



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

(21) **PI0613933-7 A2**

(22) Data de Depósito: 28/07/2006  
(43) Data da Publicação: 22/02/2011  
(RPI 2094)



\* B R P I 0 6 1 3 9 3 3 A 2 \*

(51) *Int.Cl.:*  
C07D 417/04  
C07D 215/50  
A61K 31/517  
A61P 35/00

(54) Título: **INIBIDORES MACROCÍCLICOS DO VÍRUS DA HEPATITE C**

(30) Prioridade Unionista: 29/07/2005 EP 05107059.7

(73) Titular(es): MEDIVIR AB

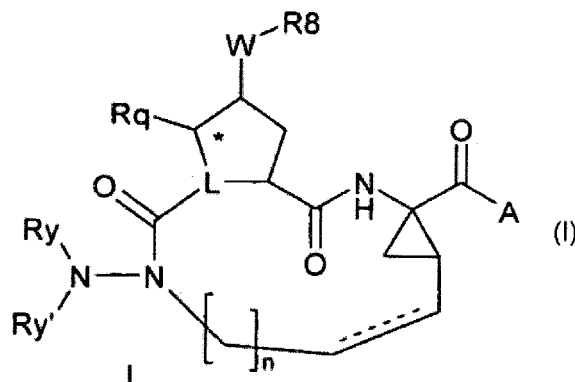
(72) Inventor(es): Bertil Samuelsson, Horst Wähling

(74) Procurador(es): NELLIE ANNE DANIEL SHORES

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006007514 de 28/07/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/017144 de 15/02/2007

(57) **Resumo:** INIBIDORES MACROCÍCLICOS DO VÍRUS DA HEPATITE C A presente invenção se refere a compostos de fórmula (I) e aos N-óxidos, sais e estereoisômeros dos mesmos onde A é OR<sup>1</sup>, NHS(=O)<sub>p</sub>R<sup>2</sup>, NHR<sup>3</sup>, NRaRb, C(=O)NHR<sup>3</sup> ou C(=O)NRaRb onde R<sup>1</sup> é hidrogênio, alquila C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>, alquilenos carbocíclicos C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>, alquilenos heterocíclicos C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> é alquila C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>, alquilenos carbocíclicos C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>, alquilenos heterocíclicos C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub> ou NRaRb; R<sup>3</sup> é alquila, alquilenos carbocíclicos C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>, alquilenos heterocíclicos -C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>, alquila -OC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>, alquilenos carbocíclicos -OC<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>, alquilenos heterocíclicos -OC<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>; onde qualquer alquila, carbocíclica ou heterocíclica em R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> ou R<sup>3</sup> são opcionalmente substituídos, p é independentemente 1 ou 2; n é 3, 4, 5, ou 6, denota uma ligação dupla opcional; Rq é H quando L for ORz, Rq pode também ser alquila C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>; Ry e Ry' são independentemente alquila C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>; L é N ou CRz; Rz é H ou forma uma ligação dupla com um carbono com asterisco; W é -OH<sub>2</sub>-, -O-, -OC(=O)NH-, -OC(=O)-, -S-, -NH-, -NRA-, -NHS(=O)<sub>2</sub>-, -NHO(=O)NH- ou -NHC(=O)-, -NHC(=S)NH- ou uma ligação; R<sup>8</sup> é um sistema de anel opcionalmente substituído contendo 1 ou 2 anéis carbo ou heterocíclicos saturados ou parcialmente saturados ou insaturados; que apresentam utilidade na inibição de proteases NS-3 serina, tais como as infecções por flavivirus.



## "INIBIDORES MACROCÍCLICOS DO VÍRUS DA HEPATITE C"

A presente invenção se refere a compostos macrocíclicos tendo atividade inibitória sobre a replicação do vírus da hepatite C (HCV). Ela ainda se refere à composições compreendendo esses compostos como ingredientes ativos, bem como a processos para preparo desses compostos e composições.

O vírus da hepatite C é a causa de doença hepática crônica no mundo todo e tem se tornado um foco de pesquisa médica considerável. O HCV é um membro da família *Flaviviridae* de vírus no gênero *hepacivírus* e está intimamente relacionado ao gênero *flavivírus*, o qual inclui uma série de vírus implicados em doença humana, tais como o vírus da dengue e o vírus da febre amarela, à família de pestivírus animal, a qual inclui o vírus da diarréia viral bovina (BVDV). O HCV é um vírus de RNA fita simples, sentido positivo, com um genoma em torno de 9.600 bases. O genoma compreende regiões não traduzidas 5' e 3' as quais adotam estruturas secundárias de RNA e uma rede de leitura aberta central que codifica uma única poliproteína em torno de 3.010-3.030 aminoácidos. A poliproteína codifica dez produtos genéticos os quais são gerados a partir da poliproteína precursora através de uma série orquestrada de clivagens proteolíticas co- e pós-traducionais mediadas por proteases do hospedeiro e virais. As proteínas de estrutura viral incluem a proteína de nucleocapsídeo central e duas glicoproteínas do envelope E1 e E2. As proteínas não estruturais (NS) codificam algumas funções enzimáticas virais essenciais (helicase, polimerase, protease), bem como proteínas de função desconhecida. Replicação do genoma viral

é mediada por uma RNA polimerase RNA-dependente codificada pela proteína não estrutural 5b (NS5B). Além da polimerase, foi mostrado que as funções de helicase e protease viral, ambas codificadas pela proteína bifuncional NS3, são essenciais para replicação de RNA de HCV. Além da protease de serina NS3, o HCV também codifica uma metaloproteinase na região NS2.

Após uma infecção aguda inicial, a maioria dos indivíduos infectados desenvolve hepatite crônica porque o HCV se replica, de preferência, em hepatócitos, mas não é diretamente citopático. Em particular, a falta de uma resposta vigorosa de linfócitos T e a alta propensão do vírus de sofrer mutação parecem promover uma alta taxa de infecção crônica. Hepatite crônica pode progredir para fibrose hepática, levando à cirrose, doença hepática em estágio final e HCC (carcinoma hepatocelular), tornando-a a causa de transplantes de fígado.

Existem 6 principais genótipos de HCV e mais de 50 subtipos, os quais estão diferentemente distribuídos geograficamente. O HCV do tipo 1 é o genótipo predominante na Europa e EU. A heterogeneidade genética extensiva do HCV tem implicações diagnósticas e clínicas importantes, talvez explicando as dificuldades no desenvolvimento de uma vacina e a falta de resposta à terapia.

A transmissão do HCV pode ocorrer através de contato com sangue ou produtos de sangue contaminado, por exemplo, após transfusão de sangue ou uso de droga intravenosa. A introdução de testes diagnósticos usados na seleção de sangue

tem levado a uma tendência decrescente na incidência de HCV pós-transfusão. Contudo, dado a lenta progressão para doença hepática em estágio final, as infecções existentes continuam a representar um problema médico e econômico grave durante  
5 décadas.

As terapias atuais para o HCV são baseadas em interferon-alfa (IFN- $\alpha$ ) (peguilado) em combinação com ribavirina. Essa terapia combinada proporciona uma resposta virológica sustentada em mais de 40% dos pacientes infectados pelos  
10 vírus do genotipo 1 e cerca de 80% daqueles infectados pelos genotipos 2 e 3. Além da eficácia limitada sobre o tipo 1 de HCV, essa terapia combinada tem efeitos colaterais significativos e é pobremente tolerada em muitos pacientes. Os principais efeitos colaterais incluem sintomas semelhantes à influ-  
15 enza, anormalidades hematológicas e sintomas neuropsiquiátricos. Conseqüentemente, há uma necessidade por tratamentos mais eficazes, convenientes e melhor tolerados.

Recentemente, dois inibidores de protease de HCV peptidomiméticos obtiveram atenção como candidatos clínicos,  
20 isto é, BILN-2061 divulgado no WO00/59929 e VX-950 divulgado no WO03/87092. Uma série de inibidores de protease similares também foi divulgada na literatura acadêmica e de patente. Já se torna evidente que a administração sustentada de BILN-2061 ou VX-950 seleciona mutantes de HCV os quais são resistentes  
25 ao respectivo fármaco, os assim denominados mutantes que escapam do fármaco. Esses mutantes que escapam do fármaco têm mutações características no genoma da protease de HCV, notavelmente D168V, D168Y e/ou A165S. conseqüentemente, fármacos

adicionais com diferentes padrões de resistência são requeridos para proporcionar aos pacientes que falham opções de tratamento e terapia combinada com múltiplos fármacos provavelmente será a regra no futuro, mesmo para tratamento de primeira linha.

Experiência com fármacos contra HIV e inibidores de protease de HIV em particular tem enfatizado adicionalmente que farmacocinética sub-ótima e regimes de dosagem complexos resultam rapidamente em falhas de conformidade inadvertidas. Isso, por sua vez, significa que a concentração sérica de 24 horas (concentração mínima no plasma) para os respectivos fármacos em um regime contra o HIV freqüentemente falha abaixo do limiar de  $IC_{90}$  ou  $ED_{90}$  durante grandes partes do dia. Considera-se que um nível sérico de 24 horas de pelo menos a  $IC_{50}$  e, mais realisticamente, a  $IC_{90}$  ou  $ED_{90}$ , é essencial para diminuir o desenvolvimento de mutantes que escapam do fármaco.

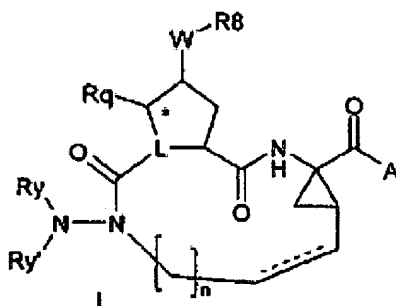
Obtenção da farmacocinética e metabolismo de fármaco necessários para permitir tais níveis séricos proporciona um desafio rigoroso ao design de fármacos. A forte natureza peptidomimética de inibidores de HCV da técnica anterior, com múltiplas ligações peptídicas, impõe obstáculos farmacocinéticos a regimes de dosagem eficazes.

Há uma necessidade por inibidores de HCV os quais podem superar as desvantagens da terapia atual para HCV, tais como efeitos colaterais, eficácia limitada, a emergência de resistência e falhas de conformidade.

A presente invenção se refere a inibidores de re-

plicação de HCV os quais não apenas mostram boa atividade como inibidores de HCV, mas também exibem permeabilidade celular aperfeiçoada, o que também resulta em uma biodisponibilidade intensificada. Isso é contrário à opinião que prevalece atualmente a qual conta com fármacos menos ativos com flexibilidade estrutural decrescente, tais como em anéis macrocíclicos menos flexíveis. Os compostos da presente invenção tendo peso molecular relativamente baixo são fáceis de sintetizar, começando a partir de materiais de iniciação que estão comercialmente disponíveis ou prontamente disponíveis através de procedimentos de síntese conhecidos na técnica.

Um primeiro aspecto da invenção proporciona compostos da fórmula (I):



e N-óxidos, sais, pró-fármacos, ésteres e estereoisômeros dos mesmos,

em que:

A é  $OR^1$ ,  $NHS(=O)_pR^2$ ,  $NHR^3$ ,  $NRaRb$ ,  $C(=O)NHR^3$  ou  $C(=O)NRaRb$  em que:

$R^1$  é hidrogênio,  $C_1$ - $C_6$ alquila,  $C_0$ - $C_3$ alquilenocarbociclila,  $C_0$ - $C_3$ alquilenooeterociclila;

$R^2$  é  $C_1$ - $C_6$ alquila,  $C_0$ - $C_3$ alquilenocarbociclila,  $C_0$ - $C_3$ al-

quilenoterociclila ou NRaRb;

$R^3$  é  $C_1-C_6$ alquila,  $C_0-C_3$ alquilenocarbo-  
ciclila,  $-OC_1-C_6$ alquila,  $-OC_0-C_3$ alquilenocarbo-  
ciclila,  $-OC_0-C_3$ alquilenoterociclila; em que:

5            qualquer alquila, carbociclila ou heterociclila em  
 $R^1$ ,  $R^2$  ou  $R^3$  é opcionalmente substituída por 1 a 3 substituin-  
tes independentemente selecionados do grupo consistindo de ha-  
lo, oxo, ciano, azido, nitro,  $C_1-C_6$ alquila,  $C_0-C_3$ alquilenocarbo-  
ciclila,  $C_0-C_3$ alquilenoterociclila,  $-C(=O)NH_2$ , Y-NRaRb,  
10 Y-O-Rb, Y-C(=O)Rb, Y-(=O)NRaRb, Y-NRaC(=O)Rb, Y-NHSO<sub>p</sub>Rb, Y-  
S(=O)<sub>p</sub>Rb e Y-S(=O)<sub>p</sub>NRaRb, Y-C(=O)ORb, Y-NRaC(=O)ORb;

Y é independentemente uma ligação ou  $C_1-C_3$ alquilenos;

Ra é independentemente H,  $C_1-C_6$ alquila ou  $C_1-C_6$ alcóxi;

Rb é independentemente H,  $C_1-C_6$ alquila,  $C_1-C_6$ alcóxi,  
15  $C_0-C_3$ alquilenocarbo-  
ciclila ou  $C_0-C_3$ alquilenoterociclila;

ou Ra e Rb, junto com o nitrogênio ao qual eles es-  
tão presos, se unem para formar um grupo heterociclila;

p é independentemente 1 ou 2;

n é 3, 4, 5 ou 6;

20 ----- denota uma ligação dupla opcional;

Rq é H ou, quando L é CRz, Rq também pode ser  $C_1-C_6$   
alquila;

Ry e Ry' são independentemente  $C_1-C_6$ alquila;

L é N ou CRz;

25 Rz é H ou forma uma ligação dupla com o carbono com  
asterisco;

W é  $-CH_2-$ ,  $-O-$ ,  $-OC(O)NH-$ ,  $-OC(=O)-$ ,  $-S-$ ,  $-NH-$ ,  $-$   
NRa,  $-NHS(=O)_2-$ ,  $-HC(=O)NH-$  ou  $-NHC(=O)-$ ,  $-NHC(=S)NH-$  ou uma

ligação;

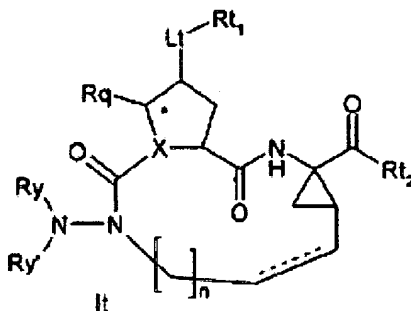
$R^8$  é um sistema de anel contendo 1 ou 2 anéis saturados, parcialmente saturados ou insaturados, cada um dos quais tem 4-7 átomos no anel e cada um dos quais tem 0 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de S, O e N, o sistema de anel sendo opcionalmente espaçado de W por um grupo  $C_1-C_3$  alquilenos; ou  $R^8$  é  $C_1-C_6$  alquila; qualquer um dos grupos  $R^8$  pode ser opcionalmente mono-, di- ou tri-substituído por  $R^9$ , em que:

$R^9$  é independentemente selecionado do grupo consistindo de halo, oxo, ciano, azido, nitro,  $C_1-C_6$  alquila,  $C_0-C_3$  alquilenocarbociclila,  $C_0-C_3$  alquilenooeterociclila,  $-C(=O)NH_2$ ,  $Y-NRaRb$ ,  $Y-O-Rb$ ,  $Y-C(=O)Rb$ ,  $Y-(=O)NRaRb$ ,  $Y-NRaC(=O)Rb$ ,  $Y-NHS(=O)_pRb$ ,  $Y-S(=O)_pRb$ ,  $Y-S(=O)_pNRaRb$ ,  $Y-C(=O)ORb$ ,  $Y-NRaC(=O)ORb$ ;

em que a referida carbociclila ou heterociclila é opcionalmente substituída por um a três substituintes selecionados de  $R^{10}$ , em que:

$R^{10}$  é  $C_1-C_6$  alquila,  $C_3-C_7$  cicloalquila,  $C_1-C_6$  alcóxi, amino, amido, sulfonila,  $(C_1-C_3$  alquil)sulfonila, nitro, hidróxi, mercapto, halo, haloalquila, carboxila.

A invenção ainda considera compostos da fórmula I representados pela fórmula (It):





os pró-fármacos, N-óxidos, sais de adição, aminas quaternárias, complexos de metal e formas estereoquimicamente isoméricas dos mesmos em que:

a linha tracejada representa uma ligação dupla  
5 opcional entre os átomos C7 e C8;

Rt<sup>1</sup> é arila ou um sistema de anel heterocíclico bicíclico de 9 a 12 elementos ou monocíclico de 5 ou 6 elementos em que o referido sistema de anel contém um nitrogênio e opcionalmente um a três heteroátomos adicionais selecionados do grupo consistindo de oxigênio, enxofre e nitrogênio e em que os elementos restantes no anel são átomos de carbono;

em que o referido sistema de anel pode ser opcionalmente substituído sobre qualquer átomo de carbono ou nitrogênio no anel por um, dois, três ou quatro substituintes, cada um independentemente selecionado de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>cicloalquila, arila, Het, -C(=O)NRt<sup>5a</sup>Rt<sup>5b</sup>, -C(=O)Rt<sup>7</sup>, -C(=O)OR<sup>6a</sup> e C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila opcionalmente substituída por C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>cicloalquila, arila, Het, -C(=O)NRt<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, -NRt<sup>5a</sup>Rt<sup>5b</sup>, -C(=O)Rt<sup>7</sup>, -NRt<sup>5a</sup>C(=O)Rt<sup>7</sup>,  
20 -NRt<sup>5a</sup>SO<sub>p</sub>Rt<sup>8</sup>, -SO<sub>p</sub>Rt<sup>8</sup>, -SO<sub>p</sub>NRt<sup>5a</sup>Rt<sup>5b</sup>, -C(O)ORt<sup>6</sup> ou -NRt<sup>5a</sup>C(=O)OR<sup>6a</sup>;

e em que os substituintes sobre qualquer átomo de carbono do anel heterocíclico também podem ser selecionados de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcóxi, hidróxi, halo, polihalo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquiltio, oxo, ciano, nitro, azido, -NRt<sup>5a</sup>Rt<sup>5b</sup>, -NRt<sup>5a</sup>C(=O)Rt<sup>7</sup>, -  
25 NRt<sup>5a</sup>SO<sub>p</sub>Rt<sup>8</sup>, -SO<sub>p</sub>Rt<sup>a</sup>, -SO<sub>p</sub>NRt<sup>5a</sup>Rt<sup>5b</sup>, -C(=O)OH e -NRt<sup>5a</sup>C(=O)ORt<sup>6a</sup>;

Lt é uma ligação direta, -O-, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcanodiíla-, -O-CO-, -O-C(=O)-NRt<sup>5a</sup>- ou -O-C(=O)NRt<sup>5a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcanodiíla-;

X é N, CH ou C trazendo uma ligação dupla no

carbono com asterisco;

Rq é H ou, quando X é C, pode ser C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila;

Ry e Ry' são Ry e Ry' são independentemente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila; ou

5 Ry e Ry', junto com o átomo de N ao qual eles estão presos, formam um anel heterocíclico saturado selecionado de pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilpiperazinila, 4-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilcarbonilpiperazinila ou morfolinila;

10 Rt<sup>2</sup> representa hidrogênio, -ORt<sup>6</sup>, -C(=O)ORt<sup>6</sup>, -C(=O)Rt<sup>7</sup>, -C(=O)NRt<sup>5a</sup>Rt<sup>5b</sup>, -C(=O)NHRt<sup>5c</sup>, -NRt<sup>5a</sup>Rt<sup>5b</sup>, -NHRt<sup>5c</sup>, -NHSO<sub>p</sub>NRt<sup>5a</sup>Rt<sup>5b</sup>, -NRt<sup>5a</sup>SO<sub>p</sub>Rt<sup>8</sup>, ou -B(ORt<sup>6</sup>)<sub>2</sub>;

n é 3, 4 ou 5;

p é 1 ou 2;

15 cada Rt<sup>5a</sup> e Rt<sup>5b</sup> é, independentemente, hidrogênio, C<sub>3-7</sub> cicloalquila, arila, Het, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquila opcionalmente substituída por halo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcóxi, ciano, polihaloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcóxi, C<sub>3-7</sub> cicloalquila, arila ou por Het;

20 Rt<sup>5c</sup> é C<sub>3-7</sub>cicloalquila, arila, Het, -O-C<sub>3-7</sub> cicloalquila, -O-arila, -O-Het, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquila ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcóxi, em que os referidos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquila ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcóxi podem ser, cada um, opcionalmente substituídos por -C(=O)ORt<sup>6</sup>, C<sub>3-7</sub> cicloalquila, arila ou Het;

25 Rt<sup>6</sup> é hidrogênio; C<sub>2-6</sub>alquenila; Het; C<sub>3-7</sub>cicloalquila opcionalmente substituída por C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquila; ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquila opcionalmente substituída por C<sub>3-7</sub>cicloalquila ou Het;

Rt<sup>6a</sup> é C<sub>2-6</sub>alquenila, C<sub>3-7</sub>cicloalquila, Het, ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquila opcionalmente substituída por C<sub>3-7</sub>cicloalquila ou Het;

Rt<sup>7</sup> é hidrogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquila, C<sub>3-7</sub>cicloalquila, ou arila;

Rt<sup>8</sup> é hidrogênio, polihaloC<sub>1-6</sub>alquila, arila, Het, C<sub>3-7</sub>cicloalquila opcionalmente substituída por C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila ou  
 5 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila opcionalmente substituída por C<sub>3-7</sub>cicloalquila, arila ou Het;

arila, como um grupo ou parte de um grupo, é fenila, naftila, indanila, ou 1,2,3,4-tetraidronaftila, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído por um, dois ou  
 10 três substituintes selecionados de halo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquila, polihalo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquila, hidróxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcóxi, polihalo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcóxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxiC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquila, carboxila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilcarbonila, ciano, nitro, amino, mono- ou di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilamino, azido, mercapto, C<sub>3-7</sub> cicloalquila, (ciclopropila), pirrolidinila, piperidinila,  
 15 la, piperazinila, 4-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilpiperazinila, 4-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarbonil-piperazinila e morfolinila; e

Het, como um grupo ou parte de um grupo, é um anel heterocíclico saturado, parcialmente saturado ou completamente insaturado de 5 ou 6 elementos contendo 1 a 4 heteroátomos,  
 20 cada um independentemente selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre, sendo opcionalmente condensado com um anel de benzeno e em que o grupo Het como um todo pode ser opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo de halo,  
 25 lo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquila, polihaloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquila, hidróxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcóxi, polihaloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcóxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcóxiC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquila, carboxila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarbonila, ciano, nitro, amino, mono- ou di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilamino, C<sub>3-7</sub> cicloalquila, (ciclopropila), pirrolidinila, pi-

peridinila, piperazinila, 4-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilpiperazinila, 4-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarbonilpiperazinila e morfolinila.

Será evidente que, na modalidade alternativa da invenção no parágrafo imediatamente acima, Rt<sup>1</sup> corresponde amplamente a R<sup>8</sup>, Rt<sup>2</sup> corresponde amplamente a A, Lt corresponde  
5 amplamente a W, arila é amplamente abrangida por C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> alquil-  
lenocarbociclila, onde C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>alquileno é zero (isto é, uma ligação) e Het é amplamente abrangido por C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>alquilheterociclila, onde C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>alquileno é zero (isto é, uma ligação). As preferên-  
10 cias expressas abaixo para a fórmula (I) se aplicam mesmo aos valores correspondentes na fórmula (It) e referências à fórmula (I) deverão ser construídas como incluindo os compostos correspondentes de fórmula (It).

A invenção ainda se refere a métodos para o preparo dos compostos de fórmula (I), aos pró-fármacos, N-óxidos, sais de adição, aminas quaternárias, complexos de metal e formas estereoquimicamente isoméricas dos mesmos, seus intermediários e ao uso dos intermediários no preparo dos compostos de fórmula (I).  
15

A invenção se refere a compostos de fórmula (I) per se, aos pró-fármacos, N-óxidos, sais de adição, aminas quaternárias, complexos de metal e formas estereoquimicamente isoméricas dos mesmos para uso como um medicamento. A invenção ainda se refere à composições farmacêuticas compreendendo os compostos antes mencionados para administração a um indivíduo sofrendo de infecção pelo HCV. As composições farmacêuticas podem compreender combinações dos compostos antes mencionados com outros agentes anti-HCV.  
20  
25

A invenção também se refere ao uso de um composto de fórmula (I) ou um pró-fármaco, N-óxido, sal de adição, amina quaternária, complexo de metal ou formas estereoquimicamente isoméricas dos mesmos para a fabricação de um medicamento para inibição de replicação do HCV ou a invenção se refere a um método de inibição de replicação de HCV em um animal de sangue quente, o referido método compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I) ou um pró-fármaco, N-óxido, sal de adição, amina quaternária, complexo de metal ou formas estereoquimicamente isoméricas dos mesmos.

Conforme usado no precedente e aqui depois, as seguintes definições se aplicam, a menos que de outro modo observado.

O termo halo é genérico a flúor, cloro, bromo e iodo.

O termo "halo C<sub>1-6</sub>alquila", como um grupo ou parte de um grupo, por exemplo, em halo-C<sub>1-6</sub>alcóxi, é definido com C<sub>1-6</sub>alquila mono- ou polihalo substituída, em particular C<sub>1-6</sub>alquila substituída por até um, dois, três, quatro, cinco, seis ou mais átomos de halo, tais como metila ou etila, com um ou mais átomos de flúor, por exemplo, difluorometila, trifluorometila, trifluoroetila. Preferido é trifluorometila. Também incluídos são grupos perfluoro C<sub>1-6</sub>alquila, os quais são grupos perfluoro C<sub>1-6</sub>alquila, os quais são grupos C<sub>1-6</sub>alquila em que todos os átomos de hidrogênio são substituídos por átomos de flúor, por exemplo, pentafluoroetila. No caso em que mais de um átomo de halogênio está preso a um grupo alquila dentro da

definição de polihalo  $C_{1-6}$ alquila, os átomos de halogênio podem ser os mesmos ou diferentes.

Conforme usado aqui,  $C_{1-4}$ alquila, como um grupo ou parte de um grupo, define radicais hidrocarboneto de cadeia  
 5 reta ou ramificada saturados tendo de 1 a 4 átomos de carbono tais como, por exemplo, metila, etila, 1-propila, 2-propila, 1-butila, 2-butila, 2-metil-1-propila; " $C_{1-6}$ alquila" abrange radicais  $C_{1-6}$ alquila e os homólogos superiores da mesma tendo 5 ou 6 átomos de carbono tais como, por exemplo, 1-pentila,  
 10 2-pentila, 3-pentila, 1-hexila, 2-hexila, 2-metil-1-butila, 2-metil-1-pentila, 2-etil-1-butila, 3-metil-2-pentila e semelhantes. De interesse dentre  $C_{1-6}$ alquila é  $C_{1-4}$ alquila.

O termo " $C_{2-6}$ alquenila", como um grupo ou parte de um grupo, define radicais hidrocarboneto de cadeia reta ou  
 15 ramificada tendo ligações carbono-carbono saturadas e pelo menos uma ligação dupla e tendo de 2 a 6 átomos de carbono tais como, por exemplo, etenila (ou vinila), 1-propenila, 2-propenila (ou alila), 1-butenila, 2-butenila, 3-butenila, 2-metil-2-propenila, 2-pentenila, 3-pentenila, 2-hexenila, 3-hexenila,  
 20 4-hexenila, 2-metil-2-butenila, 2-metil-2-pentenila e semelhantes. De interesse dentre  $C_{2-6}$ alquenila é  $C_{2-4}$ alquenila.

O termo " $C_{2-6}$ alquinila", como um grupo ou parte de um grupo, define radicais hidrocarboneto de cadeia reta ou  
 25 ramificada tendo ligações carbono-carbono saturadas e pelo menos uma ligação tripla e tendo de 2 a 6 átomos de carbono tais como, por exemplo, etinila, 1-propinila, 2-propinila, 1-butinila, 2-butinila, 3-butinila, 2-pentinila, 3-pentinila,

2-hexinila, 3-hexinila e semelhantes. De interesse dentre  $C_{2-6}$  alquinila é  $C_{2-4}$ alquinila.

$C_{3-7}$ cicloalquila é genérico a ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila e cicloeptila.

5  $C_{0-3}$ alquilenos define uma ligação ( $C_0$ ) ou radicais hidrocarboneto bivalentes de cadeia reta e ramificada tendo de 1 a 3 átomos de carbono tais como, por exemplo, metileno, etileno, 1,3-propanodiíla, 1,2-propanodiíla e semelhantes, especialmente metileno.

10  $C_{1-6}$ alcóxi significa  $C_{1-6}$ alquilóxi em que  $C_{1-6}$ alquila é conforme definido acima.

Conforme usado aqui antes, o termo (=O) ou oxo forma uma porção carbonila quando preso a um átomo de carbono, uma porção sulfóxido quando preso a um átomo de enxofre e uma  
15 porção sulfonila quando dois dos referidos termos são presos a um átomo de enxofre. Onde quer que um anel ou sistema de anel é substituído por um grupo oxo, o átomo de carbono ao qual o oxo está ligado é um carbono saturado.

"Amino" , a menos que o contexto sugira de outro  
20 modo, inclui  $NH_2$ ,  $NH$   $C_{1-6}$ alquila ou  $N(C_{1-6}alquila)_2$  em que, nas definições de amino, cada um dos grupos  $C_{1-6}$ alquila é, especialmente,  $C_{1-3}$ alquila ou aminas cíclicas saturadas, tais como pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4- $C_{1-6}$  alquilpiperazinila, tal como 4-metilpiperazinila, 4- $C_{1-6}$  alquilcarbonil-  
25 piperazinila e morfolinila.

"Amido" inclui  $C(=O)NH_2$  e alquilamido, tal como  $C(=O)NHC_{1-6}alquila$ ,  $C(=O)N(C_{1-6}alquila)_2$ , especialmente  $C(=O)NHC_{1-6}alquila$ ,  $C(-O)N(C_{1-6}alquila)_2$  ou  $-NH(CO)C_{1-6}alquila$ , por

exemplo,  $\text{-NHC(O)CHC(CH}_3)_3$ , incluindo  $\text{-NH(C=O)C}_1\text{-C}_3\text{alquila}$ .

" $\text{C}_0\text{-C}_3\text{alquilenoarila}$ ", conforme aplicado aqui, se destina a incluir uma porção arila, tal como fenila, naftila ou fenila fundida a uma  $\text{C}_3\text{-C}_7\text{cicloalquila}$  (por exemplo, indani-  
 5 la), arila a qual é diretamente ligada (isto é,  $\text{C}_0$ ) ou através de um grupo metila, etila ou propila intermediário, conforme definido para  $\text{C}_1\text{-C}_3\text{alquilenos}$  acima. A menos que de outro modo indicado, a arila e/ou sua porção cicloalquila fundida é op-  
 cionalmente substituída por 1-3 substituintes selecionados de  
 10 halo, hidróxi, nitro, ciano, carbóxi,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquila}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alcóxi}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alcóxiC}_1\text{-C}_6\text{alquila}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alcanoíla}$ , amino, azido, oxo, mercap-  
 to, nitro,  $\text{C}_0\text{-C}_6\text{alquilcarbociclila}$ ,  $\text{C}_0\text{-C}_6\text{alquilheterociclila}$ , sendo compreendido que as porções heterocíclica e carbocíclica no substituinte  $\text{C}_0\text{-C}_3\text{alquilcarbociclila}$  ou  $\text{C}_0\text{-C}_3\text{alquilheteroci}$ -  
 15 clila podem, em si, ser substituídas conforme proporcionado aqui mas, tipicamente, não por outra  $\text{C}_0\text{-C}_3\text{alquilcarbociclila}$  ou  $\text{C}_0\text{-C}_3\text{alquilheterociclila}$ . "Arila" tem o significado correspon-  
 dente, isto é, onde a ligação de  $\text{C}_0\text{-C}_3\text{alquila}$  está ausente.

" $\text{C}_0\text{-C}_3\text{alquilenoc}_3\text{-C}_7\text{cicloalquila}$ ", conforme aplicado  
 20 aqui, se destina a incluir um grupo  $\text{C}_3\text{-C}_7\text{cicloalquila}$ , tal como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila ou ciclo-  
 eptila, cicloalquila a qual é diretamente ligada (isto é,  $\text{C}_0\text{alquila}$ ) ou através de um grupo metila, etila, propila ou isopropila intermediário, conforme definido para  $\text{C}_0\text{-C}_3\text{alquilenos}$   
 25 acima. O grupo cicloalquila pode conter uma ligação insatura-  
 da. A menos que de outro modo indicado, a porção cicloalquila é opcionalmente substituída por 1-3 substituintes selecionados de halo, hidróxi, nitro, ciano, carbóxi,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquila}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{al-$



cóxi, C<sub>1-6</sub>alcóxiC<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>1-6</sub>alcanoíla, amino, azido, oxo, mercapto, nitro C<sub>0-6</sub>alquilcarbociclila, C<sub>0-6</sub> alquilheterociclila, sendo compreendido que as porções heterocíclica e carbocíclica no substituinte C<sub>0-3</sub>alquilcarbociclila ou C<sub>0-3</sub> alquilheterociclila podem, em si, ser substituídas conforme proporcionado aqui mas, tipicamente, não por uma outra C<sub>0-3</sub> alquilcarbociclila ou C<sub>0-3</sub>alquilheterociclila.

"C<sub>0-3</sub>alquilcarbociclila", conforme aplicado aqui, se destina a incluir C<sub>0-3</sub> alquilarila e C<sub>0-3</sub>alquilC<sub>3-7</sub> cicloalquila. A menos que de outro modo indicado, o grupo arila ou cicloalquila é opcionalmente substituído por 1-3 substituintes selecionados de halo, hidróxi, nitro, ciano, carbóxi, C<sub>1-6</sub> alquila, C<sub>1-6</sub>alcóxi, C<sub>1-6</sub>alcóxiC<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>1-6</sub>alcanoíla, amino, azido, oxo, mercapto, nitro, C<sub>0-3</sub>alquilcarbociclila e/ou C<sub>0-3</sub> alquilheterociclila, sendo compreendido que as porções heterocíclica e carbocíclica nos substituintes C<sub>0-3</sub> alquilcarbociclila ou C<sub>0-3</sub>alquilheterociclila podem, em si, ser substituídas conforme proporcionado aqui mas, tipicamente, não por uma outra C<sub>0-3</sub>alquilcarbociclila ou C<sub>0-3</sub>alquilheterociclila.

"Carbociclila" tem o significado correspondente, isto é, onde a ligação de C<sub>0-3</sub>alquila está ausente.

"C<sub>0-3</sub>alquileneterociclila", conforme aplicado aqui, se destina a incluir um anel contendo heteroátomo monocíclico, saturado ou insaturado, tal como piperidinila, morfolinila, piperazinila, pirazolila, imidazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazinolila, isotiazinolila, tiazolila, oxadiazolila, 1,2,3-triazolila, 1,2,4-triazolila, tetrazolila, furanila, tienila, piridila, pirimidila, piridazinila ou qualquer um de

tais grupos fundidos a um anel de fenila, tal como quinolini-  
 la, benzimidazolila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzoti-  
 azinolila, benzisotiazinolila, benzotiazolila, benzoxadiazolila,  
 benzo-1,2,3-triazolila, benzo-1,2,4-triazolila, benzo-  
 5 tetrazolila, benzofuranila, benzotienila, benzopiridila, benzopirimidila,  
 benzopiridazinila, benzopirazolila, etc, anel o qual é ligado diretamente (isto é,  $C_0$ ) ou através de um grupo metila, etila, propila ou isopropila intermediário, conforme definido para  $C_1$ - $C_3$ alquileno acima. Qualquer um de tais anéis  
 10 não saturados tendo um caráter aromático pode ser referido aqui como heteroarila. A menos que de outro modo indicado, o hetero anel e/ou sua porção fenila fundida é opcionalmente substituída por 1-3 substituintes selecionados de halo, hidróxi, nitro, ciano, carbóxi,  $C_1$ - $C_6$ alquila,  $C_1$ - $C_6$ alcóxi,  $C_1$ - $C_6$ alcóxi $C_1$ - $C_6$ alquila,  $C_1$ - $C_6$ alcanoíla, amino, azido, oxo, mercapto, ni-  
 15 tro,  $C_0$ - $C_3$ alquilcarbociclila,  $C_0$ - $C_3$ alquilheterociclila. "Heterociclila" e "Heteroarila" têm o significado correspondente, isto é, onde a ligação de  $C_0$ - $C_3$ alquila está ausente.

Tipicamente, porções heterociclila e carbociclila  
 20 dentro do escopo das definições acima são, assim, um anel macrocíclico com 5 ou especialmente 6 átomos de carbono ou uma estrutura de anel bicíclico compreendendo um anel de 6 elementos fundido a um anel de 4, 5 ou 6 elementos.

Típicos de tais grupos incluem  $C_3$ - $C_8$ cicloalquila, fe-  
 25 nila, benzila, tetraidronaftila, indenila, indanila, heterociclila tal como azepanila, azocanila, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, tiomorfolinila, piperazinila, indolínila, piranila, tetraidropiranila, tetraidrotiopiranila, tiopi-

ranila, furanila, tetraidrofuranila, tienila, pirrolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, imidazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, tetrazolila, pirazolila, indolila, benzofuranila, benzotienila, benzimidazolila, benzotiazolila, benzoxazolila, benzisoxazolila, quinolinila, tetraidroquinolinila, isoquinolinila, tetraidroisoquinolinila, quinazonila, tetraidroquinazolinila e quinoxalinila, qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído conforme definido aqui.

10 A porção heterociclo saturada, assim, inclui radicais tais como pirrolinila, pirrolidinila, pirazolinila, pirazolidinila, piperidinila, morfolinila, tiomorfolinila, piranila, tiopiranila, piperazinila, indolinila, azetidina, tetraidropiranila, tetraidrotiopiranila, tetraidrofuranila, hexaidropirimidinila, hexaidropiridazinila, 1,4,5,6-tetraidropirimidinilamina, diidro-oxazolila, 1,2-tiazinanil-1,1-dióxido, 1,2,6-tiadiazinanil-1,1-dióxido, isotiazolidinil-1,1-dióxido e imidazolidinil-2,4-diona, enquanto que o heterociclo insaturado inclui radicais com um caráter aromático, tais como  
20 furanila, tienila, pirrolila, oxazolila, tiazolila, imidazolila, pirazolila, isoxazolila, isotiazolila, oxadiazolila, triazolila, tetrazolila, tiadiazolila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, indolizina, indolila, isoindolila. Em cada caso, o heterociclo pode ser condensado com  
25 um anel de fenila para formar um sistema de anel bicíclico.

O radical Het é um heterociclo conforme especificado na presente especificação e reivindicações. Exemplos de Het compreendem, por exemplo, pirrolidinila, piperidinila,

morfolinila, tiomorfolinila, piperazinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazinolila, isotiazinolila, tiazolila, isotiazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, triazolila (incluindo 1,2,3-triazolila, 1,2,4-triazolila),  
 5 tetrazolila, furanila, tienila, piridila, pirimidila, piridazinila, triazinila ou qualquer um de tais heterociclos condensados com um anel de benzeno, tais como indolila, indazolila (em particular 1H-indazolila), indolinila, quinolinila, tetraidroquinolinila (em particular 1,2,3,4-tetraidroquinolinila),  
 10 nila), isoquinolinila, tetraidroisoquinolinila (em particular 1,2,3,4-tetraidroisoquinolinila), quinazolinila, quinoxalínila, cinolinila, ftalazinila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzotiazinolila, benzisotiazinolila, benzotiazolila, benzoxadiazolila, benzotiadiazolila, benzo-1,2,3-  
 15 triazolila, benzo-1,2,4-triazolila, benzotetrazolila, benzofuranila, benzotienila, benzopirazolila e semelhantes. De interesse dentre os radicais Het são aqueles os quais são não-saturados, em particular aqueles tendo um caráter aromático. De interesse adicional são aqueles radicais Het os quais são  
 20 monocíclicos.

Cada um dos radicais Het ou R<sup>8</sup> mencionado nesse e no parágrafo a seguir pode ser opcionalmente substituído pelo número e tipo de substituintes mencionados nas definições dos compostos de fórmula (I) ou qualquer um dos subgrupos de com-  
 25 postos de fórmula (I). Alguns dos radicais Het ou R<sup>8</sup> mencionados nesse e no parágrafo seguinte pode ser substituído por um, dois ou três substituintes hidróxi. Tais anéis hidróxi-substituídos podem ocorrer como suas formas tautoméricas tra-

zendo grupos ceto. Por exemplo, uma porção 3-hidróxipiridazina pode ocorrer em sua forma tautomérica 1*H*-piridazin-3-ona. Alguns exemplos de radicais Het ou R<sup>1</sup> ceto-substituídos são 1,3- diidro-benzimidazol-2-ona, 1,3- diidro-indol-2-ona, 5 1*H*-indola-2,3-diona, 1*H*-benzo [d]isoxazola, 1*H*-benzo[d] isotiazola, 1*H*-quinolin-2-ona, 1*H*-quinolin-4-ona, 1*H*-quinazolin-4-ona, 9*H*-carbazola e 1*H*-quinazolin-2-ona.

R<sup>8</sup> pode ser um sistema de anel heterocíclico monocíclico de 5 ou 6 elementos ou bicíclico de 9 a 12 elementos 10 saturado, parcialmente saturado ou completamente insaturado conforme especificado na presente especificação e reivindicações. Exemplos do referido sistema de anel monocíclico ou bicíclico compreendem, por exemplo, qualquer um dos anéis mencionados no parágrafo anterior como exemplos do radical 15 Het e adicionalmente qualquer um dos heterociclos monocíclicos mencionados no parágrafo anterior condensado com piridila ou pirimidinila tal como, por exemplo, pirrolopiridina (em particular 1*H*-pirrolo[2,3]-6]piridina, 1*H*-pirrolo[2,3-b] piridina, naftiridina (em particular 1,8-naftiridina), imidazopiridina (em particular 1*H*-imidazo[4,5-b]piridina, 1*H*-imidazo[4,5-b]piridina, piridopirimidina, purina (em particular 7*H*-purina) e semelhantes. 20

Deverá ser observado que as posições de radical sobre qualquer porção molecular usada nas definições pode estar 25 em qualquer lugar sobre tal porção, na medida em que ela seja quimicamente estável.

Radicais usados nas definições das variáveis incluem em todos os possíveis isômeros, a menos que de outro modo in-

dicado. Por exemplo, piridila inclui 2-piridila, 3-piridila e 4-piridila; pentila inclui 1-pentila, 2-pentila e 3-pentila.

Quando qualquer variável ocorre mais de uma vez em qualquer constituinte, cada definição é independente.

5           Onde quer que usado aqui, o termo "compostos de fórmula (I)" ou "os presentes compostos" ou termos similares se destina a incluir os compostos de fórmula (I), seus pró-fármacos, N-óxidos, sais de adição, aminas quaternárias, complexos de metal e formas estereoquimicamente isoméricas. Um  
10 modalidade compreende os compostos de fórmula (I) ou qualquer subgrupo de compostos de fórmula (I) especificado aqui, bem como os N-óxidos, sais, bem como as possíveis formas estereoisoméricas dos mesmos. Outra modalidade compreende os compostos de fórmula (I) ou qualquer subgrupo de compostos de  
15 fórmula (I) especificado aqui, bem como os sais e as possíveis formas estereoisoméricas dos mesmos.

Os compostos de fórmula (I) têm vários centros de quiralidade e existem como formas estereoquimicamente isoméricas. O termo "formas estereoquimicamente isoméricas",  
20 forme usado aqui, define todos os possíveis compostos feitos dos mesmos átomos ligados pela mesma sequência de ligações, mas tendo diferentes estruturas tridimensionais as quais não são permutáveis, as quais os compostos da fórmula (I) podem possuir.

25           Com referência aos casos onde (R) ou (S) é usado para designar a configuração absoluta de um átomo quiral dentro de um substituinte, a designação é feita levando-se em conta o composto todo e não o substituinte isoladamente.

A menos que de outro modo mencionado ou indicado, a designação química de um composto abrange a mistura de todas as possíveis formas estereoquimicamente isoméricas as quais o referido composto pode possuir. A referida mistura  
5 pode conter todos os diastereômeros e/ou enantiômeros da estrutura molecular básica do referido composto. Todas as formas estereoquimicamente isoméricas dos compostos da presente invenção na forma pura ou misturada umas com as outras se destinam a ser abrangidas dentro do escopo da presente in-  
10 venção.

Formas estereoisoméricas puras dos compostos e intermediários conforme mencionado aqui são definidas como isômeros substancialmente isentos de outras formas enantioméricas ou diastereoméricas da mesma estrutura molecular básica dos referidos compostos ou intermediários. Em particular,  
15 o termo "estereoisomericamente puro" se refere a compostos ou intermediários tendo um excesso estereoisomérico de pelo menos 80% (isto é, mínimo de 90% de um isômero e máximo de 10% dos outros possíveis isômeros) até um excesso estereoisomérico de 100% (isto é, 100% de um isômero e nada do ou-  
20 tro), mais em particular compostos ou intermediários tendo um excesso estereoisomérico de 90% até 100%, ainda mais em particular tendo um excesso estereoisomérico de 94% até 100% e, mais em particular, tendo um excesso estereoisomérico de  
25 97% até 100%. Os termos "enantiomericamente puro" e "diastereomericamente puro" deverão ser compreendidos de uma forma similar, mas tendo relação ao excesso enantiomérico e ao excesso diastereomérico da mistura em questão.

Formas estereoisoméricas puras dos compostos e intermediários da presente invenção podem ser obtidas aplicando-se procedimentos conhecidos na técnica. Por exemplo, enantiômeros podem ser separados uns dos outros através da  
5 cristalização seletiva de seus sais diastereoméricos com ácidos ou bases opticamente ativas. Exemplos dos mesmos são ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoiltartárico e ácido cânfor-sulfônico. Alternativamente, enantiômeros podem ser separados através de técnicas cromatográficas usando fases estacionárias quirais. As referidas formas  
10 estereoquimicamente isoméricas puras também podem ser derivadas das formas estereoquimicamente isoméricas puras correspondentes dos materiais de iniciação apropriados, contanto que a reação ocorra estereo-especificamente. De preferência, se um estereoisômero específico é desejado, o referido composto será sintetizado através de métodos de preparo estereo-específicos. Esses métodos empregarão, vantajosamente,  
15 materiais de iniciação enantiomericamente puros.

Os racematos diastereoméricos dos compostos da  
20 fórmula (I) podem ser obtidos separadamente através de métodos convencionais. Métodos de separação física apropriados que podem vantajosamente ser empregados são, por exemplo, cristalização seletiva e cromatografia, por exemplo, cromatografia em coluna.

25 Para alguns dos compostos de fórmula (I), seus pró-fármacos, N-óxidos, sais, solvatos, aminas quaternárias ou complexos de metal e os intermediários usados no preparo dos mesmos, a configuração estereoquímica absoluta não foi



experimentalmente determinada. Aqueles habilitados na técnica são capazes de determinar a configuração absoluta de tais compostos usando métodos conhecidos na técnica tais como, por exemplo, difração de raios X.

5           A presente invenção também se destina a incluir todos os isótopos de átomos que ocorrem sobre os presentes compostos. Isótopos incluem aqueles átomos tendo o mesmo número atômico, mas diferentes números de massa. À guisa de exemplo geral e sem limitação, isótopos de hidrogênio incluem  
10 em trítio e deutério. Isótopos de carbono incluem C-13 e C-14.

          O termo "pró-fármaco", conforme usado por todo esse texto, significa os derivados farmacologicamente aceitáveis tais como ésteres, amidas e fosfatos, de modo que o  
15 produto da biotransformação *in vivo* resultante do derivado é o fármaco ativo, conforme definido nos compostos de fórmula (I). A referência por Goodman e Gilman (The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8ª ed, McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, "Biotransformation of Drugs", páginas 13-15) que descreve pró-  
20 fármacos de modo geral é aqui incorporada. Pró-fármacos têm, de preferência, excelente solubilidade aquosa, biodisponibilidade aumentada e são prontamente metabolizados aos inibidores ativos *in vivo*. Pró-fármacos de um composto da presente invenção podem ser preparados através de modificação de gru-  
25 pos funcionais presentes no composto de uma forma tal que as modificações são clivadas, quer através de manipulação de rotina ou *in vivo*, ao composto precursor.

          Preferidos são pró-fármacos de éster farmaceutica-

mente aceitáveis que são hidrolisáveis *in vivo* e são derivados daqueles compostos de fórmula (I) tendo um grupo hidróxi ou carboxila. Um éster hidrolisável *in vivo* é um éster o qual é hidrolisado no corpo humano ou de um animal para pro-  
 5 duzir o ácido ou álcool precursor. Ésteres farmacêuticamente aceitáveis adequados para carbóxi incluem C<sub>1-6</sub>alcóximetil ésteres, por exemplo, metóximetil, C<sub>1-6</sub> alcanoilóxi metil ésteres, por exemplo, pivaloilóximetil, ftalidil ésteres, C<sub>3-8</sub> cicloalcóxicarbonilóxi C<sub>1-6</sub> alquil ésteres, por exemplo, 1-  
 10 cicloexilcarbonilóxi etil; 1,3- dioxolen-2- onilmetil ésteres, por exemplo, 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetil; e C<sub>1-6</sub> alcóxicarbonilóxi etil ésteres, por exemplo, 1-metóxicarbonilóxi etil, os quais podem ser formados em qualquer grupo carbóxi nos compostos da presente invenção.

15 Um éster hidrolisável *in vivo* de um composto da fórmula (I) contendo um grupo hidróxi inclui ésteres inorgânicos, tais como ésteres de fosfato e  $\alpha$ -acilóxialquil éteres e compostos relacionados os quais, como um resultado da hidrólise *in vivo* do éster, se decompõem para proporcionar o  
 20 grupo hidróxi precursor. Exemplos de  $\alpha$ -acilóxialquil éteres incluem acetóximetóxi e 2,2-dimetilpropionilóxi-metóxi. Uma seleção de grupos de formação de éster hidrolisável *in vivo* para hidróxi incluem alcanoíla, benzoíla, fenilacetila e benzoíla e fenilacetila substituídas, alcóxicarbonila (para pro-  
 25 porciona ésteres de alquil carbonato), dialquilcarbamoíla e N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoíla (para proporcionar carbamatos), dialquilaminoacetila e carbóxiacetila. Exemplos de substituintes sobre benzoíla incluem morfolino e piperazi-

no ligados a partir de um átomo de nitrogênio no anel via um grupo metileno à posição 3 ou 4 do anel de benzoíla.

Para uso terapêutico, sais dos compostos de fórmula (I) são aqueles em que o contra-íon é farmacêuticamente aceitável. Contudo, sais de ácidos e bases os quais são não-farmacêuticamente aceitáveis também podem encontrar uso, por exemplo, no preparo ou purificação de um composto farmacêuticamente aceitável. Todos os sais, quer farmacêuticamente aceitáveis ou não, são incluídos dentro do âmbito da presente invenção.

Os sais de adição de ácido e base farmacêuticamente aceitáveis, conforme mencionado aqui acima, se destinam a compreender as formas de sal de adição de ácido e base não tóxicas terapêuticamente ativas as quais os compostos de fórmula (I) são capazes de formar. Os sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis podem, convenientemente, ser obtidos através de tratamento da forma de base com tal ácido apropriado. Ácidos apropriados compreendem, por exemplo, ácidos inorgânicos, tais como ácidos hidro-hálicos, por exemplo, ácido clorídrico ou hidrobromico, ácidos sulfúrico, nítrico, fosfórico e semelhantes; ou ácidos orgânicos tais como, por exemplo, ácidos acético, propanóico, hidróxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (isto é, etanodióico), malônico, succínico (isto é, ácido butanodióico), maleico, fumárico, málico (isto é, ácido hidróxibutanodióico), tartárico, cítrico, metano-sulfônico, etano-sulfônico, benzeno-sulfônico, p-tolueno-sulfônico, ciclâmico, salicílico, p-amino-salicílico, pamóico e ácidos semelhantes.

Inversamente, as referidas formas de sal podem ser convertidas, através de tratamento com uma base apropriada, à forma de base livre.

Os compostos de fórmula (I) contendo um próton ácido também podem ser convertidos em suas formas de sal de adição de amina ou metal não tóxicas através de tratamento com bases orgânicas e inorgânicas apropriadas. Formas de sal de base apropriadas compreendem, por exemplo, os sais de amônio, os sais de metal alcalino e alcalino terroso, por exemplo, os sais de lítio, sódio, potássio, magnésio, cálcio e semelhantes, sais com bases orgânicas, por exemplo, os sais de benztina, N-metil-D-glucamina, hidrabamina e sais com aminoácidos tais como, por exemplo, arginina, lisina e semelhantes.

O termo sal de adição, conforme usado aqui acima, também compreende os solvatos os quais os compostos de fórmula (I), bem como os sais dos mesmos, são capazes de formar. Tais solvatos são, por exemplo, hidratos, alcoolatos e semelhantes.

O termo "amina quaternária", conforme usado aqui antes, define os sais de amônio quaternário os quais os compostos de fórmula (I) são capazes de formar através de reação entre um nitrogênio básico de um composto de fórmula (I) e um agente de quaternização apropriado tal como, por exemplo, um haleto de alquil, haleto de arila ou haleto de arilalquila opcionalmente substituído, por exemplo, iodeto de metila ou iodeto de benzila. Outros reagentes com bons grupos de condução também podem ser usados, tais como alquil trifluorometano-sulfonatos, alquil metano-sulfonatos e alquil p-tolueno-

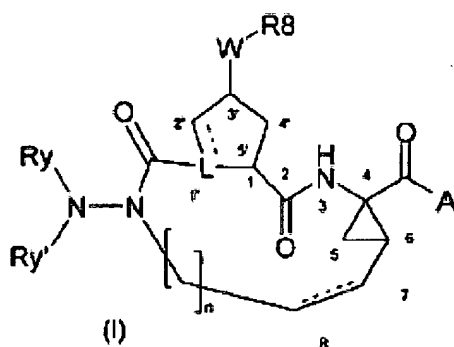
sulfonatos. Uma amina quaternária tem um nitrogênio positivamente carregado. Contra-íons farmacêuticamente aceitáveis incluem cloro, bromo, iodo, trifluoroacetato e acetato. O contra-íon de escolha pode ser introduzido usando resinas de  
5 troca de íons.

As formas de N-óxido dos presentes compostos se destinam a compreender os compostos de fórmula (I) em que um ou vários átomos de nitrogênio são oxidados ao assim denominado N-óxido.

10 Será apreciado que os compostos de fórmula (I) podem ter propriedades de ligação a metal, quelação, formação de complexo e, portanto, podem existir como complexos de metal ou quelatos de metal. Tais derivados metalados dos compostos de fórmula (I) se destinam a ser incluídos dentro do  
15 escopo da presente invenção.

Alguns dos compostos de fórmula (I) também podem existir em sua forma tautomérica. Tais formas, embora não explicitamente indicadas nas fórmulas acima, se destinam a ser incluídas dentro do escopo da presente invenção.

20 Conforme mencionado acima, os compostos de fórmula (I) têm vários centros assimétricos. De forma a se referir mais eficazmente a cada um desses centros assimétricos, o sistema de numeração conforme indicado na fórmula estrutural a seguir será usado.

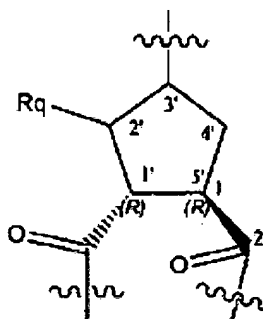


Centros assimétricos estão presentes nas posições 1, 4 e 6 do macrociclo, bem como no átomo de carbono 3' no anel com 5 elementos, átomo de carbono 2' quando o substituinte Rq é C<sub>1-6</sub>alquila e no átomo de carbono 1' quando L é CH.

5 Cada um desses centros assimétricos pode ocorrer na configuração R ou S.

A estereoquímica na posição 1 corresponde, de preferência, àquela da configuração de um L-aminoácido, isto é, aquela de L-prolina.

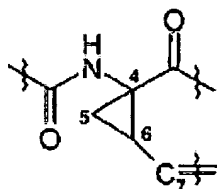
10 Quando L é CH, as 2 carbonilas trazidas pelo anel de ciclopentano são, de preferência, trans, conforme representado abaixo.



A estereoquímica na posição 1 corresponde, de preferência, àquela da configuração de um L-aminoácido, isto é,

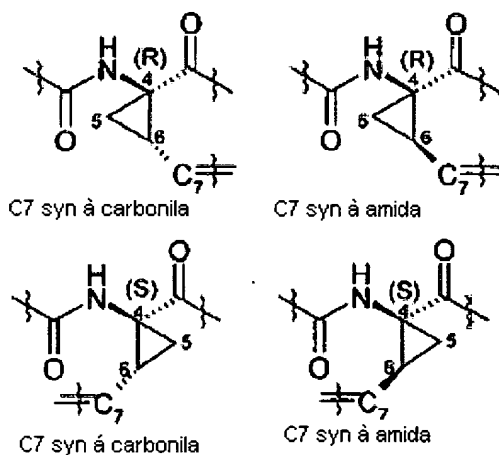
15 aquela de L-prolina.

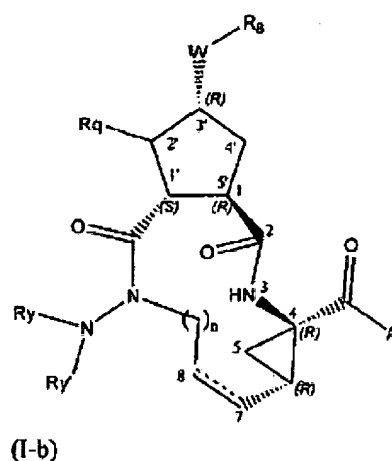
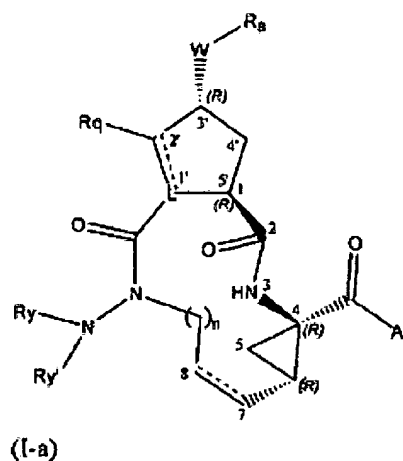
A estrutura de fórmula (I) inclui um grupo ciclopropila, conforme representado no fragmento P1 abaixo:



em que C7 representa o carbono na posição 7 e os carbonos nas posições 4 e 6 são átomos de carbono assimétricos do anel de ciclopropano.

Não obstante outros possíveis centros assimétricos em outros segmentos dos compostos da invenção, a presença de dois desses centros assimétricos significa que os compostos podem existir como misturas de diastereômeros, tais como os diastereômeros de compostos de fórmula (I) em que o carbono na posição 7 é configurado syn à carbonila ou syn à amida, conforme mostrado abaixo.





A estrutura de fórmula (I) pode incluir também um resíduo de prolina (quando L é N). Preferidos são compostos de fórmula (I) em que o substituinte na posição 1 (ou 5') e o substituinte -W-R (na posição 3') estão em uma configuração trans. De interesse particular são os compostos de fórmula (I) em que a posição 1 tem a configuração correspondendo à L-prolina e o substituinte -W-R está em uma configuração trans com relação à posição 1. De preferência, os compostos de fórmula (I) têm a estereoquímica conforme indicado nas estruturas de fórmulas (I-a) e (I-b) abaixo:

Uma modalidade da presente invenção se refere a compostos de fórmula (I) ou de fórmula (I-a) ou de qualquer subgrupo de compostos de fórmula (I) em que uma ou mais das seguintes condições se aplicam:

- (a) Rq é hidrogênio;
- (b) L é nitrogênio;
- (c) Uma ligação dupla está presente entre os átomos de carbono 7 e 8.
- (d) n é 3 ou 4.

Uma modalidade da presente invenção se refere a



compostos de fórmula (I) ou de fórmulas (I-a), (I-b) ou de qualquer subgrupo de compostos de fórmula (I) em que uma ou mais das seguintes condições se aplicam:

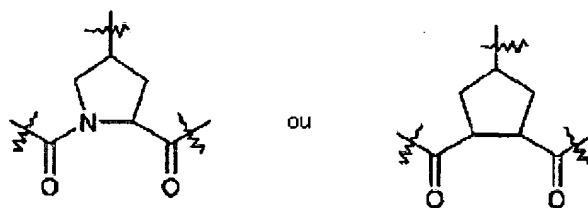
- (a) Rq é hidrogênio;
- 5       (b) X é CH;
- (c) uma ligação dupla está presente entre os átomos de carbono 7 e 8;
- (d) n é 3 ou 4.

Uma modalidade da presente invenção se refere a  
10 compostos de fórmula (I) ou de fórmulas (I-a), (I-b) ou de qualquer subgrupo de compostos de fórmula (I) em que uma ou mais das seguintes condições se aplicam:

- (a) Rq é metila;
- (b) X é C e traz uma ligação dupla no carbono com  
15 asterisco;
- (c) uma ligação dupla está presente nos átomos de carbono 7 e 8;
- (d) n é 3 ou 4.

Uma modalidade da presente invenção inclui compostos  
20 de fórmula (I) em que A é  $\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^2$ , em particular em que  $\text{R}^2$  é  $\text{C}_{1-6}$ alquila opcionalmente substituída por  $\text{C}_3\text{-C}_7$ cicloalquila,  $\text{C}_3\text{-C}_7$ cicloalquila opcionalmente substituída por  $\text{C}_{1-6}$ alquila, por exemplo,  $\text{R}^2$  pode ser 1-metilciclopropila.

25       Uma modalidade da presente invenção, assim, proporciona compostos compreendendo a estrutura parcial:



Deve ser compreendido que os subgrupos definidos acima de compostos de fórmulas (I-a) e (I-b), bem como qualquer outro subgrupo definido aqui, se destinam também a compreender quaisquer pró-fármacos, N-óxidos, sais de adição, 5 aminas quaternárias, complexos de metal e formas estereoquimicamente isoméricas de tais compostos.

Quando n é 2, a porção  $-CH_2-$  abrangida por "n" corresponde a uma etanodiíla nos compostos de fórmula (I) ou em qualquer subgrupo de compostos de fórmula (I). Quando n é 10 3, a porção  $-CH_2-$  abrangida por "n" corresponde a uma propanodiíla nos compostos de fórmula (I) ou em qualquer subgrupo de compostos de fórmula (I). Quando n é 4, a porção  $-CH_2-$  abrangida por "n" corresponde a uma butanodiíla nos compostos de fórmula (I) ou em qualquer subgrupo de compostos de fórmula (I). Quando n é 5, a porção  $-CH_2-$  abrangida por "n" 15 corresponde a uma pentanodiíla nos compostos da fórmula (I) ou em qualquer subgrupo de compostos de fórmula (I). Quando n é 6, a porção  $-CH_2-$  abrangida por "n" corresponde a uma hexanodiíla nos compostos de fórmula (I) ou em qualquer sub- 20 grupo de compostos de fórmula (I). Subgrupos particulares dos compostos de fórmula (I) são aqueles compostos em que n é 4 ou 5.

Outros subgrupos dos compostos de fórmula (I) são aqueles compostos de fórmula (I) ou qualquer subgrupo de

compostos de fórmula (I) especificado aqui em que  $R^8$  é fenila, naftila, piridila, piridazinila, triazolila, tetrazolila, quinolinila, isoquinolinila, quinazolinila, pirimidinila, [1,8]naftiridinila, indolinila, 1,2,3,4-tetraidro quinolina, 1,2,3,4-tetraidro isoquinolina; todos opcionalmente substituídos por um, dois ou três substituintes selecionados de  $R^9$  nas definições dos compostos de fórmula (I), especialmente qualquer um dos grupos  $R^8$  os quais são opcionalmente mono, di, ou tri substituídos por metila, etila, isopropila, (terc-butila, metóxi, trifluorometila, trifluorometóxi, fluoro, cloro, bromo,  $-N R t^{5a} R^{5b}$ ,  $-C(=O) N R t^{5a} R t^{5b}$ , fenila, metóxi-fenila, cianofenila, halofenila, piridila,  $C_{1-4}$  alquilpiridila, pirimidinila, morfolinila, piperazinila,  $C_{1-4}$  alquilpiperazinila, pirrolidinila, pirazolila,  $C_{1-4}$  alquil-pirazolila, tiazolila,  $C_{1-4}$  alquiltiazolila, ciclopropiltiazolila ou mono ou di $C_{1-4}$  alquil-aminotiazolila, onde  $R t^{5a}$  e  $R t^{5b}$  são, independentemente, hidrogênio,  $C_{3-7}$  cicloalquila, arila, heterociclica,  $C_{1-6}$  alquila opcionalmente substituída por halo,  $C_{1-6}$  alcóxi, ciano, halo  $C_{1-6}$  alcóxi,  $C_{3-7}$  cicloalquila, arila ou por heterociclica.

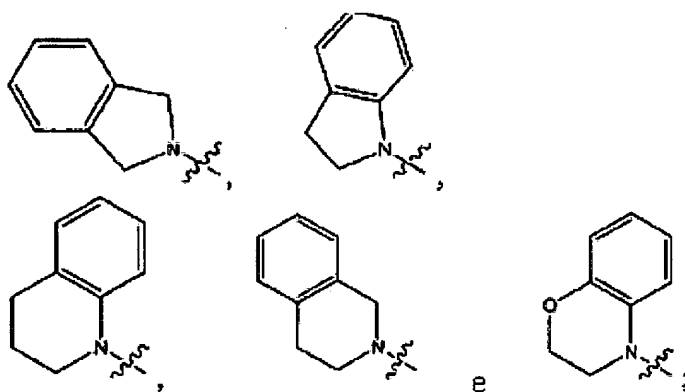
Outros subgrupos dos compostos de fórmula (I) são aqueles compostos de fórmula (I) ou qualquer subgrupo de compostos de fórmula (I) especificado aqui em que:

(a)  $R^8$  é fenila, naftila (em particular naft-1-ila ou naft-2-ila), quinolinila (em particular quinolin-4-ila), isoquinolinila (em particular isoquinolin-1-ila), quinazolinila (em particular quinazolin-4-ila), piridila (em particular 3-piridila), pirimidinila (em particular pirimidin-4-

ila), piridazinila (em particular piridazin-3-ila e piridazin-2-ila), [1,8]naftiridinila (em particular [1,8] naftiridin-4-ila);

(b)  $R^8$  é triazolila (em particular triazol-1-ila, triazol-2-ila), tetrazolila (em particular tetrazol-1-ila, tetrazol-2-ila), 6-oxo-piridazin-1-ila, pirazolila (em particular pirazol-1-ila) ou imidazolila (em particular imidazol-1-ila, imidazol-2-ila);

(c)  $R^8$  é um heterociclo selecionado de:



em que cada um dos radicais  $R^8$  pode ser opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes selecionados de  $R^9$  nas definições dos compostos de fórmula (I), especialmente qualquer um dos grupos  $R^8$  os quais são independentemente mono, di ou tri substituídos opcionalmente por metila, etila, isopropila, terc-butila, metóxi, trifluorometila, trifluorometóxi, flúor, cloro, bromo,  $-NRt^{5a}Rt^{5b}$ ,  $-C(=O)NRt^{5a}Rt^{5b}$ , fenila, metóxfenila, cianofenila, halofenila, piridila,  $C_{1-4}$ alquilpiridila, pirimidinila, morfolinila, piperazinila,  $C_{1-4}$ alquilpiperazinila, pirrolidinila, pirazolila,  $C_{1-4}$ alquil-pirazolila, tiazolila,  $C_{1-4}$ alquiltiazolila,

ciclopropiltiazolila ou mono- ou diC<sub>1-4</sub>alquil-aminotiazolila, onde Rt<sup>5a</sup> e Rt<sup>5b</sup> são, independentemente, hidrogênio, C<sub>3-7</sub> cicloalquila, arila, heterociclila, C<sub>1-6</sub>alquila opcionalmente substituída por halo, C<sub>1-6</sub>alcóxi, ciano, haloC<sub>1-6</sub>alcóxi, C<sub>3-7</sub> 5 cicloalquila, arila ou por heterociclila.

Modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que W é uma ligação direta, -O-, -OC(-O) - ou -OC(=O)NH- ou, em particular, em que W é -O-.

10 De preferência, W é -O- e R<sup>8</sup> é conforme especificado acima em (a). De preferência, W é uma ligação direta e R<sup>8</sup> é conforme especificado acima em (b). De preferência, Lt é um -OC(=O)- e R<sup>8</sup> é conforme especificado acima em (c) ou Lt é -OC(=O)NH- e R<sup>8</sup> é fenila a qual é opcionalmente substi- 15 tuída por 1-3 grupos R<sup>9</sup>.

Modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que W é -O- e R<sup>8</sup> é quinolin-4-ila, isoquinolin-1-ila, quinazolin-4-ila ou pirimidin-4-ila, qualquer um dos quais é 20 independentemente mono, di ou tri substituído opcionalmente por C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>1-6</sub>alcóxi, nitro, hidróxi, halo, trifluorometila, -NRt<sup>5a</sup>Rt<sup>5b</sup>, -C(=O)NRt<sup>5a</sup>Rt<sup>5b</sup>, C<sub>3-7</sub>cicloalquila, arila, Het, -C(=O)OH ou -C(=O)ORt<sup>6a</sup>; em que arila ou Het são, cada um independentemente, substituídos opcionalmente por halo, 25 C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>1-6</sub>alcóxi, amino, mono- ou diC<sub>1-6</sub>alquilamino, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, N-metilpiperazinila ou morfolinila.

Modalidades da invenção são compostos de fórmula

(I) ou qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que W é -O- e R<sup>8</sup> é quinolin-4-ila, isoquinolin-1-ila, quinazolin-4-ila ou pirimidin-4-ila, qualquer um dos quais é independentemente mono, di ou tri substituído opcionalmente  
 5 por metila, etila, isopropila, terc-butila, metóxi, trifluorometila, trifluorometóxi, flúor, cloro, bromo, -NRT<sup>5a</sup>Rt<sup>5b</sup>, -C(=O)NRT<sup>5a</sup>Rt<sup>5b</sup>, fenila, metóxifenila, cianofenila, halofenila, piridila, C<sub>1-4</sub>alquilpiridila, pirimidinila, morfolinila, piperazinila, C<sub>1-4</sub>alquimpiperazinila, pirrolidinila, pirazo-  
 10 lila, C<sub>1-4</sub>alquilpirazolila, tiazolila, C<sub>1-4</sub>alquiltiazolila, ciclopropiltiazolila ou mono- ou diC<sub>1-4</sub>alquil-aminotiazolila.

Modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que W é -O- e R<sup>8</sup> é quinolinila (em particular quinolin-4-  
 15 ila), isoquinolinila (em particular isoquinolin-1-ila), quinazolinila (em particular quinazolin-4-ila) ou pirimidinila (em particular pirimidin-4-ila), qualquer um dos quais é independentemente mono, di ou tri substituído opcionalmente por C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>1-6</sub>alcóxi, nitro, hidróxi, halo, trifluoro-  
 20 metila, -NRT<sup>5a</sup>Rt<sup>5b</sup>, -C(=O)NRT<sup>5a</sup>Rt<sup>5b</sup>, C<sub>3-7</sub>cicloalquila, arila, Het, -C(=O)OH ou -C(=O)OR<sup>6a</sup>; em que arila ou Het são, cada um independentemente, substituídos opcionalmente por halo, C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>1-6</sub>alcóxi, amino, mono- ou diC<sub>1-6</sub>alquilamino, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4-C<sub>1-6</sub>alquimpiper-  
 25 razinila (por exemplo, 4-metilpiperazinila), tiomorfolinila ou morfolinila; e em que os grupos morfolinila, tiomorfolinila e piperidinila podem ser opcionalmente substituídos por um ou dois radicais C<sub>1-6</sub>alquila.

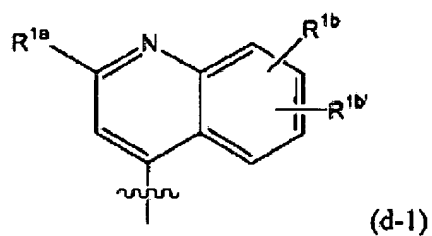
Modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que W é -O- e R<sup>8</sup> é quinolinila (em particular quinolin-4-ila), isoquinolinila (em particular isoquinolin-1-ila), quinazolinila (em particular quinazolin-4-ila) ou pirimidinila (em particular pirimidin-4-ila), qualquer um dos quais é independentemente mono, di ou tri substituído opcionalmente por metila, etila, isopropila, terc-butila, metóxi, trifluorometila, trifluorometóxi, fluoro, cloro, bromo, -NRt<sup>5a</sup>Rt<sup>5b</sup>, -C(=O)NRt<sup>5a</sup>Rt<sup>5b</sup>, fenila, metóxifenila, cianofenila, halofenila, piridila, C<sub>1-4</sub>alquilpiridila, pirimidinila, piperidinila, morfolinila, tiomorfolinila, piperazinila, C<sub>1-4</sub>alquilpiperazinila, pirrolidinila, pirazolila, C<sub>1-4</sub>alquilpirazolila, tiazolila, C<sub>1-4</sub>alquiltiazolila, ciclopropiltiazolila ou mono- ou di C<sub>1-4</sub>alquil-aminotiazolila; e em que os grupos morfolinila, tiomorfolinila e piperidinila podem ser opcionalmente substituídos por um ou dois radicais C<sub>1-6</sub>alquila (em particular uma ou duas metilas).

Modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que R<sup>8</sup> é quinolinila opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 (ou por 1, 2 ou 3) substituinte selecionados daqueles mencionados como possíveis substituintes sobre os sistemas de anel monocíclicos ou bicíclicos de R<sup>8</sup>, conforme especificado nas definições dos compostos de fórmula (I) ou de qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I).

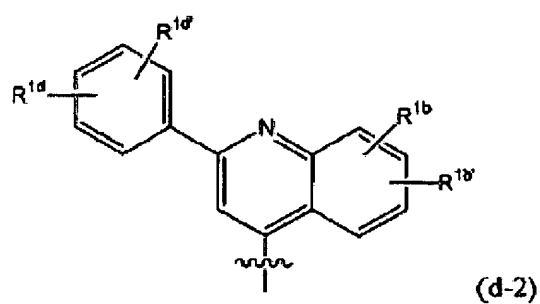
Modalidades específicas da invenção são aqueles compostos de fórmula (I) ou qualquer um dos subgrupos de

compostos de fórmula (I) em que  $R^8$  é:

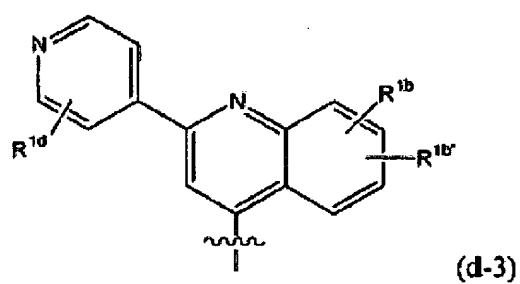
(d-1) um radical de fórmula:



(d-2) um radical de fórmula:

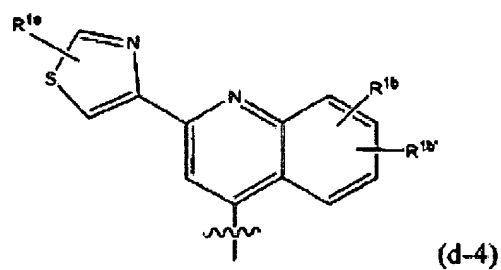


(d-3) um radical de fórmula:



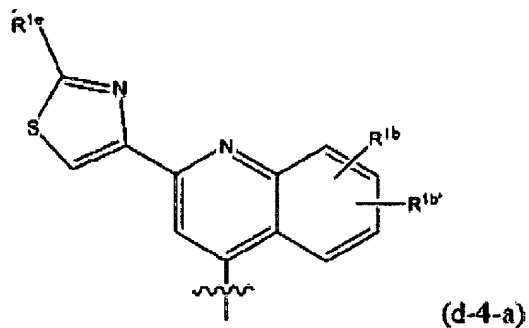
5

(d-4) um radical de fórmula:

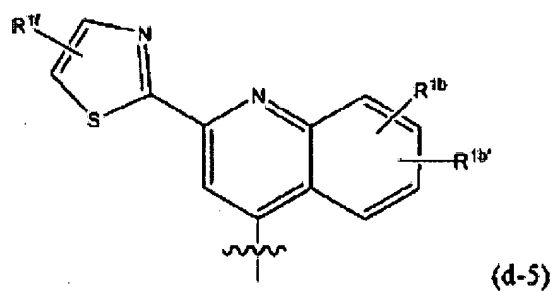




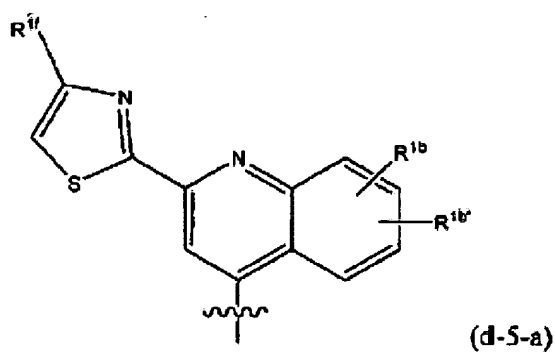
ou, em particular, (d-4-a) um radical de fórmula:



(d-5) um radical de fórmula:



ou, em particular, (d-5-a) um radical de fórmula:



em que nos radicais (d-1) - (d-5), bem como em (d-4-a) e (d-5-a): cada  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1b'}$ ,  $R^{1d}$ ,  $R^{1d'}$ ,  $R^{1e}$ ,  $R^{1f}$  são, independentemente, qualquer um dos substituintes selecionados daqueles mencionados como possíveis substituintes sobre

os sistemas de anel monocíclico ou bicíclico de  $R^1$ , conforme especificado nas definições dos compostos de fórmula (I) ou de qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I);

ou, em particular em que, nos radicais (d-1) - (d-5), bem como em (d-4-a) e (d-5-a):  $R^{1b}$  e  $R^{1b'}$  pode ser, independentemente, hidrogênio,  $C_{1-6}$ alquila,  $C_{1-6}$ alcóxi,  $-N R^{5a} R^{5b}$  (em particular amino ou mono- ou di  $C_{1-6}$ alquilamino),  $-C(=O) N R^{5a} R^{5b}$ , (em particular aminocarbonila ou mono- ou di  $C_{1-6}$ alquilaminocarbonila), nitro, hidróxi, halo, trifluorometila,  $-C(=O)OH$  ou  $-C(=O)OR^{6a}$  (em particular  $C_{1-6}$ alquila);

em que cada  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^{6a}$  mencionado acima ou aqui depois independentemente é conforme definido nas definições dos compostos de fórmula (I) ou qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I);

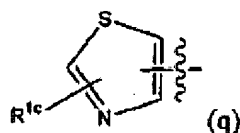
ou, em particular em que, nos radicais (d-1) - (d-5), bem como em (d-4-a) e (d-5-a):  $R^{1a}$  é hidrogênio,  $C_{1-6}$ alquila,  $C_{1-6}$ alcóxi,  $C_{1-6}$ alquiltio, mono  $C_{1-6}$ alquilamino, amino,  $C_{3-7}$ cicloalquila, arila ou Het;

mais especificamente,  $R^{1a}$  é arila ou Het; de interesse são modalidades em que  $R^{1a}$  é fenila, piridila, tiazolila, pirazolila, cada uma substituída conforme especificado nas definições dos compostos de fórmula (I) ou de qualquer um dos subgrupos dos compostos de fórmula (I); em modalidades específicas, os referidos arila ou Het podem ser, independentemente, substituídos opcionalmente por  $C_{1-6}$ alquila,  $C_{1-6}$ alcóxi, amino, mono- ou di  $C_{1-6}$ alquilamino; e, em particular

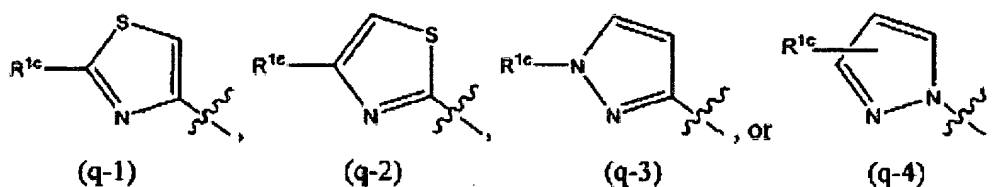
$R^{1a}$  pode ser um radical Het; em que Het pode inclu-

ir pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, tiomorfolinila, piperazinila, 4-C<sub>1-6</sub>alquilpiperazinila; e em que os grupos morfolinila, tiomorfolinila e piperidinila podem ser opcionalmente substituídos por um ou dois radicais C<sub>1-6</sub>alquila.

5            Modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que R<sup>1a</sup> é um radical:



ou, em particular, em que R<sup>1a</sup> é selecionado do grupo consistindo de:



10            em que cada R<sup>1c</sup> é qualquer um dos substituintes R<sup>1</sup>, podendo ser selecionado daqueles mencionados como possíveis substituintes sobre os sistemas de anel monocíclico ou bicíclico de R<sup>1</sup>, conforme especificado nas definições dos compostos de fórmula (I) ou de qualquer um dos subgrupos de  
15 compostos de fórmula (I);

especificamente, cada R<sup>1c</sup> pode ser hidrogênio, halo, C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>1-6</sub>alcóxi, polihaloC<sub>1-6</sub>alquila (em particular trifluorometila), -NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup> (em particular amino ou mono- ou diC<sub>1-6</sub>alquil-amino), -C(=O)NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup> (em particular ami-

nocarbonila ou mono- ou di-C<sub>1-6</sub>alquilamino-carbonila), nitro, hidróxi, -C(=O)OH ou -C(=O)OR<sup>6a</sup> (em particular C<sub>1-6</sub> alquila), pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, tiomorfolinila, piperazinila, 4-C<sub>1-6</sub>alquil-piperazinila (em particular 4-  
 5 metilpiperazinila); e em que os grupos morfolinila e piperidinila podem ser opcionalmente substituídos por um ou dois radicais C<sub>1-6</sub>alquila;

mais especificamente, cada R<sup>1c</sup> pode ser hidrogênio, halo, C<sub>1-6</sub>alquila, amino, ou mono- ou di-C<sub>1-6</sub>alquilamino, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, tiomorfolinila, piperazinila, 4-C<sub>1-6</sub>alquilpiperazinila; e em que os grupos morfolinila e piperidinila podem ser opcionalmente substituídos por um ou dois radicais C<sub>1-6</sub>alquila;

especificamente, cada R<sup>1d</sup> e R<sup>1d</sup> podem ser, independentemente, hidrogênio, C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>1-6</sub>alcóxi ou halo;

ou, mais especificamente, cada R<sup>1d</sup> em (d-3) pode ser hidrogênio, C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>1-6</sub>alcóxi ou halo;

especificamente, R<sup>1c</sup> pode ser hidrogênio, C<sub>1-6</sub> alquila, amino, mono- ou di-C<sub>1-6</sub>alquilamino, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, tiomorfolinila, piperazinila, 4-C<sub>1-6</sub> alquil-piperazinila (em particular 4-metilpiperazinila); e  
 20 em que os grupos morfolinila e piperidinila podem ser opcionalmente substituídos por um ou dois radicais C<sub>1-6</sub> alquila;

de preferência, cada R<sup>1b</sup> é C<sub>1-6</sub>alcóxi, mais preferivelmente metóxi;

especificamente, R<sup>1f</sup> pode ser hidrogênio, C<sub>1-6</sub> alquila, amino, mono- ou di-C<sub>1-6</sub>alquilamino, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, N-metilpiperazinila, ou morfolini-

la.

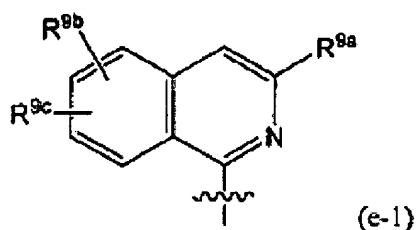
Modalidades específicas da invenção são compostos de fórmula (I) ou qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que  $R^8$  é 7-metóxi-2-fenil-quinolin-4-ila e W é -O-.

Modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que  $R^8$  é:

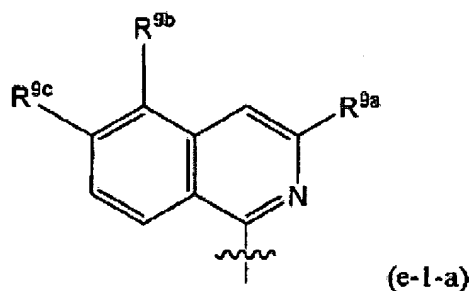
(e) isoquinolinila (em particular 1-isoquinolinila),  
 10 opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 (ou por 1, 2 ou 3) substituintes selecionados daqueles mencionados como possíveis substituintes sobre os sistemas de anel monocíclico ou bicíclico de  $R^8$ , conforme especificado nas definições dos compostos de fórmula (I) ou de qualquer um dos subgrupos de  
 15 compostos de fórmula (I).

Específicas de tais modalidades são aquelas em que  $R^8$  é:

(e-1) um radical de fórmula:



ou, em particular, (e-1-a) um radical de fórmula:



em que  $R^{9a}$ ,  $R^{9b}$ ,  $R^{9c}$ , independentemente uns dos outros, são qualquer um dos substituintes selecionados daqueles mencionados como possíveis substituintes sobre os sistemas de anel monocíclico ou bicíclico de  $R^8$ , conforme especificado nas definições dos compostos de fórmula (I) ou de qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I); em particular:

$R^{9a}$  pode ter o mesmo significado que  $R^{1a}$ , conforme especificado acima; em particular ele pode ser arila ou Het, qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por qualquer um dos radicais mencionados como substituintes de arila ou Het, conforme especificado nas definições dos compostos de fórmula (I) ou de qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I) (incluindo o número de substituintes); especificamente, os referidos arila ou Het podem ser substituídos por 1, 2 ou 3 (em particular por um) radical ou radicais  $R^{10}$ ; em que:

o referido  $R^{10}$  é qualquer um dos radicais mencionados como substituintes de Het conforme especificado nas definições dos compostos de fórmula (I) ou de qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I) conforme definido acima; ou, em particular, é qualquer um dos radicais mencionados como substituintes de Het conforme especificado nas de-

5      finições da fórmula (I) ou de qualquer um dos subgrupos de  
 compostos de fórmula (I) conforme definido acima; ou, em  
 particular  $R^{10}$  é hidrogênio,  $C_1-6$ alquila, arila,  $C_3-7$  cicloal-  
 quila, Het, amino opcionalmente mono ou di-substituído por  
 aminocarbonila ou mono- ou di  $C_1-6$ alquilaminocarbonila; em  
 que Het também inclui pirrolidinila, piperidinila, piperazi-  
 nila, 4- $C_1-6$ alquilpiperazinila (por exemplo, 4-metilpiperaz-  
 zinila), tiomorfolinila ou morfolinila; e em que os grupos  
 morfolinila, tiomorfolinila ou piperidinila podem ser opcio-  
 10      nalmente substituídos por um ou dois radicais  $C_1-6$ alquila;

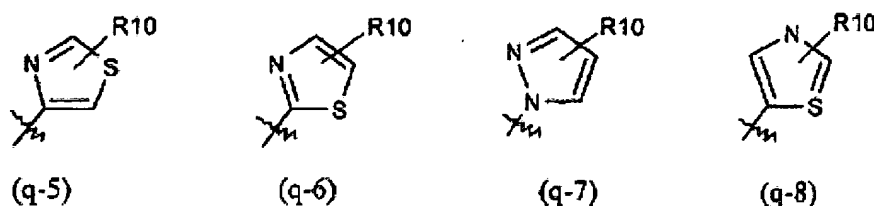
$R^{9b}$  pode ter o mesmo significado que  $R^{1b}$  conforme  
 especificado acima; em particular pode ser hidrogênio,  $C_1-6$   
 alquila, cicloalquila, arila, Het, halo (por exemplo, bromo,  
 cloro ou flúor);

15       $R^{9c}$  pode ter o mesmo significado conforme  $R^{1c}$  con-  
 forme especificado acima; em particular, pode ser hidrogênio  
 ou  $C_1-6$ alcóxi.

Em particular  $R^{9a}$  no radical isoquinolinila especi-  
 ficado sob (e-1) ou (1-e-a) inclui fenila, piridila, tiazol-  
 20      lila, oxazolila ou pirazolila, qualquer um dos quais é op-  
 cionalmente substituído por  $R^{10}$  conforme definido acima, em  
 particular opcionalmente substituído por  $R^{10}$  o qual pode ser  
 hidrogênio,  $C_1-6$ alquila (por exemplo, metila, etila, isopro-  
 pila, terc-butila),  $C_1-6$ alcóxi, amino, pirrolidinila, piperi-  
 25      dinila, piperazinila, 4- $C_1-6$ alquilpiperazinila (por exemplo,  
 4-metilpiperazinila), tiomorfolinila ou morfolinila,  $C_1-6$  al-  
 quilamino, ( $C_1-6$  alquila)<sub>2</sub>amino, aminocarbonila ou mono- ou  
 di- $C_1-6$ alquilaminocarbonila; e em que os grupos morfolinila,

tiomorfolinila e piperidinila podem ser opcionalmente substituídos por um ou dois radicais  $C_{1-6}$ alquila.

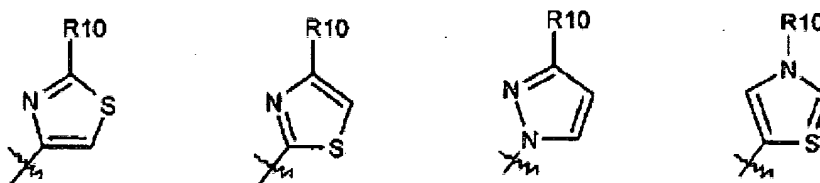
De preferência,  $R^{9a}$  no radical isoquinolinila especificado sob (e-1) ou (e-1-a) inclui qualquer um dos radicais (q), (q-1), (q-2), (q-3), (q-4) especificados acima também:



em que cada  $R^{10}$  é qualquer um dos radicais mencionados como substituintes de Het, conforme especificado nas definições dos compostos de fórmula (I) ou de qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I) conforme definido acima; ou, em particular,  $R^{10}$  é conforme definido acima; especialmente,  $R^{10}$  é hidrogênio,  $C_{1-6}$ alquila (por exemplo, metila, etila, isopropila, terc-butila), amino, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4- $C_{1-6}$ alquilpiperazinila (por exemplo, 4-metilpiperazinila), tiomorfolinila ou morfolinila;  $C_{1-6}$ alquilamino,  $C_{1-6}$ alquil- $C_{1-6}$ amino, aminocarbonila ou mono- ou di- $C_{1-6}$ alquilaminocarbonila; e em que os grupos morfolina, tiomorfolina e piperidina podem ser opcionalmente substituídos por um ou dois radicais  $C_{1-6}$ alquila.

Também de preferência,  $R^{9a}$  no radical isoquinolinila especificado sob (e-1) ou (e-1-a) inclui:





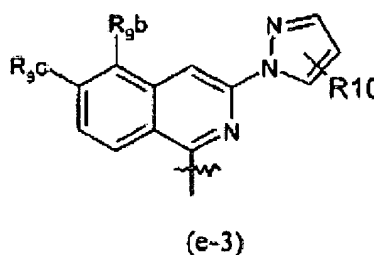
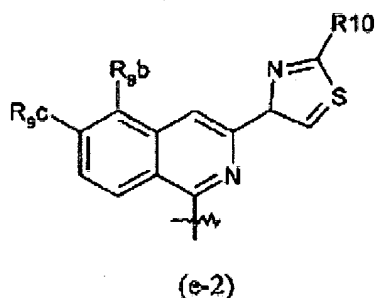
em que cada R<sup>10</sup> é conforme definido acima e é, especialmente, hidrogênio, halo, C<sub>1-6</sub>alquila (por exemplo, metila, etila, isopropila, terc-butila), amino, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4-C<sub>1-6</sub>alquilpiperazinila (por exemplo, 4-metilpiperazinila), tiomorfolinila ou morfolinila; 5 C<sub>1-6</sub>alquilamino, C<sub>1-6</sub>alquil-C<sub>1-6</sub>amino, aminocarbonila ou mono- ou di-C<sub>1-6</sub>alquilaminocarbonila;

e em que os grupos morfolinila, tiomorfolinila e piperidinila podem ser opcionalmente substituídos por um ou 10 dois radicais C<sub>1-6</sub>alquila.

R<sup>9b</sup> no radical isoquinolinila especificado sob (e-2) pode ser hidrogênio, C<sub>1-6</sub>alquila, halo (por exemplo, bromo, cloro ou flúor), especialmente hidrogênio ou bromo.

R<sup>9b</sup> no radical isoquinolinila especificado sob (e-2) 15 2) pode ser hidrogênio ou C<sub>1-6</sub>alcóxi (por exemplo, metóxi).

Modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que R<sup>8</sup> é:

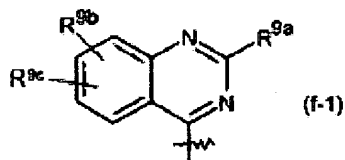


em que  $R^{9b}$  é hidrogênio ou halo (por exemplo, bromo) e  $R^{9c}$  é hidrogênio ou  $C_1-6$ alcóxi (por exemplo, metóxi).

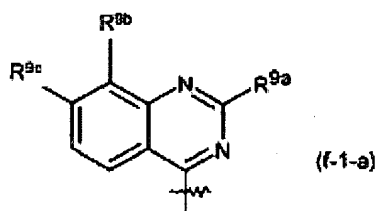
Modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que  $R^8$  é:

(f) quinazolinila (em particular quinazolin-4-ila), opcionalmente substituída por 1, 2, 3 ou 4 (ou por 1, 2 ou 3) substituintes selecionados daqueles mencionados como possíveis substituintes sobre os sistemas de anel monocíclico ou bicíclico de  $R^8$ , conforme especificado nas definições dos compostos de fórmula (I) ou de qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I).

Modalidades de  $R^8$  como quinazolina incluem um radical (f-1):



ou, em particular, um radical (f-1-a):



em que:

$R^{9a}$ ,  $R^{9b}$  e  $R^{9c}$  têm os significados estabelecidos acima com relação a  $R^8$  sendo isoquinolinila (tais como radi-

cais (e-1), e-1 -a) etc.), em que, especificamente:

$R^{9a}$  é  $C_3$ - $C_7$ cicloalquila, arila ou Het, qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por um, dois ou três (em particular por um)  $R^{10}$ ; em que  $R^{10}$  é hidrogênio,  $C_1$ - $C_6$  alquila,  $C_1$ - $C_6$ alcóxi, halo, tal como flúor,  $C_3$ - $C_7$ cicloalquila, arila, Het (de preferência, mono- ou di-substituído por  $C_1$ - $C_6$  alquila), pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4-metil-piperazinila, tiomorfolinila ou morfolinila, aminocarbonila, mono ou di- $C_1$ - $C_6$ alquilaminocarbonila; em que a piperidinila, morfolinila ou tiomorfolinila podem ser opcionalmente substituídas por um ou dois radicais  $C_1$ - $C_6$ alquila; ou  $R^9$  é  $C_1$ - $C_6$ alcóxi;

$R^{9b}$  é hidrogênio, halogênio,  $C_1$ - $C_6$ alquila, especialmente metila,  $C_3$ - $C_7$ cicloalquila, arila, Het, halo, em particular bromo, cloro ou flúor;

$R^{9c}$  é hidrogênio ou  $C_1$ - $C_6$ alcóxi.

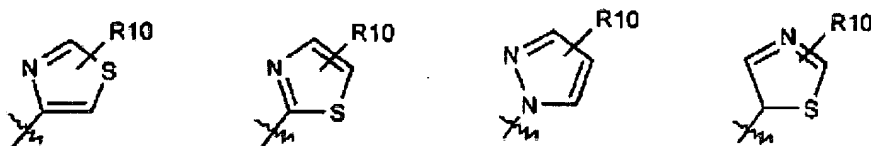
Modalidades favoritas de  $R^{9a}$  para quinazolinas incluem arila ou Het, especialmente em que  $R^{9a}$  é fenila, piridila, tiazolila, oxazolila ou pirazolila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída por um, dois ou três (em particular por um)  $R^{10}$ , conforme definido.

Uma outra modalidade de  $R^{9a}$  para quinazolinas é alcóxi, especialmente etóxi e isopropóxi.

Modalidades de  $R^{10}$  para quinazolina incluem hidrogênio, metila, etila, isopropila, terc-butila, alcóxi, tal como metóxi, halo (incluindo dihalo, tal como diflúor), amino monocíclico saturado, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4- $C_1$ - $C_6$ alquilpiperazinila (por exemplo, 4-metil-

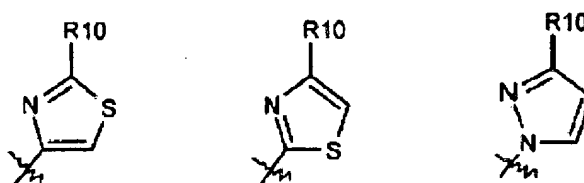
piperazinila), tiomorfolinila ou morfolinila, C<sub>1-6</sub> alquilamino, (C<sub>1-6</sub>alquila)<sub>2</sub>amino, amino carbonila, mono ou di-C<sub>1-6</sub> alquilaminocarbonila, carbociclila ou C<sub>3-7</sub>cicloalquila (em particular ciclopropila).

- 5 De preferência, R<sup>9a</sup> no radical quinazolinila especificado sob (f-1) ou (f-1-a) inclui qualquer um dos radicais (q), (q-1), (q-2), (q-3), (q-4), (q-5), (q-6), (q-7), (q-8) especificados acima, bem como:



- em que R<sup>1</sup> é conforme definido acima ou em particular hidrogênio, C<sub>1-6</sub>alquila (tal como metila, etila, isopropila, terc-butila), amino monocíclico saturado, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4-C<sub>1-6</sub>alquilpiperazinila, N-metilpiperazinila, tiomorfolinila ou morfolinila, C<sub>1-6</sub> alquilamino, (C<sub>1-6</sub>alquila)<sub>2</sub>amino ou amino carbonila, mono ou di-  
 10 C<sub>1-6</sub>alquilamino carbonila.  
 15

R<sup>9a</sup> para quinazolininas pode incluir:



em que R<sup>10</sup> é hidrogênio, halogênio, C<sub>1-6</sub>alquila (tal como metila, etila, isopropila, terc-butila), C<sub>1-6</sub> alquilamino, (C<sub>1-6</sub>alquila)<sub>2</sub>amino, C<sub>1-6</sub>alquilamido, morfolinila,

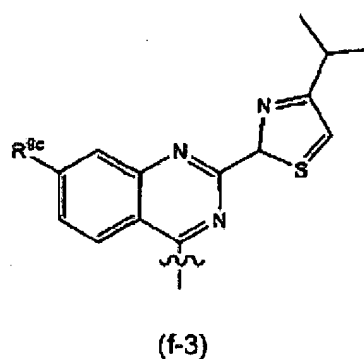
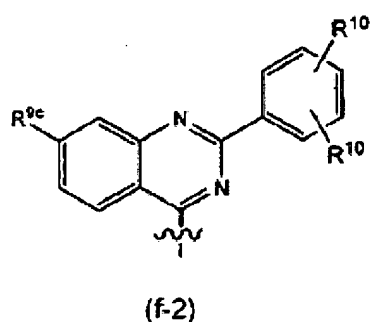
tiomorfolinila ou piperidin-1-ila, a morfolina e piperidina sendo opcionalmente substituída por um ou dois grupos  $C_{1-6}$  alquila.

Modalidades adicionais de  $R^{9a}$  para quinazolininas incluem fenila substituída por um ou dois grupos  $R^{10}$ , tais como hidrogênio, metila, etila, isopropila, terc-butila, metóxi, amino monocíclico saturado,  $C_{1-6}$ alquilamino,  $(C_{1-6}$  alquila)<sub>2</sub>amino ou  $C_{1-6}$ alquilamido ou halo (em particular flúor).

Modalidades de  $R^{9b}$  para quinazolininas incluem hidrogênio,  $C_{1-6}$ alquila, halo (por exemplo, bromo, cloro ou flúor), especialmente em que  $R^{9b}$  é hidrogênio ou bromo.

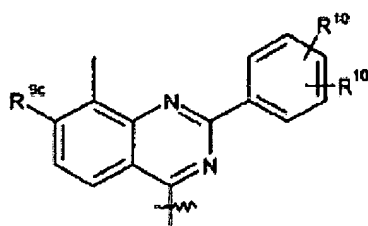
Modalidades de  $R^{9c}$  para quinazolininas incluem hidrogênio ou  $C_{1-6}$ alquilóxi (em particular metóxi).

Modalidades específicas dos compostos de fórmula (I) ou qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I) são aquelas em que  $R^8$  é:

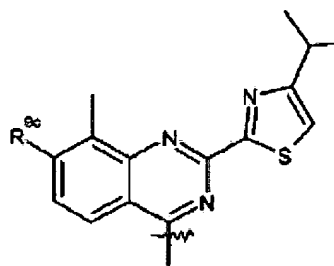


em que  $R^{10}$  e  $R^{9c}$  são conforme especificado acima e, em particular,  $R^{9c}$  é hidrogênio ou  $C_{1-6}$ alquilóxi (por exemplo, metóxi) e  $R^{10}$  é, particularmente, hidrogênio, metóxi ou halo, tal como flúor ou diflúor. Convenientemente,  $R^{10}$  está

na posição para do anel de fenila. Outras estruturas favoritas são compostos de fórmula (I) ou qualquer um dos outros subgrupos de fórmula (I) em que  $R^8$  é:



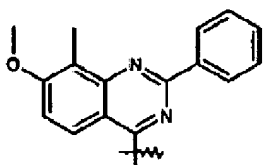
(f-2-Me)



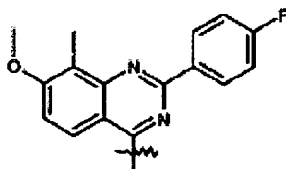
(f-3-Me)

em que  $R^{10}$  e  $R^{9c}$  são conforme especificado acima e, em particular,  $R^{9c}$  é hidrogênio ou  $C_{1-6}$ alcóxi (por exemplo, metóxi) e  $R^{10}$  é, particularmente, hidrogênio, metóxi ou halo, tal como flúor ou diflúor. Convenientemente,  $R^{10}$  está na posição para do anel de fenila.

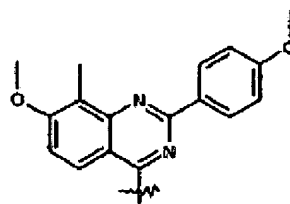
Compostos particularmente favoritos dessa modalidade são aqueles em que  $R^8$  é de acordo com as fórmulas (f-4), (f-5) ou (f-6):



(f-4)



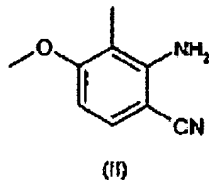
(f-5)



(f-6)

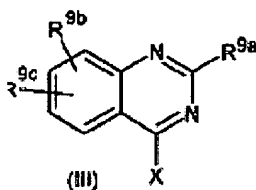
Compostos da invenção são preparados conforme descrito de modo geral abaixo e em detalhes na parte experimental. Um intermediário conveniente aos compostos de fórmula (I) em que  $R^8$  é um derivado de quinazolinila 8-metil-

substituído é a anilina tri-substituída de fórmula (II):

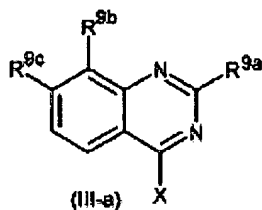


derivado de anilina o qual constitui um outro aspecto da presente invenção.

Outros intermediários úteis para o preparo de compostos de fórmula (I) são derivados de quinazolinila tendo a fórmula geral (III):



e em particular formula (III-a):



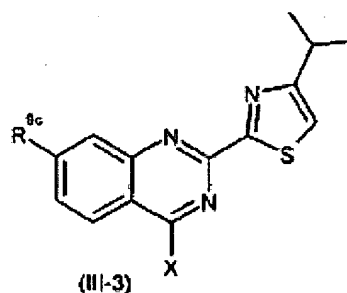
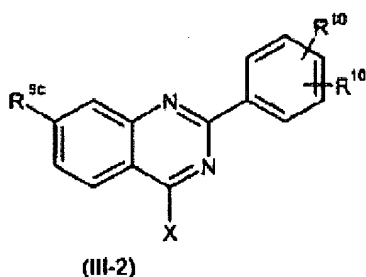
em que X é OH ou um grupo de condução, tal como um haleto, tal como cloreto, brometo ou iodeto ou um derivado de ácido sulfônico, tal como um tosilato, triflato, mesilato ou semelhante. De preferência, X é OH. R<sup>9a</sup>, R<sup>9b</sup> e R<sup>9c</sup> são conforme definido acima para compostos de fórmulas (f-1) e (f-1-a). Os compostos (III) e (IIIa) são novos compostos e

constituem um outro aspecto da presente invenção.

As várias modalidades descritas acima para a porção de quinazolinila se aplicam também aos compostos de fórmulas (III) e (IIIa).

5 Modalidades preferidas de  $R^{9a}$  para compostos de fórmula (III) e (IIIa) incluem piridila e fenila opcionalmente substituídas por um ou dois grupos  $R^{10}$ , tais como hidrogênio, metila, etila, isopropila, terc-butila, amino monocíclico saturado,  $C_1$ - $C_6$ alquilamino,  $(C_1$ - $C_6$ alquila)<sub>2</sub>amino ou  
10  $C_1$ - $C_6$  alquilamido ou halo (em particular flúor), especialmente quando  $R^6$  é hidrogênio, metila ou bromo. De preferência, o substituinte está na posição para do anel de fenila. Uma estrutura favorita para  $R^{9a}$  é parafluorofenila.

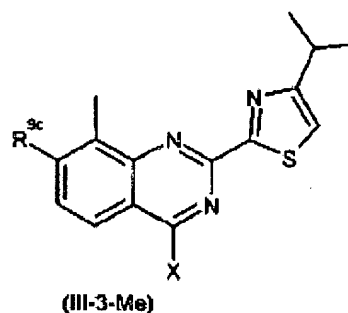
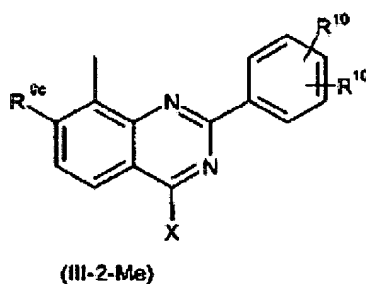
Modalidades específicas dos compostos de fórmula  
15 (III) são aquelas tendo a estrutura indicada nas fórmulas (III-2) e (III-3):



em que X,  $R^{10}$  e  $R^{9c}$  são conforme especificado acima e, em particular,  $R^{9c}$  é hidrogênio ou  $C_1$ - $C_6$  alcóxi (por exemplo, metóxi) e  $R^{10}$  é, particularmente, hidrogênio, metóxi ou  
20 halo, tal como flúor ou diflúor. Convenientemente,  $R^{10}$  está na posição para do anel de fenila.

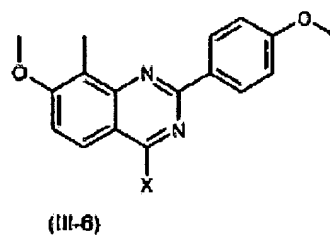
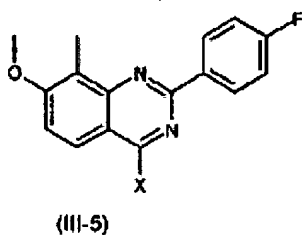
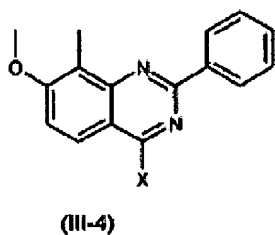


Outras estruturas favoritas para compostos de fórmula (III) são aquelas de acordo com as fórmulas (III-2-Me) e (III-3-Me):



em que X, R<sup>10</sup> e R<sup>9c</sup> são conforme especificado acima e, em particular, R<sup>9c</sup> é hidrogênio ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi (por exemplo, metóxi) e R<sup>10</sup> é, particularmente, hidrogênio, metóxi ou halo, tal como flúor ou diflúor. Convenientemente, R<sup>10</sup> está na posição para do anel de fenila.

Compostos particularmente favoritos de fórmula (I-II) são aqueles tendo as fórmulas (III-4) ou (III-5):



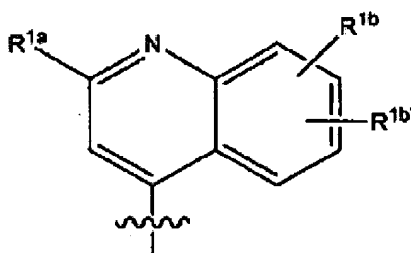
em que X é conforme definido acima.

Modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que R<sub>r</sub> é quinazolin-4-ila opcionalmente mono, di ou tri substituída por metila, etila, isopropila, terc-butila, me-

tóxi, trifluorometila, trifluorometóxi, flúor, cloro, bromo, mono- ou di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilamino, mono- ou di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilamino-carbonila, fenila, metóxifenila, cianofenila, halofenila, piridila, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquilpiridila, pirimidinila, morfolinila, piperazinila, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquilpiperazinila, pirrolidinila, pirazoli-  
 5 la, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquilpirazolila, tiazolila, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquiltiazolila, ciclopropil-tiazolila ou mono- ou di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilaminotiazolila.

Preferidos dentro os subgrupos de compostos das  
 10 modalidades em que R<sup>8</sup> é um radical (d-1) - (d-5), (e-1) - (e-3), (f-1) - (f-3) conforme especificado acima são aqueles compostos dentro desses subgrupos em que é W é -O-.

Modalidades da invenção são compostos de fórmula  
 (I) ou qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I)  
 15 em que R<sup>8</sup> é:

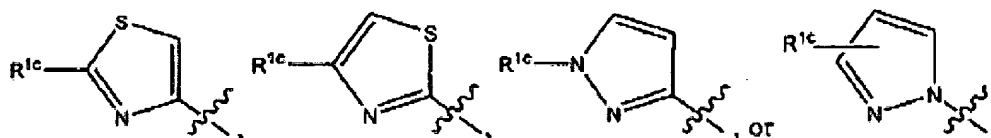


em que R<sup>1a</sup> é hidrogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcóxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquiltio, mono-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilamino, amino, C3-7 cicloalquila, arila ou Het; os referidos arila ou Het sendo, cada um independentemente, substituído opcionalmente por C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcóxi, amino, mono- ou di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilamino; e  
 20

cada R<sup>1b</sup> e R<sup>1b'</sup> é, independentemente, hidrogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcóxi, -NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, nitro, hi-

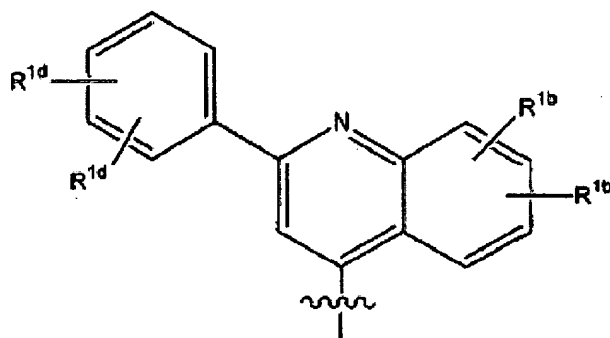
dróxi, halo, trifluorometila,  $-C(=O)OH$  ou  $-C(=O)OR^{6a}$ .

Modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que  $R^{1a}$  é selecionado do grupo consistindo de:



5                    em que  $R^{1c}$  é hidrogênio, halo,  $C_1-C_6$  alquila, amino ou mono- ou di- $C_1-C_6$ alquilamino.

Modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que  $R^1$  é:

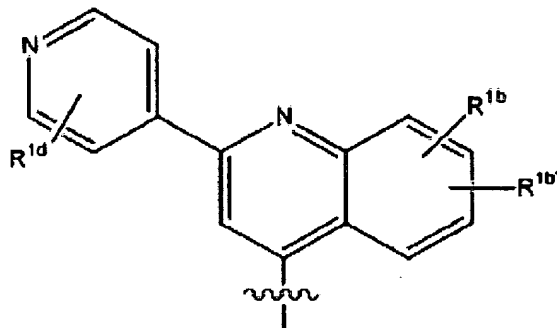


10                    em que  $R^{1d}$  é, independentemente, hidrogênio,  $C_1-C_6$  alquila,  $C_1-C_6$ alcóxi ou halo; e

                      cada  $R^{1b}$  e  $R^{1b'}$  é, independentemente, hidrogênio,  $C_1-C_6$ alquila,  $C_1-C_6$ alcóxi,  $-NRt^{5a}Rt^{5b}$ ,  $-(=O)NRt^{5a}Rt^{5b}$ , nitro, hidróxi, halo, trifluorometila,  $-C(=O)OH$  ou  $-C(=O)OR^{6a}$ .

15                    Outras modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou qualquer um dos subgrupos de compostos de

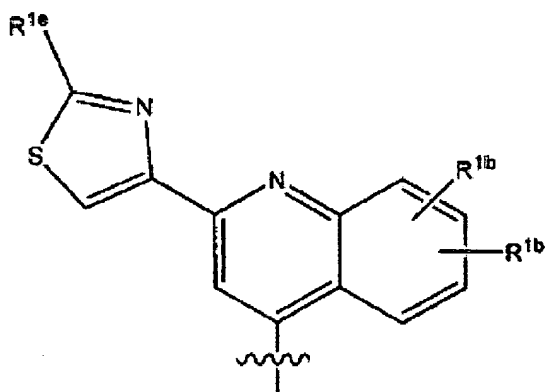
fórmula (I) em que  $R^1$  é:



em que cada  $R^{1b}$  e  $R^{1b'}$  são, independentemente, hidrogênio,  $C_1$ - $C_6$ alquila,  $C_1$ - $C_6$ alcóxi,  $-NRT^{5a}Rt^{5b}$ ,  $-C(=O)NRT^{5a}Rt^{5b}$ , nitro, hidróxi, halo, trifluorometila,  $-C(-O)OH$  ou  $-C(=O)ORT^{6a}$   
 5 e  $R^{1d}$  é hidrogênio,  $C_1$ - $C_6$ alquila,  $C_1$ - $C_6$ alcóxi ou halo.

Modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que  $R^8$  é 7-metóxi-2-fenil-quinolin-4-ila e W é -O-.

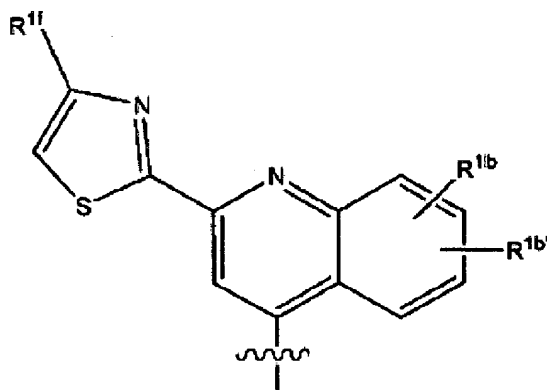
Modalidades da invenção são compostos de fórmula  
 10 (I) ou qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que  $R^8$  é:



em que  $R^{1c}$  é hidrogênio,  $C_1$ - $C_6$ alquila, amino, mono- ou di- $C_1$ - $C_6$ alquilamino, pirrolidinila, piperidinila, piper-

zinila, N-metilpiperazinila ou morfolinila; e cada  $R^{1b}$  e  $R^{1b'}$  é, independentemente, hidrogênio,  $C_1$ - $C_6$ alquila,  $C_1$ - $C_6$ alcóxi,  $-NRt^{5a}Rt^{5b}$ ,  $-C(=O)NRt^{5a}Rt^{5b}$ , nitro, hidróxi, halo, trifluorometila,  $-C(=O)OH$  ou  $-C(=O)OR^{6a}$ ; de preferência,  $R^{1b}$  é  $C_1$ - $C_6$  alcóxi, mais preferivelmente metóxi.

Modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que  $R^8$  é:



em que  $R^{1f}$  é hidrogênio,  $C_1$ - $C_6$ alquila, amino, mono- ou di- $C_1$ - $C_6$ alquilamino, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, N-metilpiperazinila ou morfolinila; e cada  $R^{1b}$  e  $R^{1b'}$  é, independentemente, hidrogênio,  $C_1$ - $C_6$ alquila,  $C_1$ - $C_6$ alcóxi,  $-NRt^{5a}Rt^{5b}$ ,  $-C(=O)NRt^{5a}Rt^{5b}$ , nitro, hidróxi, halo, trifluorometila,  $-C(=O)OH$  ou  $-C(=O)ORt^{6a}$ ; de preferência,  $R^{1b}$  é  $C_1$ - $C_6$  alcóxi, mais preferivelmente metóxi.

De preferência,  $R^8$  é opcionalmente  $C_0$ - $C_3$  alquilenocarbociclila substituída ou  $C_0$ - $C_3$ alquilenooeterociclila, especialmente em que a porção  $C_0$ - $C_3$ alquila é metileno ou, de preferência, uma ligação. Convenientemente,  $R^8$  é opcionalmente mono-, di- ou tri-substituído por  $R^9$ , em que:

$R^9$  é  $C_1$ - $C_6$ alquila,  $C_1$ - $C_6$ alcóxi, nitro, hidróxi, halo, trifluorometila, amino opcionalmente mono- ou di-substituído por  $C_1$ - $C_6$ alquila, amido opcionalmente mono- ou di-substituído por  $C_1$ - $C_6$ alquila,  $C_0$ - $C_3$ alquilenoarila,  $C_0$ - $C_3$ alquilenooeteroarila, carbóxi, a arila ou heteroarila sendo opcionalmente substituída por  $R^{10}$ ; em que:

$R^{10}$  é hidrogênio,  $C_1$ - $C_6$ alquila,  $C_3$ - $C_7$ cicloalquila,  $C_3$ - $C_7$ heterociclila,  $C_1$ - $C_6$ alcóxi, amino opcionalmente mono- ou di-substituído por  $C_1$ - $C_6$ alquila, amido opcionalmente mono- ou di-substituído por  $C_1$ - $C_6$ alquila, sulfonil $C_1$ - $C_3$ alquila, nitro, hidróxi, halo, trifluorometila, carbóxi ou heteroarila.

Modalidades incluem aquelas em que  $R^9$  é  $C_1$ - $C_6$ alquila,  $C_1$ - $C_6$ alcóxi, amino opcionalmente mono- ou di-substituído por  $C_1$ - $C_6$ alquila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, N-metilpiperazinila ou morfolinila, amido opcionalmente substituído por  $C_1$ - $C_6$ alquila,  $C_0$ - $C_3$ alquilcarbociclila,  $C_0$ - $C_3$ alquilheterociclila, bromo, cloro ou flúor, arila ou heteroarila, a arila ou heteroarila sendo opcionalmente substituída por  $R^{10}$ ; em que:

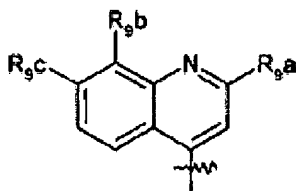
$R^{10}$  é hidrogênio,  $C_1$ - $C_6$ alquila,  $C_3$ - $C_7$ cicloalquila,  $C_3$ - $C_7$ heterociclila,  $C_1$ - $C_6$ alcóxi, amino opcionalmente mono- ou di-substituído por  $C_1$ - $C_6$ alquila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, N-metilpiperazinila ou morfolinila, amido opcionalmente mono- ou di-substituído por  $C_1$ - $C_6$ alquila, halo, trifluorometila ou heteroarila.

Modalidades incluem aquelas no parágrafo acima em que  $R^{10}$  é hidrogênio,  $C_1$ - $C_6$ alquila,  $C_3$ - $C_7$ heterociclila,  $C_1$ - $C_6$ alcóxi, amino opcionalmente mono- ou di-substituído por  $C_1$ - $C_6$

alquila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, N-metilpiperazinila ou morfolinila, amido opcionalmente mono- ou di-substituído por C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alquilamido, halo ou heteroarila, especialmente aquelas em que R<sup>10</sup> é metila, etila, isopropila, terc-butila, metóxi, cloro, amino opcionalmente mono- ou di-substituído por C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alquila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, N-metilpiperazinila ou morfolinila, amido opcionalmente mono- ou di-substituído por C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alquila.

Valores convenientes para R<sup>8</sup> incluem 1-naftilmetila, 2-naftilmetila, benzila, 1-naftila ou 2-naftila, qualquer um dos quais é não substituído, mono, di ou tri-substituído por R<sup>9</sup> conforme definido.

Modalidades de R<sup>8</sup> incluem:



em que R<sup>9a</sup> é arila ou heteroarila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída por R<sup>10</sup>; em que:

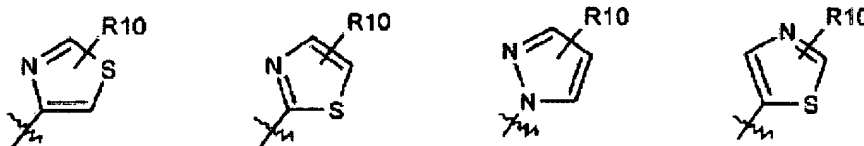
R<sup>10</sup> é hidrogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquila, C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> alquilcicloalquila, C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>alquilheterociclila, amino opcionalmente mono ou di-substituído por C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, N-metilpiperazinila ou morfolinila, amido opcionalmente mono ou di-substituído por C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquila;

R<sup>9b</sup> é hidrogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquila, C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> alquilenocarbo-ciclila, C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>alquilheterociclila, bromo, cloro ou flúor;

$R^{9c}$  é hidrogênio ou  $C_1$ - $C_6$ alcóxi.

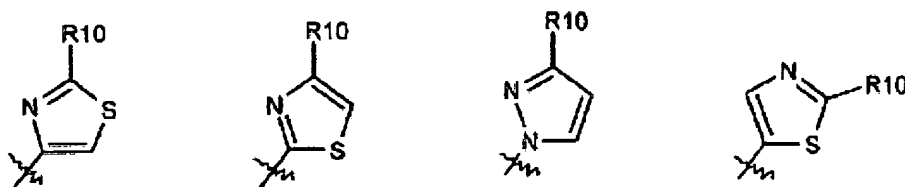
Modalidades de  $R^{9a}$  incluem fenila, piridila, tiazolila, oxazolila ou pirazolila, qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por  $R^{10}$  conforme definido, especialmente em que  $R^{10}$  é hidrogênio, metila, etila, isopropila, *terc*-butila, halo (incluindo dihalo, tal como diflúor), amino monocíclico saturado,  $C_1$ - $C_6$ alquilamino,  $(C_1$ - $C_6$ alquil) $C_1$ - $C_6$  amino,  $C_1$ - $C_6$ alquilamido ou carbociclila.

$R^{9a}$  favoritos incluem:



em que  $R^{10}$  é hidrogênio, metila, etila, isopropila, *terc*-butila, amino monocíclico saturado,  $C_3$ - $C_7$ cicloalquila (tal como ciclopropila),  $C_1$ - $C_6$ alquilamino,  $(C_1$ - $C_6$  alquila) $_2$  amino ou  $C_1$ - $C_6$ alquilamido.

$R^{9a}$  favoritos incluem:



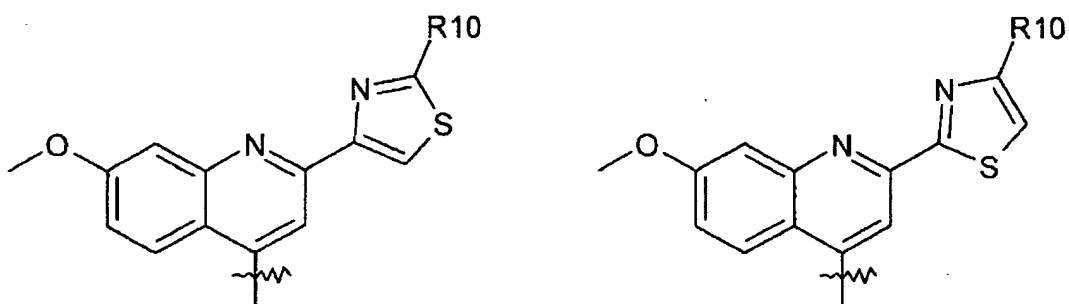
em que  $R^{10}$  é hidrogênio, metila, etila, isopropila, *terc*-butila, ciclopropila,  $C_1$ - $C_6$ alquilamino,  $(C_1$ - $C_6$ alquil) $C_1$ - $C_6$ amino,  $C_1$ - $C_6$ alquilamido, morfolin-4-ila ou piperidin-1-ila, a morfolina e piperidina opcionalmente substituídas por  $C_1$ - $C_3$ alquila.



Modalidades de  $R^{9b}$  incluem hidrogênio,  $C_1$ - $C_3$  alquila, bromo, cloro ou flúor, especialmente metila, hidrogênio ou bromo.

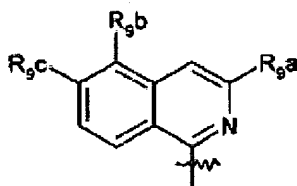
Modalidades de  $R^{9c}$  incluem hidrogênio ou metóxi.

5 Modalidade de  $R^8$  incluem:



em que  $R^{10}$  é hidrogênio, isopropila, isopropilamino, dimetilamino, propanoilamino, ciclopropila.

Modalidades de  $R^8$  incluem isoquinolinas:



em que  $R^{9a}$  é carbociclila ou heterociclila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída por  $R^{10}$ ; em que:

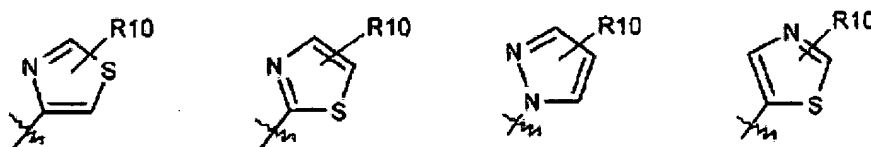
$R^{10}$  é hidrogênio,  $C_1$ - $C_6$ alquila,  $C_0$ - $C_3$  alquilcicloalquila,  $C_0$ - $C_3$ alquilheterociclila, amino opcionalmente mono ou di-substituído por  $C_1$ - $C_6$ alquila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, N-metilpiperazinila ou morfolinila, amido opcionalmente mono ou di-substituído por  $C_1$ - $C_6$ alquila;

$R^{9b}$  é hidrogênio,  $C_1$ - $C_6$ alquila,  $C_0$ - $C_3$  alquilcarbociclila,  $C_0$ - $C_3$ alquilheterociclila, bromo, cloro ou flúor;

$R^{9c}$  é hidrogênio ou  $C_1$ - $C_6$ alcóxi.

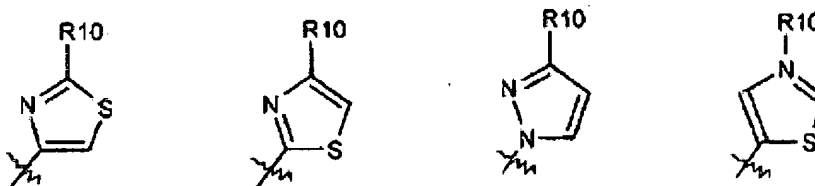
Modalidades de  $R^{9a}$  para isoquinolina incluem feni-  
 5 la, piridila, tiazolila, oxazolila ou pirazolila, qualquer  
 uma das quais é opcionalmente substituída por  $R^{10}$  conforme  
 definido, especialmente em que  $R^{10}$  é hidrogênio, metila, e-  
 tila, isopropila, *terc*-butila, amino, amino monocíclico sa-  
 turado,  $C_1$ - $C_6$ alquilamino,  $(C_1$ - $C_6$ alquil) $C_1$ - $C_6$ amino ou  $C_1$ - $C_6$  al-  
 10 quilamido ou amino saturado cíclico.

Modalidades favoritas de  $R^{9a}$  para isoquinolinas in-  
 cluem:



em que  $R^{10}$  é hidrogênio, metila, etila, isopropila,  
*terc*-butila, amino monocíclico saturado,  $C_1$ - $C_6$ alquilamino,  
 15  $(C_1$ - $C_6$ alquila) $_2$ amino ou  $C_1$ - $C_6$ alquilamido.

Modalidades favoritas de  $R^{9a}$  para isoquinolinas in-  
 cluem:



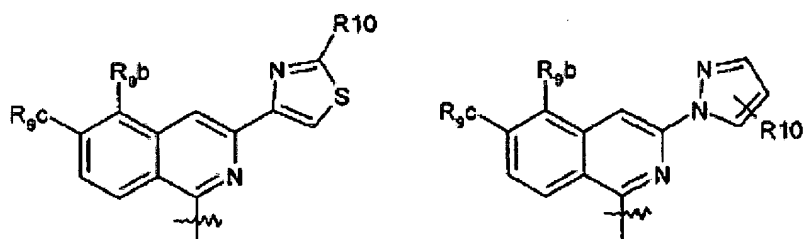
em que  $R^{10}$  é hidrogênio, halogênio, metila, etila,  
 isopropila, *terc*-butila,  $C_1$ - $C_6$ alquilamino,  $(C_1$ - $C_6$  alquila) $_2$  a-

mino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilamido, morfolin-4-ila ou piperidin-1-ila, a morfolina e piperidina opcionalmente substituídas por C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquila.

Modalidades de R<sup>9b</sup> para isoquinolina incluem hidrogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alquila, bromo, cloro ou flúor, especialmente hidrogênio ou bromo.

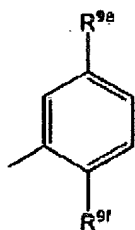
Modalidades de R<sup>9c</sup> para isoquinolina incluem hidrogênio ou metóxi.

Modalidades de R<sup>8</sup> como isoquinolina incluem:



em que R<sup>9b</sup> é hidrogênio ou bromo e R<sup>9c</sup> é hidrogênio ou metóxi.

Modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que W é -O-(C=O)-NR<sup>5a</sup> ou, em particular, em que W é -O-(=O)-NH- e R<sup>8</sup> é arila conforme definido acima; ou R<sup>8</sup> é fenila opcionalmente substituída por 1, 2 ou três substituintes selecionados daqueles mencionados como possíveis substituintes do radical arila, conforme nas definições dos compostos de fórmula (I) ou de qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I); especificamente, R<sup>8</sup> é um radical de fórmula:



em que:

$R^{9e}$  é hidrogênio,  $C_1$ - $C_6$ alquila, polihalo $C_1$ - $C_6$ alquila ou halo;

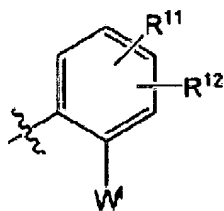
$R^{9f}$  é  $-C(=O)OR^{10}$ , halo, Het ou arila; em que Het e arila são conforme definido aqui; e

$R^{10}$  é H ou  $C_1$ - $C_6$ alquila, de preferência  $R^{10}$  é metila ou etila.

Em particular,  $R^{9e}$  pode ser hidrogênio, flúor ou trifluorometila.

Em particular,  $R^{9f}$  pode ser  $-COOC_1$ - $C_6$ alquila (por exemplo,  $-C(=O)OEt$ ), fenila, tiazolila, 1-piperidinila ou 1-pirazolila, os grupos fenila, piperidinila e pirazolila sendo opcionalmente substituídos por  $C_1$ - $C_6$ alquila, em particular por metila.

Outras modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que W é  $-O-(C=O)-NR^{5a}-$  ou, em particular, em que W é  $-O-(C=O)-NH-$  e  $R^8$  é um radical de fórmula:

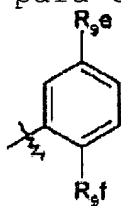


em que  $R^{10}$  e  $R^{11}$ , independentemente uns dos outros, são hidrogênio, halo, hidróxi, nitro, ciano, carboxila,  $C_1$ - $C_6$  alquila,  $C_1$ - $C_6$ alcóxi,  $C_1$ - $C_6$ alcóxi- $C_1$ - $C_6$ alquila,  $C_1$ - $C_6$  alquilcarbonila,  $C_1$ - $C_6$ alcóxi-carbonila, amino, azido, mercapto,  $C_1$ - $C_6$  alquiltio, polihalo- $C_1$ - $C_6$ alquila, arila ou Het; especialmente  $R^{10}$  e  $R^{11}$ , independentemente um do outro, são hidrogênio, halo, nitro, carboxila, metila, etila, isopropila, t-butila, metóxi, etóxi, isopropóxi, t-butóxi, metilcarbonila, etilcarbonila, isopropilcarbonila, t-butil-carbonila, metóxicarbonila, etóxicarbonila, isopropóxicarbonila, t-butóxicarbonila, metiltio, etiltio, isopropiltio, t-butiltio, trifluorometila ou ciano;

$W^1$  é arila ou Het ou  $W^1$  é  $-COOR^1$ , em que  $R^{10}$  é H ou  $C_1$ - $C_6$ alquila, de preferência metila ou etila.

Modalidades de  $W^1$  incluem fenila, naft-1-ila, naft-2-ila, pirrol-1-ila, 3-piridila, pirimidin-4-ila, piridazin-3-ila, piridazin-2-ila, 6-oxo-piridazin-1-ila, 1,2,3-triazol-2-ila, 1,2,4-triazol-3-ila, tetrazol-1-ila, tetrazol-2-ila, pirazol-1-ila, pirazol-3-ila, imidazol-1-ila, imidazol-2-ila, tiazol-2-ila, pirrolidin-1-ila, piperidin-1-ila, furan-2-ila, tien-3-ila, morfolin-4-ila; todos opcionalmente substituídos por um ou dois substituintes selecionados de  $C_1$ - $C_6$ alquila, polihalo  $C_1$ - $C_6$ alquila (tal como trifluorometila) e  $C_1$ - $C_6$ alcóxicarbonila.

Modalidades de  $R^8$  para carbamatos incluem:



em que:

$R^{9e}$  é hidrogênio,  $C_1$ - $C_3$ alquila, halo $C_1$ - $C_3$ alquila ou halo;

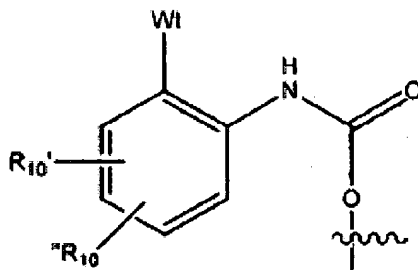
$R^{9f}$  é  $C(=O)OR^1$ , halo ou  $C_3$ - $C_7$ heterociclila ou  $C_5$ -  
5  $C_6$ arila opcionalmente substituídas; em que:

$R^1$  é  $C_1$ - $C_3$ alquila, de preferência etila.

Modalidades de  $R^{9e}$  para carbamatos incluem hidrogênio, flúor ou trifluorometila.

Modalidades de  $R^{9f}$  para carbamatos incluem  
10  $C(=O)OEt$ , fenila, tiazolila, 1-piperidinila ou 1-pirazolila, a fenila, piperidinila e pirazolila sendo opcionalmente substituídas por metila.

Modalidades de  $-W-R^8$  em carbamatos incluem:



em que  $R^{10}$  e  $R^{10''}$  são, independentemente um do ou-  
15 tro, hidrogênio, halo, hidróxi, nitro, ciano, carboxila,  $C_1$ - $C_6$ alquila,  $C_1$ - $C_6$ alcóxi,  $C_1$ - $C_6$ alcóxi $C_1$ - $C_6$ alquila,  $C_1$ - $C_6$  alquil-  
carbonila,  $C_1$ - $C_6$ alcóxi-carbonila, amino, azido, mercapto,  $C_1$ -  
 $C_6$ alquiltio, polihalo $C_1$ - $C_6$ alquila, arila ou Het, especialmen-  
te hidrogênio, halo, nitro, carboxila, metila, etila, iso-  
20 propila, t-butila, metóxi, etóxi, isopropóxi, t-butóxi, me-  
tilcarbonila, etilcarbonila, isopropilcarbonila, t-butil-  
carbonila, metóxicarbonila, etóxicarbonila, isopropóxicarbo-

nila, t-butóxicarbonila, metiltio, etiltio, isopropiltio, t-butiltio, trifluorometila ou ciano;

Wt é arila ou Het ou COOR<sup>1</sup>, onde R<sup>1</sup> é H ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, tal como etila ou metila.

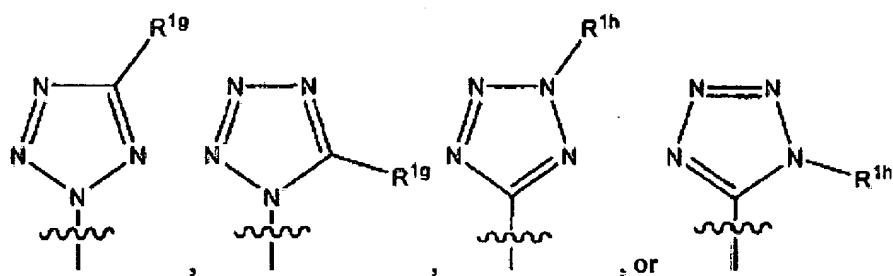
5                    Modalidades de Wt incluem fenila, naft-1-ila, naft-2-ila, pirrol-1-ila, 3-piridila, pirimidin-4-ila, piridazin-3-ila, piridazin-2-ila, 6-oxo-piridazin-1-ila, 1,2,3-triazol-2-ila, 1,2,4-triazol-3-ila, tetrazol-1-ila, tetrazol-2-ila, pirazol-1-ila, pirazol-3-ila, imidazol-1-ila, imidazol-2-ila, tiazol-2-ila, pirrolidin-1-ila, piperidin-1-ila, furan-2-ila, tien-3-ila, morfolin-4-ila; todos opcionalmente substituídos por um ou dois substituintes selecionados de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquila, haloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquila, tal como trifluorometila ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcóxicarbonila.

15                    Modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que W é uma ligação direta e R<sup>8</sup> é selecionado do grupo consistindo de 1H-pirrola, 1H-imidazola, 1H-pirazola, furano, tiofeno, oxazola, tiazola, isoxazola, isotiazola, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, ftalazina, quinoxalina, quinazolina, quinolina, cinolina, 1H-pirrolo[2,3]-6]piridina, 1H-indola, 1H-benzoimidazola, 1H-indazola, 7H-purina, benzotiazola, benzoxazola, 1H-imidazo[4,5-c] piridina, 1H-imidazo[4,5-c]piridina, 1,3-diidro-benzimidazol-2-ona, 1,3-diidro-benzimidazol-2-tiona, 2,3-diidro-1H-indola, 1,3-diidro-indol-2-ona, 1H-indola-2,3-diona, 1H-pirrolo[2,3-c]piridina, benzofurano, benzo[b]tiofeno, benzo[b]isoxazola, benzo [b] isotiazola, 1H-quinolin-2-ona, 1H-quinolin-4-ona,

1H-quinazolin-4-ona, 9H-carbazola e 1H-quinazolin-2-ona.

Outras modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (1) em que W é uma ligação direta e R<sup>8</sup> é selecionado do grupo consistindo de pirrolidina, 4,5-diidro-1H-pirazola, pirazolidina, imidazolidin-2-ona, pirrolidin-2-ona, pirrolidina-2,5-diona, piperidina-2,6-diona, piperidin-2-ona, piperazina-2,6-diona, piperazin-2-ona, piperazina, morfolina, tiomorfolina, pirazolidin-3-ona, imidazolidina-2,4-diona, piperidina, tetraidrofurano, tetraidropirano, 1,4-dioxano e 1,2,3,6-tetraidropiridina.

Modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que W é uma ligação direta e R<sup>8</sup> é tetrazolila opcionalmente substituída, conforme representado abaixo:



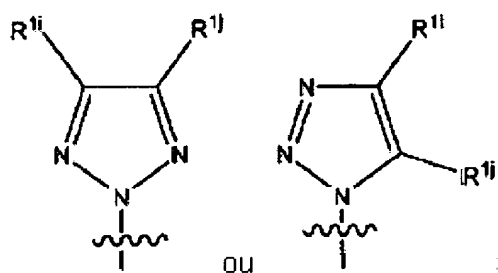
em que R<sup>1g</sup> é hidrogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcóxi, hidróxi, -NRt<sup>5a</sup>Rt<sup>5b</sup>, -C(=O)Rt<sup>7</sup>, -SO<sub>p</sub>Rt<sup>8</sup>, C<sub>3-7</sub>cicloalquila, arila, Het ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquila opcionalmente substituída por C<sub>3-7</sub>cicloalquila, arila ou Het;

R<sup>1h</sup> é hidrogênio, -NRt<sup>5a</sup>Rt<sup>5b</sup>, C<sub>3-7</sub>cicloalquila, arila, Het ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquila opcionalmente substituída por C<sub>3-7</sub>cicloalquila, arila ou Het; e



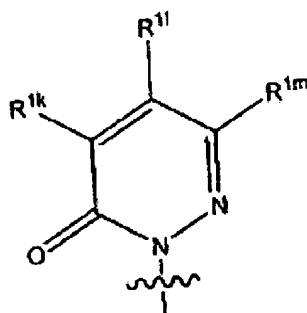
$Rt^{5a}$ ,  $Rt^{5b}$ ,  $Rt^7$  e  $Rt^8$  são conforme definido acima.

Modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que W é uma ligação direta e  $R^8$  é triazolila opcionalmente substituída, conforme representado abaixo:



em que  $R^{1i}$  e  $R^{1j}$  são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, halo,  $-C(=O)NRt^{5a}Rt^{5b}$ ,  $-C(=O)Rt^7$ ,  $C_3-7$ cicloalquila, arila, Het e  $C_1-C_6$ alquila opcionalmente substituída por  $-NR^{5a}R^{5b}$  ou arila; ou, alternativamente,  $R^{1i}$  e  $R^{1j}$ , tomados junto com os átomos de carbono aos quais eles estão presos, formam uma porção cíclica selecionada do grupo consistindo de arila e Het.

Outros substituintes preferidos para  $R^8$  quando W é uma ligação direta incluem piridazinona e derivados da mesma, conforme mostrado abaixo:



em que  $R^{1k}$ ,  $R^{1n}$  e  $R^{1m}$  são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, azido, halo,  $C_1$ - $C_6$  alquila,  $-NRt^{5a}Rt^{5b}$ ,  $C_3$ - $C_7$ cicloalquila, arila e Het; ou, alternativamente,  $R^{1k}$  e  $R^{1n}$  ou  $R^{1n}$  e  $R^{1m}$ , tomados junto com os átomos de carbono aos quais eles estão presos, formam uma porção fenila a qual, por sua vez, pode ser opcionalmente substituída por azido, halo,  $C_1$ - $C_6$ alquila,  $-NRt^{5a}Rt^{5b}$ ,  $C_3$ - $C_7$  cicloalquila, arila ou Het.

Modalidades preferidas da invenção incluem aquelas em que  $R_y$  e  $R_{y'}$  são a mesma porção  $C_1$ - $C_6$ alquila, notavelmente metila.

Modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que:

(a) A é  $-NHRt^{5c}$ , em particular em que  $Rt^{5c}$  é  $C_1$ - $C_6$  alquila, arila, Het,  $C_1$ - $C_6$ alcóxi,  $-O$ -arila ou  $-O$ -Het;

(b) A é  $-ORt^6$ , em particular em que  $Rt^6$  é  $C_1$ - $C_6$  alquila, tal como metila, etila ou *terc*-butila e, mais preferivelmente, onde  $Rt^6$  é hidrogênio;

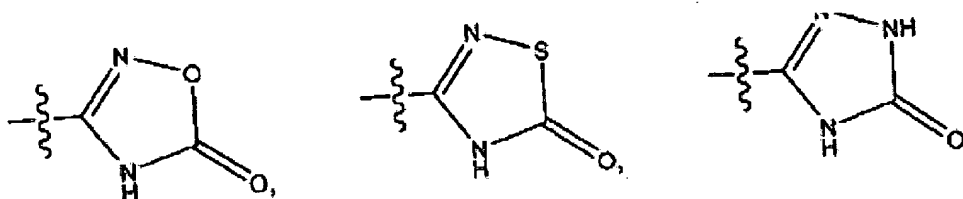
(c) A é  $-NHS(=O)_2Rt^8$ , em particular em que  $Rt^8$  é  $C_1$ - $C_6$ alquila,  $C_3$ - $C_7$ cicloalquila ou arila, por exemplo, em que  $Rt^8$  é metila, ciclopropila ou fenila;

(d) A é  $-C(=O)ORt^6$ ,  $-C(=O)Rt^7$ ,  $-C(=O)NR^{5a}R^{5b}$  ou  $-C(O)NHR^{5c}$ , em que  $Rt^{5a}$ ,  $Rt^{5b}$ ,  $Rt^{5c}$ ,  $Rt^6$  ou  $Rt^7$  são conforme definido acima e A é, de preferência,  $-C(=O)NHRt^{5c}$  em que  $Rt^{5c}$  é ciclopropila;

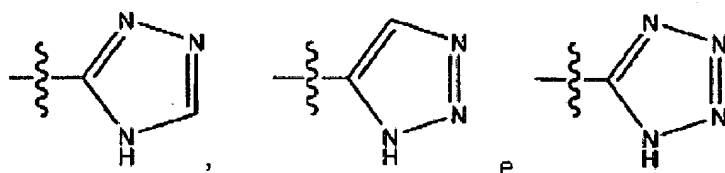
(e) A é  $-NHS(=O)_2NR^{5a}R^{5b}$ , em particular em que  $Rt^{5a}$

e  $Rt^{5b}$  são, cada um independentemente, hidrogênio,  $C_{3-7}$  cicloalquila ou  $C_1-C_6$ alquila, por exemplo,  $NHS(=O)_2N(C_{1-3}alquila)_2$ .

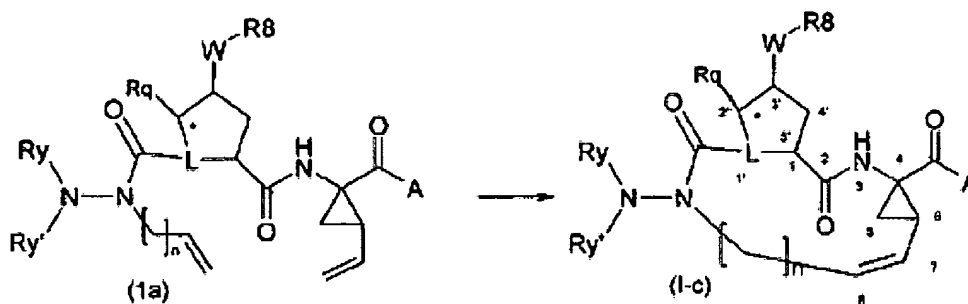
Outras modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou qualquer um dos subgrupos de compostos de  
 5 fórmula (I) em que A é  $-NHRt^{5c}$  e  $Rt^{5c}$  é um grupo Het selecionado de:



Outras modalidades da invenção são compostos de fórmula (I) ou qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I) em que  $R^2$  é  $-NHRt^{5c}$  e  $Rt^{5c}$  é uma  $C_1-C_6$ alquila  
 10 substituída por  $-C(=O)ORt^6$ .

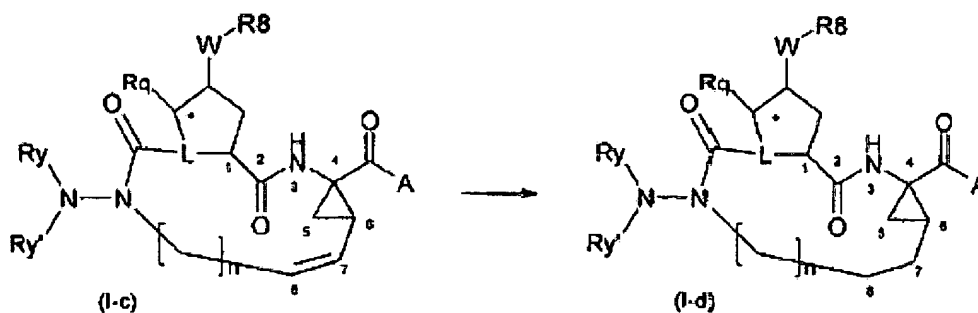


Em uma modalidade preferida, compostos de fórmula (I) em que a ligação entre  $C_7$  e  $C_8$  é uma ligação dupla, os quais são compostos de fórmula (I-c), podem ser preparados conforme esboçado no esquema de reação a seguir:



Formação do macrociclo pode ser realizada via uma reação de metatase de olefina na presença de um catalisador de metal adequado tal como, por exemplo, o catalisador baseado em Ru reportado por Miller, S.J., Blackwell, H.E., Grubbs, R.H. J. Am. Chem. Soc. 118, (1996), 9606-9614; Kingsbury, J. S., Harrity, J. P. A., Bonitatebus, P. J., Hoveyda, A. H., J. Am. Chem. Soc. 121, (1999), 791-799; e Huang e colaboradores, J. Am. Chem. Soc. 121, (1999), 2674-2678; por exemplo, um catalisador de Hoveyda-Grubbs..

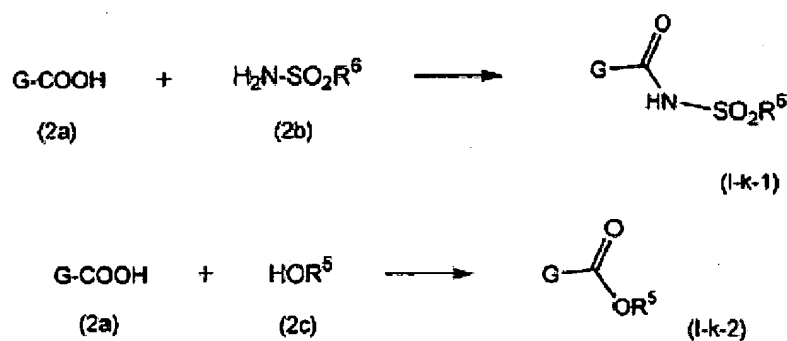
Compostos de fórmula (I) em que a ligação entre C<sub>7</sub> e C<sub>8</sub> no macrociclo é uma ligação simples, isto é, compostos de fórmula (I-d), podem ser preparados a partir de compostos de fórmula (I-c) por meio de redução da ligação dupla C<sub>7</sub>-C<sub>8</sub> nos compostos de fórmula (I-c).



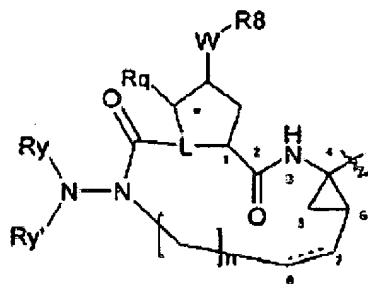
ção P1 em qualquer estágio da síntese, isto é, antes ou após a ciclização ou antes ou após a ciclização e redução, conforme descrito aqui acima. Os compostos de fórmula (I) em que A representa  $-\text{NHSO}_2\text{R}^2$ , os referidos compostos sendo re-

5 presentados pela fórmula (I-k-1), podem ser preparados através de ligação do grupo  $\text{R}^1$  a P1 através de formação de uma ligação de amida entre ambas as porções. Similarmente, os compostos de fórmula (I) em que A representa  $-\text{OR}^1$ , isto é, compostos (I-k-2), podem ser preparados através de ligação

10 do grupo A a P1 através de formação de uma ligação de éster. Em uma modalidade, os grupos  $-\text{OR}^1$  são introduzidos na última etapa de síntese dos compostos (I), conforme esboçado nos esquemas de reação a seguir:



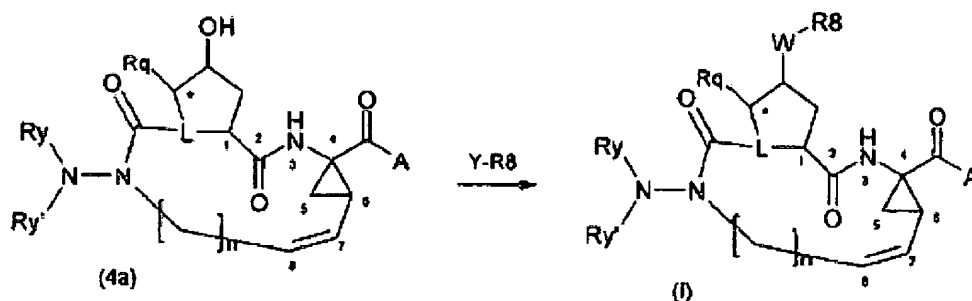
em que G representa um grupo:



O intermediário (2a) pode ser acoplado à amina (2b) através de uma reação de formação de amida, tal como qualquer um dos procedimentos para a formação de uma ligação de amida descrita aqui depois. O intermediário (2a) pode ser acoplado ao álcool (2c) através de uma reação de formação de éster. Por exemplo, (2a) e (2c) são reagidos junto com a remoção de água quer fisicamente, por exemplo, através de remoção azeotrópica de álcool ou quimicamente, usando um agente de desidratação.

O intermediário (2a) também pode ser convertido a uma forma ativada, por exemplo, um cloreto ácido (G-CO-Cl) ou um anidrido ácido misturado (G-CO-O-CO-R, R sendo, por exemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquila ou benzila) e, subsequente, reagido com o álcool (2c).

Os compostos de fórmula (I) também podem ser preparados através de reação de um intermediário (4a) com o intermediário (4b), conforme esboçado no esquema de reação a seguir, em que os vários radicais têm os significados especificados acima:



em que Y representa hidróxi ou um grupo de condução, tal como um haleto, por exemplo, brometo ou cloreto ou

um grupo aril-sulfonila, por exemplo, mesilato, triflato ou tosilato e semelhantes.

Em uma modalidade, a reação de (4a) com YR<sup>8</sup> é uma reação de O-arilação e Y representa um grupo de condução.

5 Essa reação pode ser conduzida seguindo os procedimentos descritos por E. M. Smith e colaboradores (J. Med. Chem. (1988), 31, 875-885). Em uma modalidade particular, o material de iniciação (4a) é reagido com YR<sup>8</sup> na presença de uma base e o alcoolato resultante é reagido com o agente de ari-  
10 lação YR<sup>8</sup>, em que Y é um grupo de condução adequado.

Alternativamente, a reação de (4a) com YR também pode ser conduzida via uma reação de Mitsunobu (Mitsunobu, 1981, Synthesis, 1-28 de Janeiro; Rano e colaboradores, Tetraedron Lett., 1995, 36, 22, 3779-3792; Krchnak e colabora-  
15 dores, Tetraedron Lett., 1995, 36, 5, 6193-6196; Richter e colaboradores, Tetraedron Lett., 1994, 35, 27, 4705-4706).

Síntese dos compostos da presente invenção pode ser realizada através de diferentes estratégias em solução ou fase sólida ou uma combinação de ambos. Os blocos de  
20 construção individuais adequadamente protegidos podem primeiro ser preparados e subseqüentemente acoplados juntos ou precursores dos blocos de construção podem ser acoplados juntos e modificados em um estágio posterior de preparo dos compostos da invenção.

25 Acoplamento da função ácido de um composto a uma função amino de outro composto, por exemplo, acoplamento de dois derivados de aminoácido, pode ser realizado usando procedimentos padrões de acoplamento de peptídeo, tal como o

método com azida, o método com anidrido de ácido carboxílico-carbônico misturado (cloroformato de isobutila), o método com carbodiimida (dicicloexil carbodiimida, diisopropil carbodiimida ou carbodiimida solúvel em água), o método com éster ativo (p-nitrofenil éster, imido éster N-hidróxissuccínico), o método com reagente K de Woodward, o método com carbonildiimidazola, os métodos com reagentes de fósforo ou de redução-oxidação. Alguns desses métodos (especialmente o método com carbodiimida) pode ser intensificado através da  
10 adição de 1-hidróxibenzotriazola ou 4-DMAP.

Descrições de procedimentos de acoplamento são encontradas em livros textos padrões sobre química de peptídeo, por exemplo, M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", 2ª ed. Rev., Springer-Verlag, Berlin, Alemanha, (1993), aqui depois  
15 simplesmente referido como Bodanszky, os conteúdos dos quais são aqui incorporados por referência. Exemplos de agentes de acoplamento adequados são N,N'-dicicloexilcarbodiimida, 1-hidróxibenzotriazola na presença de N,N'-dicicloexilcarbodiimida ou N-etil-N'-[(3-dimetilamino propil] carbodiimida.  
20 Um agente de acoplamento prático e útil é o hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-ilóxi) tris-(dimetilamino) fosfônio comercialmente disponível, em si ou na presença de 1-hidróxibenzotriazola ou 4-DMAP. Outro agente de acoplamento prático e útil comercialmente disponível é tetrafluoroborato  
25 de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio. Ainda outro agente de acoplamento prático e útil comercialmente disponível é hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio.



A reação de acoplamento é conduzida em um solvente inerte, por exemplo, diclorometano, acetonitrilo ou dimetilformamida. Um excesso de uma amina terciária, por exemplo, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, N-metilpirro-lidina ou 4-DMAP, é adicionado para manter a mistura de reação em um pH de cerca de 8. A temperatura de reação usualmente oscila entre 0 °C e 50 °C e o tempo de reação oscila usualmente entre 15 min e 24 h.

Grupos funcionais de aminoácidos constituintes ou outros blocos de construção geralmente devem ser protegidos durante as reações de acoplamento para evitar a formação de ligações indesejadas. Os grupos de proteção que podem ser usados são listados em Greene, "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley & Sons, New York (1981) e "The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology", Vol. 3, Academic Press, New York (1981), aqui depois referidos simplesmente como Greene, as divulgações dos quais são aqui incorporadas por referência.

O grupo alfa-amino de um aminoácido a ser acoplado é, tipicamente, protegido. Qualquer grupo de proteção conhecido na técnica pode ser usado. Exemplos de tais grupos incluem: 1) grupos acila, tais como formila, trifluoroacetila, ftalila e p-tolueno-sulfonila; 2) grupos carbamato aromático, tais como benzilóxicarbonila (Cbz ou Z) e benzilóxicarbonilas substituídas e 9-fluorenilmetilóxicarbonila (Fmoc); 3) grupos carbamato alifático, tais como terc-butilóxicarbonila (Boc), etóxicarbonila, diisopropilmetóxicarbonila e alilóxicarbonila; 4) grupos alquil carbamato cíclicos,

tais como ciclopentilóxicarbonila e adamantilóxicarbonila; 5) grupos alquila, tais como trifenilmetila e benzila; 6) trialquil-silila, tal como trimetil-silila; e 7) grupos contendo tiol, tais como feniltiocarbonila e ditia-succinoíla.

5 O grupo de amino proteção preferido é Boc ou Fmoc. Muitos derivados de aminoácido estão comercialmente disponíveis.

O grupo de alfa-amino proteção é clivado de acordo com procedimentos bem conhecidos na técnica. Quando o grupo Boc é usado, os métodos de escolha são ácido trifluoroacético, puro ou em diclorometano ou HCl em dioxano ou em acetato  
10 de etila. O sal de amônio resultante é, então, neutralizado antes de acoplamento ou *in situ* com soluções básicas, tais como tampões aquosos ou aminas terciárias em diclorometano ou acetonitrilo ou dimetilformamida. Quando o grupo Fmoc é  
15 usado, os reagentes de escolha são piperidina ou piperidina substituída em dimetilformamida, mas qualquer amina secundária pode ser usada. A desproteção é realizada em uma temperatura entre 0 °C e a temperatura ambiente, usualmente 20-22 °C.

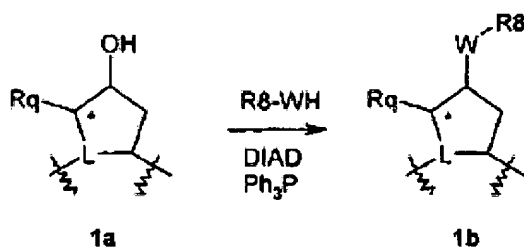
20 Uma vez que a síntese dos compostos da invenção está completa, quaisquer grupos de proteção são removidos de qualquer maneira sendo orientado pela escolha dos grupos de proteção. Esses procedimentos são bem conhecidos por aqueles habilitados na técnica.

25 Os compostos da presente invenção podem ser preparados através de vários métodos conhecidos por aqueles habilitados na técnica. Os esquemas abaixo ilustram vias sintéticas aos compostos da presente invenção. Outros esquemas

equivalentes, os quais serão prontamente evidentes para aqueles habilitados na técnica, podem ser alternativamente usados para sintetizar várias partes da molécula, conforme ilustrado pelos esquemas gerais abaixo e os exemplos preparativos que seguem.

### Síntese e introdução do substituinte P2

O grupo  $R^8$  desejado sobre a base P2 pode ser introduzido através de vários métodos em qualquer estágio conveniente da síntese. O Esquema 1 exemplifica a introdução de um substituinte P2,  $R^8$ , através de uma reação de Mitsunobu. Mitsunobu, 1981, Synthesis, 1-28 de Janeiro; Rano e colaboradores, Tetraedron Lett., 1995, 36, 22, 3779-3792; Krchnak e colaboradores, Tetraedron Lett, 1995, 36, 5, 6193-6196; Richter e colaboradores, Tetraedron Lett., 1994, 35, 27, 4705-4706).



### Esquema 1

Tratamento da base P2 cíclica hidróxi-substituída (1a) com o álcool, tiol ou amina,  $R^8$ -WH, na presença de tri-fenilfosfina e um agente de ativação, tal como azodicarboxilato de dietila (DEAD), azodicarboxilato de diisopropila (DIAD) ou semelhante, proporciona o composto alquilado (1b). O grupo hidróxi pode, alternativamente, ser transformado em

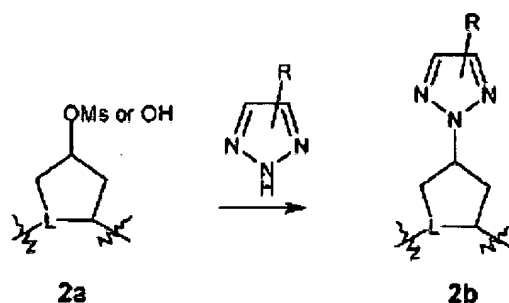
qualquer outro grupo de condução adequado, tal como um derivado de ácido sulfônico, tal como um tosilato, mesilato ou triflato ou semelhante submetendo-se o álcool à condições de sulfonilação apropriadas, tal como tratamento com o anidrido ou haleto do ácido desejado em um solvente, tal como piridina ou usando o ácido sulfônico desejado e trifenilfosfina na presença de DEAD em um solvente, tal como tolueno ou o grupo hidróxi pode ser convertido a um haleto através de tratamento do álcool com um agente de halogenação adequado, por exemplo, o brometo pode ser preparado usando um reagente, tal como tribrometo de fósforo ou semelhante. O grupo de condução obtido pode, então, ser substituído pelo nucleófilo  $R^8-W$  desejado para proporcionar o derivado alquilado (1b).

Uma estratégia inversa pode, alternativamente, ser usada, em que o composto de hidróxi (1a) é usado como nucleófilo e é tratado com uma base, tal como hidreto de sódio ou t-butóxido de potássio ou semelhante, em um solvente tal como dimetilformamida (DMF), seguido por reação do alcóxido resultante com um agente de alquilação,  $R^8-Lg$ , em que Lg é um grupo de condução adequado, tal como um haleto, tal como cloreto, brometo ou iodeto, ou um derivado de ácido sulfônico ou semelhante, proporciona o derivado substituído desejado. Um exemplo aplicado a um derivado de prolina é descrito por E. M. Smith e colaboradores em J. Med. Chem. (1988), 31, 875-885.

O álcool (1a) pode, alternativamente, pode ser tratado com um agente de formilação, tal como fosgeno, trifosgeno, um diéster de carbonila ou carbonil diimidazola ou

semelhante, opcionalmente na presença de uma base adequada, tal como trietil amina, piridina ou hidrogen carbonato de sódio ou semelhante, assim, proporcionando o derivado de formila correspondente o qual, quando de reação com uma ami-  
 5 na,  $R^8NH_2$ , na presença de uma base tal como hidrogen carbonato de sódio ou trietilamina, proporciona carbamatos, isto é, W é  $-OC(=O)NH-$ , enquanto que reação do álcool (1a) com um agente de acilação,  $R^8-C(=O)-X$ , tal como um anidrido ácido ou haleto ácido, por exemplo, o cloreto ácido, proporciona  
 10 ésteres, isto é, W é  $OC(=O)-$ . Outra via para compostos em que o substituinte P2 é ligado à base via um carbamato é reagir o álcool 1a com o isocianato do substituinte P2 na presença de uma base, tal como t-butóxido de potássio.

O grupo  $R^8$  em compostos da presente invenção tam-  
 15 bém pode ser diretamente ligado à base cíclica, isto é, W é uma ligação. O grupo  $R^8$  pode, então, ser introduzido através de uma reação de substituição conforme mostrado no Esquema 2 abaixo, exemplificado por um derivado de triazola como grupo  $R^8$ .



ca (2a) em um grupo de condução adequado, tal como um derivado de ácido sulfônico, tal como um mesilato, triflato, tosilato ou semelhante, seguido por reação do grupo R<sup>8</sup> desejado, proporciona o composto substituído (2b). Alternativamente, o grupo R<sup>8</sup> heterocíclico pode ser introduzido realizando uma reação de Mitsunobu conforme previamente descrito, em que o grupo hidróxi da base cíclica é reagido com um nitrogênio do grupo R<sup>8</sup> heterocíclico.

Compostos em que um derivado de tetrazola é preso via um átomo de carbono do anel heterocíclico são convenientemente preparados através de construção da porção tetrazola diretamente sobre a base P2 cíclica. Isso pode ser obtido, por exemplo, através de transformação do grupo hidróxi do precursor P2 em um grupo ciano, seguido por reação com um reagente de azida, tal como azida de sódio. Derivados de triazola também podem ser construídos diretamente sobre a base P2 cíclica, por exemplo, através de transformação do grupo hidróxi do precursor P2 em um grupo azida, seguido por uma reação de cicloadição 3+2 da azida proporcionada e um derivado de alcino adequado.

Tetrazolas estruturalmente diversas para uso nas reações de substituição ou Mitsunobu acima descritas podem ser preparadas através de reação de compostos de nitrilo comercialmente disponíveis com azida de sódio. Derivados de triazola podem ser preparados através de reação de um composto de alcino e azida de trimetil-silila. Compostos de alcino úteis estão comercialmente disponíveis ou eles podem ser preparados, por exemplo, de acordo com a reação de Sono-

gashira, isto é, reação de um alcino primário, um haleto de arila e trietilamina na presença de  $\text{PdCl}_2(\text{PPh})_3$  e  $\text{CuI}$ , conforme descrito, por exemplo, em A. Elangovan, Y.-H. Wang, T.-I. Ho, *Org. Lett.*, (2003), 5, 1841-1844. O substituinte  
5 heterocíclico pode também ser modificado quando preso ao bloco de construção P2 antes ou após acoplamento do bloco de construção P2 aos outros blocos de construção.

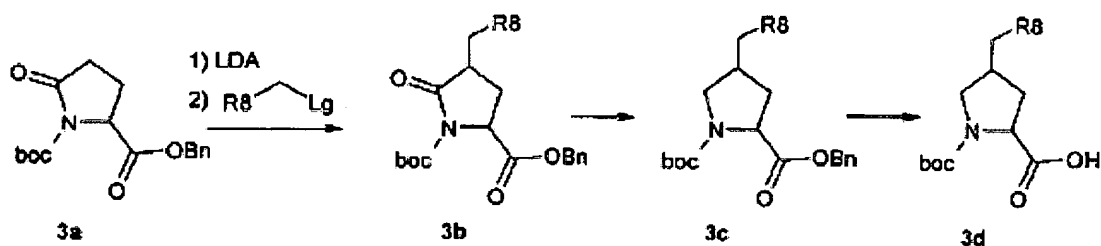
Esses métodos e outras alternativas para o preparo de compostos em que W é uma ligação e  $\text{R}^8$  é um heterociclo  
10 opcionalmente substituído são extensivamente descritos no WO2004/072243.

Introdução do grupo  $\text{R}^8$  preso via uma amina, amida, uréia ou sulfonamida, pode ser realizada sobre bases cíclicas amino-substituídas as quais estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparadas, por exemplo, a partir do derivado de hidróxi correspondente. O grupo hidróxi de um derivado de hidróxi desejado pode ser transformado em um grupo azida, por exemplo, através de transformação do grupo hidróxi em um grupo de condução adequado, tal como descrito acima,  
15 ma, seguido por substituição do grupo de condução por azida ou através de uso de um agente de transferência de azida, tal como azida de difenilfosforila (DPPA). Redução da azida através de hidrogenação catalítica ou qualquer outro método de redução adequado proporciona a amina. O derivado de amina  
20 pode, então, ser reagido em uma reação de deslocamento com um agente de alquilação da fórmula geral  $\text{R-Lg}$ , em que R é conforme descrito acima e Lg é um grupo de condução, para formar compostos de fórmula geral I ou blocos de construção

P2 para uso no preparo de compostos da fórmula geral I, em que W é -NH-. Reação da base cíclica amino-substituída com um ácido da fórmula geral  $R^8-C(=O)OH$  sob condições padrões de acoplamento de amida, tal como com um agente de acoplamento tal como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HATU), PyBOP® ou semelhante na presença de uma base, tal como diisopropilamina (DIPEA) ou N-metilmorfolina (NMM) em um solvente, tal como dimetilformamida, proporciona compostos em que o substituinte  $R^8$  é ligado via uma ligação de amida, enquanto que reação do derivado de amino com um derivado apropriado de ácido sulfônico,  $R-S(=O)_2-Lg$ , onde Lg é um grupo de condução, por exemplo, cloreto, na presença de uma base, proporciona sulfonamidas. Compostos em que a ligação entre a base cíclica e o grupo  $R^8$  é constituída de um grupo uréia podem, por exemplo, ser obtidos através de tratamento do análogo de amino prolina com um agente de formilação, por exemplo, fosgeno, para proporcionar o clorocarbamato correspondente, seguido por reação com a amina desejada. Alternativamente, o derivado de amino pode ser reagido com o cloreto de carbamoíla ou isocianato do grupo  $R^8$  desejado para a formação da ligação de uréia. Uma abordagem inversa na qual um grupo de condução da base cíclica é diretamente substituído pelo derivado de amino  $R^8-NH_2$  desejado pode também ser usado para o preparo de compostos em que W é N. Blocos de construção P2 heterocíclicos substituídos em que o substituinte  $R^8$  é ligado à base P2 via uma ligação em ponte de metileno, isto é, W é  $-CH_2-$  na fórmula geral I, pode ser preparado conforme mostrado no Es-



quema 3, o qual ilustra a técnica sobre uma porção onde L é N, q é 0 e k é 1, de acordo com os procedimentos descritos por J. Ezquerra e colaboradores, Tetraedron, 1993, 38, 8665-8678 e C. Pedregal e colaboradores, Tetraedron Lett., 1994, 35, 2053-2056.



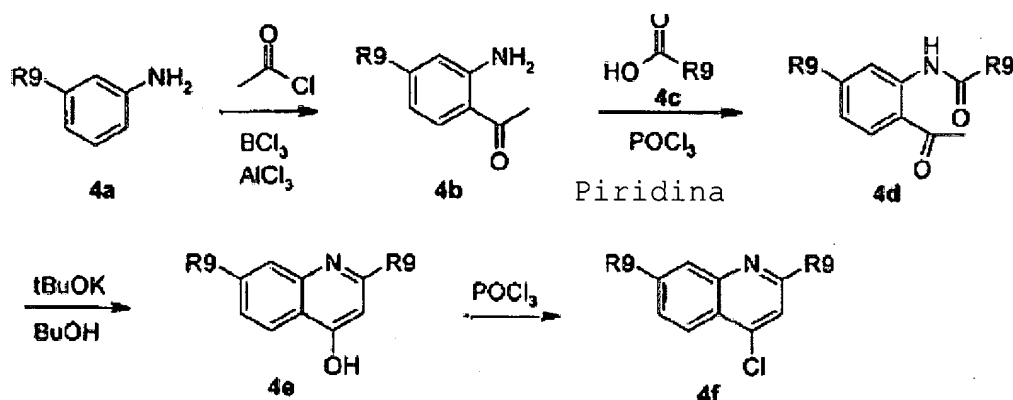
### Esquema 3

Tratamento da pirrolidona ou piperidinona adequadamente ácido-protégida, tal como ácido piroglutâmico-Boc comercialmente disponível (a) com uma base forte, tal como diisopropilamida de lítio em um solvente tal como tetraidrofurano, seguido pela adição de um agente de alquilação  $R^8$ -CH<sub>2</sub>-Lg, onde Lg é um grupo de condução adequado, tal como haleto, tal como cloreto ou brometo, seguido por redução da amida e desproteção do éster proporciona o composto desejado (3d).

Será evidente que os métodos acima para introduzir o grupo  $R^8$  à base P2 cíclica podem ser realizados em qualquer estágio conveniente da síntese de compostos de acordo com a presente invenção. por exemplo, o substituinte  $R^8$  pode ser introduzido em uma base cíclica adequada antes de introdução dos outros componentes do composto ou uma base cíclica hidróxi-protégida pode ser usada durante a síntese e o grupo

R<sup>8</sup> introduzido como a última etapa da síntese.

Vários álcoois R<sup>8</sup>-OH e agentes de alquilação R<sup>8</sup>-X são descritos no WO 00/09543 e W000/59929. Um exemplo da síntese em que R<sup>8</sup> é um derivado de quinolina substituído é 5 mostrado no Esquema 4.

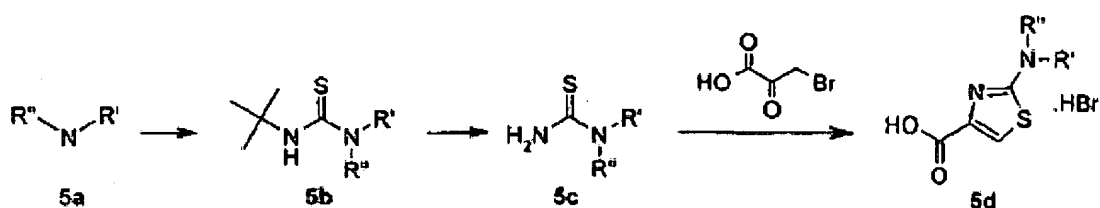


#### Esquema 4

Acilação de Friedel-Craft de uma anilina substituída adequada (4a), disponível comercialmente ou na literatura, usando um agente de acilação, tal como cloreto de acetila ou semelhante na presença de tricloreto de boro e tricloreto de alumínio em um solvente tal como diclorometano proporciona o derivado de acetofenona (4b). Acoplamento de (4b) a um ácido carboxílico heterocíclico (4c) sob condições básicas, tal como em piridina, na presença de um agente de ativação para o grupo carboxilato, por exemplo,  $\text{POCl}_3$ , seguido por fechamento de anel e desidratação sob condições básicas, tal como terc-butoxido de potássio em terc-butanol, proporciona o derivado de quinolina (4e). O derivado de quinolina (4e) pode ser acoplado, em uma reação de Mitsunobu, a um álcool conforme descrito acima ou o grupo hidróxi pode 20

ser deslocado por um grupo de condução adequado, tal como um haleto, tal como cloreto, brometo ou iodeto, através de tratamento da quinolina (4e) com um agente de halogenação apropriado, por exemplo, cloreto de fosforila ou semelhante.

5 Uma variedade de ácidos carboxílicos com a estrutura geral (4c) pode ser usada no Esquema 4. Esses ácidos estão comercialmente disponíveis ou na literatura. Um exemplo do preparo de derivados de 2-(substituído)-amino-carbóxi-aminotiazola, seguindo o procedimento de Berdikhina  
10 e colaboradores, Chem. Heterocicl. Compd. (Engl. Transl.) (1991), 427-433, é mostrado abaixo.



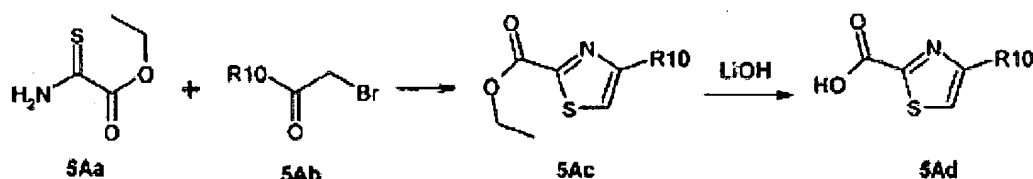
R' é C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquila; R'' é C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquila ou H

#### Esquema 5

A tiouréia (5c) com diferentes substituintes al-  
15 quila R' e R'' pode ser formada através de reação da amina (5a) apropriada com terc-butilisocianato na presença de uma base, tal como diisopropiletilamina, em um solvente tal como diclorometano, seguido pela remoção do grupo terc-butila sob condições ácidas. Alternativamente, a tiouréia (5c) pode ser  
20 formada através de reação da amina (5a) com tiocarbonildimidazola e subsequente com uma solução saturada de amônia em metanol. Subseqüente condensação do derivado de tiou-

reia (5c) resultante com ácido 3-bromopirúvico proporciona o ácido (5d).

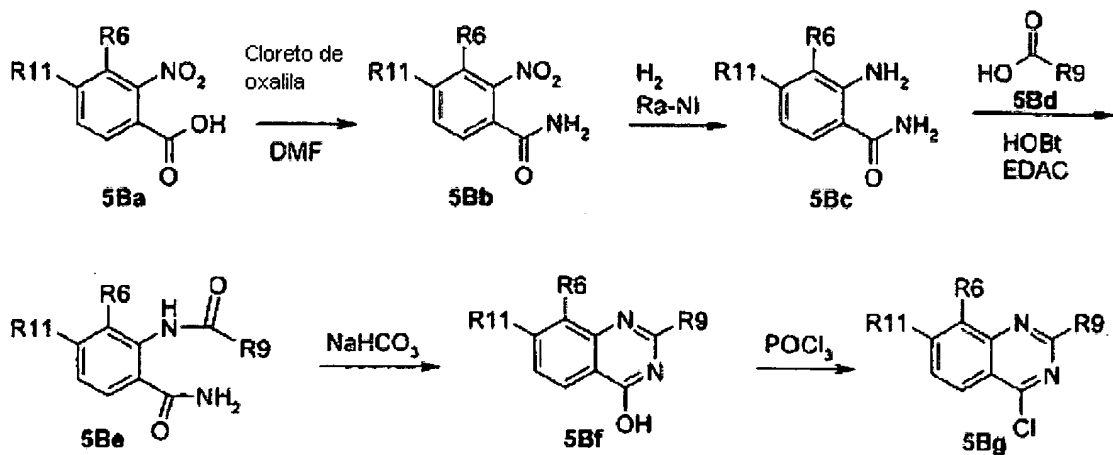
Ácidos tiazola-2-carboxílicos 4-substituídos a serem usados na reação com a amina (4b) no Esquema 4 podem ser preparados conforme ilustrado no Esquema 5A.



Esquema 5A

Condensação de tiooxamato de etila (5Aa) com uma  $\alpha$ -bromocetona desejada (5Ab), seguido por hidrólise de éster realizada através de tratamento com uma base, tal como hidróxido de lítio, proporciona o ácido tiazola carboxílico (5Ad)  $\alpha$ -bromocetonas (5Ab) estão comercialmente disponíveis ou elas podem ser preparadas através de  $\alpha$ -brominação da cetona correspondente.

Um exemplo da síntese de derivados de quinazolina substituídos a serem usados como P2-substituintes é mostrado no Esquema 5B.



### Esquema 5B

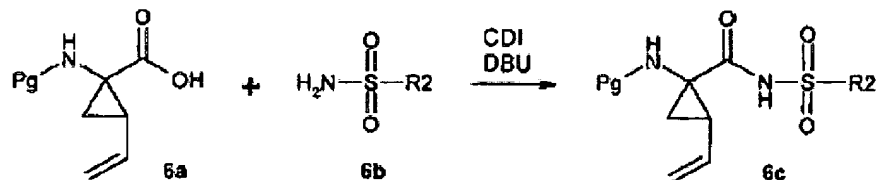
Transformação de um derivado de ácido benzóico nitro-substituído (5Ba) à benzamida correspondente, por exemplo, através de sujeição do ácido à condições de Vilsmeier, seguido por redução do grupo nitro usando condições tal como hidrogenação catalítica sobre níquel de Raney proporciona a amina correspondente (5Bc). A amina proporcionada pode ser subsequente acoplada a um ácido carboxílico heterocíclico (2d) sob condições de acoplamento de peptídeo, tal como com HOBt e EDAC ou quaisquer outros agentes de acoplamento bem conhecidos na técnica. Fechamento de anel e desidratação pode, após o que, ser realizada através de tratamento com uma base, tal como hidrogen carbonato de sódio, o qual proporciona o derivado de quinazolina (5Bf). O derivado de quinazolina (5Bf) pode, então, ser acoplado ao grupo hidróxi de uma base P2 em uma reação de Mitsunobu, conforme descrito acima, ou o grupo hidróxi da quinazolina pode ser deslocado por um grupo de condução adequado, tal como um haleto, tal como cloreto, brometo ou iodeto, através de tratamento de um quinazolinol (5Bf) com um agente de halogenação apropriado, por exemplo, cloreto de fosforila ou semelhante.

### Síntese e introdução de blocos de construção P1

Aminoácidos e blocos de construção úteis para o preparo de fragmentos P1 estão comercialmente disponíveis ou na literatura, veja, por exemplo, WO 00/09543 da Boehringer-Ingelheim, WO2005/046712 da BMS e WO2005/030796 da Schering Corporation.

O Esquema 6 mostra um exemplo do preparo de um de-

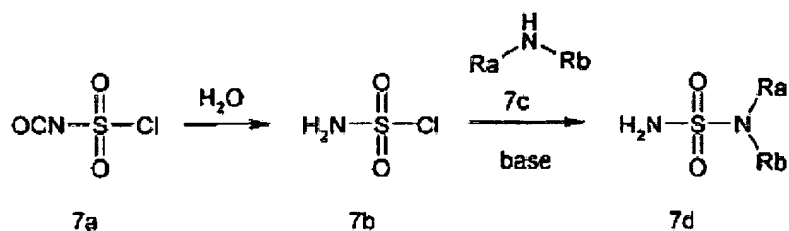
derivado de sulfonamida a ser usado como um fragmento P1.



### Esquema 6

O grupo sulfonamida pode ser introduzido sobre um aminoácido adequadamente protegido (6a) através de tratamento do aminoácido com um agente de acoplamento, por exemplo, N,N'-carbonildiimidazola (CDI) ou semelhante, em um solvente tal como THF, seguido por reação com a sulfonamida desejada (6b) na presença de uma base forte, tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). Alternativamente, o aminoácido pode ser tratado com a sulfonamida desejada (6b) na presença de uma base, tal como diisopropil etilamina, seguido por tratamento com um agente de acoplamento, tal como Py-BOP®, para realizar a introdução do grupo sulfonamida. Remoção do grupo de amino-proteção através de métodos padrões e subsequente acoplamento a uma porção P2 ou precursor da mesma.

Unidades P1 compreendendo uma função sulfamida, isto é, R<sup>2</sup> é NRaRb na fórmula geral X, podem ser preparadas de acordo com o Esquema geral 6 acima usando um derivado de sulfamida no acoplamento com aminoácido 6a. Essas sulfamidas podem ser preparadas conforme ilustrado no Esquema 7 abaixo.

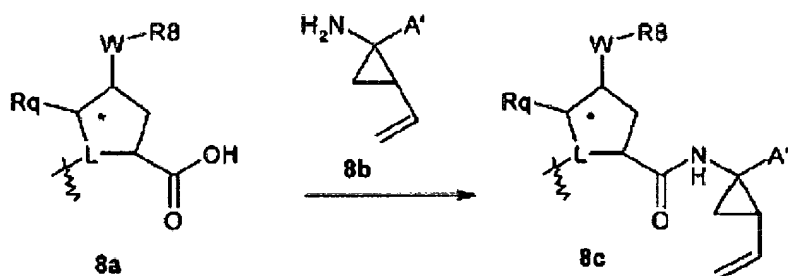


### Esquema 7

Cloreto de sulfamoíla (7b) pode ser obtido através de tratamento do cloroisocianato (7a) com água em um solvente, tal como THF. Subseqüente reação com uma amina desejada (7c) na presença de uma base, tal como trietilamina, proporciona o derivado de sulfamida (7d).

Blocos de construção para o preparo de compostos de acordo com a fórmula geral I em que A é OH,  $\text{NHR}^3$  ou  $\text{NRaRb}$  podem ser preparados através de reação do aminoácido (6a) com a amina ou álcool apropriado, respectivamente, sob condições padrões para formação de amida ou éster.

Um exemplo geral do acoplamento de um bloco de construção P1 à função ácido da base P2 é mostrado no Esquema 8.



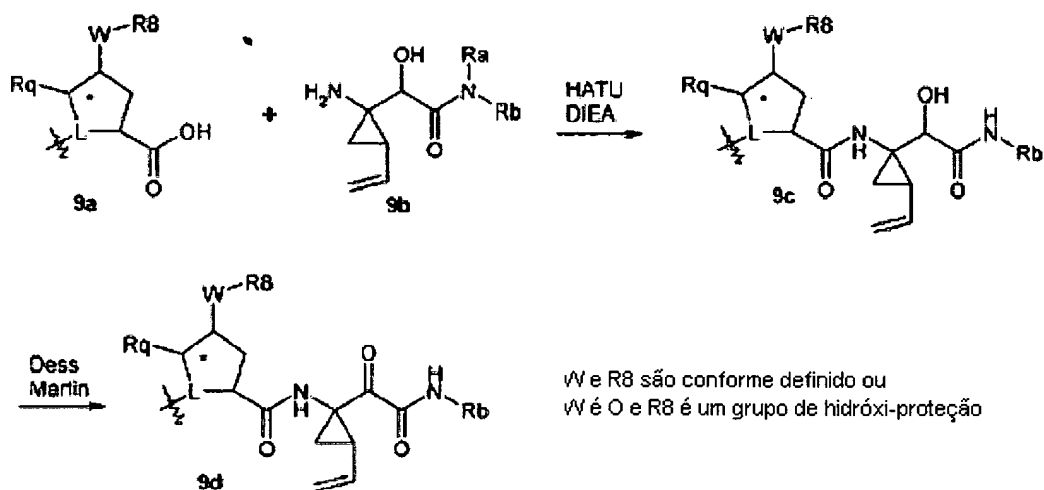
### Esquema 8

Acoplamento do bloco de construção P1 (8b), preparado conforme descrito acima, à função ácido da porção P2

usando métodos padrões para formação de ligação de amida, tal como usando um agente de acoplamento tal como HATU na presença de um base, tal como diisopropilamina em um solvente tal como dimetilformamida, proporciona a amida (8c).

5 Alternativamente, o grupo sulfonamida pode ser introduzido em um estágio posterior da síntese, por exemplo, como a última etapa. Nesse caso, A' no Esquema 8 é um ácido carboxílico apropriadamente protegido, por exemplo, um metil éster, e apropriadamente desprotegido, por exemplo, com hi-  
10 dróxido de lítio aquoso, antes de acoplamento do grupo sulfonamida.

Compostos de acordo com a fórmula I em que a parte P1 compreende uma função ceto amida podem ser preparados de acordo com os procedimentos descritos no WO2005/028502 20 e  
15 WO2005/030796. Um exemplo é mostrado no Esquema 9.



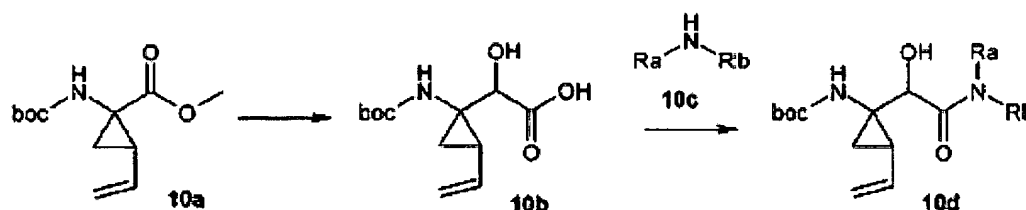
Esquema 9

Acoplamento do ácido (9a) com um derivado de amino (9b) usando condições padrões de acoplamento peptídico, tal



como tratamento com quaisquer reagentes de acoplamento comercialmente disponíveis, por exemplo, HATU ou PyBOP ou semelhante na presença de uma base, tal como DIPEA ou NMM, proporciona a amida (9c). Oxidação do grupo hidróxi através de qualquer método de oxidação adequado, tal como usando periodinano de Dess Martin, proporciona a diceto amida (9d).

Derivados de amino (9b) em que Ra é H são descritos em Org. letters, 2, (2000), 2769-2772 ou eles podem ser preparado de acordo com o procedimento descrito em J. Med. Chem., 37, (1994) 2918-2929, o qual é exemplificado no Esquema 10.

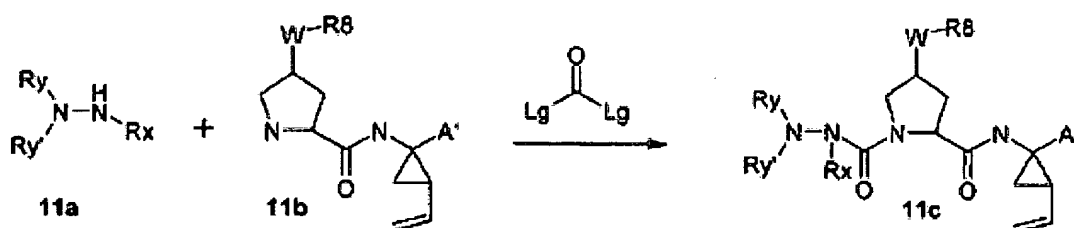


Esquema 10

Redução de um derivado de aminoácido adequadamente protegido (10a) através de reação com um reagente de hidreto adequado, tal como LiBH<sub>4</sub>, proporciona o aldeído correspondente. Conversão do aldeído à cianoidrina realizada, por exemplo, através de tratamento com cianeto de potássio ou cianoidrina de acetona, seguido por hidrólise ácida e subsequente tratamento com dicarbonato de di-terc-butila, proporciona o α-hidróxi ácido (10b). Acoplamento do ácido com a amina desejada usando condições padrões de peptídeo, então, proporciona a amida (10d).

### Introdução de uma hidrazina uréia-ligada a uma base P2 heterocíclica

A porção hidrazina do grupo ligado via uma funcionalidade uréia à base P2 pode ser introduzida conforme representado no Esquema 11, o qual ilustra a técnica com uma variante em que P2 é um anel com 5 elementos.



W e R8 são conforme definido ou W é O e R8 é um grupo de hidróxi-proteção

Rx é uma cadeia de alquilenos de 5-8 elementos  $\omega$ -insaturada

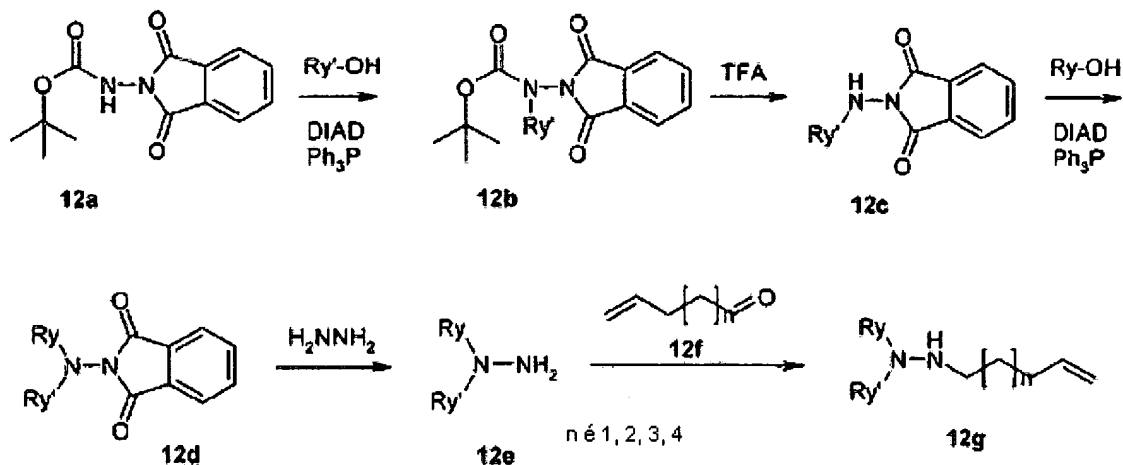
A' é um ácido carboxílico protegido, amida substituída ou sulfona amida ou HCR<sub>4</sub>R<sub>4</sub>'.

#### Esquema 11

Reação do derivado de hidrazina (11a) com um agente de formilação, tal como cloroformato de p-nitrofenila, carbonil diimidazola, fosgeno ou semelhante na presença de uma base tal como hidrogen carbonato de sódio, seguido pela adição do bloco de construção P2 (1b) proporciona o derivado de uréia (11e).

Derivados de hidrazina adequadamente trialquilados a serem usados no Esquema 11 podem ser preparados através de alquilação de uma N,N-dialquil hidrazina desejada usando qualquer método de alquilação conveniente. Esses métodos são extensivamente descritos na literatura e um exemplo típico é

mostrado no Esquema 12.



#### Esquema 12

Reação de um derivado de hidrazina adequadamente protegido, por exemplo, terc-butil éster de ácido (1,3-dioxo-1,3-diidro-isoindol-2-il)-carbâmico (12a), o qual é facilmente preparado, por exemplo, a partir de 2-amino-isoindola-1,3-diona comercialmente disponível, com um álcool desejado, Ry-OH, sob condições de Mitsunobu, proporciona o composto de hidrazina N-alquilado (12b). Remoção do grupo boc através de métodos padrões, tal como tratamento ácido seguido por introdução de um grupo Ry desejado realizada, por exemplo, através de uma reação de Mitsunobu, proporciona o derivado dialquilado (12d). Remoção do grupo ftalimido realizada através de tratamento com hidrazina ou um derivado da mesma, tal como hidrato de hidrazina ou acetato de hidrazina, proporciona a hidrazina primária (12e), a qual pode ser alquilada realizando uma reação de aminação redutiva com o aldeído o-insaturado apropriado (12f) usando um agente de redução, tal como NaCNBtU. Aldeídos (12f) são conveniente-

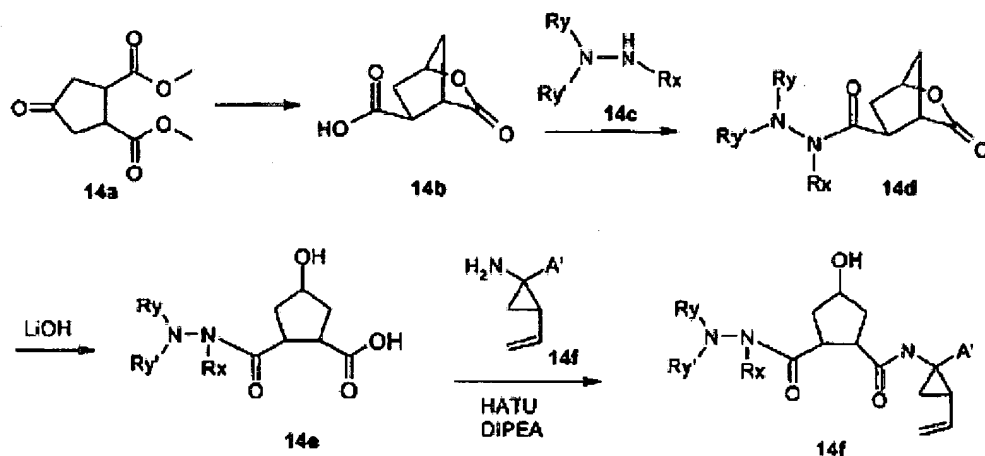
mente preparados através de oxidação do álcool correspondente através de um método de oxidação adequado tal como, por exemplo, com óxido de N-metil morfolina e perrutenato de tetrapropilamônio em um solvente tal como diclorometano, o que

5 proporciona o derivado de hidrazina alquilado (12e).

#### Síntese de compostos contendo uma unidade P2 carbocíclica

Uma via típica para compostos contendo uma base P2 carbocíclica saturada, isto é, L é CH na fórmula geral I, é

10 mostrada no Esquema 14.



Rx é uma cadeia alquila de 5-8 elementos  $\omega$ -insaturada

A' é um ácido carboxílico protegido, amida substituída ou sulfona amida.

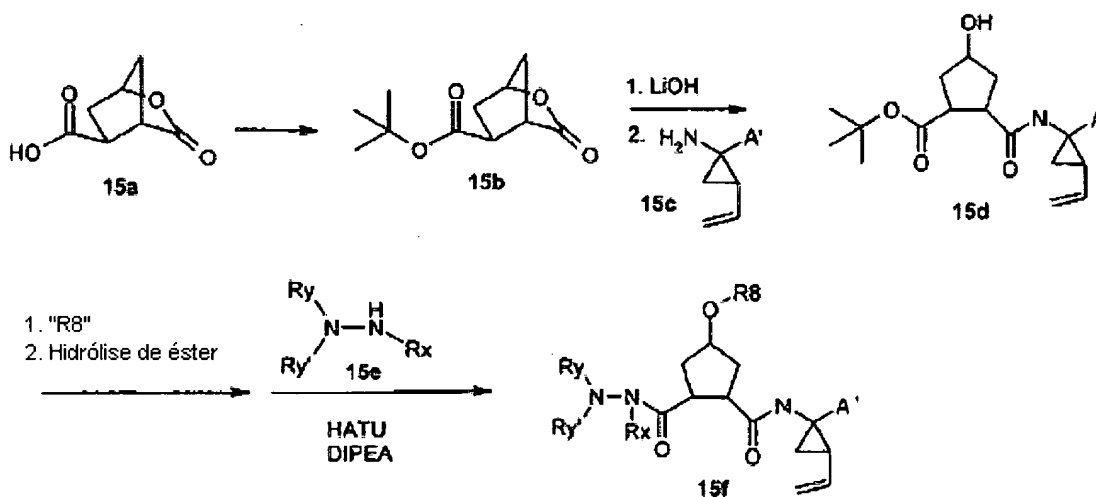
#### Esquema 14

A base de cicloalquila saturada (14b) pode ser preparada, por exemplo, a partir de 3,4-bis(metóxicarbonil)ciclopentanona (14a), descrito por Rosenquist e colaboradores em Acta Chem. Scand. 46 (1992) 1127-1129 através de redução do grupo cetona com um agente de redução tal como boroi-

15 dreto de sódio em um solvente tal como metanol, seguido por hidrólise dos ésteres e, finalmente, fechamento de anel em

anidrido acético na presença de piridina. O ácido bicíclico proporcionado (14b) pode, então, ser acoplado à função amina do derivado de hidrazina desejado (14c) usando condições convencionais de acoplamento peptídico, tal como com HATU e diisopropilamina em um solvente tal como dimetilformamida para proporcionar (14d). Abertura de lactona de (14d), por exemplo, com hidróxido de lítio, proporciona o ácido (14e) o qual pode, subsequente, ser acoplado ao grupo amino de um bloco de construção P1 ou um precursor de um fragmento P1 desejado (14f) usando condições convencionais de acoplamento peptídico. Introdução do grupo R<sup>8</sup> do carbociclo pode, então, ser realizada, por exemplo, através de uma reação de Mitsunobu com o álcool apropriado, conforme descrito acima, ou através de qualquer outro método previamente descrito.

O Esquema 15 mostra uma via alternativa a compostos de fórmula I compreendendo uma base P2 saturada onde os blocos de construção são introduzidos na ordem inversa, isto é, o fragmento P1 é introduzido antes da porção hidrazina.



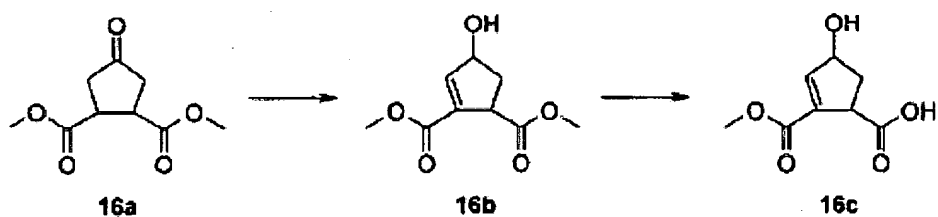
Rx é uma cadeia alquila de 5-8 elementos ω-insaturada

A' é um ácido carboxílico protegido, amida substituída ou sulfona amida.

### Esquema 15

Proteção do grupo ácido de (15a), por exemplo, como o terc-butil éter, através de tratamento com dicarbonato de di-terc-butila na presença de uma base, tal como dimetilaminopiridina e trietilamina em um solvente, tal como diclorometano, proporciona o éster (15b). Abertura de lactona usando, por exemplo, hidróxido de lítio e subsequente acoplamento de um bloco de construção P1 (15c), conforme descrito no Esquema 12 ou diretamente através do grupo amina do fragmento P1 proporciona (15d). Introdução do grupo R<sup>8</sup> conforme descrito acima, seguido por remoção do grupo de proteção ácido através de sujeição do éster à condições ácidas, tal como ácido trifluoroacético e trietil-silano em um solvente, tal como cloreto de metileno e, finalmente, acoplamento da porção hidrazina (15e) usando as condições de acoplamento peptídico conforme descrito acima, proporciona o derivado de hidrazina (15f).

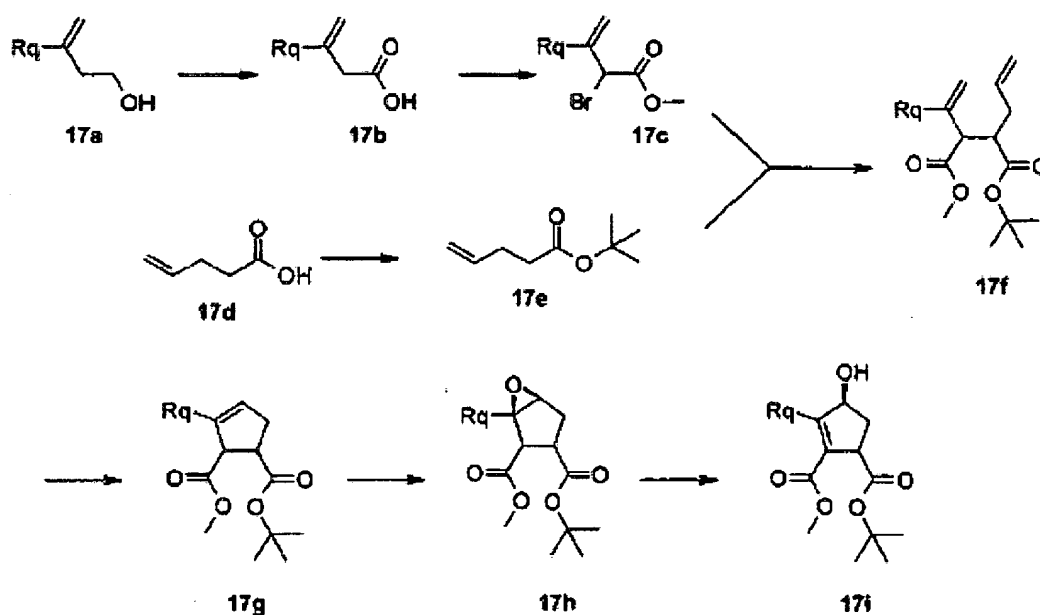
Uma base P2 insaturada útil para o preparo de compostos de fórmula I pode ser preparada conforme ilustrado no Esquema 16.



### Esquema 16

Uma reação de brominação-eliminação de 3,4-bis (metóxicarbonil)ciclopentanona (15a) conforme descrito por Dolby e colaboradores em J. Org. Chem. 36 (1971) 1277-1285, seguido por redução da funcionalidade ceto com um agente de redução, tal como boroidreto de sódio, proporciona o composto de hidróxi insaturado (15b). Hidrólise de éster seletiva usando, por exemplo, hidróxido de lítio em um solvente, tal como uma mistura de dioxano e água, proporciona o derivado de monoéster hidróxi-substituído (15c).

Uma base P2 em que Rq é outro que não hidrogênio, tal como metila, pode ser preparada conforme mostrado no Esquema 17.



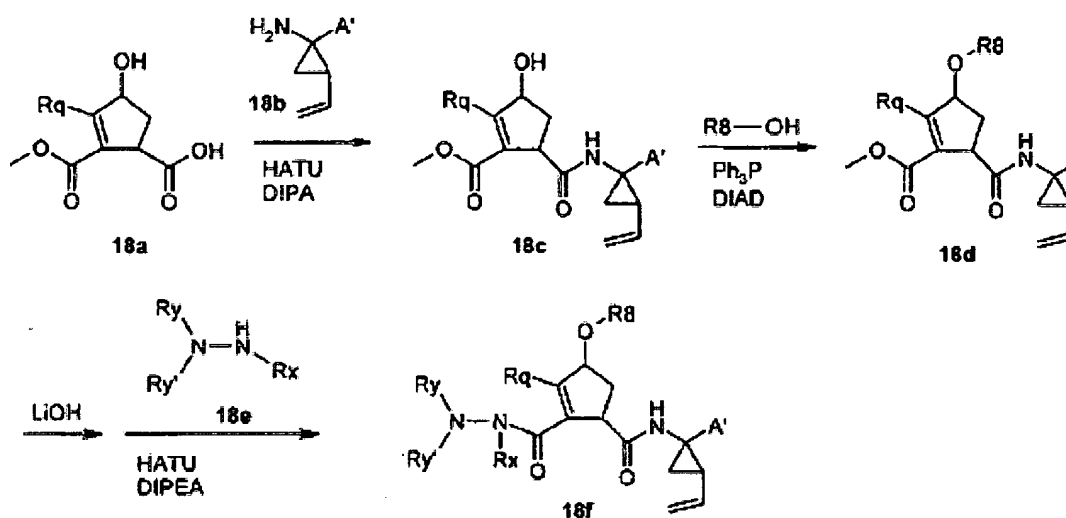
#### Esquema 17

Oxidação de 3-metil-3-buten-1-ol (17a) comercialmente disponível através de uso de um agente de oxidação, tal como clorocromato de piridínio, seguido por tratamento

com cloreto de acetila, bromo e metanol, proporciona o  $\alpha$ -bromo éster (17c). O éster proporcionado (17c) pode, então, ser reagido com o enolato de (17e) obtido, por exemplo, através de tratamento do terc-butil éster correspondente com  
5 uma base, tal como diisopropil amida de lítio, em um solvente, tal como tetraidrofurano, para proporcionar o composto alquilado (17f). O terc-butil éster (17e) pode, então, ser preparado através de tratamento do ácido correspondente (17d) comercialmente disponível onde  $k'$  é 1 a 3 com dicarbo-  
10 nato de di-terc-butila na presença de uma base, tal como dimetilaminopiridina. Ciclização de (17f) através de uma reação de metatase de olefina realizada conforme descrito acima proporciona o derivado de ciclopenteno (17g). Epoxidação estéreo-seletiva de (17g) pode ser realizada usando o método  
15 de epoxidação assimétrica de Jacobsen para proporcionar o epóxido (17h). Finalmente, adição de uma base, tal como DBN (1,5-diazabicyclo-[4.3.0]non-5-eno) proporciona o álcool (17i). opcionalmente, a ligação dupla do composto (17i) pode ser reduzida, por exemplo, através de hidrogenação catalítica  
20 ca usando um catalisador, tal como paládio sobre carbono, o qual proporciona o composto saturado correspondente.

As bases cíclicas proporcionadas podem, então, ser usadas, conforme descrito acima, para completar a síntese de compostos de fórmula I. Um exemplo é mostrado no Esquema 18.





Rx é uma cadeia alquíleno de 5 a 8 elementos  $\omega$ -insaturada

A' é um ácido carboxílico protegido, amida substituída ou sulfona amida.

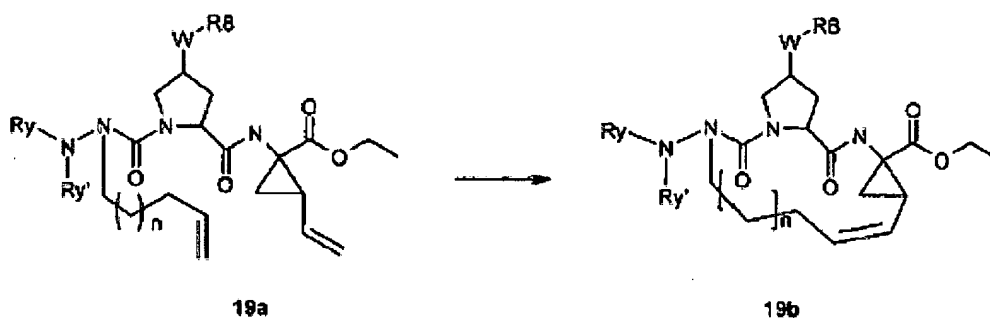
### Esquema 18

O grupo amino de um bloco de construção P1 ou um precursor adequado do mesmo (18b) pode ser acoplado ao referido ácido do derivado de ciclopenteno (18a) usando condições padrões de acoplamento de amina, tal como usando HATU na presença de uma base, tal como diisopropil fenilamina ou semelhante, seguido por introdução do substituinte R, por exemplo, através de condições de Mitsunobu, conforme descrito acima, para proporcionar (18d). Hidrólise do éster restante e subsequente acoplamento de amida de um bloco de construção P3 ou P3-P4 desejado (18e) opcionalmente seguido por manipulações da parte P1 proporciona compostos contendo ciclopenteno (18f) de acordo com a fórmula geral VI. Quando R<sup>7</sup>, R<sup>7'</sup> e A' contêm grupos funcionais, esses são opcionalmente protegidos adequadamente através de métodos reconhecidos por aqueles habilitados na técnica, veja, por exemplo, Bodanzky ou Greene citados acima.

### Macrociclicização

O macrociclo presente nos compostos da invenção é, tipicamente, formado através de uma reação de metatase de olefina (macrociclicização). O substituinte W-R<sup>8</sup> da base P2  
5 cíclica pode ser introduzido através de qualquer uma das estratégias previamente descritas antes ou após a formação do macrociclo.

Uma via típica para compostos macrocíclicos de uréia é mostrada no Esquema 19.



$n = 1, 2, 3, 4$

W-R<sup>8</sup> é conforme definido ou W é O e R<sup>8</sup> é um grupo de hidróxi-proteção

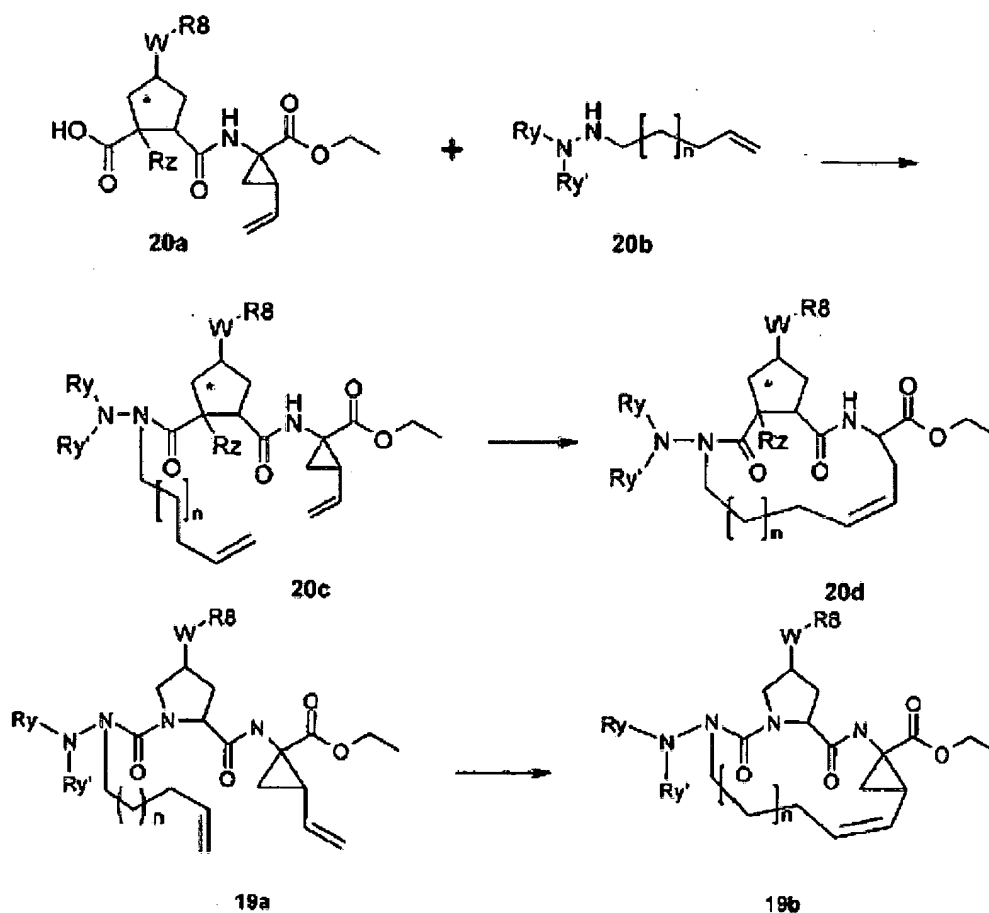
10

### Esquema 19

O composto (19a), preparado conforme descrito acima, pode ser transformado em um composto macrocíclico realizando uma reação de metatase de olefina. Um catalisador baseado em Ru, tal como aquele reportado por Miller, S.J.,  
15 Blackwell, H.E.; Grubbs, R.H. J. Am. Chem. Soc. 118, (1996), 9606-9614, Kingsbury, J. S., Harrierty, J. P. A., Bonitatebus, P. J., Hoveyda, A. H., J. Am. Chem. Soc. 121, (1999), 791-799 e Huang e colaboradores, J. Am. Chem. Soc. 121, (1999), 2674-2678, pode ser usado para realizar a reação de metata-

se. Será também reconhecido que catalisadores contendo outros metais de transição, tal como Mo, podem ser usados para essa reação. opcionalmente, a ligação dupla é reduzida usando métodos de hidrogenação bem conhecidos na técnica, assim, proporcionando o derivado macrocíclico saturado correspondente.

A macrociclização descrita no Esquema 19 também pode ser aplicada a compostos compreendendo uma base P2 carbocíclica saturada ou insaturada, conforme exemplificado no Esquema 20.



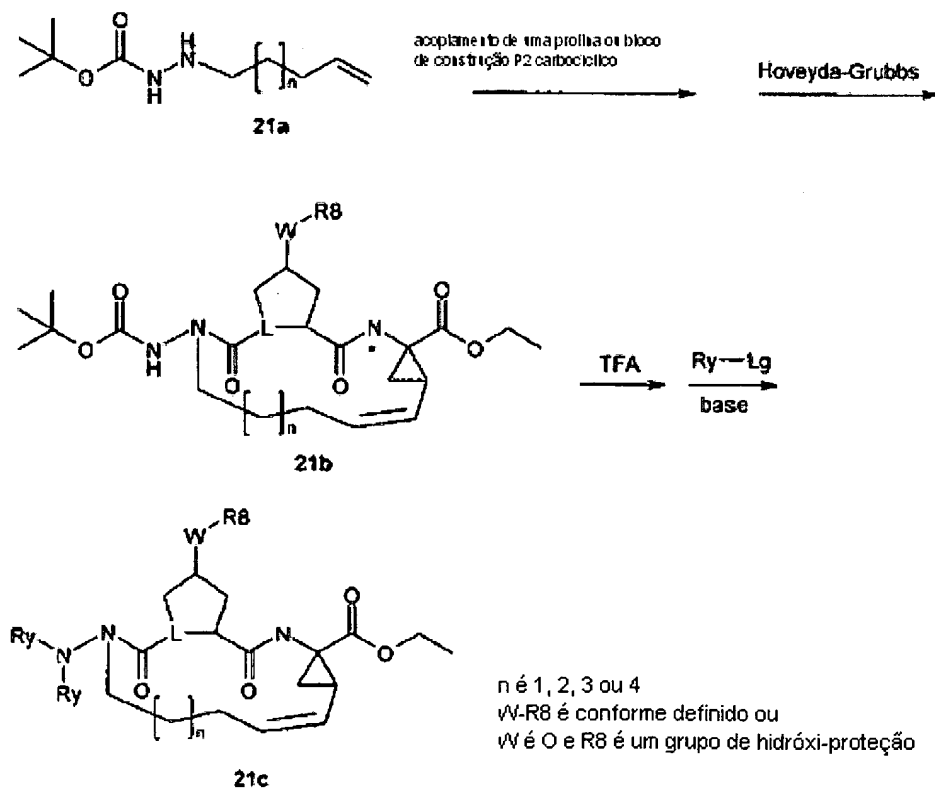
$n = 1, 2, 3, 4$

$W-R_8$  é conforme definido ou  $W$  é O e  $R_8$  é um grupo de hidróxi-proteção

### Esquema 20

Acoplamento do derivado de hidrazina (20b) a um bloco de construção P2-P1 (21a), preparado conforme descrito acima, usando condições padrões de acoplamento peptídico, tal como com HATU na presença de uma base adequada, por exemplo, diisopropilamina, proporciona o intermediário (20c). Fechamento de anel de (20c) através de uma reação de metatese de olefina, conforme descrito no Esquema 19, proporciona o composto macrocíclico (20d).

Alternativamente, a N-alquilação da porção hidrazina pode ser realizada após a etapa de macrociclicização, conforme esboçado no Esquema 21.

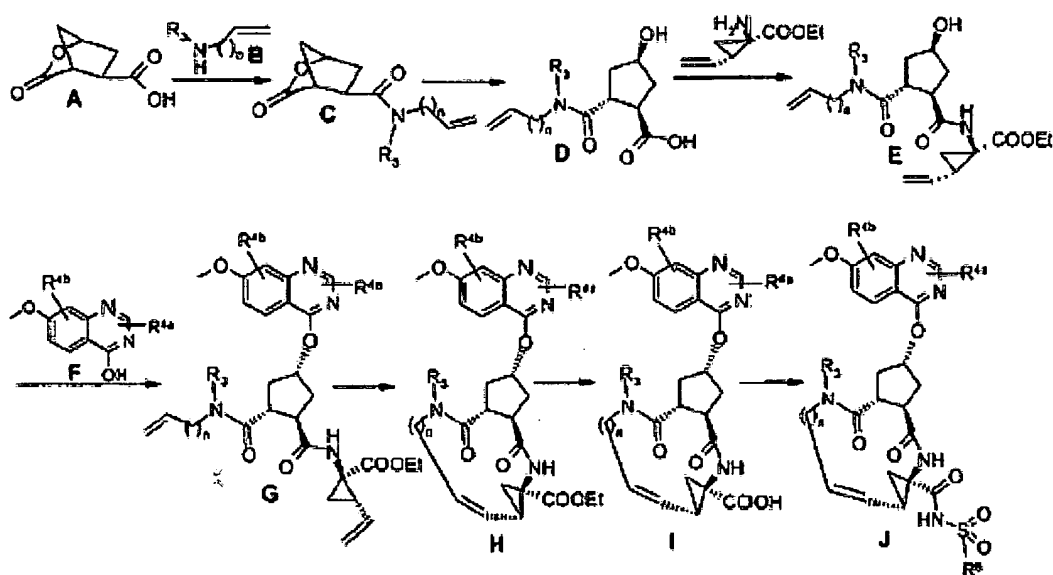


### Esquema 21

Acoplamento de uma alquenil hidrazina adequadamente protegida, por exemplo, boc-protégida, (21a) com um bloco de construção P2, seguido por uma reação de metatése de fechamento de anel, conforme descrito acima nos esquemas, proporciona o composto macrocíclico (21b). Remoção do grupo boc através de métodos padrões, tal como tratamento com TFA em diclorometano, seguido por alquilação com um agente de alquilação adequado, tal como um haleto de alquila, por exemplo, iodeto de metila na presença de uma base, tal como hidreto de sódio, proporciona o composto dialquilado (21f). Carbazatos N-alkilados (21a) são convenientemente preparados, por exemplo, através de reação de terc-butilcarbazato comercialmente disponível com o aldeído  $\omega$ -insaturado desejado em uma reação de aminação redutiva.

Quando intermediários nos esquemas descritos acima contêm grupo(s) funcional(is), esses são adequadamente protegidos onde apropriado e subsequente desprotegidos através de métodos reconhecidos por aqueles habilitados na técnica. Para uma descrição extensiva veja, por exemplo, Bodanzky ou Greene mencionados acima.

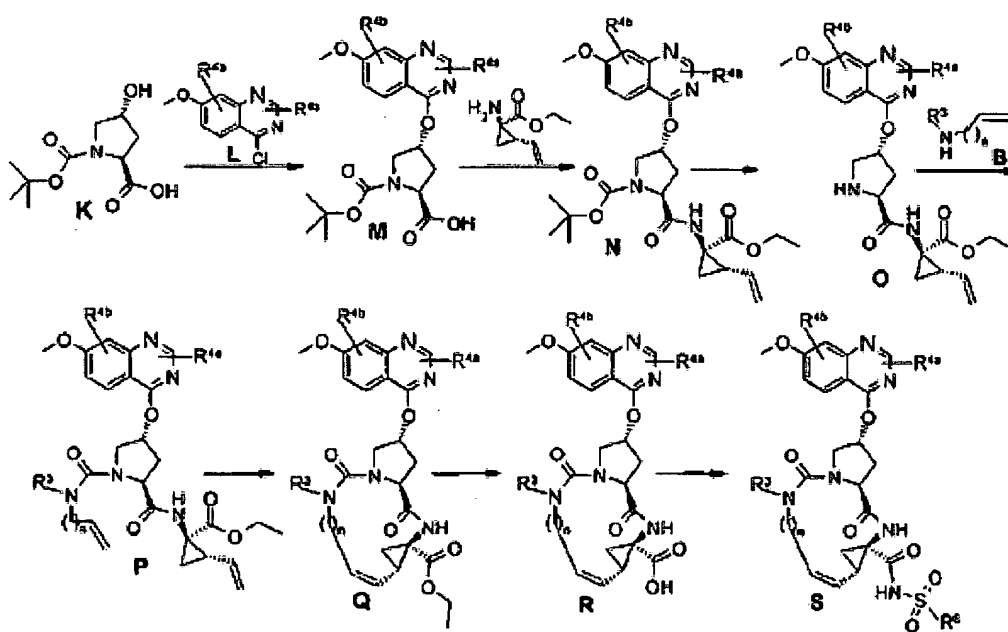
Uma série de vias de síntese específicas para preparar os compostos de fórmula (I) ou subgrupos particulares de compostos de fórmula (I) são esboçadas nos esquemas a seguir em maiores detalhes.



Esquema 30

Compostos da presente invenção podem ser sintetizados conforme mostrado no Esquema 30 a partir de compostos de fórmula A, B e F. A lactona A é acoplada com um C<sub>3</sub>-  
 5 10alquilenoamina de estrutura B, na presença de um agente de acoplamento peptídico, tal como HATU ou EDCI/HOAt na presença de uma base, tal como DIPEA, para formar um composto de fórmula C. A subsequente abertura de lactona e acoplamento com etil éster de ácido 1-(amino)-2-(vinil)ciclopropano-  
 10 carboxílico na presença de um agente de acoplamento peptídico, tal como HATU ou EDCI/HOAt na presença de uma base, tal como DIPEA, proporciona um composto de fórmula E. Compostos E podem ser acoplados a uma quinazolina de fórmula F usando uma reação do tipo Mitsunobu. A diolefina G resultante pode  
 15 ser submetida a fechamento de anel usando um catalisador de metatase de olefina, tal como os catalisadores de Hoveyda-Grubbs ou dicloreto de Bis(tricicloexil-fosfina)[(feniltio)metileno]rutênio(IV), dicloreto de Bis(tricicloexil-fosfina)-

3-fenil-1H-inden-1-ilideno-rutênio (IV) (Neolyst M1®), em um solvente apropriado, tal como 1,2-dicloroetano, diclorometano ou tolueno, para formar um composto de fórmula H, o qual pode ser hidrolisado ao ácido correspondente de fórmula I. O ácido de fórmula I é acoplado com  $R^6SO_2NH_2$ , na presença de um agente de acoplamento peptídico, tal como CDI ou EDAC e na presença de uma base, tal como 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno (DBU) ou DMAP para proporcionar um composto de fórmula J.



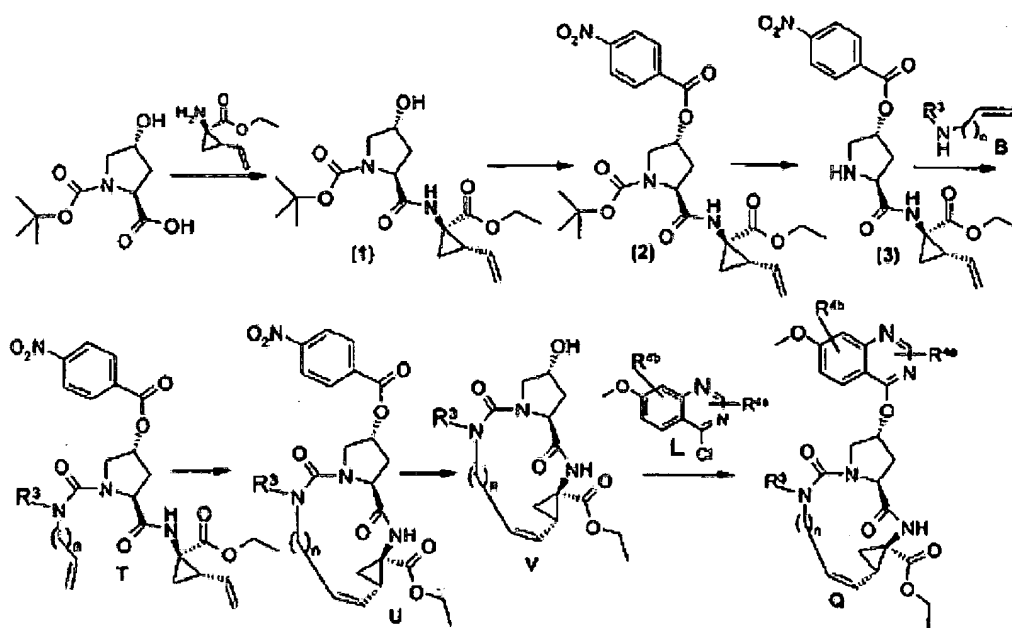
Esquema 31

No Esquema 31, um composto de fórmula K é reagido com uma cloroquinazolina L na presença de uma base, tal como NaH ou tBuOK, para formar um composto de fórmula M. O ácido M resultante pode ser tratado com etil éster de ácido 1-(amino)-2-(vinil)ciclopropano carboxílico na presença de um agente de acoplamento peptídico, tal como HATU ou EDCI/HOAt, na presença de uma base, tal como DIPEA, para proporcionar

um produto de fórmula N. A desproteção da porção Boc dos compostos de fórmula N pode ser realizada através de tratamento com um ácido, tal como TFA, em um solvente tal como cloreto de metileno, para proporcionar a amina livre de fórmula O. Subseqüentemente, a uréia de fórmula P pode ser preparada a partir do composto de fórmula O através de tratamento com fosgeno ou um equivalente de fosgeno e uma amina de fórmula B, na presença de uma base, tal como  $\text{NaHCO}_3$ . A diolefina P resultante pode ser submetida a fechamento de  
10    anel usando um catalisador de metatase de olefina, tal como catalisadores de Hoveyda-Grubbs ou dicloreto de Bis (tricicloexil-fosfina)[(feniltio)metileno]rutênio(IV), dicloreto de Bis(tricicloexil-fosfina)-3-fenil-1H-inden-1-ilideno-rutênio (IV) (Neolyst M1®), em um solvente apropriado, tal como 1,2-  
15    dicloroetano, diclorometano ou tolueno, para formar um composto de fórmula Q, o qual pode ser hidrolisado ao ácido correspondente de fórmula R. O ácido de fórmula R é acoplado a  $\text{R}^6\text{SO}_2\text{NH}_2$  na presença de agente de acoplamento peptídico, tal como CDI ou EDAC, e na presença de uma base, tal como  
20    1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) ou DMAP para proporcionar um composto de fórmula S.

Um método alternativo para a síntese de composto de fórmula Q é esboçado no Esquema 32 abaixo.





Esquema 32

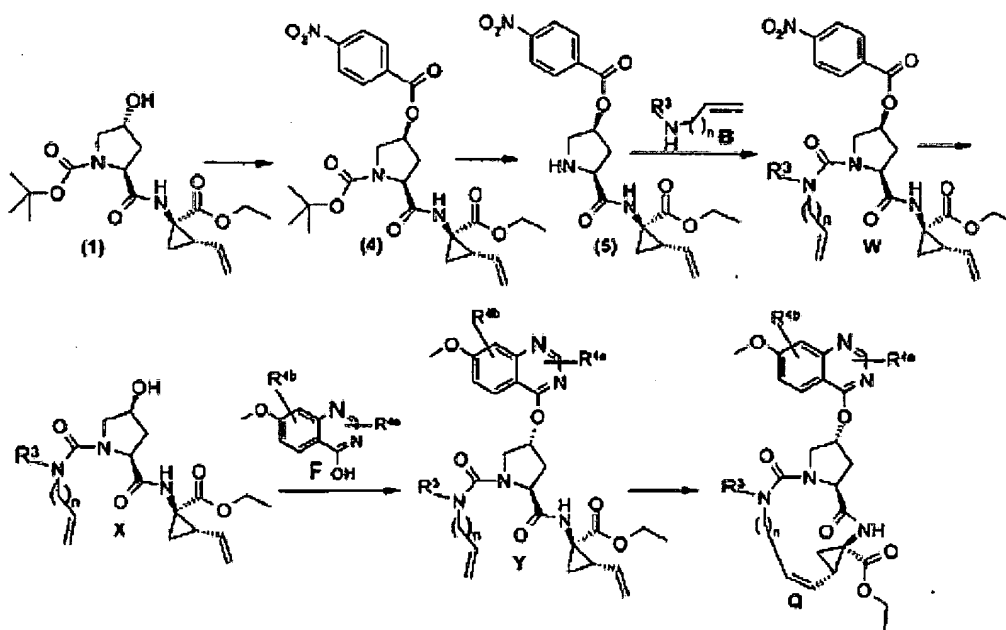
Conseqüentemente, a Boc-hidróxiprolina é tratada com etil éster de ácido 1-(amino)-2-(vinil)ciclopropano-carboxílico na presença de agente de acoplamento peptídico, tal como HATU ou EDCI/HOAt, e na presença de uma base, tal como DIPEA, para proporcionar o éster (1). Proteção do grupo hidroxila livre com cloreto de p-nitrobenzoíla, seguido pela remoção do Boc, proporciona a amina livre (3). Subseqüentemente, a uréia de fórmula T pode ser preparada a partir de (3) através de tratamento com fosgeno ou um equivalente de fosgeno e uma amina de fórmula B, na presença de uma base, tal como NaHCO<sub>3</sub>. A diolefina T resultante pode ser submetida a fechamento de anel usando um catalisador de metatase de olefina, tal como os Hoveyda-Grubbs ou dicloreto de Bis (tricicloexil-fosfina) [(feniltio) metileno]rutênio(IV), dicloreto de Bis(tricicloexil-fosfina)-3-fenil-1H-inden-1-ilideno-rutênio (IV) (Neolyst M1®), em um solvente apropriado, tal

como 1,2-dicloroetano, diclorometano ou tolueno, para formar um composto de fórmula U, o qual pode ser desprotegido usando um hidróxido, tal como hidróxido de lítio, para proporcionar o álcool correspondente de fórmula V. Introdução da

5 quinazolina P2 pode ser realizada começando a partir do composto de fórmula V e uma cloroisoquinolina L na presença de uma base, tal como NaH ou tBuOK, para proporcionar um composto de fórmula Q.

Um método alternativo para a síntese de composto

10 de fórmula Q é esboçado no Esquema 33.



Esquema 33

Conseqüentemente, o derivado de prolina (1) é protegido com ácido p-nitrobenzóico, seguido pela remoção do Boc para proporcionar a amina livre (5). Subseqüentemente, a

15 uréia de fórmula W pode ser preparada a partir de (5) através de tratamento com fosgeno ou um equivalente de fosgeno e

uma amina de fórmula B, na presença de uma base, tal como  $\text{NaHCO}_3$ . O composto de fórmula W pode ser desprotegido usando um hidróxido, tal como hidróxido de lítio, para proporcionar o álcool correspondente de fórmula X. Introdução da isoqui-

5 nolina P2 pode ser realizada começando a partir do composto de fórmula X e uma hidróxi isoquinolina F, usando uma reação de Mitsunobu, para proporcionar um composto de fórmula Y. A diolefina Y resultante pode ser submetida a fechamento de

10 anel usando um catalisador de metatase de olefina, tal como catalisadores de Hoveyda-Grubbs ou semelhante, em um solvente apropriado, tal como 1,2-dicloroetano, diclorometano ou tolueno, para formar um composto de fórmula Q.

Nos esquemas 28-33 acima (apenas),  $R^3$  corresponde ao presente  $\text{NRyRy}'$ , X corresponde a L,  $R^{4a}$  corresponde a  $R^9$ ,  $R^{4b}$  e  $R^{4b}'$  correspondem a outros substituintes  $R^8$ ,  $R^5$  corresponde a  $R^1$  e  $R^6$  corresponde a  $R^3$ , conforme definido acima para os compostos de fórmula (I) ou de qualquer um dos subgrupos dos mesmos. Embora os Esquemas 28-33 sejam ilustrados com um composto compreendendo um éter de quinazolila como W-

15 R8, será prontamente evidente que a metodologia correspondente é aplicável a outros valores de -W-R8.

20

As reações dos esquemas acima podem ser conduzidas em um solvente adequado na presença de uma base, tal como um carbonato ou hidróxido de metal alcalino, por exemplo, carbonato de sódio, potássio ou cézio; ou uma base orgânica,

25 tal como uma trialkilamina, por exemplo, trietilamina. Solventes adequados para essa reação são, por exemplo, éteres, por exemplo, THF, dioxano; hidrocarbonetos halogenados, por

exemplo, diclorometano,  $\text{CHCl}_3$ , tolueno, solventes apróticos polares, tais como DMF, DMSO, DMA e semelhantes.

Compostos de fórmula (I) podem ser convertidos uns aos outros seguindo reações de transformação de grupo funcional conhecidas na técnica, compreendendo aquelas descritas aqui antes.

Uma série dos intermediários usados para preparar os compostos de fórmula (I) são compostos conhecidos ou são análogos de compostos conhecidos, os quais podem ser preparados seguindo modificações de metodologias conhecidas na técnica prontamente acessíveis para aqueles habilitados na técnica. Uma série de preparos de intermediários são fornecidos aqui depois em maiores detalhes.

Os compostos de fórmula (I) podem ser convertidos às formas de N-óxido correspondentes seguindo procedimentos conhecidos na técnica para conversão de um nitrogênio trivalente em sua forma de N-óxido. A referida reação de N-oxidação pode, em geral, ser realizada através de reação do material de iniciação de fórmula (I) com um peróxido orgânico ou inorgânico apropriado. Peróxidos inorgânicos apropriados compreendem, por exemplo, peróxido de hidrogênio, peróxidos de metal alcalino ou alcalino terroso, por exemplo, peróxido de sódio, peróxido de potássio; peróxidos orgânicos apropriados podem compreender peróxi ácidos tais como, por exemplo, ácido benzenocarboperoxóico ou ácido benzenocarboperoxóico halo-substituído, por exemplo, ácido 3-clorobenzenocarboperoxóico, ácidos peroxoalcanóicos, por exemplo, ácido peroxoacético, alquilhidroperóxidos, por exemplo, hidro-

peróxido de terc-butila. Solventes adequados são, por exemplo, água, álcoois inferiores, por exemplo, etanol e semelhantes, hidrocarbonetos, por exemplo, tolueno, cetonas, por exemplo, 2-butanona, hidrocarbonetos halogenados, por exemplo, diclorometano e misturas de tais solventes.

Formas estereoquimicamente puras dos compostos de fórmula (I) podem ser obtidas através de aplicação de procedimentos conhecidos na técnica. Diastereômeros podem ser separados através de métodos físicos tal como cristalização seletiva e técnicas cromatográficas, por exemplo, distribuição contra-corrente, cromatografia de líquido e semelhantes.

Os compostos de fórmula (I) podem ser obtidos como misturas racêmicas de enantiômeros os quais podem ser separados uns dos outros seguindo procedimentos de decomposição conhecidos na técnica. Os compostos racêmicos de fórmula (I), os quais são suficientemente básicos ou ácidos, podem ser convertidos às formas de sal diastereomérico correspondente através de reação com um ácido quiral adequado, respectivamente, base quiral. As referidas formas de sal diastereomérico são subsequenteiramente separadas, por exemplo, através de cristalização seletiva ou fracional, e os enantiômeros são liberados das mesmas através de um álcali ou ácido. Uma maneira alternativa de separação de formas enantioméricas dos compostos de fórmula (I) envolve cromatografia de líquido, em particular cromatografia de líquido usando uma fase estacionária quiral. As referidas formas estereoquimicamente isoméricas podem também ser derivadas das formas estereoquimicamente isoméricas puras correspondentes dos

materiais de iniciação apropriados, contanto que a reação ocorra estéreo-especificamente. De preferência, se um estereoisômero específico é desejado, o referido composto pode ser sintetizado através de métodos estéreo específicos de  
5 preparo. Esses métodos podem, vantajosamente, empregar materiais de iniciação enantiomericamente puros.

Em um outro aspecto, a presente invenção se refere a uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) conforme especificado aqui ou um composto de qualquer um dos  
10 subgrupos de compostos de fórmula (I) conforme especificado aqui e um veículo farmacêuticamente aceitável. Uma quantidade terapeuticamente eficaz, no presente contexto, é uma quantidade suficiente para atuar profilaticamente contra,  
15 estabilizar ou reduzir a infecção viral e, em particular, infecção viral pelo HCV, em indivíduos infectados ou indivíduos estando em risco de ser infectados. Em ainda um outro aspecto, a presente invenção se refere a um processo de preparo de uma composição farmacêutica conforme especificado  
20 aqui, a qual compreende mistura íntima de um veículo farmacêuticamente aceitável com uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I), conforme especificado aqui, ou de um composto de composto de qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I), conforme especificado  
25 aqui.

Portanto, os compostos da presente invenção ou qualquer subgrupo dos mesmos podem ser administrados em várias formas farmacêuticas para fins de administração. Como

composições apropriadas, podem ser citadas todas as composições usualmente empregadas para administração sistêmica de fármacos. Para preparar as composições farmacêuticas da presente invenção, uma quantidade eficaz do composto em particular, opcionalmente na forma de sal de adição ou complexo de metal, como o ingrediente ativo, é combinada em mistura íntima com um veículo farmacêuticamente aceitável, veículo o qual pode tomar uma ampla variedade de formas dependendo da forma de preparado desejado para administração. Essas composições farmacêuticas são desejáveis em uma forma de dosagem unitária adequada, particularmente para administração oral, retal, percutânea ou através de injeção parenteral. Por exemplo, no preparo das composições na forma de dosagem oral, qualquer um dos meios farmacêuticos usuais pode ser empregado tal como, por exemplo, água, glicóis, óleos, álcoois e semelhantes no caso de preparados líquidos orais, tais como suspensões, xaropes, elixires, emulsões e soluções; ou veículos sólidos, tais como amidos, açúcares, caulim, lubrificantes, aglutinantes, agentes de desintegração e semelhantes no caso de pós, pílulas, cápsulas e tabletes. Em virtude de sua facilidade de administração, tabletes e cápsulas representam as formas de unidade de dosagem oral mais vantajosas, caso no qual veículos farmacêuticos sólidos são obviamente empregados. Para composições parenterais, o veículo usualmente compreenderá água estéril, pelo menos em grande parte, embora outros ingredientes, por exemplo, para auxiliar na solubilidade, possam ser incluídos. Soluções injetáveis, por exemplo, podem ser preparadas, nas quais o veículo compreen-

de solução salina, solução de glicose ou uma mistura de solução salina e glicose. Suspensões injetáveis podem também ser preparadas, caso no qual veículos líquidos apropriados, agentes de suspensão e semelhantes podem ser empregados.

5 Também incluídos são preparados na forma sólida os quais se destinam a ser convertidos, exatamente antes de uso, em preparados na forma líquida. Nas composições adequadas para administração percutânea, o veículo opcionalmente compreende um agente de intensificação de penetração e/ou agente de u-  
10 medecimento adequado, opcionalmente combinado com aditivos adequados de qualquer natureza em proporções mínimas, aditivos os quais não introduzem um efeito prejudicial significativo sobre a pele.

Os compostos da presente invenção podem também ser  
15 administrados via inalação ou insuflação oral por meio dos métodos e formulações empregados na técnica para administração através dessa via. Assim, em geral, os compostos da presente invenção podem ser administrados aos pulmões na forma de uma solução, uma suspensão ou um pó seco, uma solução  
20 sendo preferida. Qualquer sistema desenvolvido para a distribuição de soluções, suspensões ou pós secos via inalação ou insuflação oral é adequado para a administração dos presentes compostos.

Assim, a presente invenção também proporciona uma  
25 composição farmacêutica adaptada para administração através de inalação ou insuflação através da boca compreendendo um composto de fórmula (I) e um veículo farmaceuticamente aceitável. De preferência, os compostos da presente invenção são



administrados via inalação de uma solução em doses nebulizadas ou aerossolizadas.

É especialmente vantajoso formular as composições farmacêuticas antes mencionadas em forma de dosagem unitária para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. Formas de dosagem unitárias, conforme usado aqui, se refere à unidades fisicamente distintas adequadas como dosagens unitárias, cada unidade contendo uma quantidade predeterminada de ingrediente ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado em associação com o veículo farmacêutico requerido. Exemplos de tais formas de dosagem unitária são tabletas (incluído tabletas graduados ou revestidos), cápsulas, pílulas, supositórios, saches de pós, wafers, soluções ou suspensões injetáveis e semelhantes e múltiplos segregados dos mesmos.

Os compostos de fórmula (I) mostram propriedades antivirais. Infecções virais e suas doenças associadas tratáveis usando os compostos e métodos da presente invenção incluem aquelas infecções causadas pelo HCV e outros flavivírus patogênicos, tais como febre amarela, dengue (tipos 1-4), encefalite de St. Louis, encefalite Japonesa, encefalite de Murray Valley, vírus West Nile e vírus Kunjin. As doenças associadas ao HCV incluem fibrose hepática progressiva, inflamação e necrose, levando à cirrose, doença hepática em estágio final e HCC; e, para os outros flavivírus patogênicos, as doenças incluem febre amarela, dengue, febre hemorrágica e encefalite. Uma série dos compostos da presente invenção, além disso, são ativos contra cepas com mutação de

HCV. Adicionalmente, muitos dos compostos da presente invenção mostram um perfil farmacocinético favorável e têm propriedades atraentes em termos de biodisponibilidade, incluindo uma meia-vida, AUC (área sob a curva) e valores de pico  
5 aceitáveis e carecem de fenômenos desfavoráveis, tais como início insuficientemente rápido e retenção tecidual.

A atividade antiviral *in vivo* contra HCV dos compostos de fórmula (I) foi testada em um sistema de replicon de HCV celular baseado em Lohmann e colaboradores (1999)  
10 Science 285: 110-113, com as modificações adicionais descritas por Krieger e colaboradores (2001) Journal of Virology 75: 4614-4624 (incorporados aqui por referência), o qual é ainda exemplificado na seção exemplos. Esse modelo, embora não um modelo completo de infecção para HCV, é amplamente  
15 aceito como o modelo mais robusto e eficiente de replicação de RNA de HCV autônomo atualmente disponível. Compostos exibindo atividade anti-HCV nesse modelo celular são considerados como candidatos para desenvolvimento adicional no tratamento de infecções por HCV em mamíferos. Será apreciado que  
20 é importante distinguir entre compostos que interferem especificamente com as funções do HCV daqueles que exercem efeitos citotóxicos ou citostáticos no modelo de replicon de HCV e, como uma consequência, causam uma diminuição no RNA de HCV ou concentração de enzima repórter relacionada. Ensaio  
25 são conhecidos no campo para a avaliação de citotoxicidade celular baseada, por exemplo, na atividade de enzimas mitocondriais usando corantes redox fluorogênicos, tal como resazurina. Além disso, seleções em contador celular existem

para a avaliação de inibição não seletiva de atividade de gene repórter relacionado, tal como luciferase fluorescente. Tipos de células apropriados podem ser equipados através de transfecção estável com um gene repórter de luciferase cuja  
5 expressão é dependente de um promotor de gene constitutivamente ativo e tais células podem ser usadas como uma contra-seleção para eliminar inibidores não seletivos.

Em virtude de suas propriedades antivirais, particularmente suas propriedades anti-HCV, os compostos de fórmula (I) ou qualquer subgrupo dos mesmos, seus pró-fármacos, N-óxidos, Sais de adição, complexos de metal e formas este-  
10 reoquimicamente isoméricas, são úteis no tratamento de indivíduos experimentando uma infecção viral, particularmente uma infecção pelo HCV e para a profilaxia dessas infecções.  
15 Em geral, os compostos da presente invenção podem ser úteis no tratamento de animais de sangue quente infectados com vírus, em particular flavivírus, tal como HCV.

Os compostos da presente invenção ou qualquer subgrupo dos mesmos podem, portanto, ser usados como medicamen-  
20 tos. O referido uso como um medicamento ou método de tratamento compreende a administração sistêmica, a indivíduo infectados com vírus ou indivíduos suscetíveis de infecções virais, de uma quantidade eficaz para combater as condições associadas à infecção viral, em particular à infecção pelo  
25 HCV.

A presente invenção também se refere ao uso dos presentes compostos ou qualquer subgrupo dos mesmos na fabricação de um medicamento para o tratamento ou a prevenção

de infecções virais, particularmente infecção pelo HCV.

A presente invenção, além disso, se refere a um método de tratamento de um animal de sangue quente infectado por um vírus ou estando em risco de infecção por um vírus, em particular por HCV, o referido método compreendendo administração de uma quantidade anti-viralmente eficaz de um composto de fórmula (I), conforme especificado aqui, ou de um composto de qualquer um dos subgrupos de compostos de fórmula (I), conforme especificado aqui.

Em geral, considera-se que uma quantidade anti-viral diária eficaz seria de 0,01 mg/kg a 500 mg/kg de peso corporal, mais preferivelmente de 0,1 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal. Pode ser apropriado administrar a dose requerida como duas, três, quatro ou mais sub-doses em intervalos apropriados ao longo do dia. As referidas sub-doses podem ser formuladas como formas de dosagem unitária, por exemplo, contendo 1 a 1000 mg e, em particular, 5 a 200 mg de ingrediente ativo por forma de dosagem unitária.

A dosagem exata e frequência de administração dependem do composto de fórmula (I) usado em particular, da condição que está sendo tratada em particular, da gravidade da condição que está sendo tratada, da idade, peso, sexo, extensão do distúrbio e condição física geral do paciente em particular, bem como outro medicamento que o indivíduo possa estar tomando, conforme é bem conhecido por aqueles habilitados na técnica. Além disso, é evidente que a referida quantidade diária eficaz pode ser diminuída ou aumentada, dependendo da resposta do indivíduo tratado e/ou dependendo

da avaliação do médico que prescreve os compostos da presente invenção. As faixas de quantidade diária eficaz mencionadas aqui acima são, portanto, apenas diretrizes.

Também, a combinação de um composto anti-HCV previamente conhecido tal como, por exemplo, interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), interferon- $\alpha$  peguilado e/ou ribavirina, e um composto de fórmula (I) pode ser usada como um medicamento em uma terapia combinada. O termo "terapia combinada" se refere a um produto contendo obrigatoriamente (a) um composto de fórmula (I) e (b) opcionalmente outro composto anti-HCV, como um preparado combinado para uso simultâneo, separado ou seqüencial no tratamento de infecções pelo HCV, em particular no tratamento de infecções pelo HCV. Assim, para combater ou tratar infecções pelo HCV, os compostos de fórmula (I) podem ser co-administrados em combinação, por exemplo, com interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), interferon- $\alpha$  peguilado e/ou ribavirina, bem como produtos terapêuticos baseados em anticorpos objetivados contra epítomos de HCV, pequeno RNA de interferência (Si RNA), ribozimas, DNazimas, RNA anti-senso, antagonistas de pequena molécula, por exemplo, de protease NS3, helicase NS3 e polimerase NS5B.

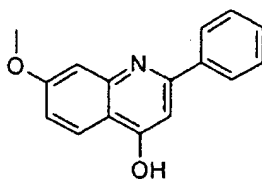
Conseqüentemente, a presente invenção se refere ao uso de um composto de fórmula (I) ou qualquer subgrupo do mesmo conforme definido acima para a fabricação de um medicamento útil para inibição de atividade de HCV em um mamífero infectado com vírus de HCV, em que o referido medicamento é usado em uma terapia combinada, a referida terapia combinada compreendendo, de preferência, um composto de fórmula

(I) e IFN- $\alpha$  (peguilado) e/ou ribavirina e opcionalmente um composto anti-HCV. Por exemplo, em fármacos propensos a rápido metabolismo pela Cyp3-44, co-dosagem com os inibidores de protease de HCV, tal como ritonavir, pode permitir que regimes de dosagem menores sejam administrados.

#### Descrição Detalhada das Modalidades

Diversas modalidades da presente invenção serão agora descritas apenas por ilustração com referência aos exemplos não limitantes a seguir.

#### 10 Exemplo 1



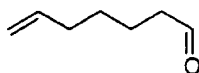
#### 7-Metoxi-2-fenil-quinolin-4-ol (1)

A um frasco de fundo arredondado e agitado com tolueno (100 mL) acetato de etil benzoila (18.7 g, 97 mmol) e m-anisidina (12 g, 97 mmol) foram adicionados. 4M HCl em di-  
15 oxano (0.5 mL) foi adicionado e a mistura de reação foi refluída por 6 h (140 °C). A mistura foi co-evaporada com tolueno. A uma mistura bruta, éter difenílico (50 mL) foi adicionado e a mistura foi aquecida a 280 °C por 2 h. Quando a quantidade teórica de etanol (6 mL) foi coletada em um dis-  
20 positivo Dean Stark o aquecimento foi interrompido e a mistura foi resfriada a temperatura ambiente. A mistura bruta foi dissolvida em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) e agitada por 30 min. O precipitado formado foi retirado por filtração e seco o que

proporcionou 1 (4.12 g, 16.4 mmol, 17 %): pó amarelo pálido.

$^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ):  $\delta$  3,8 (s, 3H), 6,24 (s, 1H),  
6,88 - 6,96 (dd, 1H,  $J$  = 9,07 Hz,  $J$  = 2,47 Hz), 7,19 (d, 1H,  
 $J$  = 2,19 Hz), 7,56 (t, 3H,  $J$  = 2,19 Hz), 7,8 (dd, 2H,  $J$  =  
5 7,14 Hz,  $J$  = 2,19 Hz), 8,0 (d, 1H,  $J$  = 9,06 Hz);  $^{13}\text{C}$  (75,5  
MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ):  $\delta$  55,3, 99,6, 106,9, 113,1, 119,1, 126,4,  
127,5, 128,8, 130,2, 134,1, 142,2, 149,4, 161,8, 176,4.

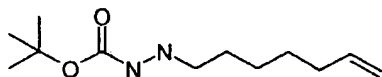
### Exemplo 2



#### Hept-6-enal (2)

10 A uma solução de hept-6-en-1-ol (1 mL, 7.44 mmol)  
e N-óxido de N-metilmorfolina (1.308 g, 11.17 mmol) em DCM  
(17 mL) foi adicionado peneiras moleculares trituradas (3.5  
g, 4 Å). A mistura foi agitada por 10 min a temperatura am-  
biente sob uma atmosfera de nitrogênio antes que tetrapropi-  
15 lamônio perrutenato (TPAP) (131 mg, 0.37 mmol) fosse adicio-  
nado. Após agitação por mais 2.5 h a solução foi filtrada  
através de celite. O solvente foi então cuidadosamente eva-  
porado e o líquido restante foi purificado por cromatografia  
de coluna flash (DCM) para proporcionar o aldeído volátil  
20 (620 mg, 74%) como um óleo.

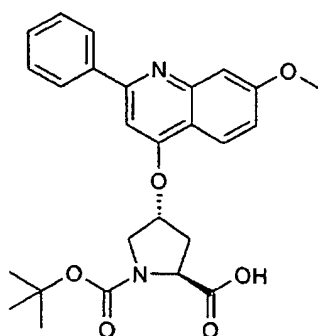
### Exemplo 3



Éster terc-butílico de ácido N'-Hept-6-en-(E)-  
ilideno-hidrazina carboxílico (3)

A uma solução do composto 2 (68 mg, 0.610 mmol) e  
terc-butyl carbazato (81 mg, 0.613 mmol) em MeOH (5 mL) fo-  
5 ram adicionadas peneiras moleculares trituradas (115 mg,  
3A). A mistura foi agitada por 3 h após o que a mesma foi  
filtrada através de celite e evaporada. O resíduo foi dis-  
solvido em TF seco (3 mL) e AcOH (3 mL). NaBH<sub>3</sub>CN (95 mg,  
1.51 mmol) foi adicionado e a solução foi agitada durante a  
10 noite. A mistura de reação foi diluída com uma solução de  
NaHCO<sub>3</sub> saturada (6 mL) e EtOAc (6 mL). A fase orgânica foi  
lavada com salmoura, NaHCO<sub>3</sub> saturado, salmoura, seca sobre  
MgSO<sub>4</sub> e evaporada. O aduto cianoborano foi hidrolisado por  
tratamento com MeOH (3 mL) e 2 M NaOH (1.9 mL). A mistura  
15 foi agitada por 2 h e o MeOH foi evaporado. H<sub>2</sub>O (5 mL) e DCM  
(5 mL) foram adicionados e a fase aquosa foi extraída tres  
vêzes com DCM. As fases orgânicas combinadas foram secas e  
evaporadas. Purificação por cromatografia de coluna flash  
(tolueno/acetato de etila 9:1 com 1 % trietilamina e tolue-  
20 no/acetato de etila 6:1 com 1 % trietilamina) proporcionou o  
composto de título (85 mg, 61 %) como um óleo.

#### Exemplo 4

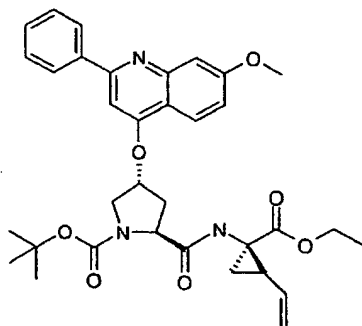




## N-Boc-4R-(2-fenil-7-metoxiquinolina-4-oxo)prolina

(4)

A uma solução agitada de N-Boc-trans-4-hidroxi-L-prolina (3.9 g, 16.9 mmol) em DMSO (90 mL) foi adicionado  
 5 terc-butóxido de potássio (4.5 g, 40.1 mmol). Após 1 hr 4-cloro-2-fenil-7-metoxiquinolina (4.5 g, 16.7 mmol) foi adicionada e agitada a temperatura ambiente por 12 horas. A mistura foi diluída com água (180 mL), lavada com acetato de etila (1 x 30 mL) e neutralizada com 1N HCL. O sólido foi  
 10 filtrado, lavado com água e seco, o que proporcionou o produto de título (4.65 g, 10 mmol) >95% pureza por HPLC.  $M+H^+$  464.2.

Exemplo 5

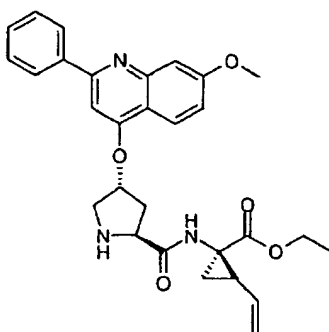
Éster terc-butílico de ácido 2-(1-Etoxicarbonil-2-  
 15 vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-(7-metoxi-2-fenil-quinolína-4-  
 iloxi)-pirrolidina-1-carboxílico (5)

A uma solução de éster etílico de ácido 1-amino-2-  
 vinil-ciclopropanocarboxílico (41 mg, 0.26 mmol), composto 4  
 (11 mg, 0.22 mmol), HATU (204 mg, 0.54 mmol) em DMF (4 mL)  
 20 foi adicionado diisopropietilamina (187  $\mu$ L, 1.08 mmol). Após agitação a temperatura ambiente por 1 hr, diclorometano

(4 mL) foi adicionado. A solução foi lavada com  $\text{NaHCO}_3$  aquoso (sat) e com duas porções de água. A camada orgânica foi seca e concentrada. O produto foi suficientemente puro (>95 % por HPLC) para ser usado na próxima etapa.  $\text{M}+\text{H}^+$  602.2.

5

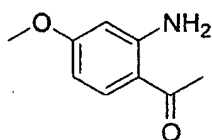
#### Exemplo 6



Ester etílico de ácido 1- {[4- (7- Metoxi-2-fenilquinolin-4-iloxi) -pirrolidina-2-carbonil] -amino} -2-vinilciclopropanocarboxílico (6).

O composto 5 foi mantido em TFA-DCM 1:2 (3 mL) a temperatura ambiente por 60 min. Tolueno (3 mL) foi adicionado. A amostra foi co-evaporada até secar. A pureza por HPLC >95%.  $\text{M}+\text{H}^+$  502.4.

#### Exemplo 7



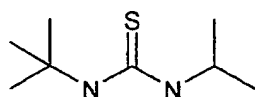
1-(2-Amino-4-metoxifenil)etanona (7)

15

m-Anisidina (10.0 g, 82 mmol) foi dissolvida em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL), e a solução foi resfriada a  $-50\text{ }^\circ\text{C}$ .  $\text{BCl}_3$  (1M

em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 82 mL, 82 mmol) foi adicionado lentamente durante 20 min, após o que a mistura foi agitada a  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  por 30 min, seguido da adição sequencial de  $\text{AcCl}$  (6.0 mL, 84 mmol) e  $\text{AlCl}_3$  (11 g, 82 mmol). A mistura foi agitada a  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  por 1 h e foi então permitida assumir temperatura ambiente. Após agitação a temperatura ambiente durante a noite, a solução foi aquecida a  $40\text{ }^\circ\text{C}$  por 4 h, após o que a mistura foi vertida em gelo. A mistura aquosa foi tornada alcalina com 10 %  $\text{NaOH}$  (peso/volume) e extraída com  $\text{EtOAc}$  (4 x 200 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas ( $\text{MgSO}_4$ ), e evaporadas para proporcionar um sólido negro, o qual foi purificado por cromatografia de coluna flash (éter/ $\text{CFbCh}$  20:80). O sólido resultante foi recristalizado a partir de éter/hexano para proporcionar o composto de título como folhas castanhas brilhantes (5.6 g, 42 %).

#### Exemplo 8

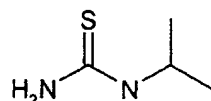


#### N-(terc-butil)-N'-isopropiltiourea(8)

A uma solução de terc-butilisotiocianato (5.0 mL, 39 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 mL) foram adicionados isopropilamina (4.0 mL, 47 mmol) e diisopropiletilamina (DIEA) (6.8 mL, 39 mmol), e a mistura foi agitada a temperatura ambiente por 2 h. A mistura de reação foi diluída com  $\text{EtOAc}$ , lavada com 10 % ácido cítrico (2 x),  $\text{NaHCO}_3$  saturado (2 x),  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x), e salmoura (1 x). A camada orgânica foi seca ( $\text{MgSO}_4$ ) e evapo-

rada para produzir o composto 94 (3.3 g, 52 %) como um sólido branco o qual foi usado sem purificação adicional.

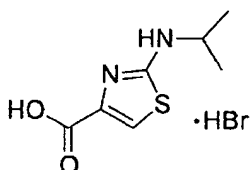
#### Exemplo 9



#### N-Isopropiltiourea (9)

5 O composto 8 (3.3 g, 20 mmol) foi dissolvido em HCl concentrado (45 mL) e a solução foi refluída por 40 min. A mistura foi permitida resfriar a temperatura ambiente e então resfriada em um banho de gelo e basificada a pH 9.5 com NaHCO<sub>3</sub> sólido e saturado, após o que o produto foi ex-  
10 traído em EtOAc (3 x). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com H<sub>2</sub>O (2 x) e salmoura (1 x), seca (MgSO<sub>4</sub>), e evaporadas para produzir o composto de título bruto (2.1 g, 90 %) o qual foi usado sem purificação adicional.

#### Exemplo 10

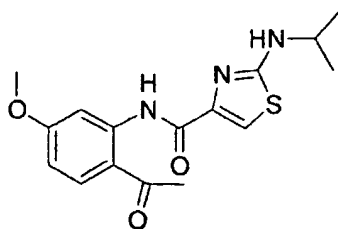


15 Hidrobrometo de ácido 2-(isopropilamino)-1,3-tiazola-4-carboxílico (10)

Uma suspensão do composto 9 (2.1 g, 18 mmol) e 3-ácido bromopirúvico (3.0 g, 18 mmol) em dioxano (180 mL) foi aquecida a 80°C. Ao alcançar 80 °C a mistura se tornou cla-  
20 ra, e logo depois o produto começou a precipitar como um sólido.

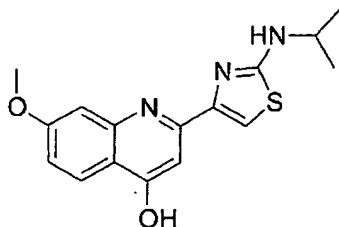
lido branco. Após 2 h de aquecimento, a mistura de reação foi resfriada a temperatura ambiente e o precipitado foi retirado por filtragem e coletado. Isto produziu o puro composto de título (4.4 g, 94 %).

Exemplo 11



N-(2-Acetil-5-metoxifenil)-2-(isopropilamino)-1,3-tiazola-4-carboxamida (11)

Uma mistura do composto 10 (4.4 g, 16.5 mmol) e o derivado anilina 7 (2.75 g, 16.5 mmol) em piridina (140 mL) foi resfriada a -30 °C (com resfriamento, a solução clara se tornam parcialmente uma suspensão). POCl<sub>3</sub> (3.3 mL, 35 mmol) foi adicionado lentamente sobre um período de 5 minutos. A mistura foi agitada a -30 °C por 1 h, e foi então permitido assumir temperatura ambiente. Após agitação a temperatura ambiente por 1.5 h a mistura de reação foi vertida em gelo, e o pH foi ajustado a cerca de 9-10 usando NaHCO<sub>3</sub> sólido e saturado. O produto bruto foi extraído em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x) e as fases orgânicas combinadas foram secas (MgSO<sub>4</sub>) e evaporadas. O sólido bruto de cor bege escuro foi purificado por cromatografia de coluna flash (hexano/EtOAc 55:45) para proporcionar o composto 47 (5.6 g, 76 %) como um sólido amarelo pálido.

Exemplo 12

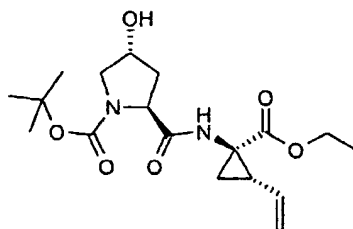
2-[2-(Isopropilamino)-1,3-tiazol-4-il]-7-metoxiqui-  
nolin-4-ol (12)

Uma solução de t-BuOK (2.42 g, 21 mmol) em t-BuOH  
5 anídrico (40 mL) foi aquecida ao refluxo. Composto 11 (1.8  
g, 5.4 mmol) foi adicionado porção a porção sobre um período  
de 5 minutos, e a solução vermelha escura formada foi agita-  
da ao refluxo por 20 minutos adicionais. A mistura foi res-  
friada a temperatura ambiente, e HCl (4 M em dioxano, 8.0  
10 mL, 32 mmol) foi adicionado, após o que a mistura de reação  
foi concentrada a vácuo. De modo a garantir que todo HCl e  
dioxano foram removidos, o produto bruto foi redissolvido em  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> duas vezes e vigorosamente evaporado para se obter o  
sal HCl relativamente impuro do composto 98 (1.62 g) como um  
15 sólido marrom. O produto foi dissolvido em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e lavado  
com NaHCO<sub>3</sub> saturado, após o que a fase aquosa foi extraída  
diversas vezes com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. As fases orgânicas combinadas fo-  
ram secas (MgSO<sub>4</sub>) e evaporadas o que proporcionou o composto  
de título (1.38 g, 81 %) como um sólido marrom claro (> 95 %  
20 puro de acordo com testes HPLC).

<sup>1</sup>H-NMR (MeOH-d<sub>4</sub>, 400 MHz): δ 1,30 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 3,93 (s, 3H), 3,95 - 4,07 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,99 (dd, J = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,37

(s, 1H), 8,10(d,J = 9,2Hz,1H).

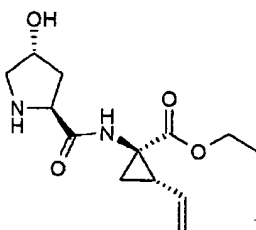
### Exemplo 13



Éster terc-butílico de ácido (2S,4R)-2-((1S,2R)-1-  
 5 Etotoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-hidroxi-pirro-  
 lidina-1-carboxílico (13)

Uma solução de HATU (6 g), diisopropiletilamina  
 (6.8 mL), éster etílico de ácido (1R,2S)-1-amino-2-vinil-  
 ciclopropano carboxílico (1.5 g) e BOC-L-hidroxirolina (1.6  
 10 traída com DCM-NaHCO<sub>3</sub> (aq) seca e concentrada. Pureza HPLC  
 ca 90% M+H<sup>+</sup> 369.1.

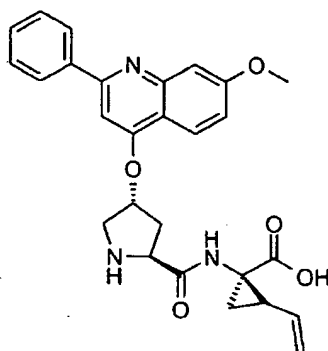
### Exemplo 14



O composto 13 foi mantido em 30% ácido trifluoroa-  
 cético em diclorometano e 1% MeOH por 2 horas antes que o  
 15 mesmo fosse concentrado até secar. O resíduo foi redissolvi-  
 do em diclorometano e durante agitação 1N NaOH foi adiciona-  
 do a pH 10-11. A camada orgânica foi separada e concentrada

o que proporcionou 1.6 g do produto de título. Pureza HPLC ca. 90%  $M+H^+$  269.1.

### Exemplo 15

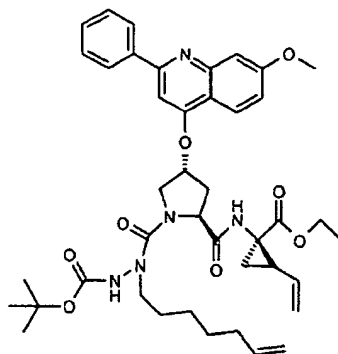


Ácido (1R,2S)-1-{[(2S,4R)-4-(7-Metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-2-vinil-ciclopropano carboxílico (15)

A uma solução do composto 6 (0.067 mmol) em TF-MeOH 2:3 (2 mL) foi adicionado 1M LiOH 10 equiv. A solução foi mantida a 50 °C por 2.5 horas. Após resfriamento a temperatura ambiente, HOAc 20 eq. foi adicionado seguido de tolueno (2 mL) e então concentrada até secar. O resíduo foi obtido em DCM e filtrado a partir dos sais o que proporcionou o composto de título (0.07 mmol). Pureza >95% por HPLC  $M+H^+$  474.

15

### Exemplo 16

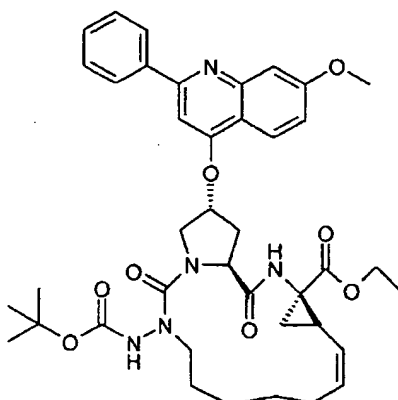




Éster etílico de ácido 1-{{N'-(terc-Butoxicarbonil-N-hept-6-enil-hidrazinocarbonil)-4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-2-vinil-ciclopropano carboxílico (16)

5 O composto 15 (200 mg, 0.4 mmol) foi dissolvido em tetraidrofurano (10 mL). Uma colher de chá de Hidrogenocarbonato de sódio foi adicionada, seguido de fosgênio (1.8 (μL, 1.9 M em tolueno). A mistura de reação foi agitada por 30 min e filtrada. O solvente foi evaporado e o cloreto bruto  
10 foi redissolvido em diclorometano (10 mL). Hidrogenocarbonato de sódio (1 colher de chá) e éter terc-butílico de ácido N'-hept-6-enil-hidrazina carboxílico (182 mg, 0.8 mmol). A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente, por 40 h. e então filtrada e purificado por cromatografia de sílica  
15 (1 % → 2 % metanol em éter) para proporcionar o puro produto de título (240 mg, 79 %).

#### Exemplo 17

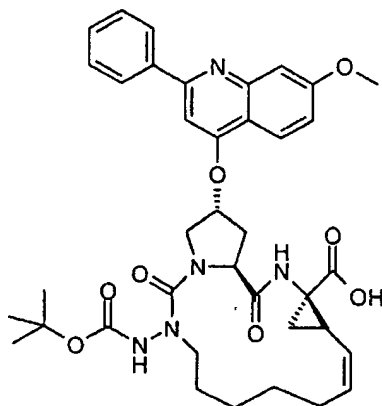


Éster etílico de ácido 14-terc-Butoxicarbonilamino-18-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-2,15-dioxo-3,14,16-  
20 triaza-triciclo[14.3.0.0\*4,6\*]nonadec-7-eno-4-carboxílico

(17)

O composto 16 (200 mg, 0.26 mmol) foi dissolvido em diclorometano desgaseificado (30 mL). Hoveyda - Grubbs catalisador da geração II (16 mg, 0.026 mmol) foi então adicionado e a mistura foi refluída sob uma atmosfera de argônio durante a noite. O solvente foi então evaporado e o produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica (1 % metanol em éter) o que proporcionou o composto de título (39 mg, 20 %). MS ( $M+H^+$ ) 728.2.

10

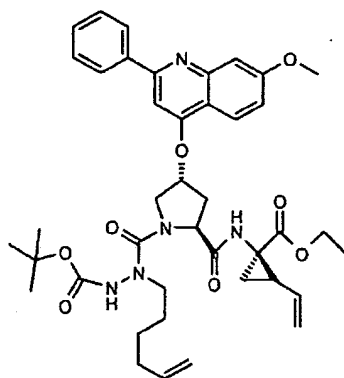
Exemplo 18

Ácido 14-terc -Butoxicarbonilamino-18-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi) -2,15-dioxo -3,14,16-triaza-triciclo [14.3.0.0\*4,6\*]nonadec-7-eno-4-carboxílico (18)

O composto 17 (39 mg, 0.054 mmol) foi dissolvido em tetraidrofurano (3.5 ml), água (1.75 ml) e metanol (1.75 ml). Hidróxido de lítio (430  $\mu$ L, 1M em água) foi então adicionado e a reação foi agitada a temperatura ambiente por 24 h. O volume foi reduzido a metade e água (10 mL) foi adicionada. Acidificação (pH ~5) seguido de extração com clorofórmio proporcionou o puro composto de título (34 mg, 90 %). MS

(M+H<sup>+</sup>) 700.2.

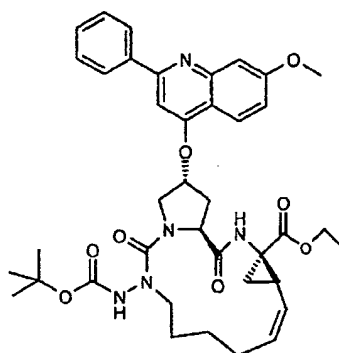
Exemplo 19



Éster etílico de ácido 1-{{[1-(N'-terc-Butoxicarbonyl-  
N-hex-5-enil-hidrazinocarbonil)-4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-  
5 iloxi)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-2-vinil-ciclopropano  
carboxílico (19)

O composto de título foi preparado a partir do  
composto 15 (800 mg, 1.6 mmol) e éster terc-butílico de áci-  
do N'-hex-5-enil-hidrazina carboxílico (620 mg, 2.9 mmol) de  
10 acordo com o procedimento descrito no Exemplo 16 o que pro-  
porcionou o composto de título (1 g, 85 %). MS (M+H<sup>+</sup>)  
742.37.

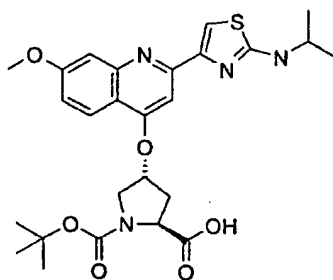
Exemplo 20



Éster etílico de ácido 13-terc-Butoxicarbonilamino-17-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-2,14-dioxo-3,13,15-triaza-triciclo[13.3.0.0\*4,6\*]octadec-7-eno-4-carboxílico (20)

5 O tratamento do composto 19 (400 mg, 0.54 mmol) de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 17 proporcionou o produto bruto. Purificação por cromatografia de sílica gel (1 % metanol em éter) proporcionou o composto de título (67 mg, 17 %). MS (M+H<sup>+</sup>) 714.29.

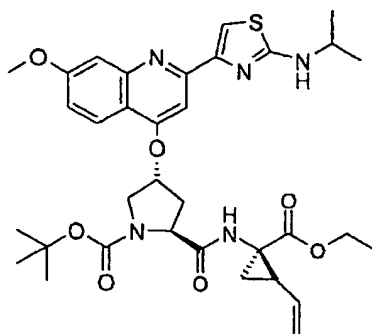
10 Exemplo 21



Éster 1-terc-butílico de ácido 4-[2-(2-Isopropilamino-tiazol-4-il) -7- metoxi-quinolin-4-iloxi] -pirrolidina -1,2-dicarboxílico (21)

A uma solução agitada de N-Boc-trans-4-hidroxi-L-prolina (221 mg, 0,96 mmol) em DMSO foi adicionado *terc-butóxido* (320 mg, 2,9 mmol). Após 1 h o composto 12 (319 mg, 0,96 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada a 70 °C por 72 horas. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila. O produto foi usado sem purificação adicional. Rendimento 429 mg, 85%.

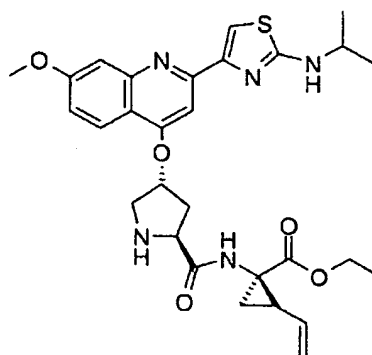
Exemplo 22



Éster terc-butílico de ácido 2-(1-Etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-[2-(2-isopropilamino-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinolin-4-iloxi]-pirrolidina-1-carboxílico (22)

5 O composto 21 (300 mg, 0.56 mmol) foi reagido com éster etílico de ácido 1-amino-2-vinil-ciclopropano carboxílico (130 mg, 0.84 mmol) como descrito no Exemplo 5 o que proporcionou o composto de título (302 mg, 80 %).

#### Exemplo 23

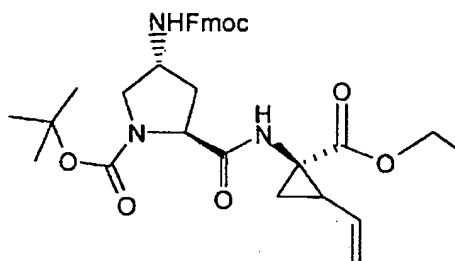


10 Éster etílico de ácido 1-((4-[2-(2-Isopropilamino-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinolin-4-iloxi]-pirrolidina-2-carbonil)-amino)-2-vinil-ciclopropano carboxílico (23)

O composto 22 (302 mg, 0.45 mmol) foi tratado como descrito no Exemplo 6 o que proporcionou o composto de título

lo (195 mg, 76%).

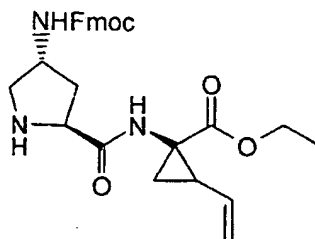
#### Exemplo 24



Éster terc-butílico de ácido Fmoc-4-amino-2- (1-  
etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1  
5 carbocíclico (24)

Ácido (2S,4R) Fmoc-4- amino-1-Boc- pirrolidina-2-  
carboxílico (5.3 g, 11.8 mmol) foi dissolvido em DCM (100  
ml), HATU (4.94 g, 12.99 mmol), DIEA (4.63 mL, 26.57 mmol) e  
éster etílico de vinilciclopropilglicina (2.26 g, 11.81  
10 mmol) foram adicionados sucessivamente. A mistura foi agita-  
da por 16 h a temperatura ambiente, e foi então diluída com  
DCM (50 ml), lavada com ácido cítrico (10% aq), água, NaHCO<sub>3</sub>  
(sat. aq) e água. A fase orgânica foi seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e  
concentrada para proporcionar uma espuma bege sólida (8.11  
15 g) a qual foi submetida a cromatografia de coluna de sílica  
gel para proporcionar o composto de título (7.14 g, 12.11  
mmol).

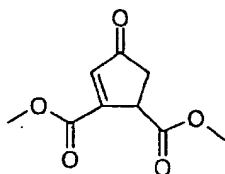
#### Exemplo 25



Éster etílico de ácido 1-[(Fmoc-4-amino-pirrolidina-2-carbonil)-amino]-2-vinil-ciclopropano carboxílico (25)

O composto 24 (3.65 g, 6.04 mmol) foi tratado com uma solução de TFA/DCM (10 mL TFA, 50 mL DCM) por 2.5 h e  
5 então concentrado para proporcionar o composto de título (2.99 g, 6.12 mmol).

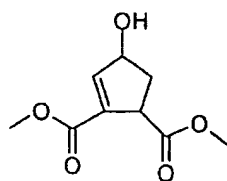
#### Exemplo 26



Éster dimetílico de ácido (Rac)-4-oxociclopent-2-eno-1, 2-dicarboxílico (26)

10 Éster dimetílico de ácido (1R,2S)-4-oxo-ciclopentano-1,2-dicarboxílico (4.8 g, 23.8 mmol) e CuBr<sub>2</sub> (11.9 g, 53.2 mmol) foram dissolvidos em TF seco (70 mL) e a mistura foi refluída por duas horas a 90 °C. O CuBr formado foi retirado por filtração e a fase orgânica foi concentrada. CaCO<sub>3</sub> (2.7  
15 g, 27.2 mmol) e DMF (70 mL) foram adicionados e a mistura foi mantida a 100 °C por uma hora. A mistura marrom escura foi vertida em gelo (35 g) e o precipitado formado foi retirado por filtração. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (1 x 300 mL + 3 x 150 mL). As fases orgânicas foram  
20 secas, filtradas e concentradas. A purificação por cromatografia flash (tolueno/EtOAc 9:1) proporcionou 2 (2.1 g, 45 %) como cristais amarelos.

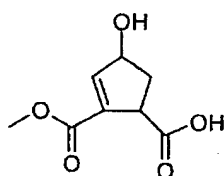
#### Exemplo 27



Éster dimetilico de ácido ((1S,4R) & (1R,4S))-4-hidroxi-ciclopent-2-eno-1,2-dicarboxílico (27)

A uma solução fria (-30 °C) do composto 26 (3.18 g, 16.1 mmol) dissolvida em MeOH (23 mL), NaBH<sub>4</sub> (0.66 g, 17.5 mmol) foi adicionado. Após nove minutos o excesso de NaBH<sub>4</sub> foi destruído pela adição de salmoura (80 mL). A mistura foi concentrada e extraída com acetato de etila (4 x 80 mL). As fases orgânicas foram secas, filtradas e concentradas e proporcionaram o composto de título (3.0 g, 92 %) como um óleo amarelo.

#### Exemplo 28



Éster 2-metílico de ácido (1S,4R) & (1R,4S)-4-hidroxi-ciclopent-2-eno-1,2-dicarboxílico (28)

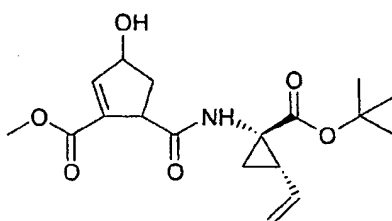
A uma solução resfriada a gelo do composto 27 (3.4 g, 22 mmol) dissolvida em dioxano e água (1:1, 110 mL), LiOH (0.52 g, 22 mmol) foi adicionado. Após duas horas e meia a mistura foi co-evaporada com tolueno e metanol. A purificação por cromatografia flash (tolueno/acetato de etila 3:1 + 1 % HO Ac) proporcionou o composto de título (1.0 g, 27 %)



como cristais amarelo-branco.

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,78 - 1,89 (m, 1H), 2,70 - 2,84 (m, 1H), 3,56 - 3,71 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 4,81 - 4,90 (m, 1H), 6,76 - 6,81 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  38,0, 48,0, 52,4, 75,7, 137,0, 146,2, 165,0 178,4.

#### Exemplo 29

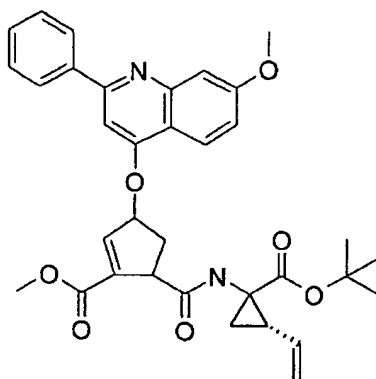


Éster metílico de ácido ((3S,5R) & (3R,5S)) -5-((1R,2S)-1-terc-butoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-3-hidroxi-ciclopent-1-enocarboxílico (29)

A uma solução resfriada a gelo de 28 (50 mg, 37 mmol) e éster terc-butílico de ácido (1R, 2S)-1-amino-2-vinil-ciclopropano carboxílico em DMF (5 mL), DIPEA (47 mmol) e HATU (47 mmol) foram adicionados. Após duas horas a solução foi concentrada e purificada usando cromatografia de coluna (tolueno/acetato de etila 3:1). Isto proporcionou o composto de título como um óleo relativamente amarelo (50 mg, 38 %).

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [(1,38 & 1,42) s, 9H], 1,75 - 1,83 (m, 1H), 2,00 - 2,21 (m, 3H), 3,55 - 3,63 (m, 1H), [(3,77 & 3,82) s, 3H], 4,20 - 4,38 (m, 1H), 4,65-4,80 (m, 1H), 5,13 - 5,20 (m, 1H), 5,22-5,38 (m, 1H), 5,60 - 5,82 (m, 1H), 6,95 - 6,96 (m, 2H).

#### Exemplo 30

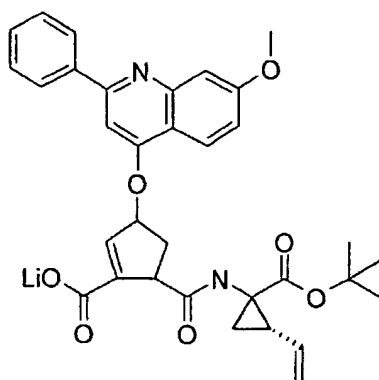


Éster metílico de ácido ((3R,5R)&(3S,5S))-5-((1R,2S)-1-terc- Butoxicarbonil-2- vinil-ciclopropilcarbamoil)-3-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-ciclopent-1-enocarboxílico (30)

5 A uma solução resfriada a gelo de 29 (41 mg, 116 mmol) em TF seco, 7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-ol (150 mmol) e trifenilfosfina (150 mmol) foram adicionados. Então DIAD (160 mmol) foi dissolvida em TF (2 mL) e adicionado gota a gota a uma solução. Após uma hora a mistura foi concentrada  
10 e purificada usando cromatografia flash (tolueno/acetato de etila 3:1). Isto proporcionou o composto de título como um óleo amarelo.

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,52 - 1,57 (m, 1H), 1,58 (m, 9H), 1,80 - 1,83 (m, 1H), 2,00 - 2,17 (m, 1H), 2,20 - 2,38 (m, 1H), 3,20 - 3,37 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,81 - 3,98 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 5,12 - 5,20 (m, 1H), 5,22 - 5,40 (m, 1H), 5,63 - 5,80 (m, 1H), 6,05 - 6,20 (m, 1H), 7,00 - 7,21 (m, 4H), 7,40 - 7,58 (m, 4H), 8,02 - 8,18 (m, 3H).

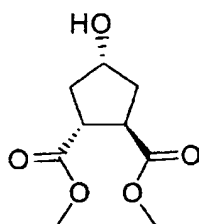
#### Exemplo 31



Ácido 3-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-ciclopent-1-enocarboxílico (31)

O éster metílico 30 (35 mg, 59 mmol) foi dissolvido em dioxano/água (1:1, 4 mL) e LiOH (1.2 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada durante a noite e então concentrada. Isto proporcionou o composto de título (0.32 g, 90 %) como um sal amarelo.

#### Exemplo 32



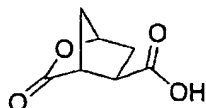
Trans-(3R,4R)-Bis(metoxycarbonil)ciclopentanol (32)

10 Boroidreto de sódio (1.11 g, 0.029 mol) foi adicionado a uma solução agitada de éster dimetílico de ácido (1R,2S)-4-oxo-ciclopentano 1,2-dicarboxílico (4.88 g, 0.0244 mol) em metanol (300 mL) a 0 °C. Após 1 h a reação foi rapidamente resfriada com 90 mL salmoura, concentrada e extraída com acetato de etila. As fases orgânicas foram agrupadas, secas, filtradas e concentradas. O produto bruto foi purifi-

15

cado por cromatografia de coluna flash (tolueno/acetato de etila 1:1) para proporcionar o composto de título (3.73 g, 76%) como um óleo amarelo.

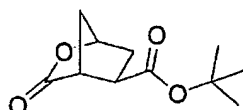
### Exemplo 33



5                   Ácido 3-Oxo-2-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-5-carboxílico (33)

Hidróxido de sódio (1M, 74 mL, 0.074 mol) foi adicionado a uma solução agitada de 30 (3.73 g, 0.018 mol) em metanol (105 mL) a temperatura ambiente. Após 4 h, a mistura  
10 de reação foi neutralizada com 3M HCL, evaporada e co-evaporada com tolueno diversas vezes. Piridina (75 mL) e Ac<sub>2</sub>O (53 mL) foram adicionados e a mistura de reação foi permitida agitar durante a noite a temperatura ambiente. A  
15 mistura foi então co-evaporada com tolueno e purificada por cromatografia de coluna flash (acetato de etila + 1% ácido acético) para proporcionar o composto de título (2.51 g, 88%) como um óleo amarelo.

### Exemplo 34

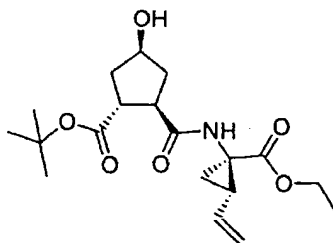


Éster terc-butilico de ácido 3-Oxo-2-oxa-biciclo  
20 [2.2.1]heptano-5-carboxílico (34)

DMAP (14 mg, 0.115 mmol) e  $\text{Boc}_2\text{O}$  (252 mg, 1.44 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de 33 (180 mg, 1.15 mmol) em 2 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sob uma atmosfera de argônio inerte a  $10^\circ\text{C}$ . A reação foi permitida amornar a temperatura ambiente e foi agitada durante a noite. A mistura de reação  
 5 foi concentrada e o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna flash (tolueno/acetato de etila gradiente 15:1, 9:1, 6:1, 4:1, 2:1) para proporcionar o composto de título (124 mg, 51%) como cristais brancos.

10  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,45 (s, 9H), 1,90 (d,  $J$  = 11,0 Hz, 1H), 2,10 - 2,19 (m, 3H), 2,76 - 2,83 (m, 1H), 3,10 (s, 1H), 4,99 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (75,5 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  27,1, 33,0, 37,7, 40,8, 46,1, 81,1, 81,6, 172,0, 177,7.

#### Exemplo 35

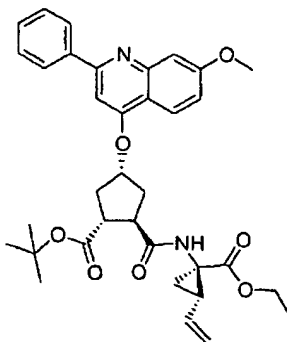


15 Éster terc-butílico de ácido (1R,2R,4S)-2-((1R,2S)-1-Etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-hidroxi-ciclopentanocarboxílico (35)

Composto 34 (56 mg, 0.264 mmol) foi dissolvido em dioxano/ água 1:1 (5 mL) e a mistura foi resfriada a  $0^\circ\text{C}$ .  
 20 1M de hidróxido de lítio (0.52 mL, 0.520 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada a  $0^\circ\text{C}$  por 45 minutos, após o que a mistura foi neutralizada com 1M ácido hidrocloreídrico e

evaporada e co-evaporada com tolueno. O resíduo foi dissolvido em DMF (5 mL) e hidrocloreto de éster etílico de ácido (1R,2S)-1-amino-2-vinilciclopropano carboxílico (60 mg, 0.313 mmol) e diisopropiletilamina (DIEA) (138 µL, 0.792 mmol) foram adicionados e a solução foi resfriada a 0 °C. HATU (120 mg, 0.316 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada por 0.5 h a 0 °C e por 2 h adicionais a temperatura ambiente. A mistura foi então evaporada e extraída com EtOAc, lavada com salmoura, seca, filtrada e concentrada. A purificação por cromatografia de coluna flash (tolueno/ EtOAc 1:1) proporcionou o composto de título (86 mg, 89 %) como um óleo incolor.

#### Exemplo 36

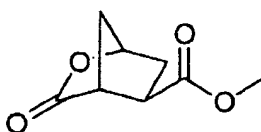


Éster terc-butílico de ácido (1R,2R,4R)-2-((1R,2S)-1-Etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-ciclopentanocarboxílico (36)

O composto 35 (73 mg, 0.199 mmol) foi dissolvido em TF seco (4 mL) e 2-fenil-7-metoxi-4-quinolinol (86 mg, 0.342 mmol) e trifenilfosfina (141 mg, 0.538 mmol) foram adicionados. A mistura foi resfriada a 0°C e DIAD (0.567 mmol) dissolvida em 1 mL TF foi adicionado gota a gota. A

mistura foi agitada por 48 h a temperatura ambiente. O solvente foi evaporado e o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna flash gradiente de eluição (tolueno/EtOAc 9:1, 6:1, 4:1) para proporcionar o composto de título (81 mg, 68 %).

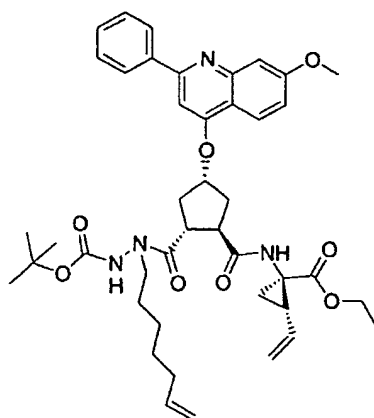
#### Exemplo 37



Éster metílico de ácido 3-Oxo-2-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-5-carboxílico (37) Composto 33 (1.014 g, 6.50 mmol) foi dissolvida em acetona (35 mL) após o que iodeto de metila (13.68 g, 96.4 mmol) e óxido de prata (1) (1.61 g, 6.95 mmol) foram adicionados. Após agitação por 3 h a mistura foi filtrada através de celite e o filtrado foi evaporado antes de purificação por cromatografia de coluna flash (tolueno/acetato de etila 4:1) ser realizada produzindo o éster metílico (702 mg, 64 %) como cristais brancos.

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,96 (d,  $J = 10,7$  Hz, 1H), 2,21 - 2,25 (m, 3H), 2,91 - 2,95 (m, 1H), 3,16 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 4,98 (app. s, 1H).

#### Exemplo 38



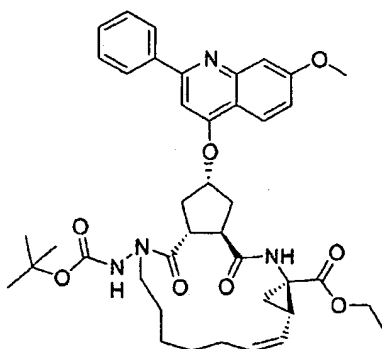
O composto 36 (135 mg, 0.225 mmol) e trietilsilano (71  $\mu$ L, 0.447 mmol) foi dissolvida em DCM (2 mL) após o que ácido trifluoroacético (TFA) (2 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada por 2 h e após co-evaporada com tolueno de modo a remover o TFA. O resíduo foi dissolvido em DMF (3 mL) e 3 (60 mg, 0.263 mmol) e DIEA (118  $\mu$ L, 0.677 mmol) foram adicionados. A temperatura foi reduzida a 0° C e reagente de acoplamento hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) (94 mg, 0.247 mmol) foi adicionado. A solução fria foi permitida agitar por meia hora e então por 16 h adicionais em temperatura ambiente. O solvente foi removido por aquecimento do frasco de reação em um banho de água sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido após em acetato de etila e a fase orgânica foi lavada três vezes com salmoura, seca, filtrada e evaporada. Purificação por HPLC (MeOH/H<sub>2</sub>O 90:10 com 0.2 % trietilamina) proporcionou 48 (140 mg, 82 %) como um óleo.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 40° C):  $\delta$  1,22 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 3H), 1,28 - 1,42 (m, 6H), 1,46 (s, 9H), 1,52 - 1,62 (m, 2H), 1,82 - 1,91 (m, 1H), 1,96 - 2,16 (m, 3H), 2,18 - 2,34



(m, 2H), 2,42 - 2,56 (m, 1H), 2,58 - 2,72 (m, 1H), 3,42 (app. bs, 3H), 3,66 - 3,84 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 4,15 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,88 - 5,02 (m, 2H), 5,07 - 5,18 (m, 2H), 5,20 - 5,32 (m, 1H), 5,63 - 5,84 (m, 2H), 6,62 (bs, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,09 (dd, J= 2,6, 9,2 Hz, 1H), 7,36 - 7,51 (m, 4H), 7,99 - 8,10 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14,3, 23,0, 26,4, 26,6, 28,3, 28,6, 33,2, 33,5, 35,6, 37,6, 40,6, 44,7, 47,1, 48,6, 55,5, 61,5, 81,9, 98,4, 107,9, 114,5, 115,6, 118,1, 123,2, 127,6, 128,3, 128,7, 129,1, 133,5, 138,7, 140,7, 151,5, 154,5, 159,2, 160,9, 161,5, 170,5, 174,2, 176,3.

### Exemplo 39



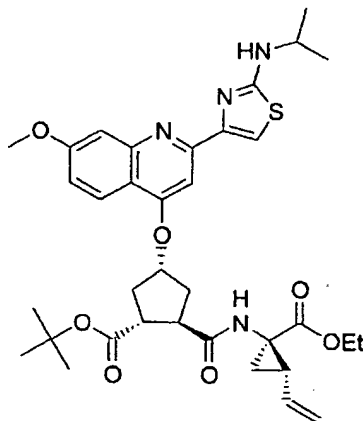
Éster etílico de ácido (Z)-(1R,4R,6S,16R,18R)14-terc-Butoxicarbonilamino -18- (7-metoxi-2-fenil-quinolin -4-iloxi)-2,15-dioxo-3,14-diaza-triciclo[14.3.0.0<sup>4.6</sup>]nonadec-7-eno-4-carboxílico (39)

Uma solução de 38 (158 mg, 0.209 mmol) em DCM seco (25 mL) foi borbulhada com argônio por 5 min. À solução agitada sob uma atmosfera de argônio foi então adicionada uma solução de catalisador Hoveyda-Grubbs de 2<sup>nd</sup> geração (11 mg,

0.018 mmol) em DCM seco (5 mL). A mistura foi agitada ao refluxo sob uma atmosfera de argônio por 16 h. O solvente foi evaporado e purificação por HPLC (MeOH/H<sub>2</sub>O 90:10 com 0.2 % trietilamina) produziu o composto alvo (107 mg, 70 %) como  
 5 um sólido incolor.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,03 - 1,22 (m, 1H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,32 - 1,44 (m, 4H), 1,49 (s, 9H), 1,55 - 1,73 (m, 2H), 1,81 - 1,91 (m, 1H), 2,04 - 2,28 (m, 3H), 2,30 - 2,52 (m, 3H), 2,53 - 2,70 (m, 1H), 2,86 - 3,00  
 10 (m, 1H), 3,34 - 3,44 (m, 1H), 3,46 - 3,62 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,19 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,32 - 4,48 (m, 1H), 5,20-5,33 (m, 1H), 5,34 (bs, 1H), 5,58 - 5,70 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,14 (dd, J = 2,5, 9,1 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,45 - 7,55 (m, 3H), 8,00 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,17 (d, J = 9,3 Hz, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (75,5 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 14,6, 23,4, 27,5, 27,7, 28,0, 28,5, 30,7, 36,1, 38,1, 42,5, 45,6, 56,0, 62,7, 79,9, 82,8, 100,2, 107,4, 116,6, 119,1, 124,5, 126,5, 128,9, 129,8, 130,5, 135,8, 141,5, 152,2, 156,4, 161,3, 162,5, 163,1, 171,9, 175,8, 179,0. MALDI-TOF-spectrum:  
 15 (M+H)<sup>+</sup> calcd: 727,4, encontrado: 727,5.  
 20

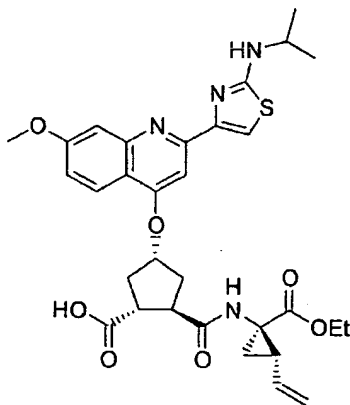
#### Exemplo 40



*Terc-butil* (1R,2R,4R) -2- [ [ [ (1R) -1- (etoxicarbonil) -2-  
vinilciclopropil] amino] carbonil] -4- [ [2- [2- (isopro-  
pilamino) -1,3-tiazol-4-il] -7-metoxiquinolin-4-il] oxi] ciclo-  
pentano carboxilato (40)

5 A uma solução do composto 35 (0.10 mmol) em TF se-  
co (4 mL) foi adicionado a quinolina 12 (0.16 mmol) e Ph<sub>3</sub>P  
(0.40 mmol). Após resfriamento a 0°C DIAD (0.40 mmol) foi  
adicionado gota a gota durante 5 min. A solução foi agitada  
a 0 °C por 1 h e a temperatura ambiente por 48 h. O solvente  
10 foi evaporado e o restante foi purificado usando cromatogra-  
fia de coluna flash (tolueno/EtOAc 1:1) para proporcionar o  
composto de título (10 %) como um sólido branco.

#### Exemplo 41



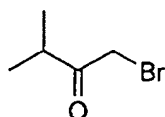
Ácido (1R,2R,4R) -2- [ [ [ (1R) -1- (Etoxicarbonil) -2-  
15 vinilciclopropil] amino] carbonil] -4- [ [2- [2- (isopropilamino) -  
1,3-tiazol-4-il] -7-metoxiquinolin-4-il] oxi] ciclopentano car-  
boxílico (41)

A uma solução do composto 40 (20 mg, 30 µmol) em  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) foi adicionado TFA (2 mL) e Et<sub>3</sub>SiH (10 µL, 63  
20 µmol). Após 2 h os voláteis foram evaporados e o produto foi

usado sem qualquer purificação. Composto de título: 18 mg, quant, como um sólido branco.

#### Quinazolininas

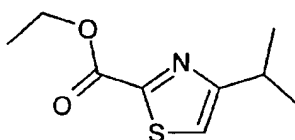
##### Exemplo 42



##### 5                    1-bromo-3-metilbutan-2-ona (42)

A uma solução resfriada a gelo de 3-metil-2-butanona (25.8 g, 300 mmol) em EtOH (250 ml) foi adicionado gota a gota bromo (12.9 mL, 250 mmol) e a mistura foi agitada por duas horas em um banho de gelo. Éter petróleo (600 mL) foi adicionado. A fase orgânica foi lavada duas vezes com água. As fases de água combinadas foram extraídas duas vezes com éter petróleo. As fases orgânicas combinadas foram lavadas duas vezes com uma solução fria de carbonato de sódio e com salmoura. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida (temperatura ambiente). Rendimento: 50%.

##### Exemplo 43



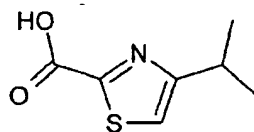
##### 4-isopropiltiazola-2-carboxilato de etila (43)

A uma solução fervente de tioxomato de etila (16.0 g, 120 mmol) em EtOH foi adicionado gota a gota 1-bromo-3-

metil-2-butanona sobre um período de 15 minutos. A mistura foi refluída por 1.5 horas. A solução foi adicionada a 300 mL de água gelada e basificada com solução de amônia concentrada. A mistura foi extraída duas vezes com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca com sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel eluída com hexano e 20% acetato de etila. Rendimento: 15.2 g, 67%

$^1\text{H-NMR-CDCl}_3$  1,35 (d, 6H), 1,42 (t, 3H), 3,25 (m, 1H), 4,49 (m, 2H) 7,20 (s, 1H).

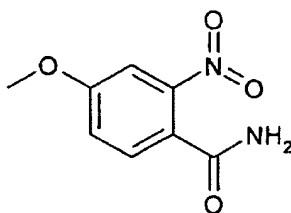
#### Exemplo 44



#### Ácido 4-isopropiltiazola-2-carboxílico

A uma solução de 4-isopropiltiazola-2-carboxilato de etila (9.1 g, 46 mmol) em TF (100 mL) e MeOH (30 mL) foi adicionado uma solução de hidróxido de lítio (1.16 g, 48.5 mmol) e a mistura foi agitada por dois dias a temperatura ambiente. A mistura foi acidificada com 2M de ácido hidrocloreídrico e extraída quatro vezes com éter dietílico. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida. Rendimento: 7.1 g, 90%.

#### Exemplo 45

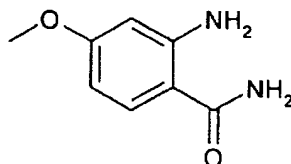


#### 4-metoxi-2-nitro-benzamida (45)

A uma suspensão resfriada a gelo de ácido 4-metoxi-2-nitro-benzóico (14.1 g, 71.5 mmol) e algumas gotas de DMF em DCM (150 mL) foi adicionado gota a gota cloreto de oxalila (19.0 g, 150 mmol) e a mistura foi agitada por duas horas a temperatura ambiente. O solvente foi evaporado e água foi adicionada. O produto foi filtrado e lavado com água e hexano. O produto foi seco a vacuum. Rendimento: 10 g, 71%.

10

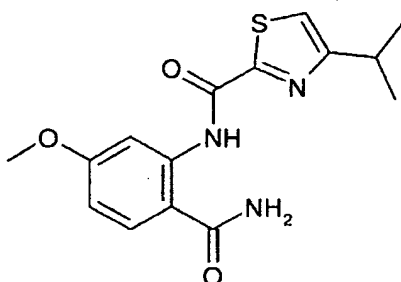
#### Exemplo 46



#### 4-metoxi-2-amino-benzamida (46)

Uma suspensão de 4-metoxi-2-nitro-benzamida (6.9 g, 35.1 mmol) em EtOH (200 mL) foi hidrogenada com Raney-Ni (4.0 g) por dois dias a temperatura ambiente e 50 psi. O catalisador foi retirado por filtração e lavado com DMF. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Rendimento: 5.6 g, 95%.

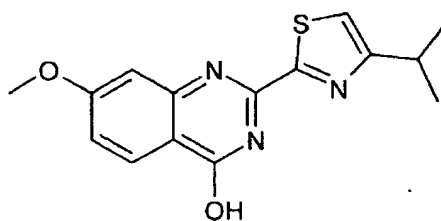
#### Exemplo 47



(2-carbamoyl-5-methoxyphenyl)-amida de ácido 4-isopropiltiazola-2-carboxílico (47)

A uma solução resfriada de 4-metoxi-2-aminobenzamida (5.6 g, 33.7 mmol), ácido 4-isopropiltiazola-2-carboxílico (7.1 g, 42 mmol) e Hidrato de Hobt (6.4 g, 42 mmol) em DMF (150 mL) foi adicionado ED AC (8.6 g, 45 mmol) e TEA (6.4 ml, 45 mmol) e a mistura foi agitada durante a noite a temperatura ambiente. Uma solução aquosa a 2.5% de ácido cítrico (600 ml) foi adicionada e a mistura foi extraída três vezes com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com salmoura e hidrogenocarbonato de sódio saturado. A solução foi seca sobre sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida. Rendimento: 9.0 g, 91%.

#### Exemplo 48



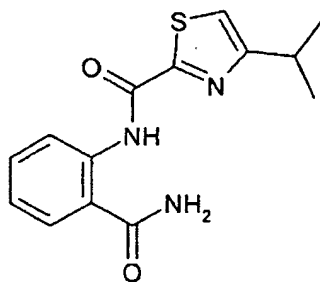
2-(4-isopropiltiazola-2-il)-7-metoxi-quinazolin-4-ol (48)

Uma mistura de ácido 4-isopropil-2-carboxílico (2-

carbamoil-5-metoxi-fenil)-amida (9.0 g, 28.2 mmol) e carbonato de sódio (7.5 g, 71 mmol) em EtOH água 50/50 (300 mL) foi refluída por duas horas. A mistura foi resfriada e acidificada com ácido cítrico e extraída quatro vezes com acetato de etila. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida, O produto foi cristalizado a partir de EtOH. Rendimento; 4.8 g, 60%.

$^1\text{H}$ -NMR-DMSO- $\text{D}_6$   $\delta$  1,30 (d, 6H), 3,10 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 7,10 (dd, 1H) 7,16 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 8,02 (d, 1H).

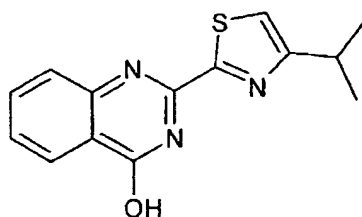
#### Exemplo 49



(2-carbamoyl-fenil)-amida de ácido 4-isopropiltiazola-2-carboxílico (49)

2-Aminobenzamida (2.04 g, 15 mmol) foi reagida com ácido 4-isopropiltiazola-2-carboxílico (2.5 g, 14.6 mmol) como descrito no Exemplo 47 o que proporcionou o composto de título (2.4 g, 56%).

#### Exemplo 50



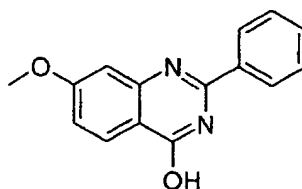


2-(4-isopropiltiazola-2-il)-quinazolin-4-ol (50)

(2-carbamoil-fenil)-amida de ácido 4-isopropiltiazola-2-carboxílico (2.4 g, 8.3 mmol) foi tratada de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 48 o que proporcionou o composto de título (1.7 g, 77%).

$^1\text{H-NMR}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta$  1.33 (d, 6H), 3.12 (m, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 8.14 (d, 1H).

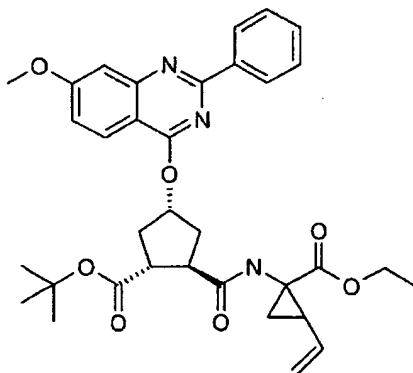
#### Exemplo 51



7- Metoxi-2-fenil-quinazolin-4-ol (51)

O tratamento de 2-amino-5-metoxi-benzamida de acordo com o procedimento descrito por Raid J. Abdel-Jalil, Wolfgang Voelter e Muhammad Saeed em Tetrahedron Letters 45 (2004) 3475 - 3476 para para a preparação de 2-fenil-quinazolina 4-ol proporcionou o composto de título.

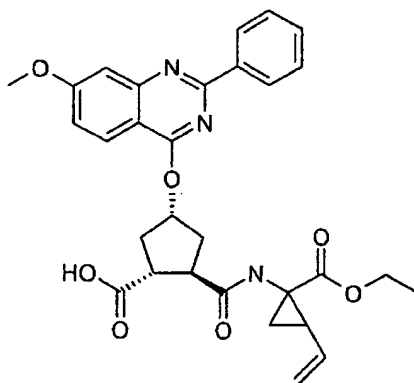
#### Exemplo 52



Éster terc-butílico de ácido 2-(1-Etoxicarbonil-2-vinil-cicloprpilcarbamoil)-4-(7-metoxi-2-fenil-quinazolin-4-iloxi)-ciclopentanocarboxílico (52)

O composto 35 (700 mg, 1.9 mmol), 7-metoxi-2-fenil-quinazolin-4-ol (670 mg, 2.66 mmol) e trifenil fosfina (1245 mg, 4.75 mmol) foram dissolvidos em TF (50 mL) e resfriado a 0 °C. Azidocarboxilato de diisopropila (960 mg, 4.75 mmol) foi adicionado lentamente e a pasta foi permitida alcançar temperatura ambiente. Após 12 h, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo obtido em éter e filtrado. A purificação por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>; 1 % metanol em diclorometano) proporcionou o puro composto de título (778 mg, 68 %). MS (M+H<sup>+</sup>) 603.

#### Exemplo 53



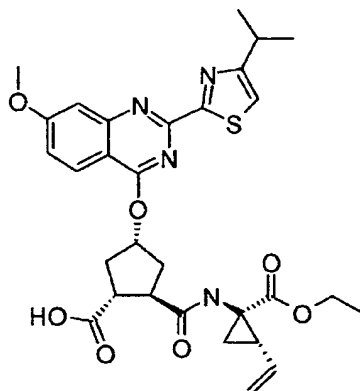
15 Ácido 2-(1-Etoxicarbonil-2-vinil-cicloprpilcarbamoil)-4-(7-metoxi-2-fenil-quinazolin-4-iloxi)-ciclopentano carboxílico (53)

O composto 52 (780 mg, 1.29 mmol) foi dissolvido em diclorometano (20 mL) e trietil silano (0.4 mL). Ácido trifluormetanosulfônico foi adicionado gota a gota a tempe-

20

ratura ambiente. A mistura foi então deixada por 2 h a temperatura ambiente. A remoção do solvente proporcionou o puro produto de título (700 mg, 99%) MS ( $M+H^+$ ) 546.

#### Exemplo 54



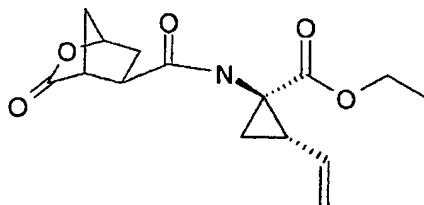
5                   Ácido 2- (1-Etoxicarbonil-2-vinil- ciclopropilcarbamoil)-4-[2-(4-isopropil-tiazol-2-il)-7-metoxi-quinazolin-4-iloxi]-ciclopentano carboxílico (54)

O composto 56 (850.0 mg, 2.30 mmol),  $PPh_3$  (1.60 g, 6 mmol), e a tiazola quinazolina 48 (820 mg, 2.72 mmol) foram dissolvidos em TF (30 mL) em um banho de gelo. DIAD (1.18 mL, 6 mmol) foi adicionado gota a gota. Após agitação por 30 min, a mistura foi agitada a temperatura ambiente por 2 dias e então concentrada a vácuo. Cromatografia de coluna flash (sílica, EtOAc - hexano) proporcionou o produto de Mitsunobu. A uma solução do referido produto (1.04 g, 1.60 mmol) e trietilsilano (460 mg, 4.00 mmol) em DCM (30 mL), TFA (30 mL) foi adicionado gota a gota a temperatura ambiente. A mistura foi agitada por 2 h a temperatura ambiente, evaporada sob pressão reduzida, e co-evaporada duas vezes com tolueno. A cromatografia de coluna flash (sílica, 94/6

DCM-MeOH) proporcionou o composto de título como um sólido branco (950 mg, 70%).

Lotta

Exemplo 55

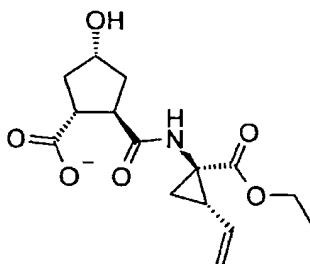


5                    Éster etílico de ácido 1-[(3-Oxo-2-oxa-biciclo  
[2.2.1]heptano-5-carbonil)-arnino]-2-vinil-ciclopropano car-  
boxílico (55):

A uma solução de 33 (857 mg, 5.5 mmol), em DMF (14 mL) e DCM (25 mL) a temperatura ambiente, foi adicionado o  
10 hidrocloreto do éster etílico de ácido 1-amino-2-vinil-  
ciclopropano carboxílico, preparado como descrito em WO03/  
099274, (1.15 g, 6.0 mmol), HATU (2.29 g, 6.0 mmol) e DIPEA  
(3.82 mL, 22 mmol). A reação foi agitada sob uma atmosfera  
de N<sub>2</sub> a temperatura ambiente por 1 h. A análise LC/MS mos-  
15 trou a conversão completa e a mistura de reação foi concen-  
trada em vacuo. O resíduo foi redissolvido em DCM (100 mL) e  
0.1 M HCl (aq) e as fases foram separadas. A fase orgânica  
foi lavada com NaHCO<sub>3</sub> (aq) e salmoura, seca (MgSO<sub>4</sub>) e fil-  
trada. A remoção do solvente em vacuo proporcionou o compos-  
20 to alvo (1.6 g, 99%). LC/MS

>95%, m/z (ESI<sup>+</sup>) = 294 (MH<sup>+</sup>)

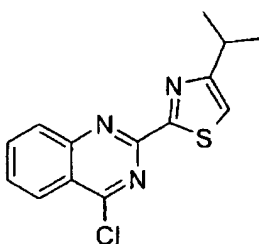
Exemplo 56



Sal de diisopropiletilamina de ácido 2-(1-Etoxi-carbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-hidroxi-ciclopentano carboxílico (56)

A uma solução de 55 (800 mg, 2.73 mmol) em água  
 5 (15 mL) em um frasco de reação de microondas com capacidade de 20 mL foi adicionado DIPEA (1.2 mL, 6.8 mmol) e uma haste de agitação. Um frasco de reação foi selado e a pasta imiscível foi agitada vigorosamente antes de inserida na cavidade de microondas. Após 1 min de pré-agitação, a reação foi  
 10 irradiada por 40 min a uma temperatura de consolidação de 100 °C. Após resfriamento a 40 °C, a solução transparente foi concentrada *em vacuo*, e o óleo marrom residual foi co-evaporado 3x com MeCN para remover qualquer água residual. O composto de título bruto, em a forma de sal de DIPEA, foi  
 15 imediatamente levada para a próxima etapa. LC/MS >95%, m/z (ESI<sup>+</sup>) = 312 (MH<sup>+</sup>).

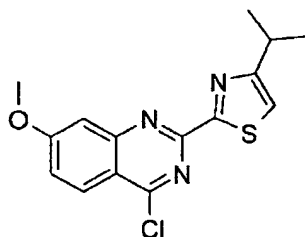
#### Exemplo 57



## 4-Cloro-2-(4-isopropil-tiazol-2-il)-quinazolina (57)

O composto 50 (100 mg, 0.37 mmol) foi adicionado a oxiclureto de fósforo (2 mL) e aquecido a 100 °C por 2 h. A mistura de reação foi então vertida em gelo com vigorosa agitação e basificada com NaOH (aq). A pasta resultante foi extraída com éter (3 x 20 mL) e as fases orgânicas combinadas foram secas (MgSO<sub>4</sub>) e filtradas. A remoção do solvente em vacuo proporcionou o composto de título em rendimento quantitativo. LC/MS

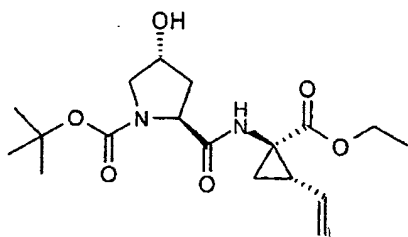
10 >95%, m/z (ESI<sup>+</sup>) = 290 (MH<sup>+</sup>).

Exemplo 58

## 4- Cloro-2- (4- isopropil-tiazol -2-il) -7-metoxi-quinazolina (58)

O composto 48 (300 mg, 1 mmol) foi adicionado a oxiclureto de fósforo (6 mL) e aquecido a 90 °C por 4 h. A mistura de reação foi então vertida em gelo com vigorosa agitação e basificada com NaOH (aq). A pasta resultante foi extraída com éter (3 x 50 mL) e as fases orgânicas combinadas foram secas (MgSO<sub>4</sub>) e filtradas. A remoção do solvente em vacuo proporcionou o composto de título em rendimento quantitativo. LC/MS >95%, m/z (ESI<sup>+</sup>) = 320 (MH<sup>+</sup>).

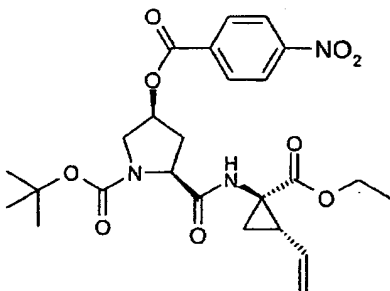
Exemplo 59



Ester terc-butílico de ácido 2-(1-Etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico (59)

Prolina protegida a Boc (4 g, 17.3 mmol), HATU (6.9 g, 18.2 mmol) e éster etílico de ácido 1-amino-2-vinil-ciclopropano carboxílico preparado como descrito em WO03/099274, (3.5 g, 18.3 mmol) foram dissolvidos em DMF (60 mL) e resfriados a 0 ° em um banho de gelo. Diisopropiletil amina (DIPEA) (6 mL) foi adicionada. O banho de gelo foi removido e a mistura foi deixada a temperatura ambiente durante a noite. Diclorometano (-80 mL) foi então adicionado e a fase orgânica foi lavada com carbonato de hidrogênio sódico aquoso, ácido cítrico, água, salmoura e seco sobre sulfato de sódio. A purificação por cromatografia flash (éter -> 7% metanol em éter) proporcionou o puro composto de título (6.13 g, 96%).

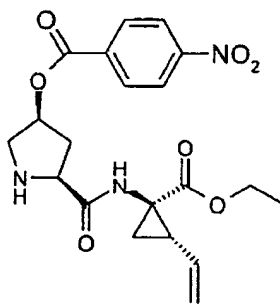
#### Exemplo 60



Éster terc-butílico de ácido 2-(1-Etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-(4-nitro-benzoiloxi)-pirrolidina-1-carboxílico (60)

O composto 59 (6.13 g, 16.6 mmol), ácido 4-nitrobenzóico (4.17 g, 25 mmol) e PPI13 (6.55 g, 25 mmol) foi dissolvida em TF (130 mL). A solução foi resfriada a  $-0^{\circ}$  e azidocarboxilato de diisopropila (5.1 g, 25 mmol) foi adicionado lentamente. O resfriamento foi então removido e a mistura foi deixada durante a noite em condição ambiente. Carbonato de hidrogênio sódico aquoso (60 ml) foi adicionado e a mistura foi extraída com diclorometano. Purificação por cromatografia flash (pentano-éter, 2:1  $\rightarrow$  pentano-éter, 1:2  $\rightarrow$  2% metanol em éter) proporcionou o puro composto de título (6.2 g, 72%).

#### 15 Exemplo 61



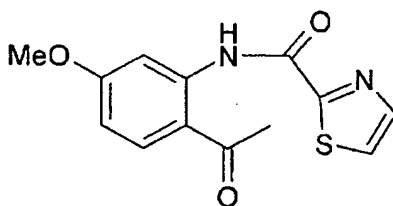
Éster 5-(1-etoxycarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidin-3-il de ácido 4-Nitro-benzóico (61)

O composto 62 (6.2 g, 12 mmol) foi dissolvido em an mistura resfriada a gelo de ácido trifluormetano sulfônico 33 % em diclorometano. O banho de gelo foi então removido e a mistura foi deixada a temperatura ambiente por ~1.5 h. O



solvente foi evaporado e 0.25 M de carbonato de sódio adicionado, e a mistura foi extraída com diclorometano. A evaporação proporcionou o composto de título (4.8 g, 95 %) como um pó amarelado.

5

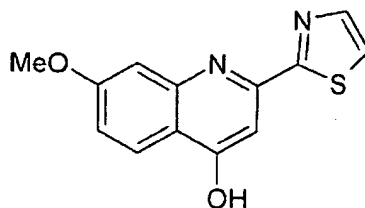
Exemplo 62

N-(2-acetil-5-metoxifenil)-2-tiazolacarboxamida (62)

A uma solução de 2-tiazolacarboxaldeído (500 mg, 3.87 mmol) em 35 mL de piridina, 1-(2-amino-4-metoxifenil) etanona (640 mg, 3.87 mmol) foi adicionado e a solução foi resfriada a -30 °C antes POCl<sub>3</sub> (750 µL, 8.13 mmol) ser adicionado gota a gota. A mistura de reação foi agitada a -10 °C por 1 hour e então a temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi concentrada a vácuo e o resíduo foi triturado com NaHCCb a pH 7. O precipitado foi filtrado, lavado com água e seco. A amida foi suficientemente pura para a próxima etapa sem purificação (972 mg, 91%).

10

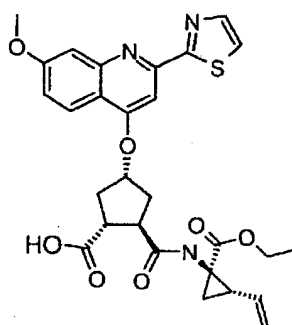
15

Exemplo 63

1,4-diidro-7-metoxi-2-(2-tiazolil)-4-quinolinol (63)

A amida precedente (441 mg, 1.6 mmol) foi dissolvida em piridina (20 mL) e hidróxido de potássio (180 mg, 3.2 mmol) foi adicionado. A mistura foi tratada por Microondas (180°C, 30 min). A mistura de reação foi concentrada a vácuo e dissolvida em uma pequena quantidade de água. A solução foi vertida em tampão de fosfato (136 mL, pH = 7) e agitada por 30 min. O sólido foi filtrado e triturado com EtOAc e seco a vácuo para se obter a quinolina (361 mg, 87%).

#### Exemplo 64



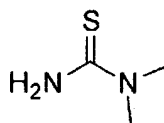
Ácido 2-(1-Etoxicarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-(7-metoxi-2-tiazol-2-il-quinolin-4-iloxi)-ciclopentano carboxílico (64)

Éster terc-butílico de ácido 2-(1-Etoxicarbonil-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-(hidroxi-ciclopentano carboxílico (450 mg, 1.22 mmol), PPh<sub>3</sub> (837 mg, 3.19 mmol), e o composto 63 (465 mg, 1.80 mmol) foram dissolvidos em 23 mL de TF, resfriado em um banho de gelo. DIAD (0,628 mL, 3.19 mmol) foi adicionado gota a gota. Após agitação por 30 min a mistura foi agitada a temperatura ambiente por 2 dias, e en-

tão concentrada a vácuo. Cromatografia de coluna flash (sílica, eluente MeOH em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5%) proporcionou o produto de Mitsunobu. A uma solução do referido produto (700 mg, 1.15 mmol) e trietilsilano (0.44 mL, 2.74 mmol) em DCM (55 ml),  
 5 TFA (55 ml) foi adicionado gota a gota a temperatura ambiente. A mistura foi agitada por 2 h a temperatura ambiente, evaporada sob pressão reduzida, e co-evaporada duas vezes com tolueno. Cromatografia de coluna flash (sílica, eluente MeOH em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2%) proporcionou o composto de título como um  
 10 sólido branco (424 mg, 63%).

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,12 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 5,73 (m, 1H), 5,46 (m, 1H), 5,29 (dd, 1H), 5,09 (dd, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,65 (m, 1H),  
 15 2,48 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,75 (dd, 1H), 1,37 (dd, 1H), 1,22 (t, 3H), MS m/z 552 (M+H, 100%). 553 (33%), 554 (12%).

#### Exemplo 65



#### 1,1 -Dimetil-tiourea (65)

20 Dimetilamina (2M em TF, 27.5 mL, 55 mmol) foi adicionada a uma solução agitada de tiocarbonildiimidazola (10 g, 56.1 mmol) em TF seco (50 mL). A mistura de reação se tornou clara com a adição e foi agitada a 50 °C por 2 horas. Após a mistura de reação ter alcançado temperatura ambiente,

a mesma foi evaporada em sílica e purificada por cromatografia flash (MeOH: DCM 2:98). O solvente foi removido por evaporação giratória e o produto restante seco com alto vácuo antes do mesmo ser adicionado a uma solução de MeOH (125 mL) saturada com NH<sub>3</sub>. A mistura de reação foi agitada por 60 horas até que TLC indicasse o completo consumo do material de partida e LC-MS mostrou o pico do produto. O produto precipitou por ocasião da remoção do solvente por evaporação giratória. O solvente restante foi diluído com éter dietílico e os cristais brancos foram retirados por filtragem e secos para proporcionar um rendimento de 1.16 g (20%). O óleo restante foi purificado por cromatografia flash (MeOH: DCM 5:95) e outras 1,87 g (32%) foram obtidas.

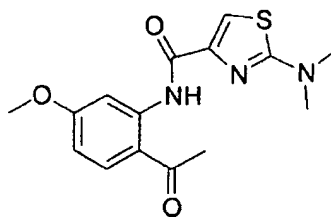
#### Exemplo 66



15                    Ácido    2-Dimetilamino-tiazola-4-carboxílico    \*HBr  
(66)

Ácido 3-Bromopurúvico (2.94 g, 17.6 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de 1,1-dimetil-tioureia (1.87 g, 17.6 mmol) em TF seco (60 mL). A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente por 4 horas. O precipitado que se formou foi retirado por filtragem, lavado com TF frio e seco em alto vácuo. LC-MS mostrou o pico do produto. O produto foi obtido como um sólido branco (2.64 g, 59%).

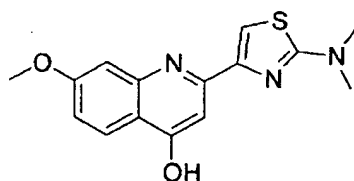
#### Exemplo 67



(2-acetil-5-metoxi-fenil)-amida de ácido 2-Dimetilamino-tiazola-4-carboxílico (67)

POCl<sub>3</sub> (2.07 mL, 21.8 mmol) foi adicionado a uma mistura agitada de ácido 2-dimetilamino-tiazola-4-carboxílico acid \*HBr (2.63 g, 10.4 mmol) em piridina seca (50 mL). A reação foi agitada a temperatura ambiente por 3 horas e após o solvente foi removido por evaporação giratória e o resíduo dissolvido em H<sub>2</sub>O. O precipitado marrom que foi formado foi filtrado, lavado com água e foi observado ser puro por LC-MS e NMR. O produto foi obtido como um sólido marrom (2.85 g, 86%). LRMS (M+H) 320.

#### Exemplo 68

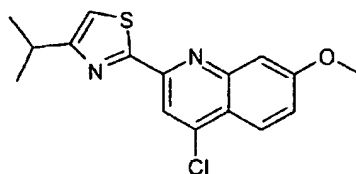


2-(2-Dimetilamino-tiazola-4-il)-7-metoxi-quinolin-4-ol (68)

(2-acetil-5-metoxi-fenil)-amida de ácido 2-Dimetilamino-tiazola-4-carboxílico (1.29 g, 4.04 mmol) foi dissolvida em 20 mL de piridina em um frasco de microondas. KOH triturado (0.48 g, 8.48 mmol) foi adicionado a uma solução e o frasco fechado foi reagido no forno de microondas a 100°C

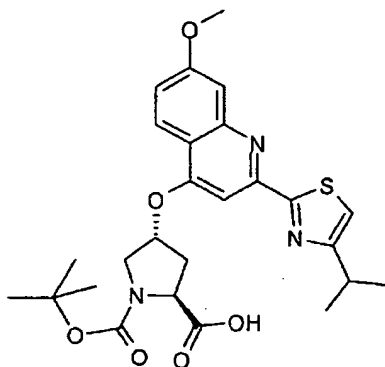
por 30 minutos. A mistura foi transferida a um frasco de fundo arredondado e o solvente foi removido por evaporação giratória. O resíduo foi transferido a uma proveta com tampão de fosfato (pH 7.0, 0.1 M, 300 mL) onde o produto precipitou enquanto sob agitação. O precipitado foi filtrado, lavado com água e seco com alto vácuo. O produto foi observado ser puro por LC-MS e NMR e foi obtido em 74% rendimento (0.90 g). LRMS (M+H) 302.

#### Exemplo 69



10                    4-Cloro-2-(4-isopropil-tiazol-2-il)-7-metoxi-quinolina  
(69)

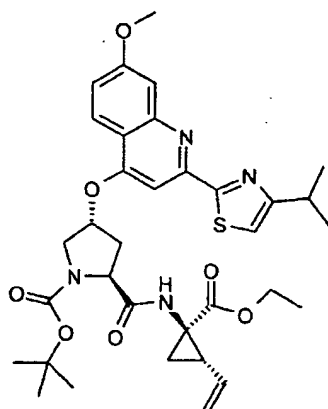
2-(4-Isopropiltiazol-2-il)-7-metoxiquinolin-4-ol, preparada como descrito em WO00/59929, (3.6 g) foi misturada com 20 mL de oxicloreto de fósforo e aquecida a 100 °C por 15 40 min. A reação foi monitorada por LC-MS. Após 40 min de aquecimento o excesso de oxicloreto de fósforo foi removido por evaporação giratória. O óleo residual foi misturado com solução de bicarbonato de sódio saturada e extraída em éter (3 x 70 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados 20 com salmoura, secos sobre sulfato de magnésio, concentrados por evaporação giratória e passados através de curto chumaço de sílica (hexano) para proporcionar o composto de título como um pó branco 3.6 g (rendimento 62%).

Exemplo 70

Éster 1-terc-butílico de ácido 4-[2-(4-Isopropil-tiazol -2-il) -7-metoxi-quinolin -4-iloxi] -pirrolidina-1,2-dicarboxílico (70)

5           A uma solução agitada de N-Boc-trans-4-hidroxi-L-prolina (2.6 g, 11.2 mmol) em DMSO (80 mL) foi adicionado terc-butóxido de potássio (3.8 g, 3 eq). Após approx. 1 hr de agitação 4-cloro-2-fenil-7-metoxi quinolina (3.6 g, 11.2 mmol) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada a  
10 temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi diluída com água (350 mL) e neutralizada com 1N HCl. A suspensão resultante foi extraída em acetato de etila (3 x 100 mL), lavada com salmoura e seca sobre sulfato de magnésio. A filtração e concentração por evaporação giratória proporcionaram após secagem durante a noite em alto vácuo, 3.6 g de o  
15 composto de título (rendimento 62 %). A pureza por HPLC foi >95%.  $M+H^+$  514.

Exemplo 71



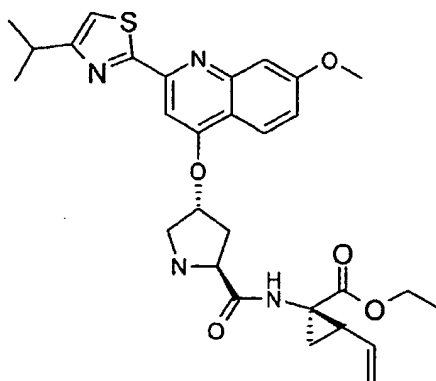
Éster terc-butílico de ácido 2-(1-Etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-[2-(4-isopropil-tiazol-2-il)-7-metoxi-quinolin-4-iloxi]-pirrolidina-1-carboxílico (71)

Ácido 70 (3.6 g, 7 mmol) foi misturada com o hidrocloreto do éster metílico de ácido 1-metil-2-vinil-ciclopropano carboxílico, preparado como descrito em WO03/099274, (1.47 g, 7.6 mmol), dissolvido em DMF. A mistura de reação foi lavada com argônio e resfriada em um banho de gelo e Base de Hunigs (1.5 ml) foi adicionada em uma porção e a mistura de reação foi agitada por 10 min. - 15 min. HATU (2.93 g, 7.7 mmol) foi adicionado à mistura de reação fria em uma porção e a mistura de reação foi agitada por cerca de 40 min em um banho de gelo (a reação foi monitorada por LC-MS). Após 40 min a mistura de reação foi concentrada por evaporação giratória (não até a secagem completa), misturada com solução de bicarbonato de sódio saturada e extraída em EtOAc (3 x 100 mL), lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada por evaporação giratória. Purificada por cromatografia de coluna em sílica (dissolvida em DCM) e então aplicada em YMC sílica (200 g, eluente hex/EA 3:2 então 2:3) para proporcionar 3.81 g de puro composto



branco (rendimento 84 %).

Exemplo 72

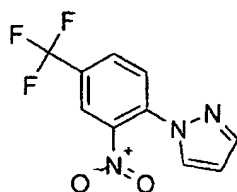


Éster etílico de ácido 1-((4-[2-(4-isopropil-tiazol-  
2-il)-7-metoxi-quinolin-4-iloxi]-pirrolidina-2-carbonil}-amino)-  
5 2-vinil-ciclopropano carboxílico (72)

O composto 71 (3.81 g, 5.8 mmol) foi dissolvido em  
diclorometano (30 mL) e ácido trifluometanosulfônico (30  
ml). A mistura foi agitada por cerca de 1.5 h a temperatura  
ambiente. O solvente foi então removido por evaporação gira-  
10 tória. Bicarbonato de sódio saturado (100 ml) foi adicionado  
ao óleo obtido e a mistura foi extraída com éter (3 x 100  
mL). As camadas de éter foram combinadas, lavadas com sal-  
moura, secas sobre sulfato de magnésio (durante a noite) e  
concentradas por evaporação giratória para proporcionar o  
15 puro composto de título (3.13 g após secagem durante a noite  
em alto vácuo, 98.3%). MS (M+H<sup>+</sup>) 551.

Carbamatos

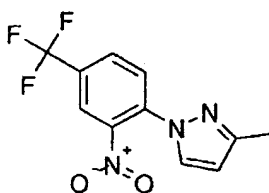
Exemplo 73



1-(2-Nitro-4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazola (73)

1-Fluoro-2-nitro-4-trifluorometil-benzeno (209 mg, 1 mmol) foi dissolvido em EtOH (4.5 mL) em um frasco de reação de microondas de 5 mL. 1H-pirazola (83.5 mg, 1.2 mmol),  
 5 DIPEA (329  $\mu$ L, 2 mmol) e uma haste de agitação foram adicionados, seguido de vedação de um frasco de reação. A mistura de reação foi então aquecida em microondas por 30 min a 120 °C. A reação foi concentrada *em vacuo* e o resíduo purificado por cromatografia flash (Sílica, Hexano: EtOAc) para proporcionar o composto de título (206 mg, 81%). LC/MS >95%, m/z  
 10 (ESI<sup>+</sup>) = 258 (MH<sup>+</sup>).

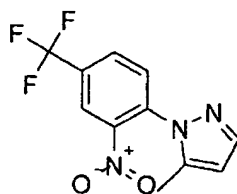
Exemplo 74



3-Metil-1-(2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazola  
 (74)

15 O composto de título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 73, exceto em que 3-metil-1H-pirazola substituiu 1H-pirazola. TLC (Sílica; Hexano: EtOAc, 4:1): R<sub>f</sub> = 0.3; LC/MS >95%, m/z (ESI<sup>+</sup>) 272 (MH<sup>+</sup>).

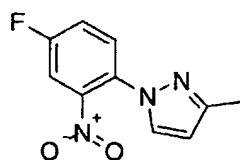
Exemplo 75



5-Metil-1-(2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazola (75)

O composto de título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 73, exceto em que 3-metil-1H-pirazola substituiu 1H-pirazola. A 3-metil-1H-pirazola se reorganiza parcialmente em 5-metil-1H-pirazola durante as condições do Exemplo 10-1. TLC (Sílica; Hexano: EtOAc, 4:1):  $R_f = 0.4$ ; LC/MS >95%,  $m/z$  ( $ESI^+$ ) = 272 ( $MH^+$ ).

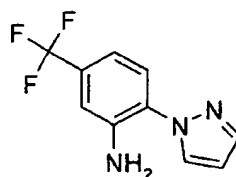
Exemplo 76



10 1-(4-Fluoro-2-nitro-fenil)-3-metil-1H-pirazola (76)

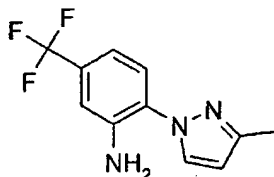
O composto de título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 73, exceto em que 3-metil-1H-pirazola substituiu 1H-pirazola. TLC (Sílica; Hexano: EtOAc, 4:1):  $R_f = 0.3$ ; LC/MS >95%,  $m/z$  ( $ESI^+$ ) = 222 ( $MH^+$ ).

15 Exemplo 77



## 2-Pirazol-1-il-5-trifluorometil-fenilamina (77)

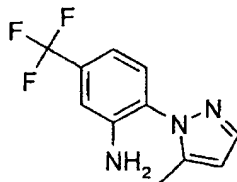
O composto 73 (206 mg, 0.8 mmol) foi dissolvido em EtOH (25 mL) em a frasco de 50 mL. 2 espátulas de 5 % Pd em carbono ativado e uma haste de agitação foram adicionados  
 5 seguido de evacuação e N<sub>2</sub>(g) purgando o frasco. H<sub>2</sub>(g) foi então introduzido no frasco por um balão e a reação agitada a temperatura ambiente sob uma atmosfera de H<sub>2</sub> por 2 h. A entrada de H<sub>2</sub>(g) foi fechada e o frasco evacuado e N<sub>2</sub>(g) purgado 3 vezes. A análise LC/MS mostrou a completa hidrogenação e a mistura foi filtrada através de um tampão de Celi-  
 10 te antes da remoção do solvente *em vacuo* para proporcionar a anilina bruta (163 mg, 90%). LC/MS, >95%, m/z (ESf) = 228 (MH<sup>+</sup>).

Exemplo 78

15 2-(3-Metil-pirazol-1-il)-5-trifluorometil-fenilamina (78)

O composto de título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 77. LC/MS >95%, m/z (ESI<sup>+</sup>) = 242 (MH<sup>+</sup>).

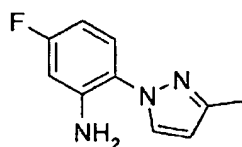
20 Exemplo 79



2-(5-Metil-pirazol-1-il)-5-trifluorometil-fenilamina  
(79)

O composto de título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 77. LC/MS >95%, m/z (ESf)  
5 = 242 (MH<sup>+</sup>).

Exemplo 80

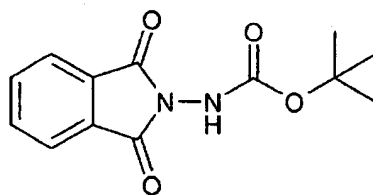


5-Fluoro-2-(3-metil-pirazol-1-il)-fenilamina (80)

O composto de título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 77. LC/MS >95%, m/z (E-  
10 SI<sup>+</sup>) = 192 (MH<sup>+</sup>).

Dialquilhidrazinas

Exemplo 81

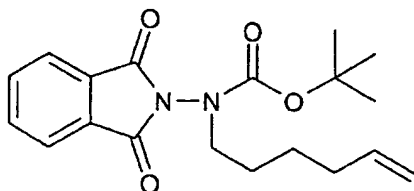


N-terc-butiloxycarbonilaminoftalimida (81)

Uma mistura de anidrido ftálico (29.63 g, 200  
15 mmol) e terc-butilcarbazato (26.40 g, 200 mmole) em tolueno foi refluída por duas horas usando um dispositivo de Dean-Stark. A mistura foi permitida resfriar e cristalizar durante a noite. Os cristais foram filtrados e lavados com tolueno frio. Os cristais foram secos em vacuum.

Rendimento: 48.7g = 92%

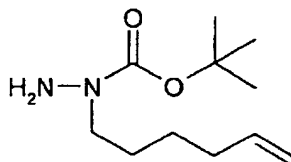
Exemplo 82



N-Hex-5-enil-N-terc-butiloxycarbonilaminoftalimida  
(82)

5           A uma solução resfriada a gelo de N-terc-butiloxi-  
carbonilaminoftalimida (19.80 g, 75 mmol), 5-hexen-1-ol  
(13.5 mL, 111 mmol) e trifenilfosfina (29.5 g, 111 mmol) em  
TF seco (300 ml) foi adicionado gota a gota DIAD (22.2 ml,  
111 mmol) e a mistura foi agitada durante a noite a tempera-  
10 tura ambiente. O solvente foi evaporado under pressão redu-  
zida e éter (200 mL) foi adicionado. A mistura foi permitida  
descansar por cinco horas e o óxido de trifenilfosfina pre-  
cipitado foi removido por filtragem. O solvente foi removido  
em vacuum. Rendimento: 35 g produto bruto.

15           Exemplo 83

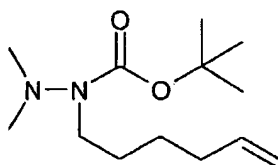


Éster terc-butílico de ácido N-Hex-5-enil-hidrazina  
carboxílico (83)

O produto bruto do exemplo 82 foi dissolvido em TF

(200 ml) e monoidrato de hidrazina (5.63 g, 112 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada por cinco dias a temperatura ambiente e a ftaliidrazida precipitada foi removida por filtragem. A solução foi evaporada e o produto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, usando diclorometano:metanol 99:1 como eluente. Rendimento: 15 g, 93% do composto 81.

#### Exemplo 84



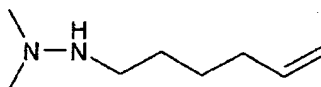
Éster terc-butílico de ácido N-Hex-5-enil-N,N-dimetil-hidrazina carboxílico (84)

A uma solução resfriada a gelo de éster terc-butílico de ácido N-hex-5-enil-hidrazina carboxílico (5.10 g, 23.8 mmol) em DMF seco (100 mL) foi adicionado a uma suspensão de hidreto de sódio a 60% (2.00 g, 50 mmol) e a mistura foi agitada por duas horas a temperatura ambiente. A mistura foi resfriada em um banho de gelo e iodeto de metila (10.64 g, 75 mmol) foi adicionado lentamente. A mistura foi agitada durante a noite a temperatura ambiente. Água foi adicionada e a mistura foi extraída três vezes com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada duas vezes com salmoura, seca com sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida. O produto foi isolado por cromatografia de coluna em sílica gel usando hexano:acetato de etila (10% - 20% acetato de e-

tila: 90% - 80% hexano) como eluente.

Rendimento: 2.0 g = 36% (o produto monometilado foi isolado como um subproduto).

#### Exemplo 85



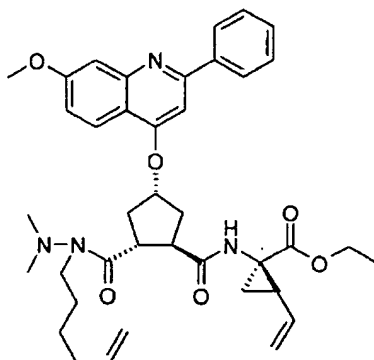
#### 5 N-Hex-5-enil-N,N-dimetilhidrazina(85)

A uma solução do composto 5 (1.90 g, 7.8 mmol) em diclorometano (25 mL) foi adicionado TFA e a solução foi agitada por três horas a temperatura ambiente. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e 2M de uma solução de NaOH  
10 foi adicionado. O produto foi extraído quatro vezes com diclorometano. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida.

Rendimento: 1.0 g = 90% 20

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,40 - 1,54 (m, 4H) 2,06 (m, 2H)  
15 2,44 (s, 6H) 2,75 (m, 2H) 5,00 (m, 2H) 5,8 (m, 1H).

#### Exemplo 86



Éster etílico de ácido 1- {[2-(N-Hex-5-enil-N,N'-

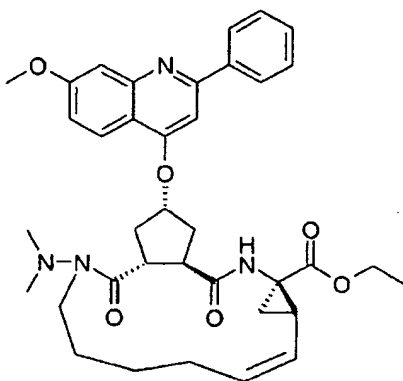


dimetilhidrazinocarbonil)-4-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-  
ciclopentanecarbonil]-amino}-2-vinil-ciclopropanocarboxílico  
(86)

O composto 36 (135 mg, 0.225 mmol) e trietilsilano  
5 (71 µL, 0.447 mmol) foi dissolvido em DCM (2 mL) após o que  
ácido trifluoracético (TFA) (2 mL) foi adicionado.

A mistura foi agitada por 2 h e após co-evaporada  
com tolueno de modo a remover o TFA. O resíduo foi dissolvi-  
do em DMF (15 mL) e 85 (142 mg, 1,0 mmol) e DIEA (530 µL,  
10 3.10 mmol) foram adicionados. A temperatura foi reduzida a  
0° C e reagente de acoplamento hexafluorofosfato de 0(7-  
azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) (261  
mg, 0.68 mmol) foi adicionado. A solução fria foi permitida  
agitar por meia hora e então por mais 16 h em temperatura  
15 ambiente. O solvente foi removido por aquecimento do frasco  
de reação em um banho de água sob pressão reduzida. O resí-  
duo foi após dissolvido em acetato de etila e a fase orgâni-  
ca foi lavada três vezes com salmoura, seca, filtrada e eva-  
porada. A purificação proporcionou 48 (160 mg, 53%) como um  
20 óleo.

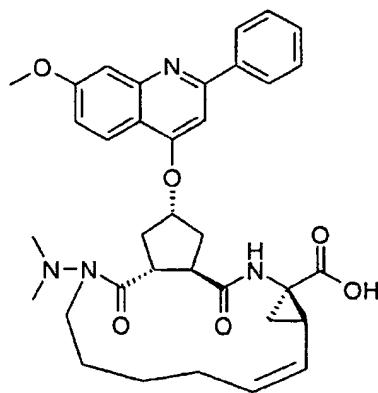
#### Exemplo 87



Éster etílico de ácido 13-Dimetilamino-17-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi-2,14-dioxo-3,13-diaza-15-triciclo [13.3.0.0\*4,6\*]octadec-7-eno-4-carboxílico (7)

Uma solução de 86 (145 mg, 0.216 mmol) em DCM seco (145 mL) foi borbulhada com argônio por 5 min. À solução agitada sob uma atmosfera de argônio foi então adicionada uma solução de catalisador de Hoveyda-Grubbs 2ª geração (14.5 mg) em DCM seco (5 mL). A mistura foi agitada ao refluxo sob uma atmosfera de argônio por 16 h. O solvente foi evaporado e a purificação produziu o composto de título (100 mg, 71 %) como um sólido incolor.

#### Exemplo 88

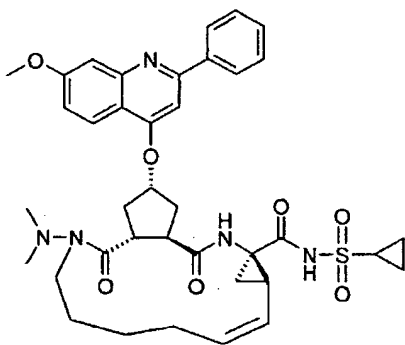


Ácido 13-Dimetilamino-17-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo[13.3.0.0\*4,6\*] octadec-7-eno-4-carboxílico (8)

A uma solução de 87 (93 mg, 0.145 mmol) em TF/MeOH/H<sub>2</sub>O 2:1:1 (10 mL) foi adicionado 1M LiOH (600 uL, 0.600 mmol). A solução foi agitada por 24 h a temperatura ambiente e finalmente por uma hora ao refluxo. Após acidificação a pH 3-4 com 1M de HCl e evaporação, o resíduo foi pu-

rificado proporcionando o composto de título (40 mg, 45 %) como um sólido incolor.

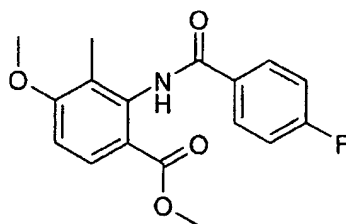
Exemplo 89



[13-dimetilamino-17-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-2,14-dioxo-3,13-diaza-triciclo [13.3.0.0\*4,6\*] octadec-7-eno-4-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfônico (9)

A uma solução do ácido 8 (37 mg, 0.060 mmol) em DMF (1 mL) foi adicionado DMAP (14.6 mg, 0.12 mmol) e EDAC (28.8 mg, 0.12 mmol). A solução foi agitada a temperatura ambiente por 6 h antes da adição da solução contendo ciclopropilsulfonamida (36 mg, 0.3 mmol), e DBU (45.6 mg, 0.3 mmol) em DMF seco (1.5 mL). A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante a noite, acidificada com 5% solução aquosa de ácido cítrico, extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secas, concentradas e submetida a purificação por HPLC, o que proporcionou o composto de título (10 mg), Pureza por HPLC > 95%,  $M+H^+$  716.

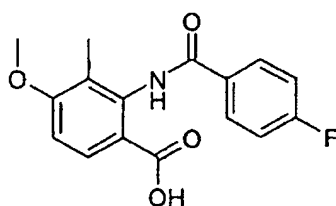
Exemplo 90



Éster metílico de ácido 2-(4-Fluoro-benzoilamino)-  
4-metoxi-3-metil-benzóico (90)

Ácido 4-Fluoro benzóico (700 mg, 5 mmol) foi dis-  
solvido em diclorometano (20 ml) e piridina (2 mL). Ester  
5 metílico de ácido 2-Amino-4-metoxi-3-metil-benzóico (81)  
(878 mg, 4.5 mmol) foi adicionado e a mistura foi refluída  
por 5 h. Água foi adicionado e a mistura foi extraída com  
diclorometano. A fase orgânica foi seca, filtrada e evapora-  
da e o resíduo proporcionado foi purificado por cromatogra-  
10 fia de coluna em sílica gel, eluído com éter-pentano 1:1 o  
que proporcionou o puro composto de título (870 mg, 61 %).  
MS (M+H<sup>+</sup>) 318.

#### Exemplo 91

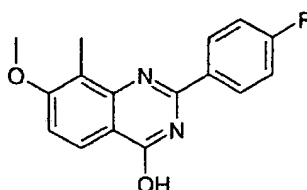


Ácido 2- (4-Fluoro-benzoilamino)-4-metoxi-3-metil-  
15 benzóico (91)

LiOH (1M, 4 mL) foi adicionado a uma solução de  
éster metílico de ácido 2-(4-fluoro-benzoilamino)-4-metoxi-  
3-metil-benzóico (90) (870 mg, 2.7 mmol), em tetraidrofurano

(15 ml), água (7.5 mL) e metanol (7.5 mL). A mistura foi aquecida a 50 °C por 4 h. Água (30 ml) foi então adicionada e o volume reduzido a metade. Acidificação com ácido acético seguido de filtragem proporcionou o puro composto de título  
 5 (830 mg, 100 %). MS (M+H<sup>+</sup>) 304.

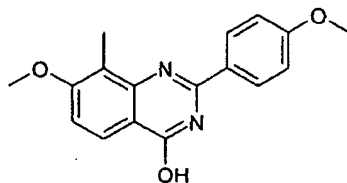
#### Exemplo 92



2-(4-Fluoro-fenil)-7-metoxv-8-metil-quinazolin-4-  
 ol (92)

Ácido 2- (4-Fluoro-benzoilamino)-4-metoxi-3-metil-  
 10 benzóico (91) (830 mg, 2.7 mmol) foi aquecida a 150 °C em formamida (20 mL) por 4 h. O excesso de formamida foi removido por destilação. Água foi adicionada e o produto precipitado foi filtrado de para proporcionar o puro composto de título (642 mg, 83 %). MS (M+H<sup>+</sup>) 285.

#### Exemplo 93



7-Metoxi-8-metil-2-(4-metoxifenil)-quiazolin-4-ol  
 (93)

A uma suspensão de 2-amino-4-metoxi-3-metil benza-

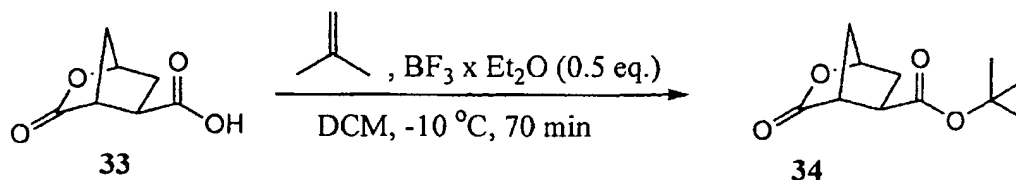
mida em TF seco (60 mL) foi adicionado piridina (2 eq) e a mistura foi resfriada a 5 °C. Cloreto de ácido 4-metoxiben- zóico (1.25 eq) foi adicionado lentamente e a mistura foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. A mistura  
 5 foi evaporada sob pressão reduzida e então suspensa em água. O composto foi deixado na água por algumas horas, filtrado e lavado com água fria e éter dietílico e seco a vácuo. O re- síduo foi então adicionado a uma suspensão de carbonato de sódio (2.5 eq) em a 1:1 mistura de água e EtOH e a mistura  
 10 foi refluída por duas horas. O EtOH foi removido sob pressão reduzida, uma solução de 5% ácido cítrico foi adicionado e a mistura foi permitida descansar durante a noite. O composto de título foi isolado por filtragem, então lavado com água e éter dietílico e seco a vácuo. (5.5 g, 92%).

15  $^1\text{H}$ -NMR DMSO- $\text{D}_6$   $\delta$  2,38 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 7,04 (d, 2H), 7,20 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,20 (d, 2H), 12,18 (s, 1H).

#### Exemplo 94

Método alternativo para a preparação do composto

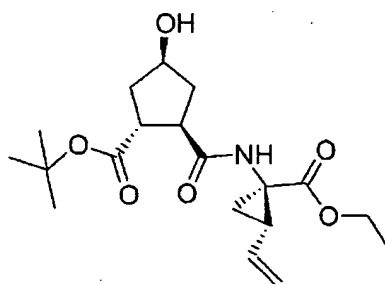
20 35



Composto 33 (13.9 g, 89 mmol) foi dissolvido em diclorometano (200 ml) e então resfriado a aproximadamente - 10°C sob nitrogênio. Isobutileno foi então borbulhado em uma

solução até que o volume total aumentou para aproximadamente 250 mL, o que proporcionou uma "solução nebulosa".  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (5.6 mL, 44.5 mmol, 0.5 eq.) foi adicionado e a mistura de reação foi mantida a aproximadamente  $-10^\circ\text{C}$  sob nitrogênio. Após 10 min, uma solução clara foi obtida. A reação foi monitorada por TLC (EtOAc-Tolueno 3:2 acidificada com poucas gotas de ácido acético e hexano-EtOAc 4:1, corando com uma solução básica de permanganato). Aos 70 minutos, apenas traços do composto 13 permaneceram e  $\text{NaHCO}_3$  aquoso saturado (200 mL) foi adicionado à mistura de reação, a qual foi então agitada vigorosamente por 10 min. A camada orgânica foi lavada com  $\text{NaHCO}_3$  saturado (3 x 200 mL) e salmoura (1 x 150 mL), então seca com sulfito de sódio, filtrada e concentrada em um óleo contendo pequenas gotículas. Com a adição de hexano ao resíduo o produto fracionou-se. A adição de mais hexano e aquecimento ao refluxo proporcionou uma solução clara a partir da qual o produto cristalizou. Os cristais foram coletados por filtração e foram lavados com hexano (temperatura ambiente), então secos a ar por 72 h proporcionando agulhas incolores (12.45 g, 58.7 mmol, 66% a partir da primeira colheita).

#### Exemplo 95



Éster terc-butilico de ácido (1R,2R,4S)-2-((1R,2S)-1-Etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-hidroxi-ciclopentano carboxílico (35)

O composto 34 (56 mg, 0.264 mmol) foi dissolvido em dioxano/ água 1:1 (5 mL) e a mistura foi resfriada a 0 °C. 1M de hidróxido de lítio (0.52 mL, 0.520 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada a 0 °C por 45 minutos, após o que a mistura foi neutralizada com 1M de ácido hidrocloreídrico e evaporada e co-evaporada com tolueno. O resíduo cristalino foi dissolvido em DMF (5 mL) e hidrocloreto de éster etílico de ácido (1R,2S)-1-amino-2-vinilciclopropano carboxílico (60 mg, 0.313 mmol) e diisopropiletilamina (DIEA) (138 uL, 0.792 mmol) foram adicionados e a solução foi resfriada a 0 °C. HATU (120 mg, 0.316 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada por 0.5 h a 0 °C e por 2 h adicionais a temperatura ambiente. A mistura foi então evaporada e extraída com EtOAc, lavada com salmoura, seca, filtrada e concentrada. A purificação por cromatografia de coluna flash (tolueno/ EtOAc 1:1) proporcionou o composto de título (86 mg, 89 %) como um óleo incolor. O óleo proporcionado foi cristalizado a partir de acetato de etila-hexano.

Exemplo Biológico 1: Atividade dos compostos de fórmula (T) nos testes de replicação de HCV

Os compostos de fórmula (I) foram examinados quanto a atividade na inibição da replicação de HCV RNA em um teste celular. O teste demonstrou que os compostos de fórmula (I) exibiram atividade contra replicacoes de HCV funcionais em uma cultura celular. O teste celular baseou-se em um



construtor de expressão bicistrônica, como descrito por Lohmann et al. (1999) Science vol. 285 pp. 110 - 113 com modificações descritas por Krieger et al. (2001) Journal de Virology 75: 4614 - 4624, em uma estratégia de leitura de múltiplos alvos. Em essência, o método foi como a seguir.

O teste utilizou a linhagem de células estavelmente transfectadas Huh-7 luc/neo (daqui adiante referida como Huh-Luc). A referida linhagem celular porta um RNA que codifica um construtor de expressão bicistrônico que compreende as regiões NS3-NS5B do tipo selvagem de HCV do tipo 1b transduzido a partir de um Campo de Entrada de Ribossomo Interno (IRES) do vírus da encefalomiocardite (EMCV), precedido de uma porção reportadora (FfL-luciferase), e uma porção de marcador selecionável (neo<sup>R</sup>, neomicina fosfotransferase). O construtor é margeado por 5' e 3' NTRs (regiões não transduzidas non-15) do HCV de tipo 1b. A cultura continuada das células replicon na presença de G418 (neo<sup>R</sup>) é dependente da replicação do RNA HCV. As células replicon estavelmente transfectadas que expressam RNA HCV, as quais replicam de modo autônomo e em altos níveis, codificando inter alia luciferase, são usadas para leitura dos compostos antivirais.

As células replicon foram dispostas em placas de 384 cavidades na presença do teste e dos compostos de controle os quais foram adicionados em diversas concentrações. Em seguida de uma incubação de 3 dias, a replicação de HCV foi medida ao se testar a atividade de luciferase (usando substratos e reagentes de teste de luciferase padrão e um refletor de microplacas ViewLux™ ultraHTS Perkin Elmer). As

células replicon cells nas culturas de controle apresentam elevada expressão de luciferase na ausência de qualquer inibidor. A atividade inibitória do composto na atividade de luciferase foi monitorada nas células Huh-Luc, permitindo  
 5 uma curva de resposta de dose para cada composto de teste. Os valores EC50 foram então calculados, cujos valores representam a quantidade do composto necessária para reduzir em 50% o nível de atividade de luciferase detectada, ou mais especificamente, a do RNA replicon geneticamente ligado de  
 10 replicar.

OS resultados são tipicamente tabulados em faixas tais como:

- o valor A corresponde a uma EC50 entre 10  $\mu$ M e 1  $\mu$ M;
- 15 - o valor B corresponde a uma EC50 entre 0,99  $\mu$ M e 50 nM;
- o valor C corresponde a uma EC50 entre 49 nM e 0,5 nM.

#### Exemplo Biológico 2 Teste de Inibição

20 O objetivo do referido teste *in vitro* é de medir a inibição dos complexos de HCV NS3/4A protease pelos compostos da presente invenção. O referido teste proporciona uma indicação do quão eficaz os compostos da presente invenção podem ser na inibição da atividade proteolítica de HCV  
 25 NS3/4A proteolytic activity.

A inibição de todo o comprimento da enzima de protease C NS3 da hepatite C NS3 foi medida essencialmente como descrito em Poliakov, 2002 Prot Expression & Purification 25

363 371. Em suma, a hidrólise de um substrato depsipeptídeo, Ac-DED(Edans)EEAbuy[COO]ASK(Dabcil)-NH<sub>2</sub> (AnaSpec, San Jose, USA), foi medida espectrofluorometricamente na presença de um co-fator peptídico, KKGSVVIVGRIVLSGK (Ake Engstrom, Department of Medical Biochemistry e Microbiology, Uppsala University, Sweden). [Landro, 1997 #Biochem 36 9340 - 9348]. A enzima (1 nM) foi incubada em 50 mM HEPES, pH 7.5, 10 mM DTT, 40% glicerol, 0.1% n-octil-D-glucosídeo, com 25 µM de co-fator NS4A e inibidor a 30 °C por 10 min, com o que a reação foi iniciada pela adição de 0.5 µM de substrato. Os inibidores foram dissolvidos em DMSO, sonicados por 30 segundos e centrifugados. As soluções foram armazenadas a - 20°C entre as medições.

A concentração final de DMSO na amostra de teste é ajustada a 3.3%. O coeficiente de hidrólise é corrigido por efeitos de filtro interno de acordo com os procedimentos publicados. [Liu, 1999 Analytical Biochemistry 267 331 - 335]. Os valores K<sub>i</sub> são estimados por análise de regressão não linear (GraFit, Eritacus Software, Staines, MX, UK), usando um modelo para inibição competitiva e um valor fixado por K<sub>m</sub> (0.15 µM). Um mínimo de duas replicatas são realizadas para todas as medições.

Os resultados são tipicamente tabulados em faixas tais como:

- 25                   - o valor E corresponde a K<sub>i</sub> > 2 µM;
- o valor F corresponde a K<sub>i</sub> entre 2 µM e 100 nM;
- o valor G corresponde a K<sub>i</sub> entre 9,99 nM e 5 nM;
- o valor H corresponde a K<sub>i</sub> entre 4.9 nM e 0,1

nM.

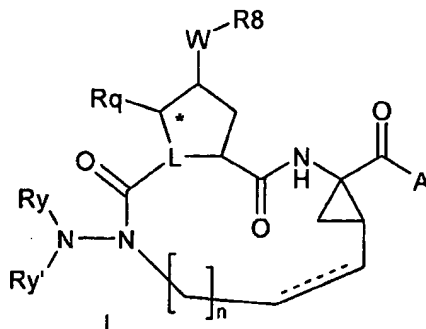
Compostos representativos da presente invenção se comportam como mostrado na tabela 1.

Tabela 1

Exemplo No.	EC50 do teste de Replicon	Ki do teste enzimático
Exemplo 88	A	F
Exemplo 89	C	H

## REIVINDICAÇÕES

### 1. Composto de fórmula I



e os N-óxidos, sais e estereoisômeros deste, **CA-  
RACTERIZADO** pelo fato de que A é  $OR^1$ ,  $NHS(=O)_pR^2$ ,  $NHR^3$ , N-  
5  $RaRb$ ,  $C(=O)NHR^3$  ou  $C(=O)NRaRb$  onde;

$R^1$  é hidrogênio, alquila  $C_1 - C_6$ , alquilenos carbociclila  $C_0 - C_3$ , alquilenos heterociclila  $C_0 - C_3$ ;

$R^2$  é alquila  $C_1 - C_6$ , alquilenos carbociclila  $C_0 - C_3$ , alquilenos heterociclila  $C_0 - C_3$  ou  $NRaRb$ ;

10  $R^3$  é alquila  $C_1 - C_6$ , alquilenos carbociclila  $C_0 - C_3$ , alquilenos heterociclila  $C_0 - C_3$ , alquila  $-OC_1 - C_6$ , alquilenos carbociclila  $-OC_0 - C_3$ , alquilenos heterociclila  $-OC_0 - C_3$ ;

onde qualquer alquila, carbociclila ou heterociclila em  $R^1$ ,  $R^2$  ou  $R^3$  são opcionalmente substituídos com 1 a  
15 3 substituintes selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em halo, oxo, ciano, azido, nitro, alquila  $C_1 - C_6$ , alquilenos carbociclila  $C_0 - C_3$ , alquilenos heterociclila  $C_0 - C_3$ ,  $-C(=O)NH_2$ ,  $Y-NRaRb$ ,  $Y-O-Rb$ ,  $Y-C(=O)Rb$ ,  $Y-C(=O)NRaRb$ ,  
20  $Y-NRaC(=O)Rb$ ,  $Y-NHSOpRb$ ,  $Y-S(=O)_pRb$  e  $Y-S(=O)_pNRaRb$ ;  $Y-C(=O)ORb$ ,  $Y-NRaC(=O)ORb$ ;

Y é independentemente uma ligação ou alquilenos  $C_1 - C_3$ ;

Ra é independentemente H, alquila  $C_1 - C_6$ , ou alcóxi  $C_1 - C_6$ ;

5 Rb é independentemente H, alquila  $C_1 - C_6$ , ou alcóxi  $C_1 - C_6$ , alquilenos carbocicliclos  $C_0 - C_3$ , alquilenos heterocicliclos  $C_0 - C_3$ ;

Ou Ra e Rb juntos com o nitrogênio ao qual os mesmos são fixados se unem para formar um grupo heterociclico;

10 p é independentemente 1 ou 2;

n é 3, 4, 5, ou 6,

---- denota uma ligação dupla opcional;

Rq é H quando L for CRz, Rq pode também ser alquila  $C_1 - C_6$ ;

15 Ry e Ry' são independentemente alquila  $C_1 - C_6$ ;

L é N ou CRz;

Rz é H ou forma uma ligação dupla com um carbono com asterisco;

20 W é  $-CH_2-$ ,  $-O-$ ,  $-OC(=O)NH-$ ,  $-OC(=O)-$ ,  $-S-$ ,  $-NH-$ ,  $-N Ra$ ,  $-NHS(=O)_2-$ ,  $-NHC(=O)NH-$  ou  $-NHC(=O)-$ ,  $-NHC(=S)NH-$  ou uma ligação;

25  $R^8$  é um sistema de anel contendo 1 ou 2 anéis saturados ou insaturados parcialmente, cada um dos quais dotado de 4 - 7 átomos no anel e cada um dos quais apresenta de 0 a 4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de S, O e N, o sistema de anel sendo opcionalmente espaçado a partir de W por um grupo alquilenos  $C_1 - C_3$ ; ou  $R^8$  é alquila  $C_1 - C_6$ ; qualquer um dos referidos grupos  $R^8$  pode ser opcionalmen-

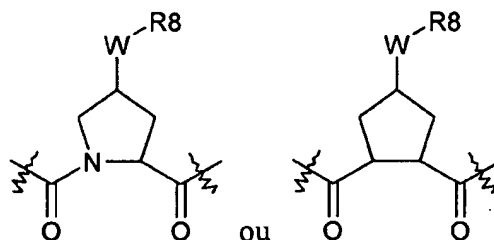
te mono-, di- ou tri-substituído com  $R^9$ , onde

$R^9$  é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em halo, oxo, ciano, azido, nitro, alquila  $C_1 - C_6$ , alquilenos carbociclila  $C_0 - C_3$ , alquilenos heterociclila  $C_0 - C_3$ ,  $-C(=O)NH_2$ ,  $Y-NRaRb$ ,  $Y-O-Rb$ ,  $Y-C(=O)Rb$ ,  $Y-C(=O)NRaRb$ ,  $Y-NRaC(=O)Rb$ ,  $Y-NHS(=O)_pRb$ ,  $Y-S(=O)_pRb$  e  $Y-S(=O)_pNRaRb$ ;  $Y-C(=O)ORb$ ,  $Y-NRaC(=O)ORb$ ;

Onde a referida carbociclila ou heterociclila é opcionalmente substituída com  $R^{10}$ ;

Onde  $R^{10}$  é alquila  $C_1 - C_6$ , cicloalquila  $C_3 - C_7$ , alcóxi  $C_1 - C_6$ , amino, amido, sulfonila, alquil sulfonila  $C_1 - C_3$ , nitro, hidróxi, mercapto, halo, haloalquila, carboxila.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CA-  
RACTERIZADO** pelo fato de que é dotado da estrutura parcial:



3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CA-  
RACTERIZADO** pelo fato de que  $n$  é 4 ou 5.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CA-  
RACTERIZADO** pelo fato de que a linha pontilhada ----- denota uma ligação dupla.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CA-  
RACTERIZADO** pelo fato de que  $R_y$  e  $R_{y'}$  são cada um metila.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CA-**

**RACTERIZADO** pelo fato de que W é -O- e R<sup>8</sup> é quinolin-4-ila, isoquinolin-1-ila, quinazolin-4-ila, ou pirimidin-4-ila, qualquer um dos quais é, independentemente, opcionalmente mono-, di-, ou tri- substituído com metila, etila, isopropila, terc-butila, metóxi, trifluorometila, trifluorometóxi, flúor, cloro, bromo, -NRt<sup>5a</sup>Rt<sup>5b</sup>, -C(=O)NRt<sup>5a</sup>Rt<sup>5b</sup>, fenila, metóxifenila, cianofenila, halofenila, piridila, alquilapiridila C<sub>1-4</sub>, pirimidinila, morfolinila, piperazinila alquila C<sub>1-4</sub> piperazinila; pirrolidinila, pirazolila, alquila C<sub>1-4</sub> pirazoli-  
 10 la, tiazolila, alquiltiazolila C<sub>1-4</sub>, ciclopropiltiazolila, ou mono- ou di- alquila C<sub>1-4</sub> aminotiazolila ou alquiltiazolila C<sub>1-3</sub>, onde Rt<sup>5a</sup> e Rt<sup>5b</sup> são, independentemente, hidrogênio, cicloalquila C<sub>3-7</sub>, arila, heterociclila, alquila C<sub>1-6</sub> opcionalmente substituída com halo, alcóxi C<sub>1-6</sub>, ciano, halo alcóxi C<sub>1-6</sub>, ci-  
 15 cloalquila C<sub>3-7</sub>, arila ou com heterociclila.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CA-RACTERIZADO** pelo fato de que W é O(C=O)NH e R<sup>8</sup> é fenila substituída com um a 3 substituintes selecionados a partir de R<sup>9</sup>.

20 8. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CA-RACTERIZADO** pelo fato de que A é -OR<sup>1</sup>, onde R<sup>1</sup> é hidrogênio, metila, etila, ou terc-butila; ou A é -NHS(=O)2R<sup>2</sup>, onde R<sup>2</sup> é metila, ciclopropila, ou fenila; ou A é -NHS(=O)<sub>2</sub>NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup> onde R<sup>5a</sup> e R<sup>5b</sup> são, cada um dos quais independentemente, hi-  
 25 drogênio, cicloalquila C<sub>3-7</sub> ou alquila C<sub>1-6</sub>.

9. Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 8, **CARACTERIZADOS** pelo fato de que são para uso como um medicamento.



10. Uso dos compostos conforme definidos em qualquer uma das reivindicações 1 - 8, **CARACTERIZADOS** pelo fato de que são para a fabricação de um medicamento útil para a inibição de atividade HCV em um mamífero infectado com HCV.

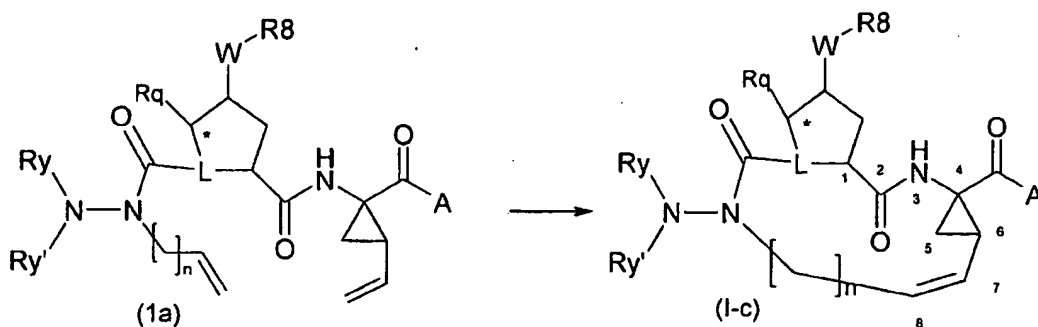
5           11. Método de tratamento de um animal de sangue quente infectado com HCV, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o referido método compreende a administração de uma quantidade antivirótica eficaz de um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 - 8.

10           12. Combinação de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 - 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser com um ou dois agentes anti-HCV.

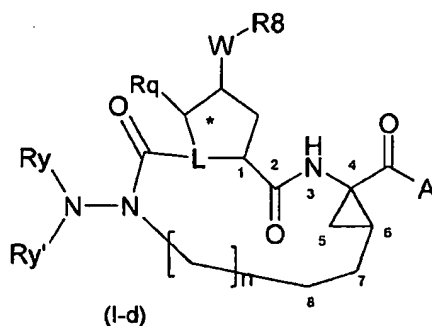
15           13. Composições farmacêuticas, **CARACTERIZADAS** pelo fato de que compreendem um ou mais dos compostos conforme definidos em qualquer uma das reivindicações 1 - 8.

14. Processo, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser para a preparação de um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 - 8, onde o referido processo compreende:

20           (a) preparar o composto de fórmula I onde a ligação entre C<sub>7</sub> e C<sub>8</sub> é uma ligação dupla, que é um composto de fórmula I-c, ao formar uma ligação dupla entre C<sub>7</sub> e C<sub>8</sub>, em particular por meio de uma reação de metatase de olefina, com ciclização concomitante aos macrociclos como delineado  
25 no esquema de reação a seguir:

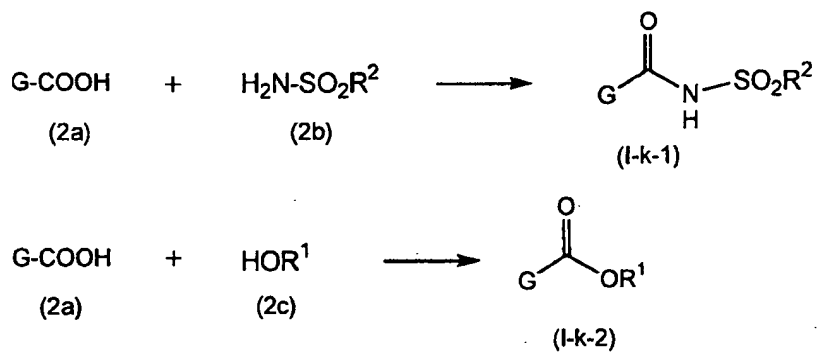


(b) converter um composto de fórmula Ic pela redução da ligação dupla  $C_7 - C_8$  a um composto de fórmula I-d onde a ligação entre  $C_7$  e  $C_8$ , no macrociclo é uma ligação simples, isto é, um composto de fórmula I-d:

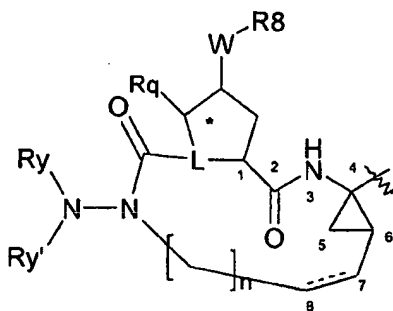


5 (c) preparar um composto de fórmula I onde A representa  $-\text{NHSO}_2\text{R}^2$ , os referidos compostos sendo representados pela fórmula (I-k-1), ao formar uma ligação amida entre o intermediário (2a) e uma sulfonamida (2b), ou preparar um composto de fórmula I onde  $\text{R}^1$  representa  $-\text{OR}^1$ , isto é, um

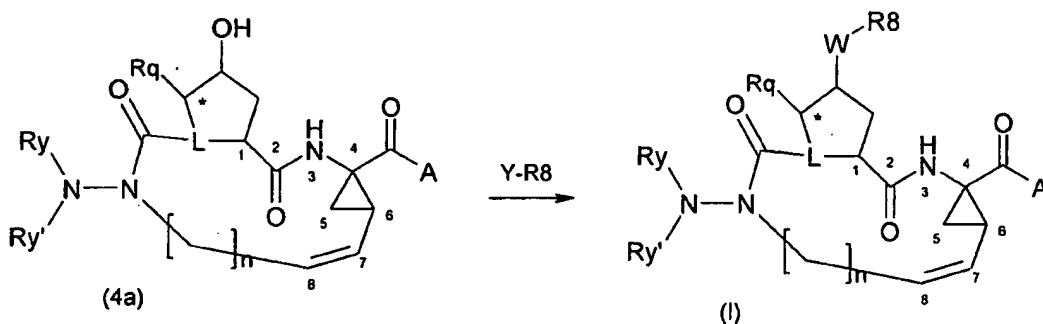
10 composto (I-k-2), ao formar uma ligação éster entre um intermediário (2a) e um álcool (2c) como delineado no esquema a seguir:



Onde G representa um grupo:



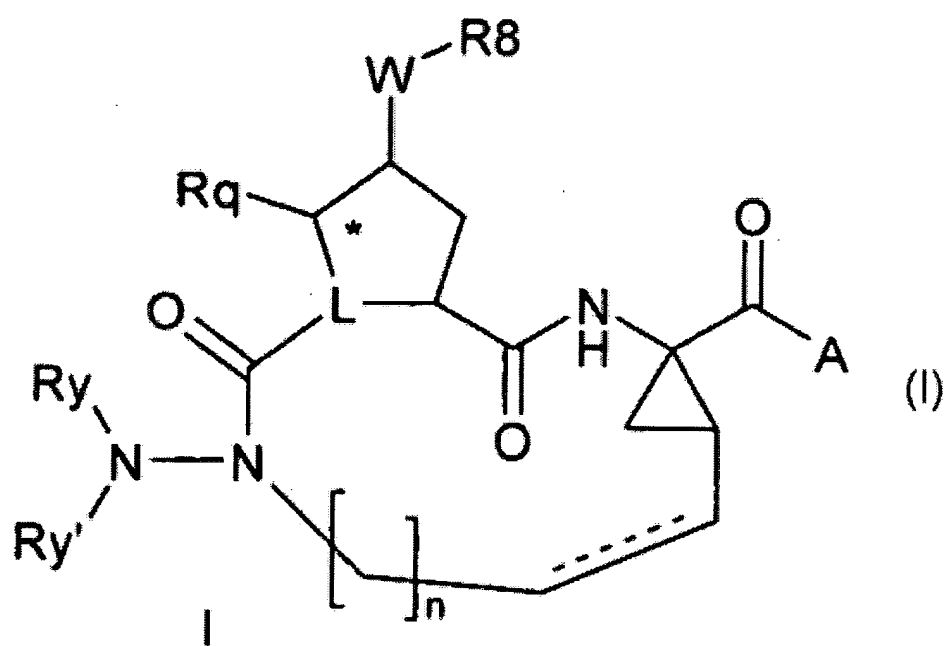
(d) reagir um intermediário (4a) com um intermediário Y-R<sup>8</sup> como delineado no esquema de reação a seguir:



onde Y representa hidróxi ou um grupo de partida; cuja reação em particular é uma reação de O-arilação onde Y representa um grupo de partida, ou uma reação de Mitsunobu, onde Y representa hidróxi;

(e) preparar uma forma de sal ao se reagir a forma

livre de um composto de fórmula (I) com um ácido ou uma base.



# RESUMO

## "INIBIDORES MACROCÍCLICOS DO VÍRUS DA HEPATITE C"

A presente invenção se refere a compostos de fórmula (I) e aos N-óxidos, sais e estereoisômeros dos mesmos onde A é  $OR^1$ ,  $NHS(=O)_pR^2$ ,  $NHR^3$ ,  $NRaRb$ ,  $C(=O)NHR^3$  ou  $C(=O)NRaRb$  onde  $R^1$  é hidrogênio, alquila  $C_1 - C_6$ , alquilenos carbociclila  $C_0 - C_3$ , alquilenos heterociclila  $C_0 - C_3$ ;  $R^2$  é alquila  $C_1 - C_6$ , alquilenos carbociclila  $C_0 - C_3$ , alquilenos heterociclila  $C_0 - C_3$  ou  $NRaRb$ ;  $R^3$  é alquila  $C_1 - C_6$ , alquilenos carbociclila  $C_0 - C_3$ , alquilenos heterociclila  $C_0 - C_3$ , alquila  $-OC_1 - C_6$ , alquilenos carbociclila  $-OC_0 - C_3$ , alquilenos heterociclila  $-OC_0 - C_3$ ; onde qualquer alquila, carbociclila ou heterociclila em  $R^1$ ,  $R^2$  ou  $R^3$  são opcionalmente substituídos, p é independentemente 1 ou 2; n é 3, 4, 5, ou 6, ---- denota uma ligação dupla opcional; Rq é H quando L for CRz, Rq pode também ser alquila  $C_1 - C_6$ ; Ry e Ry' são independentemente alquila  $C_1 - C_6$ ; L é N ou CRz; Rz é H ou forma uma ligação dupla com um carbono com asterisco; W é  $-CH_2-$ ,  $-O-$ ,  $-OC(=O)NH-$ ,  $-OC(=O)-$ ,  $-S-$ ,  $-NH-$ ,  $-NRa$ ,  $-NHS(=O)_2-$ ,  $-NHC(=O)NH-$  ou  $-NHC(=O)-$ ,  $-NHC(=S)NH-$  ou uma ligação;  $R^8$  é um sistema de anel opcionalmente substituído contendo 1 ou 2 anéis carbo ou heterocíclicos saturados ou parcialmente saturados ou insaturados; que apresentam utilidade na inibição de proteases NS-3 serina, tais como as infecções por flavivírus.