* incorporando CL_{int} de microssomas de fígado humanos e CL_{bile} de hepatócitos humanos em condições de cultura em sanduíche, o plasma humano previsto CL e V_{ss} de (1R, 2S, 5S)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il] etil} -6,6-dimetil-3-[3-metil-N- (trifluoroacetil) -L-valil]-3-azabiciclo[3,1,0] hexano-2-carboxamida são 5,9 mL/min/kg e 0,97 L/kg, respectivamente, tendo uma meia-vida eficaz, $t_{1/2}$, de 1,9 horas. Um C_{eff} alvo de 0,16 µM (concentração de plasma não ligado) foi definido com base em dados de inibição antiviral obtidos em estudos *in vitro* de (1R,2S, 5S)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il] etil} -6,6-dimetil-3-[3-metil-N-(trifluoroacetil)-L-valil] -3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida com células VeroE6 na presença de um inibidor da P-gp (valor de EC90 de 0,156 µM) ou em ensaio de células epiteliais brônquicas humanas normais diferenciadas (dNHBE) (valor de EC90 de 0,149 µM). Uma dose de 380 mg de (1R,2S,5S)-N-{(1S) -1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il] etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-N-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo [3,1,0]hexano-2-carboxamida administrada oralmente três vezes ao dia (TID) é projetada para cobrir a concentração eficaz não ligada 0,16 µM em C_{min}.

[415] Todas as patentes e publicações descritas acima são incorporadas por meio deste por referência em sua totalidade. Ao mesmo tempo que a invenção foi descrita em termos de várias formas de realização preferidas e exemplos específicos, a invenção deve ser

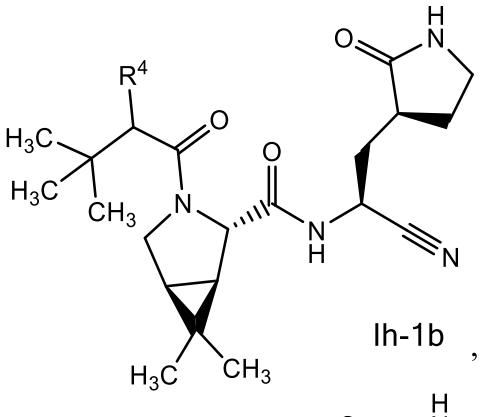
entendida como não sendo limitada pela descrição detalhada anterior, mas como definida pelas reivindicações anexas e seus equivalentes.

REIVINDICAÇÕES

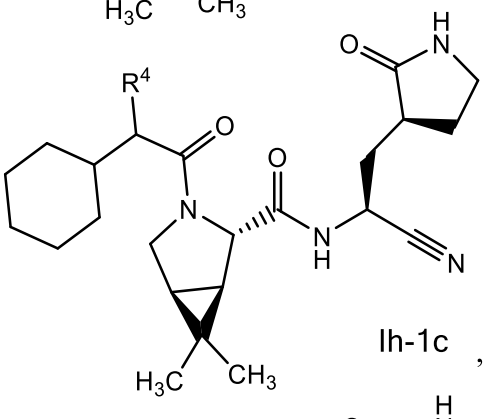
1. Uso de um composto que apresenta qualquer uma das formulas Ih-1a, Ih-1b, Ih-1c, Ii-1a, Ii-1b, Ii-1c, Ij-1a, Ij-1b, Ij-1c, Ik-a, Ik-b e Ik-c:



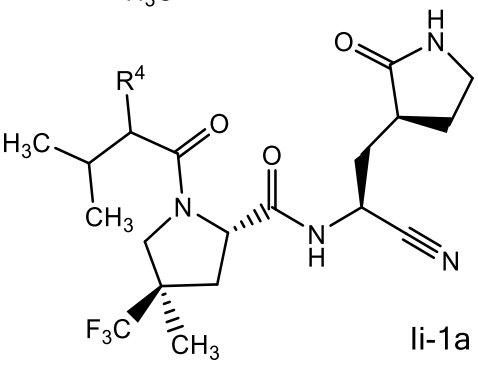
Ih-1a ,



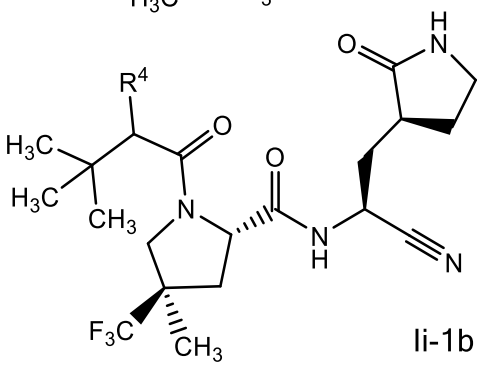
Ih-1b ,



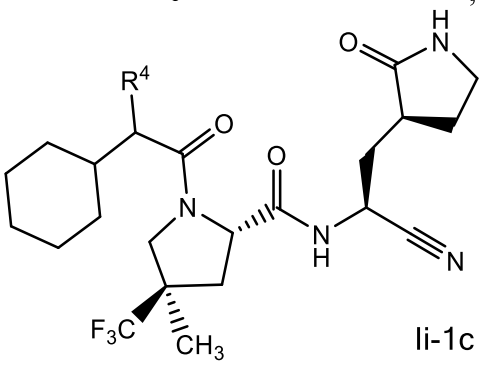
Ih-1c ,



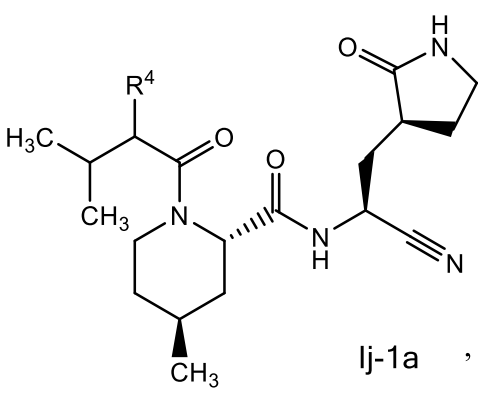
Ii-1a ,



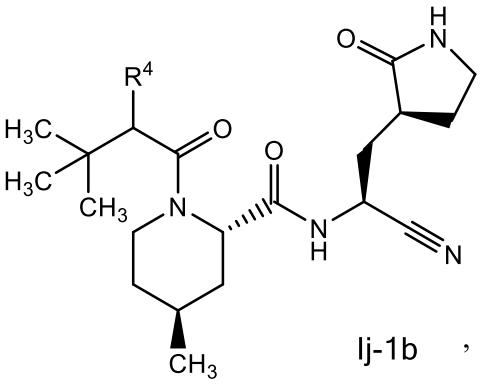
Ii-1b ,



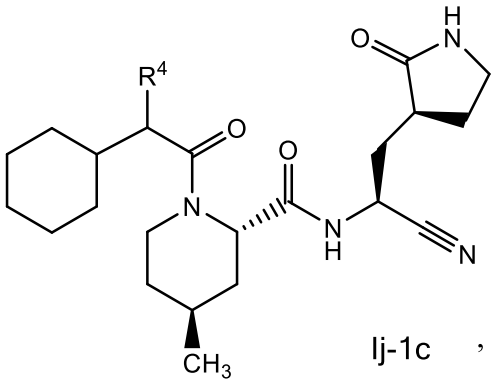
Ii-1c ,



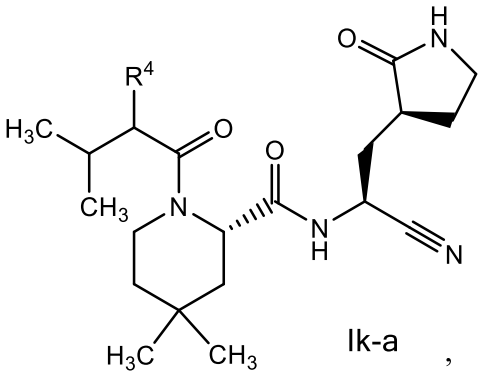
Ij-1a ,



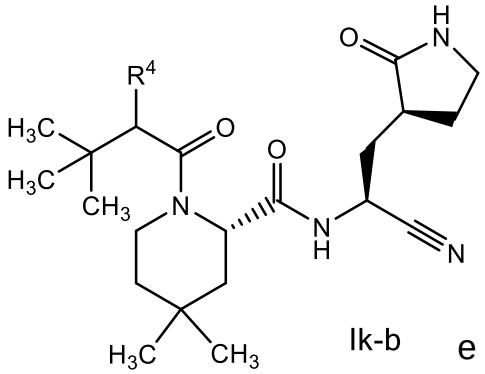
Ij-1b ,



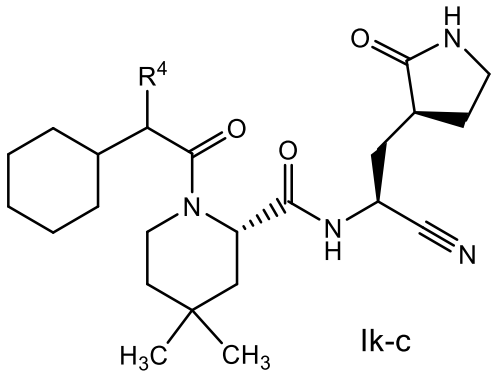
Ij-1c ,



Ik-a ,



Ik-b e



Ik-c ;

em que R^4 é selecionado do grupo que consiste em (C_1-C_6 alquil)amino opcionalmente substituído com um a cinco flúores, C_1-C_6alquil-C(O)NH- opcionalmente substituído com um a cinco flúores, e C_1-C_6alquil-$S(O)_2$NH- opcionalmente substituído com um a cinco flúores;

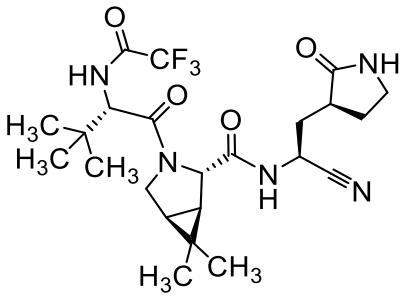
ou um solvato do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do referido composto, ou solvato do mesmo, caracterizado por ser na preparação de um medicamento para o tratamento de uma infecção por coronavírus.

2. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^4 é selecionado do grupo que consiste em $CF_3C(O)NH$-, $CF_3S(O)_2NH$-, $CH_3C(O)NH$-, $CH_3CH_2C(O)NH$- e CF_3CH_2NH-; ou um

solvato do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de referido composto, ou solvato.

3. Uso, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que R^4 é $CF_3C(O)NH$- ou $CF_3S(O)_2NH$-; ou um solvato do mesmo.

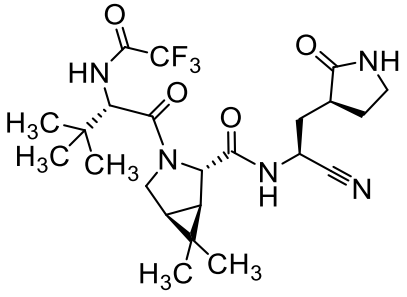
4. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida, que tem a estrutura



;

ou um solvato do mesmo.

5. Uso, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o composto é (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida, que tem a estrutura



.

6. Uso, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o composto é (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida cristalino.

7. Uso, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o composto é (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida, Forma Sólida 1, definido por um padrão de difração de raios X em pó (fonte de radiação Cu, média K-α) contendo picos em 7,6, 9,8, 11,4, 11,9, 12,7, 15,7, 15,8, 17,3, 17,8, 18,3, 18,9, 19,7, 19,9, 20,5, 21,0, 21,7, 22,2, 22,5, 23,1, 23,6, 24,7, 25,3, 27,0, 27,2, 27,9, 28,1, 29,5, 32,6, 35,7 e 37,0 °2-theta +/- 0,2°.

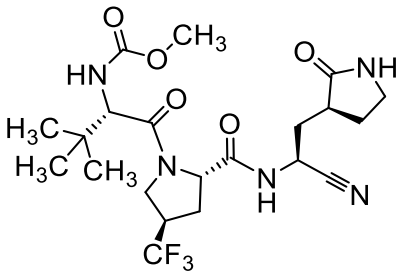
8. Uso, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o composto é (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida, Forma Sólida 4, definida por um padrão de difração de raios X em pó (fonte de radiação Cu, média K-α) contendo picos em 7,6, 9,8, 10,8, 11,2, 11,4, 11,4, 11,7, 12,0, 12,3, 12,7, 13,7, 14,9, 15,1, 15,9, 17,5, 18,0, 18,2, 18,5, 18,8, 20,0, 20,4, 20,7, 21,1, 21,6, 21,8, 22,3, 23,1, 23,4, 24,2, 24,9, 25,2, 26,1, 27,0, 27,2, 28,1, 28,9, 29,4, 29,5, 29,8, 30,0, 30,6, 30,8, 31,3, 31,8, 32,5, 32,8, 33,2, 34,4, 35,5, 35,6, 35,6, 36,0, 36,4, 37,1, 38,7, 39,4, 39,5 e 39,8 °2-theta +/- 0,2°.

9. Uso, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o composto é (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-Ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida amorfa.

10. Uso, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o composto é (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-*N*-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida, solvato de éter metil terc-butílico.

11. Uso, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o composto é cristalino.

12. Uso do composto *N*-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valil-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-(trifluorometil)-L-prolinamida, que tem a estrutura



;

ou um solvato do mesmo, caracterizado por ser na preparação de um medicamento para o tratamento de uma infecção por coronavírus.

13. Uso, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o composto é *N*-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valil-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-(trifluorometil)-L-prolinamida.

14. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que a infecção por coronavírus é COVID-19.

FIG. 1

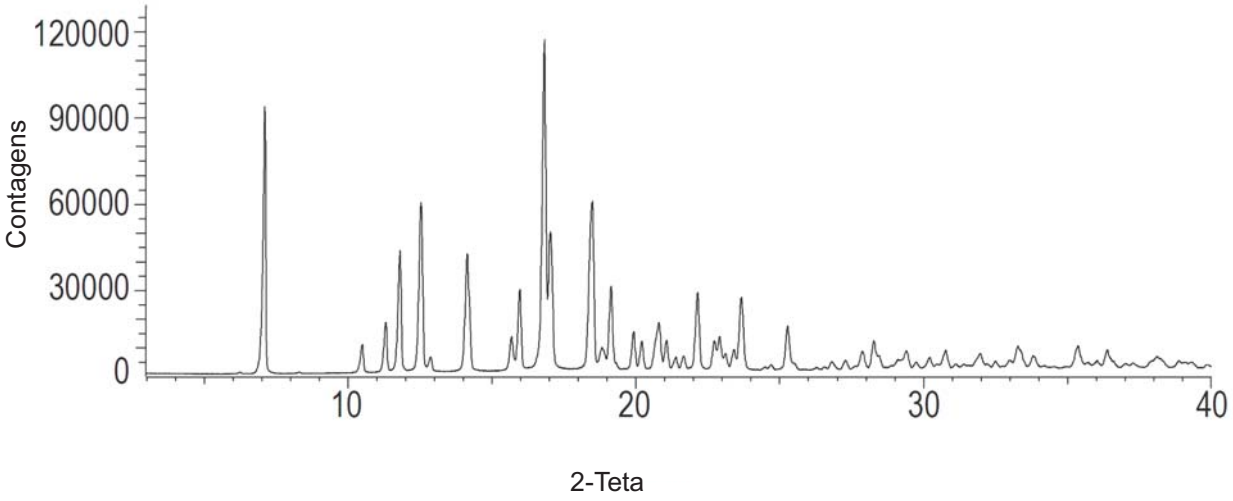


FIG. 2

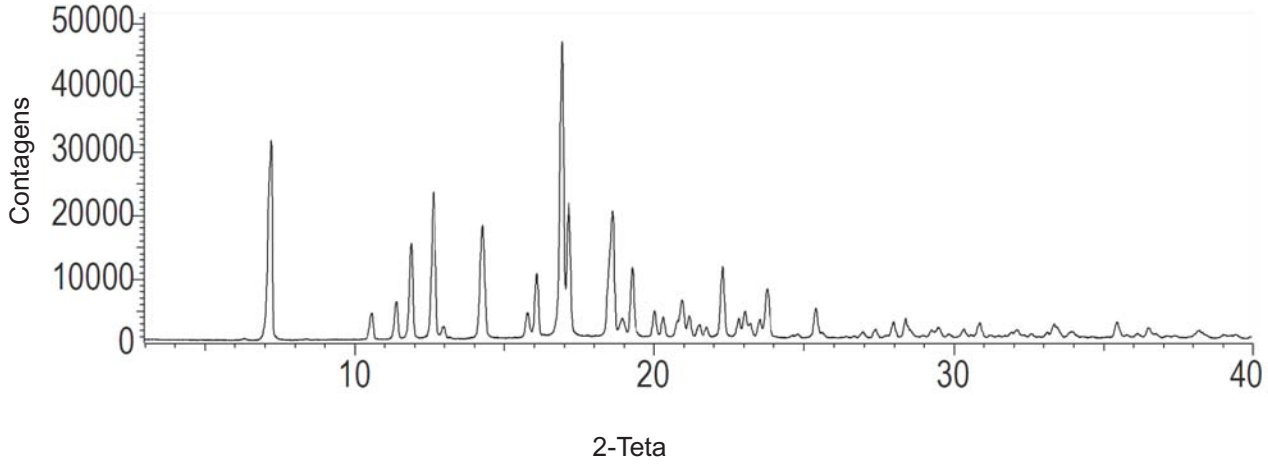


FIG. 3

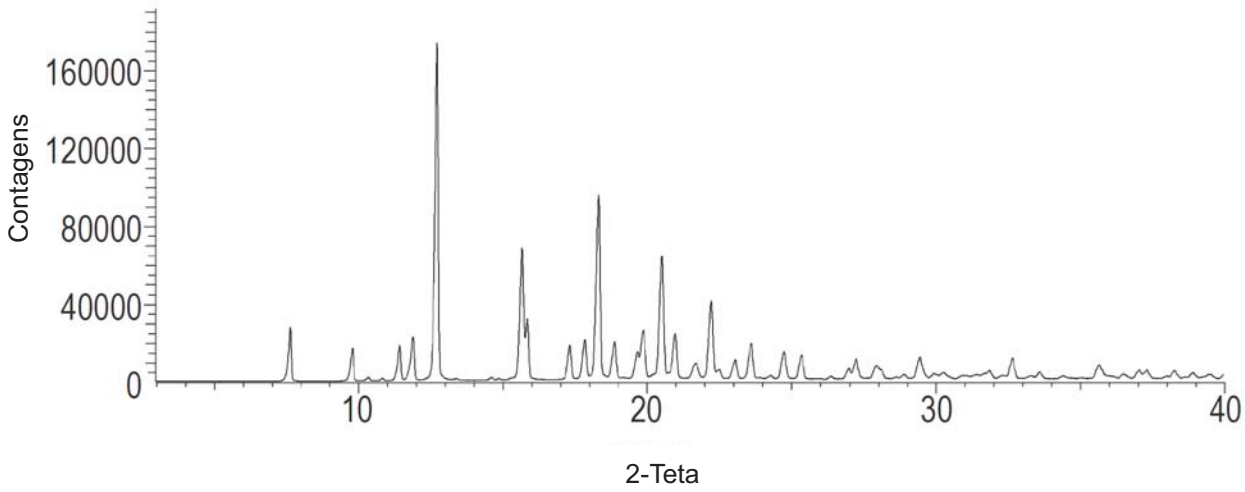


FIG. 4

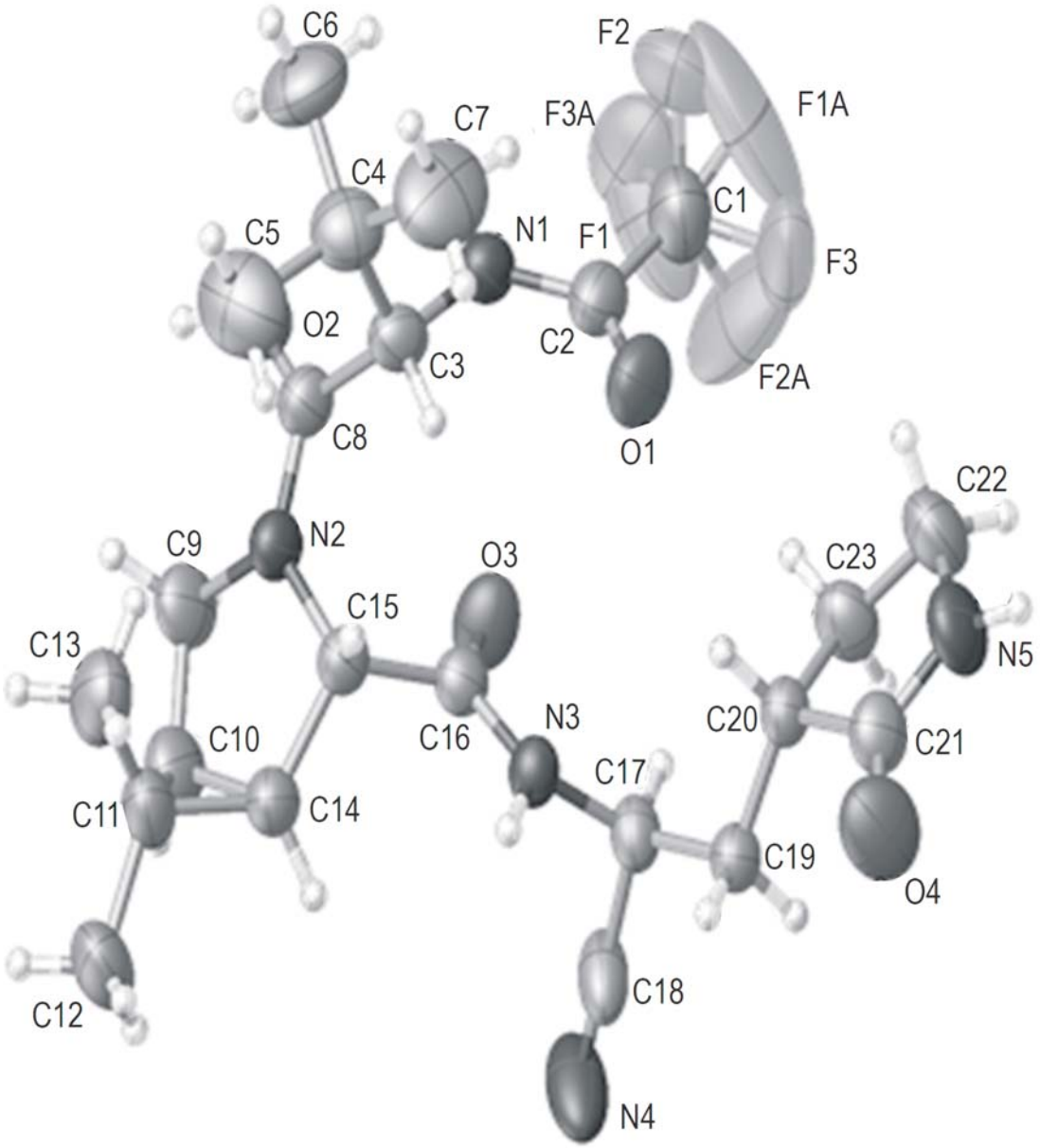

C6
F2
F1A
F3A
C7
C4
C1
C5
N1
F1
F3
O2
C2
C3
F2A
C8
O1
C22
C9
N2
O3
C23
C15
C13
N5
C10
C16
N3
C20
C21
C17
C11
C14
C19
O4
C18
C12
N4

FIG. 5

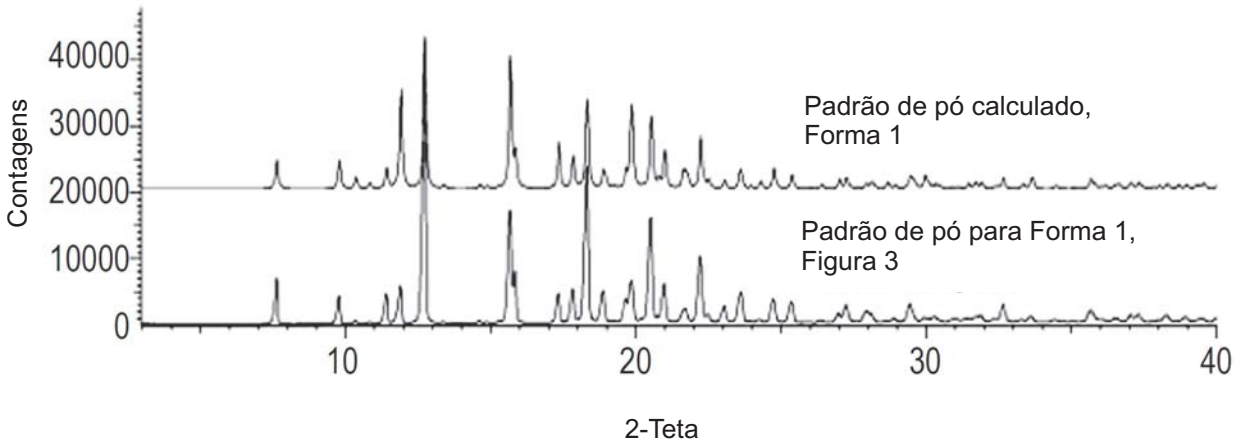

Contagens
40000
30000
20000
10000
0
10
20
30
40
2-Teta
Padrão de pó calculado, Forma 1
Padrão de pó para Forma 1, Figura 3

FIG. 6

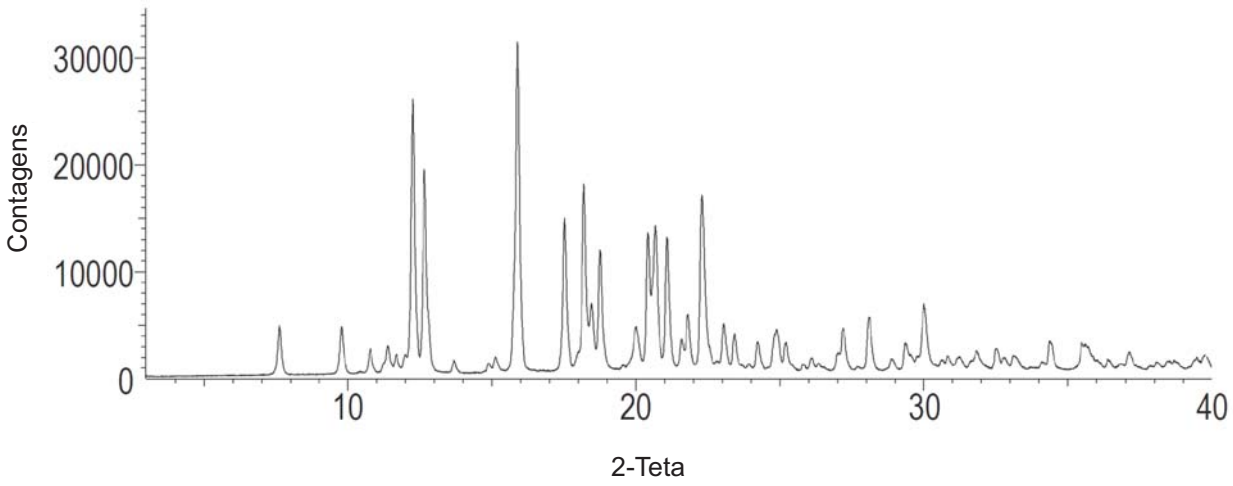


FIG. 7

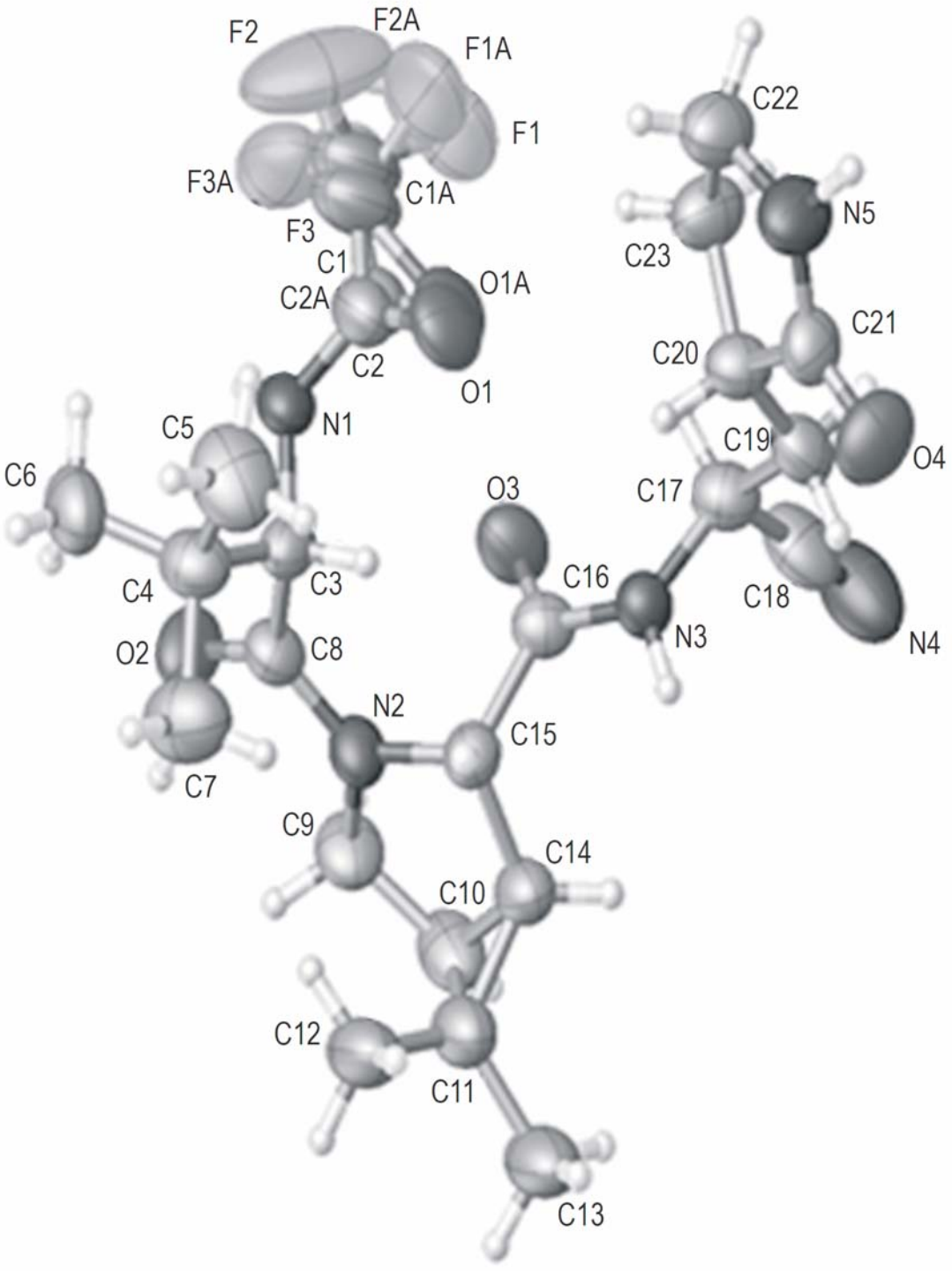

F2
F2A
F1A
F1
F3A
C1A
F3
C1
O1A
C2A
C2
O1
N1
C5
C6
C4
C3
O2
C8
C7
N2
C15
C9
C14
C10
C12
C11
C13
O3
C16
N3
C17
C18
N4
C19
O4
C20
C21
C23
N5
C22

FIG. 8

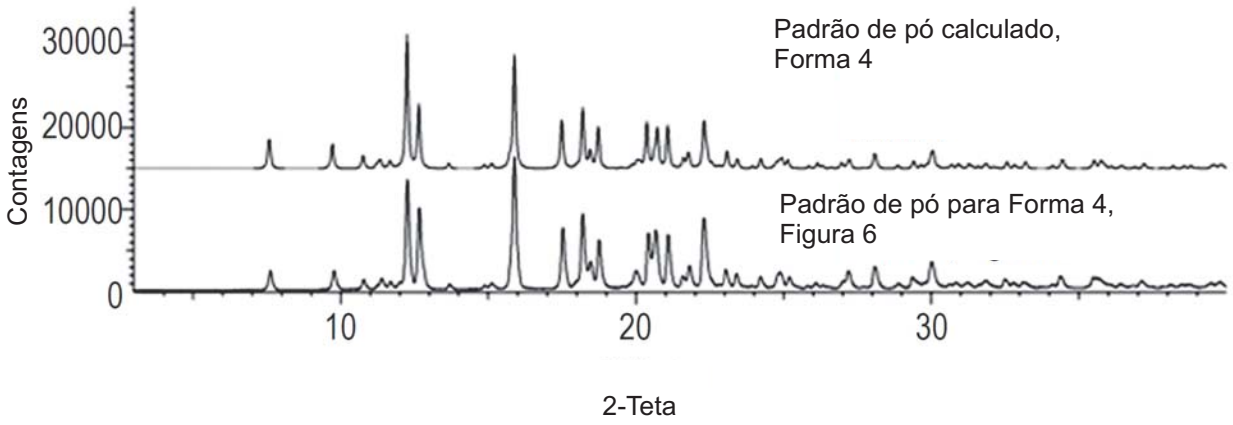

30000
20000
10000
0
Contagens
10
20
30
2-Teta
Padrão de pó calculado,
Forma 4
Padrão de pó para Forma 4,
Figura 6

FIG. 9

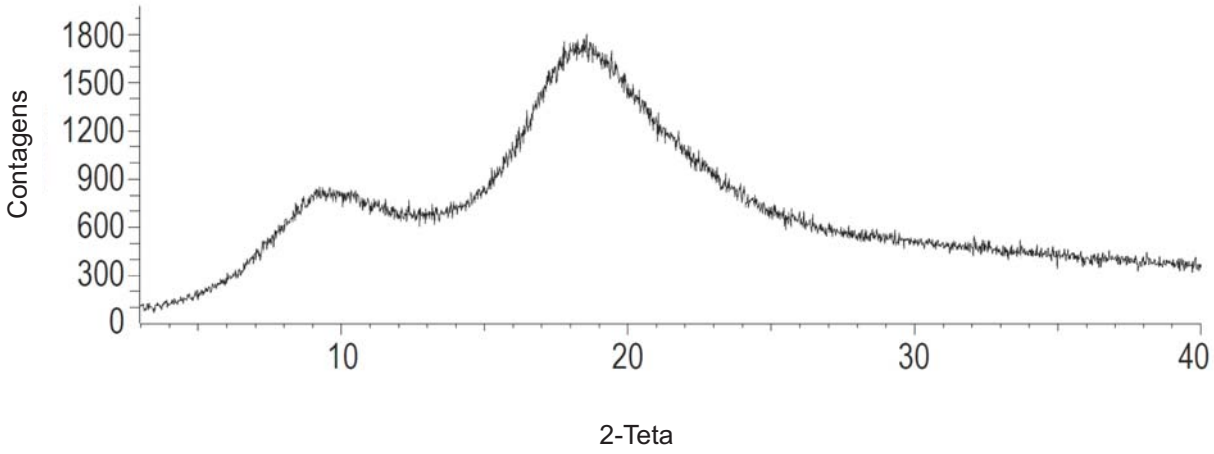


FIG. 10

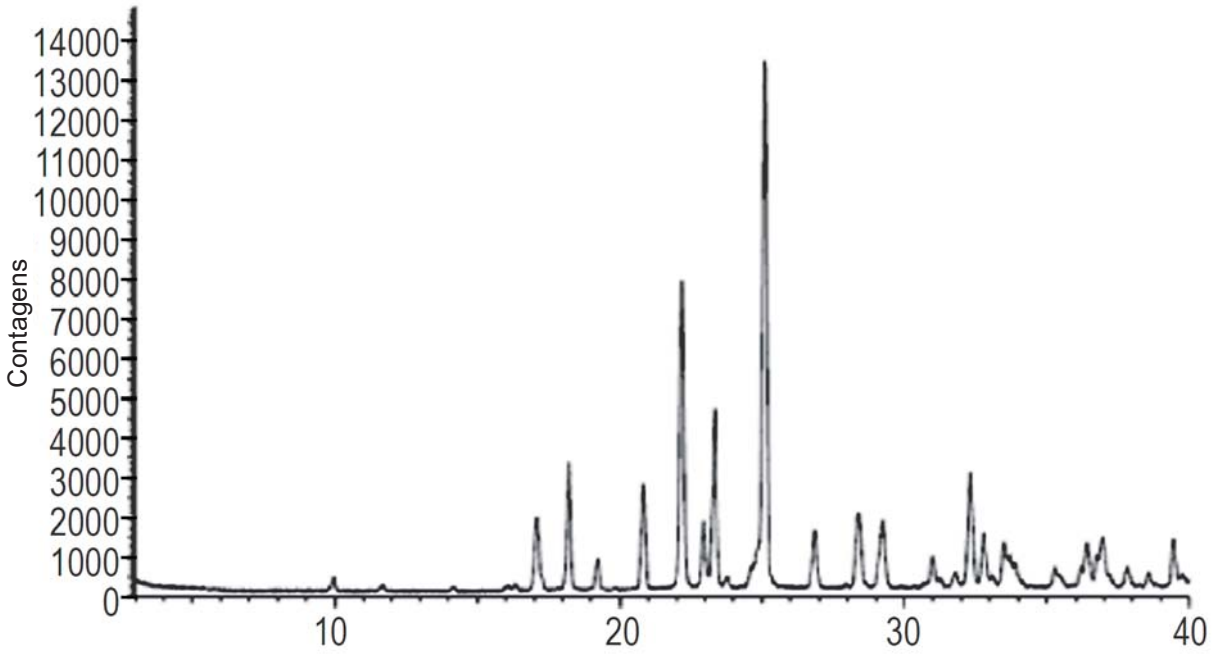

Contagens
14000
13000
12000
11000
10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
10
20
30
40
2-Teta (Dois Teta/Teta Acoplados) WL = 1.54060

FIG. 11

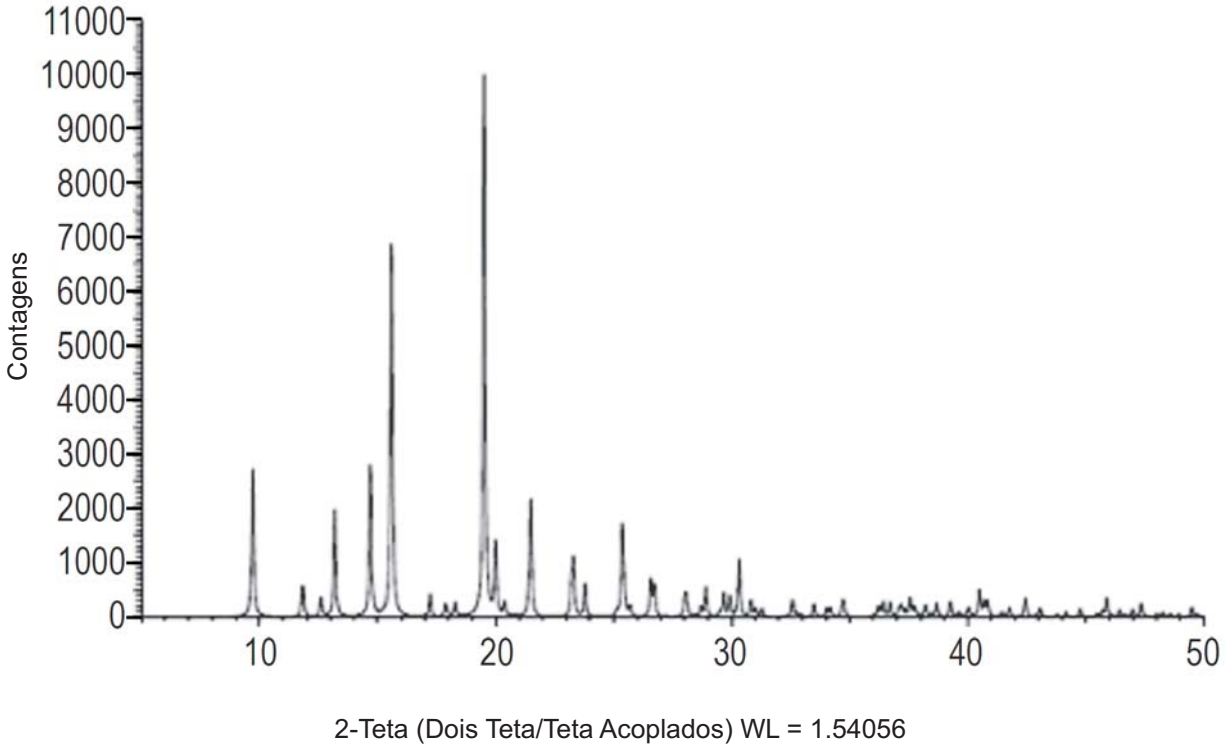

11000
10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
Contagens
10
20
30
40
50
2-Teta (Dois Teta/Teta Acoplados) WL = 1.54056

FIG. 12

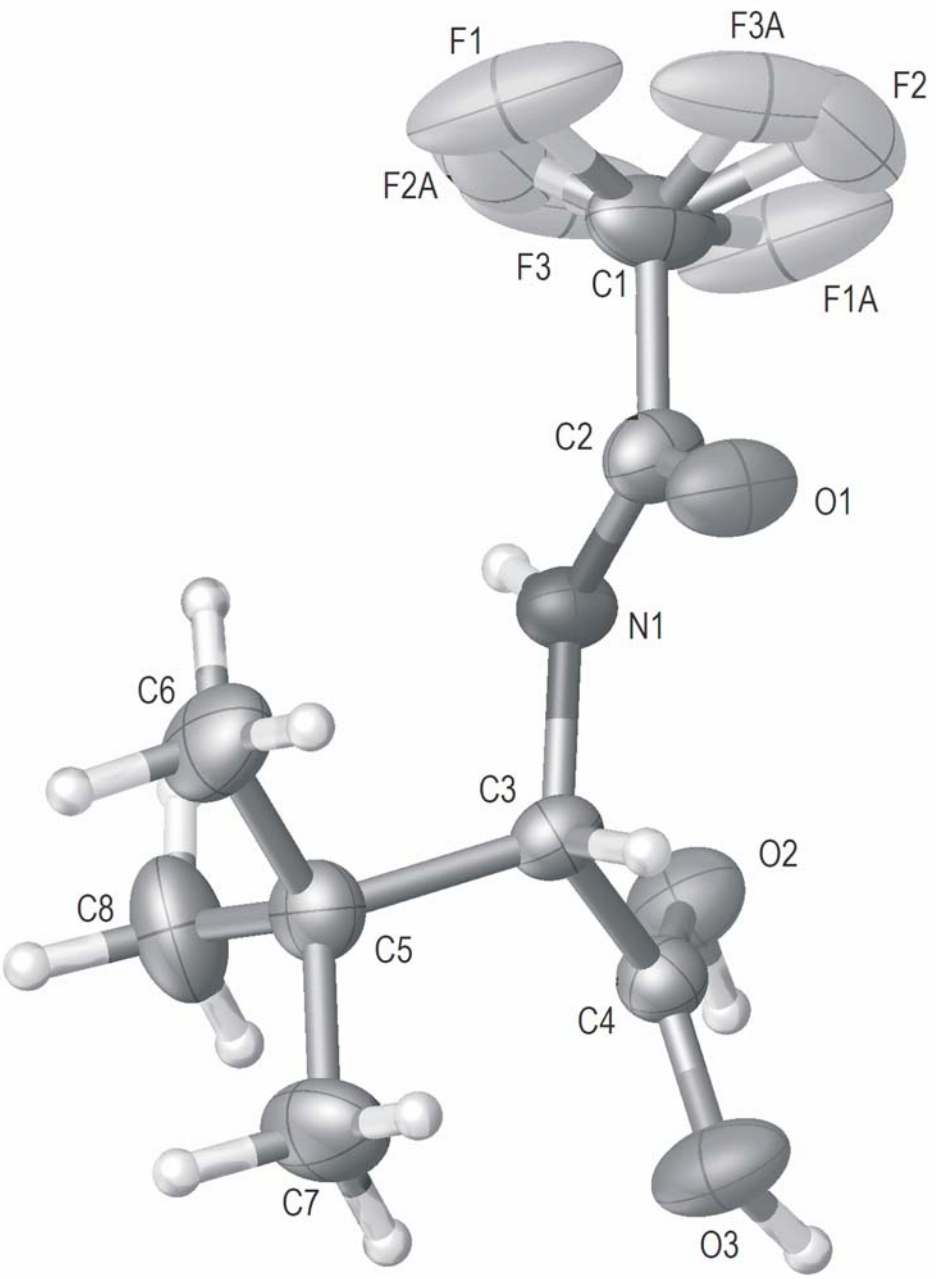


FIG. 13

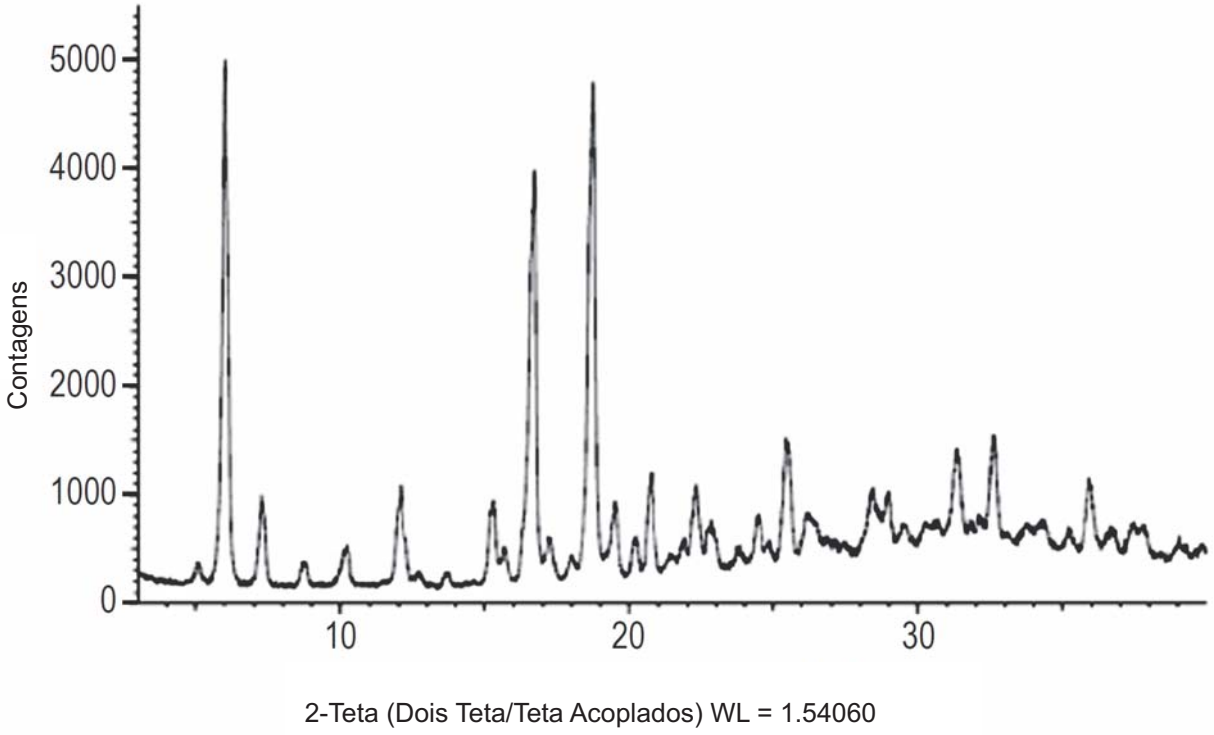

Contagens
5000
4000
3000
2000
1000
0
10
20
30
2-Teta (Dois Teta/Teta Acoplados) WL = 1.54060

FIG. 14

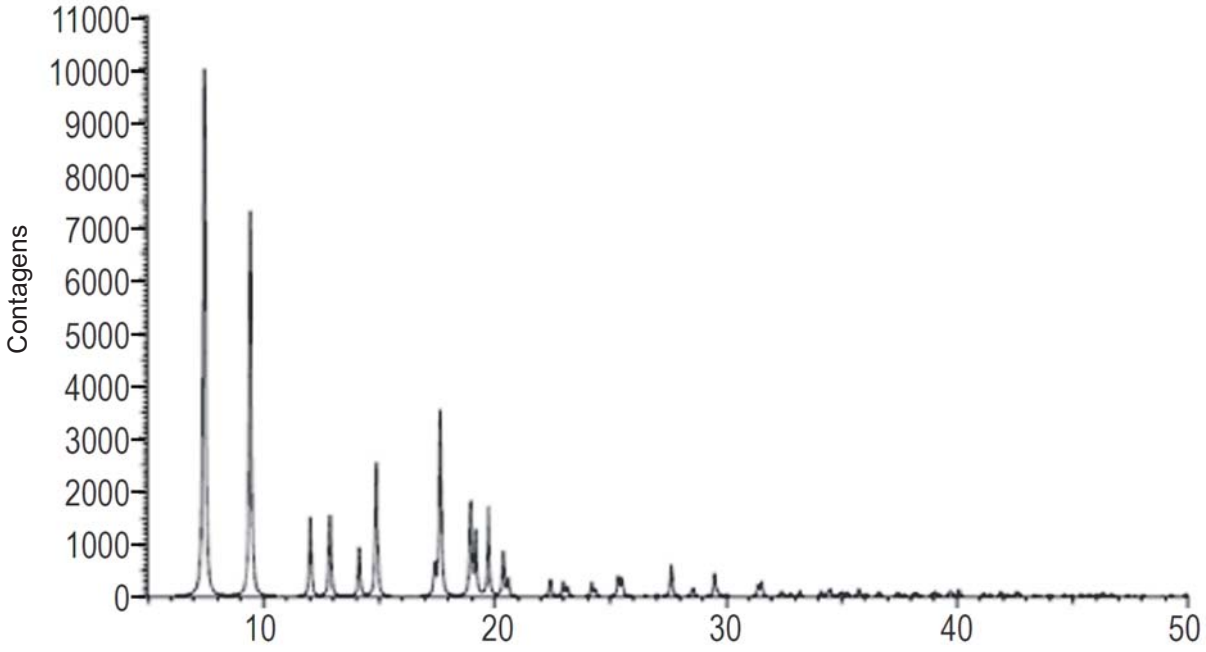
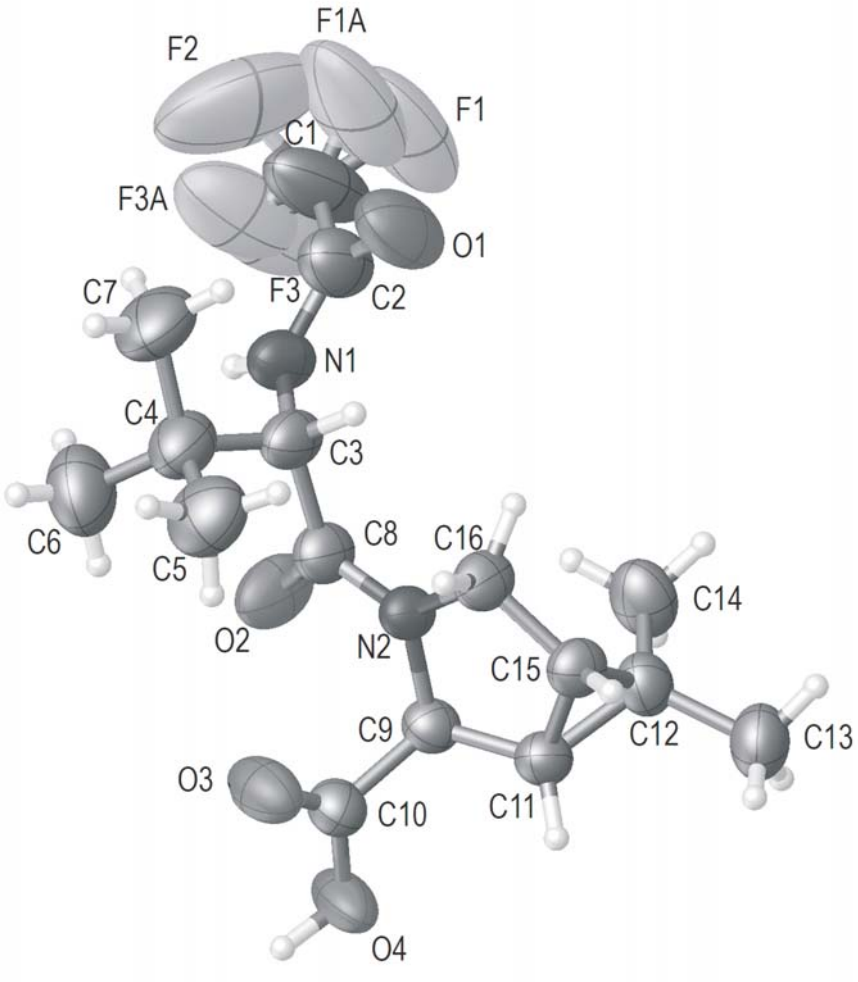

11000
10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
Contagens
10
20
30
40
50
2-Teta (Dois Teta/Teta Acoplados) WL = 1.54056

FIG. 15


F1A
F2
F1
C1
F3A
O1
C7
F3
C2
N1
C4
C3
C6
C5
C8
C16
C14
O2
N2
C15
C9
C12
C13
O3
C10
C11
O4