

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

(21) **PI0710153-8 A2**

(22) Data de Depósito: 09/04/2007
(43) Data da Publicação: 02/08/2011
(RPI 2117)



(51) Int.Cl.:
C07K 5/06 2006.01
C07K 5/08 2006.01
C07K 5/10 2006.01
A61K 38/00 2006.01
A61K 31/14 2006.01

-
- (54) Título: **COMPOSTOS ORGÂNICOS E SEUS USOS** (57) Resumo: COMPOSTOS ORGANICOS E SEUS USOSO
presente pedido descreve compostos orgânicos que são úteis para
tratamento, prevenção e/ou melhora de doenças humanas.
- (30) Prioridade Unionista: 11/04/2006 US 60/791,611
- (73) Titular(es): Novartis AG
- (72) Inventor(es): Branko Radetich, Claus Ehrhardt, David Thomas
Parker, Hongju Li, Jiping Fu, Michael Patane, Mohindra Seepersaud,
Oliver Simic, Pascal Rigollier, Peichao Lu, Prakash Raman, Ritesh
Bhanudasji Tichkule, Shawn D. Britt, Stefan Andreas Randl,
Subramanian Karur, Sylvain Cottens, Trixi Brandl, Yanyi Zhu
- (74) Procurador(es): Dannemann ,Siemens, Bigler &
Ipanema Moreira
- (86) Pedido Internacional: PCT US2007066203 de 09/04/2007
- (87) Publicação Internacional: WO 2007/121124de 25/10/2007

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS ORGÂNICOS E SEUS USOS**".

Antecedentes

O vírus da hepatite (C) (HCV) é um vírus de RNA de filamento
5 simples sentido (+) que envolvido como o principal agente causador na hepatite não-A, não-B (NANBH), particularmente NANBH associada ao sangue (BB-NANBH). A NANBH é distinta de outros tipos de doenças hepáticas induzidas por vírus, tais como vírus da hepatite A (HAV), vírus da hepatite B (HBV), vírus da hepatite delta (HDV), citomegalovírus (CMV) e vírus de Epstein-Barr (EBV), assim como de outras formas de doenças hepáticas tais
10 como alcoolismo e cirrose biliar primária.

Recentemente, uma protease de HCV necessária para o processamento de polipeptídios e para a replicação viral foi identificada, clonada e expressa. (Vide, por exemplo, a Patente US Nº 5.712.145). Esta poliproteína de aproximadamente 3000 aminoácidos contém, do terminal amino
15 até o terminal carbóxi, uma proteína nucleocapsídica (C), proteínas de envoltório (E1 e E2) e diversas proteínas não-estruturais (NS1, 2, 3, 4a, 5a e 5b). A NS3 é uma proteína de aproximadamente 68 kda, codificada por aproximadamente 1893 nucleotídeos do genoma do HCV, e possui dois domínios
20 distintos: (a) um domínio de serina protease consistindo em aproximadamente 200 dos aminoácidos N-terminais; e (b) um domínio de ATPase RNA-dependente no terminal C da proteína. A protease NS3 é considerada um membro da família da quimotripsina por causa das semelhanças na sequência de proteínas, na estrutura tridimensional total e no mecanismo de catálise.
25 A serina protease NS3 de HCV é responsável pela proteólise do polipeptídeo (poliproteína) nas junções NS3/NS4a, NS4a/NS4b, NS4b/NS5a e NS5a/NS5b e é portanto responsável pela geração de quatro proteínas virais durante a replicação viral. Isto fez com que a serina protease NS3 de HCV se tornasse um alvo atraente para quimioterapia antiviral.

30 Foi determinado que a proteína NS4a, um polipeptídeo de aproximadamente 6 kda, é um co-fator para a atividade de serina protease da NS3. A autoclivagem da junção NS3/NS4a pela serina protease NS3/NS4a

ocorre intramolecularmente (isto é, cis) ao passo que os outros sítios de clivagem são processados intermolecularmente (isto é, trans).

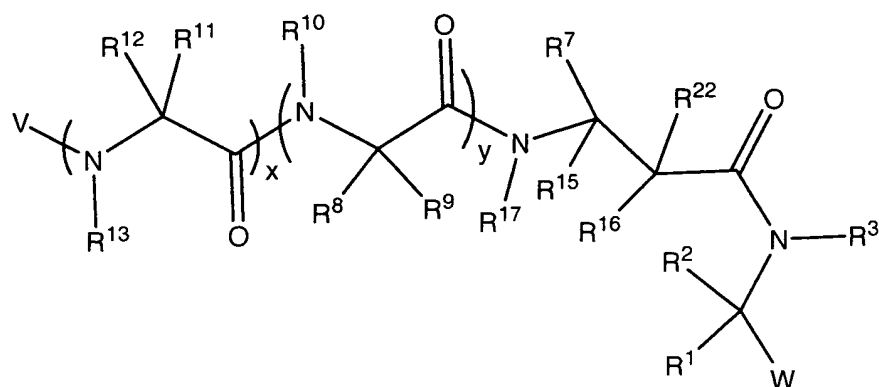
O HCV está envolvido na cirrose do fígado e na indução de carcinoma hepatocelular. O prognóstico para pacientes que sofrem de infecção por HCV ainda é pobre. A infecção por HCV é mais difícil de tratar que outras formas de hepatite devido à falta de imunidade ou remissão associadas com a infecção por HCV. Os dados atuais indicam um índice sobrevivência inferior a 50% nos quatro anos subsequentes ao diagnóstico de cirrose. Pacientes diagnosticados com carcinoma hepatocelular localizado ressecável apresentam um índice de sobrevivência de 10 - 30% em cinco anos, ao passo que aqueles com carcinoma hepatocelular localizado não-ressecável apresentam um índice de sobrevivência inferior a 1% em cinco anos.

As terapias atuais para a hepatite C incluem interferon- α (INF α) e terapia combinada com ribavirina e interferon. Vide, por exemplo, Berenguer et al. (1998) Proc. Assoc. Am. Physicians 110(2):98-112. Estas terapias padecem de um índice de resposta sistemática baixo e efeitos colaterais frequentes. Vide, por exemplo, Hoofnagle et al. (1997) N. Engl. J. Med. 336:347. Atualmente, não existe nenhuma vacina para infecção por HCV.

Sumário da Invenção

Continuam sendo necessários novos tratamento e terapias para infecção por HCV, assim como para distúrbios associados ao HCV. Também são necessários compostos úteis no tratamento ou na prevenção ou na melhora de um ou mais sintomas do HCV, assim como são necessários métodos de tratamento ou prevenção ou melhora de um ou mais sintomas do HCV. Além disso, são necessários métodos para modular a atividade de serina proteases de HCV, particularmente a serina protease NS3/NS4a de HCV, usando os compostos fornecidos nesta invenção.

Em um aspecto, a invenção fornece compostos da fórmula I:

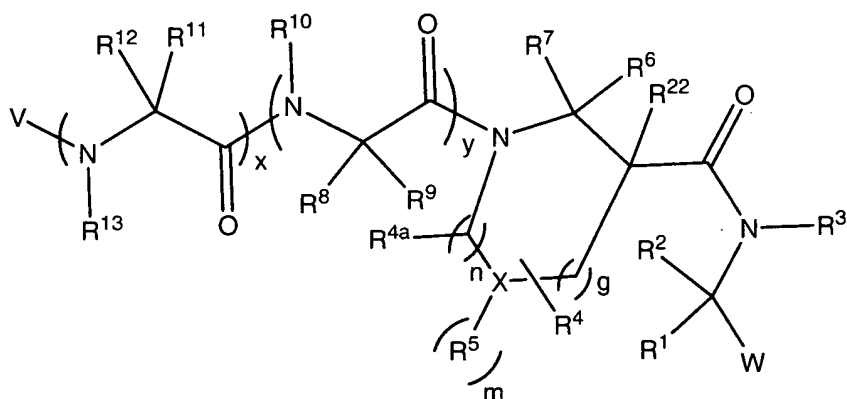


I

e sais farmaceuticamente aceitáveis e estereoisômeros dos mesmos.

Em um outro aspecto, a invenção fornece compostos da fórmula

II:



II

5 e sais farmaceuticamente aceitáveis e estereoisômeros dos mesmos.

Em uma modalidade, a invenção fornece um método de tratamento de um distúrbio associado a HCV compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade do mesmo uma quantidade farmaceuticamente aceitável de um composto da invenção, para que o distúrbio associado ao HCV seja tratado.

Em uma outra modalidade, a invenção fornece um método de tratamento de uma infecção por HIV compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade do mesmo uma quantidade farmaceuticamente aceitável de um composto da invenção.

Em ainda uma outra modalidade, a invenção fornece um método para tratar, inibir ou prevenir a atividade de HCV em um indivíduo com ne-

cessidade do mesmo, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade farmacêuticamente aceitável de um composto da invenção. Em uma modalidade, os compostos da invenção inibem a atividade da protease NS2, da protease NS3, da helicase NS3, da proteína NS5a, e/ou da polimerase NS5b. Em uma outra modalidade, a interação entre a protease NS3 e o co-fator NS4A é rompida. Em ainda uma outra modalidade, os compostos da invenção previnem ou alteram a separação de uma ou mais das junções NS4A-NS4B, NS4B-NS5A e NS5A-NS5B do HCV. Em uma outra modalidade, a invenção fornece um método para inibir a atividade de uma serina protease, compreendendo a etapa de contatar a referida serina protease com um composto da invenção. Em uma outra modalidade, a invenção fornece um método para tratar, inibir ou prevenir a atividade de HCV em um indivíduo com necessidade do mesmo, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade farmacêuticamente aceitável de um composto da invenção, onde o composto interage com qualquer alvo do ciclo de vida do HCV. Em uma modalidade, o alvo do ciclo de vida do HCVo é selecionado do grupo que consiste em protease NS2, protease NS3, helicase NS3, proteína NS5a e polimerase NS5b.

Em uma outra modalidade, a invenção fornece um método para reduzir a carga de RNA de HCV em um indivíduo com necessidade do mesmo compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade farmacêuticamente aceitável de um composto da invenção.

Em uma outra modalidade, os compostos da invenção apresentam atividade de protease de HCV. Em uma modalidade, os compostos são um inibidor da protease NS3-4A de HCV.

Em uma outra modalidade, a invenção fornece um método de tratamento de um distúrbio associado a HCV em um indivíduo, compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade do mesmo uma quantidade farmacêuticamente aceitável de um composto da invenção, e um veículo farmacêuticamente aceitável, para que o distúrbio associado ao HCV seja tratado.

Em ainda uma outra modalidade, a invenção fornece um método

de tratamento de um distúrbio associado a HCV compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade do mesmo uma quantidade farmacologicamente eficaz de um composto da invenção, em combinação com uma quantidade farmacologicamente eficaz de um composto modulador de HCV adicional, tal como interferon ou interferon derivatizado, ou um inibidor de citocromo P450 monooxigenase, para que o distúrbio associado ao HCV seja tratado. Em uma modalidade, o composto modulador de HCV adicional é selecionado do grupo que consiste em Sch 503034 e VX-950.

Em uma outra modalidade, a invenção fornece um método para inibir a replicação do vírus da hepatite C em uma célula, compreendendo contatar a referida célula com um composto da invenção.

Em ainda uma outra modalidade, a invenção fornece um tratamento para distúrbios associados ao HCV em uma embalagem, compreendendo um composto modulador de HCV da invenção, embalado com instruções de uso de uma quantidade eficaz do composto modulador de HCV para tratar um distúrbio associado ao HCV.

Em certas modalidades, o distúrbio associado ao HCV é selecionado do grupo que consiste em infecção por HCV, cirrose hepática, doença hepática crônica, carcinoma hepatocelular, crioglobulinemia, linfoma não-Hodgkin, e uma resposta imunológica intracelular inata suprimida.

Em uma outra modalidade, a invenção fornece um método de tratamento infecção por HCV, cirrose hepática, doença hepática crônica, carcinoma hepatocelular, crioglobulinemia, linfoma não-Hodgkin, e/ou uma resposta imunológica intracelular inata suprimida em um indivíduo com necessidade do mesmo compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade farmacologicamente aceitável de um composto da invenção.

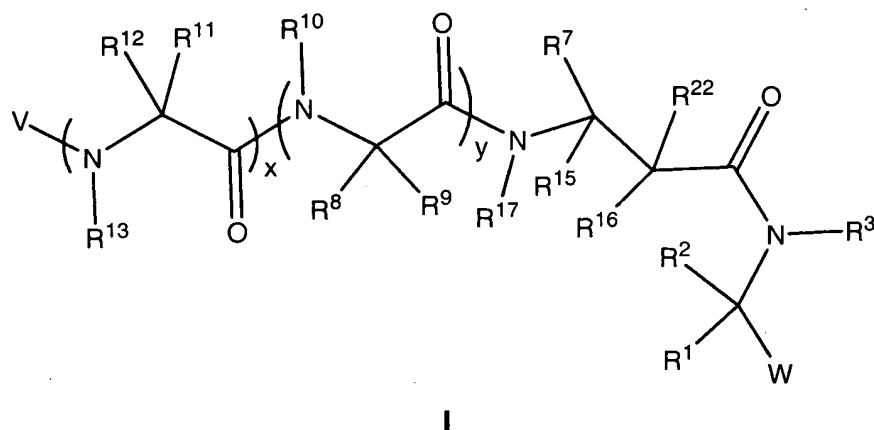
Em uma modalidade, o HCV a ser tratado é selecionado de qualquer genótipo de HCV. Em uma outra modalidade, o HCV é selecionado de HCV genótipo 1, 2 e/ou 3.

Descrição Detalhada da Invenção

Esta invenção refere-se a compostos, por exemplo, compostos peptídicos, e intermediários dos mesmos, assim como a composições far-

macêuticas contendo os compostos para uso no tratamento de infecção por HCV. Esta invenção também se refere aos compostos da invenção ou composições dos mesmos como inibidores de protease, particularmente como inibidores da serina protease, e mais particularmente como inibidores da protease NS3 de HCV. Os compostos são particularmente úteis para interferir no ciclo de vida do vírus da hepatite C e para tratar ou prevenir uma infecção por HCV ou condições fisiológicas associadas à mesma. A presente invenção também se refere a métodos de terapia combinada para inibir a replicação de HCV nas células, ou para tratar ou prevenir uma infecção por HCV nos pacientes usando os compostos da invenção ou composições farmacêuticas, ou kits dos mesmos.

Em um aspecto, a invenção fornece um composto da fórmula I:



e sais farmaceuticamente aceitáveis, enantiômeros, estereoisômeros, rotâmeros, tautômeros, diastereômeros, ou racematos do mesmo;

onde

x é 0 ou 1;

y é 0, 1 ou 2;

$R^1, R^2, R^3, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{16}, R^{15}, R^{17}, R^{22}, V$ e W

são cada um, independentemente, selecionados de hidrogênio ou do grupo que consiste em alquila, alquil-arila, heteroalquila, heterociclila, heteroarila, aril-heteroarila, alquil-heteroarila, cicloalquila, alquilóxi, alquil-arilóxi, arilóxi, heteroarilóxi, heterocicililóxi, cicloalquilóxi, amino, alquilamino, arilamino, alquil-arilamino, arilamino, heteroarilamino, cicloalquilamino, carboxialquilamino, arilalquilóxi e heterocicililamino; cada um deles podendo ser ainda inde-

pendentemente substituído uma ou mais vezes com X^1 e X^2 ; onde X^1 é alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquil-alquila, heterociclila, heterociclilalquila, arila, alquilarila, aralquila, arilóxi, ariltio, arilheteroarila, heteroarila, heterocicilamino, alquilheteroarila, ou heteroaralquila; onde X^1 pode ser independentemente substituído por uma ou mais porções X^2 que podem ser iguais ou diferentes e são independentemente selecionadas; onde X^2 é hidróxi, oxo, alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, alcóxi, arilóxi, tio, alquiltio, amino, mono- e di-alquilamino, arilamino, alquilsulfonila, arilsulfonila, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, carbóxi, carbalcóxi, carboxamido, alcoxicarbonilamino, alcoxicarbonila, alcoxicarbonilóxi, alquilureído, arilureído, halogênio, ciano, ou nitro; onde cada resíduo X_2 selecionado para ser alquila, alcóxi, e arila pode ser não-substituído ou opcionalmente independentemente substituído por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes e são independentemente selecionadas de alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquil-alquila, heterociclila, heterociclilalquila, arila, alquilarila, aralquila, arilheteroarila, heteroarila, heterocicilamino, alquilheteroarila e heteroaralquila;

W também é selecionado do grupo que consiste em $C(O)OH$, $C(O)OR^{24}$, $C(O)$ -amina, $C(O)-C(O)OH$, $C(=N-O-R^{24})-C(O)$ -amina, $C(O)N(H)S(O)_2R^{24}$, $C(O)-C(O)$ -amina, $CON(H)SO_2$ -amina e $C(O)-[C(O)]_a$ -heterociclo, onde o heterociclo pode ser substituído ou não-substituído, onde a é 0 ou 1, onde cada R^{24} é independentemente selecionado de hidrogênio ou do grupo que consiste em C_{1-4} -alquila, C_{3-6} -cicloalquil- C_{0-4} alquila, arila substituída ou não-substituída e heterociclo substituído ou não-substituído, cada um deles podendo ser independentemente substituído uma ou mais vezes com um átomo de halogênio ou C_{1-4} -alquila;

V também é selecionado do grupo que consiste em $-Q^1-Q^2$, onde Q^1 é ausente, $C(O)$, $N(H)$, $N(C_{1-4}$ -alquila), $C=N(CN)$, $C=N(SO_2CH_3)$, ou $C=N-COH$, e Q^2 é H ou é selecionado do grupo que consiste em C_{1-4} -alquila, $O-C_{1-4}$ -alquila, NH_2 , $N(H)-C_{1-4}$ -alquila, $N(C_{1-4}$ -alquila) $_2$, SO_2 -arila, SO_2-C_{1-4} -alquila, C_{3-6} -cicloalquil- C_{0-4} alquila, arila, heteroarila e heterociclo, cada um deles podendo ser independentemente substituído uma ou mais vezes com

um átomo de halogênio, C₁₋₄-alquila, C₁₋₄-alquila substituída por um ou mais átomos de halogênio, ou C₃₋₆-cicloalquila;

ou R²² e R¹⁶ juntos podem formar um anel de 3, 4, 5, 6 ou 7 membros que é aromático ou não-aromático e pode conter um ou mais heteroátomos, onde o anel pode ser ainda substituído uma ou mais vezes;

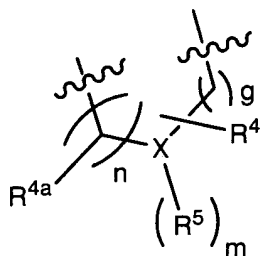
ou R⁷ e R¹⁵ juntos podem formar um anel de 3, 4, 5, 6 ou 7 membros que é aromático ou não-aromático e pode conter um ou mais heteroátomos, onde o anel pode ser ainda substituído uma ou mais vezes;

ou R¹⁵ e R¹⁷ juntos podem formar um anel de 3, 4, 5, 6 ou 7 membros que é aromático ou não-aromático e pode conter um ou mais heteroátomos, onde o anel pode ser ainda substituído uma ou mais vezes;

ou R¹⁵ e R¹⁶ juntos podem formar um anel de 4, 5, 6 ou 7 membros que é aromático ou não-aromático e pode conter um ou mais heteroátomos, onde o anel pode ser ainda substituído uma ou mais vezes;

ou R¹ e R² juntos podem formar um anel de 3, 4, 5, 6 ou 7 membros que é aromático ou não-aromático e pode conter um ou mais heteroátomos, onde o anel pode ser ainda substituído uma ou mais vezes;

ou R¹⁷ e R¹⁶ juntos podem formar um anel de 4, 5, 6, 7 ou 8 membros da fórmula III:



III

onde

n e g são cada um, independentemente, 0, 1 ou 2;

m é 0 ou 1;

X é O, N ou C;

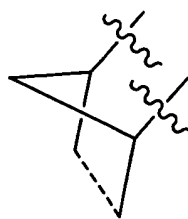
R⁵, R⁴ e R^{4a} são cada um, independentemente, selecionados de hidrogênio ou oxo ou são selecionados do grupo que consiste em hidroxila, C₁₋₈-alquila, C₂₋₈-alquenila, C₂₋₈-alquinila, C₃₋₈-cicloalquil-C₀₋₄-alquila, aril-C₀₋₄-alquila, heterociclo-C₀₋₄-alquila, heteroaril-C₀₋₄-alquila, C₃₋₈-cicloalquilóxi, ari-

lói, $N(R_{23})_2$, $NR_{23}COR_{23}$, $CONR_{23}R_{23}$, $NR_{23}CONHR_{23}$, $OCONR_{23}R_{23}$, $NR_{23}COOR_{23}$, $OCOR_{23}$, $COOR_{23}$, aril-C(O)O, aril-C(O)NR₂₃, heteroarilói, heteroaril-C(O)O, heteroaril-C(O)NR₂₃, cada um deles podendo ser independentemente substituído uma ou mais vezes com um átomo de halogênio, arila, heteroarila, trihalometila, C₁₋₄-alquila, ou C₁₋₄-alcói;

ou R⁴ e R⁵ juntos podem formar um anel de 4, 5, 6 ou 7 membros que é aromático ou não-aromático e pode conter um ou mais heteroátomos, onde o anel pode ser ainda substituído uma ou mais vezes; e

R₂₃ é independentemente selecionado em cada ocorrência de hidrogênio ou do grupo que consiste em alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, heteroarila, heteroaralquila e aralquila, cada um deles sendo substituído por 0-2 substituintes independentemente selecionados de halogênio, alquila, e alcói.

Em uma modalidade da fórmula I, R¹⁵ e R¹⁶ juntos formam um anel da fórmula IV:

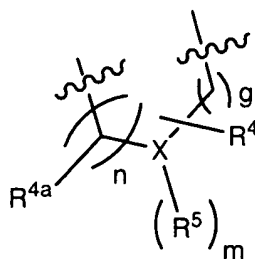


IV

onde

a linha tracejada representa uma ligação simples ou dupla, onde a fórmula IV pode ser ainda substituída uma ou mais vezes.

Em uma outra modalidade da fórmula I, R¹⁵ e R¹⁶ juntos formam um anel da fórmula V:



V

onde

n e g são cada um, independentemente, 0, 1, 2 or 3 (de modo

que a soma de n e g seja menor que 5);

m é 0 ou 1;

X é O, N ou C;

R^5 , R^4 e R^{4a} são cada um, independentemente, selecionados de
 5 hidrogênio ou oxo ou são selecionados do grupo que consiste em hidroxila, C_{1-8} -alquila, C_{2-8} -alquenila, C_{2-8} -alquinila, C_{3-8} -cicloalquil- C_{0-4} -alquila, aril- C_{0-4} -alquila, heterociclo- C_{0-4} -alquila, heteroaril- C_{0-4} -alquila, C_{3-8} -cicloalquilóxi, ari-
 lóxi, $N(R_{23})_2$, $NR_{23}COR_{23}$, $CONR_{23}R_{23}$, $NR_{23}CONHR_{23}$, $ONR_{23}R_{23}$,
 10 $NR_{23}COOR_{23}$, $OCOR_{23}$, $COOR_{23}$, aril-C(O)O, aril-C(O)NR₂₃, heteroarilóxi, he-
 teroaril-C(O)O, heteroaril-C(O)NR₂₃, cada um deles podendo ser indepen-
 dentemente substituído uma ou mais vezes com um átomo de halogênio,
 arila, heteroarila, trihalometila, C_{1-4} -alquila, ou C_{1-4} -alcóxi;

ou R^4 e R^5 juntos podem formar um anel de 4, 5, 6 ou 7 mem-
 bros que é aromático ou não-aromático e pode conter um ou mais heteroá-
 15 tomos, onde o anel pode ser ainda substituído uma ou mais vezes;

R_{23} é independentemente selecionado em cada ocorrência de
 hidrogênio ou do grupo que consiste em alquila, alquenila, alquinila, cicloal-
 quila, cicloalquilalquila, arila, heteroarila, heteroaralquila e aralquila, cada um
 deles sendo substituído por 0-2 substituintes independentemente seleciona-
 20 dos de halogênio, alquila, e alcóxi;

ou R^{15} e R^{16} juntos podem formar um anel de 4, 5, 6 ou 7 mem-
 bros que é aromático ou não-aromático e pode conter um ou mais heteroá-
 tomos, onde o anel pode ser ainda substituído uma ou mais vezes;

ou R^1 e R^2 juntos podem formar um anel de 3, 4, 5, 6 ou 7 mem-
 25 bros que é aromático ou não-aromático e pode conter um ou mais heteroá-
 tomos, onde o anel pode ser ainda substituído uma ou mais vezes.

Em ainda uma outra modalidade da fórmula I, R^3 é selecionado
 do grupo que consiste em H, C_{1-4} -alquila, e C_{3-6} -cicloalquil C_{0-4} alquila;

R^8 , R^{11} , R^{15} e R^{22} são selecionados do grupo que consiste em H,
 30 alquil-arila, C_{1-4} -alquila, O- C_{1-4} -alquila, N(H)- C_{1-4} -alquila, e C_{3-6} -cicloalquil C_{0-4}
 alquila;

R^{10} e R^{17} são cada um, independentemente, selecionados do

grupo que consiste em H, C₁₋₄-alquila e C₃₋₆-cicloalquilC₀₋₄alquila; e

R¹³ é selecionado do grupo que consiste em -Q¹-Q², onde Q¹ é ausente, C(O), N(H), N(C₁₋₄-alquila), C=N(CN), C=N(SO₂CH₃), ou C=N-COH, e Q² é hidrogênio ou é selecionado do grupo que consiste em C₁₋₄-alquila, O-C₁₋₄-alquila, NH₂, N(H)-C₁₋₄-alquila, N(C₁₋₄-alquila)₂, SO₂-arila, SO₂-C₁₋₄-alquila, C₃₋₆-cicloalquil-C₀₋₄-alquila, arila, heteroarila e heterociclo, cada um deles podendo ser independentemente substituído uma ou mais vezes com um átomo de halogênio, C₁₋₄-alquila, C₁₋₄-alquila substituída por um ou mais átomos de halogênio, ou C₃₋₆-cicloalquila.

Em ainda uma outra modalidade da fórmula I, y é 0, 1 ou 2;

R¹ e R² são cada um, independentemente, selecionados do grupo que consiste em H, C₁₋₄-alquila, O-C₁₋₄-alquila, N(H)-C₁₋₄-alquila, e C₃₋₆-cicloalquilC₀₋₄alquila;

W também é selecionado do grupo que consiste em C(O)OH, C(O)OR²⁴, C(O)-amina, C(O)-C(O)H, C(=N-O-R²⁴)-C(O)-amina, C(O)-C(O)-amina e C(O)-[C(O)]_a-heterociclo, onde o heterociclo pode ser independentemente substituído uma ou mais vezes com arila, C₁₋₄-alquila, C₁₋₄-alquila substituída por um ou mais átomos de halogênio, e C₃₋₆-cicloalquila, onde a é 0 ou 1, onde cada R²⁴ é independentemente selecionado em cada ocorrência de hidrogênio ou do grupo que consiste em C₁₋₄-alquila, C₃₋₆-cicloalquilC₀₋₄alquila, arila substituída ou não-substituída e heterociclo substituído ou não-substituído, cada um deles podendo ser independentemente substituído uma ou mais vezes com um átomo de halogênio or C₁₋₄-alquila;

R³ é selecionado do grupo que consiste em H, C₁₋₄-alquila, e C₃₋₆-cicloalquilC₀₋₄alquila;

R⁷ é selecionado do grupo que consiste em H, C₁₋₄-alquila, O-C₁₋₄-alquila, N(H)-C₁₋₄-alquila, C₃₋₆-cicloalquilC₀₋₄alquila, arila, CON(H)SO₂-amina e heterociclo, cada um deles podendo ser independentemente substituído uma ou mais vezes com um átomo de halogênio, C₁₋₄-alquila, C₁₋₄-alquila substituída por um ou mais átomos de halogênio, ou C₃₋₆-cicloalquila;

R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹⁵ e R¹⁶ são selecionados do grupo que consiste em H, C₁₋₄-alquila, O-C₁₋₄-alquila, N(H)-C₁₋₄-alquila, e C₃₋₆-cicloalquilC₀₋₄

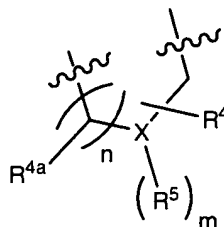
alquila;

R^{10} e R^{17} são cada um, independentemente, selecionados do grupo que consiste em H, C_{1-4} -alquila e C_{3-6} -cicloalquil C_{0-4} alquila;

R^{13} é selecionado do grupo que consiste em $-Q^1-Q^2$, onde Q^1 é ausente, C(O), S(O)₂, N(H), N(C_{1-4} -alquila), C=N(CN), C=N(SO₂CH₃), C=N-COH, ou C=N-COC₁₋₄alquila, e Q^2 é hidrogênio ou é selecionado do grupo que consiste em C_{1-4} -alquila, O- C_{1-4} -alquila, NH₂, N(H)- C_{1-4} -alquila, N(C_{1-4} -alquila)₂, SO₂-arila, SO₂- C_{1-4} -alquila, C_{3-6} -cicloalquil- C_{0-4} -alquila, arila, heteroarila and heterociclo, cada um deles podendo ser independentemente substituído uma ou mais vezes com um átomo de halogênio, C_{1-4} -alquila, C_{1-4} -alquila substituída por um ou mais átomos de halogênio, ou C_{3-6} -cicloalquila;

V é selecionado do grupo que consiste em $-Q^1-Q^2$, onde Q^1 é ausente, C(O), S(O)₂, N(H), N(C_{1-4} -alquila), C=N(CN), C=N(SO₂CH₃), C=N-COH, ou C=N-COC₁₋₄alquila, and Q^2 é hidrogênio ou é selecionado do grupo que consiste em C_{1-4} -alquila, O- C_{1-4} -alquila, NH₂, N(H)- C_{1-4} -alquila, N(C_{1-4} -alquila)₂, SO₂-arila, SO₂- C_{1-4} -alquila, C_{3-6} -cicloalquil- C_{0-4} -alquila, arila, heteroarila and heterociclo, cada um deles podendo ser independentemente substituído uma ou mais vezes com um átomo de halogênio, C_{1-4} -alquila, C_{1-4} -alquila substituída por um ou mais átomos de halogênio, ou C_{3-6} -cicloalquila;

ou R^{17} e R^{16} juntos podem formar um anel de 5 ou 6 membros da fórmula III':



III'

onde

m e n são cada um, independentemente, 0, 1 ou 2;

X é O, N ou C;

R^5 , R^4 e R^{4a} são cada um, independentemente, selecionados de

hidrogênio ou oxo ou é selecionado do grupo que consiste em hidroxila, C₁₋₈-alquila, C₂₋₈-alquenila, C₂₋₈-alquinila, C₃₋₈-cicloalquil-C₀₋₄-alquila, aril-C₀₋₄-alquila, heterociclo-C₀₋₄-alquila, heteroaril-C₀₋₄-alquila, C₃₋₈-cicloalquilóxi, arilóxi, N(R₂₃)₂, NR₂₃COR₂₃, CONR₂₃R₂₃, NR₂₃CONHR₂₃, OCONR₂₃R₂₃,
 5 NR₂₃COOR₂₃, OCOR₂₃, COOR₂₃, aril-C(O)O, aril-C(O)NR₂₃, heteroarilóxi, heteroaril-C(O)O, heteroaril-C(O)NR₂₃, cada um deles podendo ser independentemente substituído uma ou mais vezes com um átomo de halogênio, arila, heteroarila, trihalometila, C₁₋₄-alquila, ou C₁₋₄-alcóxi;

ou R⁴ e R⁵ juntos podem formar um anel de 4, 5, 6 ou 7 mem-
 10 bros que é aromático ou não-aromático e pode conter um ou mais heteroátomos, onde o anel pode ser ainda substituído uma ou mais vezes;

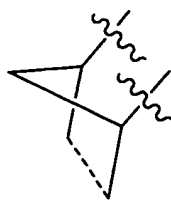
R₂₃ é independentemente selecionado em cada ocorrência de hidrogênio ou do grupo que consiste em alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, heteroarila, heteroaralquila e aralquila, cada um
 15 deles sendo substituído por 0-2 substituintes independentemente selecionados de halogênio, alquila, e alcóxi;

R⁴ e R^{4a} são cada um, independentemente, selecionados de hidrogênio ou do grupo que consiste em C₁₋₄-alquila, O-C₁₋₄-alquila, N(H)-C₁₋₄-alquila, C₃₋₆-cicloalquilC₀₋₄alquila, arila e heterociclo, cada um deles podendo
 20 ser independentemente substituído uma ou mais vezes com um átomo de halogênio ou C₁₋₄-alquila;

R⁵ é selecionado do grupo que consiste em H, hidroxila, oxo, C₁₋₄-alquila, C₁₋₄-alcóxi, mono- e di-C₁₋₄alquilamino, C₃₋₆-cicloalquil-C₀₋₄-alquila, aril-C₀₋₄-alquila, heterociclo-C₀₋₄-alquila, cada um deles podendo ser
 25 independentemente substituído uma ou mais vezes com um átomo de halogênio, arila, trihalometila, ou C₁₋₄-alquila;

ou R⁴ e R⁵ juntos podem formar um cicloalquila ou um anel fenila, cada um deles podendo ser substituído por um átomo de halogênio, arila, trihalometila, ou C₁₋₄-alquila, ou um anel dimetila ciclopropila de modo que a
 30 fórmula III é um sistema de anel fundido;

ou R¹⁵ e R¹⁶ juntos podem formar um anel da fórmula IV:



IV

onde

a linha tracejada representa uma ligação simples ou dupla.

Em uma outra modalidade da fórmula I, R^1 é selecionado do grupo que consiste em H e C_{1-4} -alquila;

R^2 é selecionado do grupo que consiste em C_{1-4} -alquila e C_{3-6} -cicloalquil C_{0-4} alquila;

W é selecionado do grupo que consiste em C(O)-C(O)-amina e C(O)-[C(O)]_a-heterociclo, onde o heterociclo pode ser independentemente substituído uma ou mais vezes com arila, C_{1-4} -alquila, C_{1-4} -alquila substituída por um ou mais átomos de halogênio, ou C_{3-6} -cicloalquila, onde a é 0 ou 1;

R^3 é selecionado do grupo que consiste em H e C_{1-4} -alquila;

R^{13} é H;

R^8 , R^{10} e R^{11} são cada um, independentemente, selecionados do grupo que consiste em H e C_{1-4} -alquila;

R^9 e R^{12} são cada um, independentemente, selecionados do grupo que consiste em H, C_{1-4} -alquila e C_{3-6} -cicloalquil C_{0-4} alquila; e

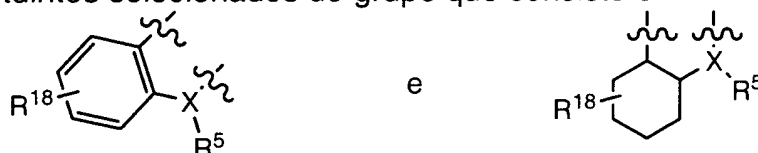
V é selecionado do grupo que consiste em $-Q^1-Q^2$, onde Q^1 é ausente, C(O), N(H), N(C_{1-4} -alquila), C=N(CN), C=N(SO₂CH₃), ou C=N-COH, e Q^2 é hidrogênio ou é selecionado do grupo que consiste em C_{1-4} -alquila, O- C_{1-4} -alquila, NH₂, N(H)- C_{1-4} -alquila, N(C_{1-4} -alquila)₂, C_{3-6} -cicloalquil- C_{0-4} -alquila, arila, e heterociclo, cada um deles podendo ser independentemente substituído uma ou mais vezes com um átomo de halogênio, C_{1-4} -alquila, C_{1-4} -alquila substituída por um ou mais átomos de halogênio, ou C_{3-6} -cicloalquila.

Em ainda uma outra modalidade da fórmula I, qualquer dos grupos C_{3-6} -cicloalquila pode ser independentemente substituído uma ou mais vezes com um átomo de halogênio, arila, trihalometila, ou C_{1-4} -alquila.

Em ainda uma outra modalidade da fórmula I, R^{17} é H e R^{15} e

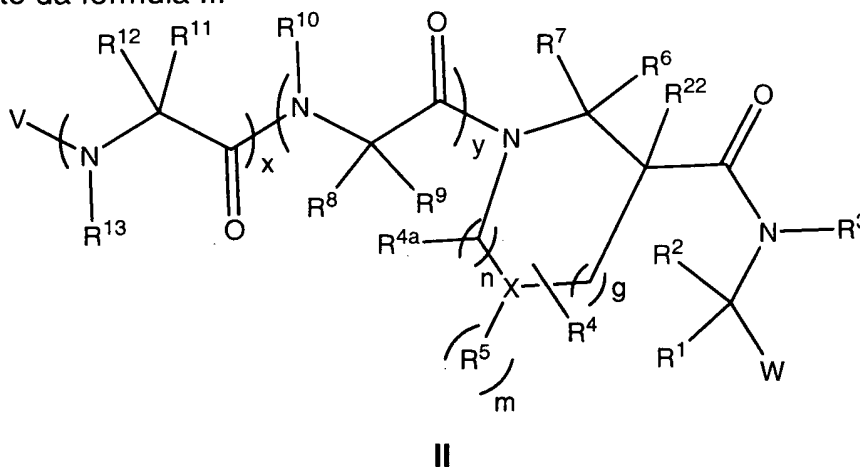
R^{16} juntos formam o anel de fórmula IV, onde a linha tracejada representa uma ligação dupla.

Em uma outra modalidade da fórmula I, R^{17} e R^{16} juntos formam um anel de 5 ou 6 membros da fórmula III, onde a fórmula III é representada pelos substituintes selecionados do grupo que consiste em:



onde R^5 é $(CH_2)_{0-3}$ -arila ou $(CH_2)_{0-3}$ -heterociclo, onde arila e heterociclo podem ser independentemente substituídos uma ou mais vezes com um átomo de halogênio, arila, trihalometila, C_{3-6} -cicloalquila ou C_{1-4} -alquila; e cada R^{18} é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, um átomo de halogênio, arila, trihalometila, ou C_{1-4} -alquila.

Em uma outra modalidade, a fórmula I é representada por um composto da fórmula II:



e sais farmaceuticamente aceitáveis, enantiômeros, estereoisômeros, rotâmeros, tautômeros, diastereômeros, ou racematos do mesmo;

onde

x é 0 ou 1;

y é 0, 1 ou 2;

R^1 e R^2 são cada um, independentemente, selecionados do grupo que consiste em H, C_{1-4} -alquila, O- C_{1-4} -alquila, N(H)- C_{1-4} -alquila, e $(CH_2)_{0-4}$ - C_{3-6} -cicloalquila;

W é selecionado do grupo que consiste em $C(O)OH$, $C(O)OR^{24}$,

C(O)-amina, C(O)-C(O)OH, C(=N-O-R²⁴)-C(O)-amina, C(O)N(H)S(O)₂R²⁴, C(O)-C(O)-amina, SO₂-N(R²⁴)₂ e C(O)-[C(O)]_a-heterociclo, onde o heterociclo pode ser substituído ou não-substituído, onde a é 0 ou 1, onde cada R²⁴ é independentemente selecionado de hidrogênio ou halogênio ou é selecionado do grupo que consiste em hidroxila, formila, carboxilato, amida, amino, substituído ou não-substituído-C₁₋₄-alquila, substituído ou não-substituído-C₁₋₄-alcóxi, -C₁₋₄-alcanóila substituída ou não-substituída, C₁₋₄-alcoxicarbonila substituída ou não-substituída, C₁₋₄-alcanoilóxi substituído ou não-substituído, mono- e di-C₁₋₄-alquilamino substituído ou não-substituído, C₃₋₆cicloalquil-C₀₋₄alquila substituída ou não-substituída, C₀₋₄alquila substituída ou não-substituída por arila, e C₀₋₄alquila substituída ou não-substituída por heterociclo;

R³ é selecionado do grupo que consiste em H, C₁₋₄-alquila e (CH₂)₀₋₄-C₃₋₆-cicloalquila;

R²² e R⁷ são cada um, independentemente, selecionados de hidrogênio ou do grupo que consiste em C₁₋₄-alquila, O-C₁₋₄-alquila, N(H)-C₁₋₄-alquila, (CH₂)₀₋₄-C₃₋₆-cicloalquila, arila e heterociclo, cada um deles podendo ser independentemente substituído uma ou mais vezes;

n e g são cada um, independentemente, 0, 1 ou 2;

m é 0 ou 1;

X é O, N ou C;

R⁴ e R^{4a} são cada um, independentemente, selecionados de hidrogênio ou do grupo que consiste em C₁₋₄-alquila, O-C₁₋₄-alquila, N(H)-C₁₋₄-alquila, (CH₂)₀₋₄-C₃₋₆-cicloalquila, arila, O-arila e heterociclo, cada um deles podendo ser ainda independentemente substituído;

R⁵ é selecionado de hidrogênio ou oxo ou é selecionado do grupo que consiste em hidroxila, C₁₋₄-alquila, C₁₋₄-alcóxi, mono- e di-C₁₋₄ alquilamino, C₃₋₆-cicloalquil-C₀₋₄-alquila, aril-C₀₋₄-alquila, heterociclo-C₀₋₄-alquila, cada um deles podendo ser ainda independentemente substituído;

R⁶, R⁸, R⁹, R¹¹ e R¹² são cada um, independentemente, selecionados do grupo que consiste em H, C₁₋₄-alquila, O-C₁₋₄-alquila, N(H)-C₁₋₄-alquila, e (CH₂)₀₋₄-C₃₋₆-cicloalquila;

R^{10} é selecionado do grupo que consiste em H, C_{1-4} -alquila e $(CH_2)_{0-4}$ - C_{3-6} -cicloalquila;

R^{13} é selecionado do grupo que consiste em $-Q^1-Q^2$, onde Q^1 é ausente, $C(O)$, $S(O)_2$, $N(H)$, $N(C_{1-4}$ -alquila), $C=N(CN)$, $C=N(SO_2CH_3)$, $C=N-COH$, ou $C=N-CO-C_{1-4}$ alquila, e Q^2 é hidrogênio ou é selecionado do grupo que consiste em C_{1-4} -alquila, $O-C_{1-4}$ -alquila, NH_2 , $N(H)-C_{1-4}$ -alquila, $N(C_{1-4}$ -alquila)₂, SO_2 -arila, SO_2-C_{1-4} -alquila, C_{3-6} -cicloalquil- C_{0-4} -alquila, arila, heteroarila e heterociclo, cada um deles podendo ser independentemente substituído uma ou mais vezes com um átomo de halogênio, C_{1-4} -alquila, C_{1-4} -alquila substituída por um ou mais átomos de halogênio, ou C_{3-6} -cicloalquila; e

V é selecionado do grupo que consiste em $-Q^1-Q^2$, onde Q^1 é ausente, $C(O)$, $S(O)_2$, $N(H)$, $N(C_{1-4}$ -alquila), $C=N(CN)$, $C=N(SO_2CH_3)$, $C=N-COH$, ou $C=N-COC_{1-4}$ alquila, e Q^2 é hidrogênio ou é selecionado do grupo que consiste em C_{1-4} -alquila, $O-C_{1-4}$ -alquila, NH_2 , $N(H)-C_{1-4}$ -alquila, $N(C_{1-4}$ -alquila)₂, SO_2 -arila, SO_2-C_{1-4} -alquila, C_{3-6} -cicloalquil- C_{0-4} -alquila, arila, heteroarila e heterociclo, cada um deles podendo ser independentemente substituído uma ou mais vezes com um átomo de halogênio, C_{1-4} -alquila, C_{1-4} -alquila substituída por um ou mais átomos de halogênio, ou C_{3-6} -cicloalquila;

ou R^4 e R^5 juntos podem formar um anel de 4, 5, 6 ou 7 membros que é aromático ou não-aromático e pode conter um ou mais heteroátomos, onde o anel pode ser ainda substituído uma ou mais vezes.

Em uma outra modalidade da fórmula I, R^4 e R^5 juntos formam um anel fenila, que pode ser substituído por um átomo de halogênio, arila, trihalometila, ou C_{1-4} -alquila, ou um anel dimetila ciclopropila de modo a formar um sistema de anel fundido.

Em ainda uma outra modalidade da fórmula I, um de g e n é 0.

Em ainda uma outra modalidade da fórmula I, R^1 é selecionado do grupo que consiste em H e C_{1-4} -alquila;

R^2 é selecionado do grupo que consiste em C_{1-4} -alquila e $(CH_2)_{0-4}$ - C_{3-6} -cicloalquila;

W é selecionado do grupo que consiste em $C(O)-C(O)$ -amina e

C(O)-[C(O)]_a-heterociclo, onde o heterociclo pode ser independentemente substituído uma ou mais vezes com arila, C₁₋₄-alquila, C₁₋₄-alquila substituída por um ou mais átomos de halogênio, e C₃₋₆-cicloalquila, onde a é 0 ou 1, onde R²⁴ é selecionado de hidrogênio ou é selecionado from do grupo que
 5 consiste em C₁₋₄-alquila, (CH₂)₀₋₄-C₃₋₆-cicloalquila, arila e heterociclo, cada um deles podendo ser independentemente substituído uma ou mais vezes com um átomo de halogênio ou C₁₋₄-alquila;

R³ é selecionado do grupo que consiste em H e C₁₋₄-alquila;

R⁷ é hidrogênio ou é selecionado do grupo que consiste em C₁₋₄-
 10 alquila, C₃₋₆-cicloalquila, arila e heterociclo, cada um deles podendo ser independentemente substituído uma ou mais vezes com um átomo de halogênio, C₁₋₄-alquila, C₁₋₄-alquila substituída por um ou mais átomos de halogênio, ou C₃₋₆-cicloalquila;

R⁴ e R^{4a} são cada um, independentemente, selecionados de hi-
 15 drogênio ou do grupo que consiste em C₁₋₄-alquila, C₃₋₆-cicloalquila, arila e heterociclo, cada um deles podendo ser independentemente substituído uma ou mais vezes com um átomo de halogênio ou C₁₋₄-alquila;

R⁵ é hidrogênio ou oxo ou é selecionado do grupo que consiste em hidroxila, C₁₋₄-alquila, C₁₋₄-alcóxi, mono- e di-C₁₋₄alquilamino, C₃₋₆-
 20 cicloalquil-C₀₋₄-alquila, aril-C₀₋₄-alquila, heterociclo-C₀₋₄-alquila, cada um deles podendo ser independentemente substituído uma ou mais vezes com um átomo de halogênio, arila, trihalometila, ou C₁₋₄-alquila;

R¹³ e R⁶ são H;

R⁸, R¹⁰ e R¹¹ são cada um, independentemente, selecionados do
 25 grupo que consiste em H e C₁₋₄-alquila;

R⁹ e R¹² são cada um, independentemente, selecionados do grupo que consiste em H, C₁₋₄-alquila e C₃₋₆-cicloalquila; e

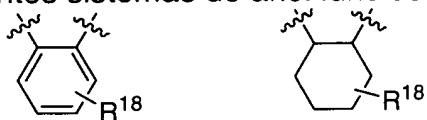
V é selecionado do grupo que consiste em -Q¹-Q², onde Q¹ é ausente, C(O), S(O)₂, N(H), N(C₁₋₄-alquila), C=N(CN), C=N(SO₂CH₃), C=N-
 30 COH, ou C=N-COC₁₋₄alquila, e Q² é hidrogênio ou é selecionado do grupo que consiste em C₁₋₄-alquila, O-C₁₋₄-alquila, NH₂, N(H)-C₁₋₄-alquila, N(C₁₋₄-alquila)₂, SO₂-arila, SO₂-C₁₋₄-alquila, C₃₋₆-cicloalquil-C₀₋₄-alquila, arila, hete-

roarila e heterociclo, cada um deles podendo ser independentemente substituído uma ou mais vezes com um átomo de halogênio, C₁₋₄-alquila, C₁₋₄-alquila substituída por um ou mais átomos de halogênio, ou C₃₋₆-cicloalquila;

ou R⁴ e R⁵ juntos podem formar um anel fenila, que pode ser substituído por um átomo de halogênio, arila, trihalometila, ou C₁₋₄-alquila, ou um anel dimetila ciclopropila de modo a formar um sistema de anel fundido.

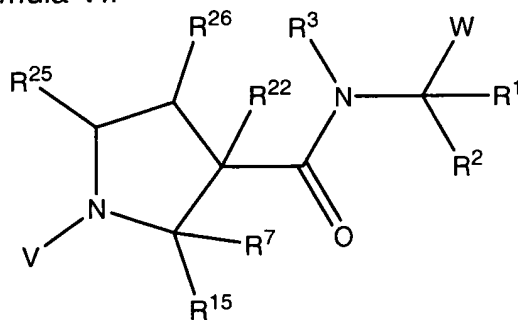
Em uma modalidade da fórmula II, R⁴ é H e R⁵ é (CH₂)₀₋₃-arila, -O-heterociclo, ou (CH₂)₀₋₃-heterociclo, onde arila e heterociclo podem ser independentemente substituídos uma ou mais vezes com um átomo de halogênio, arila, trihalometila, C₃₋₆-cicloalquila ou C₁₋₄-alquila.

Em ainda uma outra modalidade da fórmula II, n é 1, e R⁴ e R⁵ juntos formam os seguintes sistemas de anel fundido:



onde cada R¹⁸ é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, um átomo de halogênio, arila, trihalometila, e C₁₋₄-alquila.

Em ainda uma outra modalidade, a fórmula I é representada por um composto da fórmula VI:



VI

e sais farmaceuticamente aceitáveis, enantiômeros, estereoisômeros, rotâmeros, tautômeros, diastereômeros, ou racematos do mesmo;

onde

R¹, R², R³, R⁷, R¹⁵, R²², V e W têm os significados dados na reivindicação 1; e

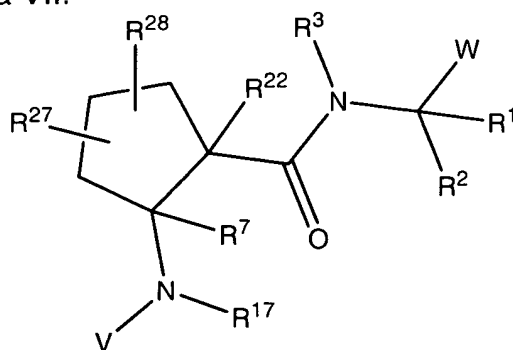
R²⁵ e R²⁶ são cada um, independentemente, selecionados de hidrogênio ou do grupo que consiste em C₁₋₄-alquila, O-C₁₋₄-alquila, N(R²⁴)₂, (CH₂)₀₋₄-C₃₋₆-cicloalquila, arila substituída ou não-substituída e heterociclo

substituído ou não-substituído, onde cada R^{24} é independentemente selecionado de hidrogênio ou halogênio ou do grupo que consiste em hidróxi, CO-OH, CONH₂, amino, mono- e di-C₁₋₄alquilamino, C₁₋₄-alquila, C₁₋₄alcóxi, C₁₋₄alcanóila, C₃₋₆-cicloalquilC₀₋₄alquila, C₃₋₆-cicloalquilC₀₋₄alcóxi, arila e heterociclo, cada um deles podendo ser independentemente substituído uma ou mais vezes com um átomo de halogênio, C₁₋₄-alquila, C₁₋₄-alquila substituída por um ou mais átomos de halogênio, ou C₃₋₆-cicloalquila;

ou R^{22} ou R^{26} juntos podem formar um anel de 3 membros que pode ser substituído ou não.

Em uma outra modalidade da fórmula VI, R^{25} é H e R^{26} é amina, fenila substituída ou não-substituída, ou benzila substituída ou não-substituída.

Em uma outra modalidade, a fórmula I é representada por um composto da fórmula VII:



VII

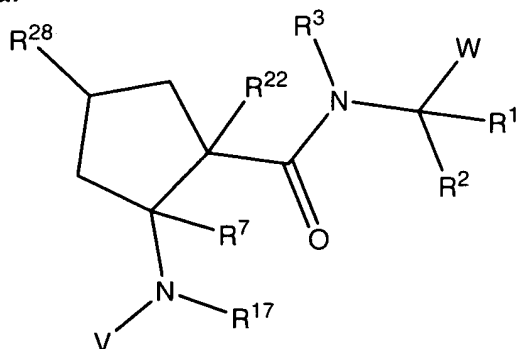
e sais farmaceuticamente aceitáveis, enantiômeros, estereoisômeros, rotâmeros, tautômeros, diastereômeros, ou racematos do mesmo; onde

R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^{17} , R^{22} , V e W têm os significados dados na reivindicação 1; e

R^{27} e R^{28} são cada um, independentemente, hidrogênio ou são selecionados do grupo que consiste em C₁₋₄alquila, C₁₋₄-alcóxi, N(R^{24})₂, C₃₋₆-cicloalquilC₀₋₄alquila, arila, arilóxi, e heterociclo, cada um deles sendo substituído 0 a 5 vezes com um átomo de halogênio, C₁₋₄-alquila, C₁₋₄-alquila substituída por um ou mais átomos de halogênio, ou C₃₋₆-cicloalquila; onde R^{24} é independentemente selecionado de hidrogênio ou do grupo que consiste em

hidróxi, $C(O)NH_2$, C_{1-4} -alquila substituída ou não-substituída, C_{3-6} -cicloalquil C_{0-4} alquila, arila e heterociclo, cada um deles sendo substituído 0 a 5 vezes com um átomo de halogênio, C_{1-4} -alquila, C_{1-4} -alquila substituída por um ou mais átomos de halogênio, ou C_{3-6} -cicloalquila.

- 5 Em uma outra modalidade, a fórmula VII é representada por um composto da fórmula:



e sais farmaceuticamente aceitáveis, enantiômeros, estereoisômeros, rotâmeros, tautômeros, diastereômeros, ou racematos do mesmo;

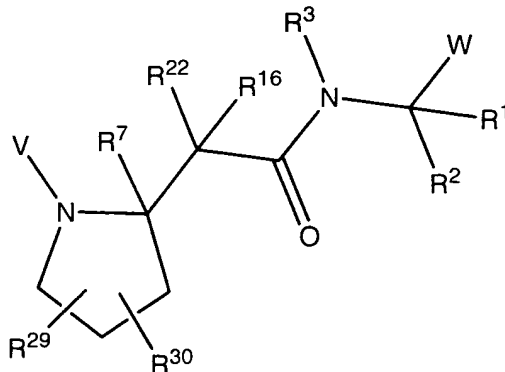
onde

- 10 R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^{17} , R^{22} , V e W têm os significados dados na reivindicação 1; e

- R^{28} é hidrogênio ou é selecionado do grupo que consiste em C_{1-4} alquila, C_{1-4} -alcóxi, $N(R^{24})_2$, C_{3-6} -cicloalquil C_{0-4} alquila, arila, arilóxi, e heterociclo, cada um deles sendo substituído 0 a 5 vezes com um átomo de halogênio, C_{1-4} -alquila, C_{1-4} -alquila substituída por um ou mais átomos de halogênio, ou C_{3-6} -cicloalquila; onde R^{24} é independentemente selecionado em cada ocorrência de hidrogênio ou from do grupo que consiste em hidróxi, $C(O)NH_2$, substituído ou não-substituído- C_{1-4} -alquila, C_{3-6} -cicloalquil C_{0-4} alquila, arila e heterociclo, cada um deles sendo substituído 0 a 5 vezes com um átomo de halogênio, C_{1-4} -alquila, C_{1-4} -alquila substituída por um ou mais átomos de halogênio, ou C_{3-6} -cicloalquila. Em uma modalidade da fórmula VIII, R^{28} é quinolina, C_{1-4} -alquila, O- C_{1-4} -alquila, ou O-quinolina, onde os substituintes quinolina e O-quinolina podem ser independentemente substituídos uma ou mais vezes com halogênio, amino, O- C_{1-4} -alquila, C_{1-4} -alquila substituída ou não-substituída, $(CH_2)_{0-4}$ - C_{3-6} -cicloalquila substituída ou não-substituída, arila substituída ou não-substituída, O-arila substituída ou não-

substituída, e heterociclo substituído ou não-substituído.

Em uma outra modalidade, a fórmula I é representada por um composto da fórmula VIII:



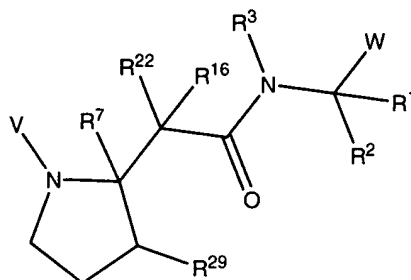
VIII

e sais farmaceuticamente aceitáveis, enantiômeros, estereoisômeros, rotâ-
 5 meros, tautômeros, diastereômeros, ou racematos do mesmo;
 onde

R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^{16} , R^{22} , V e W têm os significados dados na reivindicação 1; e

R^{29} e R^{30} são hidrogênio ou são selecionados do grupo que consiste em C_{1-4} -alquila, C_{1-4} -alcóxi, $N(R^{24})_2$, C_{3-6} -cicloalquil C_{0-4} -alquila, arila, ari-
 10 lóxi, e heterociclo, cada um deles sendo substituído 0 a 5 vezes com um átomo de halogênio, C_{1-4} -alquila, C_{1-4} -alquila substituída por um ou mais átomos de halogênio, ou C_{3-6} -cicloalquila; onde R^{24} é independentemente selecionado de hidrogênio ou do grupo que consiste em hidróxi, $C(O)NH_2$, C_{1-4} -
 15 alquila substituída ou não-substituída, C_{3-6} -cicloalquil C_{0-4} -alquila, arila e heterociclo, cada um deles sendo substituído 0 a 5 vezes com um átomo de halogênio, C_{1-4} -alquila, C_{1-4} -alquila substituída por um ou mais átomos de halogênio, ou C_{3-6} -cicloalquila.

Em uma modalidade, a fórmula VII, é representada por um com-
 20 posto da fórmula IX:



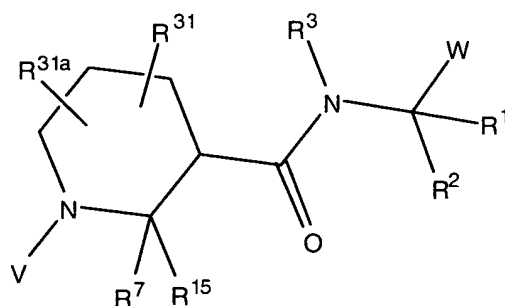
IX

e sais farmaceuticamente aceitáveis, enantiômeros, estereoisômeros, rotâ-
meros, tautômeros, diastereômeros, ou racematos do mesmo;

onde R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^{16} , R^{22} , R^{29} , V e W têm os significados dados na rei-
vindicação 21.

- 5 Em uma modalidade da fórmula IX, R^{29} é selecionado do grupo
que consiste em O-fenila e O-benzila.

Em uma outra modalidade, a fórmula I é representada por um
composto da fórmula X:



X

- 10 e sais farmaceuticamente aceitáveis, enantiômeros, estereoisômeros, rotâ-
meros, tautômeros, diastereômeros, ou racematos do mesmo;

onde

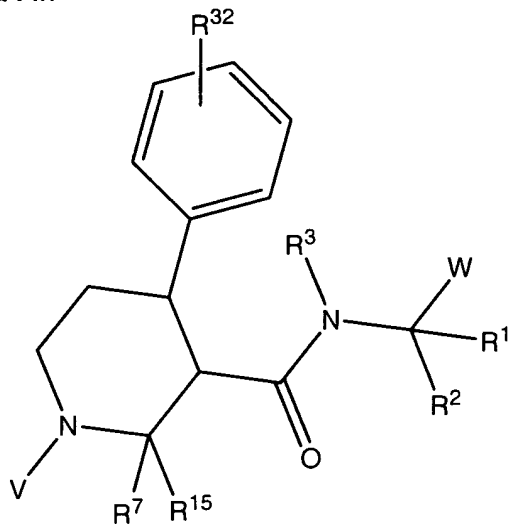
R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^{15} , V e W têm os significados dados na reivindi-
cação 1; e

- 15 R^{31} e R^{31a} são hidrogênio ou são independentemente seleciona-
dos do grupo que consiste em C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, $N(R^{24})_2$, C_{3-6} ciclo-
alquil C_{0-4} alquila, arila, arilóxi, e heterociclo, cada um deles sendo substituído
0 a 5 vezes com um átomo de halogênio, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alquila substituída
por um ou mais átomos de halogênio, ou C_{3-6} cicloalquila; onde R^{24} é inde-
pendentemente selecionado de hidrogênio ou do grupo que consiste em hi-
20 dróxi, $C(O)NH_2$, C_{1-4} alquila substituída ou não-substituída, C_{3-6} cicloalquil C_{0-4}
alquila, arila e heterociclo, cada um deles sendo substituído 0 a 5 vezes com
um átomo de halogênio, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alquila substituída por um ou mais
átomos de halogênio, ou C_{3-6} cicloalquila;

- 25 ou R^{331} e R^{31a} juntos podem formar um anel de 3, 4, 5, 6 ou 7
membros que é aromático ou não-aromático e pode conter um ou mais hete-

roátomos, onde o anel pode ser ainda substituído uma ou mais vezes.

Em uma outra modalidade, a fórmula X é representada por um composto da fórmula XI:



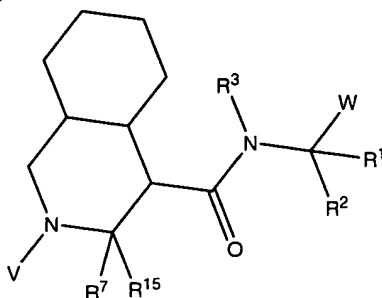
XI

e sais farmaceuticamente aceitáveis, enantiômeros, estereoisômeros, rotâ-
 5 meros, tautômeros, diastereômeros, ou racematos do mesmo;
 onde

R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^{15} , V e W têm os significados dados na reivindicação 19; e

R^{32} é H ou halogênio ou é selecionado do grupo que consiste em
 10 hidróxi, amino, C_{1-4} -alquila, C_{1-4} alcóxi, mono- e di- C_{1-4} alquilamino, C_{3-6} -cicloalquil C_{0-4} alquila, C_{3-6} -cicloalquil C_{0-4} alcóxi, arila, aralquila, heterociclo C_{0-4} alquila, e heterociclo C_{0-4} alcóxi, cada um deles sendo substituído por 0 a 5
 15 resíduos independentemente selecionados de halogênio, hidróxi, amino, o-xo, C_{1-4} -alquila, C_{1-4} alcóxi, mono- e di- C_{1-4} alquilamino, C_{3-6} -cicloalquila, arila, e heterociclo.

Em uma outra modalidade, a fórmula X é representada por um composto da fórmula XII:



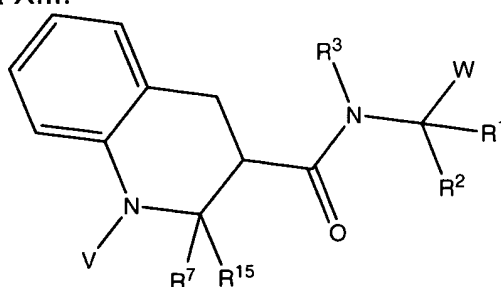
XII

e sais farmaceuticamente aceitáveis, enantiômeros, estereoisômeros, rotâ-
meros, tautômeros, diastereômeros, ou racematos do mesmo;

onde

5 R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^{15} , V e W têm os significados dados na reivindi-
cação 24.

Em uma outra modalidade, a fórmula I é representada por um
composto da fórmula XIII:

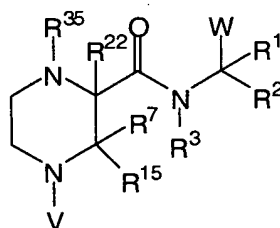
**XIII**

e sais farmaceuticamente aceitáveis, enantiômeros, estereoisômeros, rotâ-
meros, tautômeros, diastereômeros, ou racematos do mesmo;

10 onde

R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^{15} , V e W têm os significados dados na reivindi-
cação 1.

Em ainda uma outra modalidade, a fórmula I é representada por
um composto da fórmula XIV:

**XIV**

15 e sais farmaceuticamente aceitáveis, enantiômeros, estereoisômeros, rotâ-
meros, tautômeros, diastereômeros, ou racematos do mesmo;

onde

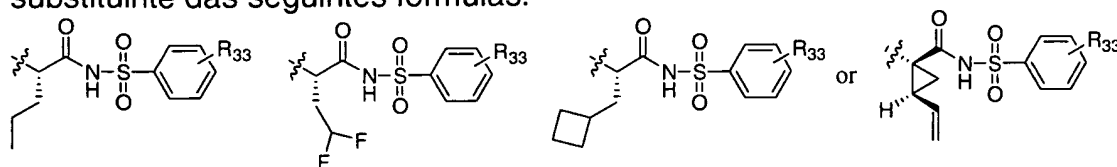
R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^{15} , R^{22} , V e W têm os significados dados na rei-
vindicação 1; e

20 R^{35} é hidrogênio ou halogênio ou é selecionado do grupo que

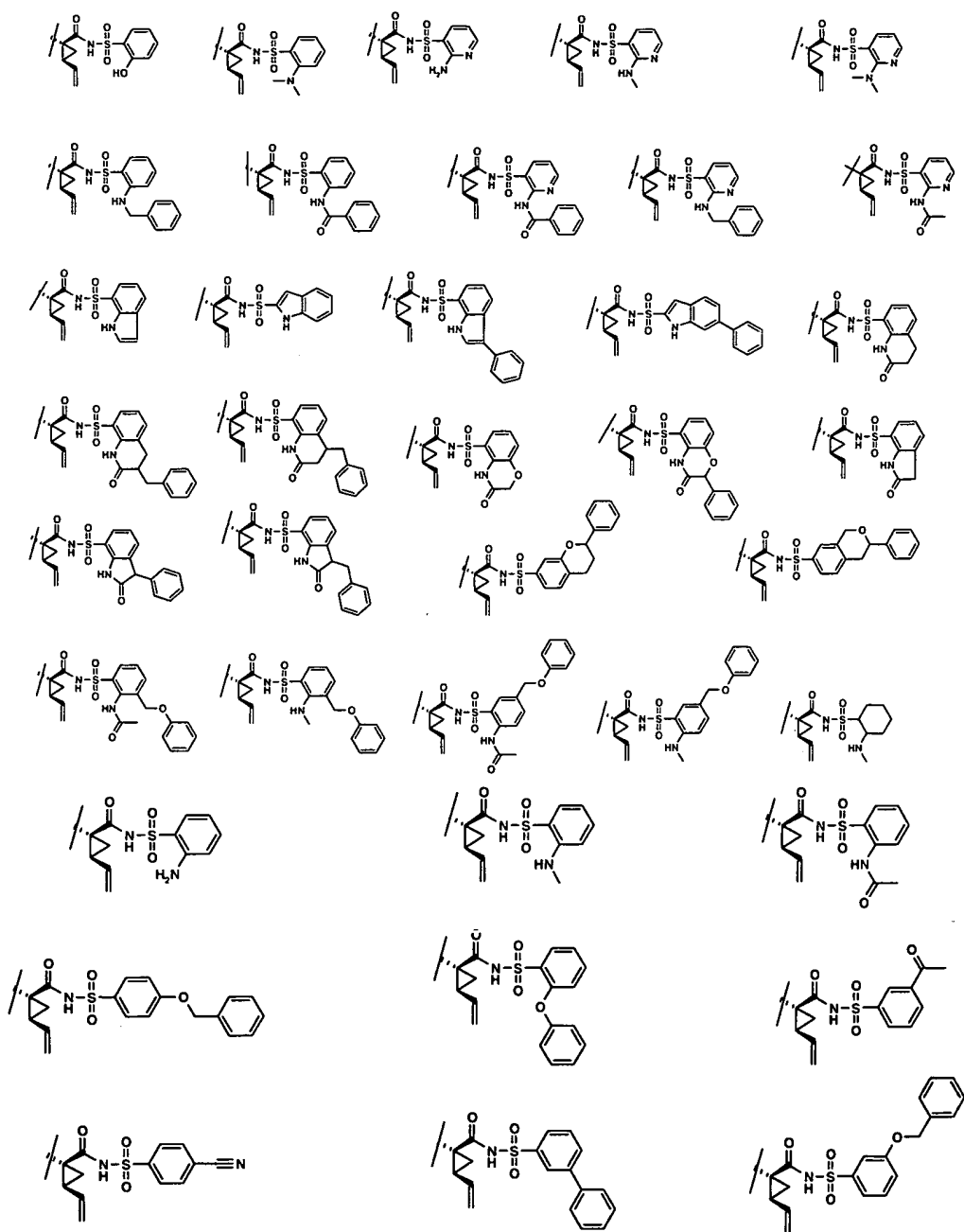
- consiste em hidróxi, amino, C₁₋₄-alquila, C₁₋₄alcóxi, mono- e di-C₁₋₄alquilamino, C₃₋₆-cicloalquilC₀₋₄alquila, C₃₋₆-cicloalquilC₀₋₄alcóxi, arila, aralquila, heterocicloC₀₋₄alquila, e heterocicloC₀₋₄alcóxi, cada um deles sendo substituído por 0 a 5 resíduos independentemente selecionados de halogênio, hidróxi, amino, oxo, C₁₋₄-alquila, C₁₋₄alcóxi, mono- e di-C₁₋₄alquilamino, C₃₋₆-cicloalquila, arila, e heterociclo.

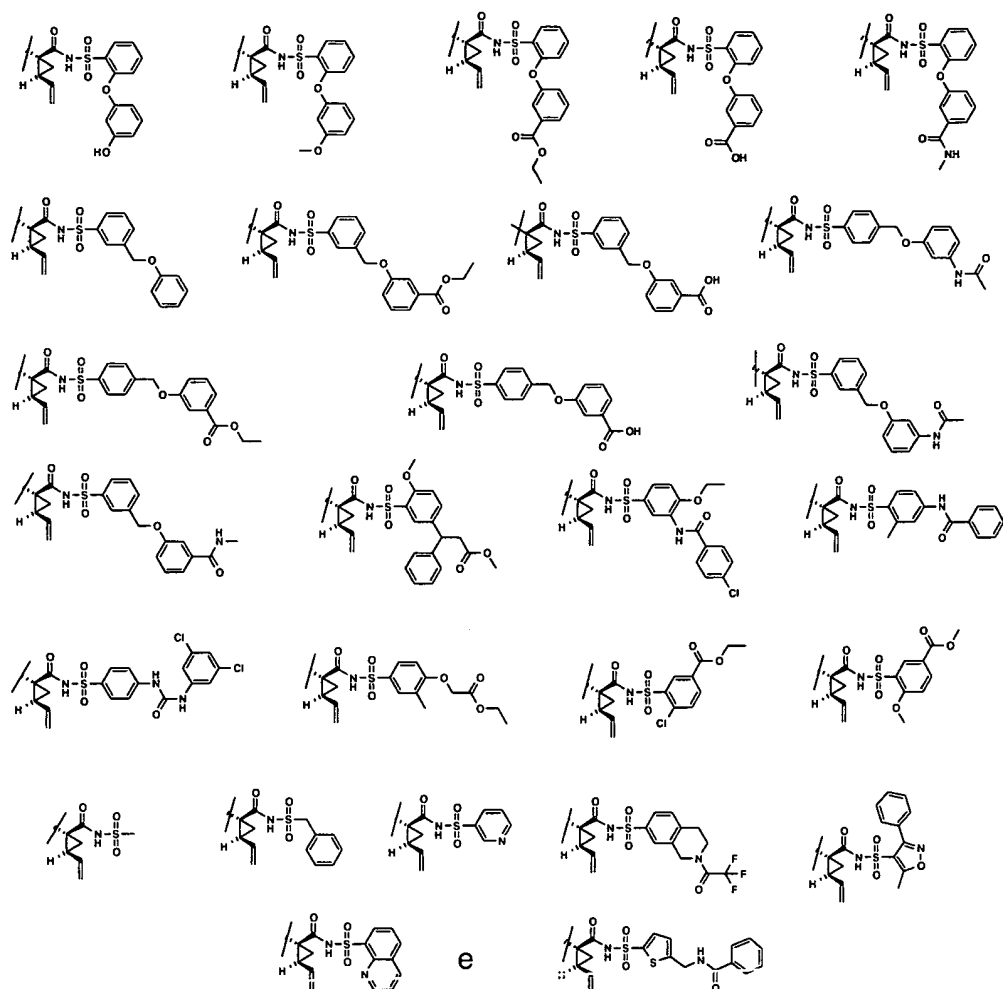
Em uma modalidade da fórmula XIV, R²⁵ é fenila, opcionalmente substituído por cloro.

- Em uma outra modalidade da invenção, W, R¹ e R² formam um substituinte das seguintes fórmulas:



- onde R³³ é selecionado do grupo que consiste em H, fenila, metila, CF₃, tBu, NO₂, Cl, CN, NH₂, OH, NHCH₃, OCH₃, NHPH, OPh, NHCOCH₃, NHCOPh, OCH₂Ph, COCH₃, CO₂Et, CO₂CH₃, CONHPh e CONHCH₃, ou R³³ pode ser fundido com o anel fenila para formar um anel naftila.
- Em ainda uma outra modalidade da invenção, W, R¹ e R² formam substituintes selecionados do grupo que consiste em





Em uma outra modalidade da invenção, qualquer dos grupos heterociclo são independentemente selecionados do grupo que consiste em acridinila, carbazolila, cinolinila, quinoxalinila, pirrazolila, indolila, benzotriazolila, furanila, tienila, benzotienila, benzofuranila, quinolinila, isoquinolinila, oxazolila, isoxazolila, indolila, pirazinila, piridazinila, piridinila, pirimidinila, pirrolila, tetrahydroquinolina, benzoimidazolila, benzofuranila, benzofurazani-

5 la, benzopirazolila, benzotriazolila, benzotiofenila, benzoxazolila, carbazolila, carbolinila, cinolinila, furanila, imidazolila, indolinila, indolila, indolazinila, indazolila, isobenzofuranila, isoindolila, isoquinolila, isotiazolila, isoxazolila,

10 naftipiridinila, oxadiazolila, oxazolila, oxazoline, isoxazoline, oxetanila, piranila, pirazinila, pirazolila, piridazinila, piridopiridinila, piridazinila, piridila, pirimidila, pirrolila, quinazolinila, quinolila, quinoxalinila, tetrahidropiranila, tetrazolila, tetrazolopiridila, tiadiazolila, tiazolila, tienila, triazolila, azetidinila, 1,4-dioxanila, hexahidroazepinila, piperazinila, piperidinila, piridin-2-onila, pirrolidinila,

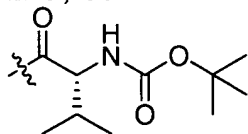
15 la, morfolinila, tiomorfolinila, dihidrobenzoimidazolila, dihidrobenzofuranila,

dihidrobenzotiofenila, dihidrobenzoxazolila, dihidrofuranila, dihidroimidazolila, dihidroindolila, dihidroisooxazolila, dihidroisotiazolila, dihidrooxadiazolila, dihidrooxazolila, dihidropirazinila, dihidropirazolila, dihidropiridinila, dihidropirimidinila, dihidropirrolila, dihidroquinolinila, dihidrotetrazolila, dihidrotiadiazolila, dihidrotiazolila, dihidrotienila, dihidrotriazolila, dihidroazetidínila, metileno-dioxibenzoíla, tetrahidrofuranila, e tetrahidrotienila, e N-óxidos dos mesmos, cada um deles podem ser ainda independentemente substituído uma ou mais vezes por um átomo de halogênio, C₁₋₄-alquila, C₁₋₄-alquila substituída por um ou mais átomos de halogênio, ou C₃₋₆-cicloalquila.

Em uma outra modalidade da invenção, W é C(O)-C(O)-N(H)-ciclopropila.

Em ainda uma outra modalidade da invenção, V é selecionado do grupo que consiste em C(O)R²⁴, C(O)N(H)R²⁴ e C(O)OR²⁴, onde cada R²⁴ é independentemente selecionado de hidrogênio ou halogênio ou do grupo que consiste em C₁₋₄-alquila, amino, mono- e di-C₁₋₄alquilamino, C₁₋₄alcóxi, C₃₋₆-cicloalquilC₀₋₄alquila, C₃₋₆-cicloalquilC₀₋₄alcóxi, arila, aralquila e heterocicloC₀₋₄alquila, onde cada R²⁴ resíduo é ainda substituído por 0 a 5 grupos selecionados de halogênio, hidróxi, oxo, amino, C₁₋₄-alquila, amino, mono- e di-C₁₋₄alquilamino, C₁₋₄alcóxi, C₃₋₆cicloalquila, arila, e heterociclo.

Em ainda uma outra modalidade da invenção, V é selecionado do grupo que consiste em benzila, benzila substituída, naftila, C₁₋₄-alquila, e



Em uma outra modalidade da invenção, qualquer dos grupos C₃₋₆-cicloalquila pode ser independentemente substituído uma ou mais vezes com um átomo de halogênio, arila, trihalometila, ou C₁₋₄-alquila.

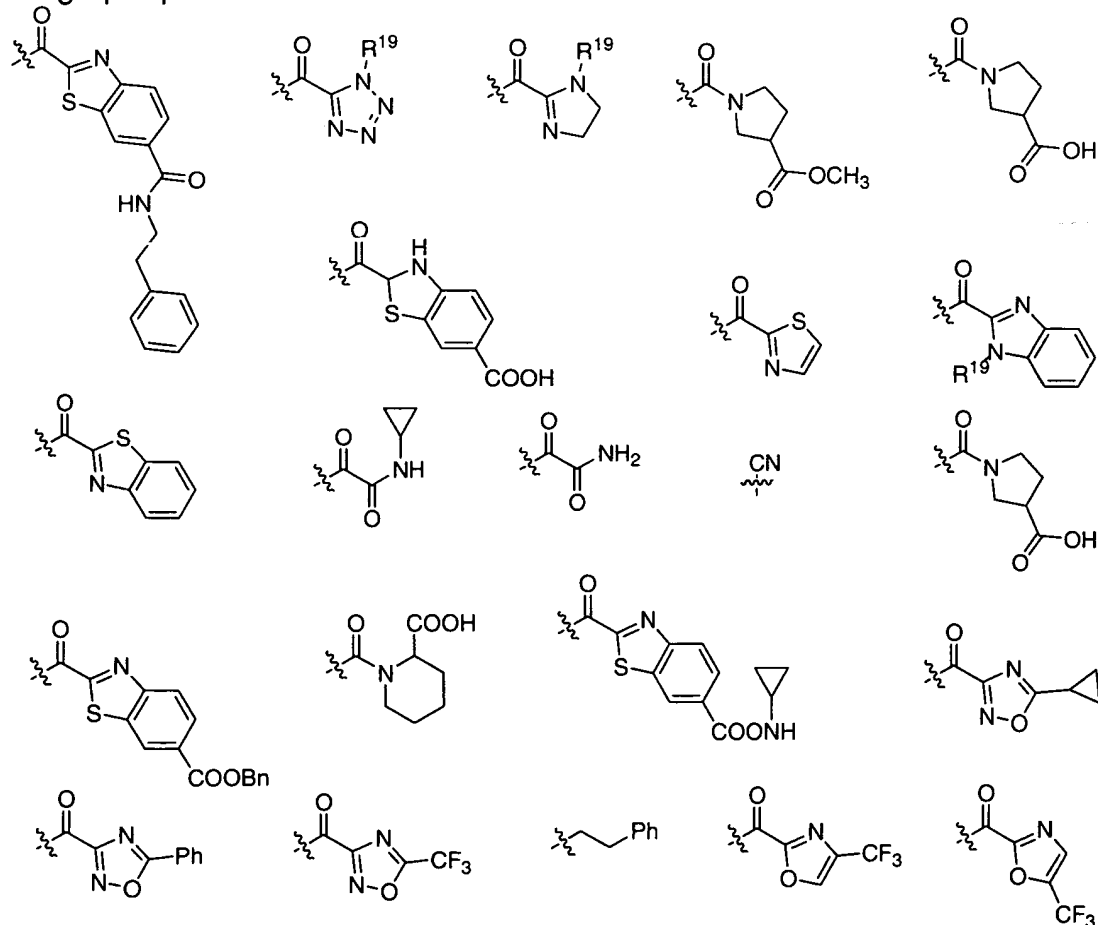
Em ainda uma outra modalidade da invenção, R⁵ é selecionado do grupo que consiste em piperidina, fenila, -O-piridinila e CH₂-piridinila, onde os grupos fenila e piridinila podem ser independentemente substituídos uma ou mais vezes com um átomo de halogênio ou C₁₋₄-alquila. Em uma outra modalidade, R⁵ é 5-cloro-piridin-2-ila ou 5-cloro-piridin-2-ilóxi.

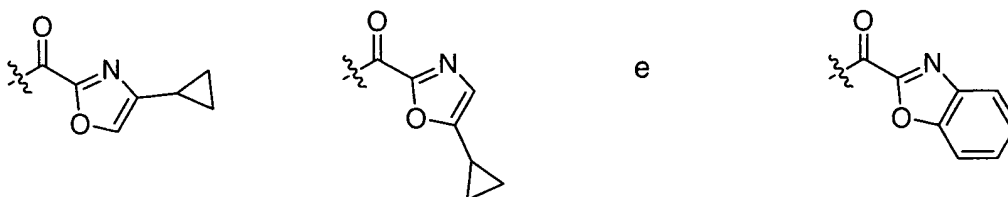
Em uma outra modalidade da invenção, W é selecionado do

grupo que consiste em $C(O)-C(O)N(R^{23})_2$, onde R^{23} é independentemente selecionado de hidrogênio ou do grupo que consiste em C_{1-4} -alquila, $(CH_2)_{0-4}$ - C_{3-6} -cicloalquila, arila e heterociclo, cada um deles podendo ser independentemente substituído uma ou mais vezes com um átomo de halogênio ou C_{1-4} -alquila.

Em ainda uma outra modalidade da invenção, W é selecionado do grupo que consiste em $C(O)-C(O)NH_2$, $C(O)-C(O)N(H)$ -ciclopropila, $C(O)$ -benzotiazol, $C(O)$ -benzoimidazol, $C(O)$ -oxazol, $C(O)$ -imidazol, e $C(O)$ -oxadiazol, onde os grupos benzotiazol, benzoimidazol, oxazol e oxadiazol podem ser independentemente substituídos uma ou mais vezes com um átomo de halogênio, arila, trihalometila, $(CH_2)_{0-4}$ - C_{3-6} -cicloalquila ou C_{1-4} -alquila.

Em ainda uma outra modalidade da invenção, W é selecionado do grupo que consiste em





onde R^{19} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, um átomo de halogênio, arila, trihalometila, e C_{1-4} -alquila.

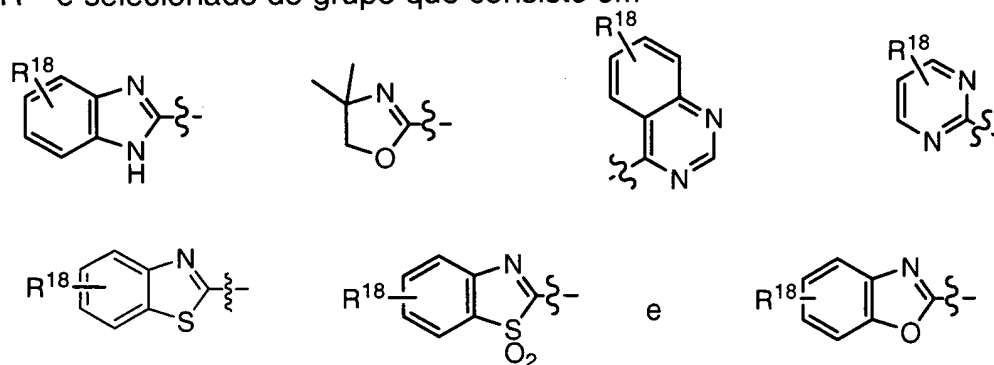
Em uma outra modalidade da invenção, R^2 é selecionado do grupo que consiste em propila, CH_2 -ciclobutila e $(CH_2)_2$ -ciclobutila. Em uma

5 outra modalidade da invenção, R^{11} é H e R^{12} é C_{3-6} -cicloalquila. Em uma outra modalidade, R^{12} é ciclohexila.

Em uma outra modalidade da invenção, V é selecionado do grupo que consiste em $C(O)-N(H)-t$ -butila. Em ainda uma outra modalidade da

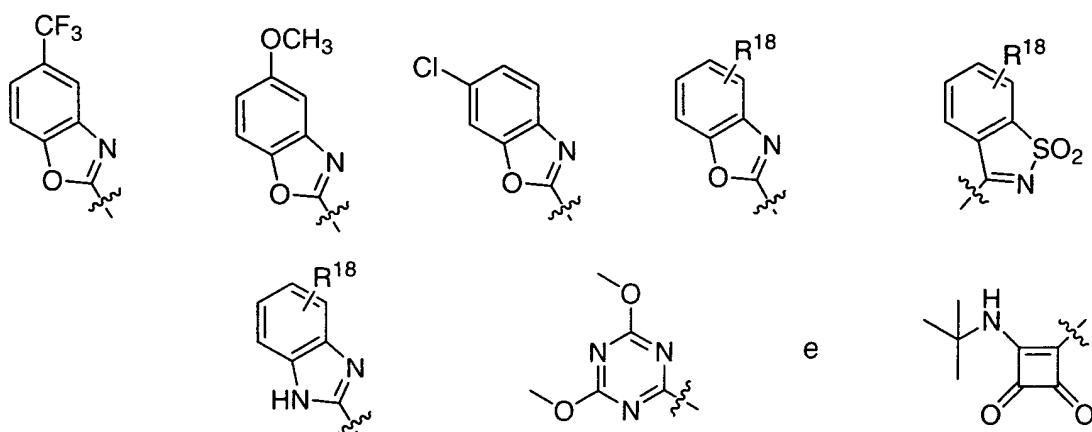
10- invenção, V é $C(O)-R^{20}$, onde R^{20} é selecionado do grupo que consiste em C_{3-6} -cicloalquila, fenila, pirazina, benzooxazol, 4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol, benzoimidazol, pirimidina, benzotiazol 1,1-dióxido e quinazolina, cada um deles podendo ser ainda independentemente substituído por um átomo de halogênio, CF_3 , C_{1-4} -alquila ou C_{3-6} -cicloalquila.

Em ainda uma outra modalidade da invenção, V é $C(O)-R^{20}$, onde 15 de R^{20} é selecionado do grupo que consiste em



onde R^{18} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, um átomo de halogênio, arila, trihalometila, e C_{1-4} -alquila.

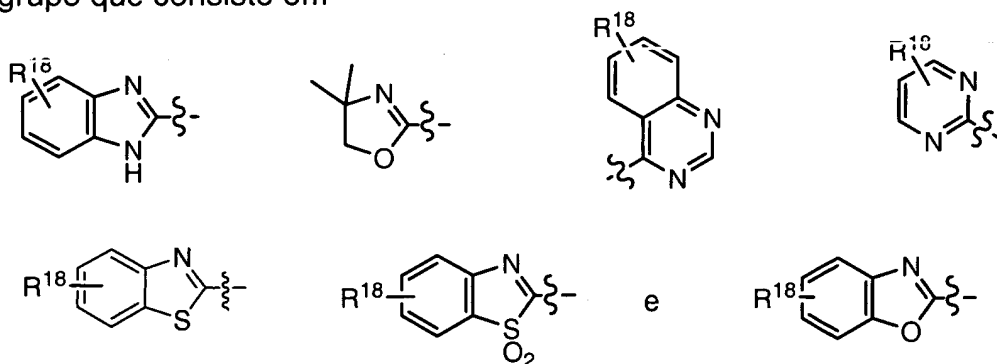
Em uma outra modalidade da invenção, V é $C(O)-R^{20}$, onde R^{20} é selecionado do grupo que consiste em



onde R^{18} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, um átomo de halogênio, arila, trihalometila, e C_{1-4} -alquila.

Em uma outra modalidade da invenção, V é selecionado do grupo que consiste em C_{3-6} -cicloalquila, fenila, pirazina, benzooxazol, 4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol, benzoimidazol, pirimidina, benzotiazol 1,1-dioxide e quinazolina, cada um deles podendo ser ainda independentemente substituído por um átomo de halogênio, CF_3 , C_{1-4} -alquila ou C_{3-6} -cicloalquila.

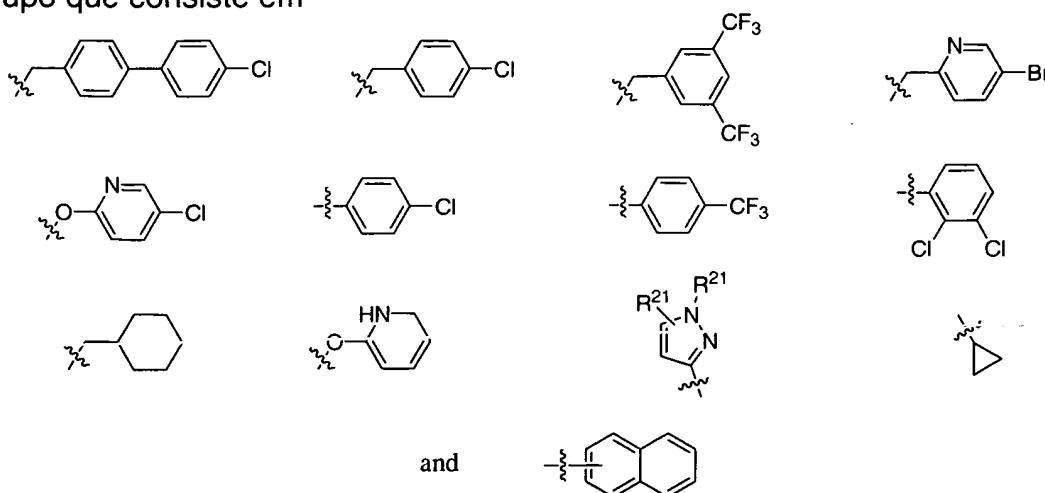
Em ainda uma outra modalidade da invenção, V é selecionado do grupo que consiste em



10 onde R^{18} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, um átomo de halogênio, arila, trihalometila, e C_{1-4} -alquila.

Em uma outra modalidade da invenção, V é selecionado do grupo que consiste em

Em uma outra modalidade da invenção, R^5 é selecionado do grupo que consiste em



Em uma outra modalidade da invenção, W é C(O)-C(O)-amino. Em uma outra modalidade, R¹⁷ e R¹⁶ juntos formam um anel da fórmula III, onde n e g são cada um, independentemente, 0 ou 1. Em uma outra modalidade da invenção, R¹³ é H e V é selecionado do grupo que consiste em C=N(H)NH₂, C=N(CN)NH₂ e C(O)NH₂.

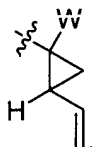
Em ainda uma outra modalidade da invenção, W é $C(O)N(H)S(O)_2R^{24}$, onde R^{24} é selecionado de hidrogênio ou do grupo que consiste em C_{1-4} -alquila, $(CH_2)_{0-4}$ - C_{3-6} -cicloalquila, arila substituída ou não-substituída e heterociclo substituído ou não-substituído, cada um deles podendo ser independentemente substituído uma ou mais vezes com um átomo

mo de halogênio ou C₁₋₄-alquila.

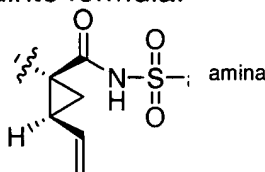
Em uma outra modalidade da invenção, W é COOH, R¹ é H, e R² é selecionado do grupo que consiste em propila, 2,2-difluoroetila e CH₂-ciclobutila, ou R¹ e R² juntos formam um grupo ciclopropila que pode ser ainda substituído por um grupo vinila.

Em uma outra modalidade da invenção, R⁵, R⁴ e R^{4a} são cada um, independentemente, selecionados do grupo que consiste em H, C₁₋₄ alcóxi, arilóxi, heterociclil-óxi, aralquilóxi, C(O)N(R²⁴)₂, -N(R²⁴)C(O)R²⁴, C₁₋₄ alquila, arila e aralquila, onde R²⁴ é independentemente selecionado de hidrogênio ou halogênio ou from do grupo que consiste em C₁₋₄-alquila, amino, mono- e di-C₁₋₄alquilamino, C₁₋₄alcóxi, C₃₋₆-cicloalquilC₀₋₄alquila, C₃₋₆-cicloalquilC₀₋₄alcóxi, arila, aralquila e heterocicloC₀₋₄alquila, cada um deles sendo ainda substituído por 0 a grupos independentemente selecionados de halogênio, hidróxi, oxo, C₁₋₄-alquila, amino, mono- e di-C₁₋₄alquilamino, C₁₋₄ alcóxi, C₃₋₆ cicloalquila, arila, e heterociclo.

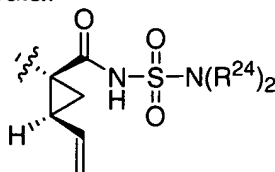
Em uma outra modalidade da invenção, R¹ e R² formam um substituinte da seguinte fórmula:



Em ainda uma outra modalidade da invenção, W, R¹ e R² formam um substituinte da seguinte fórmula:



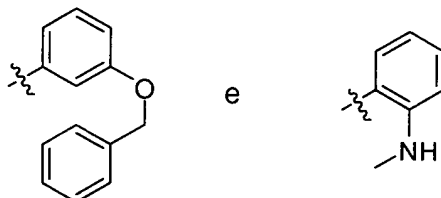
Em uma outra modalidade da invenção, W, R¹ e R² formam um substituinte da seguinte fórmula:



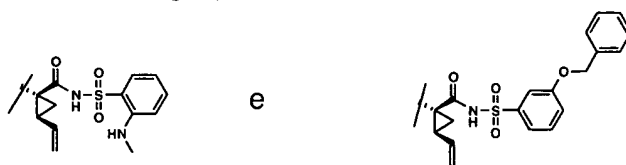
onde cada R²⁴ é independentemente selecionado do grupo que consiste em H, C₁₋₄-alquila substituída ou não-substituída, (CH₂)₀₋₄-C₃₋₆-cicloalquila subs-

tituída ou não-substituída, arila substituída ou não-substituída e heterociclo substituído ou não-substituído.

Em ainda uma outra modalidade da invenção, R^{24} é selecionado do grupo que consiste em



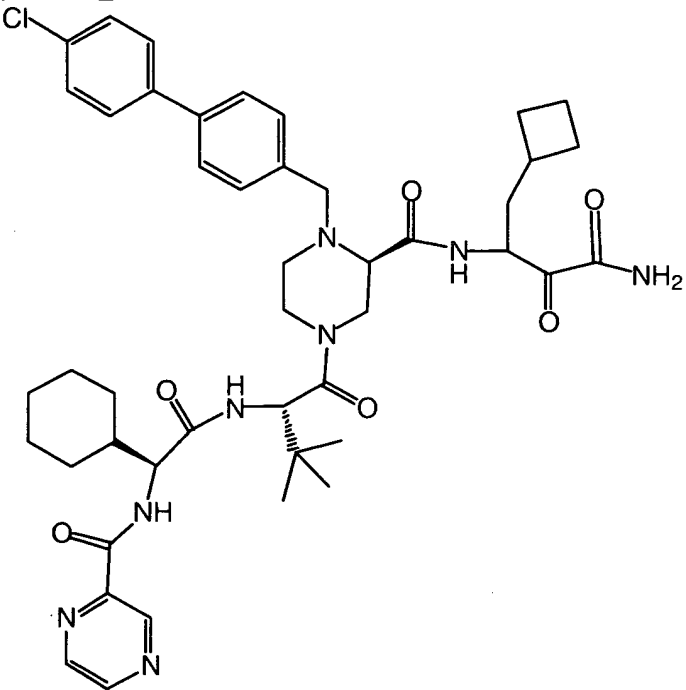
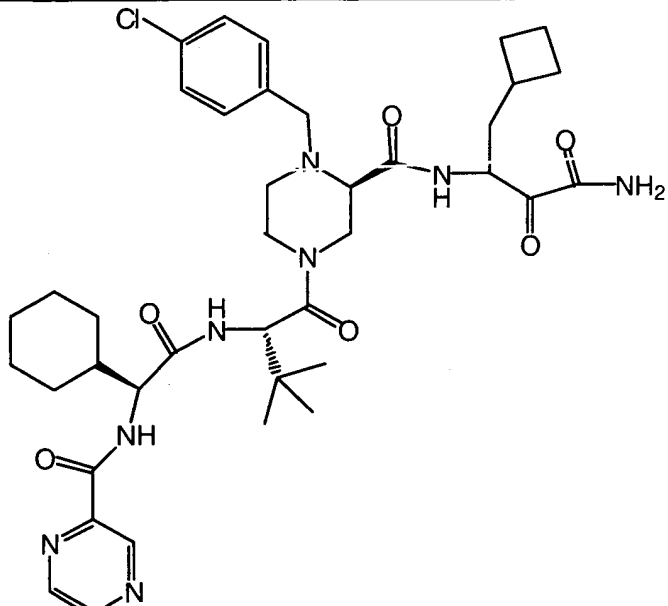
- 5 Em uma outra modalidade da invenção, W, R^1 e R^2 formam um substituinte selecionado do grupo que consiste em:

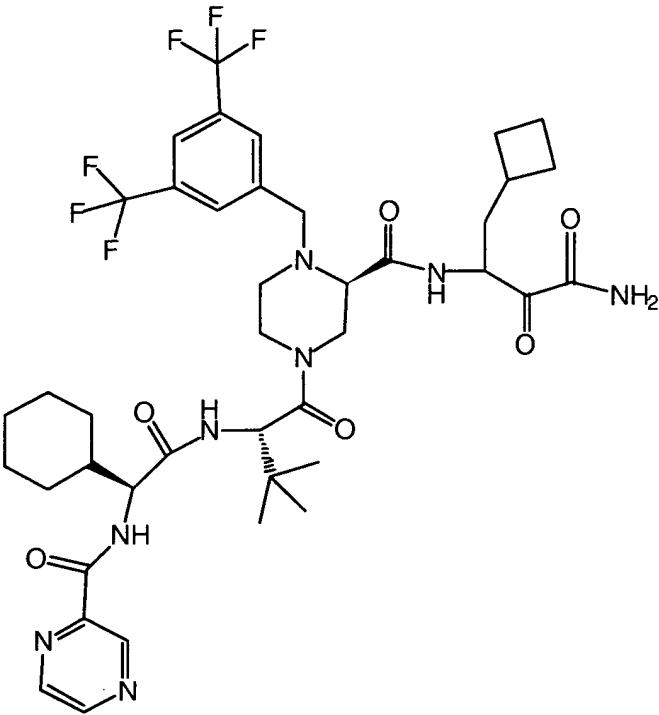
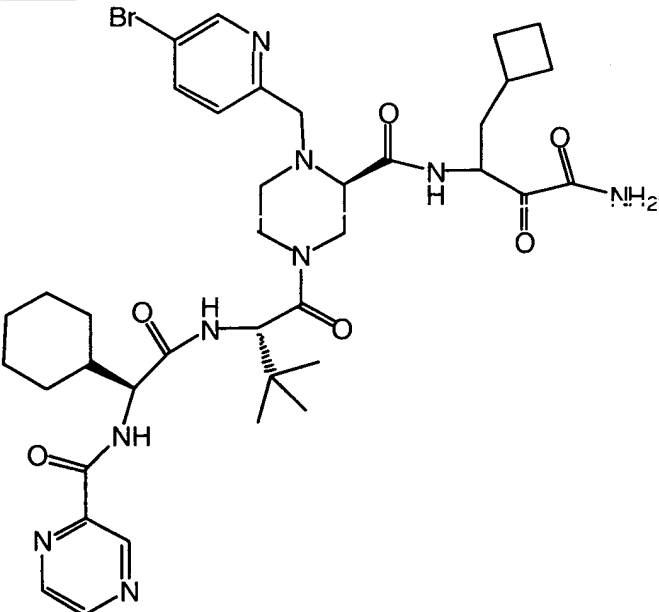


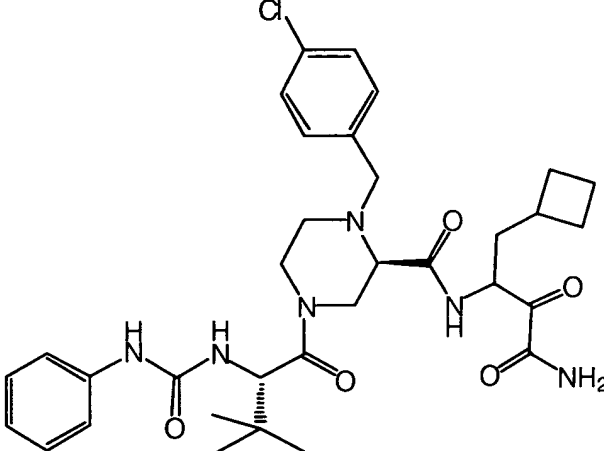
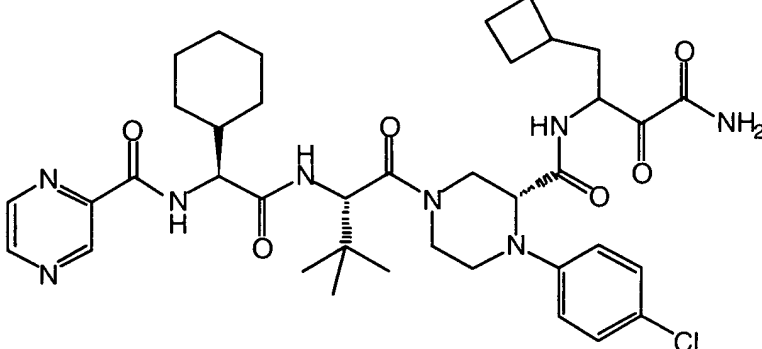
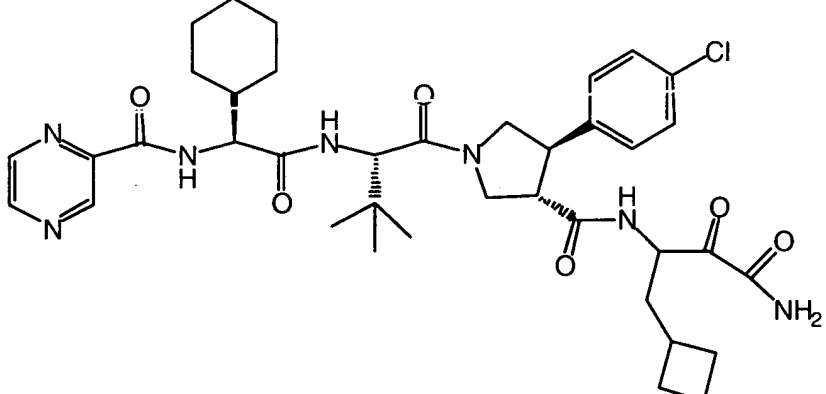
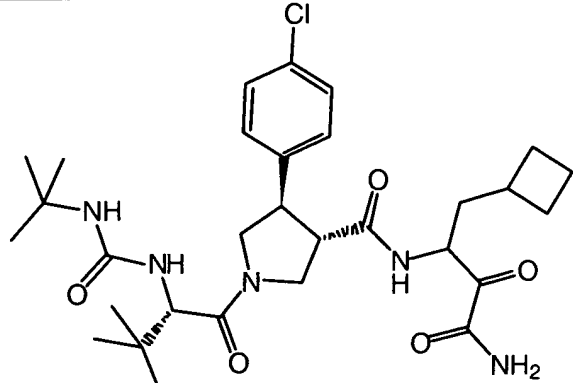
- 10 Em ainda uma outra modalidade da invenção, V é selecionado do grupo que consiste em acila, SO_2-R^{24} , $C(O)N(R^{24})_2$, $C(O)O(R^{24})_2$, e $N(H)R^{24}$, onde cada R^{24} é independentemente selecionado de hidrogênio ou do grupo que consiste em C_{1-4} -alquila, C_{3-6} -cicloalquil C_{0-4} alquila, amino, mono- and di C_{1-4} alquilamino, arila, aralquila, arilóxi, e heterociclo C_{0-4} alquila, cada um deles sendo substituído por 0-5 grupos independentemente selecionados de halogênio, hidróxi, oxo, amino, C_{1-4} -alquila, mono- e di- C_{1-4} alquilamino, C_{1-4} alcóxi, C_{3-6} cicloalquila, arila, e heterociclo.

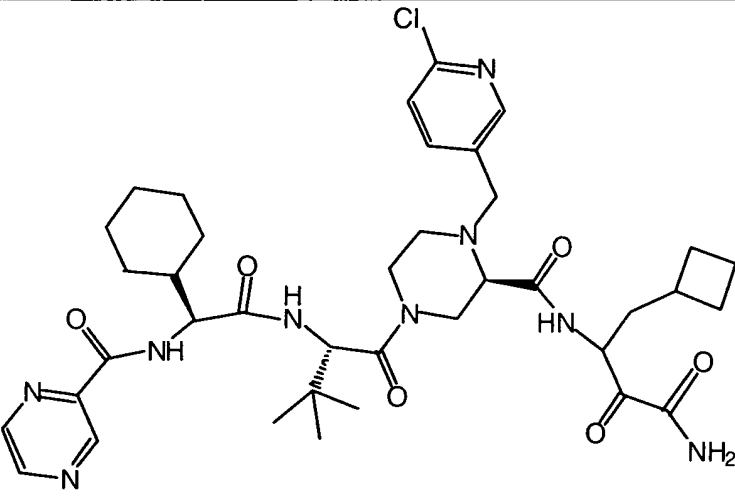
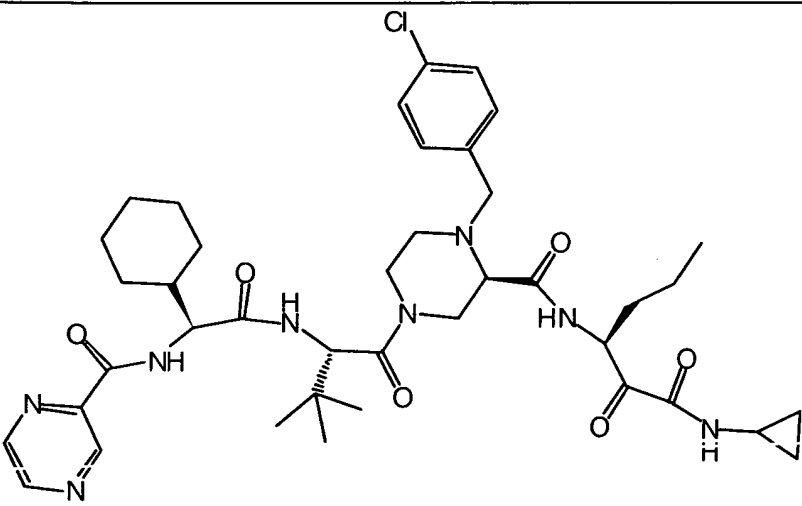
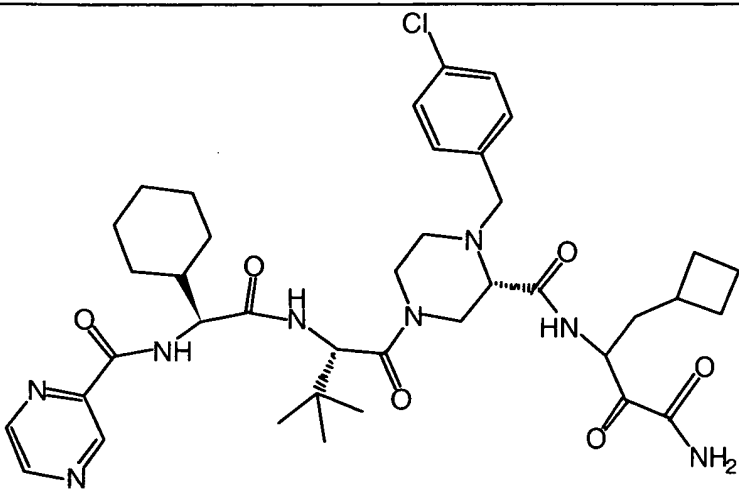
- 15 As modalidades preferidos dos compostos da invenção (incluindo sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, assim como enantiômeros, estereoisômeros, rotâmeros, tautômeros, diastereômeros, ou racematos dos mesmos) estão mostradas abaixo na Tabela A e na Tabela B, e também são considerados "compostos da invenção".

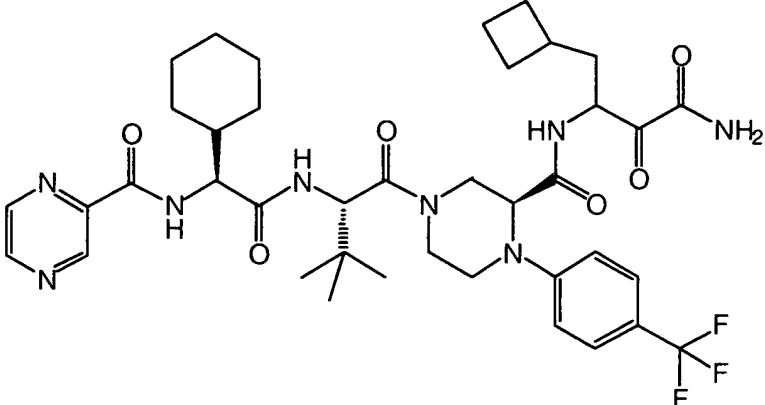
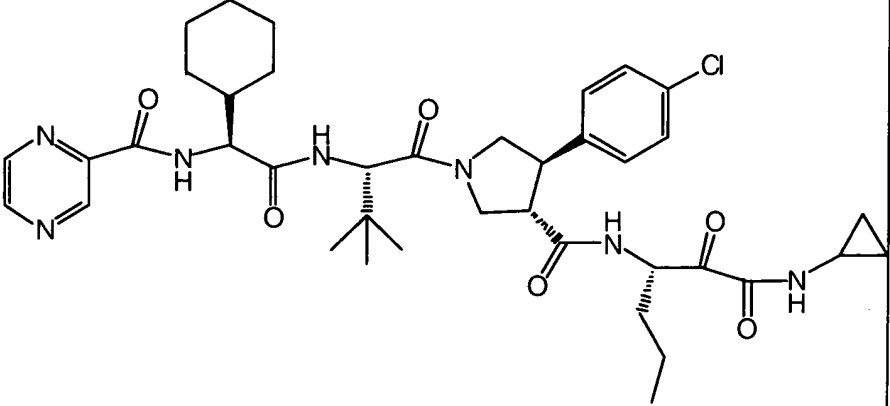
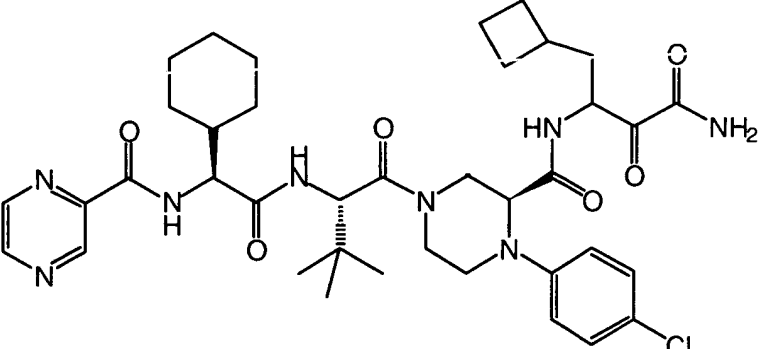
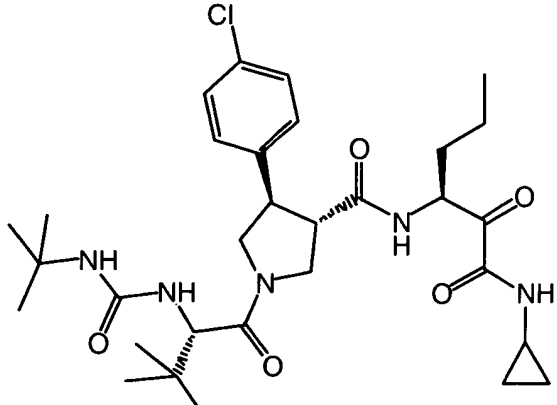
TABELA A

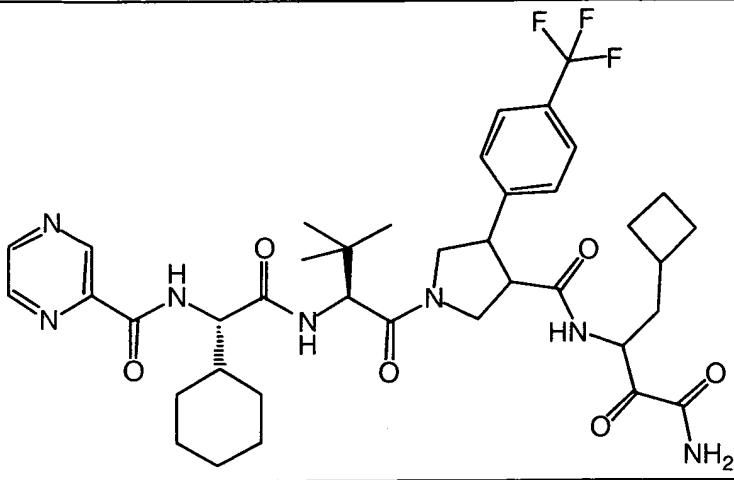
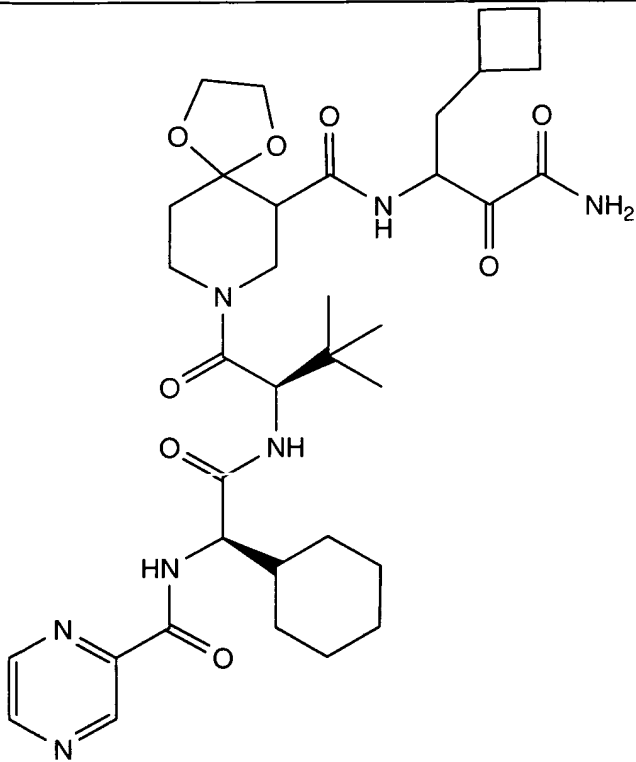
Estrutura	Composto N°
 Chemical structure of compound A-1. It features a central piperazine ring. One nitrogen of the piperazine is substituted with a 4-chlorobenzyl group. The other nitrogen is substituted with a carbonyl group, which is part of a side chain containing a cyclobutylmethyl group, a carbonyl, and a primary amide group (NH₂). The piperazine ring is also substituted with a carbonyl group, which is part of a side chain containing a cyclohexylmethyl group, a carbonyl, and a pyrimidin-2-ylmethyl group.	A-1
 Chemical structure of compound A-2. It is identical to compound A-1, featuring a central piperazine ring with a 4-chlorobenzyl group, a carbonyl group linked to a cyclobutylmethyl group and a primary amide, and another carbonyl group linked to a cyclohexylmethyl group and a pyrimidin-2-ylmethyl group.	A-2

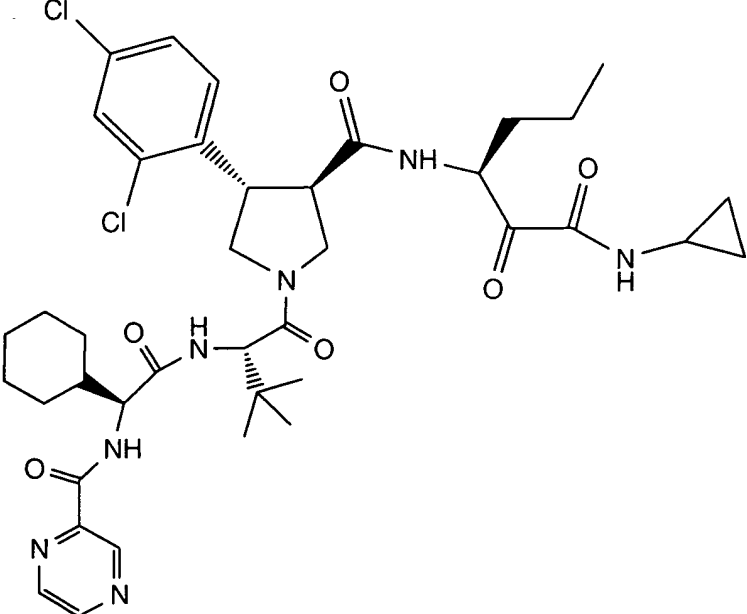
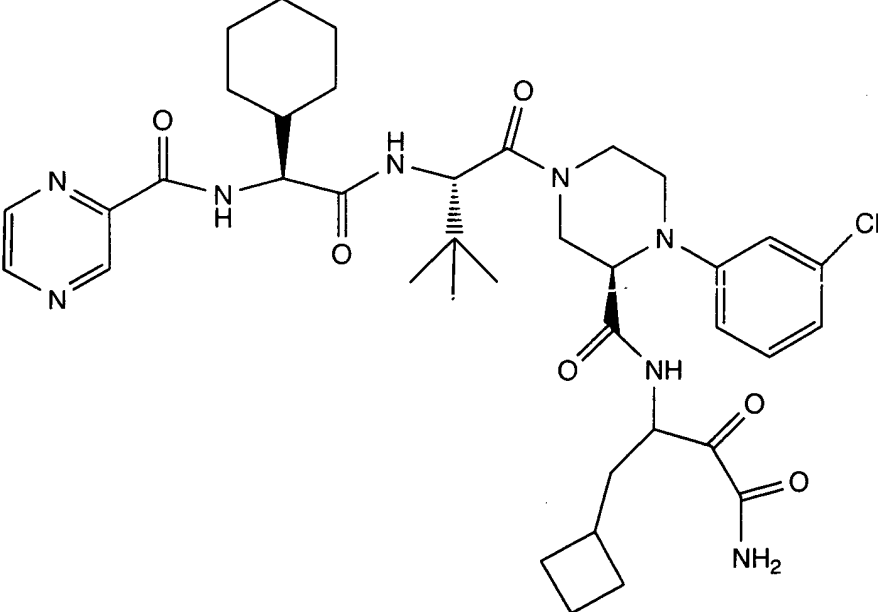
Estrutura	Composto N°
 Chemical structure of compound A-3. It features a central piperazine ring. One nitrogen of the piperazine is substituted with a 4,4,4-trifluorophenylmethyl group. The other nitrogen is substituted with a 1-((S)-1-((cyclohexylmethyl)amino)-2-oxo-2-(pyrimidin-2-yl)ethyl)amino-3-oxo-1-((cyclobutylmethyl)amino)propan-1-yl group.	A-3
 Chemical structure of compound A-4. It features a central piperazine ring. One nitrogen of the piperazine is substituted with a 4-bromophenylmethyl group. The other nitrogen is substituted with a 1-((S)-1-((cyclohexylmethyl)amino)-2-oxo-2-(pyrimidin-2-yl)ethyl)amino-3-oxo-1-((cyclobutylmethyl)amino)propan-1-yl group.	A-4

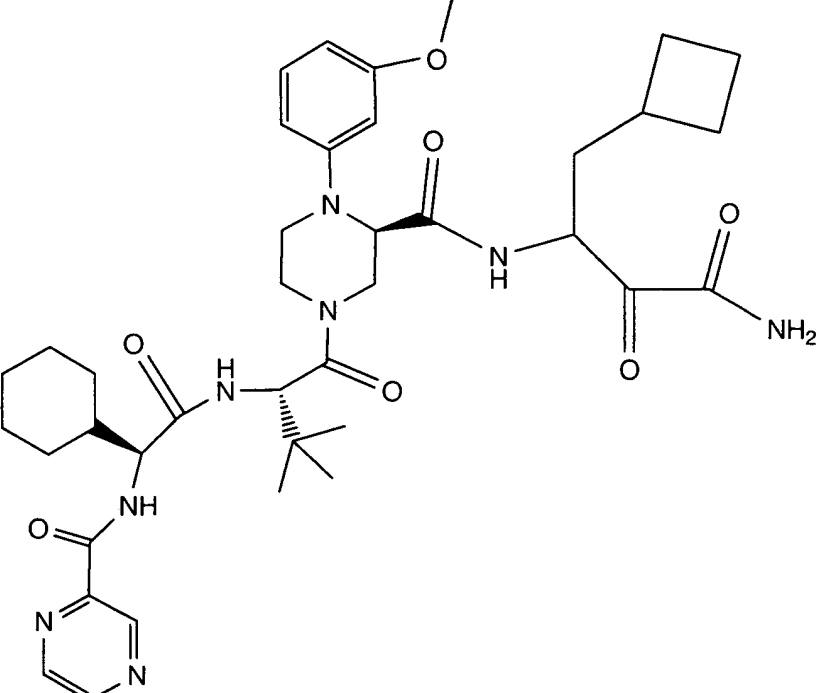
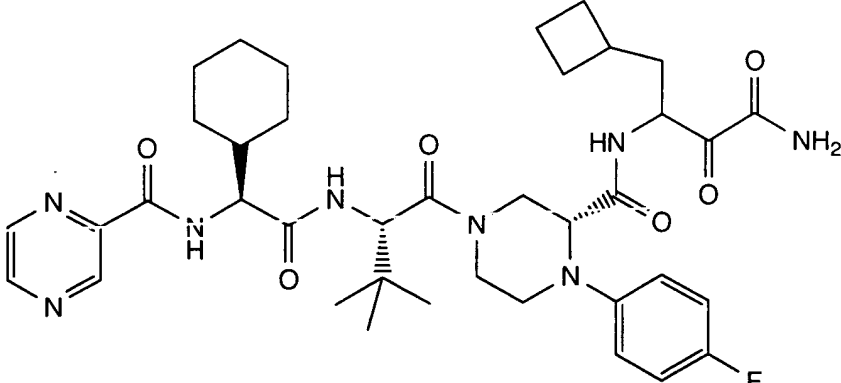
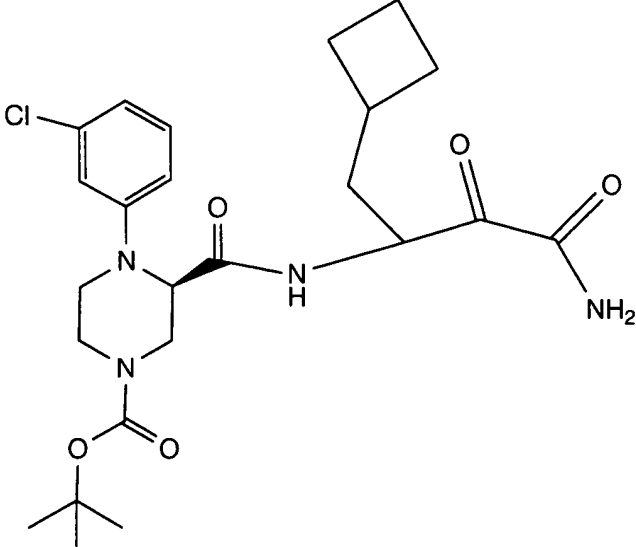
Estrutura	Composto N°
	A-5
	A-6
	A-7
	A-8

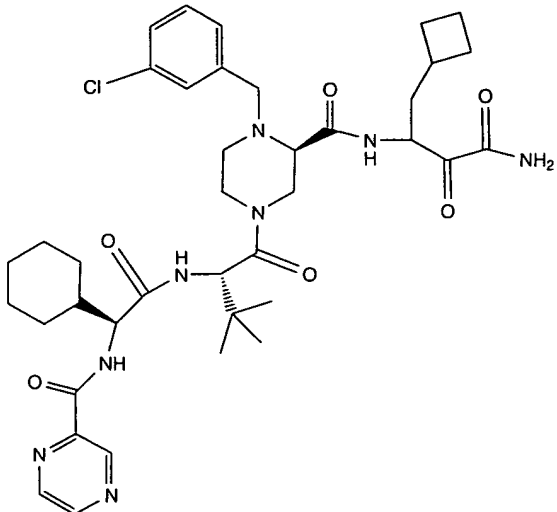
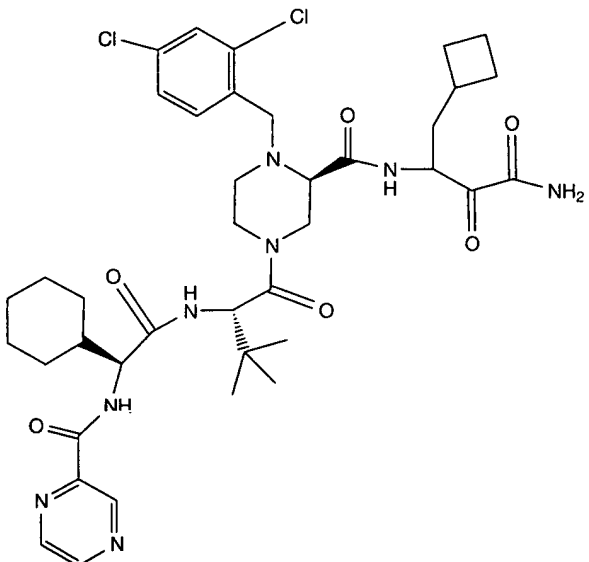
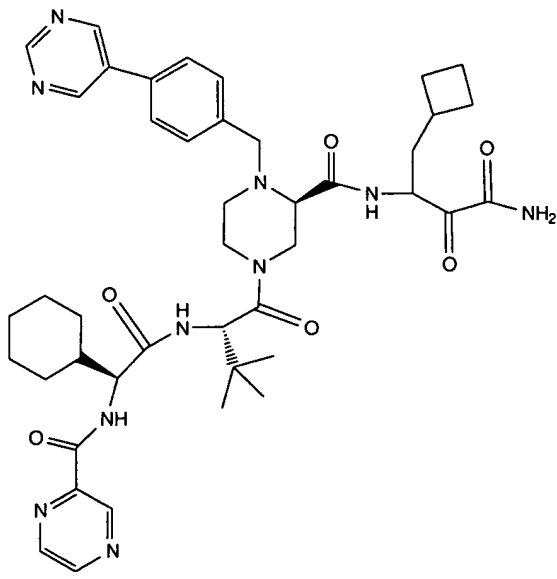
Estrutura	Composto N°
 Chemical structure of compound A-9: A complex molecule featuring a central piperazine ring. The left nitrogen of the piperazine is connected via a methylene group to a 4-chlorophenyl ring. The right nitrogen is connected via a methylene group to a chiral center (dashed bond) which is part of an amide linkage to a cyclobutylmethyl group. This cyclobutylmethyl group is further connected to a chiral center (wedged bond) which is part of an amide linkage to a 2-aminopropanamide group. The central piperazine ring is also connected to a chiral center (wedged bond) which is part of an amide linkage to a tert-butyl group. This tert-butyl group is further connected to a chiral center (wedged bond) which is part of an amide linkage to a cyclohexylmethyl group. This cyclohexylmethyl group is further connected to a chiral center (wedged bond) which is part of an amide linkage to a pyrimidin-2-ylmethyl group.	A-9
 Chemical structure of compound A-10: A complex molecule featuring a central piperazine ring. The left nitrogen of the piperazine is connected via a methylene group to a 4-chlorophenyl ring. The right nitrogen is connected via a methylene group to a chiral center (dashed bond) which is part of an amide linkage to a propyl group. This propyl group is further connected to a chiral center (wedged bond) which is part of an amide linkage to a cyclopropylmethyl group. The central piperazine ring is also connected to a chiral center (wedged bond) which is part of an amide linkage to a tert-butyl group. This tert-butyl group is further connected to a chiral center (wedged bond) which is part of an amide linkage to a cyclohexylmethyl group. This cyclohexylmethyl group is further connected to a chiral center (wedged bond) which is part of an amide linkage to a pyrimidin-2-ylmethyl group.	A-10
 Chemical structure of compound A-11: A complex molecule featuring a central piperazine ring. The left nitrogen of the piperazine is connected via a methylene group to a 4-chlorophenyl ring. The right nitrogen is connected via a methylene group to a chiral center (dashed bond) which is part of an amide linkage to a cyclobutylmethyl group. This cyclobutylmethyl group is further connected to a chiral center (wedged bond) which is part of an amide linkage to a 2-aminopropanamide group. The central piperazine ring is also connected to a chiral center (wedged bond) which is part of an amide linkage to a tert-butyl group. This tert-butyl group is further connected to a chiral center (wedged bond) which is part of an amide linkage to a cyclohexylmethyl group. This cyclohexylmethyl group is further connected to a chiral center (wedged bond) which is part of an amide linkage to a pyrimidin-2-ylmethyl group.	A-11

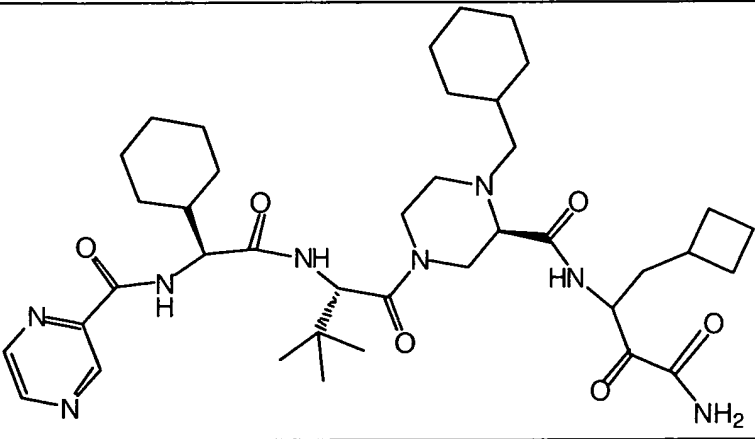
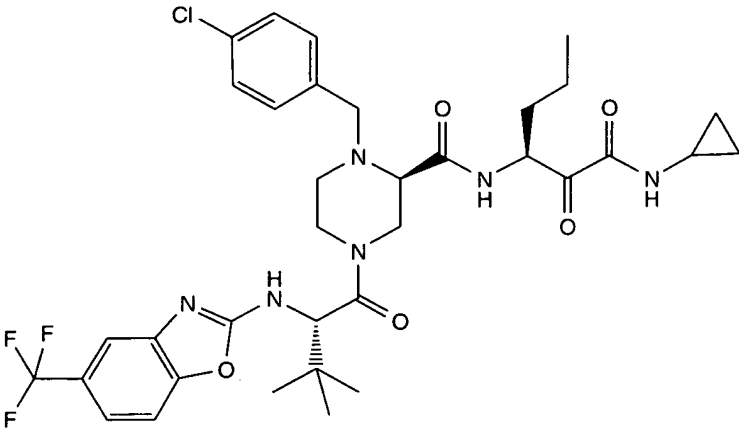
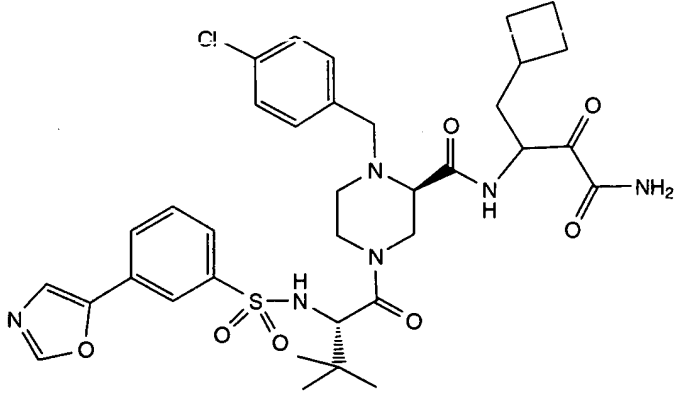
Estrutura	Composto N°
 Chemical structure of compound A-12: A complex molecule featuring a pyrimidine ring connected via an amide bond to a cyclohexyl group. This is linked to a chiral center with a tert-butyl group, which is further connected to a piperazine ring. The piperazine ring is substituted with a 4-(trifluoromethyl)phenyl group and a side chain containing a cyclobutyl group and a primary amide.	A-12
 Chemical structure of compound A-13: A complex molecule featuring a pyrimidine ring connected via an amide bond to a cyclohexyl group. This is linked to a chiral center with a tert-butyl group, which is further connected to a pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is substituted with a 4-chlorophenyl group and a side chain containing a propyl group and a cyclopropyl group.	A-13
 Chemical structure of compound A-14: A complex molecule featuring a pyrimidine ring connected via an amide bond to a cyclohexyl group. This is linked to a chiral center with a tert-butyl group, which is further connected to a piperazine ring. The piperazine ring is substituted with a 4-chlorophenyl group and a side chain containing a cyclobutyl group and a primary amide.	A-14
 Chemical structure of compound A-15: A complex molecule featuring a 4-chlorophenyl group connected to a pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is substituted with a tert-butyl group and a side chain containing a propyl group and a cyclopropyl group.	A-15

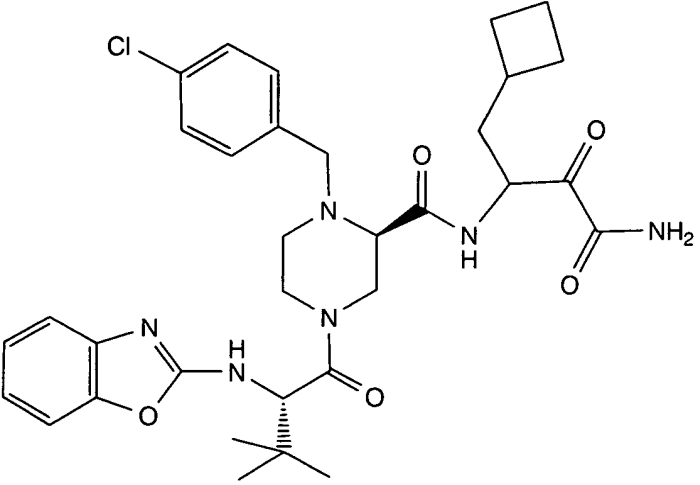
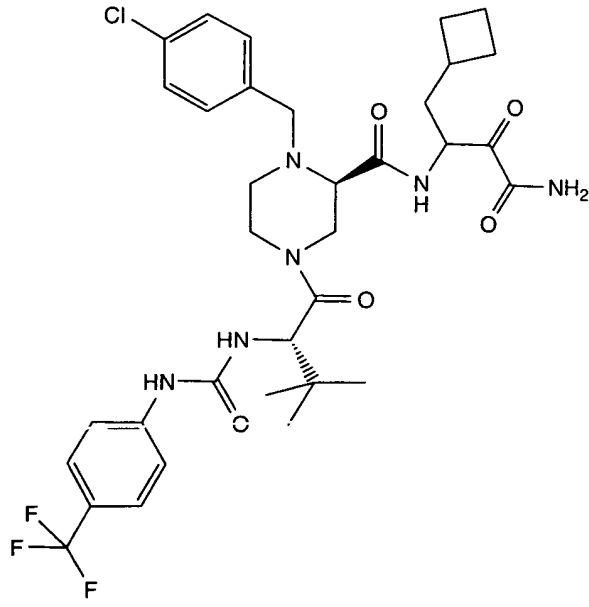
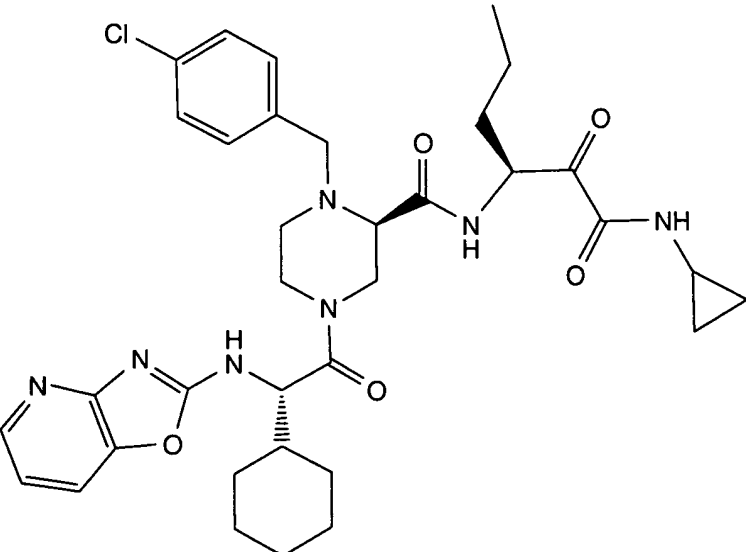
Estrutura	Composto N°
 Chemical structure of compound A-16: A complex molecule featuring a pyridine ring connected via an amide bond to a cyclohexane ring. This cyclohexane is further linked to a chiral center (marked with a wedge bond) which is part of a chain containing a tert-butyl group, a pyrrolidine ring, and a 4-(trifluoromethyl)phenyl group. The chain terminates in a cyclobutylmethyl group and a primary amide group (NH₂).	A-16
 Chemical structure of compound A-17: A complex molecule featuring a pyridine ring connected via an amide bond to a cyclohexane ring. This cyclohexane is further linked to a chiral center (marked with a wedge bond) which is part of a chain containing a tert-butyl group, a morpholine ring, and a 4-(trifluoromethyl)phenyl group. The chain terminates in a cyclobutylmethyl group and a primary amide group (NH₂).	A-17

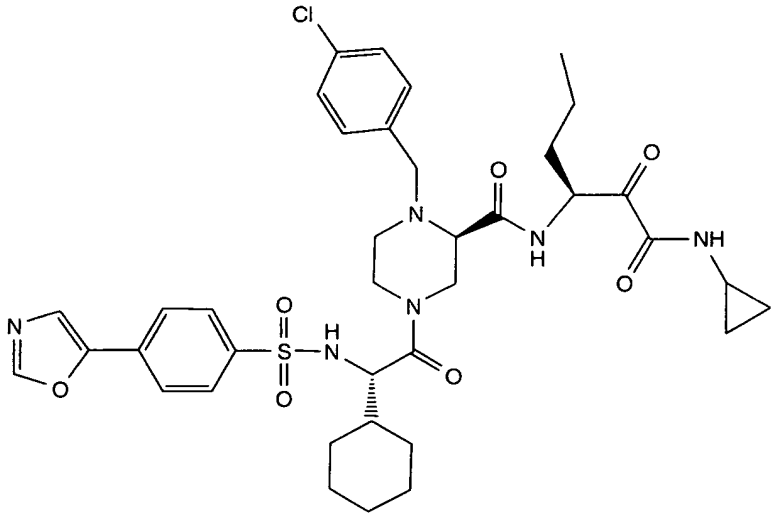
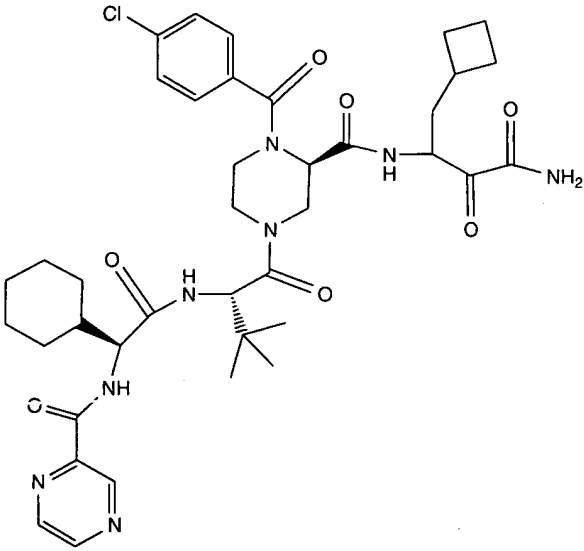
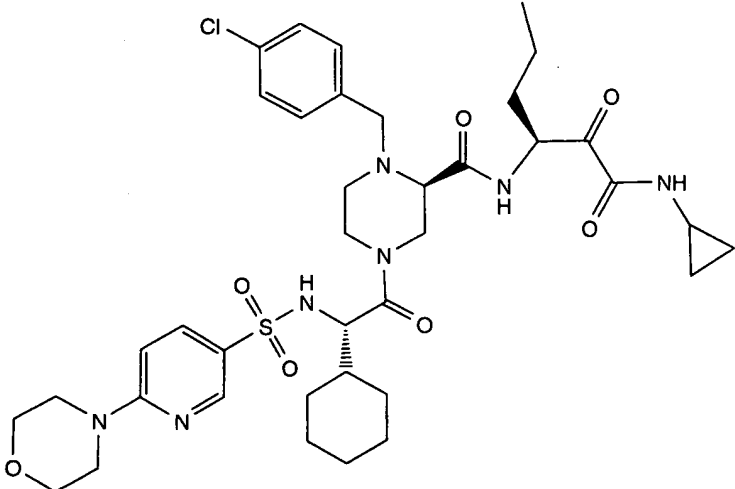
Estrutura	Composto N°
 Chemical structure of compound A-18: A complex molecule featuring a central pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is substituted with a 2,4-dichlorophenyl group (wedge bond), a 2-ethyl-3-((cyclopropylamino)carbonyl)acetyl group (dash bond), and a 1-((cyclohexylamino)carbonyl)-2-((2,6-pyridinediyl)amino)propan-1-yl group (wedge bond). The pyrrolidine nitrogen is also substituted with a 2-((2,6-pyridinediyl)amino)-2-methylpropanoyl group (wedge bond).	A-18
 Chemical structure of compound A-19: A complex molecule featuring a central piperazine ring. The piperazine ring is substituted with a 4-chlorophenyl group (wedge bond), a 2-((cyclohexylamino)carbonyl)-2-methylpropanoyl group (dash bond), and a 2-((cyclobutylamino)carbonyl)-2-aminopropanoyl group (wedge bond). The piperazine nitrogen is also substituted with a 2-((2,6-pyridinediyl)amino)-2-methylpropanoyl group (wedge bond).	A-19

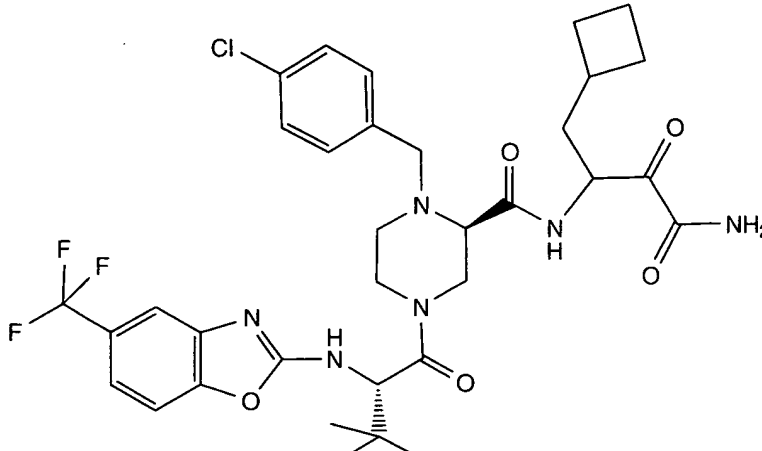
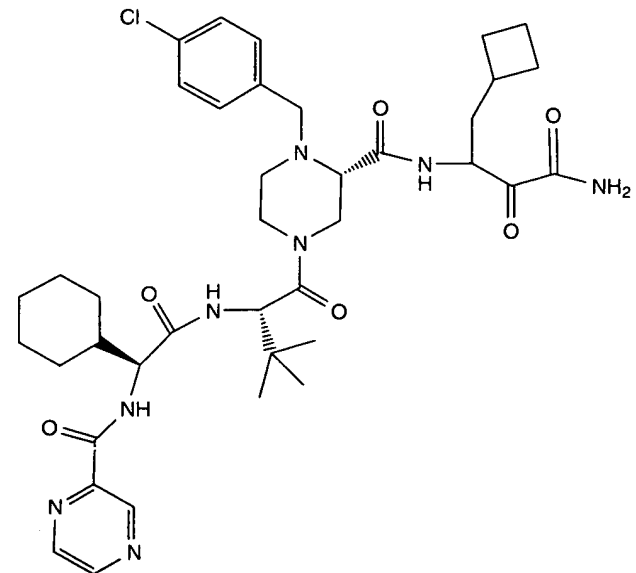
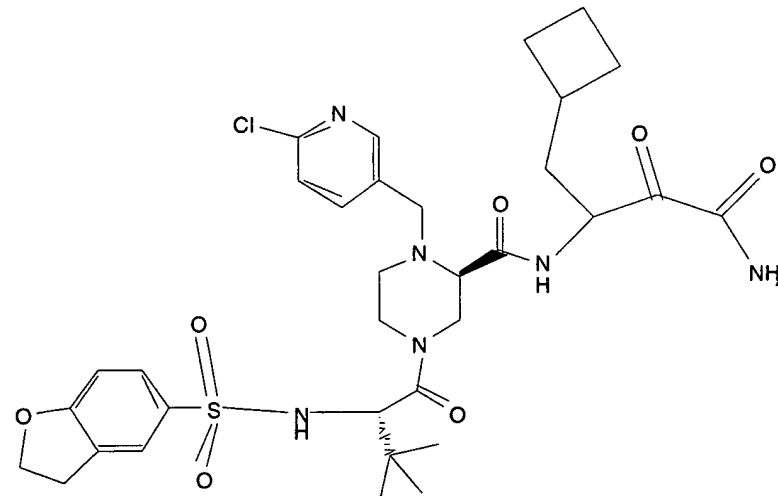
Estrutura	Composto N°
 Chemical structure of compound A-20: A piperazine ring substituted with a 4-methoxyphenyl group, a tert-butyl group, and a cyclohexyl group. It is also substituted with a 2-aminopropanoate group and a 2-aminopropanoate group.	A-20
 Chemical structure of compound A-21: A piperazine ring substituted with a 4-fluorophenyl group, a tert-butyl group, and a cyclohexyl group. It is also substituted with a 2-aminopropanoate group and a 2-aminopropanoate group.	A-21
 Chemical structure of compound A-22: A piperazine ring substituted with a 4-chlorophenyl group, a tert-butyl group, and a cyclohexyl group. It is also substituted with a 2-aminopropanoate group and a 2-aminopropanoate group.	A-22

Estrutura	Composto N°
 Chemical structure of compound A-23. It features a central piperazine ring. One nitrogen of the piperazine is substituted with a (4-chlorophenyl)methyl group. The other nitrogen is substituted with a 1-((4S)-4-((cyclohexylamino)carbonyl)-2-methylbutan-2-yl)pyrrolidine-2-carbonyl group. The piperazine ring is also substituted at the 2-position with a 1-((4S)-4-((cyclohexylamino)carbonyl)-2-methylbutan-2-yl)pyrrolidine-2-carbonyl group. The piperazine ring is also substituted at the 4-position with a 1-((4S)-4-((cyclohexylamino)carbonyl)-2-methylbutan-2-yl)pyrrolidine-2-carbonyl group.	A-23
 Chemical structure of compound A-24. It features a central piperazine ring. One nitrogen of the piperazine is substituted with a (3,5-dichlorophenyl)methyl group. The other nitrogen is substituted with a 1-((4S)-4-((cyclohexylamino)carbonyl)-2-methylbutan-2-yl)pyrrolidine-2-carbonyl group. The piperazine ring is also substituted at the 2-position with a 1-((4S)-4-((cyclohexylamino)carbonyl)-2-methylbutan-2-yl)pyrrolidine-2-carbonyl group. The piperazine ring is also substituted at the 4-position with a 1-((4S)-4-((cyclohexylamino)carbonyl)-2-methylbutan-2-yl)pyrrolidine-2-carbonyl group.	A-24
 Chemical structure of compound A-25. It features a central piperazine ring. One nitrogen of the piperazine is substituted with a (4-(pyrimidin-2-yl)phenyl)methyl group. The other nitrogen is substituted with a 1-((4S)-4-((cyclohexylamino)carbonyl)-2-methylbutan-2-yl)pyrrolidine-2-carbonyl group. The piperazine ring is also substituted at the 2-position with a 1-((4S)-4-((cyclohexylamino)carbonyl)-2-methylbutan-2-yl)pyrrolidine-2-carbonyl group. The piperazine ring is also substituted at the 4-position with a 1-((4S)-4-((cyclohexylamino)carbonyl)-2-methylbutan-2-yl)pyrrolidine-2-carbonyl group.	A-25

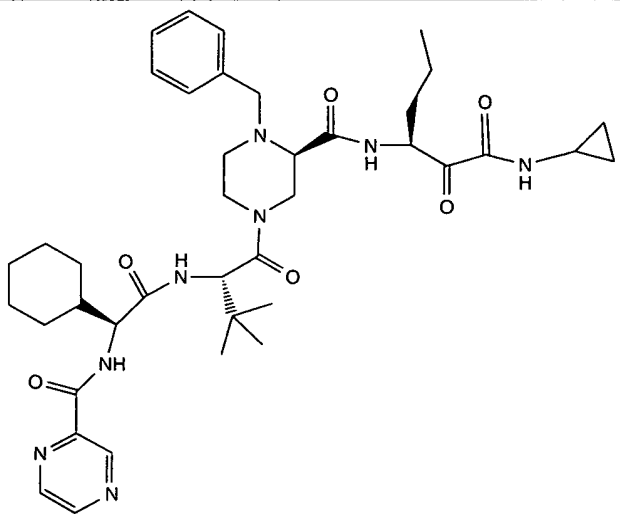
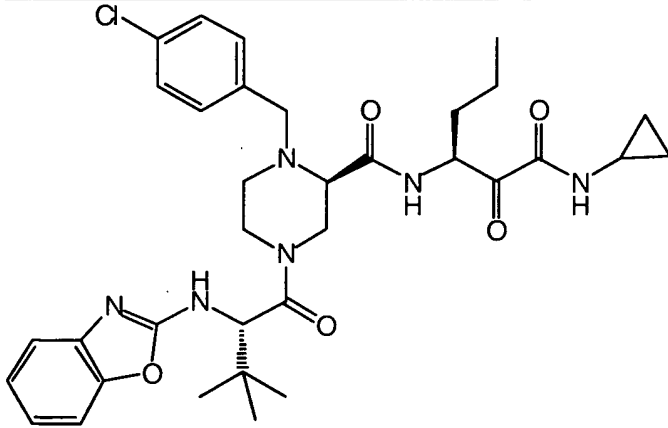
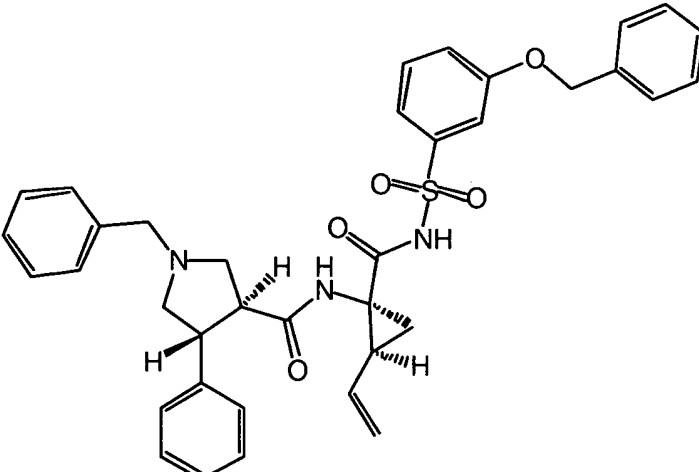
Estrutura	Composto N°
 Chemical structure of compound A-29: A complex molecule featuring a central piperazine ring. One nitrogen of the piperazine is substituted with a cyclohexylmethyl group. The other nitrogen is part of a chain containing a tert-butyl group, a pyrimidin-2-ylmethyl group, and a cyclobutylmethyl group. The chain also includes amide linkages and a terminal primary amide group (NH₂).	A-29
 Chemical structure of compound A-30: A complex molecule featuring a central piperazine ring. One nitrogen is substituted with a 4-chlorobenzyl group. The other nitrogen is part of a chain containing a tert-butyl group, a 2-(trifluoromethyl)benzoxazol-5-ylmethyl group, and a cyclopropylmethyl group. The chain also includes amide linkages and a terminal primary amide group (NH₂).	A-30
 Chemical structure of compound A-31: A complex molecule featuring a central piperazine ring. One nitrogen is substituted with a 4-chlorobenzyl group. The other nitrogen is part of a chain containing a tert-butyl group, a 2-(trifluoromethyl)benzoxazol-5-ylmethyl group, and a cyclobutylmethyl group. The chain also includes amide linkages and a terminal primary amide group (NH₂).	A-31

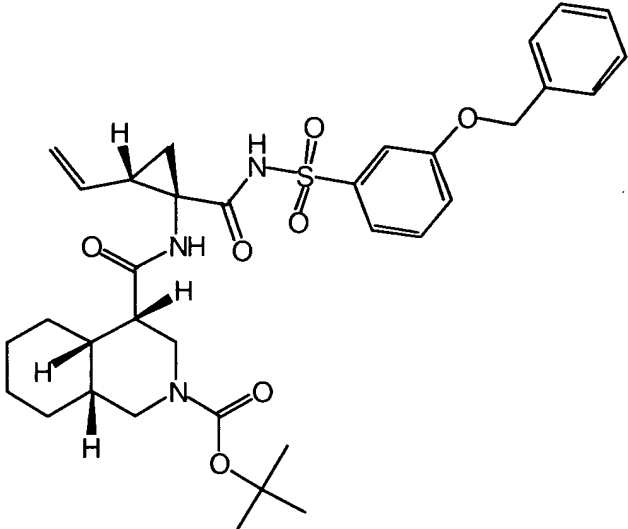
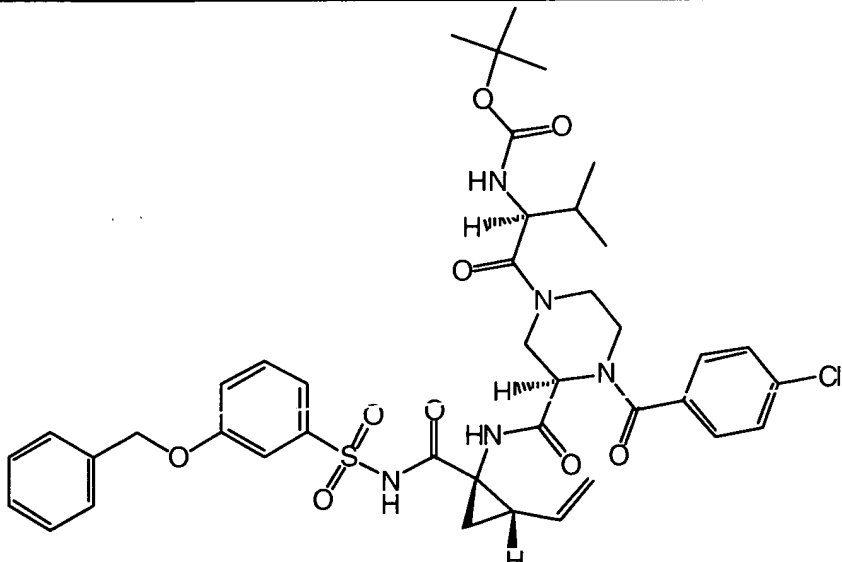
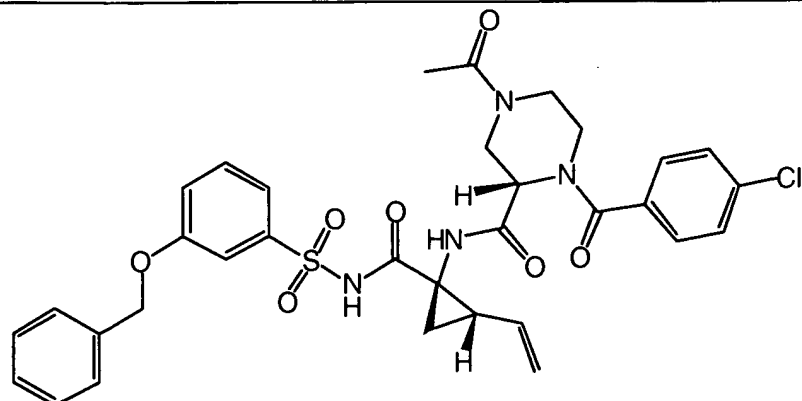
Estrutura	Composto N°
 Chemical structure of compound A-32: A piperazine ring substituted with a 4-chlorobenzyl group, a 1-((S)-2-((S)-2-aminopropanoate)amino)propanoate group, and a 1-((S)-2-((S)-2-((S)-2-aminopropanoate)amino)propanoate)propanoate group.	A-32
 Chemical structure of compound A-33: A piperazine ring substituted with a 4-chlorobenzyl group, a 1-((S)-2-((S)-2-aminopropanoate)amino)propanoate group, and a 1-((S)-2-((S)-2-((S)-2-aminopropanoate)amino)propanoate)propanoate group.	A-33
 Chemical structure of compound A-34: A piperazine ring substituted with a 4-chlorobenzyl group, a 1-((S)-2-((S)-2-aminopropanoate)amino)propanoate group, and a 1-((S)-2-((S)-2-((S)-2-aminopropanoate)amino)propanoate)propanoate group.	A-34

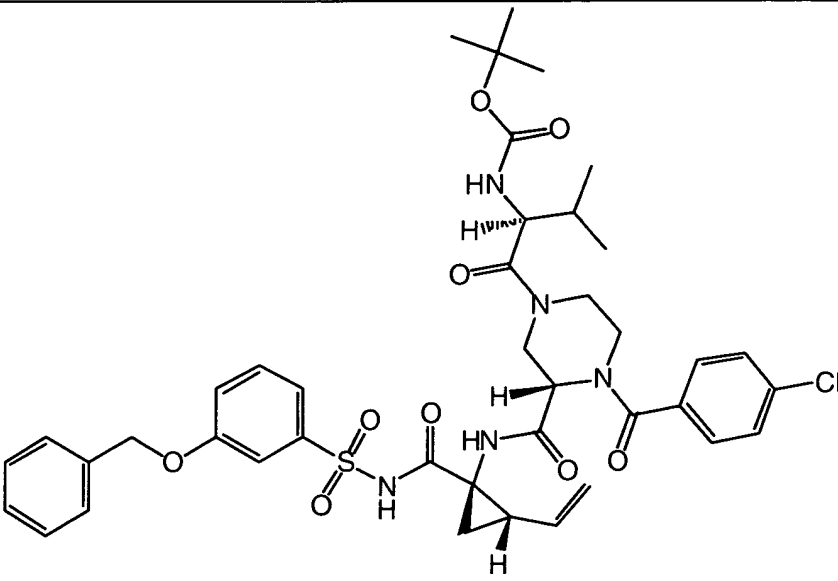
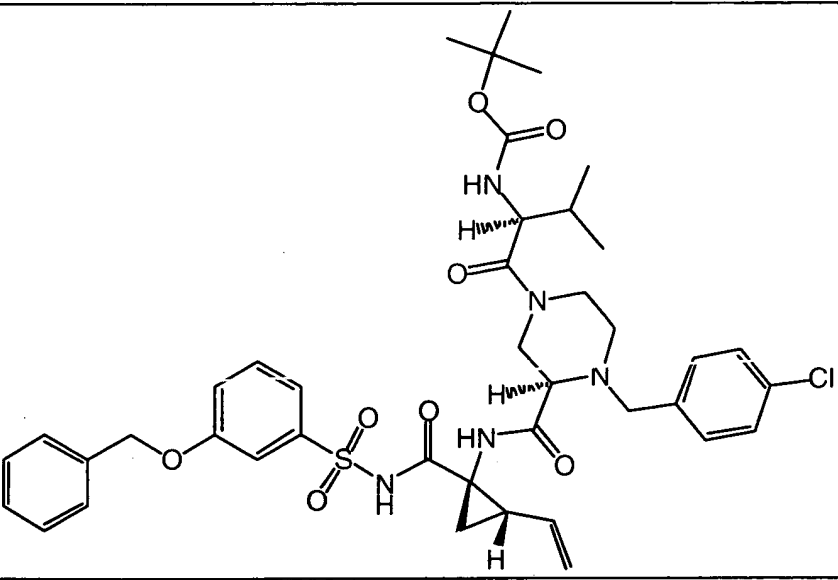
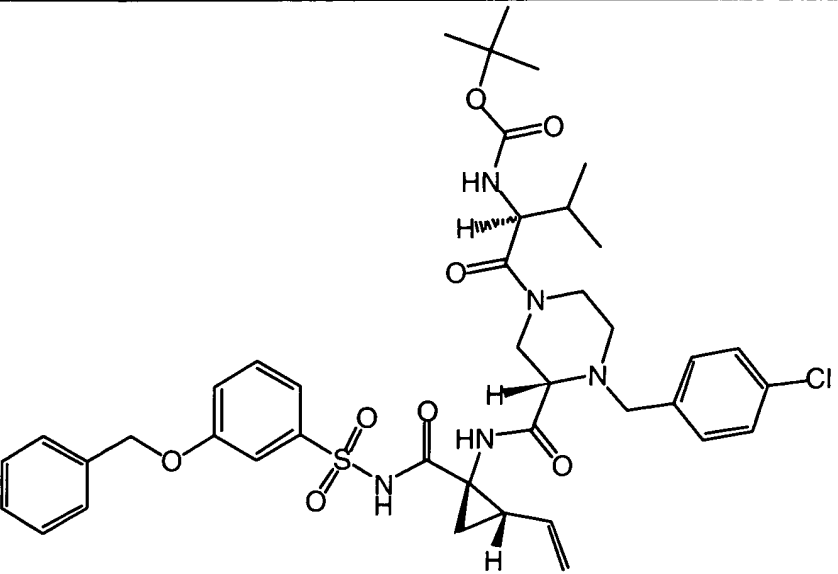
Estrutura	Composto N°
 Chemical structure of compound A-35: A piperazine ring substituted with a 4-chlorobenzyl group, a (S)-1-((cyclohexylmethyl)amino)-3-oxopropan-2-yl group, and a (S)-1-((4-(isoxazol-5-yl)phenyl)sulfonyl)amino)-3-oxopropan-2-yl group. The piperazine ring is also substituted with a (S)-1-((cyclohexylmethyl)amino)-3-oxopropan-2-yl group.	A-35
 Chemical structure of compound A-36: A piperazine ring substituted with a 4-chlorobenzyl group, a (S)-1-((cyclohexylmethyl)amino)-3-oxopropan-2-yl group, and a (S)-1-((4-(isoxazol-5-yl)phenyl)sulfonyl)amino)-3-oxopropan-2-yl group. The piperazine ring is also substituted with a (S)-1-((cyclohexylmethyl)amino)-3-oxopropan-2-yl group.	A-36
 Chemical structure of compound A-37: A piperazine ring substituted with a 4-chlorobenzyl group, a (S)-1-((cyclohexylmethyl)amino)-3-oxopropan-2-yl group, and a (S)-1-((4-(isoxazol-5-yl)phenyl)sulfonyl)amino)-3-oxopropan-2-yl group. The piperazine ring is also substituted with a (S)-1-((cyclohexylmethyl)amino)-3-oxopropan-2-yl group.	A-37

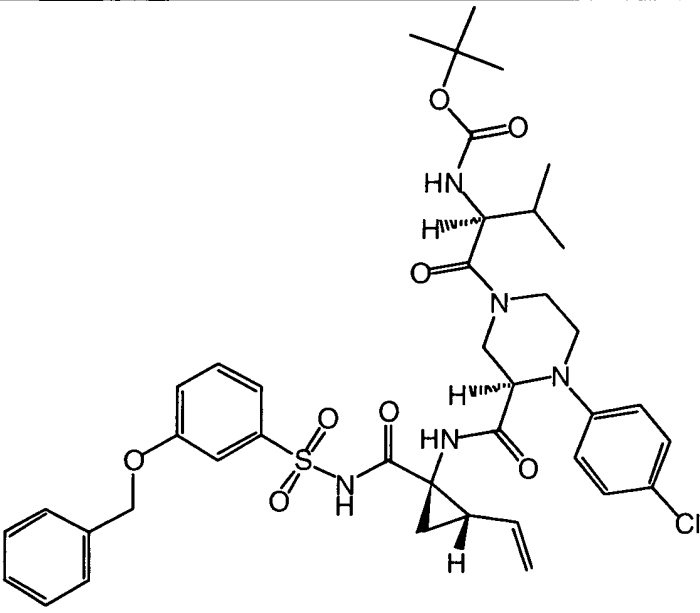
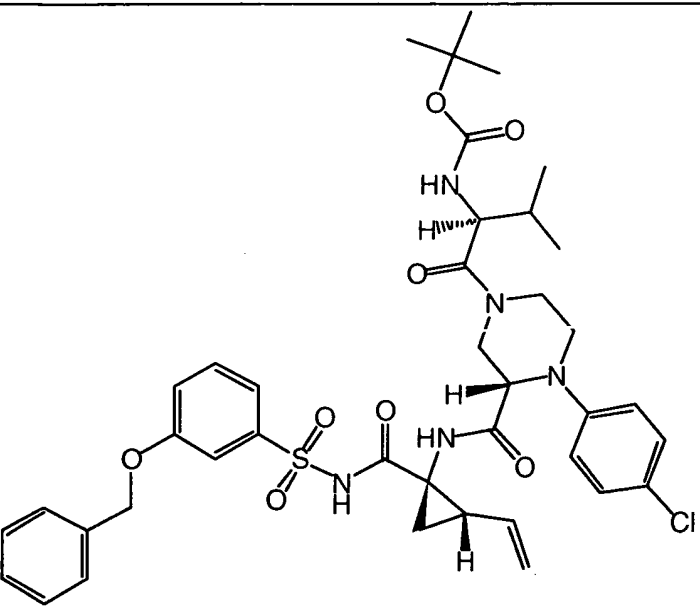
Estrutura	Composto N°
 Chemical structure of compound A-38. It features a central piperazine ring. One nitrogen is substituted with a 4-chlorobenzyl group. The other nitrogen is substituted with a 1-((tert-butylamino)carbonyl)-4-((2,6-difluorophenyl)oxy)butan-1-yl group. The piperazine ring is also substituted with a 1-((tert-butylamino)carbonyl)-4-((cyclobutylmethyl)amino)butan-1-yl group.	A-38
 Chemical structure of compound A-39. It features a central piperazine ring. One nitrogen is substituted with a 4-chlorobenzyl group. The other nitrogen is substituted with a 1-((tert-butylamino)carbonyl)-4-((cyclobutylmethyl)amino)butan-1-yl group. The piperazine ring is also substituted with a 1-((tert-butylamino)carbonyl)-4-((cyclohexylmethyl)amino)butan-1-yl group.	A-39
 Chemical structure of compound A-40. It features a central piperazine ring. One nitrogen is substituted with a 4-chlorobenzyl group. The other nitrogen is substituted with a 1-((tert-butylamino)carbonyl)-4-((cyclobutylmethyl)amino)butan-1-yl group. The piperazine ring is also substituted with a 1-((tert-butylamino)carbonyl)-4-((benzofuran-2-yl)sulfonyl)butan-1-yl group.	A-40

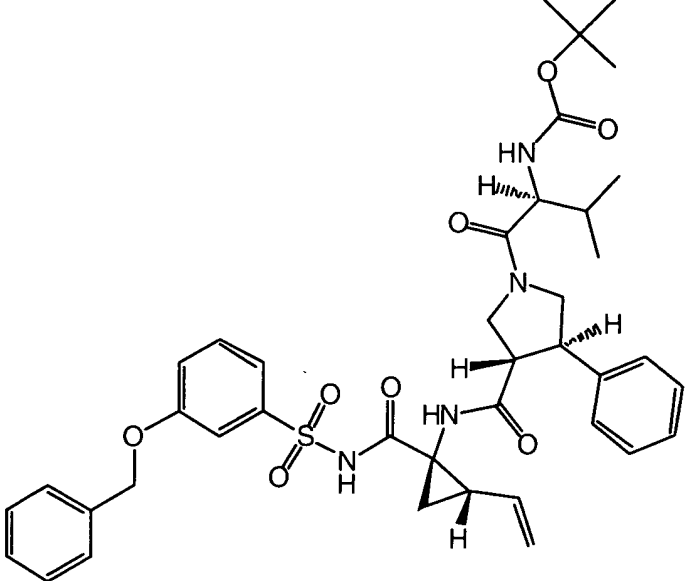
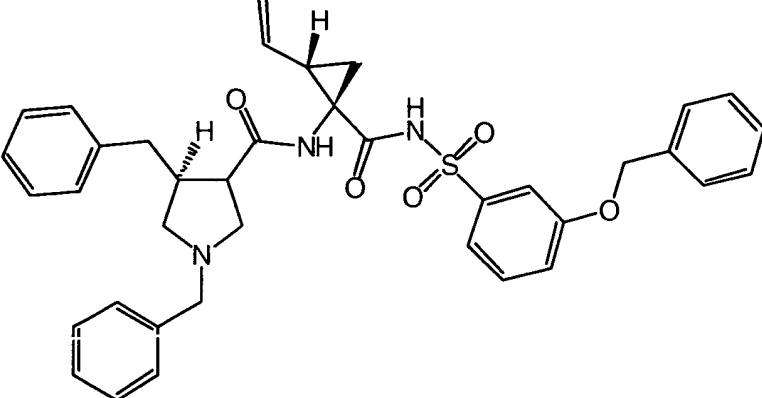
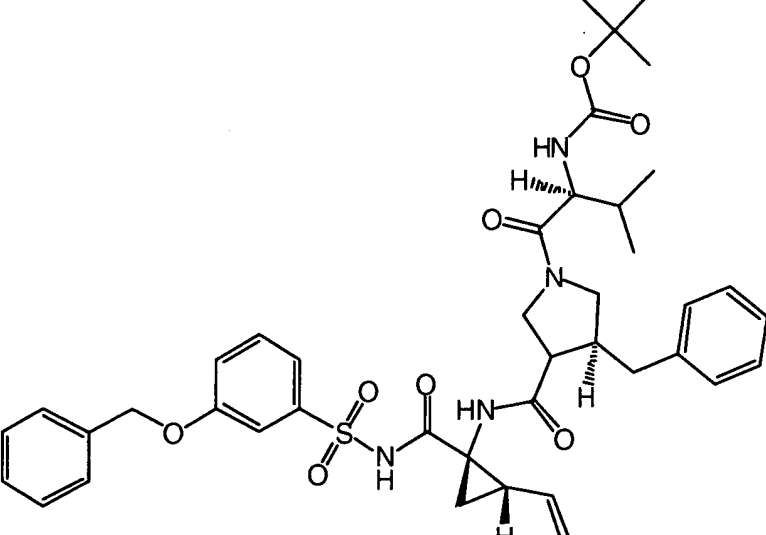
[illegible]

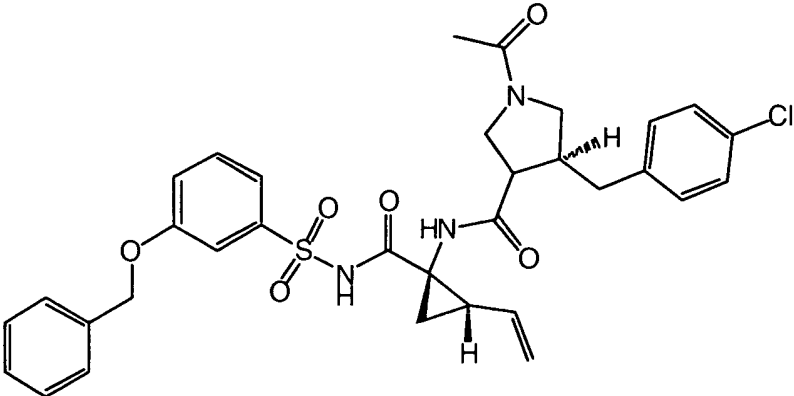
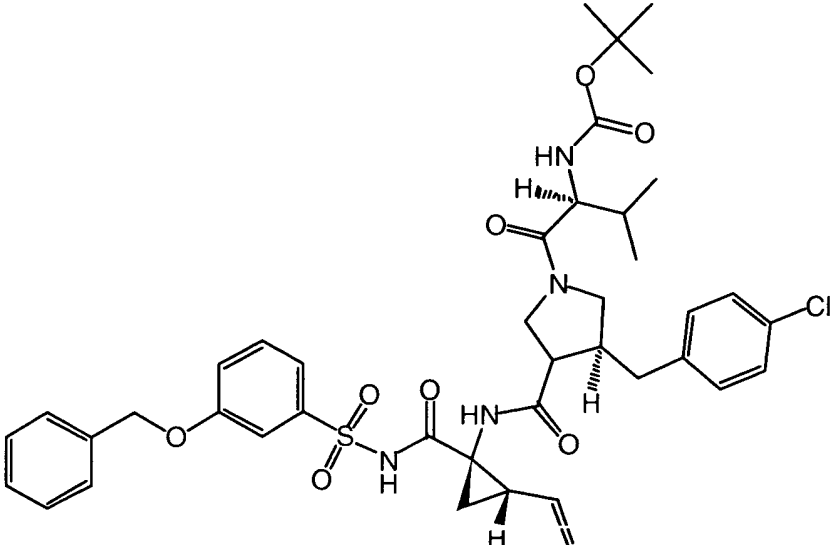
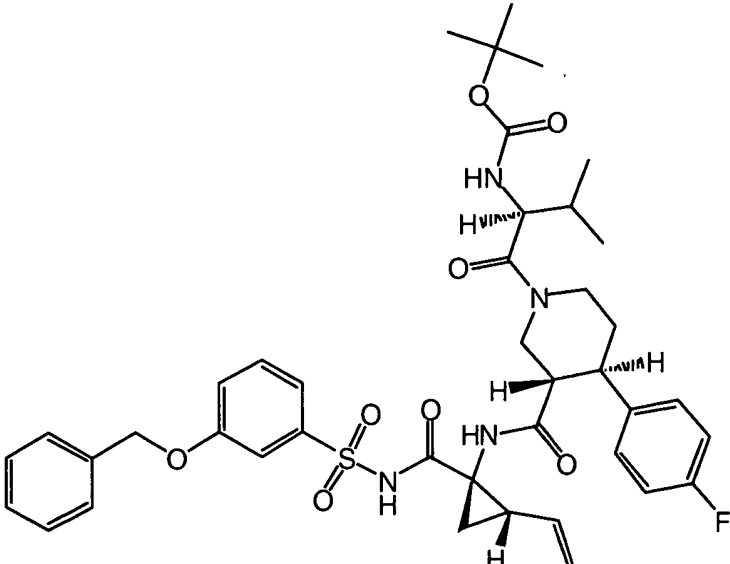
Estrutura	Composto N°
 Chemical structure of compound A-44: A piperazine ring substituted with a benzyl group, a (1S,2S)-2-((cyclopropylamino)carbonyl)butanamide, and a (1S)-1-((cyclohexylamino)carbonyl)-2-((tert-butylamino)carbonyl)pyrimidin-4(1H)-one.	A-44
 Chemical structure of compound A-45: A piperazine ring substituted with a (4-chlorophenyl)methyl group, a (1S,2S)-2-((cyclopropylamino)carbonyl)butanamide, and a (1S)-1-((benzofuran-2-ylamino)carbonyl)-2-((tert-butylamino)carbonyl)pyrimidin-4(1H)-one.	A-45
 Chemical structure of compound A-46: A 1-phenylpyrrolidine ring substituted with a (1S,2S)-2-((cyclohexylamino)carbonyl)-3-((tert-butylamino)carbonyl)pyrimidin-4(1H)-one and a (1S,2S)-2-((cyclopropylamino)carbonyl)butanamide.	A-46

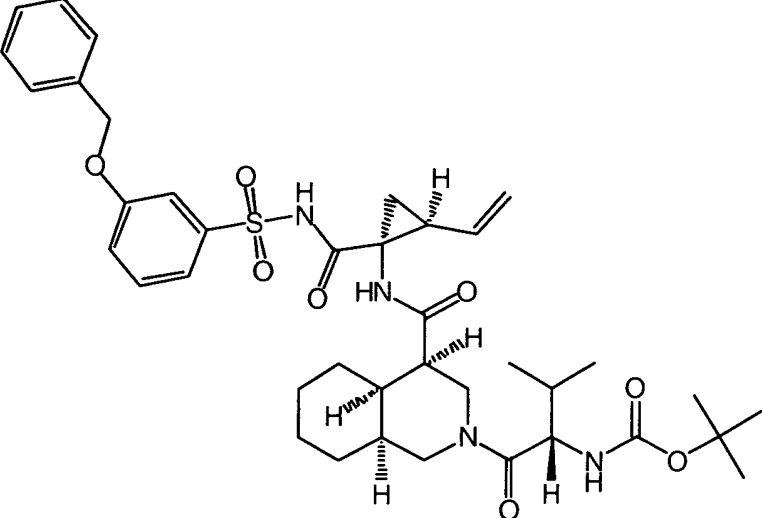
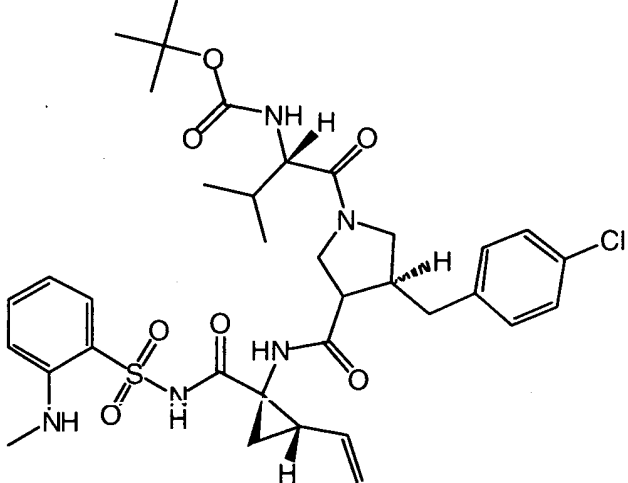
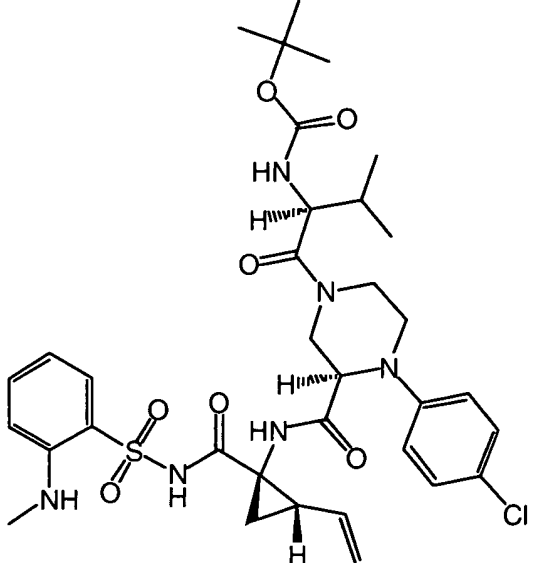
Estrutura	Composto N°
 Chemical structure of compound A-47: A bicyclic system consisting of a cyclohexane ring fused to a piperidine ring. The piperidine ring has a tert-butoxycarbonyl (Boc) group attached to its nitrogen atom. The cyclohexane ring has a carboxamide group attached to one of its carbons, which is further substituted with a (benzyloxy)phenylsulfonamide group. The other carbon of the cyclohexane ring is substituted with a vinyl group.	A-47
 Chemical structure of compound A-48: A complex molecule featuring a central piperidine ring. The piperidine ring is substituted with a tert-butoxycarbonyl (Boc) group, a (benzyloxy)phenylsulfonamide group, and a (4-chlorophenyl)carbamoyl group. The piperidine ring is also substituted with a (4-chlorophenyl)carbamoyl group and a (benzyloxy)phenylsulfonamide group.	A-48
 Chemical structure of compound A-49: A complex molecule featuring a central piperidine ring. The piperidine ring is substituted with a tert-butoxycarbonyl (Boc) group, a (benzyloxy)phenylsulfonamide group, and a (4-chlorophenyl)carbamoyl group. The piperidine ring is also substituted with a (4-chlorophenyl)carbamoyl group and a (benzyloxy)phenylsulfonamide group.	A-49

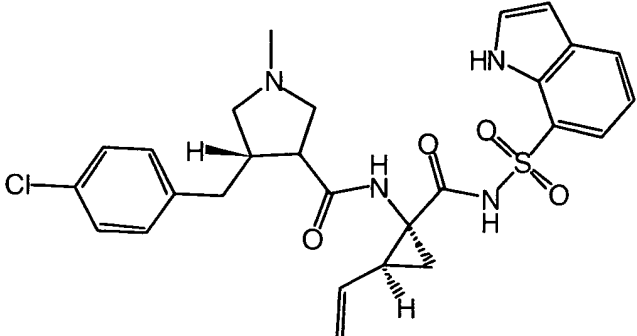
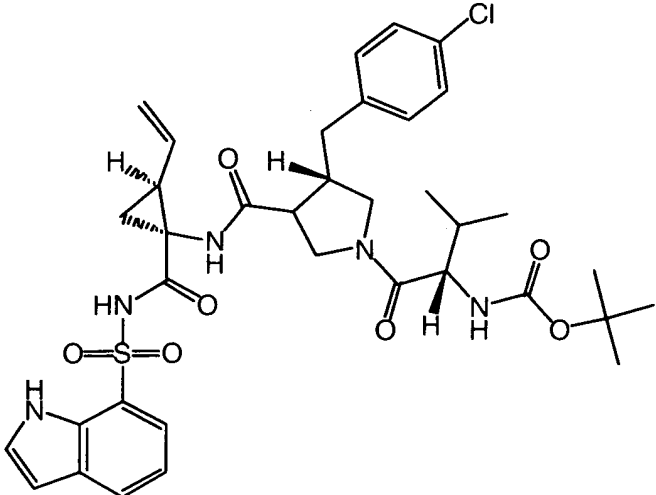
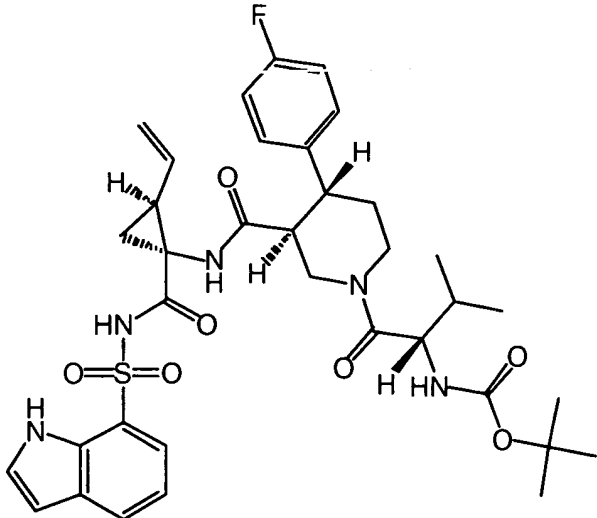
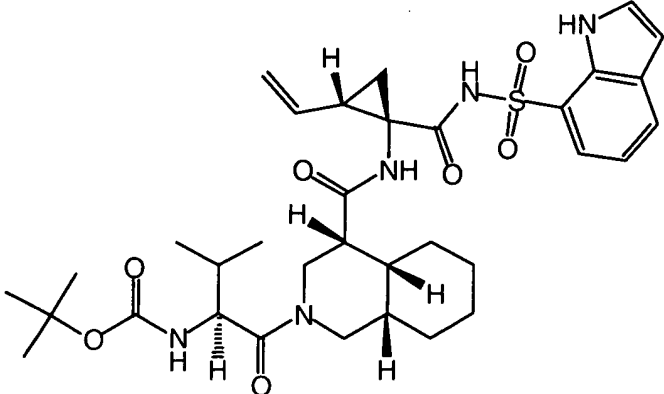
Estrutura	Composto N°
 Chemical structure of compound A-50. It features a central bicyclic system (a cyclopropane fused to a five-membered ring). The bicyclic system is substituted with a tert-butyl ester group, a 4-chlorophenyl group, and a 4-(benzyloxy)phenyl sulfonamide group. The stereochemistry is indicated with wedges and dashes.	A-50
 Chemical structure of compound A-51. It is similar to A-50, but the 4-chlorophenyl group is attached to the nitrogen atom of the bicyclic system instead of the carbon atom. The stereochemistry is indicated with wedges and dashes.	A-51
 Chemical structure of compound A-52. It is similar to A-51, but the 4-chlorophenyl group is attached to the carbon atom of the bicyclic system instead of the nitrogen atom. The stereochemistry is indicated with wedges and dashes.	A-52

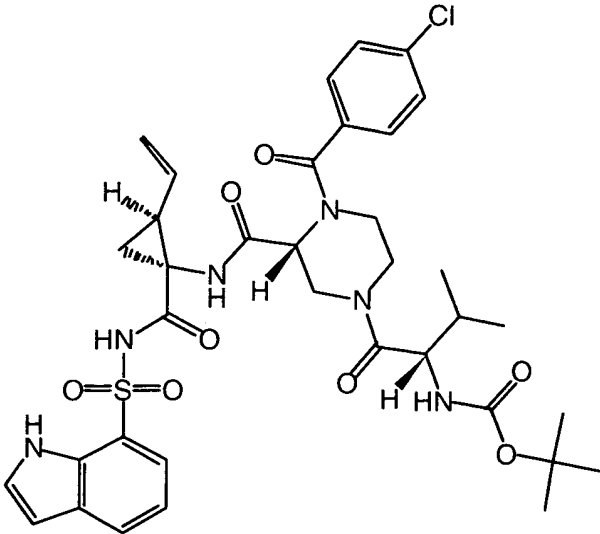
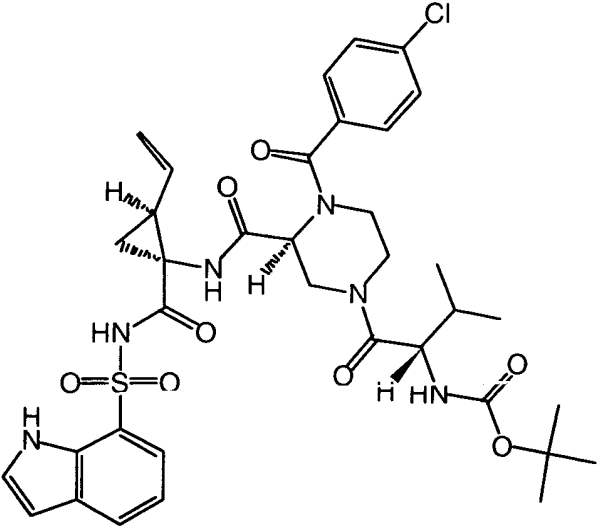
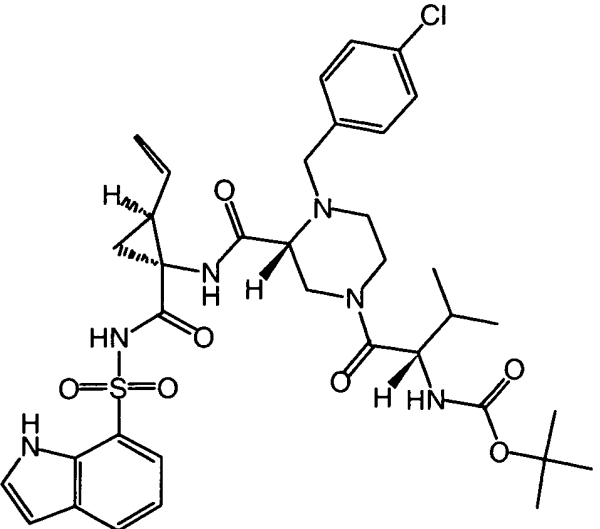
Estrutura	Composto N°
 Chemical structure of compound A-53. It features a central 1,3-dioxane ring. At position 2, there is a tert-butyl ester group (-O-C(=O)-C(CH₃)₃) and a hydrogen atom (H) shown with a wedge bond. At position 4, there is a hydrogen atom (H) shown with a wedge bond and a 4-chlorophenyl group (-N-C₆H₄-Cl) attached to the nitrogen atom. At position 6, there is a hydrogen atom (H) shown with a wedge bond and a sulfonamide group (-NH-C(=O)-C(CH₃)₂-CH₂-O-C₆H₄-CH₂-C₆H₅) attached to the carbon atom.	A-53
 Chemical structure of compound A-54. It is identical to A-53, but the stereochemistry at the 2-position is different. The tert-butyl ester group (-O-C(=O)-C(CH₃)₃) is shown with a wedge bond, and the hydrogen atom (H) is shown with a dashed bond.	A-54

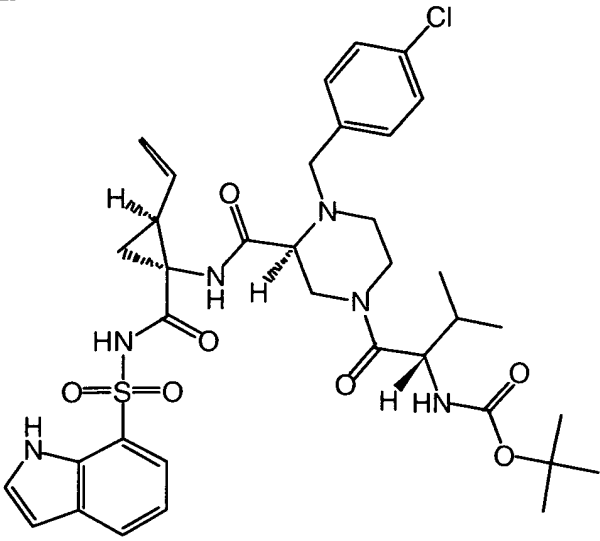
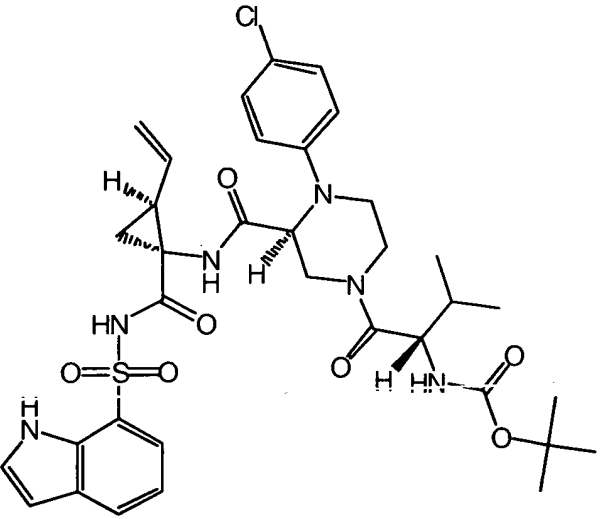
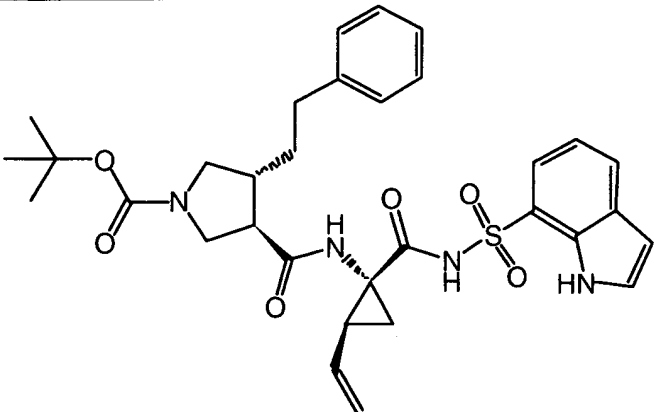
Estrutura	Composto N°
 Chemical structure of compound A-55. It features a central cyclopropane ring. One carbon of the cyclopropane is substituted with a vinyl group (CH=CH₂) and a hydrogen atom (H). The adjacent carbon is substituted with a hydrogen atom (H) and an amide group (-NH-C(=O)-). The third carbon is substituted with a hydrogen atom (H) and a sulfonamide group (-SO₂-NH-C(=O)-). The sulfonamide group is further substituted with a benzyl group (-CH₂-C₆H₅) and a phenyl ring. The amide group is further substituted with a hydrogen atom (H) and a hydrogen atom (H). The amide group is further substituted with a hydrogen atom (H) and a hydrogen atom (H).	A-55
 Chemical structure of compound A-56. It features a central cyclopropane ring. One carbon of the cyclopropane is substituted with a vinyl group (CH=CH₂) and a hydrogen atom (H). The adjacent carbon is substituted with a hydrogen atom (H) and an amide group (-NH-C(=O)-). The third carbon is substituted with a hydrogen atom (H) and a sulfonamide group (-SO₂-NH-C(=O)-). The sulfonamide group is further substituted with a benzyl group (-CH₂-C₆H₅) and a phenyl ring. The amide group is further substituted with a hydrogen atom (H) and a hydrogen atom (H). The amide group is further substituted with a hydrogen atom (H) and a hydrogen atom (H).	A-56
 Chemical structure of compound A-57. It features a central cyclopropane ring. One carbon of the cyclopropane is substituted with a vinyl group (CH=CH₂) and a hydrogen atom (H). The adjacent carbon is substituted with a hydrogen atom (H) and an amide group (-NH-C(=O)-). The third carbon is substituted with a hydrogen atom (H) and a sulfonamide group (-SO₂-NH-C(=O)-). The sulfonamide group is further substituted with a benzyl group (-CH₂-C₆H₅) and a phenyl ring. The amide group is further substituted with a hydrogen atom (H) and a hydrogen atom (H). The amide group is further substituted with a hydrogen atom (H) and a hydrogen atom (H).	A-57

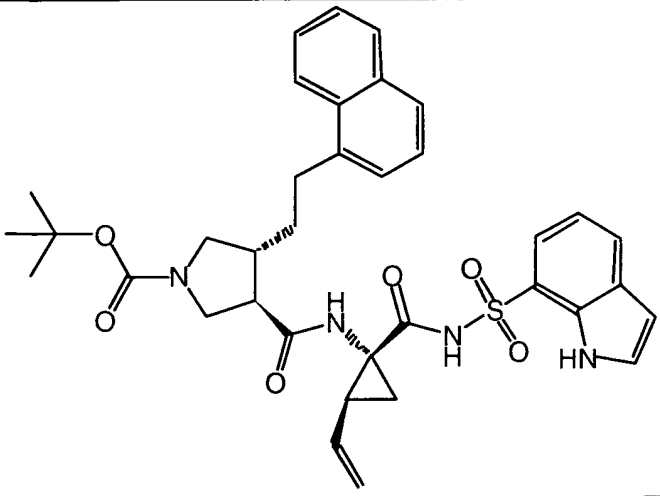
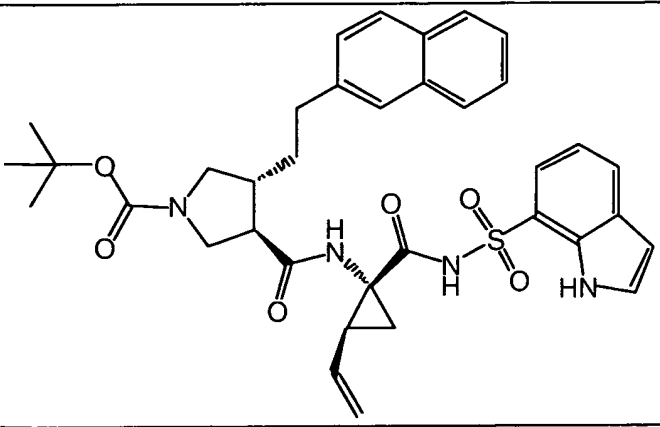
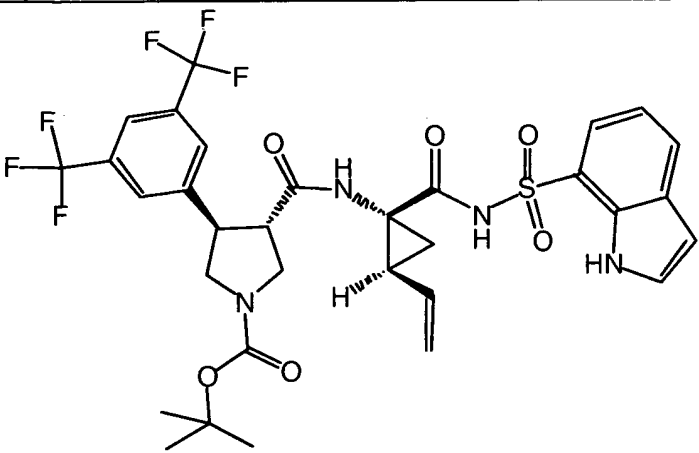
Estrutura	Composto N°
 Chemical structure of compound A-58: A cyclopropane ring substituted with a vinyl group and a sulfonamide group. The sulfonamide group is connected to a biphenyl system. The cyclopropane ring is also connected to a piperidine ring, which is further substituted with a 4-chlorophenyl group and an amide group.	A-58
 Chemical structure of compound A-59: A cyclopropane ring substituted with a vinyl group and a sulfonamide group. The sulfonamide group is connected to a biphenyl system. The cyclopropane ring is also connected to a piperidine ring, which is further substituted with a 4-chlorophenyl group and an amide group.	A-59
 Chemical structure of compound A-60: A cyclopropane ring substituted with a vinyl group and a sulfonamide group. The sulfonamide group is connected to a biphenyl system. The cyclopropane ring is also connected to a piperidine ring, which is further substituted with a 4-fluorophenyl group and an amide group.	A-60

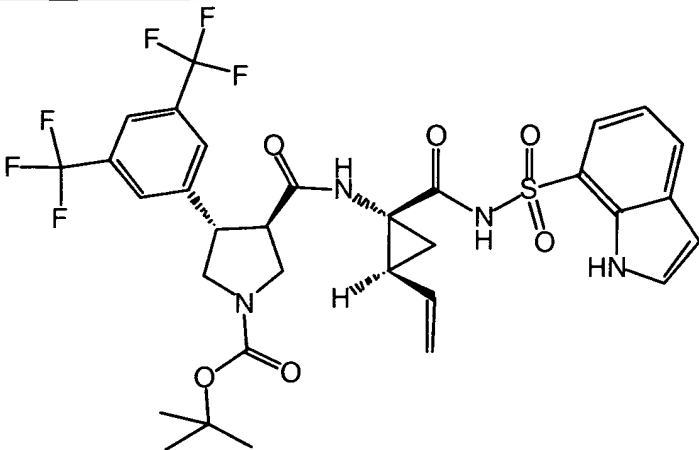
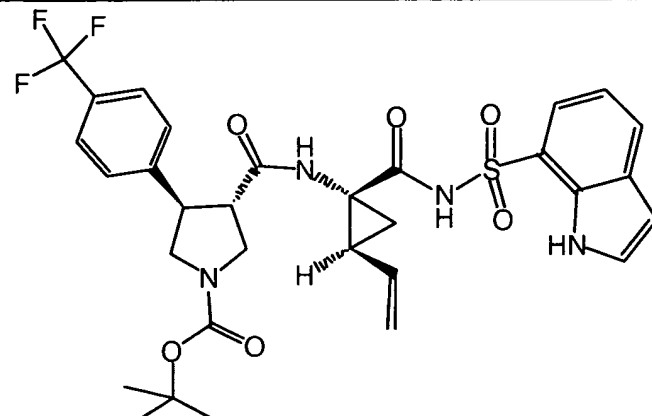
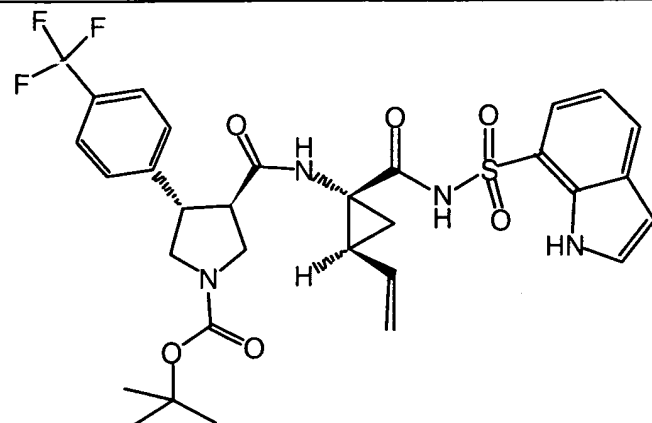
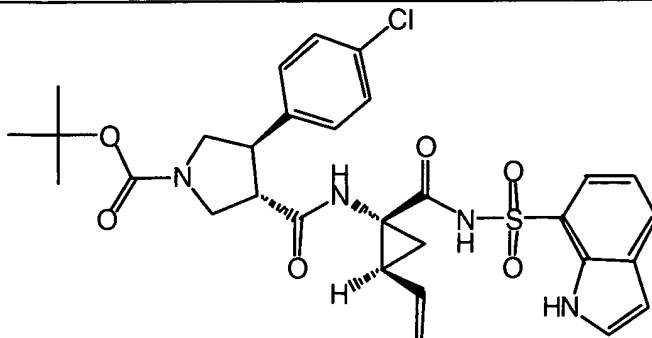
Estrutura	Composto N°
 Chemical structure of compound A-61. It features a cyclohexane ring substituted with a (benzyloxy)phenylsulfonamide group, a vinyl group, and a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a tert-butyl ester and an isopropyl group.	A-61
 Chemical structure of compound A-62. It features a cyclohexane ring substituted with a (benzyloxy)phenylsulfonamide group, a vinyl group, and a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a tert-butyl ester and a 4-chlorophenyl group.	A-62
 Chemical structure of compound A-63. It features a cyclohexane ring substituted with a (benzyloxy)phenylsulfonamide group, a vinyl group, and a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a tert-butyl ester and a 4-chlorophenyl group.	A-63

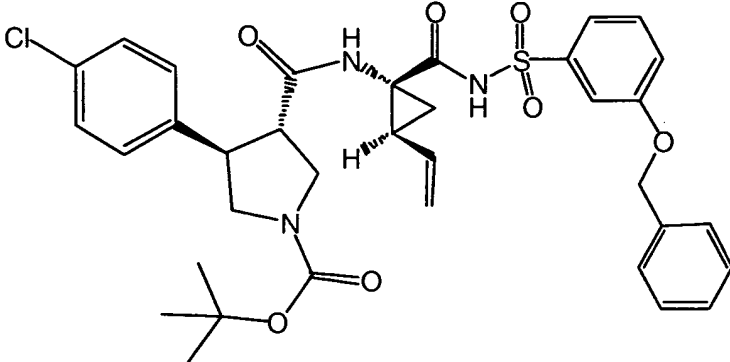
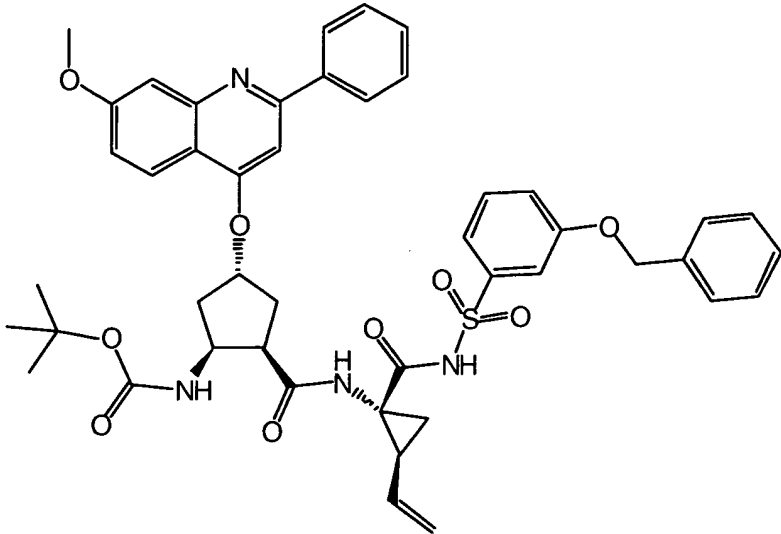
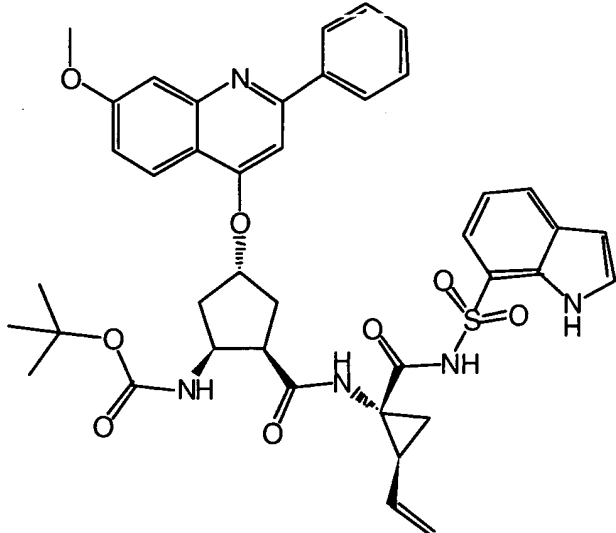
Estrutura	Composto N°
 <chem>CC1(C=C)C(=O)N(C1)C(=O)N[C@@H](Cc2ccc(Cl)cc2)C3CCN(C3)C(=O)NS(=O)(=O)c4ccc5[nH]ccc45</chem>	A-64
 <chem>CC(C)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N1CC[C@H](C1)C(=O)N[C@@H](C=C)C(=O)NS(=O)(=O)c2ccc3[nH]cc3c2Cc4ccc(Cl)cc4</chem>	A-65
 <chem>CC(C)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N1CC[C@H](C1)C(=O)N[C@@H](C=C)C(=O)NS(=O)(=O)c2ccc3[nH]cc3c2Cc4ccc(F)cc4</chem>	A-66
 <chem>CC(C)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N1CC[C@H](C1)C(=O)N[C@@H](C=C)C(=O)NS(=O)(=O)c2ccc3[nH]cc3c2</chem>	A-67

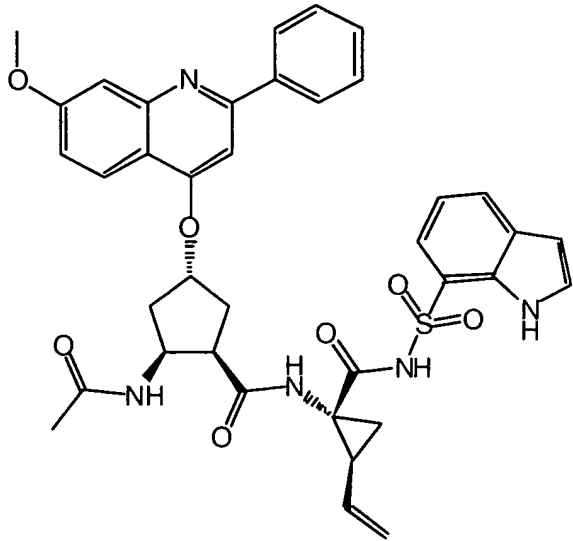
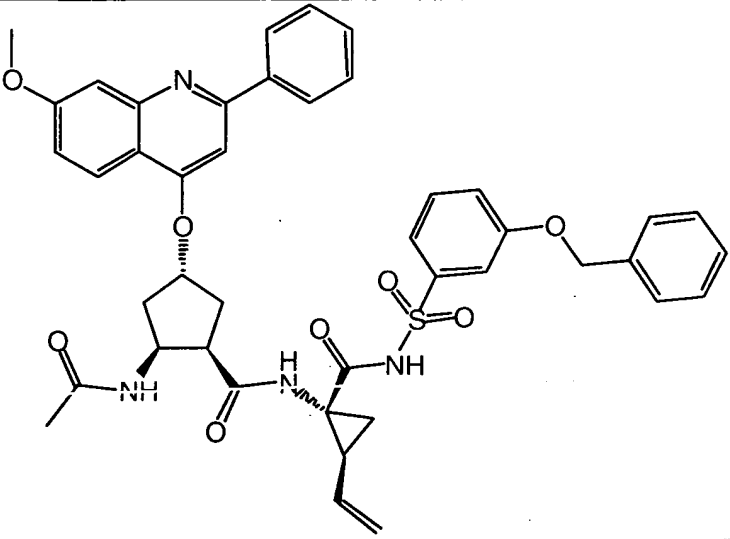
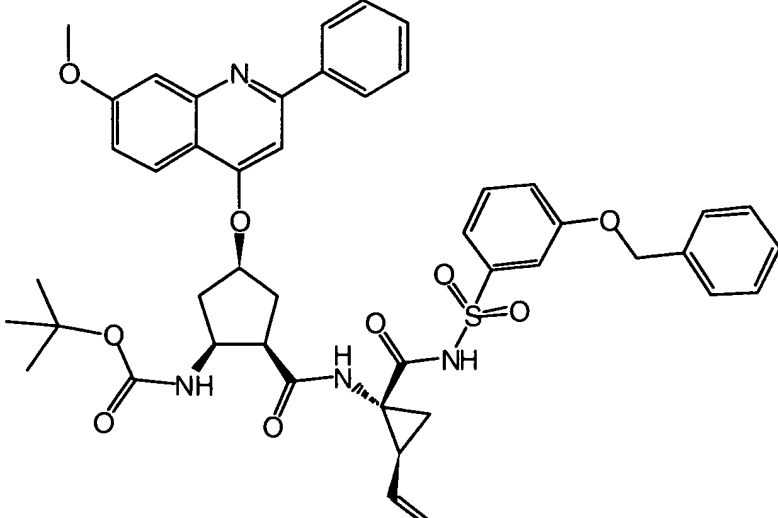
Estrutura	Composto N°
 Chemical structure of compound A-68. It features a 1H-indole-3-sulfonamide group connected via an amide bond to a cyclopropane ring. The cyclopropane ring is substituted with a vinyl group and a hydrogen atom. This cyclopropane is further linked via an amide bond to a piperazine ring. The piperazine ring is substituted with a 4-chlorophenyl group and a hydrogen atom. The piperazine ring is also linked via an amide bond to a chiral center, which is further substituted with a hydrogen atom, an isopropyl group, and a tert-butyl ester group.	A-68
 Chemical structure of compound A-69. It is identical to compound A-68, featuring a 1H-indole-3-sulfonamide group connected via an amide bond to a cyclopropane ring, which is further linked via an amide bond to a piperazine ring, and finally to a chiral center substituted with a hydrogen atom, an isopropyl group, and a tert-butyl ester group.	A-69
 Chemical structure of compound A-70. It is identical to compound A-68, featuring a 1H-indole-3-sulfonamide group connected via an amide bond to a cyclopropane ring, which is further linked via an amide bond to a piperazine ring, and finally to a chiral center substituted with a hydrogen atom, an isopropyl group, and a tert-butyl ester group.	A-70

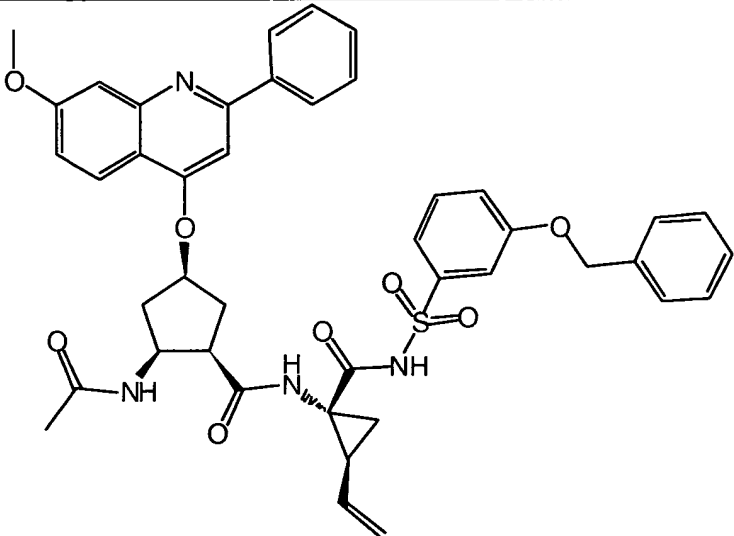
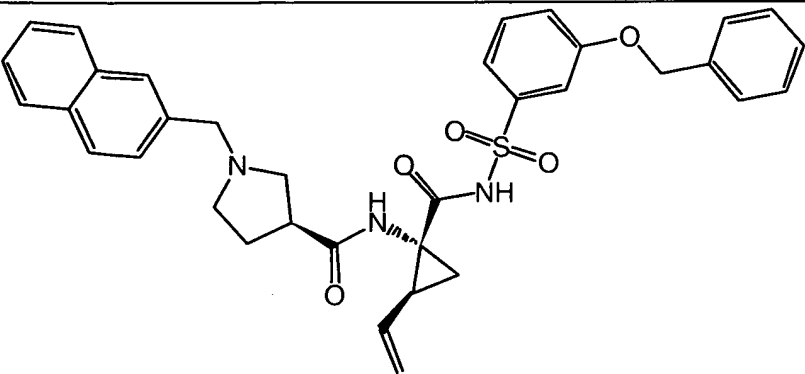
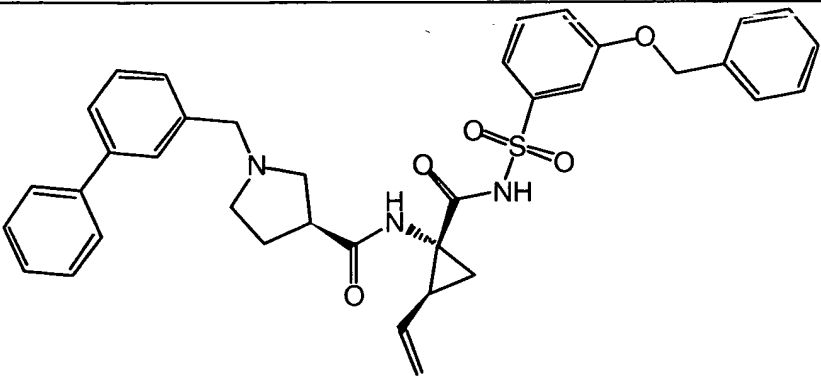
Estrutura	Composto N°
 Chemical structure of compound A-71. It features a 1H-indole-3-sulfonyl group connected via an amide bond to a cyclopropane ring. The cyclopropane ring is substituted with a vinyl group and a hydrogen atom. This cyclopropane is further linked via an amide bond to a piperazine ring. The piperazine ring is substituted with a 4-chlorobenzyl group and another amide bond. This second amide bond connects to a chiral center (a carbon atom bonded to a hydrogen atom, an isopropyl group, and a tert-butoxycarbonyl group).	A-71
 Chemical structure of compound A-72. It is identical to compound A-71, featuring a 1H-indole-3-sulfonyl group, a cyclopropane ring with a vinyl group, a piperazine ring with a 4-chlorobenzyl group, and a tert-butoxycarbonyl-protected chiral center.	A-72
 Chemical structure of compound A-73. It features a 1H-indole-3-sulfonyl group connected via an amide bond to a cyclopropane ring. The cyclopropane ring is substituted with a vinyl group and a hydrogen atom. This cyclopropane is further linked via an amide bond to a piperidine ring. The piperidine ring is substituted with a benzyl group and another amide bond. This second amide bond connects to a chiral center (a carbon atom bonded to a hydrogen atom, an isopropyl group, and a tert-butoxycarbonyl group).	A-73

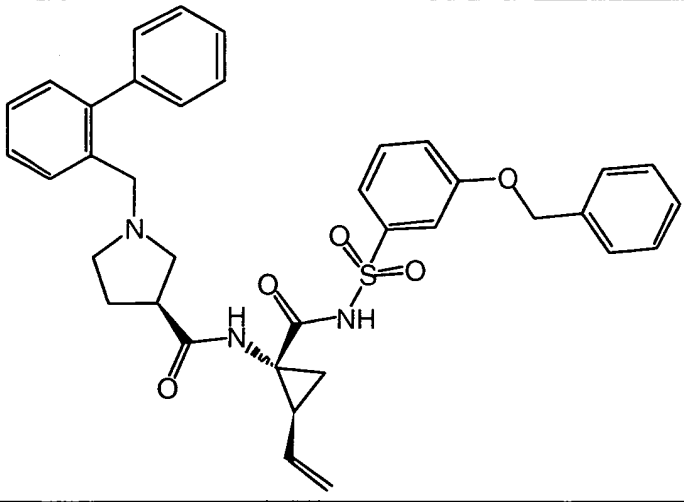
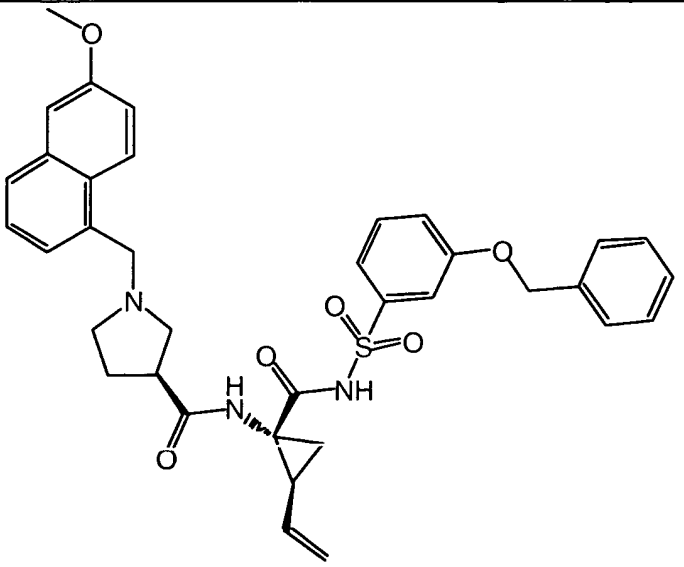
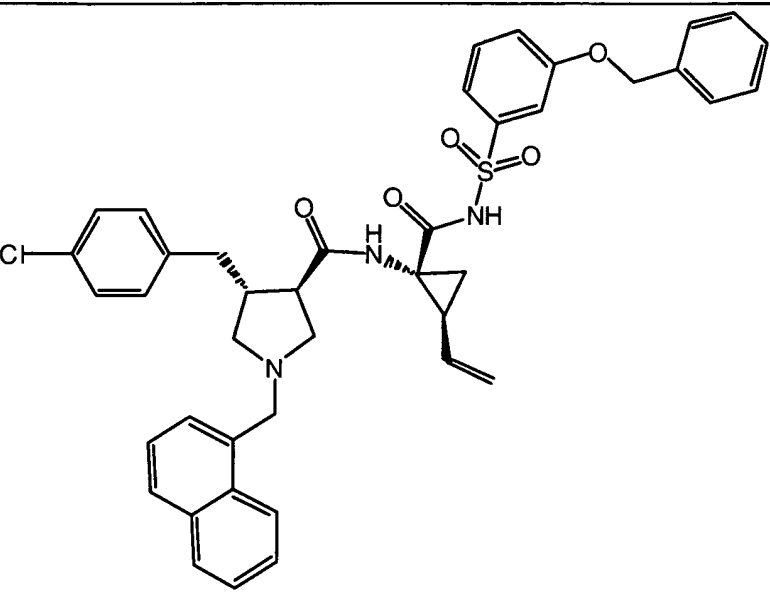
Estrutura	Composto N°
 Chemical structure of compound A-74. It features a central cyclopropane ring. One carbon of the cyclopropane is bonded to a vinyl group (CH=CH₂) and a hydrogen atom (H) with a wedge bond. The other two carbons of the cyclopropane are bonded to amide groups. One amide group is connected to a pyrrolidine ring, which is further substituted with a tert-butoxycarbonyl (Boc) group and a (naphthalen-1-ylmethyl) group. The other amide group is connected to an indole ring via a sulfonamide linkage.	A-74
 Chemical structure of compound A-75. It is identical to compound A-74, featuring a central cyclopropane ring with a vinyl group, a hydrogen atom, and two amide linkages connecting to a substituted pyrrolidine and an indole sulfonamide.	A-75
 Chemical structure of compound A-76. It features a central cyclopropane ring. One carbon is bonded to a vinyl group and a hydrogen atom (H) with a wedge bond. The other two carbons are bonded to amide groups. One amide group connects to a pyrrolidine ring, which is substituted with a tert-butoxycarbonyl (Boc) group and a 4,4,4-trifluorophenyl group. The other amide group connects to an indole ring via a sulfonamide linkage.	A-76

Estrutura	Composto N°
 Chemical structure of compound A-77. It features a central cyclopropane ring. One carbon of the cyclopropane is bonded to a vinyl group (CH=CH₂) and a hydrogen atom (H) with a wedge bond. The other two carbons of the cyclopropane are bonded to amide groups. The amide on the left is connected to a pyrrolidine ring, which is further substituted with a tert-butoxycarbonyl group and a 4,4-difluorophenyl group. The amide on the right is connected to an indole ring via a sulfonamide group.	A-77
 Chemical structure of compound A-78. It is similar to A-77, but the 4,4-difluorophenyl group is replaced by a 4-fluorophenyl group.	A-78
 Chemical structure of compound A-79. It is identical to compound A-78, featuring a 4-fluorophenyl group.	A-79
 Chemical structure of compound A-80. It features a central cyclopropane ring. One carbon of the cyclopropane is bonded to a vinyl group (CH=CH₂) and a hydrogen atom (H) with a wedge bond. The other two carbons of the cyclopropane are bonded to amide groups. The amide on the left is connected to a pyrrolidine ring, which is further substituted with a tert-butoxycarbonyl group and a 4-chlorophenyl group. The amide on the right is connected to an indole ring via a sulfonamide group.	A-80

Estrutura	Composto N°
 Chemical structure of compound A-81: A cyclopropane ring substituted with a vinyl group and an amide group. The amide nitrogen is connected to a 4-chlorophenyl group. The cyclopropane ring is also connected to a 5-membered ring containing a nitrogen atom, which is further substituted with a tert-butoxy group and a 4-chlorophenyl group.	A-81
 Chemical structure of compound A-82: A cyclopropane ring substituted with a vinyl group and an amide group. The amide nitrogen is connected to a 4-benzyloxyphenyl group. The cyclopropane ring is also connected to a 5-membered ring containing a nitrogen atom, which is further substituted with a tert-butoxy group and a 4-benzyloxyphenyl group.	A-82
 Chemical structure of compound A-83: A cyclopropane ring substituted with a vinyl group and an amide group. The amide nitrogen is connected to a 4-benzyloxyphenyl group. The cyclopropane ring is also connected to a 5-membered ring containing a nitrogen atom, which is further substituted with a tert-butoxy group and a 4-benzyloxyphenyl group.	A-83

Estrutura	Composto N°
 Chemical structure of compound A-84. It features a 6-methoxy-2-phenylquinoline ring system connected via an ether linkage to a cyclopentane ring. The cyclopentane ring is substituted with an acetamido group and a carbonyl group. The carbonyl group is further substituted with a bicyclic sulfonamide moiety (indole-3-sulfonamide) and a vinyl group.	A-84
 Chemical structure of compound A-85. It features a 6-methoxy-2-phenylquinoline ring system connected via an ether linkage to a cyclopentane ring. The cyclopentane ring is substituted with an acetamido group and a carbonyl group. The carbonyl group is further substituted with a biphenyl sulfonamide moiety (4-(benzyloxy)benzenesulfonamide) and a vinyl group.	A-85
 Chemical structure of compound A-86. It features a 6-methoxy-2-phenylquinoline ring system connected via an ether linkage to a cyclopentane ring. The cyclopentane ring is substituted with a tert-butoxycarbonyl (Boc) group and a carbonyl group. The carbonyl group is further substituted with a biphenyl sulfonamide moiety (4-(benzyloxy)benzenesulfonamide) and a vinyl group.	A-86

Estrutura	Composto N°
 Chemical structure of compound A-87. It features a 6-methoxy-2-phenylquinoline ring system connected via an ether linkage to a cyclopentane ring. The cyclopentane ring is substituted with an acetamido group and a carbonyl group. This carbonyl is part of an amide linkage to a cyclopropane ring, which also has a vinyl group and is connected to a benzyl sulfonate group.	A-87
 Chemical structure of compound A-88. It features a 1-(naphthalen-1-ylmethyl)pyrrolidine ring system connected via an amide linkage to a cyclopropane ring. The cyclopropane ring also has a vinyl group and is connected to a benzyl sulfonate group.	A-88
 Chemical structure of compound A-89. It features a 1-(benzyl)pyrrolidine ring system connected via an amide linkage to a cyclopropane ring. The cyclopropane ring also has a vinyl group and is connected to a benzyl sulfonate group.	A-89

Estrutura	Composto N°
 Chemical structure of compound A-90: A cyclopropane ring substituted with a vinyl group and a 1-((S)-2-((2-(benzyl(phenyl)amino)acetyl)amino)propanoyl)amino)propan-2-yl group. The amino group is further substituted with a 4-(benzyloxy)phenyl group.	A-90
 Chemical structure of compound A-91: A cyclopropane ring substituted with a vinyl group and a 1-((S)-2-((2-(benzyl(1-methoxy-4-phenyl)amino)acetyl)amino)propanoyl)amino)propan-2-yl group. The amino group is further substituted with a 4-(benzyloxy)phenyl group.	A-91
 Chemical structure of compound A-92: A cyclopropane ring substituted with a vinyl group and a 1-((S)-2-((2-(benzyl(1-methoxy-4-phenyl)amino)acetyl)amino)propanoyl)amino)propan-2-yl group. The amino group is further substituted with a 4-(benzyloxy)phenyl group.	A-92

2

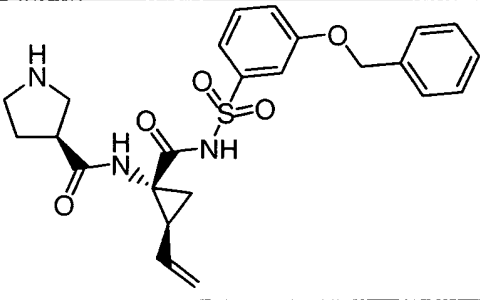
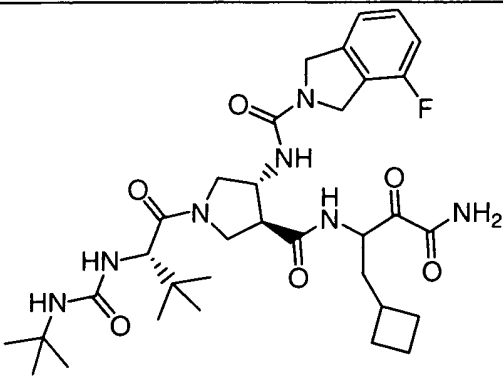
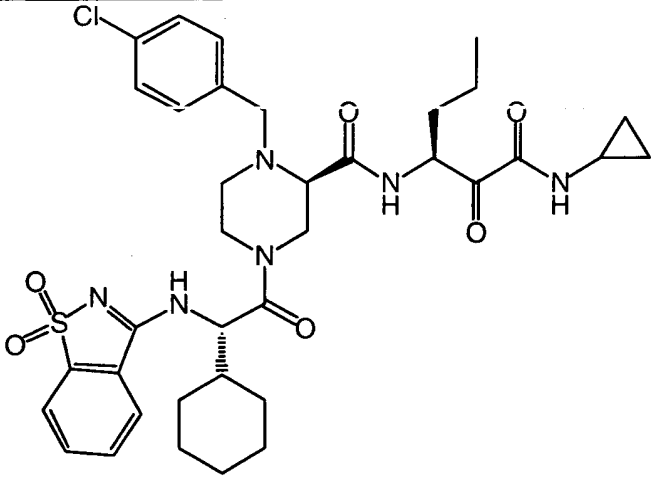
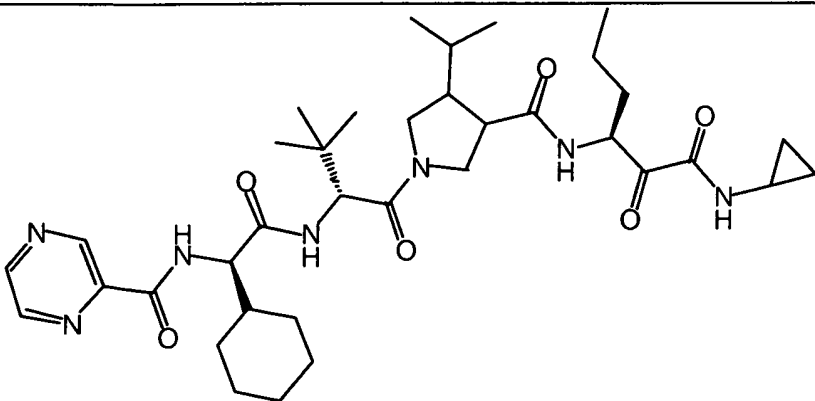
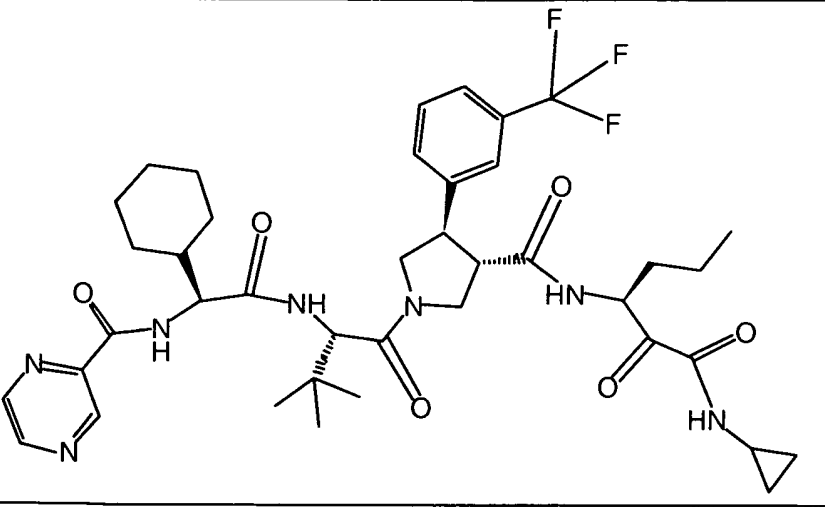
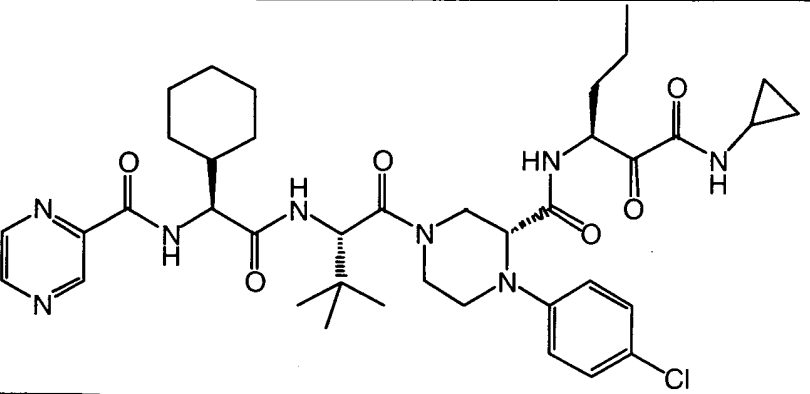
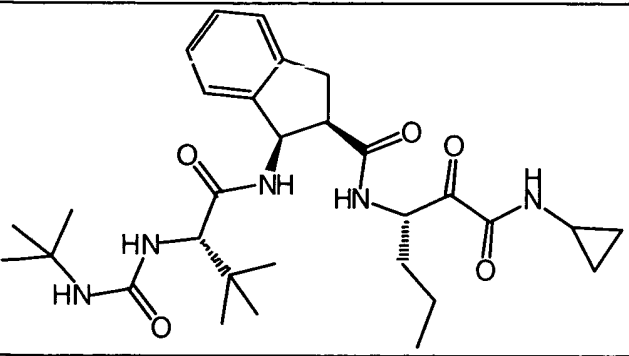
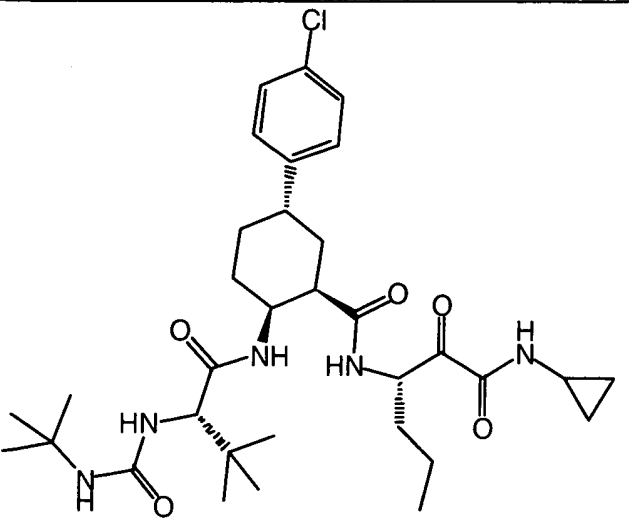
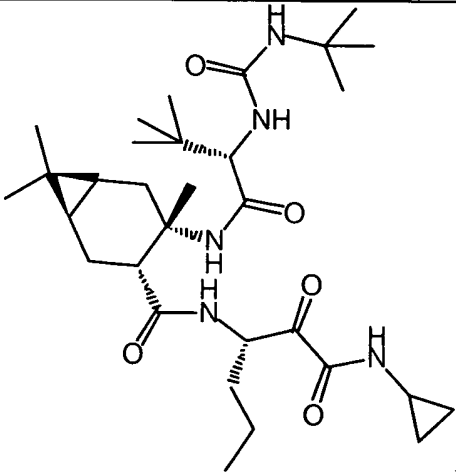
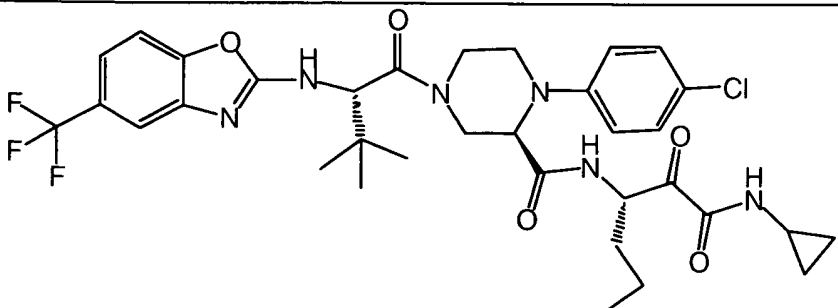
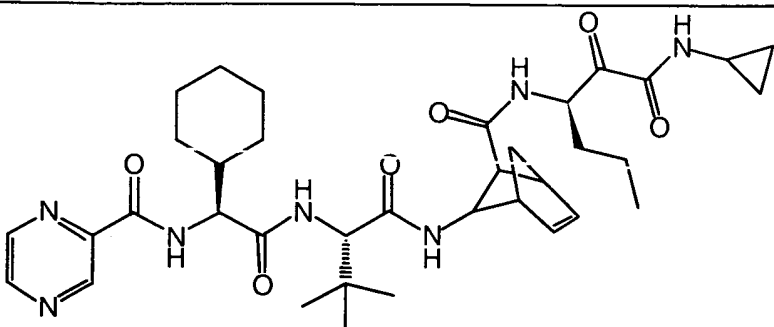
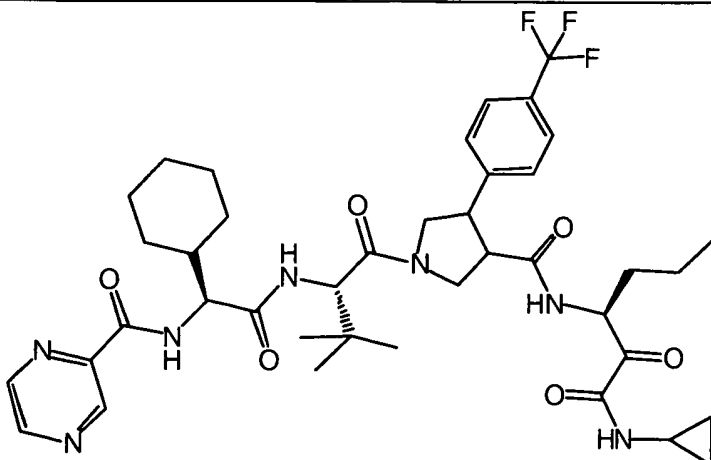
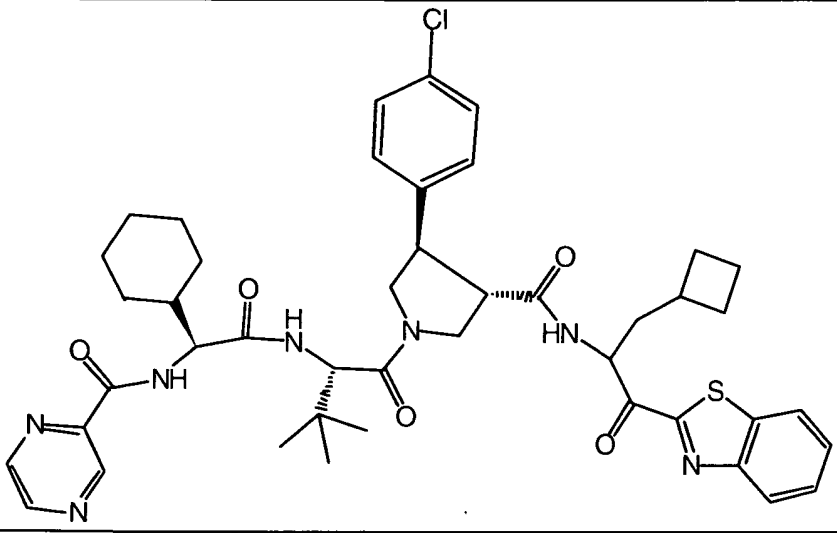
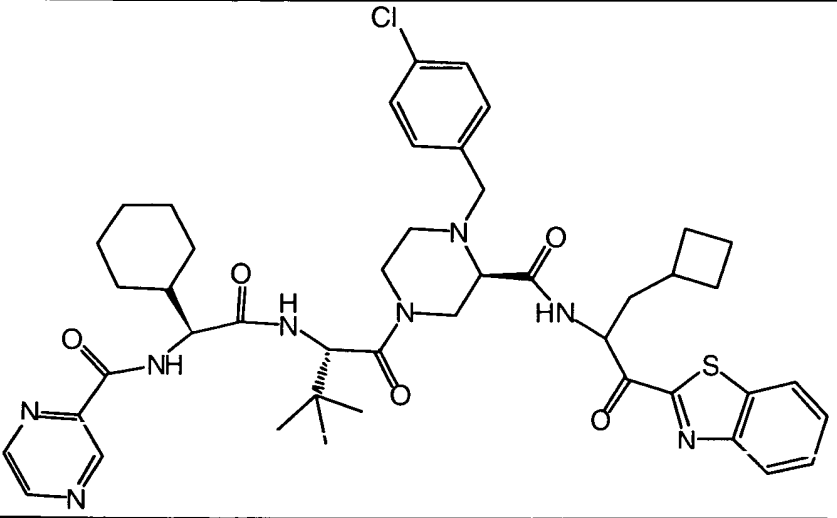
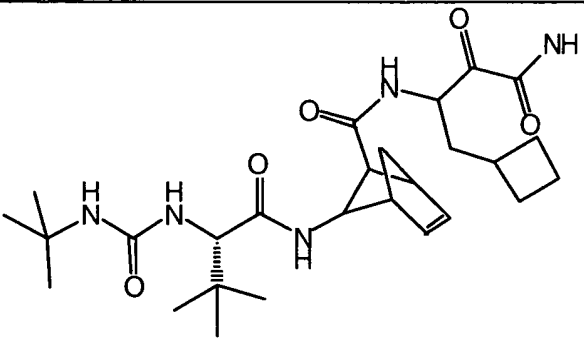
Estrutura	Composto N°
	A-97
	A-98

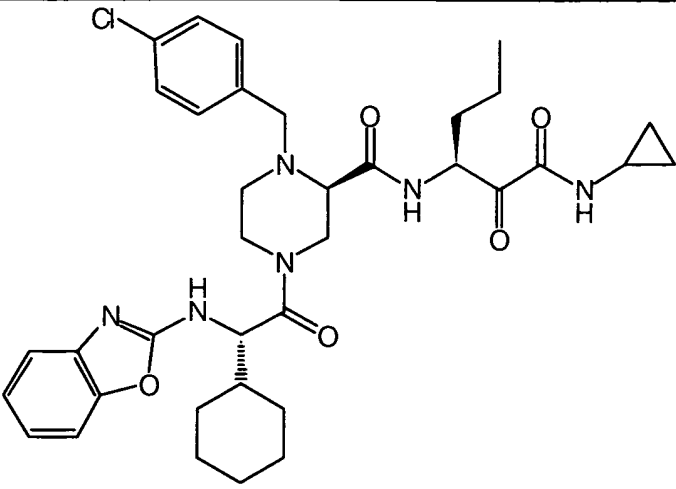
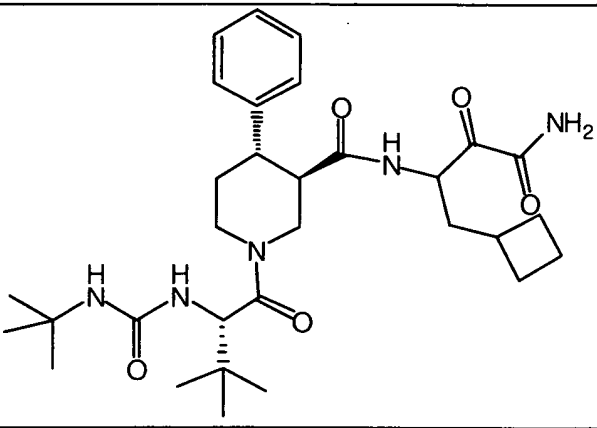
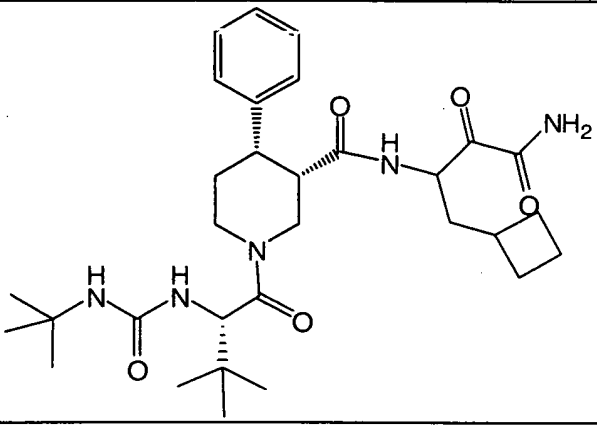
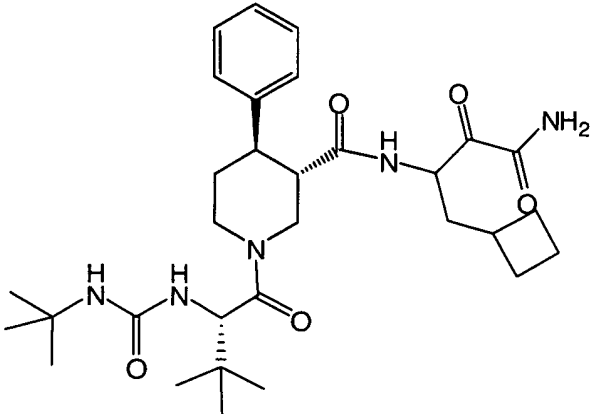
TABELA B

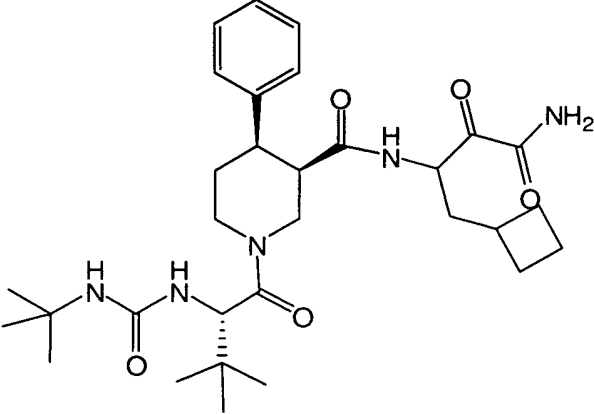
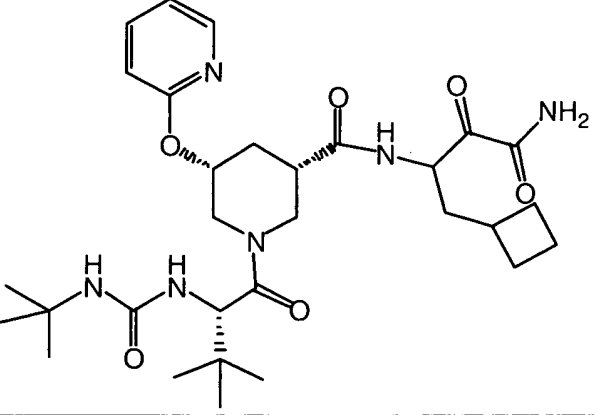
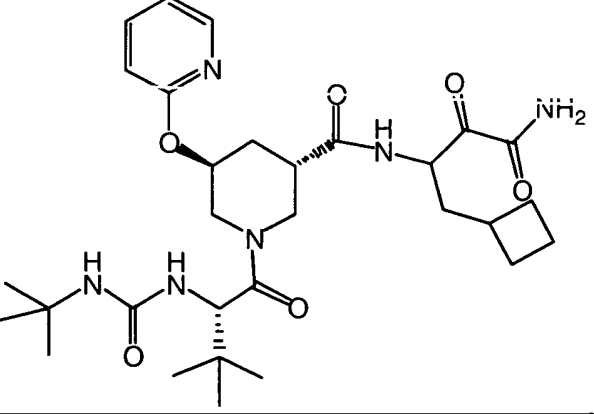
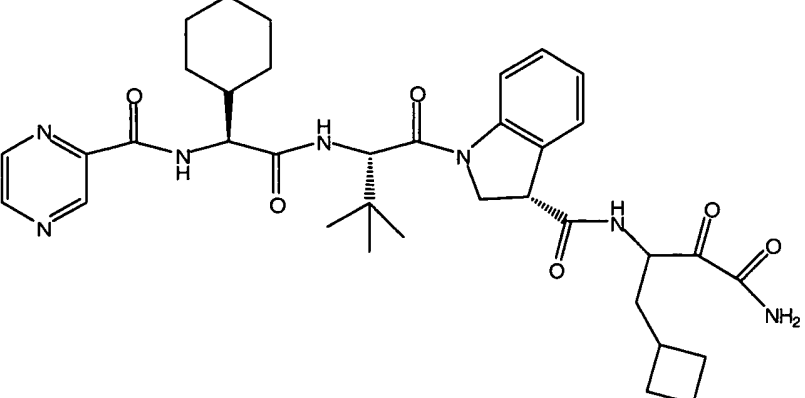
Estrutura	Composto N°
	B-1
	B-2

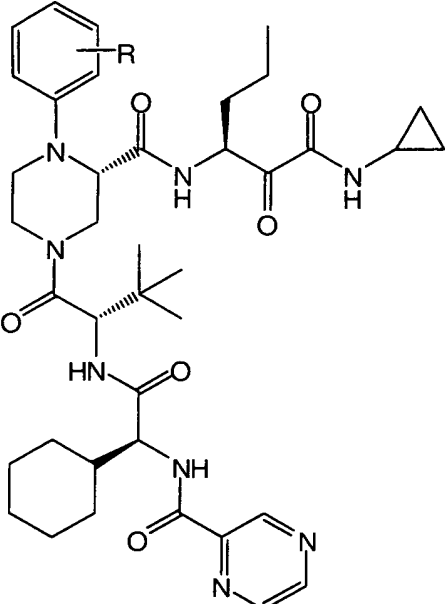
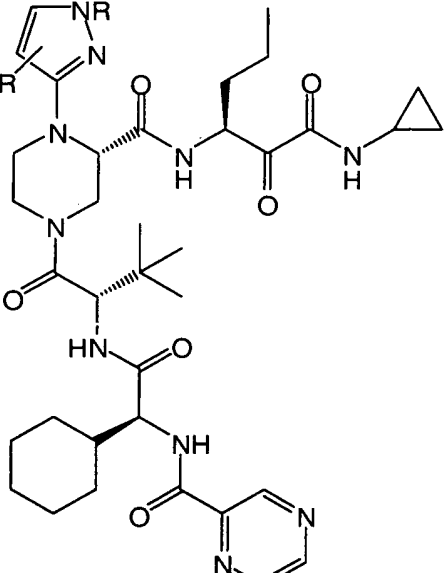
Estrutura	Composto N°
	B-3
	B-4
	B-5
	B-6

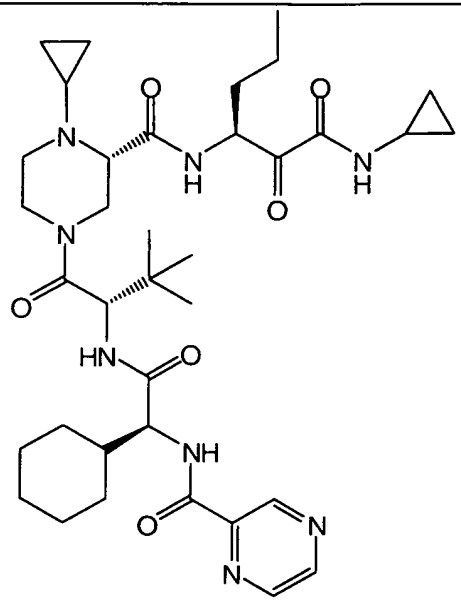
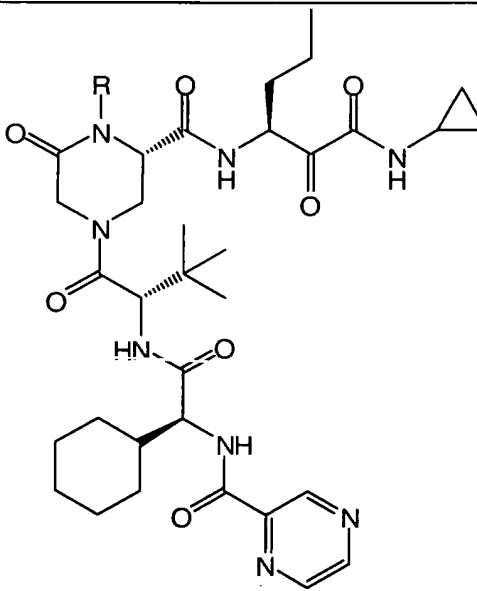
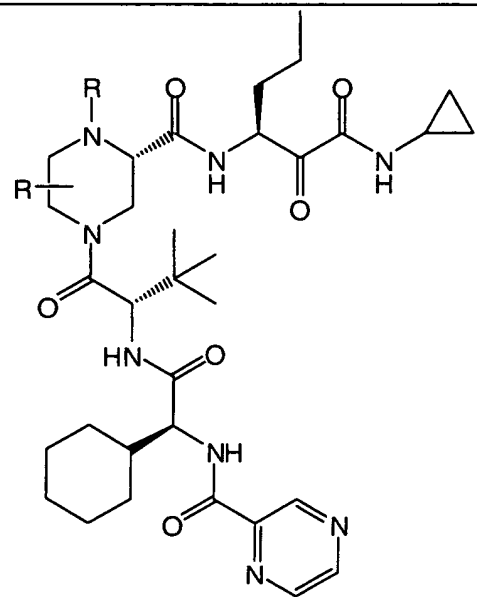
Estrutura	Composto N°
	B-7
	B-8
	B-9
	B-10

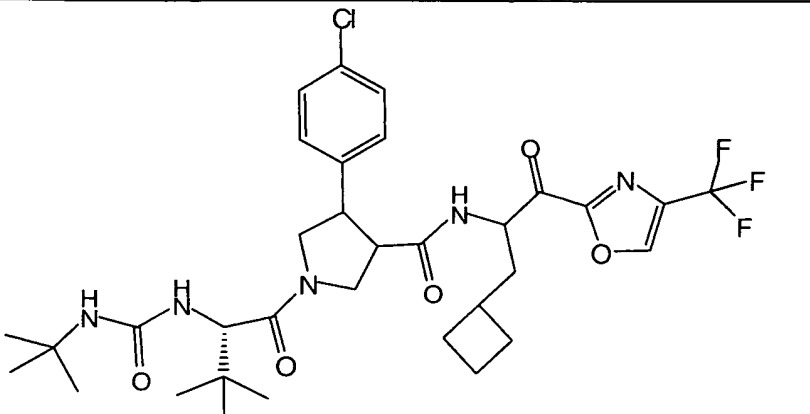
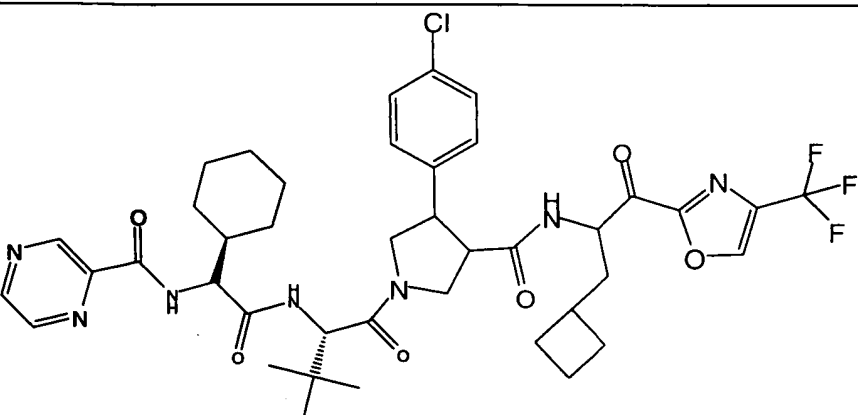
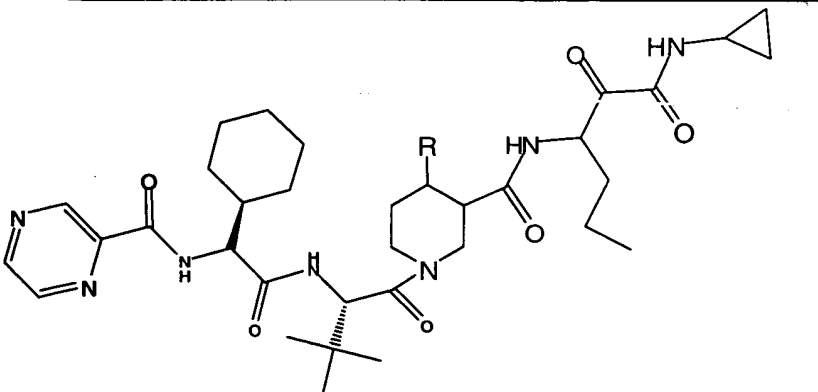
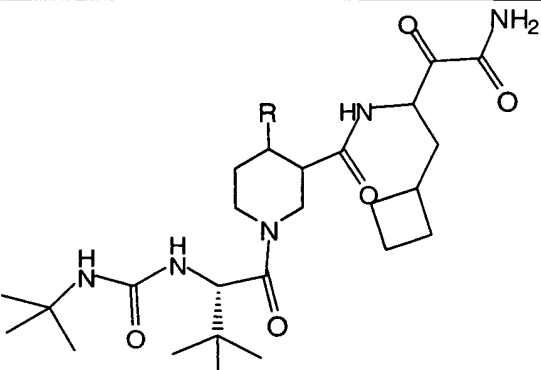
Estrutura	Composto N°
 Chemical structure of compound B-11: A complex molecule featuring a central pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is substituted with a 4-chlorophenyl group, a cyclohexyl group, and a side chain containing a benzothiazole moiety. The side chain also includes a cyclobutyl group and a pyridine ring.	B-11
 Chemical structure of compound B-12: A complex molecule featuring a central piperazine ring. The piperazine ring is substituted with a 4-chlorophenyl group, a cyclohexyl group, and a side chain containing a benzothiazole moiety. The side chain also includes a cyclobutyl group and a pyridine ring.	B-12
 Chemical structure of compound B-13: A complex molecule featuring a central bicyclic system (bicyclo[2.2.1]hept-5-ene). The bicyclic system is substituted with a cyclohexyl group, a cyclobutyl group, and a side chain containing a benzothiazole moiety. The side chain also includes a pyridine ring.	B-13

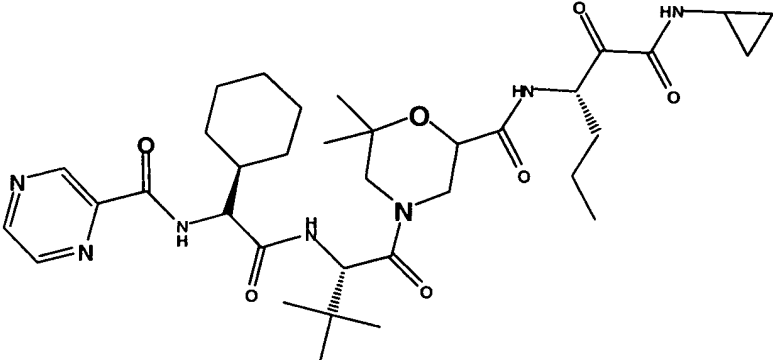
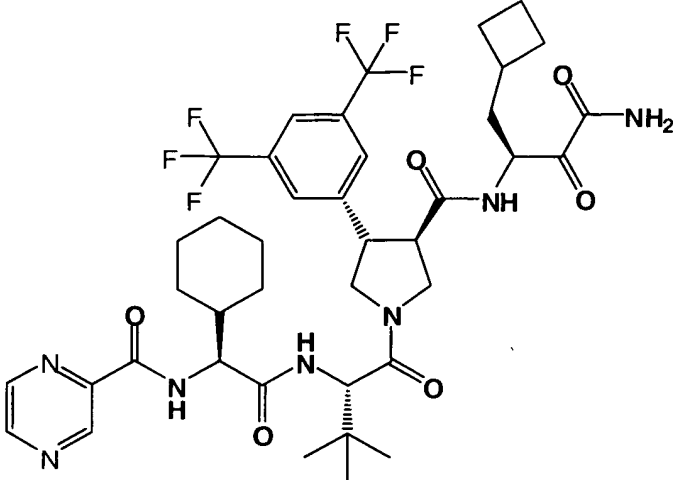
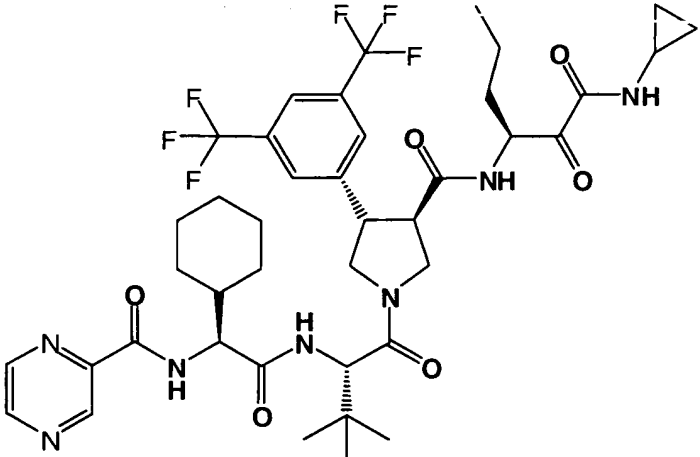
Estrutura	Composto N°
	B-14
	B-15
	B-16
	B-17

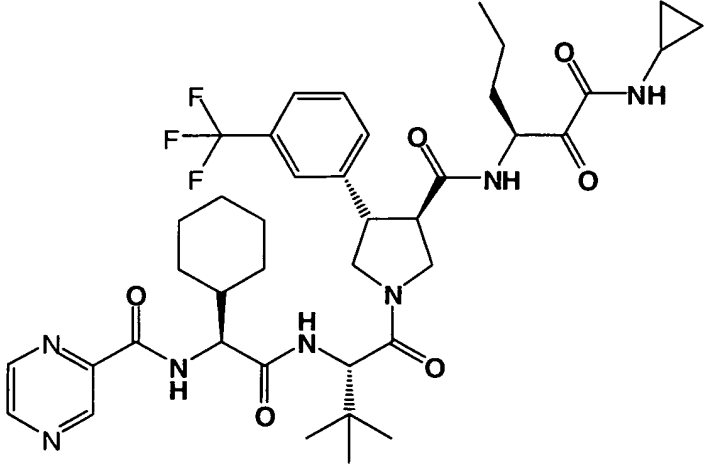
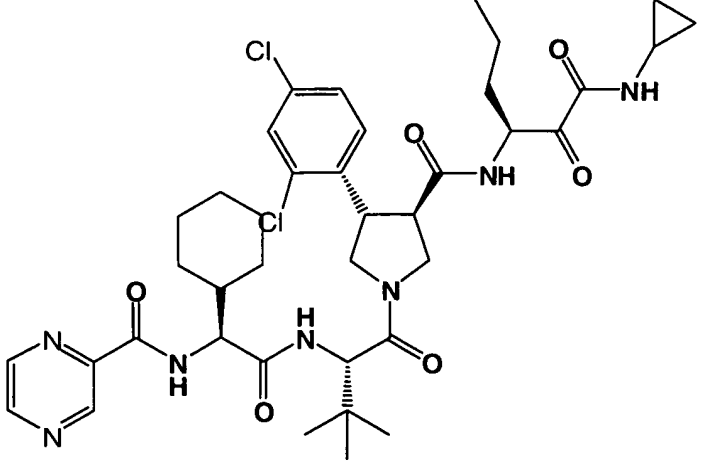
Estrutura	Composto N°
	B-18
	B-19
	B-20
	B-21

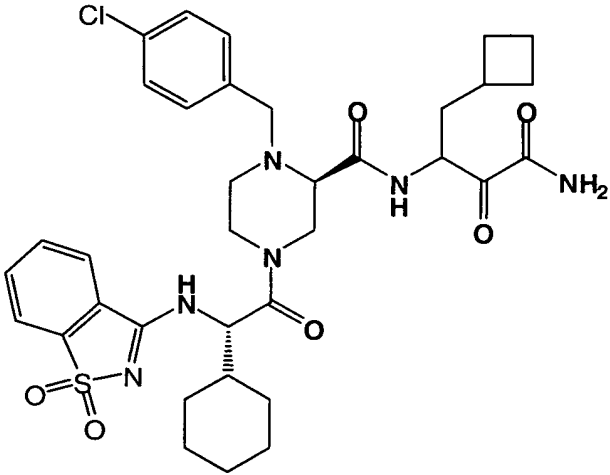
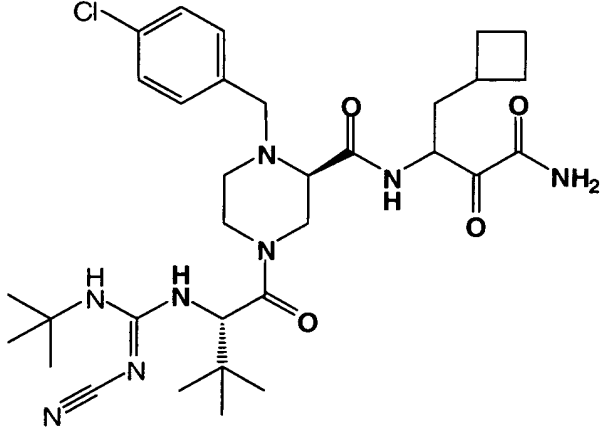
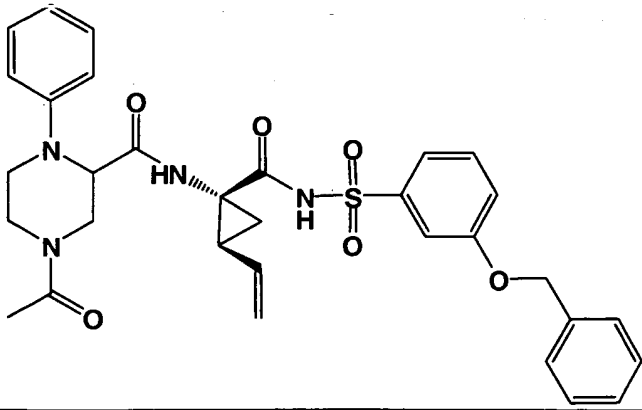
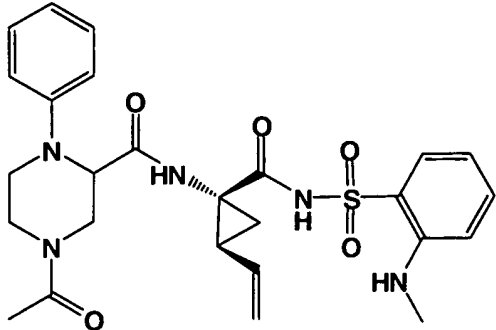
Estrutura	Composto N°
 Chemical structure of compound B-22. It features a piperidine ring substituted with a phenyl group (R) at the 4-position. The piperidine ring is connected via a chiral center to a chain containing a tert-butyl group, a cyclohexyl group, and a pyridine ring. The chain also includes a cyclopropyl group and a pyridine ring.	B-22
 Chemical structure of compound B-23. It is similar to B-22, but the phenyl group (R) is replaced by a pyridine ring (NR) at the 4-position of the piperidine ring.	B-23

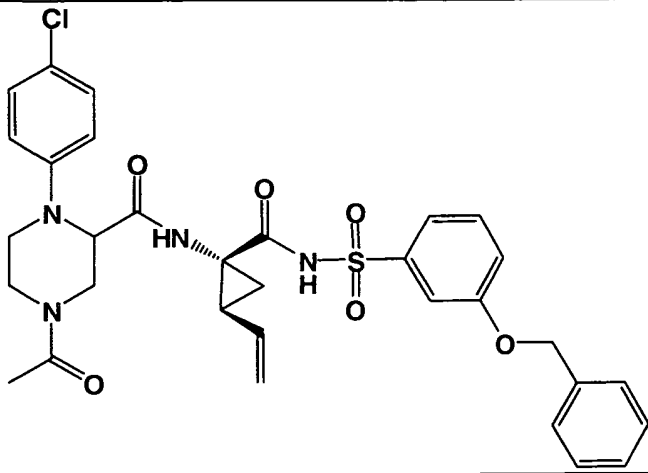
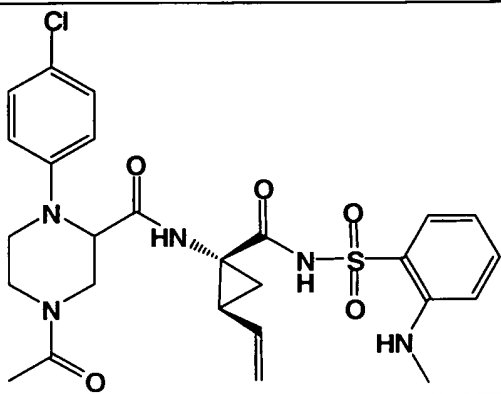
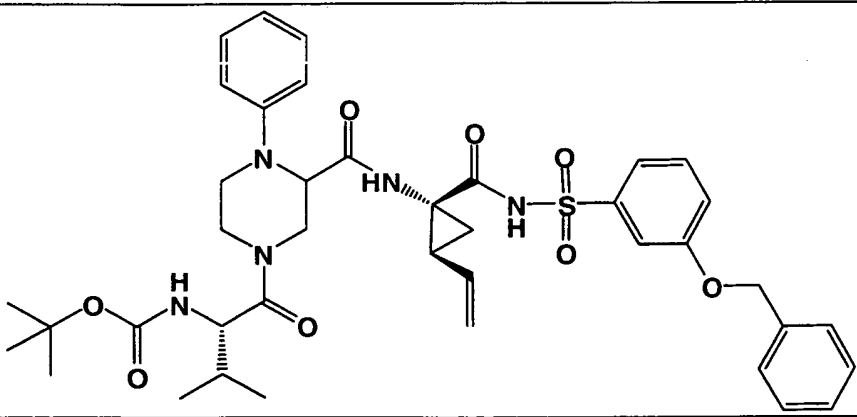
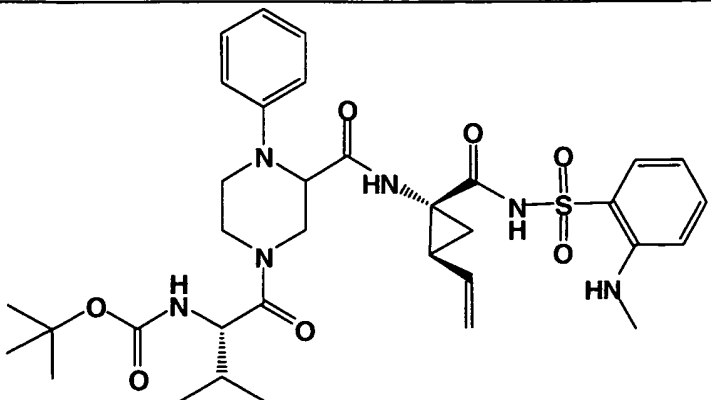
Estrutura	Composto N°
 Chemical structure of compound B-24. It features a piperazine ring with a cyclopropyl group on one nitrogen and a tert-butyl amide group on the other. The piperazine is linked via a chiral amide bond to a chiral amide chain. This chain includes a cyclohexyl group, a pyrimidin-2-yl amide, and a cyclopropyl amide.	B-24
 Chemical structure of compound B-25. It is similar to B-24, but the piperazine ring is substituted with an 'R' group instead of a cyclopropyl group.	B-25
 Chemical structure of compound B-26. It is similar to B-25, but the piperazine ring is substituted with two 'R' groups.	B-26

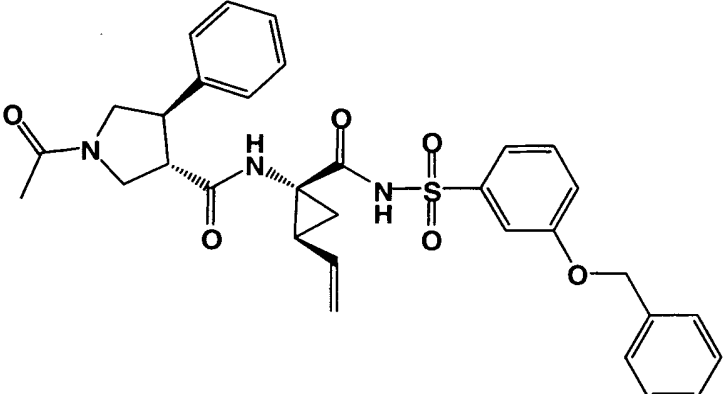
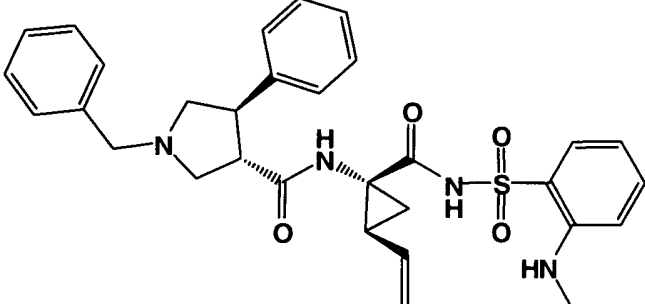
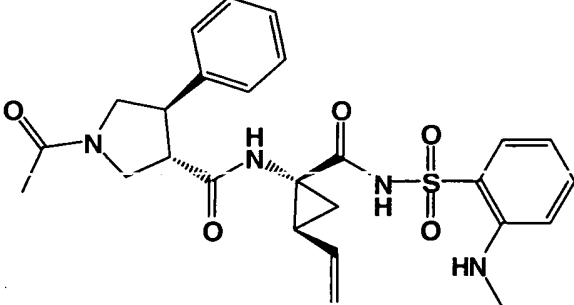
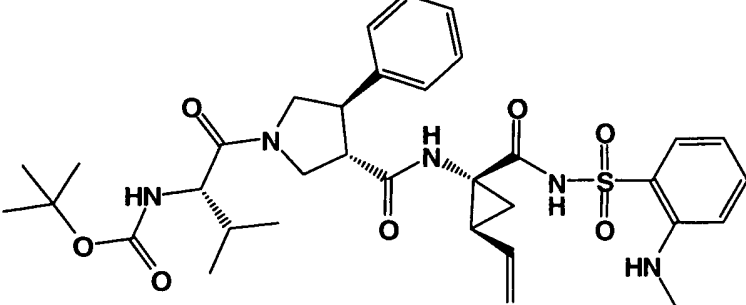
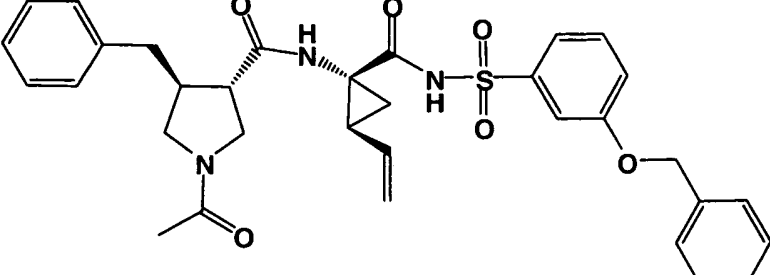
Estrutura	Composto N°
 Chemical structure of compound B-27: A complex molecule featuring a central pyrrolidine ring substituted with a 4-chlorophenyl group, a cyclobutylmethyl group, and a side chain containing a carbamate, a chiral center with a tert-butyl group, and a 2,2,2-trifluoro-5-isoxazolylmethyl group.	B-27
 Chemical structure of compound B-28: Similar to B-27, but the side chain is modified to include a pyrimidin-2-ylmethyl group and a cyclohexylmethyl group, along with the other substituents.	B-28
 Chemical structure of compound B-29: Features a central piperidine ring substituted with an 'R' group, a cyclohexylmethyl group, and a side chain containing a carbamate, a chiral center with a tert-butyl group, and a 2-((cyclopropylamino)carbonyl)ethyl group.	B-29
 Chemical structure of compound B-30: Features a central piperidine ring substituted with an 'R' group and a cyclobutylmethyl group, connected to a side chain containing a carbamate, a chiral center with a tert-butyl group, and a 2-aminocarbonylmethyl group.	B-30

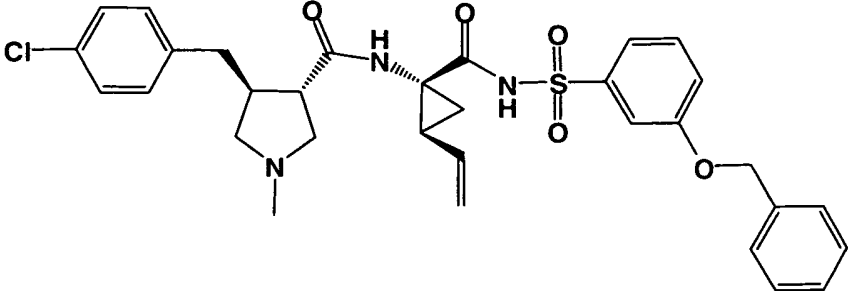
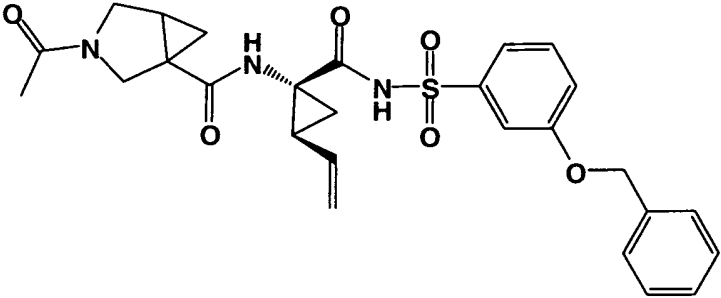
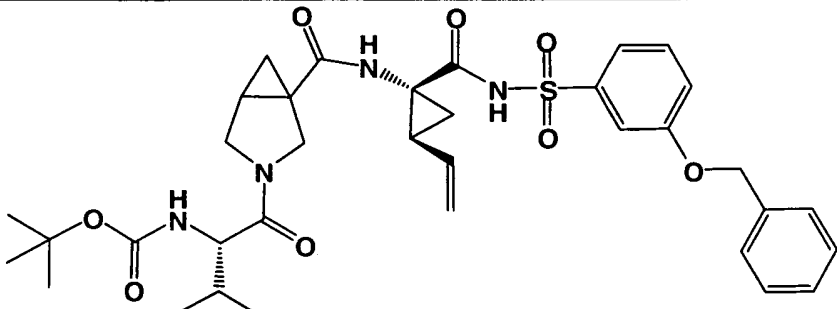
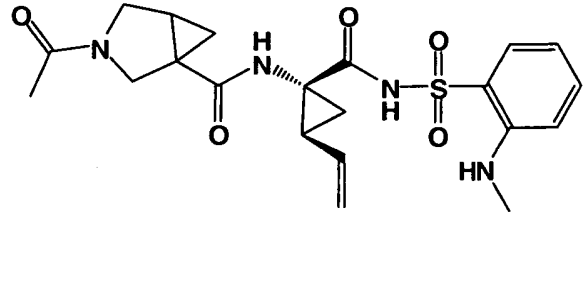
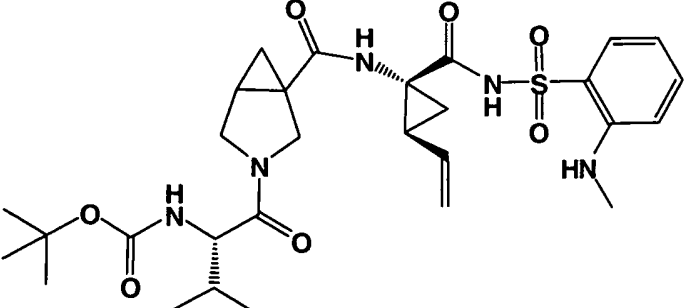
Estrutura	Composto N°
 Chemical structure of compound B-31. It features a central morpholine ring substituted with a tert-butyl group, a cyclohexylmethyl group, and a side chain containing a pyrimidin-2-ylmethyl group, a tert-butyl group, and a 2-(cyclopropylamino)acrylamide moiety.	B-31
 Chemical structure of compound B-32. It features a central pyrrolidine ring substituted with a tert-butyl group, a cyclohexylmethyl group, and a side chain containing a pyrimidin-2-ylmethyl group, a 4,4,4-trifluorophenyl group, and a 2-(cyclobutylmethyl)carbamoyl group.	B-32
AND DIASTEREOMER  Chemical structure of compound B-33. It features a central pyrrolidine ring substituted with a tert-butyl group, a cyclohexylmethyl group, and a side chain containing a pyrimidin-2-ylmethyl group, a 4,4,4-trifluorophenyl group, and a 2-(cyclopropylmethyl)carbamoyl group. AND DIASTEREOMER	B-33

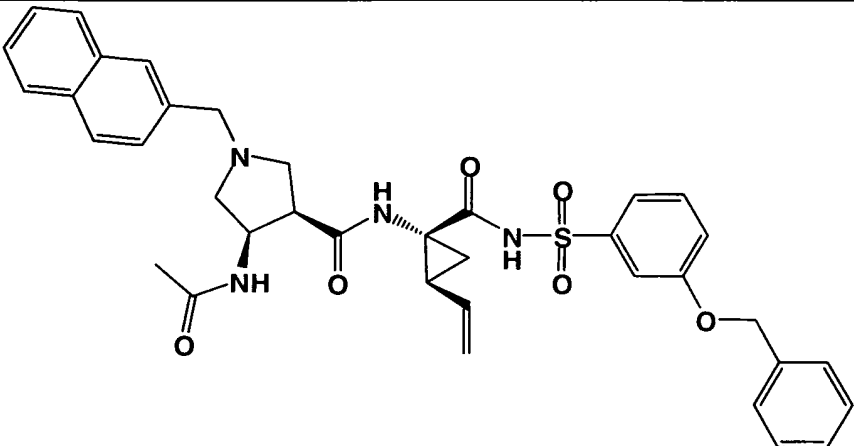
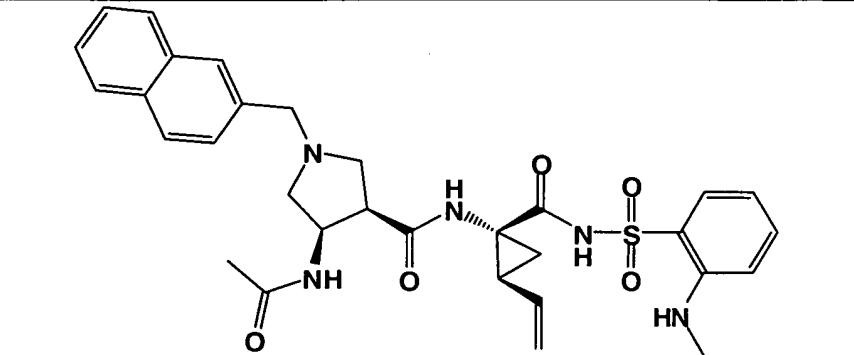
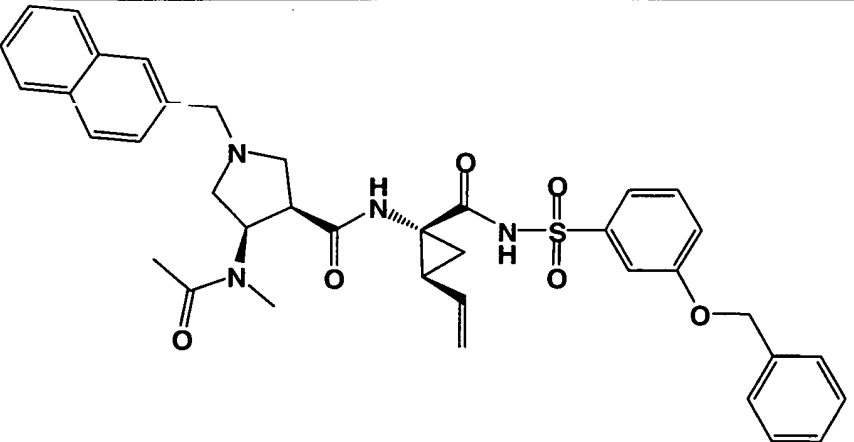
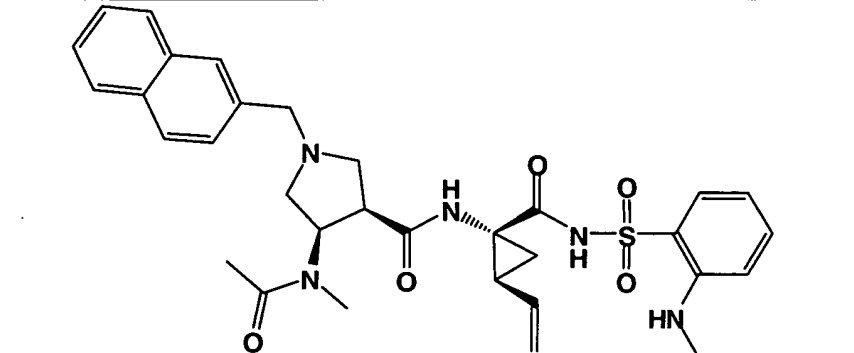
Estrutura	Composto N°
 Chemical structure of compound B-34. It features a central pyrrolidine ring. At the 2-position of the pyrrolidine, there is a (1-cyclohexyl-2-(pyridin-2-yl)ethyl)carbamoyl group. At the 4-position, there is a (1-tert-butyl-2-((1-ethyl-3-oxocyclopropyl)amino)ethyl)carbamoyl group. At the 5-position, there is a (4-(trifluoromethyl)phenyl) group.	B-34
AND DIASTEREOMER	B-35
 Chemical structure of compound B-36. It features a central pyrrolidine ring. At the 2-position of the pyrrolidine, there is a (1-cyclohexyl-2-(pyridin-2-yl)ethyl)carbamoyl group. At the 4-position, there is a (1-tert-butyl-2-((1-ethyl-3-oxocyclopropyl)amino)ethyl)carbamoyl group. At the 5-position, there is a (2,6-dichlorophenyl) group.	B-36
AND DIASTEREOMER	

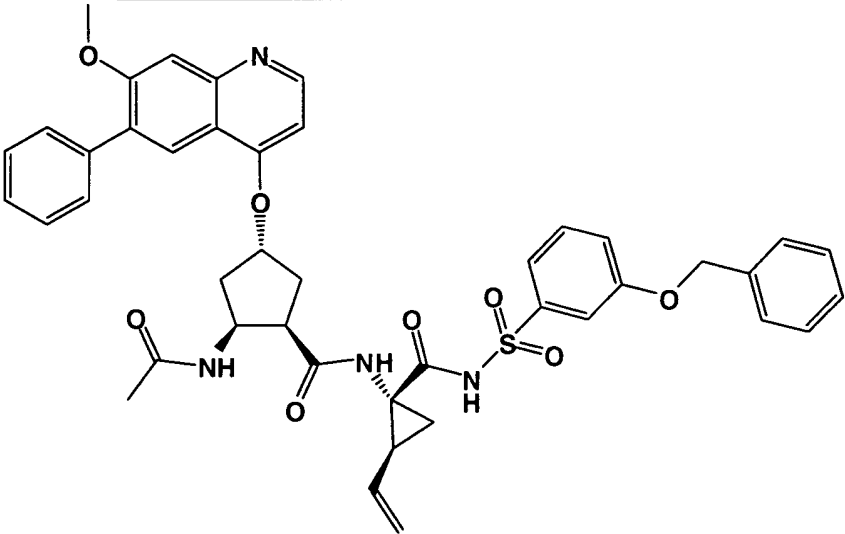
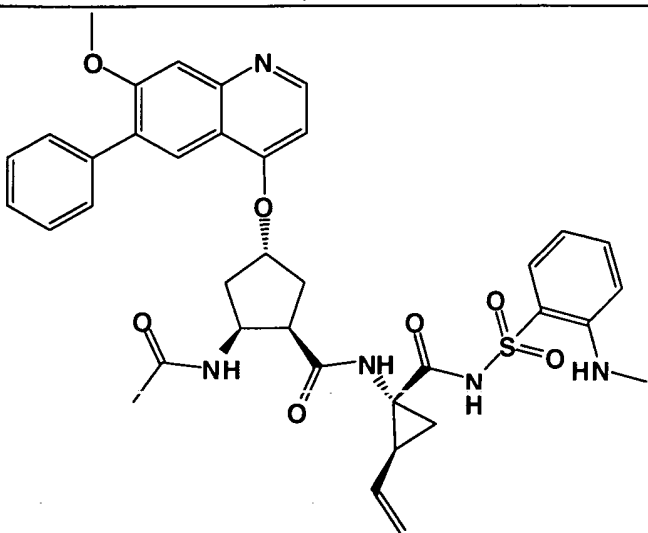
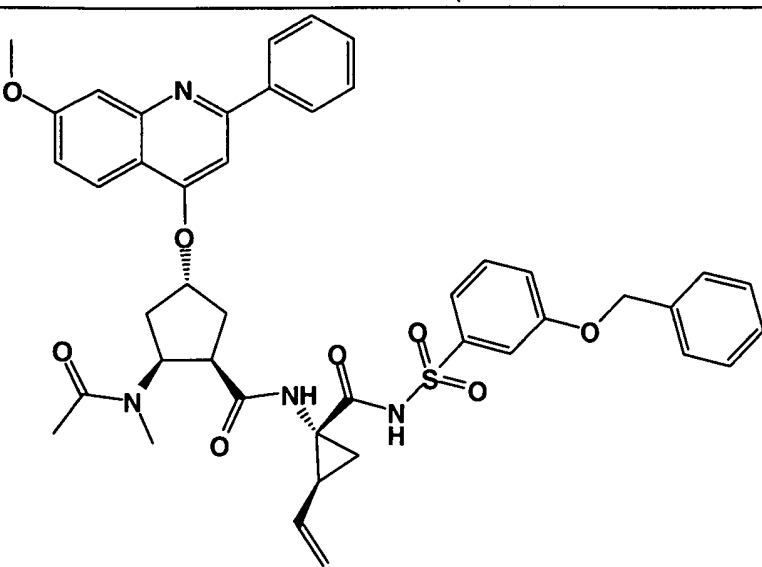
Estrutura	Composto N°
 Chemical structure of compound B-40: A piperazine ring substituted with a 4-chlorobenzyl group, a 1-((cyclohexylmethyl)amino)-1H-benzotriazole-4-sulfonyl group, and a 1-((4-aminocyclobutyl)amino)propan-1-yl group.	B-40
 Chemical structure of compound B-41: A piperazine ring substituted with a 4-chlorobenzyl group, a 1-((2,2,4,4-tetramethyl-1H-1,2,4-triazin-5-yl)amino)propan-1-yl group, and a 1-((4-aminocyclobutyl)amino)propan-1-yl group.	B-41
 Chemical structure of compound B-42: A piperazine ring substituted with a benzyl group, an acetyl group, and a 1-((4-((benzyloxy)methyl)phenyl)sulfonyl)-2-methyl-2-butene-1-yl group.	B-42
 Chemical structure of compound B-43: A piperazine ring substituted with a benzyl group, an acetyl group, and a 1-((4-((2-aminophenyl)sulfonyl)-2-methyl-2-butene-1-yl group.	B-43

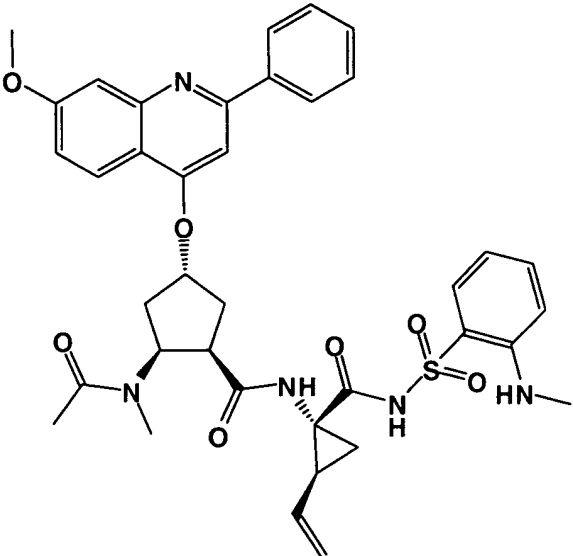
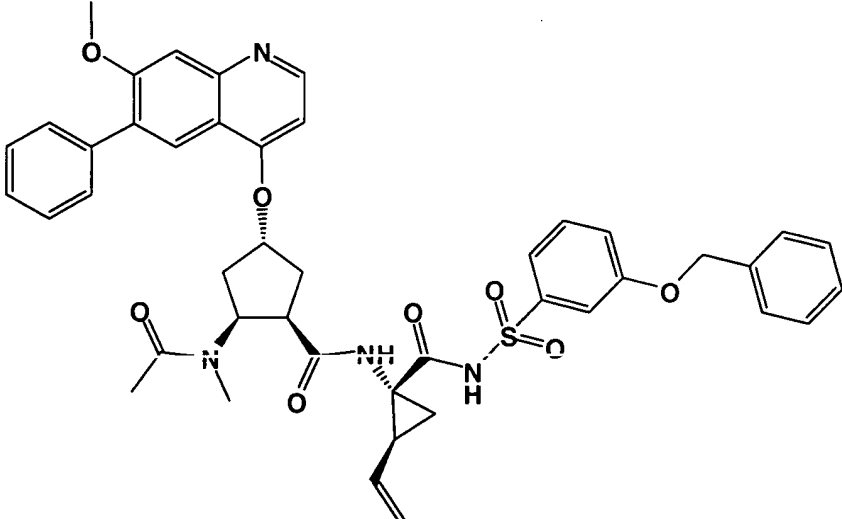
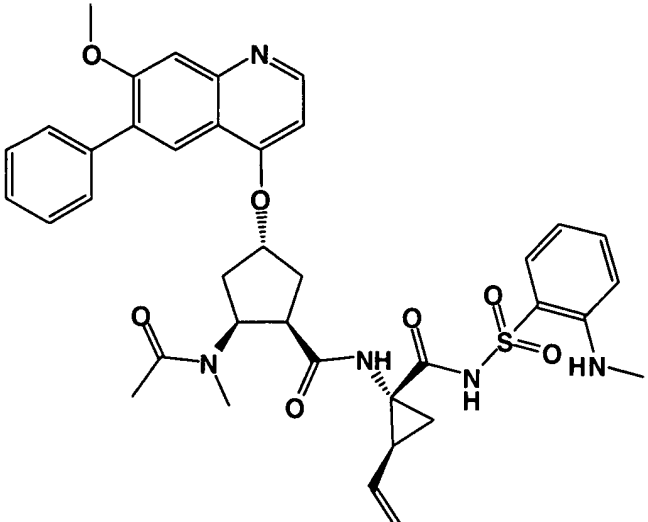
Estrutura	Composto N°
	B-44
	B-45
	B-46
	B-47

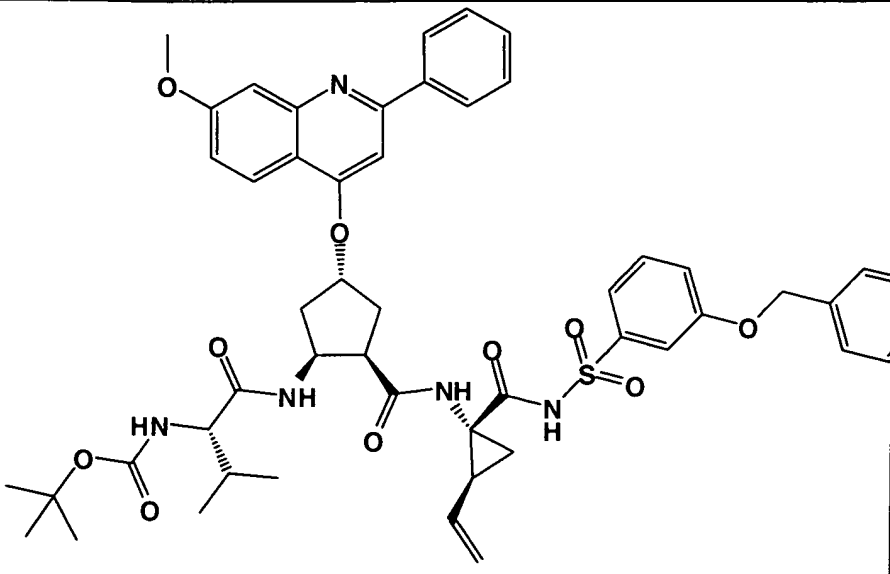
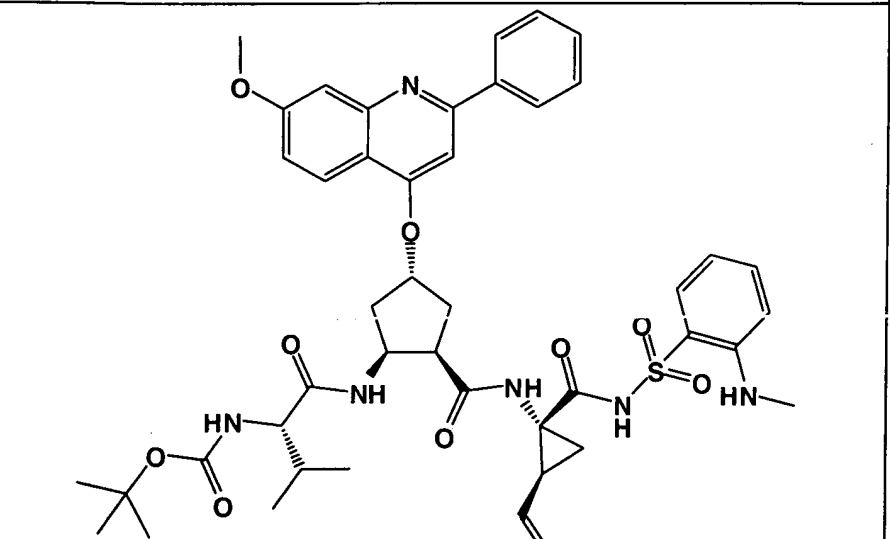
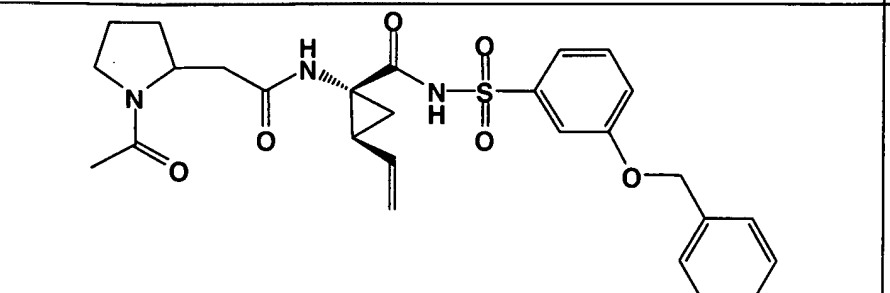
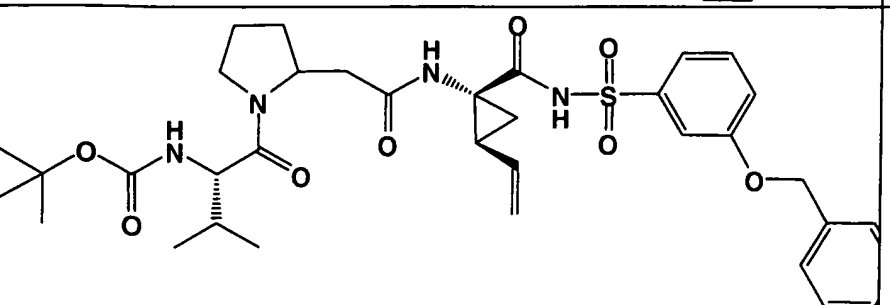
Estrutura	Composto N°
	B-48
	B-49
	B-50
	B-51
	B-52

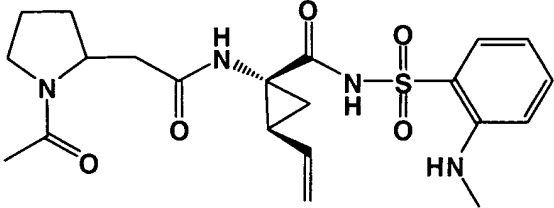
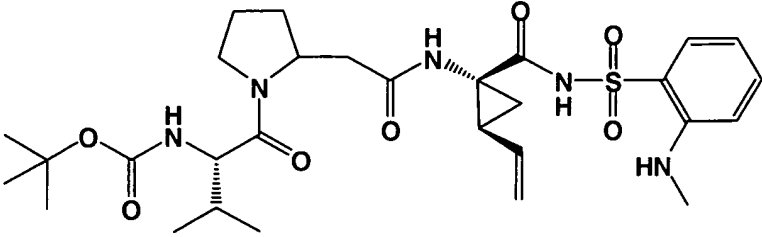
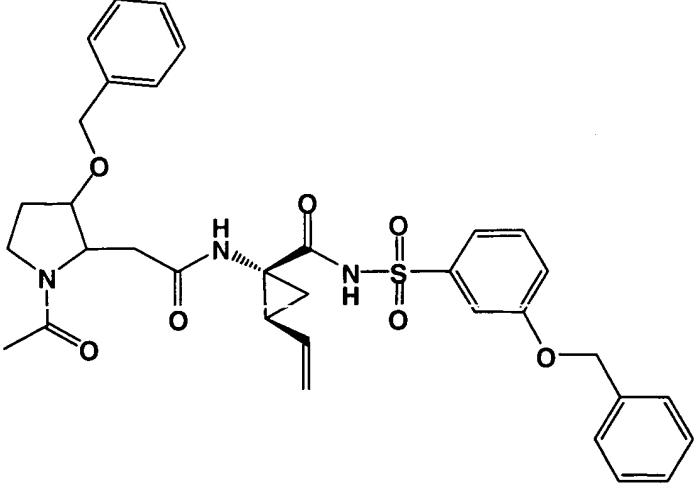
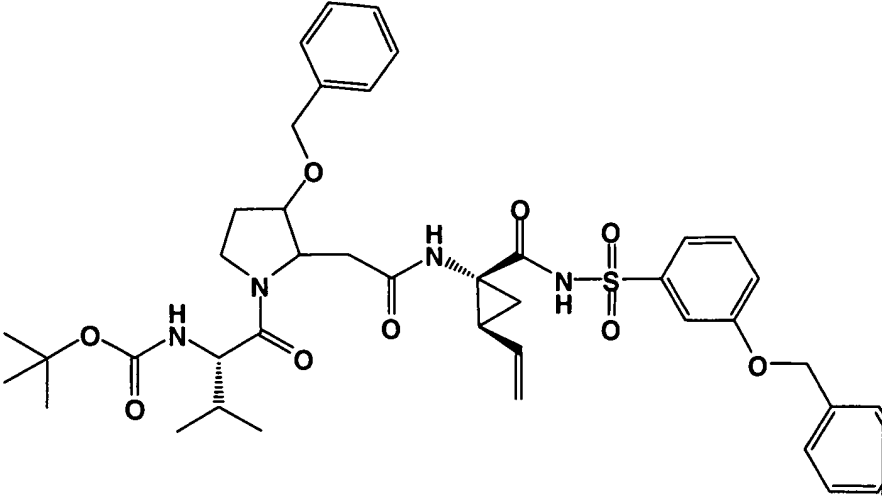
Estrutura	Composto N°
	B-53
	B-54
	B-55
	B-56
	B-57

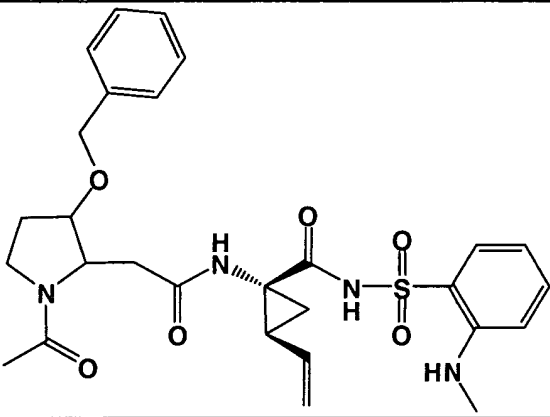
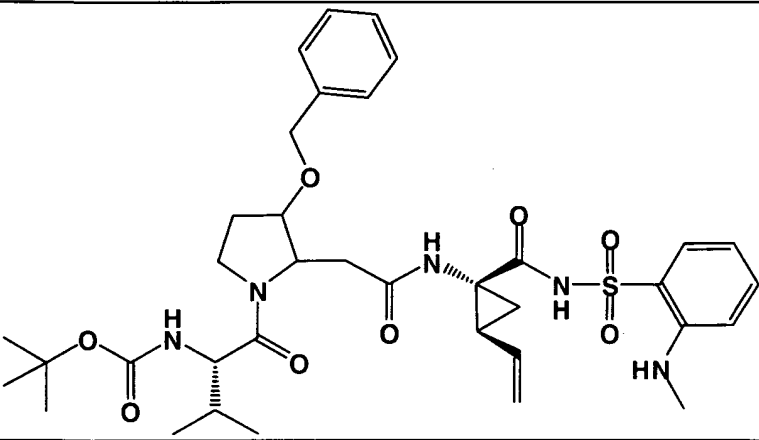
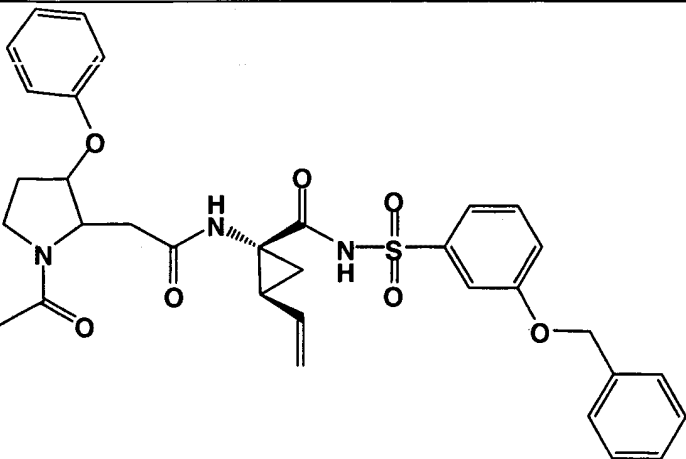
Estrutura	Composto N°
 Chemical structure of compound B-58: A complex molecule featuring a naphthalene ring system connected via a methylene bridge to a pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is substituted with an acetamido group (NH-C(=O)-CH₃) and a carbonyl group (C=O) linked to a cyclopropane ring. The cyclopropane ring is further substituted with a sulfonamide group (NH-SO₂-) and a benzyl ether group (-O-CH₂-C₆H₅).	B-58
 Chemical structure of compound B-59: Similar to B-58, but the sulfonamide group is attached to a 2-methylphenyl ring (o-toluenesulfonamide derivative).	B-59
 Chemical structure of compound B-60: Similar to B-58, but the pyrrolidine ring is substituted with a dimethylamino group (N(CH₃)₂) instead of an acetamido group.	B-60
 Chemical structure of compound B-61: Similar to B-59, but the pyrrolidine ring is substituted with a dimethylamino group (N(CH₃)₂) instead of an acetamido group.	B-61

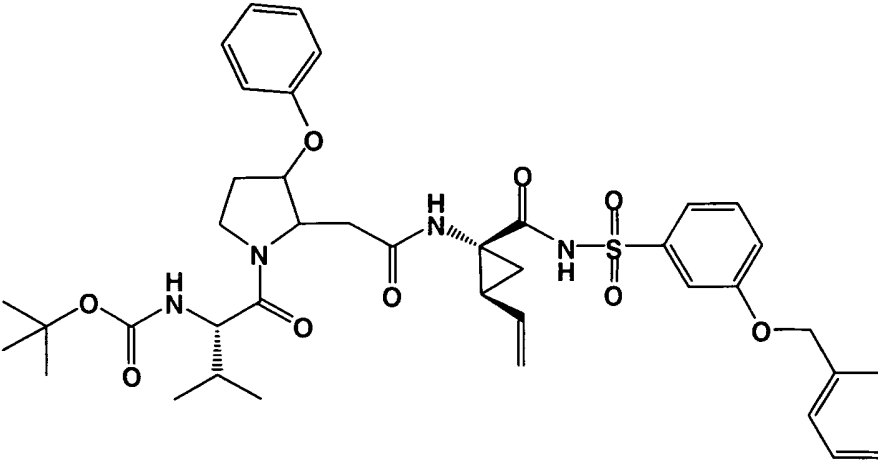
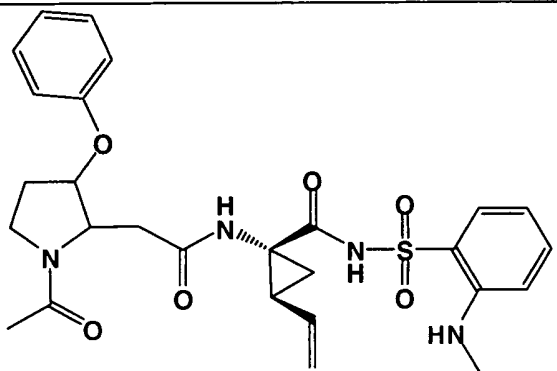
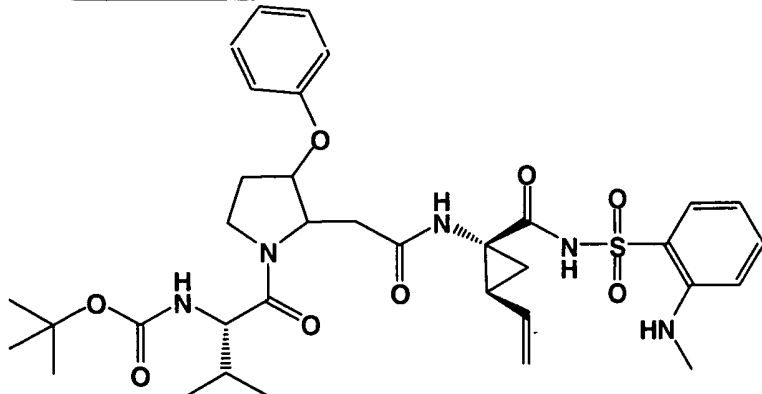
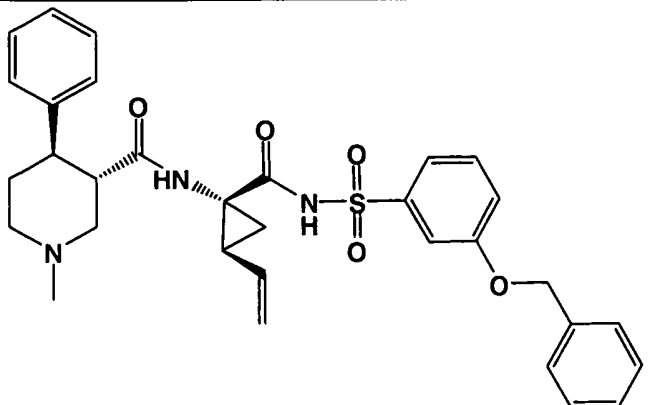
Estrutura	Composto N°
 Chemical structure of compound B-65: A complex molecule featuring a quinoline ring system. The quinoline has a methoxy group at position 6 and a phenyl group at position 8. At position 2, it is linked via an ether oxygen to a cyclopentane ring. The cyclopentane ring has an acetamido group (NH-C(=O)-CH₃) at position 1 and is connected at position 3 to a cyclopropane ring. The cyclopropane ring has a vinyl group (CH=CH₂) at position 1 and is connected at position 2 to an amide group (NH-C(=O)-). This amide is further linked to a benzene ring, which has a benzyloxy group (-O-CH₂-C₆H₅) at the para position.	B-65
 Chemical structure of compound B-66: Similar to B-65, it features a quinoline ring with a methoxy group at position 6 and a phenyl group at position 8. At position 2, it is linked via an ether oxygen to a cyclopentane ring. The cyclopentane ring has an acetamido group (NH-C(=O)-CH₃) at position 1 and is connected at position 3 to a cyclopropane ring. The cyclopropane ring has a vinyl group (CH=CH₂) at position 1 and is connected at position 2 to an amide group (NH-C(=O)-). This amide is further linked to a benzene ring, which has a methylamino group (-NH-CH₃) at the para position.	B-66
 Chemical structure of compound B-67: Similar to B-65, it features a quinoline ring with a methoxy group at position 6 and a phenyl group at position 8. At position 2, it is linked via an ether oxygen to a cyclopentane ring. The cyclopentane ring has an acetamido group (NH-C(=O)-CH₃) at position 1 and is connected at position 3 to a cyclopropane ring. The cyclopropane ring has a vinyl group (CH=CH₂) at position 1 and is connected at position 2 to an amide group (NH-C(=O)-). This amide is further linked to a benzene ring, which has a benzyloxy group (-O-CH₂-C₆H₅) at the para position.	B-67

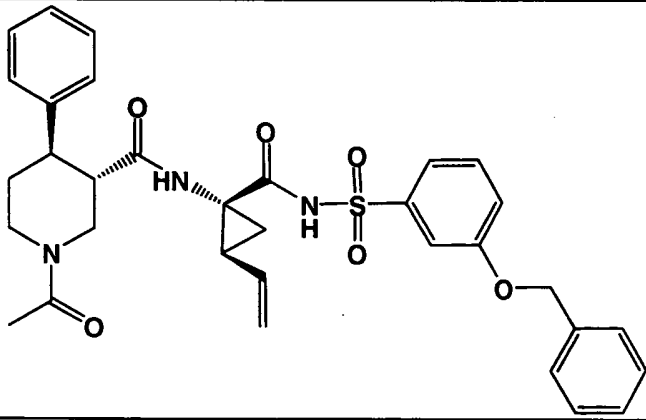
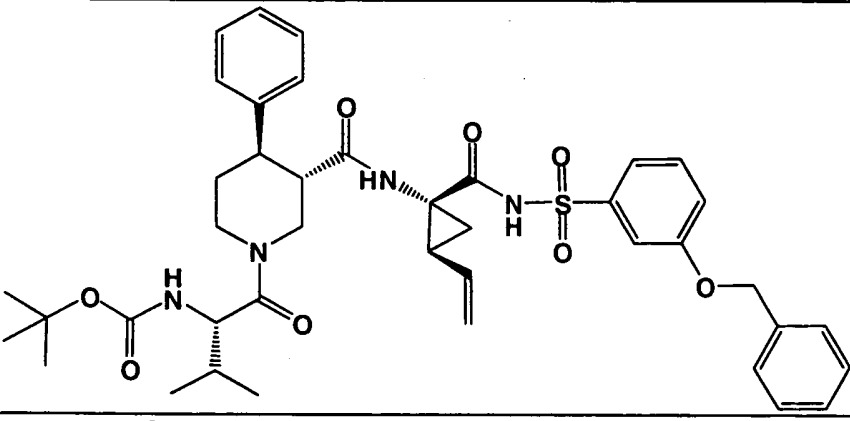
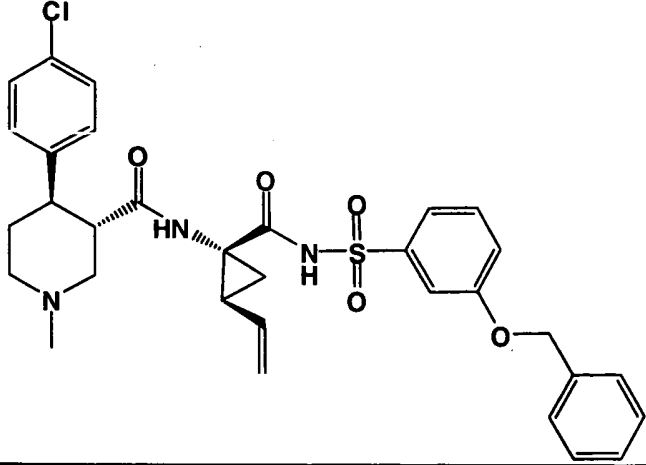
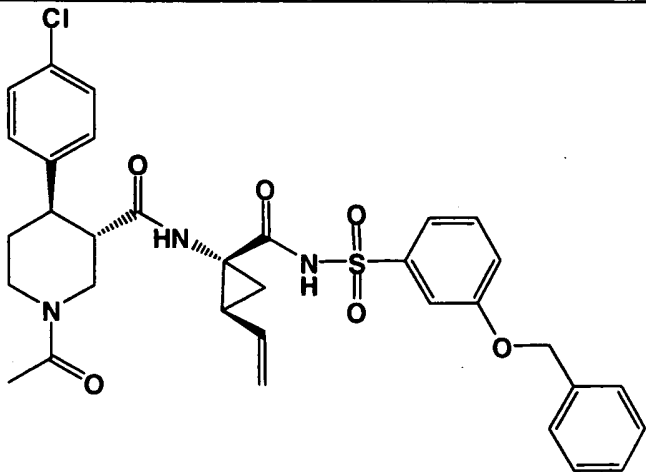
Estrutura	Composto N°
 Chemical structure of compound B-68. It features a 6-methoxy-2-phenylquinoline ring system connected via an ether linkage to a cyclopentane ring. The cyclopentane ring is substituted with a methylamino group (N(CH₃)₂) and a carbonyl group. This carbonyl is part of a chain that includes a cyclopropane ring with a vinyl group, and a sulfonamide group (NH-SO₂-NH-CH₃) attached to a phenyl ring.	B-68
 Chemical structure of compound B-69. It features a 6-methoxy-2-phenylquinoline ring system connected via an ether linkage to a cyclopentane ring. The cyclopentane ring is substituted with a methylamino group (N(CH₃)₂) and a carbonyl group. This carbonyl is part of a chain that includes a cyclopropane ring with a vinyl group, and a sulfonamide group (NH-SO₂-NH-) attached to a phenyl ring, which is further linked via an ether to a benzyl group.	B-69
 Chemical structure of compound B-70. It features a 6-methoxy-2-phenylquinoline ring system connected via an ether linkage to a cyclopentane ring. The cyclopentane ring is substituted with a methylamino group (N(CH₃)₂) and a carbonyl group. This carbonyl is part of a chain that includes a cyclopropane ring with a vinyl group, and a sulfonamide group (NH-SO₂-NH-CH₃) attached to a phenyl ring.	B-70

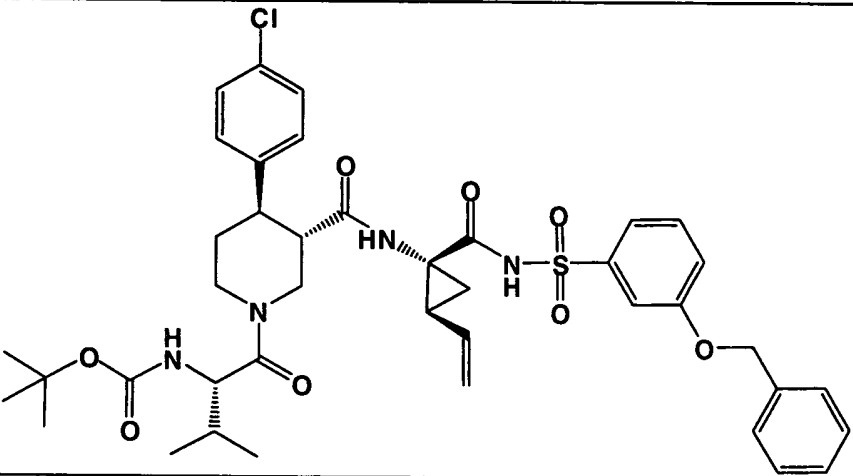
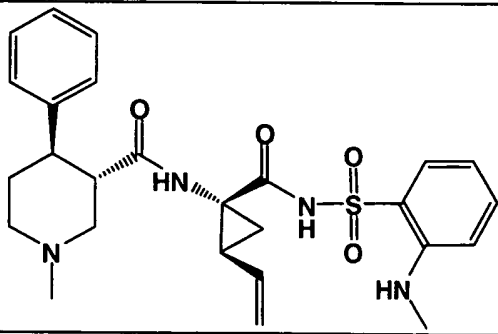
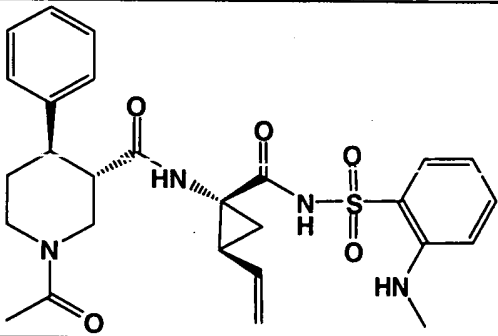
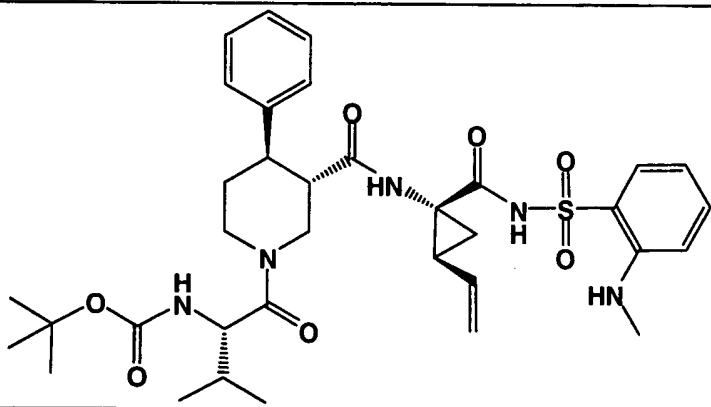
Estrutura	Composto N°
 Chemical structure of compound B-71: A complex molecule featuring a 6-methoxy-2-phenylquinoline ring system connected via an ether linkage to a cyclopentane ring. The cyclopentane ring is substituted with a tert-butyl ester group, an amide group, and a sulfonamide group. The sulfonamide group is further substituted with a 4-(benzyloxy)phenyl group.	B-71
 Chemical structure of compound B-72: A complex molecule featuring a 6-methoxy-2-phenylquinoline ring system connected via an ether linkage to a cyclopentane ring. The cyclopentane ring is substituted with a tert-butyl ester group, an amide group, and a sulfonamide group. The sulfonamide group is further substituted with a 2-methylphenyl group.	B-72
 Chemical structure of compound B-73: A complex molecule featuring a 2-methyl-2-pyrrolidinecarboxamide group connected via an amide linkage to a cyclopropane ring. The cyclopropane ring is substituted with a sulfonamide group and a 4-(benzyloxy)phenyl group.	B-73
 Chemical structure of compound B-74: A complex molecule featuring a 2-methyl-2-pyrrolidinecarboxamide group connected via an amide linkage to a cyclopropane ring. The cyclopropane ring is substituted with a sulfonamide group and a 4-(benzyloxy)phenyl group. The molecule also includes a tert-butyl ester group.	B-74

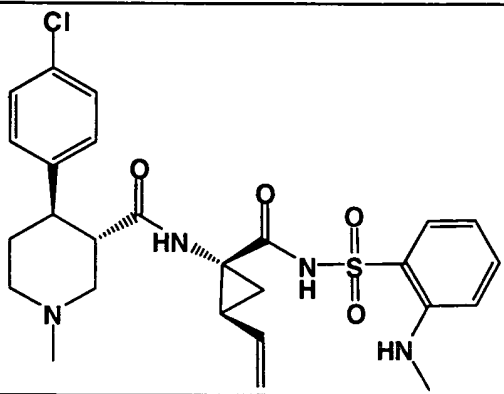
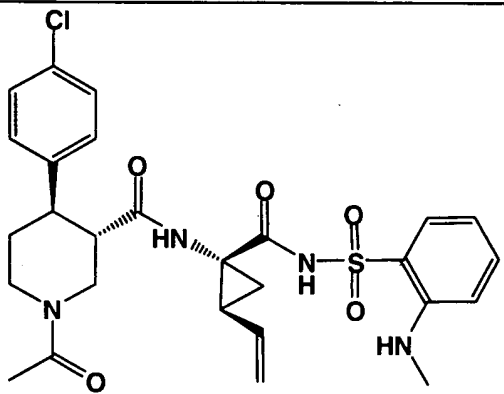
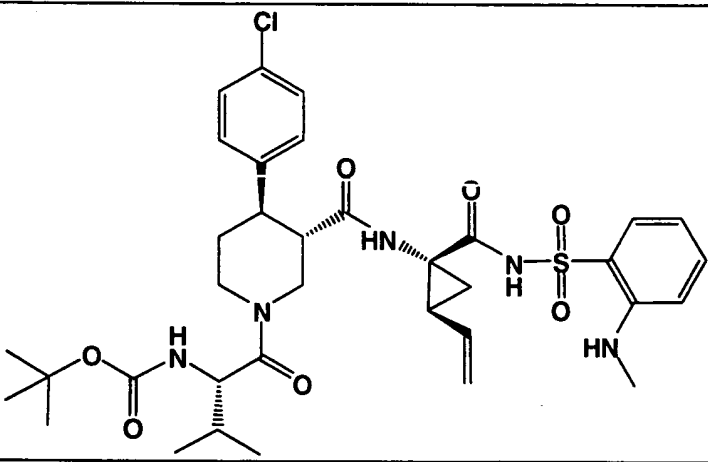
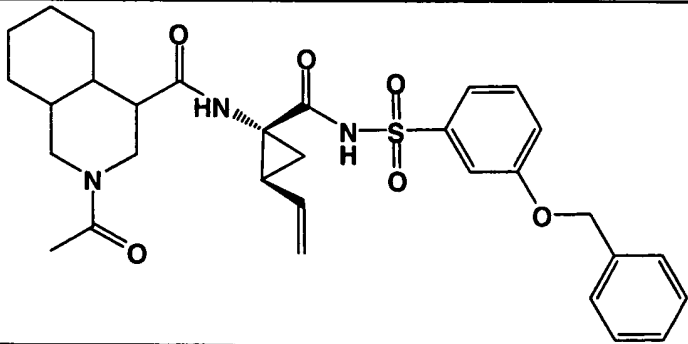
Estrutura	Composto N°
	B-75
	B-76
	B-77
	B-78

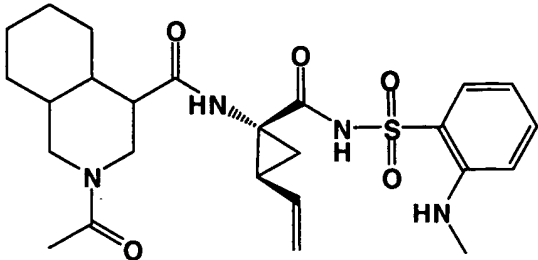
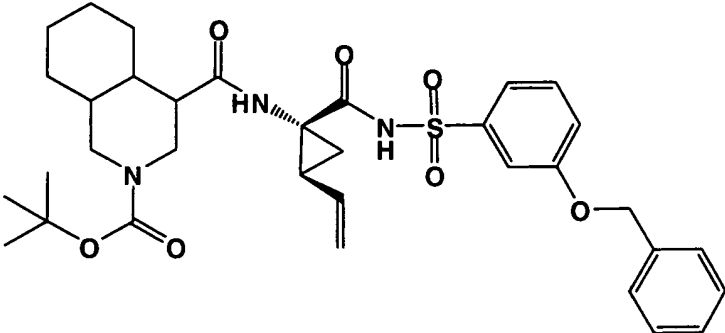
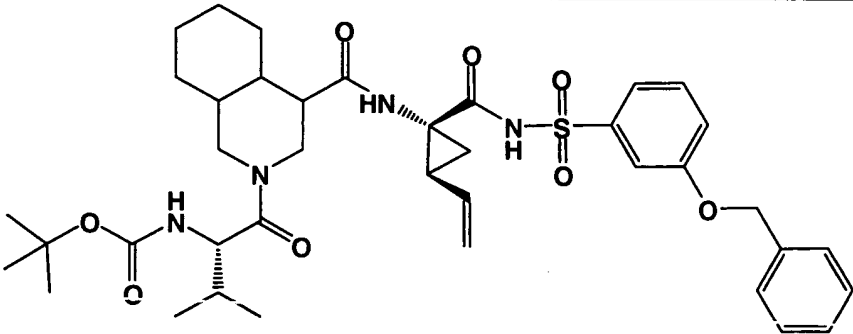
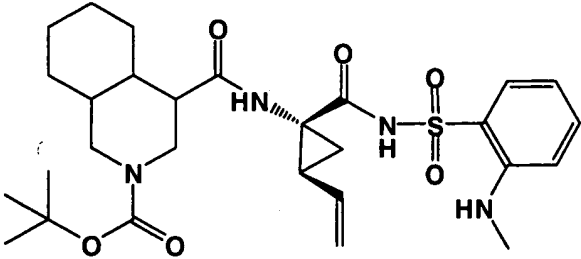
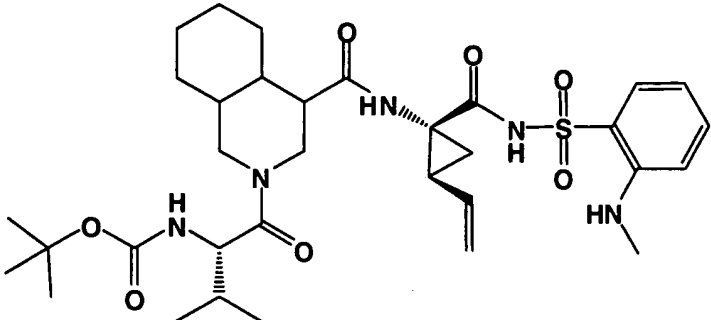
Estrutura	Composto N°
 Chemical structure of compound B-79: A 2-acetyl-1-(benzyloxymethyl)pyrrolidine-3-carboxamide linked via its amide nitrogen to the 1-position of a cyclopropyl-2-ene-1-carboxamide. The cyclopropyl-2-ene-1-carboxamide is further substituted at the 2-position with a 2-amino-1-phenylsulfonyl group.	B-79
 Chemical structure of compound B-80: A 2-acetyl-1-(benzyloxymethyl)pyrrolidine-3-carboxamide linked via its amide nitrogen to the 1-position of a cyclopropyl-2-ene-1-carboxamide. The cyclopropyl-2-ene-1-carboxamide is further substituted at the 2-position with a 2-amino-1-phenylsulfonyl group. Additionally, the pyrrolidine ring is substituted at the 4-position with a tert-butyl ester group.	B-80
 Chemical structure of compound B-81: A 2-acetyl-1-(benzyloxymethyl)pyrrolidine-3-carboxamide linked via its amide nitrogen to the 1-position of a cyclopropyl-2-ene-1-carboxamide. The cyclopropyl-2-ene-1-carboxamide is further substituted at the 2-position with a 4-(benzyloxymethyl)phenylsulfonyl group.	B-81

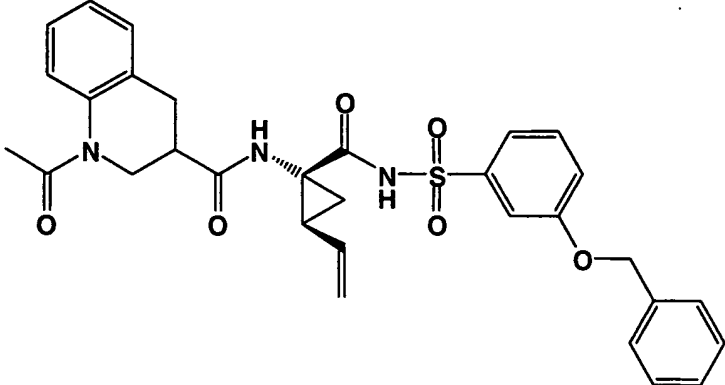
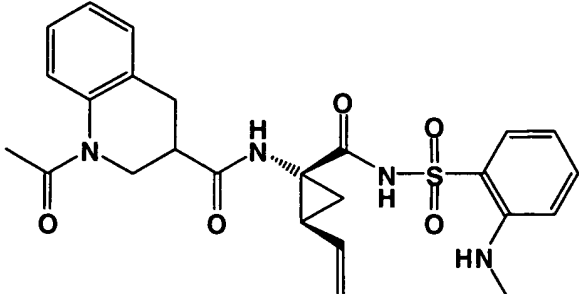
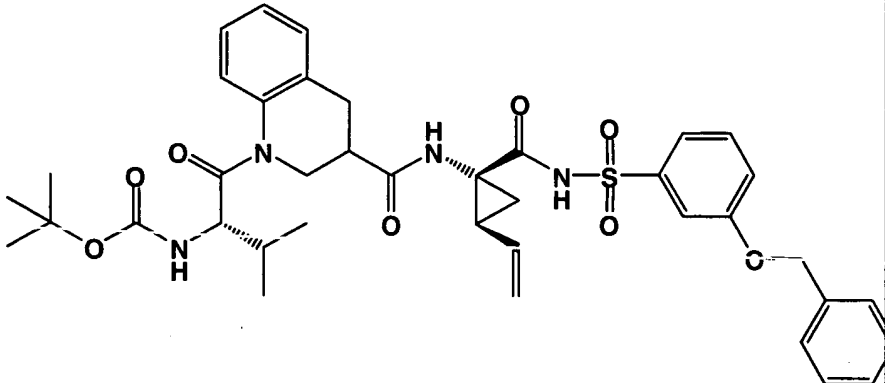
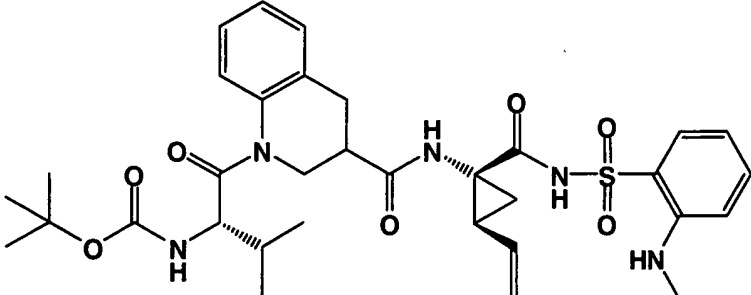
Estrutura	Composto N°
 Chemical structure of compound B-82: A complex molecule featuring a central cyclopropane ring. The cyclopropane is substituted with a vinyl group, a carbamate group (NH-CO-O-CH(CH₃)-C(CH₃)₃), and a sulfonamide group (NH-SO₂-C₆H₄-O-CH₂-C₆H₅). The sulfonamide group is further substituted with a benzyl group. The carbamate group is further substituted with a benzyl group.	B-82
 Chemical structure of compound B-83: A complex molecule featuring a central cyclopropane ring. The cyclopropane is substituted with a vinyl group, a carbamate group (NH-CO-O-CH(CH₃)-C(CH₃)₃), and a sulfonamide group (NH-SO₂-C₆H₄-NH-CH₃). The carbamate group is further substituted with a benzyl group.	B-83
 Chemical structure of compound B-84: A complex molecule featuring a central cyclopropane ring. The cyclopropane is substituted with a vinyl group, a carbamate group (NH-CO-O-CH(CH₃)-C(CH₃)₃), and a sulfonamide group (NH-SO₂-C₆H₄-NH-CH₃). The carbamate group is further substituted with a benzyl group.	B-84
 Chemical structure of compound B-85: A complex molecule featuring a central cyclopropane ring. The cyclopropane is substituted with a vinyl group, a carbamate group (NH-CO-O-CH(CH₃)-C(CH₃)₃), and a sulfonamide group (NH-SO₂-C₆H₄-O-CH₂-C₆H₅). The carbamate group is further substituted with a benzyl group.	B-85

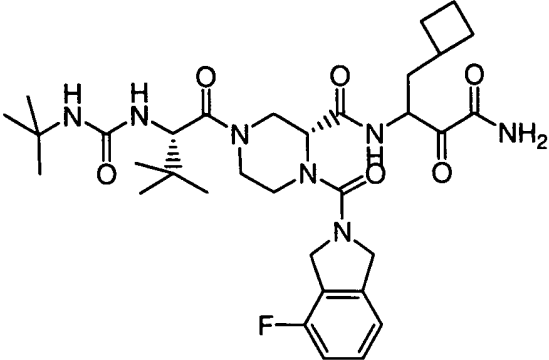
Estrutura	Composto N°
	B-86
	B-87
	B-88
	B-89

Estrutura	Composto N°
 Chemical structure of compound B-90: A piperidine ring substituted with a 4-chlorophenyl group at position 4, a tert-butyl carbamate group at position 2, and a (1S,2S)-2-((1S,2S)-2-((benzyloxy)sulfonyl)amino)-3-methylenecyclopropyl)amino group at position 1. The piperidine nitrogen is also substituted with a (1S,2S)-2-((1S,2S)-2-((benzyloxy)sulfonyl)amino)-3-methylenecyclopropyl)amino group.	B-90
 Chemical structure of compound B-91: A piperidine ring substituted with a phenyl group at position 4, a methyl group at position 2, and a (1S,2S)-2-((1S,2S)-2-((2-methylphenyl)sulfonyl)amino)-3-methylenecyclopropyl)amino group at position 1. The piperidine nitrogen is also substituted with a (1S,2S)-2-((1S,2S)-2-((2-methylphenyl)sulfonyl)amino)-3-methylenecyclopropyl)amino group.	B-91
 Chemical structure of compound B-92: A piperidine ring substituted with a phenyl group at position 4, an acetyl group at position 2, and a (1S,2S)-2-((1S,2S)-2-((2-methylphenyl)sulfonyl)amino)-3-methylenecyclopropyl)amino group at position 1. The piperidine nitrogen is also substituted with a (1S,2S)-2-((1S,2S)-2-((2-methylphenyl)sulfonyl)amino)-3-methylenecyclopropyl)amino group.	B-92
 Chemical structure of compound B-93: A piperidine ring substituted with a phenyl group at position 4, a tert-butyl carbamate group at position 2, and a (1S,2S)-2-((1S,2S)-2-((2-methylphenyl)sulfonyl)amino)-3-methylenecyclopropyl)amino group at position 1. The piperidine nitrogen is also substituted with a (1S,2S)-2-((1S,2S)-2-((2-methylphenyl)sulfonyl)amino)-3-methylenecyclopropyl)amino group.	B-93

Estrutura	Composto N°
	B-94
	B-95
	B-96
	B-97

Estrutura	Composto N°
	B-98
	B-99
	B-100
	B-101
	B-102

Estrutura	Composto N°
 Chemical structure of compound B-103: A 1,2,3,4-tetrahydronaphthalene derivative with an acetamido group at position 1 and a carboxamide group at position 3. The carboxamide group is linked to a cyclopropane ring, which is further substituted with a sulfonamide group. The sulfonamide group is linked to a benzene ring, which is further substituted with a benzyloxy group.	B-103
 Chemical structure of compound B-104: A 1,2,3,4-tetrahydronaphthalene derivative with an acetamido group at position 1 and a carboxamide group at position 3. The carboxamide group is linked to a cyclopropane ring, which is further substituted with a sulfonamide group. The sulfonamide group is linked to a benzene ring, which is further substituted with an amino group.	B-104
 Chemical structure of compound B-105: A 1,2,3,4-tetrahydronaphthalene derivative with an acetamido group at position 1 and a carboxamide group at position 3. The carboxamide group is linked to a cyclopropane ring, which is further substituted with a sulfonamide group. The sulfonamide group is linked to a benzene ring, which is further substituted with a benzyloxy group. The structure also includes a tert-butyl ester group and a methyl group.	B-105
 Chemical structure of compound B-106: A 1,2,3,4-tetrahydronaphthalene derivative with an acetamido group at position 1 and a carboxamide group at position 3. The carboxamide group is linked to a cyclopropane ring, which is further substituted with a sulfonamide group. The sulfonamide group is linked to a benzene ring, which is further substituted with an amino group. The structure also includes a tert-butyl ester group and a methyl group.	B-106

Estrutura	Composto N°
	B-107

Usando os ensaios de protease NS3-4A de HCV e de réplicon de luciferase-HCV descritos na seção exemplificativa abaixo, foi verificado que os compostos da invenção (inclusive os compostos da Tabela A mostrada acima) apresentam valores de IC_{50} para inibição de HCV na faixa de 10 a mais de 100 μ M, ou 0,5 a 30 μ M, incluindo, por exemplo, a faixa de 0,5 a 10 μ M ou menos.

Em certas modalidades, um composto da presente invenção é ainda caracterizado como um modulador de HCV, incluindo HCV de mamífero, e especialmente incluindo um HCV humano. Em uma modalidade preferida, o composto da invenção é um inibidor de HCV.

Em certas modalidades, o composto da invenção não é VX-950 ou Sch 503034 (vide, por exemplo, Curr. Med. Chem., 2005, 12, 2317-2342; e Antimicrob Agents Chemother. 2006 Mar;50(3):1013-20, ambos aqui incorporados em sua integridade a título de referência).

Em outras modalidades, os compostos da invenção não são a espécie descrita nos Pedidos de Patente Internacional N°s WO 2005/058821, WO/2005/021584, WO/01/18369, WO/03/062265, WO/02/18369, WO/2003/087092 e Pedido de Patente US N° 2002/0032175.

Os termos "estado associado ao HCV" ou "distúrbio associado ao HCV" incluem distúrbios e estados (por exemplo, um estado patológico) que estão associados à atividade de HCV, por exemplo, infecção por HCV em um indivíduo. Estados associados ao HCV incluem infecção por HCV, cirrose hepática, doença hepática crônica, carcinoma hepatocelular, crioglobulinemia, linfoma não-Hodgkin, e uma resposta imunológica intracelular

inata suprimida.

Os estados associados ao HCV geralmente são associados à serina protease NS3 de HCV, que é responsável por diversas etapas no processamento da poliproteína de HCV em proteínas funcionais menores. A protease NS3 forma um complexo heterodimérico com a proteína NS4A, um co-fator essencial que aumenta a atividade enzimática, e acredita-se que ajuda a ancorar o HCV ao retículo endoplasmático. A NS3 primeiro autocatalisa a hidrólise da junção NS3-NS4A, e em seguida cliva a poliproteína de HCV intermolecularmente nas interseções NS4A-NS4B, NS4B-NS5A e NS5A-NS5B. Este processo está associado à replicação de HCV em um indivíduo. A inibição ou modulação da atividade de uma ou mais das proteínas NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B vai inibir ou modular a replicação de HCV em um indivíduo, dessa forma prevenindo ou tratando o estado associado ao HCV. Em uma modalidade particular, o estado associado ao HCV é associado à atividade da protease NS3. Em uma outra modalidade particular, o estado associado ao HCV é associado à atividade do complexo heterodimérico NS3-NS4A.

Em uma modalidade, os compostos da invenção são inibidores da protease NS3/NS4A. Em uma outra modalidade, os compostos da invenção são inibidores da protease NS2/NS3.

Sem se ater à teoria, acredita-se que o rompimento das interações proteína-proteína acima pelos compostos da invenção vai interferir no processamento das poliproteínas virais pela protease NS3 e portanto na replicação viral.

Distúrbios associados ao HCV também incluem doenças dependentes do HCV. Doenças dependentes do HCV incluem, por exemplo, qualquer doença ou distúrbio que dependa ou esteja relacionado à atividade ou desregulação de pelo menos uma cepa de HCV.

A presente invenção inclui o tratamento de distúrbios associados ao HCV descritos acima, mas a invenção não se destina a estar limitada à maneira pela qual o composto desempenha a função de tratamento desejada de uma doença. A presente invenção inclui o tratamento das doenças

descritas neste relatório de qualquer maneira que possibilite a ocorrência do tratamento, por exemplo, infecção por HCV.

Em uma modalidade relacionada, os compostos da invenção podem ser úteis para tratar doenças relacionados ao HIV, assim como infecção por HIV e AIDS (síndrome da imunodeficiência adquirida).

Em certas modalidades, a invenção fornece uma composição farmacêutica de qualquer um dos compostos da presente invenção. Em uma modalidade relacionada, a invenção fornece uma composição farmacêutica de qualquer um dos compostos da presente invenção e um veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável de qualquer desses compostos. Em certas modalidades, a invenção inclui os compostos como novas entidades químicas.

Em uma modalidade, a invenção inclui um tratamento de distúrbios associados ao HCV em uma embalagem. O tratamento embalado inclui um composto da invenção embalado com instruções de uso de uma quantidade eficaz do composto da invenção para o uso pretendido.

Os compostos da presente invenção são adequados como agentes ativos em composições farmacêuticas que são particularmente eficazes para o tratamento de distúrbios associados ao HCV. A composição farmacêutica em várias modalidades tem uma quantidade farmacêuticamente eficaz do presente agente ativo junto com outros excipientes, veículos, cargas, diluentes e outros componentes farmacêuticamente aceitáveis. A expressão "quantidade eficaz" conforme usada neste relatório indica uma quantidade necessária a ser administrada a um hospedeiro, ou a uma célula, tecido, ou órgão de um hospedeiro, para obter um resultado terapêutico, especialmente um efeito anti-HCV, por exemplo, inibição da proliferação do vírus HCV, ou de qualquer outra doença associada ao HCV.

Em uma modalidade, as doenças a serem tratadas pelos compostos da invenção incluem, por exemplo, infecção por HCV, cirrose hepática, doença hepática crônica, carcinoma hepatocelular, crioglobulinemia, linfoma não-Hodgkin, e uma resposta imunológica intracelular inata suprimida.

Em outras modalidades, a presente invenção fornece um méto-

do para inibir a atividade de HCV. O método inclui contatar uma célula com qualquer um dos compostos da presente invenção. Em uma modalidade relacionada, o método determina ainda que o composto esteja presente em uma quantidade eficaz para inibir seletivamente a atividade de uma ou mais das proteínas NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B. Em uma outra modalidade relacionada, o método determina que o composto esteja presente em uma quantidade eficaz para diminuir a carga de RNA de HCV em um indivíduo.

Em outras modalidades, a presente invenção fornece o uso de qualquer um dos compostos da invenção para a produção de um medicamento para tratar uma infecção por HCV em um indivíduo.

Em outras modalidades, a invenção fornece um método de produção de um medicamento, incluindo formular qualquer um dos compostos da presente invenção para o tratamento de um indivíduo.

Definições

O termo "tratar", "tratado", "tratando" ou "tratamento" inclui a diminuição ou o alívio de pelo menos um sintoma associado ou causado pelo estado, distúrbio ou doença sendo tratada. Em certas modalidades, o tratamento compreende a indução de um estado inibido de HCV, seguido da ativação do composto modulador de HCV, que por sua vez vai diminuir ou aliviar pelo menos um sintoma associado ou causado pelo estado, distúrbio ou doença associada ao HCV sendo tratada. Por exemplo, o tratamento pode ser a diminuição de um ou vários sintomas de um distúrbio ou a completa erradicação do distúrbio.

O termo "indivíduo" destina-se a incluir organismos, por exemplo, procariotas e eucariotas, que são capazes de contrair ou sofrer de um distúrbio associado ao HCV. Exemplos de indivíduos incluem mamíferos, por exemplo, seres humanos, cães, vacas, cavalos, porcos, carneiros, cabras, gatos, camundongos, coelhos, ratos, e animais não-humanos transgênicos. Em certas modalidades, o indivíduo é um ser humano, por exemplo, um ser humano sofrendo, ou com risco de sofrer, ou potencialmente capaz de sofrer de um distúrbio associado ao HCV, e para doenças ou condições descritas neste relatório, por exemplo, infecção por HCV. Em uma outra modalidade, o

indivíduo é uma célula.

A expressão "composto modulador de HCV", "modulador de HCV" ou "inibidor de HCV" refere-se a compostos que modulam, por exemplo, inibem, ou de alguma forma alteram, a atividade de HCV. Igualmente, um inibidor da protease NS3/NS4A", ou um "inibidor da protease NS2/NS3" refere-se a um composto que modula, por exemplo, inibe, ou de alguma forma altera, a interação dessas proteases umas com as outras. Exemplos de compostos moduladores de HCV incluem compostos de fórmulas I e II, assim como da Tabela A, da Tabela B e da Tabela C (incluindo sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, assim como enantiômeros, estereoisômeros, rotâmeros, tautômeros, diastereômeros, ou racematos dos mesmos).

Adicionalmente, o método inclui administrar a um indivíduo uma quantidade eficaz de um composto modulador de HCV da invenção, por exemplo, compostos de fórmula moduladores de HCV de fórmulas I e II, assim como da Tabela A, da Tabela B e da Tabela C (incluindo sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, assim como enantiômeros, estereoisômeros, rotâmeros, tautômeros, diastereômeros, ou racematos dos mesmos).

O termo "alquila" inclui grupos alifáticos saturados, incluindo grupos alquila de cadeia reta (por exemplo, metila, etila, propila, butila, pentila, hexila, heptila, octila, nonila, decila, *etc.*), grupos alquila de cadeia ramificada (isopropila, terc-butila, isobutila, *etc.*), grupos cicloalquila (alíclicos) (ciclopropila, ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila, ciclooctila), grupos cicloalquila substituídas com alquila, e grupos alquila substituídas com cicloalquila. O termo "alquila" também inclui grupos alquenila e grupos alquinila. Além disso, a expressão " C_x - C_y -alquila", onde x é 1-5 e y é 2-10 indicata um grupo alquila particular (de cadeia reta ou ramificada) de uma faixa particular de carbonos. Por exemplo, a expressão C_1 - C_4 -alquila inclui, porém sem limitação, metila, etila, propila, butila, isopropila, terc-butila, isobutila e sec-butila. Ademais, o termo C_{3-6} -cicloalquila inclui, porém sem limitação, ciclopropila, ciclopentila, e ciclohexila. Como discutido abaixo, esses grupos alquila, assim como os grupos cicloalquila, podem ser ainda substituídos.

O termo alquila inclui ainda grupos alquila que podem incluir ain-

da átomos de oxigênio, nitrogênio, enxofre ou fósforo substituindo um ou mais carbonos da estrutura principal hidrocarboneto. Em uma modalidade, um alquila de cadeia reta ou de cadeia ramificada tem 10 átomos de carbono ou menos em sua estrutura principal (por exemplo, C₁-C₁₀ para cadeia reta, C₃-C₁₀ para cadeia ramificada), e mais preferivelmente 6 carbonos ou menos. Igualmente, cicloalquilas preferidas têm de 4 - 7 átomos de carbono em sua estrutura de anel, e mais preferivelmente têm 5 ou 6 carbonos na estrutura de anel.

Além disso, alquila (por exemplo, metila, etila, propila, butila, pentila, hexila, etc.) inclui tanto "alquila não-substituída" quanto "alquila substituída", sendo que este último refere-se a porções alquila tendo substituintes substituindo um hidrogênio em um ou mais carbonos da estrutura principal de hidrocarboneto, o que permite que a molécula desempenhe a função desejada.

O termo "substituído" destina-se a descrever porções tendo substituintes substituindo um hidrogênio em um ou mais átomos, por exemplo C, O ou N, de uma molécula. Tais substituintes podem incluir, por exemplo, alquenila, alquinila, halogênio, hidroxila, alquilcarbonilóxi, arilcarbonilóxi, alcóxicarbonilóxi, arilalcóxicarbonilóxi, carboxilato, alquilcarbonila, arilcarbonila, alcóxicarbonila, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, alquiltiocarbonila, alcóxila, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluindo alquila amino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, e alquilarilamino), acilamino (incluindo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamóila e ureído), amidino, imino, sulfidrila, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfonila, sulfonato, sulfamoíla, sulfonamido, nitro, trifluormetila, ciano, azido, heterociclila, alquilarila, morfolino, fenol, benzila, fenila, piperazina, ciclopentano, ciclohexano, piridina, 5H-tetrazol, triazol, piperidina, ou uma porção aromática ou heteroaromática.

Outros exemplos de substituintes da invenção, que não pretendem ser limitativos, incluem porções selecionadas de alquila de cadeia reta ou ramificada (de preferência C₁-C₅), cicloalquila (de preferência C₃-C₈), alcóxi (de preferência C₁-C₆), tioalquila (de preferência C₁-C₆), alquenila (de

preferência C₂-C₆), alquinila (de preferência C₂-C₆), heterocíclico, carbocíclico, arila (por exemplo, fenila), arilóxi (por exemplo, fenóxi), aralquila (por exemplo, benzila), ariloxialquila (por exemplo, feniloxialquila), arilacetamidoila, alquilarila, heteroaralquila, alquilcarbonila e arilcarbonila ou outro grupo acila, heteroarilcarbonila, ou grupo heteroarila, (CR'R'')₀₋₃NR'R'' (por exemplo, -NH₂), (CR'R'')₀₋₃CN (por exemplo, -CN), -NO₂, halogênio (por exemplo, -F, -Cl, -Br, ou -I), (CR'R'')₀₋₃C(halogênio)₃ (por exemplo, -CF₃), (CR'R'')₀₋₃CH(halogênio)₂, (CR'R'')₀₋₃CH₂(halogênio), (CR'R'')₀₋₃CONR'R'', (CR'R'')₀₋₃(CNH)NR'R'', (CR'R'')₀₋₃S(O)₁₋₂NR'R'', (CR'R'')₀₋₃CHO, (CR'R'')₀₋₃O(CR'R'')₀₋₃H, (CR'R'')₀₋₃S(O)₀₋₃R' (por exemplo, -SO₃H, -OSO₃H), (CR'R'')₀₋₃O(CR'R'')₀₋₃H (por exemplo, -CH₂OCH₃ e -OCH₃), (CR'R'')₀₋₃S(CR'R'')₀₋₃H (por exemplo, -SH e -SCH₃), (CR'R'')₀₋₃OH (por exemplo, -OH), (CR'R'')₀₋₃COR', (CR'R'')₀₋₃(fenila substituída ou não-substituída), (CR'R'')₀₋₃(C₃-C₈ cicloalquila), (CR'R'')₀₋₃CO₂R' (por exemplo, -CO₂H), ou grupo (CR'R'')₀₋₃OR', ou a cadeia lateral de qualquer aminoácido natural; onde R' e R'' são cada um independentemente hidrogênio, um grupo C₁-C₅ alquila, C₂-C₅ alquenila, C₂-C₅ alquinila, ou arila. Tais substituintes podem incluir, por exemplo, halogênio, hidroxila, alquilcarbonilóxi, arilcarbonilóxi, alcóxicarbonilóxi, ariloxicarbonilóxi, carboxilato, alquilcarbonila, alcóxicarbonila, aminocarbonila, alquiltiocarbonila, alcóxila, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluindo alquila amino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, e alquilarilamino), acilamino (incluindo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamóila e ureído), amidino, imino, oxima, sulfidril, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, sulfonato, sulfamóila, sulfonamido, nitro, trifluormetila, ciano, azido, heterociclila, ou uma porção aromática ou heteroaromática. Em certas modalidades, uma porção carbonila (C=O) pode ser ainda derivatizada com uma porção oxima, por exemplo, uma porção aldeído pode ser ainda derivatizada como seu análogo oxima (-C=N-OH). Os especialistas na técnica vão entender que as porções substituídas na cadeia hidrocarboneto podem ser elas mesmas substituídas, se apropriado. As cicloalquilas podem ser ainda substituídas, por exemplo, com os substituintes descritos acima. Uma porção "aralquila" é um alquila substituída por um arila (por exemplo, fenilmetila (*isto é*, benzila)).

O termo "alquenila" inclui grupos alifáticos insaturados de comprimento e substituição possível análogos às das alquilas descritas acima, mas que contêm pelo menos uma ligação dupla.

Por exemplo, o termo "alquenila" inclui grupos alquenila de cadeia reta (por exemplo, etenila, propenila, butenila, pentenila, hexenila, heptenila, octenila, nonenila, decenila, etc.), grupos alquenila de cadeia ramificada, grupos cicloalquenila (alícíclico) (ciclopropenila, ciclopentenila, ciclohexenila, cicloheptenila, ciclooctenila), grupos cicloalquenila substituídas com alquila ou alquenila, e grupos alquenila substituídas com cicloalquila ou cicloalquenila. O termo alquenila inclui ainda grupos alquenila que incluem átomos de oxigênio, nitrogênio, enxofre ou fósforo substituindo um ou mais carbonos da estrutura principal hidrocarboneto. Em certas modalidades, um grupo alquenila de cadeia reta ou de cadeia ramificada tendo 6 átomos de carbono ou menos em sua estrutura principal (por exemplo, C₂-C₆ para cadeia reta, C₃-C₆ para cadeia ramificada). Da mesma forma, os grupos cicloalquenila podem ter 3 - 8 átomos de carbono em sua estrutura de anel, e mais preferivelmente têm 5 ou 6 carbonos na estrutura de anel. O termo C₂-C₆ inclui grupos alquenila contendo 2 a 6 átomos de carbono.

Além disso, o termo alquenila inclui tanto "alquenilas não-substituídas" quanto "alquenilas substituídas", este último referindo-se a porções alquenila tendo substituintes substituindo um hidrogênio em um ou mais carbonos da estrutura principal hidrocarboneto. Tais substituintes podem incluir, por exemplo grupos alquila, grupos alquinila, halogênios, hidroxila, alquilcarbonilóxi, arilcarbonilóxi, alcoxicarbonilóxi, ariloxicarbonilóxi, carboxilato, alquilcarbonila, arilcarbonila, alcoxicarbonila, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, alquiltiocarbonila, alcoxila, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluindo alquila amino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, e alquilarilamino), acilamino (incluindo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamóila e ureído), amidino, imino, sulfidril, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinila, sulfonato, sulfamoila, sulfonamido, nitró, trifluormetila, ciano, azido, heterociclila, alquilarila, ou uma porção aromática ou heteroaromática.

O termo "alquinila" inclui grupos alifáticos insaturados de comprimento e possível substituição análogos aos das alquilas descritas acima, mas que contêm pelo menos uma ligação tripla.

Por exemplo, o termo "alquinila" inclui grupos alquinila de cadeia
 5 reta (por exemplo, etinila, propinila, butinila, pentinila, hexinila, heptinila, octinila, noninila, decinila, *etc.*), grupos alquinila de cadeia ramificada, e grupos alquinila substituídas com cicloalquila ou cicloalquenila. O termo alquinila inclui ainda grupo alquinila que incluem átomos de oxigênio, nitrogênio, enxofre ou fósforo substituindo um ou mais carbonos na estrutura principal hidrocarboneto. Em certas modalidades, um grupo alquinila de cadeia reta ou
 10 de cadeia ramificada tem 6 átomos de carbono ou menos em sua estrutura principal (por exemplo, C₂-C₆ para cadeia reta, C₃-C₆ para cadeia ramificada). O termo C₂-C₆ inclui grupos alquinila contendo 2 a 6 átomos de carbono.

Além disso, o termo alquinila inclui tanto "alquínilas não-substituídas" quanto "alquínilas substituídas", este último referindo-se a porções alquinila tendo substituintes substituindo um hidrogênio em um ou mais carbonos da estrutura principal hidrocarboneto. Tais substituintes podem incluir, por exemplo, grupos alquila, grupos alquinila, halogênios, hidroxila, alquilcarbonilóxi, arilcarbonilóxi, alcóxicarbonilóxi, ariloxicarbonilóxi, carboxilato,
 20 alquilcarbonila, arilcarbonila, alcóxicarbonila, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, alquiltiocarbonila, alcóxila, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluindo alquila amino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, e alquilarilamino), acilamino (incluindo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamóila e ureído), amidino, imino, sulfidríla, alquiltio, ariltio,
 25 tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfínila, sulfonato, sulfamoíla, sulfonamido, nitro, trifluormetila, ciano, azido, heterocíclica, alquilarila, ou uma porção aromática ou heteroaromática.

O termo "amina" ou "amino" deve ser entendido como sendo
 30 amplamente aplicado a uma molécula, ou a uma porção ou grupo funcional, como geralmente entendido na técnica, e pode ser primário, secundário ou terciário. O termo "amina" ou "amino" inclui compostos onde um átomo de

nitrogênio é covalentemente ligado a pelo menos um carbono, hidrogênio ou heteroátomo. Os termos incluem, por exemplo, porém sem limitação, "alquilamino," "arilamino," "diarilamino," "alquilarilamino," "alquilaminoarila," "arilaminoalquila," "alcaminoalquila," "amida," "amido," e "aminocarbonila." O termo "alquila amino" compreende grupos e compostos onde o nitrogênio é

5 ligado a pelo menos um grupo alquila adicional. O termo "dialquilamino" inclui grupos onde o átomo de nitrogênio é ligado a pelo menos dois grupos alquila adicionais. O termo "arilamino" e "diarilamino" incluem grupos onde o nitrogênio é ligado a pelo menos um ou dois grupos arila, respectivamente.

10 O termo "alquilarilamino," "alquilaminoarila" ou "arilaminoalquila" refere-se a um grupo amino que é ligado a pelo menos um grupo alquila e pelo menos um grupo arila. O termo "alcaminoalquila" refere-se a um grupo alquila, alquenila, ou alquinila ligado a um átomo de nitrogênio que também é ligado a um grupo alquila.

15 O termo "amida," "amido" ou "aminocarbonila" inclui compostos ou porções que contêm um átomo de nitrogênio que é ligado ao carbono de um grupo carbonila ou tiocarbonila. O termo inclui grupos "alcaminocarbonila" ou "alquilaminocarbonila" que incluem grupos alquila, alquenila, arila ou alquinila ligados a um grupo amino ligado a um grupo carbonila. Ele inclui

20 grupos arilaminocarbonila e arilcarbonilamino que incluem porções arila ou heteroarila ligadas a um grupo amino que é ligado ao carbono de um grupo carbonila ou tiocarbonila. Os termos "alquilaminocarbonila," "alquenilaminocarbonila," "alquinilaminocarbonila," "arilaminocarbonila," "alquilcarbonilamino," "alquenilcarbonilamino," "alquinilcarbonilamino," e "arilcarbonilamino"

25 estão incluídos no termo "amida." Amidas também incluem grupos uréia (aminocarbonilamino) e carbamatos (oxicarbonilamino).

O termo "arila" inclui grupos, incluindo grupos aromáticos de um anel de 5 e 6 membros que podem incluir de zero a quatro heteroátomos, por exemplo, fenila, pirrol, furano, tiofeno, tiazol, isotiazol, imidazol, triazol,

30 tetrazol, pirazol, oxazol, isoxazol, piridina, pirazina, piridazina, e pirimidina, e outros. Além disso, o termo "arila" inclui grupos arila multicíclicos, por exemplo tricíclicos, bicíclicos, por exemplo, naftaleno, benzoxazol, benzodioxazol,

benzotiazol, benzoimidazol, benzotiofeno, metilenodioxifenila, quinolina, isoquinolina, antrila, fenantrila, naftiridina, indol, benzofurano, purina, benzofurano, deazapurina, ou indolizina. Esses grupos arila tendo heteroátomos na estrutura de anel também podem ser chamados de "arila heterociclos", "heterociclos," "heteroarilas" ou "heteroaromáticos". O anel aromático pode ser substituído em uma ou mais posições do anel com substituintes tais como os descritos acima, como por exemplo, alquila, halogênio, hidroxila, alcóxi, alquilcarbonilóxi, arilcarbonilóxi, alcoxicarbonilóxi, ariloxicarbonilóxi, carboxilato, alquilcarbonila, alquilaminoacarbonila, aralquilaminocarbonila, alquenilaminocarbonila, alquilcarbonila, arilcarbonila, aralquilcarbonila, alquenilcarbonila, alcoxicarbonila, aminocarbonila, alquiltiocarbonila, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluindo alquila amino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, e alquilarilamino), acilamino (incluindo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamóila e ureído), amidino, imino, sulfidril, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinila, sulfonato, sulfamoila, sulfonamido, nitrato, trifluormetila, ciano, azido, heterociclicila, alquilarila, ou uma porção aromática ou heteroaromática. Os grupos arila também podem ser fundidos ou ligados por ponte com anéis alicíclicos ou heterocíclicos que são não-aromáticos para formar um policiclo (por exemplo, tetralina).

O termo heteroarila, conforme usado neste relatório, representa um anel monocíclico ou bicíclico estável de até 7 átomos em cada anel, onde pelo menos um anel é aromático e contém de 1 a 4 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em O, N e S. Grupos heteroarila dentro do escopo desta invenção incluem porém sem limitação: acridinila, carbazolila, cinolinila, quinoxalinila, pirrazolila, indolila, benzotriazolila, furanila, tienila, benzotienila, benzofuranila, quinolinila, isoquinolinila, oxazolila, isoxazolila, indolila, pirazinila, piridazinila, piridinila, pirimidinila, pirrolila, tetrahydroquinolina. Como com a definição de heterociclo abaixo, entende-se que "heteroarila" também inclui o derivado do tipo N-óxido de qualquer heteroarila contendo nitrogênio. Nos casos em que o substituinte de heteroarila é bicíclico e um anel é não-aromático ou não contém heteroátomos, entende-se que a ligação é feita por meio do anel aromático ou por meio do anel contendo he-

teroátomos, respectivamente.

O termo "heterociclo" ou "heterociclila" conforme usado neste relatório significa um heterociclo aromático ou não-aromático de 5 a 10 membros contendo de 1 a 4 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em O, N e S, e inclui grupos bicíclicos. "Heterociclila" portanto inclui as heteroarilas acima mencionadas, assim como dihidro e tetrahidro análogos dos mesmos. Outros exemplos de "heterociclila" incluem, porém sem limitação, os seguintes: benzoimidazolila, benzofuranila, benzofurazanila, benzopirazolila, benzotriazolila, benzotiofenila, benzoxazolila, carbazolila, carbolinila, cinolinila, furanila, imidazolila, indolinila, indolila, indolazinila, indazolila, isobenzofuranila, isoindolila, isoquinolila, isotiazolila, isoxazolila, naftpiridinila, oxadiazolila, oxazolila, oxazolina, isoxazolina, oxetanila, piranila, pirazinila, pirazolila, piridazinila, piridopiridinila, piridazinila, piridila, pirimidila, pirrolila, quinazolinila, quinolila, quinoxalinila, tetrahidropiranila, tetrazolila, tetrazolopiridila, tiadiazolila, tiazolila, tienila, triazolila, azetidinila, 1,4-dioxanila, hexahidroazepinila, piperazinila, piperidinila, piridin-2-onila, pirrolidinila, morfolinila, tiomorfolinila, dihidrobenzoimidazolila, dihidrobenzofuranila, dihidrobenzotiofenila, dihidrobenzoxazolila, dihidrofuranila, dihidroimidazolila, dihidroindolila, dihidroisooxazolila, dihidroisotiazolila, dihidrooxadiazolila, dihidrooxazolila, dihidropirazinila, dihidropirazolila, dihidropiridinila, dihidropirimidinila, dihidropirrolila, dihidroquinolinila, dihidrotetrazolila, dihidrotiadiazolila, dihidrotiazolila, dihidrotienila, dihidrotriazolila, dihidroazetidinila, metilenodioxibenzoíla, tetrahidrofuranila, e tetrahidrotienila, e N-óxidos dos mesmos. A ligação de um substituinte de heterociclila pode ocorrer por meio de um átomo de carbono ou por meio de um heteroátomo.

O termo "acila" inclui compostos e porções que contêm o radical acila ($\text{CH}_3\text{CO}-$) ou um grupo carbonila. O termo "acila substituída" inclui grupos acila onde um ou mais dos átomos de hidrogênio são substituídos por exemplo por grupos alquila, grupos alquinila, halogênios, hidroxila, alquilcarbonilóxi, arilcarbonilóxi, alcóxicarbonilóxi, ariloxicarbonilóxi, carboxilato, alquilcarbonila, arilcarbonila, alcóxicarbonila, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, alquiltiocarbonila, alcóxila, fosfato, fosfonato,

fosfinato, ciano, amino (incluindo alquila amino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, e alquilarilamino), acilamino (incluindo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamóila e ureído), amidino, imino, sulfidrina, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinila, sulfonato, sulfamoíla, sulfonamido, nitro, trifluormetila, ciano, azido, heterociclila, alquilarila, ou uma porção aromática ou heteroaromática.

O termo "acilamino" inclui porções onde uma porção acila é ligada a um grupo amino. Por exemplo, o termo inclui grupos alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamóila e ureído.

O termo "alcóxi" inclui grupos alquila, alquenila, e alquinila substituídas e não-substituídos covalentemente ligados a um átomo de oxigênio. Exemplos de grupos alcóxi incluem grupos metóxi, etóxi, isopropilóxi, propóxi, butóxi, e pentóxi e podem incluir grupos cíclicos tais como ciclopentóxi. Exemplos de grupos alcóxi substituídos incluem grupos alcóxi halogenados.

Os grupos alcóxi podem ser substituídos com grupos tais como alquenila, alquinila, halogênio, hidroxila, alquilcarbonilóxi, arilcarbonilóxi, alcoxicarbonilóxi, ariloxicarbonilóxi, carboxilato, alquilcarbonila, arilcarbonila, alcoxicarbonila, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, alquiltiocarbonila, alcoxila, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluindo alquila amino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, e alquilarilamino), acilamino (incluindo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamóila e ureído), amidino, imino, sulfidrina, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinila, sulfonato, sulfamoíla, sulfonamido, nitro, trifluormetila, ciano, azido, heterociclila, alquilarila, ou uma porção aromática ou heteroaromática. Exemplos de grupos alcóxi substituídos com halogênio incluem, porém sem limitação, fluormetóxi, difluormetóxi, trifluormetóxi, clorometóxi, diclorometóxi, triclorometóxi, *etc.*

O termo "carbonila" ou "carbóxi" inclui compostos e porções que contêm um carbono conectado com uma ligação dupla a um átomo de oxigênio, e formas tautoméricas dos mesmos. Exemplos de porções que contêm um carbonila incluem aldeídos, cetonas, ácidos carboxílicos, amidas, ésteres, anidridos *etc.* O termo "porção carbóxi" ou "porção carbonila" refere-

se a grupos tais como grupos "alquilcarbonila" onde um grupo alquila é covalentemente ligado a um grupo carbonila, grupos "alquenilcarbonila" onde um grupo alquenila é covalentemente ligado a um carbonila, grupos "alquinilcarbonila" onde um grupo alquinila é covalentemente ligado a um grupo carbonila, grupos "arilcarbonila" onde um grupo arila é covalentemente ligado ao grupo carbonila. Além disso, o termo também se refere a grupos onde um ou mais heteroátomos são covalentemente ligados à porção carbonila. Por exemplo, o termo inclui porções tais como, por exemplo, porções aminocarbonila, (onde um átomo de nitrogênio é ligado ao carbono do grupo carbonila, por exemplo, uma amida), porções aminocarbonilóxi, onde um oxigênio e um átomo de nitrogênio são ambos ligados ao carbono do grupo carbonila (por exemplo, também chamado de "carbamato"). Além disso, grupos aminocarbonilamino (por exemplo, uréias) também estão incluídos assim como outras combinações de grupos carbonila ligados a heteroátomos (por exemplo, átomos de nitrogênio, oxigênio, enxofre etc. assim como átomos de carbono). Além disso, o heteroátomo pode ser ainda substituído por uma ou mais porções alquila, alquenila, alquinila, arila, aralquila, acila, etc.

O termo "tiocarbonila" ou "tiocarbóxi" inclui compostos e porções que contêm um carbono conectado com uma ligação dupla a um átomo de enxofre. O termo "porção tiocarbonila" inclui porções que são análogas a porções carbonila. Por exemplo, " porções tiocarbonila" incluem aminotiocarbonila, onde um grupo amino é ligado ao átomo de carbono do grupo tiocarbonila, ainda outras porções tiocarbonila incluem oxitiocarbonilas (oxigênio ligado ao átomo de carbono), grupos aminotiocarbonilamino, etc.

O termo "éter" inclui compostos ou porções que contêm um oxigênio ligado a dois átomos de carbono ou heteroátomos diferentes. Por exemplo, o termo inclui "alcoxialquila" que se refere a um grupo alquila, alquenila, ou alquinila covalentemente ligado a um átomo de oxigênio que é covalentemente ligado a um outro grupo alquila.

O termo "éster" inclui compostos e porções que contêm um carbono ou um heteroátomo ligado a um átomo de oxigênio que é ligado ao carbono de um grupo carbonila. O termo "éster" inclui grupos alcoxicarbóxi

tais como metoxicarbonila, etoxicarbonila, propoxicarbonila, butoxicarbonila, pentoxicarbonila, *etc.* Os grupos alquila, alquenila, ou alquinila são como definidos acima.

O termo "tioéter" inclui compostos e porções que contêm um átomo de enxofre ligado a dois átomos de carbono ou heteroátomos diferentes. Exemplos de tioéteres incluem, porém sem limitação, alqtioalquilas, alqtioalquenilas, e alqtioalquinilas. O termo "alqtioalquilas" inclui compostos com um grupo alquila, alquenila, ou alquinila ligado a um átomo de enxofre que é ligado a um grupo alquila. Igualmente, o termo "alqtioalquenilas" e alqtioalquinilas" referem-se a compostos ou porções onde um grupo alquila, alquenila, ou alquinila é ligado a um átomo de enxofre que é covalentemente ligado a um grupo alquinila.

O termo "hidróxi" ou "hidroxila" inclui grupos com um-OH ou -O⁻.

O termo "halogênio" inclui flúor, bromo, cloro, iodo, *etc.* O termo "perhalogenado" refere-se em geral a uma porção onde todos os hidrogênios são substituídos por átomos de halogênio.

Os termos "policiclila" ou "radical policíclico" inclui porções com um dois ou mais anéis (por exemplo, cicloalquilas, cicloalquenilas, cicloalquinilas, arilas e/ou heterociclilas) nos quais dois ou mais carbonos são comuns a dois anéis adjacentes, por exemplo, os anéis são "anéis fundidos". Os anéis que são unidos através de átomos não adjacentes são denominados anéis "ligados por ponte". Cada um dos anéis do policiclo pode ser substituído por substituintes tais como descritos acima, como por exemplo, halogênio, hidroxila, alquilcarbonilóxi, arilcarbonilóxi, alcoxicarbonilóxi, ariloxicarbonilóxi, carboxilato, alquilcarbonila, alcoxicarbonila, alquilaminoacarbonila, aralquilaminocarbonila, alquenilaminocarbonila, alquilcarbonila, arilcarbonila, aralquilcarbonila, alquenilcarbonila, aminocarbonila, alquiltiocarbonila, alcoxi-la, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluindo alquila amino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, e alquilarilamino), acilamino (incluindo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamóila e ureído), amidino, imino, sulfidril, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinila, sulfonato, sulfamoíla, sulfonamido, nitro, trifluormetila, ciano, azido, heterociclila, alquila,

alquilarila, ou uma porção aromática ou heteroaromática.

O termo "heteroátomo" inclui átomos de qualquer elemento diferente de carbono ou hidrogênio. Heteroátomos preferidos são nitrogênio, oxigênio, enxofre e fósforo.

5 Adicionalmente, a expressão "qualquer combinação dos mesmos" implica que é possível combinar qualquer número dos grupos deslocáveis e moléculas listados para criar uma arquitetura molecular maior. Por exemplo, os termos "fenila," "carbonila" (ou " $=O$ "), " $-O-$," " $-OH$," e C_{1-6} (*isto é*, $-CH_3$ e $-CH_2CH_2CH_2-$) podem ser combinados para formar um substituinte
10 ácido 3-metóxi-4-propoxibenzóico. Deve ficar entendido que quando se combinam grupos funcionais e moléculas para criar um arquitetura molecular maior, hidrogênios podem ser removidos ou acrescentados, conforme necessário para satisfazer a valência de cada átomo.

Deve ficar entendido que todos os compostos da invenção descritos acima vão incluir ainda ligações entre átomos e/ou hidrogênios adjacentes conforme necessário para satisfazer a valência de cada átomo. Isto
15 é, ligações e/ou átomos de hidrogênio são acrescentados para fornecer o seguinte número de ligações totais a cada um dos seguintes tipos de átomos: carbono: quatro ligações; nitrogênio: três ligações; oxigênio: duas ligações; e enxofre: duas ligações.
20

Também deve ficar entendido que as definições dadas para as variáveis das fórmulas genéricas descritas nesta invenção (por exemplo, fórmulas I e II) vão resultar em estruturas moleculares que estão de acordo com as definições e conhecimento tradicionais da química orgânica, por exemplo regras de valência.
25

Deve-se observar que as estruturas de alguns dos compostos da invenção incluem átomos de carbono assimétricos. Deve ficar entendido por conseguinte que os isômeros que resultam de tal assimetria (por exemplo, todos os enantiômeros, estereoisômeros, rotâmeros, tautômeros, diastereô-
30 meros, ou racematos) estão incluídos no escopo desta invenção. Tais isômeros podem ser obtidos na forma substancialmente pura por técnicas de separação clássicas e por síntese estereoquimicamente controlada. Além

disso, as estruturas e outros compostos e porções discutidos neste pedido também incluem todos os tautômeros dos mesmos. Os compostos descritos nesta invenção podem ser obtidos através de estratégias de síntese consolidadas na literatura.

- 5 Também deve ser observado que os substituintes de alguns dos compostos desta invenção incluem estruturas cíclicas isoméricas. Deve ficar entendido por conseguinte que isômeros constitucionais de substituintes particulares estão incluídos no escopo desta invenção, a menos que de outra forma indicado. Por exemplo, o termo "tetrazol" inclui tetrazol, 2*H*-tetrazol, 3*H*-tetrazol, 4*H*-tetrazol e 5*H*-tetrazol.

Uso em distúrbios associados ao HCV

- Os compostos da presente invenção possuem propriedades farmacológicas valiosas e são úteis no tratamento de doenças. Em certas modalidades, os compostos da invenção são úteis no tratamento de distúrbios associados ao HCV, por exemplo, como fármacos para tratar uma infecção por HCV.

- O termo "uso" inclui qualquer uma ou mais das seguintes modalidades da invenção, respectivamente: o uso no tratamento de distúrbios associados ao HCV; o uso para a produção de composições farmacêuticas para uso no tratamento dessas doenças, por exemplo, na produção de um medicamento; métodos de uso dos compostos da invenção no tratamento dessas doenças; preparações farmacêuticas contendo compostos da invenção para o tratamento dessas doenças; e compostos da invenção para uso no tratamento dessas doenças; conforme apropriado e conveniente, a menos que de outra forma indicado. Em particular as doenças a serem tratadas e são portando preferidas para uso de um composto da presente invenção são selecionadas de distúrbios associados ao HCV, incluindo aqueles que correspondem à infecção por HCV, assim como as doenças que dependem da atividade de uma ou mais das proteínas NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B, ou de um complexo de NS3-NS4A, NS4A-NS4B, NS4B-NS5A ou NS5A-NS5B. O termo "uso" inclui ainda modalidades de composições desta invenção que se ligam a uma proteína de HCV o suficiente para servirem

como traçadores ou marcadores, de modo que quando acopladas a um flúor ou marcador, ou transformadas em radioativas, podem ser usadas como reagente de busca ou como diagnóstico ou agente de imagem.

5 Em certas modalidades, um composto da presente invenção é usado para tratar doenças associadas ao HCV, e uso do composto da presente invenção como inibidor de qualquer um ou mais HCVs. Considera-se que um uso pode ser um tratamento para inibir uma ou mais cepas de HCV.

Ensaio

10 A inibição da atividade do HCV pode ser medida usando inúmeros ensaios disponíveis na técnica. Um exemplo de tal ensaio pode ser encontrado em Anal Biochem. 1996 240(1): 60-7; que aqui incorporado em sua integridade a título de referência. Ensaio para medir a atividade do HCV também estão descritos na seção experimental abaixo.

Composições farmacêuticas

15 A expressão "quantidade eficaz" do composto é a quantidade necessária ou suficiente para tratar ou prevenir um distúrbio associado ao HCV, por exemplo para prevenir os vários sintomas morfológicos e somáticos de um distúrbio, e/ou uma doença ou condição associada ao HCV descrita neste relatório. Em um exemplo, uma quantidade eficaz do composto
20 modulador de HCV é a quantidade suficiente para tratar uma infecção por HCV em um indivíduo. Em um outro exemplo, uma quantidade eficaz do composto modulador de HCV é a quantidade suficiente para tratar uma infecção por HCV, cirrose hepática, doença hepática crônica, carcinoma hepatocelular, crioglobulinemia, linfoma não-Hodgkin, e uma resposta imunológica intracelular inata suprimida em um indivíduo. A quantidade eficaz pode
25 variar dependendo de fatores tais como o tamanho e o peso do indivíduo, o tipo de doença, ou o composto particular da invenção. Por exemplo, a escolha do composto da invenção pode afetar aquilo que constitui uma "quantidade eficaz". O versado na técnica está apto a estudar os fatores contidos
30 neste relatório e determinar a quantidade eficaz dos compostos da invenção sem experimentação desnecessária.

O regime de administração pode afetar aquilo que constitui uma

quantidade eficaz. O composto da invenção pode ser administrado ao indivíduo antes ou depois do aparecimento do estado associado ao HCV. Além disso, diversas dosagens fracionadas, assim como dosagens escalonadas, podem ser administradas diariamente ou em seqüência, ou a dose pode ser infundida continuamente, ou pode ser uma injeção de bolo. Além disso, as dosagens dos compostos da invenção podem ser proporcionalmente aumentadas ou reduzidas conforme indicado pelas exigências da situação terapêutica ou profilática.

Os compostos da invenção podem ser usados no tratamento de estados, distúrbios ou doenças descritos neste relatório, ou para a produção de composições farmacêuticas para uso no tratamento dessas doenças. Métodos de uso dos compostos da presente invenção no tratamento dessas doenças, ou preparações farmacêuticas contendo os compostos da presente invenção para o tratamento dessas doenças.

A expressão "composição farmacêutica" inclui preparações adequadas para administração a mamíferos, por exemplo, seres humanos. Quando os compostos da presente invenção são administrados como fármacos a mamíferos, por exemplo, seres humanos, eles podem ser dados per se ou como uma composição farmacêutica contendo, por exemplo, 0,1 a 99,5% (mais preferivelmente, 0,5 a 90%) do componente ativo em combinação com um veículo farmaceuticamente aceitável.

A expressão "veículo farmaceuticamente aceitável" é reconhecida na literatura e inclui um material, composição ou veículo farmaceuticamente aceitável, adequado para administrar os compostos da presente invenção a mamíferos. Os veículos incluem carga líquida ou sólida, diluente, excipiente, solvente ou material encapsulante, envolvido em conter ou transportar o agente em questão de um órgão, ou parte do corpo, para um outro órgão, ou parte do corpo. Cada veículo deve ser "aceitável" no sentido de ser compatível com os outros componentes da formulação e não nocivo ao paciente. Alguns exemplos de materiais que podem servir como veículos farmaceuticamente aceitáveis incluem: açúcares, tais como lactose, glicose e sacarose; amidos, tais como amido de milho e amido de batata; celulose, e

seus derivados, tais como carboximetila celulose sódica, etila celulose e acetato de celulose; tragacanto em pó; malte; gelatina; talco; excipientes, tais como manteiga de cacau e ceras para supositório; óleos, tais como óleo de amendoim, óleo de algodão, óleo de açafrão, óleo de gergelim, óleo de oliva, 5 óleo de milho e óleo de soja; glicóis, tais como propileno glicol; polióis, tais como glicerina, sorbitol, manitol e polietileno glicol; ésteres, tais como etila oleato e etila laurato; ágar; agentes tamponantes, tais como hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio; ácido algínico; água livre de pirogênio; solução salina isotônica; solução de Ringer; álcool etílico; soluções tampo- 10 nantes à base de fosfato; e outras substâncias compatíveis atóxicas empregadas em formulações farmacêuticas.

Agentes umectantes, emulsificantes e lubrificantes, tais como laurila sulfato de sódio e estearato de magnésio, assim como agentes corantes, agentes de liberação, agentes de revestimento, agentes adoçantes, fla- 15 vorizantes e aromatizantes, conservantes e antioxidantes também podem estar presentes nas composições.

Exemplos de antioxidantes farmaceuticamente aceitáveis incluem: antioxidantes solúveis em água, tais como ácido ascórbico, cloridrato de cisteína, bissulfato de sódio, metabissulfito de sódio, sulfito de sódio e ou- 20 tros; antioxidantes solúveis em óleo, tais como palmitato de ascorbila, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propila, α -tocoferol, e outros; e agentes quelantes de metal, tais como ácido cítrico, ácido etilenodiamina tetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, e outros.

25 As formulações da presente invenção incluem aquelas adequadas para administração oral, nasal, tópica, transdérmica, bucal, sublingual, retal, vaginal e/ou parenteral. As formulações podem ser convenientemente apresentadas em forma de dosagem unitária e podem ser preparadas por qualquer um dos métodos bastante conhecidas na técnica de farmácia. A 30 quantidade de componente ativo que pode ser combinada com um material veículo para produzir uma forma de dosagem simples geralmente será a quantidade do composto que produz um efeito terapêutico. Geralmente, em

cem por cento, esta quantidade vai variar de cerca de 1 por cento a cerca de noventa e nove por cento de componente ativo, de preferência de cerca de 5 por cento a cerca de 70 por cento, mais preferivelmente de cerca de 10 por cento a cerca de 30 por cento.

5 Métodos para preparar essas formulações ou composições incluem a etapa de colocar em associação um composto da presente invenção com o veículo e, opcionalmente, um ou mais componentes acessórios. Em geral, as formulações são preparadas pela associação uniforme e íntima de um composto da presente invenção com veículos líquidos, ou veículos sólidos
10 dos finamente divididos, ou ambos, e em seguida, se necessário, modelagem do produto.

As formulações da invenção adequadas para administração oral podem estar na forma de cápsulas, cápsulas de gelatina ("cachets"), pílulas, comprimidos, trociscos (usando uma base flavorizada, geralmente sacarose e acácia ou tragacanto), pós, grânulos, ou como uma solução ou uma suspensão em um líquido aquoso ou não aquoso, ou como uma emulsão líquida de óleo em água ou de água em óleo, ou como um elixir ou xarope, ou como pastilhas (usando uma base inerte, tal como gelatina e glicerina, ou sacarose e acácia) e/ou como colutórios e outros, cada um contendo uma quantidade
15 predeterminada de um composto da presente invenção como componente ativo. Um composto da presente invenção também pode ser administrado como um bolo, confeito ou pasta.

Nas formas de dosagem sólidas da invenção para administração oral (cápsulas, comprimidos, pílulas, drágeas, pós, grânulos e outros), o
25 componente ativo é misturado com um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis, tais como citrato de sódio ou fosfato dicálcico, e/ou quaisquer dos seguintes: cargas ou diluentes, tais como amidos, lactose, sacarose, glicose, manitol, e/ou ácido silícico; aglutinantes, tais como, por exemplo, carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinila pirrolidona, sacarose e/ou acácia;
30 umectantes, tais como glicerol; agentes desintegrantes, tais como ágar-ágar, carbonato de cálcio, amido de batata ou tapioca, ácido algínico, certos silicatos, e carbonato de sódio; agentes retardadores de solução, tais como para-

5 fina; aceleradores de absorção, tais como compostos de amônio quaternário; agentes umectantes, tais como, por exemplo, álcool cetílico e glicerol mono-estearato; absorventes, tais como caulim e argila tipo bentonita; lubrificantes, tais como um talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, polietileno glicóis sólidos, laurila sulfato de sódio, e misturas dos mesmos; e agentes corantes. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, as composições farmacêuticas também podem compreender agentes tamponantes. Composições sólidos de tipo semelhante também podem ser empregadas como cargas em cápsulas de gelatina mole e de gelatina dura usando excipientes tais como lactose ou açúcares do leite, assim como polietileno glicóis de alto peso molecular e outros.

15 Um comprimido pode ser feito por compressão ou moldagem, opcionalmente com um ou mais componentes acessórios. Comprimidos prensados podem ser preparados usando um agente aglutinante (por exemplo, gelatina ou hidroxipropilmetila celulose), lubrificante, diluente inerte, conservante, desintegrante (por exemplo, glicolato de amido sódico ou carboximetila celulose sódica reticulada), tensoativo ou dispersante. Comprimidos moldados podem ser feitos por moldagem em uma máquina adequada de uma mistura do composto em pó umedecido com um diluente líquido inerte.

20 Os comprimidos, e outras formas de dosagem sólidas das composições farmacêuticas da presente invenção, tais como drágeas, cápsulas, pílulas e grânulos, podem ser opcionalmente sulcados ou preparados com revestimentos e envoltórios, tais como revestimentos entéricos e outros revestimentos bastante conhecidos na técnica de formulação de fármacos.

25 Eles também podem ser formulados de modo a proporcionar liberação lenta ou controlada do componente ativo neles contido usando, por exemplo, hidroxipropilmetila celulose em proporções variáveis para oferecer o perfil de liberação desejado, outras matrizes poliméricas, lipossomas e/ou microesferas. Eles podem ser esterilizados, por exemplo, por filtração através de um

30 filtro retentor de bactérias, ou pela incorporação de agentes esterilizantes na forma de composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas em água estéril, ou algum outro meio injetável estéril imediatamente antes do uso.

Estas composições também podem opcionalmente conter agentes opacificantes e podem ser de uma composição tal que elas liberem somente os componentes ativos, ou de preferência, em uma certa parte do trato gastrointestinal, opcionalmente, de forma retardada. Exemplos de composições de
5 envoltório ("embedding compositions") que podem ser usadas incluem substâncias poliméricas e ceras. O componente ativo também pode estar em uma forma microencapsulada, se apropriado, com um ou mais dos excipientes descritos acima.

Formas de dosagem líquidas para administração oral dos com-
10 postos da invenção incluem emulsões farmaceuticamente aceitáveis, microemulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires. Além do componente ativo, as formas de dosagem líquidas podem conter um diluente inerte comumente usado na técnica, tal como, por exemplo, água ou outros solventes, agentes solubilizantes e emulsificantes, tais como álcool etílico, álcool
15 isopropílico, carbonato de etila, acetato de etila, álcool benzílico, benzoato de benzila, propileno glicol, 1,3-butileno glicol, óleos (in particular, óleos de algodão, amendoim, milho, germe, oliva, rícino e gergelim), glicerol, álcool tetrahidrofurílico, polietileno glicóis e ésteres de ácidos graxos de sorbitan, e misturas dos mesmos.

20 Além de diluentes inertes, as composições orais podem incluir adjuvantes tais como agentes umectantes, agentes emulsificantes e suspensores, agentes adoçantes, flavorizantes, corantes, aromatizantes e conservantes.

As suspensões, além dos compostos ativos, podem conter agen-
25 tes suspensores como, por exemplo, álcoois isoestearílicos etoxilados, polioxietileno sorbitol e sorbitan ésteres, celulose microcristalina, metahidróxido de alumínio, bentonita, ágar-ágar e tragacanto, e misturas dos mesmos.

As formulações das composições da invenção para administração retal ou vaginal podem ser apresentadas como supositório, que pode ser
30 preparado por misturação de um ou mais compostos da invenção com um ou mais excipientes ou veículos não irritantes adequados compreendendo, por exemplo, manteiga de cacau, polietileno glicol, uma cera para supositório

ou um salicilato, e que é que sólido à temperatura ambiente, mas líquido à temperatura do corpo e, portanto, vai derreter no reto ou na cavidade vaginal e liberar o composto ativo.

5 As formulações da presente invenção que são adequadas para administração vaginal também incluem pessários, tampões, cremes, géis, pastas, espumas ou formulações em spray contendo veículos que são conhecidos na técnica como apropriados.

10 As formas de dosagem para administração tópica ou transdérmica de um composto desta invenção incluem pós, sprays, pomadas, pastas, cremes, loções, géis, soluções, emplastros e inalantes. O composto ativo pode ser misturado em condições estéreis com um veículo farmacêuticamente aceitável, e com quaisquer conservantes, tampões, ou propelentes que sejam necessários.

15 As pomadas, pastas, cremes e géis podem conter, além de um composto ativo desta invenção, excipientes, tais como gorduras animais e vegetais, óleos, ceras, parafinas, amido, tragacanto, derivados de celulose, polietileno glicóis, silicones, bentonitas, ácido silícico, talco e óxido de zinco, ou misturas dos mesmos.

20 Os pós e sprays podem conter, além de um composto desta invenção, excipientes tais como lactose, talco, ácido silícico, hidróxido de alumínio, silicatos de cálcio e pó de poliamida, ou misturas destas substâncias. Os sprays podem adicionalmente conter propelentes usuais, tais como cloro-fluorhidrocarbonos e hidrocarbonetos não-substituídos voláteis, tais como butano e propano.

25 Emplastros transdérmicos apresentam a vantagem adicional de proporcionar distribuição controlada de um composto da presente invenção para o corpo. Tais formas de dosagem podem ser feitas por dissolução ou dispersão do composto no meio apropriado. Intensificadores de absorção também podem ser usados para aumentar o fluxo do composto através da pele. A taxa de tal fluxo pode ser controlada seja proporcionando uma mem-
30 brana controladora de taxa ou dispersando o composto ativo em uma matriz polimérica ou gel.

Formulações oftálmicas, pomadas oculares, pós, soluções e outros, também são considerados dentro do escopo desta invenção.

As composições farmacêuticas desta invenção adequadas para administração parenteral compreendem um ou mais compostos da invenção em combinação com uma ou mais soluções, dispersões, suspensões ou emulsões aquosas ou não aquosas isotônicas estéreis farmaceuticamente aceitáveis, ou pós estéreis que podem ser reconstituídos em soluções ou dispersões injetáveis estéreis imediatamente antes do uso, que podem conter antioxidantes, tampões, bacteriostatos, solutos que tornam a formulação isotônica com o sangue do receptor pretendido ou agentes suspensores ou espessantes.

Exemplos de veículos aquosos e não aquosos adequados que podem ser empregados nas composições farmacêuticas da invenção incluem água, etanol, polióis (tais como glicerol, propileno glicol, polietileno glicol, e outros), e misturas adequadas dos mesmos, óleos vegetais, tais como óleo de oliva, e ésteres orgânicos injetáveis, tais como etila oleato. A fluidez apropriada pode ser mantida, por exemplo, pelo uso de materiais de revestimento, tais como lecitina, pela manutenção do tamanho de partícula requerido no caso de dispersões, e pelo uso de tensoativos.

Estas composições também podem conter adjuvantes tais como conservantes, agentes umectantes, agentes emulsificantes e agentes dispersantes. A prevenção da ação de microorganismos pode ser garantida pela inclusão de vários agentes antibacterianos e antifúngicos, por exemplo, parabeno, clorobutanol, ácido sórbico de fenol, e outros. Também pode desejável incluir agentes isotônicos, tais como açúcares, cloreto de sódio, e outros nas composições. Além disso, a absorção prolongada da forma farmacêutica injetável pode ser realizada pela inclusão de agentes que retardam a absorção tais como monoestearato de alumínio e gelatina.

Em alguns casos, para prolongar o efeito de um fármaco, é desejável desacelerar a absorção do fármaco dada por injeção subcutânea ou intramuscular. Isto pode ser feito pelo uso de uma suspensão líquida de material cristalino ou amorfo com pobre solubilidade em água. A taxa de absor-

ção do fármaco depende então de sua taxa de dissolução que, por sua vez, pode depender do tamanho do cristal e da forma cristalina. Alternativamente, a absorção retardada de um fármaco administrado por via parenteral é feita por dissolução ou suspensão do fármaco em um veículo oleoso.

5 Formas de depósito injetáveis são feitas formando-se matrizes microencapsuladas dos compostos em questão em polímeros biodegradáveis tais como polilactídeo-poliglicolídeo. Dependendo da proporção do fármaco para o polímero, e da natureza do polímero particular empregado, a taxa de liberação do fármaco pode ser controlado. Exemplos de outros polí-
- 10 meros biodegradáveis incluem poli(ortoésteres) e poli(anidridos). As formulações de depósito injetáveis também são preparadas por aprisionamento do fármaco em lipossomas ou microemulsões que são compatíveis com o tecido do corpo.

 As preparações da presente invenção podem ser dadas por via
15 oral, parenteral, tópica, ou retal. Elas naturalmente são dadas por formas adequadas para cada via de administração. Por exemplo, elas são administradas em forma de comprimidos ou cápsulas, por injeção, inalação, loção ocular, pomada, supositório etc., administração por injeção, infusão ou inalação; tópica por loção ou pomada; e retal por supositórios. A administração
20 oral é a preferida.

 As expressões "administração parenteral" e "administrada por via parenteral" conforme usado neste relatório significam modos de administração diferentes da administração entérica e tópica, geralmente por injeção, e incluem, sem limitação, injeção e infusão intravenosa, intramuscular, intra-
25 arterial, intratecal, intracapsular, intra-orbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutânea, subcuticular, intra-articular, subcapsular, subaracnóide, intra-espinhal e intra-esternal.

 As expressões "administração sistêmica", "administrado por via sistêmica", "administração periférica" e "administrado por via periférica" con-
30 forme usado neste relatório significam a administração de um composto, fármaco ou outro material diferente daquela diretamente no sistema nervoso central, para que ele penetre no sistema do paciente e, portanto, está sujeito

ao metabolismo e outros processos similares, por exemplo, administração subcutânea.

Estes compostos podem ser administrados a seres humanos e outros animais para terapia por qualquer via de administração adequada, incluindo a via oral, nasal, como, por exemplo, por um spray, retal, intravaginal, parenteral, intracisternal e tópica, como por pós, pomadas ou gotas, incluindo a via bucal e sublingual.

Independente da via de administração selecionada, os compostos da presente invenção, que podem ser usados em uma forma hidratada adequada, e/ou as composições farmacêuticas da presente invenção, são formulados como formas de dosagem farmaceuticamente aceitáveis por métodos convencionais conhecidos pelos especialistas na técnica.

Os níveis de dosagem efetivos dos componentes ativos nas composições farmacêuticas desta invenção podem ser variados para obter uma quantidade de componente ativo que seja eficaz para obter a resposta terapêutica desejada para um paciente, uma composição e um modo de administração particulares, sem que seja tóxico para o paciente.

O nível de dosagem selecionado vai depender uma variedade de fatores incluindo a atividade do composto particular da presente invenção empregado, ou do éster, sal ou amida do mesmo, da via de administração, do tempo de administração, da taxa de excreção do composto particular sendo empregado, da duração do tratamento, de outros fármacos, dos compostos e/ou materiais usados em combinação com o composto particular empregado, da idade, sexo, peso, condição, saúde geral e histórico médico do paciente sendo tratado, e de fatores similares bastante conhecidos na literatura médica.

Um médico ou veterinário com prática pode determinar facilmente e prescrever a quantidade eficaz da composição farmacêutica requerida. Por exemplo, o médico ou veterinário pode começar com doses dos compostos da invenção empregados na composição farmacêutica em níveis mais baixos que o requerido para obter o efeito terapêutico desejado e aumentar gradativamente a dosagem até que seja obtido o efeito desejado.

Em geral, uma dose diária adequada de um composto da invenção será a quantidade do composto que é a dose mais baixa eficaz para produzir um efeito terapêutico. Tal dose eficaz geralmente vai depender dos fatores descritos acima. Geralmente, doses intravenosas e subcutâneas dos compostos desta invenção para um paciente, quando usadas para os efeitos analgésicos indicados, vai variar de cerca de 0,0001 a cerca de 100 mg por quilograma de peso corporal por dia, mais preferivelmente de cerca de 0,01 a cerca de 50 mg por kg por dia, e ainda mais preferivelmente de cerca de 1,0 a cerca de 100 mg por kg por dia. Uma quantidade eficaz é a quantidade que trata um distúrbio associado ao HCV.

Se desejado, a dose diária eficaz do composto ativo pode ser administrada como duas, três, quatro, cinco, seis ou mais subdoses administradas separadamente em intervalos apropriados durante o dia, opcionalmente, em formas de dosagem unitárias.

Embora seja possível que um composto da presente invenção seja administrado isolado, é preferível administrar o composto como uma composição farmacêutica.

Procedimento de síntese

Os compostos da presente invenção são preparados a partir de compostos comumente disponíveis usando procedimentos conhecidos pelos versados na técnica, incluindo qualquer uma ou mais das seguintes condições sem limitação:

Dentro do escopo deste texto, somente um grupo facilmente removível que não seja um constituinte do produto final desejado particular dos compostos da presente invenção é denominado "grupo protetor", a menos que o contexto indique o contrário. A proteção de grupos funcionais por tais grupos protetores, os grupos protetores propriamente ditos, e suas reações de clivagem estão descritos por exemplo em obras de referência, tais como por exemplo, Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Alemanha. 2005. 41627 pp. (URL: <http://www.science-of-synthesis.com> (Electronic Version, 48 Volumes)); J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum

- Press, London e New York 1973, em T. W. Greene & P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, em "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross & J. Meienhofer), Academic Press, London e New York 1981, em "Methoden der organischen Chemie" (5 *Methods of Organic Chemistry*), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, em H.-D. Jakubke & H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (*Amino acids, Peptides, Proteins*), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, e Basel 1982, e em Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (10 *Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives*), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Uma característica dos grupos protetores é que eles podem ser removidos com facilidade (isto é, sem a ocorrência de reações secundárias indesejadas) por exemplo por solvólise, redução, fotólise ou alternativamente em condições fisiológicas (por exemplo, por clivagem enzimática).
- 15 Sais dos compostos da presente invenção tendo pelo menos um grupo formador de sal podem ser preparados de maneira conhecida per se. Por exemplo, sais dos compostos da presente invenção tendo grupos ácidos podem ser formados, por exemplo, por tratamento dos compostos com compostos metálicos, tais como sais de metal alcalino de ácidos carboxílicos
- 20 orgânicos adequados, por exemplo, o sal de sódio do ácido 2-etila hexanóico, com compostos de metal alcalino ou metal alcalino terroso orgânicos, tais como os hidróxidos, carbonatos ou carbonatos ácidos correspondentes, tais como hidróxido, carbonato ou carbonato ácido de sódio ou potássio, com compostos de cálcio correspondentes ou com amônia ou uma amina
- 25 orgânica adequada, quantidades estequiométricas ou apenas um pequeno excesso do agente formador de sal sendo de preferência usado. Sais de adição de ácido dos compostos da presente invenção são obtidos de maneira usual, por exemplo, por tratamento dos compostos com um ácido ou um re-
agente trocador de ânions adequado. Sais internos dos compostos da pre-
30 sente invenção contendo grupos formadores de sal ácidos e básicos, por exemplo, um grupo carbóxi livre e um grupo amino livre, podem ser formados, por exemplo, pela neutralização de sais, tais como sais de adição de

ácido, para o ponto isoelétrico, por exemplo, com bases fracas, ou por tratamento com trocadores de íons.

Os sais podem ser convertidos de maneira usual nos compostos livres; os sais de metal e amônio podem ser convertidos, por exemplo, por
5 tratamento com ácidos adequados, e sais de adição de ácido, por exemplo, por tratamento com um agente básico adequado.

Misturas de isômeros obteníveis de acordo com a invenção podem ser separadas de maneira conhecida per se nos isômeros individuais; diastereoisômeros podem ser separados, por exemplo, por distribuição entre
10 misturas de solventes polifásicas, recristalização e/ou separação cromatográfica, por exemplo sobre sílica gel ou, por exemplo, por cromatografia líquida de pressão média por uma coluna de fase reversa, e racematos podem ser separados, por exemplo, pela formação de sais com reagentes formadores de sal oticamente puros e separação da mistura dos diastereômeros
15 assim obteníveis, por exemplo por meio de cristalização fracionada, ou por cromatografia sobre materiais de coluna oticamente ativos.

Os intermediários e os produtos finais podem ser tratados e/ou purificados de acordo com métodos tradicionais, por exemplo, usando métodos cromatográficos, métodos de distribuição, (re)cristalização, e outros.

20 Condições gerais do processo

As condições a seguir em geral aplicam-se a todos os processos mencionados neste relatório.

As etapas processuais para sintetizar os compostos da invenção podem ser realizadas em condições reacionais que são conhecidas per se,
25 incluindo aquelas mencionadas especificamente, na ausência ou, usualmente, na presença de solventes ou diluentes, incluindo, por exemplo, solventes ou diluentes que são inertes em relação aos reagentes usados e dissolver os mesmos, na ausência ou presença de catalisadores, agentes de condensação ou agentes neutralizantes, por exemplo trocadores de íons, tais como
30 trocadores de cátions, por exemplo, na forma de H^+ , dependendo da natureza da reação e/ou dos reagentes à temperatura reduzida, normal ou elevada, por exemplo em uma faixa de temperatura de cerca de $-100^{\circ}C$ a cerca

de 190°C, incluindo, por exemplo, de aproximadamente -80°C a aproximadamente 150°C, por exemplo a uma temperatura -80 a -60°C, à temperatura ambiente, a uma temperatura de -20 a 40°C ou à temperatura de refluxo, à pressão atmosférica ou em um vaso fechado, onde apropriado sob pressão, e/ou em uma atmosfera inerte, por exemplo em uma atmosfera de argônio ou nitrogênio.

Em todos os estágios das reações, as misturas de isômeros que são formadas podem ser separadas nos isômeros individuais, por exemplo diastereoisômeros ou enantiômeros, ou em quaisquer misturas de isômeros desejadas, por exemplo racematos ou misturas de diastereoisômeros, por exemplo de maneira análoga aos métodos descritos em *Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Alemanha. 2005.

Os solventes dos quais os solventes que são adequados para qualquer reação particular podem ser selecionados incluem aqueles mencionados especificamente ou, por exemplo, água, ésteres, tais como alcanatos inferiores de alquila inferior, por exemplo acetato de etila, éteres, tais como éteres alifáticos, por exemplo éter dietílico, ou éteres cíclicos, por exemplo tetrahidrofurano ou dioxano, hidrocarbonetos aromáticos líquidos, tais como benzeno ou tolueno, álcoois, tais como metanol, etanol ou 1- ou 2-propanol, nitrilas, tais como acetonitrila, hidrocarbonetos halogenados, tais como cloreto de metileno ou clorofórmio, amidas de ácido, tais como dimetilformamida ou dimetila acetamida, bases, tais como bases nitrogenadas heterocíclicas, por exemplo piridina ou N-metilpirrolidin-2-ona, anidridos de ácido carboxílico, tais como anidridos de ácido alcanóico inferior, por exemplo anidrido acético, hidrocarbonetos cíclicos, lineares ou ramificados, tais como ciclohexano, hexano ou isopentano, ou misturas destes solventes, por exemplo soluções aquosas, a menos que de outra forma indicado na descrição dos processos. Tais misturas de solventes também podem ser usados para tratamento, por exemplo por cromatografia ou distribuição.

Os compostos, inclusive seus sais, também podem ser obtidos na forma de hidratos, ou seus cristais podem, por exemplo, incluir o solvente

usado para cristalização. Formas cristalinas diferentes podem estar presentes.

5 A invenção também se refere às formas do processo em que um composto obtenível como intermediário em qualquer estágio do processo é usado como material de partida e as etapas processuais restantes são realizadas, ou em que um material de partida é formado nas condições reacionais e é usado na forma de um derivado, por exemplo em uma forma protegida ou na forma de um sal, ou um composto obtenível pelo processo de acordo com a invenção é produzido nas condições de processo e ainda processado in situ.

Pró-fármacos

15 A presente invenção também se refere a pró-fármacos de um composto da presente invenção que são convertidas in vivo nos compostos da presente invenção como descrito neste relatório. Qualquer referência a um composto da presente invenção deve portanto ser entendida como se referindo também aos pró-fármacos correspondentes do composto da presente invenção, conforme apropriado e conveniente.

Combinações

20 Um composto da presente invenção também pode ser usado em combinação com outros agentes, por exemplo, um composto modulador de HCV adicional que tem ou não a fórmula I, para tratamento de um distúrbio associado ao HCV em um indivíduo.

25 Pelo termo "combinação" entende-se ou uma combinação fixa em uma forma de dosagem unitária, ou um kit de partes para a administração combinada onde um composto da presente invenção e um participante da combinação podem ser administrados independentemente ao mesmo tempo ou separadamente em intervalos de tempo que permitem especialmente que os participantes da combinação apresentem um efeito cooperativo, por exemplo, sinérgico, ou qualquer combinação dos mesmos.

30 Por exemplo, o documento WO 2005/042020, aqui incorporado em sua integridade a título de referência, descreve a combinação de vários inibidores de HCV com um inibidor do citocromo P450 ("CYP"). Qualquer

inibidor de CYP que melhora a farmacocinética da protease NS3/4A relevante pode ser usado em combinação com os compostos desta invenção. Estes inibidores de CYP incluem, porém sem limitação, ritonavir (WO 94/14436, aqui incorporado em sua integridade a título de referência), cetoconazol, troleandomicina, 4-metila pirazol, ciclosporina, clometiazol, cimetidina, itraconazol, fluconazol, miconazol, fluvoxamina, fluoxetina, nefazodona, sertralina, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, saquinavir, lopinavir, delavirdinae, eritromicina, VX-944, e VX-497. Inibidores de CYP preferidos incluem ritonavir, cetoconazol, troleandomicina, 4-metila pirazol, ciclosporina, e clometiazol.

Métodos para medir a capacidade de um composto para inibir a atividade de CYP são conhecidos (vide, por exemplo, o a patente US 6.037.157 e Yun, et al. *Drug Metabolism & Disposition*, vol. 21, págs. 403-407 (1993); aqui incorporados a título de referência). Por exemplo, para um composto ser avaliado ele pode ser incubado com 0,1, 0,5 e 1,0 mg de proteína/ml, ou outra concentração apropriada de microssomas hepáticos humanos (por exemplo, microssomas hepáticos caracterizados e reunidos, comercialmente disponíveis) por 0, 5, 10, 20, e 30 minutos, ou outros períodos apropriados, na presença de um sistema gerador de NADPH. As incubações de controle podem ser efetuadas na ausência de microssomas hepáticos por 0 e 30 minutos (triplicata). As amostras podem ser analisadas quanto à presença do composto. As condições de incubação que produzem uma taxa linear de metabolismo do composto serão usadas como referência para estudos futuros. Experiências conhecidas na técnica podem ser usadas para determinar a cinética do metabolismo do composto (K_m e V_{max}). A taxa de desaparecimento do composto pode ser determinada e os dados podem ser analisados de acordo com a cinética de Michaelis-Menten usando análise de Lineweaver-Burk, Eadie-Hofstee, ou de regressão não linear.

Experiências de inibição do metabolismo podem ser então realizadas. Por exemplo, um composto (uma concentração, $< K_m$) pode ser incubado com microssomas hepáticos humanos reunidos na ausência ou presença de um inibidor de CYP (tal como ritonavir) nas condições determina-

das acima. Como será observado, as incubações de controle devem conter a mesma concentração de solvente orgânico que as incubações com o inibidor de CYP. As concentrações do composto nas amostras podem ser quantificadas, e a taxa de desaparecimento do composto primitivo pode ser determinada, com as taxas sendo expressas com uma percentagem da atividade de controle.

Métodos para avaliar a influência da co-administração de um composto da invenção e um inibidor de CYP em um indivíduo também são conhecidos (vide, por exemplo, o documento US2004/0028755; aqui incorporado a título de referência). Qualquer um desses métodos pode ser usado junto com a invenção para determinar o impacto farmacocinético de uma combinação. Os indivíduos que se beneficiariam do tratamento de acordo com esta invenção podem então ser selecionados.

Por conseguinte, uma modalidade desta invenção fornece um método para administrar um inibidor de CYP3A4 e um composto da invenção. Uma outra modalidade desta invenção fornece um método para administrar um inibidor da isozima 3A4 ("CYP3A4"), isozima 2C19 ("CYP2C19"), isozima 2D6 ("CYP2D6"), isozima 1A2 ("CYP1A2"), isozima 2C9 ("CYP2C9"), ou isozima 2E1 ("CYP2E1"). Nas modalidades em que o inibidor de protease é VX-950 (ou um estereoisômero do mesmo), o inibidor de CYP de preferência inibe a CYP3A4.

Como será apreciado, a atividade de CYP3A4 é amplamente observada no homem. Por conseguinte, é de se esperar que as modalidades desta invenção envolvendo a inibição da isozima 3A4 sejam aplicáveis a uma ampla gama de pacientes.

Por conseguinte, esta invenção fornece métodos onde o inibidor de CYP é administrado junto com o composto da invenção na mesma forma de dosagem ou em formas de dosagem separadas.

Os compostos da invenção (por exemplo, um composto da fórmula I ou subfórmulas da mesma) podem ser administrados como o único componente ou em combinação ou alternância com outros agentes antivirais, especialmente agentes ativos contra HCV. Na terapia combinada, as dosa-

gens eficazes de dois ou mais agentes são administradas em conjunto, ao passo que na terapia por alternância ou em etapas seqüenciais, uma dosagem eficaz de cada agente é administrada sucessivamente ou seqüencialmente. Em geral, a terapia combinada é tipicamente preferida em relação à

5 terapia por alternância porque ela induz vários estresses simultâneos no vírus. As dosagens dadas vão depender da absorção, inativação e taxa de excreção do fármaco assim como de outros fatores. Deve ser observado que os valores da dosagem também vão variar com a gravidade da condição a ser aliviada. Deve ser ainda entendido que para qualquer indivíduo particu-

10 lar, os regimes e programas de dosagem específicos devem ser ajustados com o tempo de acordo com a necessidade individual e o critério profissional da pessoa que administra ou supervisiona a administração das composições. A eficácia de um fármaco contra a infecção viral pode ser prolongada, aumentada, ou restaurada por pela administração do composto em combi-

15 nação ou alternância com um segundo, e talvez um terceiro composto antiviral que induz uma mutação gênica diferente daquela causada pelo fármaco principal em um vírus resistente ao fármaco. Alternativamente, a farmacocinética, biodistribuição ou outros parâmetros do fármaco podem ser alterados por tal terapia combinada ou terapia por alternância.

20 As dosagens diárias requeridas na prática do método da presente invenção vão variar dependendo, por exemplo, do composto da invenção empregado, do hospedeiro, do modo de administração, da gravidade da condição a ser tratada. Uma faixa de dosagem diária preferida varia de cerca de 1 a 50 mg/kg por dia como dose única ou em doses fracionadas. As dosa-

25 gens diárias adequadas para os pacientes são da ordem de por exemplo 1 a 20 mg/kg p.o. ou i.v. As formas de dosagem unitárias adequadas para administração oral compreendem de cerca de 0,25 a 10 mg/kg de componente ativo, por exemplo um composto da fórmula I ou quaisquer subfórmulas da mesma, junto com um ou mais diluentes ou veículos farmaceuticamente a-

30 ceitáveis para o mesmo. A quantidade de co-agente na forma de dosagem vai variar bastante, por exemplo, 0,00001 a 1000 mg/kg de componente ativo.

As dosagens diárias referentes ao co-agente usado vão variar dependendo, por exemplo, do composto empregado, do hospedeiro, do modo de administração e da gravidade da condição a ser tratada. Por exemplo, a lamivudina pode ser administrada a uma dosagem diária de 100 mg. O
5 interferon peguilado pode ser administrado por via parenteral uma a três vezes por semana, de preferência uma vez por semana, a uma dose semanal total variando de 2 a 10 milhões IU, mais preferivelmente 5 a 10 milhões IU, ainda mais preferivelmente 8 a 10 milhões IU. Por causa dos diversos tipos de co-agente que podem ser usados, as quantidades vão variar bastante,
10 por exemplo, 0,0001 a 5.000 mg/kg por dia.

O padrão atual de cuidado para tratamento da hepatite C é a combinação de interferon alfa peguilado com ribavirina, cujas doses recomendadas são de 1,5 µg/kg/semana de peginterferon alfa-2b ou 180 µg/semana peginterferon alfa-2a, mais 1.000 a 1.200 mg diários de ribavirina por
15 48 semanas para pacientes genótipo I, ou 800 mg diários de ribavirina por 24 semanas para pacientes genótipo 2/3.

O composto da invenção (por exemplo, composto da fórmula I ou subfórmulas da mesma) e co-agentes da invenção podem ser administrados por qualquer via convencional, em particular por via entérica, por exemplo, por via oral, por exemplo na forma de soluções para beber, comprimidos ou cápsulas ou por via parenteral, por exemplo na forma de soluções ou suspensões injetáveis. Certas composições farmacêuticas preferidas podem ser por exemplo aquelas à base de microemulsões como descrito no documento UK 2.222.770 A.

25 O composto da invenção (por exemplo, composto da fórmula I ou subfórmulas da mesma) são administrados junto com outros fármacos (co-agentes) por exemplo um fármaco que tem atividade antiviral, especialmente atividade anti-Flaviviridae, mais especialmente atividade anti-HCV, por exemplo um interferon, por exemplo interferon- α -2a ou interferon- α -2b, por exemplo Intron^R A, Roferon^R, Avonex^R, Rebif^R ou Betaferon^R, ou um
30 interferon conjugado a um polímero solúvel em água ou à albumina humana, por exemplo albuferon, um agente antiviral, por exemplo ribavirina, lamivudi-

- na, os compostos descritos na Patente US N° 6.812.219 e WO 2004/002422 A2 (cujos relatórios estão aqui incorporados em sua integridade a título de referência), um inibidor do HCV ou de outros fatores codificados pelo vírus Flaviviridae como a protease NS3/4A, helicase ou RNA polimerase ou um
- 5 pró-fármaco de tal inibidor, um agente antifibrótico, por exemplo um derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina, por exemplo imatinib, um agente imunomodulador, por exemplo ácido micofenólico, um sal ou um pró-fármaco do mesmo, por exemplo micofenolato de sódio ou micofenolato de mofetila, ou um agonista do receptor de S1P, por exemplo FTY720 ou um análogo do mesmo
- 10 opcionalmente fosforilado, por exemplo, como descrito nos documentos EP627406A1, EP778263A1, EP1002792A1, WO02/18395, WO02/76995, WO 02/06268, JP2002316985, WO03/29184, WO03/29205, WO03/62252 e WO03/62248, cujos relatórios estão aqui incorporados em sua integridade a título de referência.
- 15 Conjugados de interferon com um polímero solúvel em água devem incluir especialmente conjugados a homopolímeros de óxido de polialquileno tais como polietileno glicol (PEG) ou polipropileno glicóis, polióis polioxietilenados, copolímeros dos mesmos e copolímeros em blocos dos mesmos. Como uma alternativa para polímeros à base de óxido de polialquile-
- 20 leno, materiais eficazmente não-antigênicos tais como dextrana, polivinila pirrolidonas, poliacrilamidas, álcoois polivinílicos, polímeros à base de carboidratos e outros podem ser usados. Tais conjugados interferon-polímero estão descritos nas Patentes US N°s 4.766.106, 4.917.888, Pedido de Pa-
- 25 tente Européia N° 0 236 987, Pedido de Patente Européia N° 0 510 356 e Publicação de Pedido Internacional N° WO 95/13090, cujos relatórios estão aqui incorporados em sua integridade a título de referência. Como a modificação polimérica reduz suficientemente as respostas antigênicas, o interferon estranho não precisa ser completamente autólogo. O interferon usado para preparar conjugados de polímero pode ser preparado a partir de um
- 30 interferon extraído de um mamífero, tal como interferon humano, ruminante ou bovino, ou pode ser produzido de forma recombinante. Preferidos são conjugados de interferon com polietileno glicol, também conhecidos como

interferons peguilados.

Conjugados de interferon especialmente preferidos são alfa-interferons peguilados, por exemplo interferon- α -2a peguilado, interferon- α -2b peguilado; interferon de consenso peguilado ou produto de interferon- α peguilado purificado. O interferon- α -2a peguilado está descrito por exemplo
5 na Patente Européia 593.868 (aqui incorporada em sua integridade a título de referência) e comercialmente disponível por exemplo sob o nome comercial PEGASYS® (Hoffmann-La Roche). O interferon- α -2b peguilado está descrito por exemplo na Patente Européia 975.369 (aqui incorporada em sua
10 integridade a título de referência) e comercialmente disponível sob o nome comercial PEG-INTRON A® (Schering Plough). O interferon de consenso peguilado está descrito no documento WO 96/11953 (aqui incorporado em sua integridade a título de referência). Os α -interferons peguilados preferidos são interferon- α -2a peguilado e interferon- α -2b peguilado. Também é prefe-
15 rido o interferon de consenso peguilado.

Outros co-agentes preferidos são proteínas de fusão de um interferon, por exemplo proteínas de fusão de interferon- α -2a, interferon- α -2b; interferon de consenso ou produto de interferon- α purificado, cada um deles sendo fundido com uma outra proteína. Certas proteínas de fusão preferidas
20 compreendem um interferon (por exemplo, interferon- α -2b) e uma albumina como descrito na Patente US 6.973.322 e nas publicações internacionais WO02/60071, WO05/003296 e WO05/077042 (Human Genome Sciences). Um interferon preferido conjugado a uma albumina humana é Albuferon (Human Genome Sciences).

25 Ciclosporinas que se ligam fortemente à ciclofilina mas não são imunossupressoras incluem as ciclosporinas mencionadas nas Patentes US 5.767.069 e 5.981.479 e estão aqui incorporadas a título de referência. Mel-le⁴-Ciclosporina é uma ciclosporina não-imunossupressora preferida. Certos outros derivados de ciclosporina estão descritos nos documentos WO2006039668
30 (Scynexis) e WO2006038088 (Debiopharm SA) e estão aqui incorporados a título de referência. Uma ciclosporina é considerada não-imunossupressora quando ela tem uma atividade na Reação de Linfócitos Mistos (MLR) não

superior a 5%, de preferência não superior a 2%, àquela da ciclosporina A. A Reação de Linfócitos Mistos foi descrita por T. Meo em "Immunological Methods", L. Lefkovits & B. Peris, Eds., Academic Press, N.Y. págs. 227 - 239 (1979). Células do baço ($0,5 \times 10^6$) de camundongos Balb/c (fêmeas, 8 - 10

5 semanas) são co-incubadas por 5 dias com $0,5 \times 10^6$ células de baço irradiadas (2000 rads) ou tratadas com mitomicina C de camundongos CBA (fêmeas, 8 - 10 semanas). As células alogênicas irradiadas induzem uma resposta proliferativa nas células de baço de camundongos Balb c que pode ser medida pela incorporação de um precursor marcado no DNA. Como as células

10 estimuladoras são irradiadas (ou tratadas com mitomicina C) elas não respondem às células de camundongos Balb/c com proliferação mas retêm sua antigenicidade. O IC_{50} encontrado para o composto de teste na MLR é comparado com aquele encontrado para a ciclosporina A em uma experiência paralela. Além disso, as ciclosporinas não-imunossupressoras não têm

15 capacidade para inibir CN e a via NF-AT a jusante. A [Melle]⁴-ciclosporina é uma ciclosporina fixadora de ciclofilina não-imunossupressora preferida para uso de acordo com a invenção..

Ribavirina (1- β -D-ribofuranosil-1-1,2,4-triazol-3-carboxamida) é um análogo de nucleosídeo antiviral de amplo espectro, não-indutor de interferon, sintético, vendido sob o nome comercial Virazol (The Merck Index, 11th

20 edition, Editor: Budavar, S, Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, pág. 1304, 1989). A Patente US N° 3.798.209 e RE29.835 (aqui incorporadas em sua integridade a título de referência) apresentam e reivindicam a ribavirina. A ribavirina é estruturalmente semelhante à guanosina, e tem atividade *in vitro* contra

25 vários vírus de DNA e RNA incluindo *Flaviviridae* (Gary L. Davis, Gastroenterology 118:S104-S114, 2000).

A ribavirina reduz os níveis séricos de amino transferase para os níveis normais em 40% dos pacientes, mas não diminui os níveis séricos de HCV-RNA (Gary L. Davis, Gastroenterology 118:S104-S114, 2000). Portanto,

30 to, a ribavirina isolada não é eficaz para reduzir os níveis de RNA viral. Adicionalmente, a ribavirina tem toxicidade significativa e se sabe que ela induz anemia. A ribavirina não é aprovada para monoterapia contra HCV; ela é

aprovada em combinação com interferon alfa-2a ou interferon alfa-2b para o tratamento de HCV.

Uma outra combinação preferida é uma combinação de um composto da invenção (por exemplo, um composto da fórmula I ou quaisquer subfórmulas da mesma) com uma ciclosporina fixadora de ciclofilina
5 não-imunossupressora, com ácido micofenólico, um sal ou um pró-fármaco da mesma, e/ou com um agonista do receptor de S1P, por exemplo FTY720.

Exemplos adicionais de compostos que podem ser usados em tratamentos combinados ou tratamentos por alternância incluem:

- 10 (1) Interferons, incluindo interferon alfa 2a ou 2b e (PEG) interferon alfa 2a ou 2b peguilado, por exemplo:
- (a) Intron-A®, interferon alfa-2b (Schering Corporation, Kenilworth, NJ);
 - 15 (b) PEG-Intron®, peginterferon alfa-2b (Schering Corporation, Kenilworth, NJ);
 - (c) Roferon®, interferon alfa-2a recombinante (Hoffmann-La Roche, Nutley, NJ);
 - (d) Pegasys®, peginterferon alfa-2a (Hoffmann-La Roche, Nutley, NJ);
 - 20 (e) Berefor®, interferon alfa 2 disponível (Boehringer Ingelheim Pharmaceutical, Inc., Ridgefield, CT);
 - (f) Sumiferon®, uma mistura purificada de alfa interferons naturais (Sumitomo, Japão)
 - (g) Wellferon®, interferon alfa n1 linfoblastóide (GlaxoSmith-Kline);
 - 25 (h) Infergen®, alfa interferon de consenso (InterMune Pharmaceuticals, Inc., Brisbane, CA);
 - (i) Alferon®, uma mistura de alfa interferons naturais (Interferon Sciences, e Purdue Frederick Co., CT);
 - 30 (j) Viraferon®;
 - (k) Alfa interferon de consenso da Amgen, Inc., Newbury Park, CA.

Outras formas de interferon incluem: interferon beta, gama, tau e ômega, tal como Rebif (Interferon beta 1a) da Serono, Omniferon (interferon natural) da Viragen, REBIF (interferon beta-1a) da Ares-Serono, Omega Interferon da BioMedicines; Interferon Alfa oral da Amarillo Biosciences; um
5 interferon conjugado a um polímero solúvel em água ou a uma albumina humana, por exemplo, Albuferon (Human Genome Sciences), um agente antiviral, um interferon de consenso, interferon-tau ovino ou bovino.

Conjugados de interferon com um polímero solúvel em água incluem especialmente conjugados a homopolímeros de óxido de polialquileno
10 tais como polietileno glicol (PEG) ou polipropileno glicóis, polióis polioxietilenados, copolímeros dos mesmos e copolímeros em blocos dos mesmos. Como uma alternativa para polímeros à base de óxido de polialquileno, materiais eficazmente não-antigênicos tais como dextrana, polivinila pirrolidonas, poliacrilamidas, álcoois polivinílicos, polímeros à base de carboidratos e
15 outros podem ser usados. Como a modificação polimérica reduz suficientemente a resposta antigênica, o interferon estranho não precisa ser completamente autólogo. O interferon usado para preparados conjugados de polímero podem ser preparados a partir de um interferon extraído de um mamífero, tal como interferon humano, ruminante ou bovino, ou pode ser produzido de forma recombinante. Preferidos são conjugados de interferon com po-
20 lietileno glicol, também conhecidos como interferons peguilados.

(2) Ribavirina, tal como ribavirina (1-beta-D-ribofuranosil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida) da Valeant Pharmaceuticals, Inc., Costa Mesa, CA); Rebetol® da Schering Corporation, Kenilworth, NJ, e Copegus® da
25 Hoffmann-La Roche, Nutley, NJ; e novos análogos de ribavirina em desenvolvimento tais como Levovirina e Viramidina da Valeant,

(3) Derivados de tiazolidina que apresentam inibição relevante em um ensaio de HPLC de fase reversa com uma proteína de fusão NS3/4A e um substrato NS5A/5B (Sudo K. et al., *Antiviral Research*, 1996, 32, 9-18),
30 especialmente o composto RD-1-6250, que possui uma porção cinamóila fundida substituída por uma cadeia alquila longa, RD4 6205 e RD4 6193;

(4) Tiazolidinas e benzanilidas identificadas em Kakiuchi N. et

al. *J. FEBS Letters* 421, 217-220; Takeshita N. et al. *Analytical Biochemistry*, 1997, 247, 242-246;

(5) Uma fenantrenoquinona possuindo atividade contra protease em um SDS-PAGE e em um ensaio de auto-radiografia isolada do caldo de cultura de fermentação de *Streptomyces* sp., Sch 68631 (Chu M. et al., *Tetrahedron Letters*, 1996, 37, 7229-7232), e Sch 351633, isolada do fungo *Penicillium griseofulvum*, que demonstra atividade em um ensaio de proximidade de cintilação (Chu M. et al., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 9, 1949-1952);

(6) Inibidores de protease.

Exemplos incluem inibidores da protease NS3 à base de substrato (Attwood et al., *Antiviral peptide derivatives*, PCT WO 98/22496, 1998; Attwood et al., *Antiviral Chemistry and Chemotherapy* 1999, 10, 259-273; Attwood et al., *Preparation and use of amino acid derivatives as anti-viral agents*, Publicação de Patente Alemã DE 19914474; Tung et al. *Inhibitors of serine proteases, particularly hepatitis C virus NS3protease*; PCT WO 98/17679), incluindo alfacetoamidas e hidrazinouréias, e inibidores que terminam em um eletrófilo tal como um ácido borônico ou fosfonato (Llinas-Brunet et al. *Hepatitis C inhibitor peptide analogues*, PCT WO 99/07734) estão sendo investigados.

Inibidores da protease NS3 não à base de substrato tais como derivados de 2,4,6-trihidróxi-3-nitro-benzamida (Sudo K. et al., *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1997, 238 643-647; Sudo K. et al. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, 1998, 9, 186), incluindo RD3-4082 e RD3-4078, o primeiro substituído na amida com uma cadeia de 14 carbonos e o último processando um grupo para-fenoxifenila também estão sendo investigados.

Sch 68631, uma fenantrenoquinona, é um inibidor da protease de HCV (Chu M et al., *Tetrahedron Letters* 37:7229-7232, 1996). Em um outro exemplos dos mesmos autores, Sch 351633, isolada do fungo *Penicillium griseofulvum*, foi identificada como um inibidor de protease (Chu M. et al., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 9:1949-1952). A potência nanomo-

lar contra a enzima protease NS3 do HCV foi obtida pela criação de inibidores seletivos à base da macromolécula eglin c. Eglin c, isolada de sanguessuga, é um potente inibidor de várias serina proteases tais como proteases A e B de *S. griseus*, ∇ -quimotripsina, quimase e subtilisina. Qasim M.A. et al.,
 5 *Biochemistry* 36:1598-1607, 1997.

Patentes US que apresentam inibidores de protease para o tratamento de HCV incluem, por exemplo, a Patente US N° 6.,004.,933 concedida a Spruce et al. (aqui incorporada em sua integridade a título de referência) que apresenta uma classe de inibidores de cisteína protease para inibir
 10 a endopeptidase 2 de HCV; Patente US N° 5.990.276 concedida a Zhang et al. (aqui incorporada em sua integridade a título de referência) que apresenta inibidores sintéticos da protease NS3 do vírus da hepatite C; Patente US N° 5.538.865 concedida a Reyes et al. (aqui incorporada em sua integridade a título de referência). Peptídeos como inibidores da serina protease NS3 do
 15 HCV estão apresentados no documento WO 02/008251 concedido a Corvas International, Inc., e nos documentos WO 02/08187 e WO 02/008256 concedidos a Schering Corporation (aqui incorporados em sua integridade a título de referência). Tripeptídeos inibidores do HCV estão apresentados nas Patentes US N°s 6.534.523, 6.410.531 e 6.420.380 concedidas a Boehringer
 20 Ingelheim e WO 02/060926 concedida a Bristol Myers Squibb (aqui incorporados em sua integridade a título de referência). Diarila peptídeos como inibidores da serina protease NS3 do HCV estão apresentados no documento WO 02/48172 concedido a Schering Corporation (aqui incorporado a título de referência). Imidazolidinonas como inibidores da serina protease NS3 do
 25 HCV estão apresentadas no documento WO 02/18198 concedido a Schering Corporation e WO 02/48157 concedido a Bristol Myers Squibb (aqui incorporados em sua integridade a título de referência). O documento WO 98/17679 concedido a Vertex Pharmaceuticals e WO 02/48116 concedido a Bristol Myers Squibb também apresentam inibidores da protease do HCV (aqui in-
 30 corporados em sua integridade a título de referência).

Inibidores da serina protease NS3-4A do HCV incluindo BILN 2061 da Boehringer Ingelheim, VX-950 da Vertex, SCH 6/7 da Schering-

Plough, e outros compostos atualmente em desenvolvimento pré-clínico;

Inibidores da protease NS3 à base de substrato, incluindo alfa-cetoamidas e hidrazinouréias, e inibidores que terminam em um eletrófilo tal como um ácido borônico ou fosfonato; inibidores da protease NS3 não à base de substrato tais como derivados de 2,4,6-trihidróxi-3-nitro-benzamida incluindo RD3-4082 e RD3-4078, o primeiro substituído na amida com uma cadeia de 14 carbonos e o último processando um grupo para-fenoxifenila; e Sch68631, uma fenantrenoquinona, um inibidor da protease do HCV.

Sch 351633, isolado do fundo *Penicillium griseofulvum* foi identificado como um inibidor de protease. Eglin c, isolada de sanguessuga é um potente inibidor de várias serina proteases tais como proteases A e B de *S. griseus*, a-quimotripsina, quimase e subtilisina.

A Patente US N° 6004933 (aqui incorporada em sua integridade a título de referência) apresenta uma classe de inibidores de cisteína protease para inibir a endopeptidase 2 do HCV; inibidores sintéticos da protease NS3 do HCV (pat), tripeptídios inibidores do HCV (pat), diarila peptídios tais como inibidores da serina protease NS3 do HCV (pat), imidazolidindionas como inibidores da serina protease NS3 do HCV (pat).

Tiazolidinas e benzanilidas (ref). derivados de tiazolidina que apresentam inibição relevante em um ensaio de HPLC de fase reversa com uma proteína de fusão NS3/4A e um substrato NS5A/5B especialmente o composto RD-16250 possuindo uma porção cinamóila fundida substituída por uma cadeia alquila longa, RD4 6205 e RD4 6193

Fenantrenoquinona possuindo atividade contra protease em um SDS-PAGE e um ensaio de auto-radiografia isolada do caldo de cultura de fermentação de *Streptomyces* sp, Sch68631 e Sch351633, isolados do fungo *Penicillium griseofulvum*, que demonstram atividade em um ensaio de proximidade de cintilação.

(7) Inibidores nucleosídicos ou não-nucleosídicos da RNA polimerase RNA-dependente NS5B do HCV, tais como 2'-C-metil-3'-O-L-valina éster ribofuranosila citidina (Idenix) apresentados no documento WO 2004/002422 A2 (aqui incorporado em sua integridade a título de referência),

R803 (Rigel), JTK-003 (Japan Tabacco), HCV-086 (ViroPharma/Wyeth) e outros compostos atualmente em desenvolvimento pré-clínico; gliotoxina (ref) e o produto natural cerulenina;

2'-fluornucleosídeos;

- 5 outros análogos nucleosídicos apresentados nos documentos WO 02/057287 A2, WO 02/057425 A2, WO 01/90121, WO 01/92282, e na Patente US N° 6.812.219, cujos relatórios estão aqui incorporados em sua integridade a título de referência.

Idenix Pharmaceuticals descreve o uso de nucleosídeos ramifi-
10 cados no tratamento de flavivírus (incluindo HCV) e pestivírus nas Publicações Internacionais N°s WO 01/90121 e WO 01/92282 (aqui incorporadas em sua integridade a título de referência). Especificamente, um método para o tratamento de infecção por hepatite C (e flavivírus e pestivírus) em seres humanos e outros animais hospedeiros está descrito nas publicações da
15 Idenix que inclui administrar uma quantidade eficaz de um B-D ou B-L nucleosídeo 1', 2', 3' ou 4'-ramificado biologicamente ativo ou um sal farmacêuticamente aceitável ou pró-fármaco do mesmo, administrado isolado ou em combinação com um outro agente antiviral, opcionalmente em um veículo farmacêuticamente aceitável. Certos B-D ou B-L nucleosídeos 1', 2', 3', ou 4'
20 ramificados biologicamente ativos preferidos, incluindo Telbivudina, estão descritos nas Patentes US 6.395.716 e 6,875,751, cada uma delas estão aqui incorporada a título de referência.

Outros pedidos de patente que apresentam o uso de certos análogos nucleosídicos para tratar o vírus da hepatite C incluem: PCT-
25 CA00/01316 (WO 01/32153; depositado em 3 de novembro de 2000) e PCT/CA01/00197 (WO 01/60315; depositado em 19 de fevereiro de 2001) depositado por BioChem Pharma, Inc., (agora Shire Biochem, Inc.); PCT/US02/01531 (WO 02/057425; depositado em 18 de janeiro de 2002) e PCT/US02/03086 (WO 02/057287; depositado em 18 de janeiro de 2002)
30 depositado por Merck & Co., Inc., PCT/EP01/09633 (WO 02/18404; publicado em 21 de agosto de 2001) depositado por Roche, e Publicação PCT N°s WO 01/79246 (depositado em 13 de abril de 2001), WO 02/32920 (deposi-

tado em 18 de outubro de 2001) e WO 02/48165 depositado por Pharmas-
set, Ltd. (cujos relatórios estão aqui incorporados em sua integridade a título
de referência).

5 A Publicação PCT N° WO 99/43691 concedida à Emory Univer-
sity (aqui incorporada em sua integridade a título de referência), intitulada
"2'-Fluornucleosides" apresenta o uso de certos 2'-fluornucleosídeos para
tratar HCV.

10 Eldrup et al. (Oral Session V, Hepatitis C Virus, Flaviviridae; 16th
International Conference on Antiviral Research (Aprila 27, 2003, Savannah,
GA)) descreveu a relação da atividade estrutural de nucleosídeos 2'-
modificados para inibição do HCV.

15 Bhat et al. (Oral Session V, Hepatitis C Virus, Flaviviridae, 2003
(Oral Session V, Hepatitis C Virus, Flaviviridae; 16th International conference
on Antiviral Research (Aprila 27, 2003, Savannah, GA); p A75) descreve a
síntese e as propriedades farmacocinéticas de análogos nucleosídeos como
possíveis inibidores da replicação de RNA do HCV. Os autores relatam que
nucleosídeos 2'-modificados demonstram potente atividade inibitória em en-
saio de replicon à base de células.

20 Olsen et al. (Oral Session V, Hepatitis C Virus, Flaviviridae; 16th
International Conference on Antiviral Research (Aprila 27, 2003, Savannah,
Ga)p A76) também descreveram os efeitos dos nucleosídeos 2'-modificados
na replicação de RNA do HCV.

25 (8) Inibidores de nucleotídeo polimerase e gliotoxina (Ferrari
R. et al. *Journal of Virology*, 1999, 73, 1649-1654), e o produto natural ceru-
lenina (Lohmann V. et al. *Virology*, 1998, 249, 108-118);

(9) Inibidores da helicase NS3 do HCV, tais como VP_50406
da ViroPharma e compostos da Vertex. Outros inibidores de helicase (Diana
G.D. et al., *Compounds, compositions and methods for treatment of hepatitis
C*, Patente US N° 5.633.358 (aqui incorporada em sua integridade a título de
30 referência); Diana G.D. et al., *Piperidine derivatives, pharmaceutical compo-
sitions thereof and their use in the treatment of hepatitis C*, PCT WO
97/36554);

- (10) Fosforotioato oligodesoxinucleotídeos anti-sentido (S-ODN) complementares a extensões de sequência na região não-codificadora (NCR) 5' do vírus (Alt M. et al., *Hepatology*, 1995, 22, 707-717), ou nucleotídeos 326-348 compreendendo a extremidade 3'da NCR e os nucleotídeos 371-388 localizados na região codificadora de núcleo do RNA do HCV (Alt M. et al., *Archives of Virology*, 1997, 142, 589-599; Galderisi U. et al., *Journal of Cellular Physiology*, 199, 181, 251-257); tais como ISIS 14803 da Isis Pharm/Elan, anti-sentido da Hybridon, anti-sentido da AVI bioPharma,
- (11) Inibidores da tradução IRES-dependente (Ikeda N et al., *Agent for the prevention and treatment of hepatitis C*, Publicação de Patente Japonesa JP-08268890; Kai Y et al. *Prevention and treatment of viral diseases*, Publicação de Patente Japonesa JP-10101591); tais como ISIS 14803 da Isis Pharm/Elan, inibidores de IRES da Anadys, inibidores de IRES da Immusol, química de RNA vetorizado da PTC Therapeutics
- (12) Ribozimas, tais como ribozimas resistentes à nuclease (Maccjak, D.J. et al., *Hepatology* 1999, 30, abstract 995) e aquelas tratadas na Patente US N° 6.043.077 concedida a Barber et al., e nas Patentes US N°s 5.869.253 e 5.610.054 concedidas a Draper et al. (aqui incorporadas em sua integridade a título de referência) por exemplo, HEPTAZYME da RPI
- (13) siRNA direcionados contra o genoma do HCV
- (14) Inibidor da replicação do HCV de quaisquer outros mecanismos tais como por VP50406ViroPharma/Wyeth, inibidores da Achillion, Arrow
- (15) Um inibidor para outros alvos no ciclo de vida do HCV entrada, reunião e maturação viral
- (16) Um agente imunomodulador tal como um inibidor de IMP-DH, ácido micofenólico, um sal ou um pró-fármaco do mesmo micofenolato de sódio ou micofenolato de mofetila, ou Merimebodib (VX-497); timosina alfa-1 (Zadaxin, da SciClone); ou um agonista do receptor de S1P, por exemplo FTY720 ou análogo do mesmo opcionalmente fosforilado.
- (17) Um agente antifibrótico, tal como um derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina, imatinib (Gleevac), IP-501 da Indevus, e Interferon gama

1b da InterMune

(18) Vacina terapêutica da Intercell, Epimmune/Genecor, Merix, Tripep (Chron-VacC), imunoterapia (Therapore) da Avant, terapia com células T da CellExSys, anticorpo monoclonal XTL-002 da STL, ANA 246 e ANA 246 da Anadys,

(19) Outros compostos diversos incluindo 1-amino-alquilciclohexanos (Patente US Nº 6.034.134 concedida a Gold et al.), alquila lipídios (Patente US Nº 5.922.757 concedida a Chojkier et al.), vitamina E e outros antioxidantes (Patente US Nº 5.922.757 concedida a Chojkier et al.), amantadina, ácidos biliares (Patente US Nº 5.846.99964 concedida a Ozeki et al.), ácido N-(fosfonoacetila)-L-aspartico (Patente US Nº 5.830.905 concedida a Diana et al.), benzenodicarboxamidas (Patente US Nº 5.633.388 concedida a Diane et al.), derivados do ácido poliadenílico (Patente US Nº 5.496.546 concedida a Wang et al.), 2'3'-dideoxiinosina (Patente US Nº 5.026.687 concedida a Yarchoan et al.), benzimidazóis (Patente US Nº 5.891.874 concedida a Colacino et al.), extratos vegetais (Patente US Nº 5.837.257 concedida a Tsai et al., Patente US Nº 5.725.859 concedida a Omer et al., e Patente US Nº 6.056.961) e piperidinas (Patente US Nº 5.830.905 concedida a Diana et al.); cujos relatórios estão aqui incorporados em sua integridade a título de referência. Também, esqualeno, telbivudina, ácido N-(fosfonoacetila)-L-aspartico, benzenodicarboxamidas, derivados do ácido poliadenílico, inibidores de glicosilação, e agentes citoprotetores inespecíficos que bloqueiam a lesão celular causada pela infecção por vírus.

(20) Qualquer outro composto atualmente em desenvolvimento pré-clínico ou clínico para o tratamento de HCV, incluindo Interleucina-10 (Schering-Plough), AMANTADINA (Symmetrel) da Endo Labs Solvay, o inibidor de caspase IDN-6556 da Idun Pharma, HCV/MF59 da Chiron, CIVACIR (imunoglobulina da hepatite C) da NABI, CEPLANE (dicloreto de histamina) da Maxim, IDN-6556 da Idun PHARM, T67, um inibidor da beta-tubulina, da Tularik, uma vacina terapêutica vetorizada para E2 da Innogenetics, FK788 da Fujisawa Healthcare, IdB1016 (Siliphos, silibina-fosfatidila colina fitossoma oral), inibidor de fusão da Trimeris, Dication da Immtech,

hemopurificador da Aethlon Medical, UT 231B da United Therapeutics.

(21) Antagonistas análogos de purina nucleosídeos de TIR7 (receptores semelhantes a "toll") desenvolvidos pela Anadys, por exemplo, Isotorabina (ANA245) e seu pró-fármaco (ANA975), que estão descritos nos
5 pedidos europeus EP348446 e EP636372, nas Publicações Internacionais WO03/045968, WO05/121162 e WO05/25583, e na Patente US 6/973322, cada um deles aqui incorporado a título de referência.

(21) Inibidores não-nucleosídicos desenvolvidos pela Genelabs e descritos nas Publicações Internacionais WO2004/108687, WO2005/12288, e
10 WO2006/076529, cada uma delas aqui incorporada a título de referência.

(22) Outros co-agentes (por exemplo, compostos não-imunomoduladores ou imunomoduladores) que podem ser usados em combinação com um composto desta invenção incluem, porém sem limitação, aqueles especificados no documento WO 02/18369, aqui incorporado a título de refe-
15 rência.

Os métodos desta invenção também podem envolver a administração de um outro componente compreendendo um agente adicional selecionado de um agente imunomodulador; um agente antiviral; um inibidor da protease do HCV; um inibidor de um outro alvo no ciclo de vida do HCV; um
20 inibidor de CYP; ou combinações dos mesmos.

Por conseguinte, em uma outra modalidade, esta invenção fornece um método compreendendo administrar um composto da invenção e um outro agente antiviral, de preferência um agente anti-HCV. Tais agentes antivirais incluem, porém sem limitação, agentes imunomoduladores, tais
25 como α , β , e δ interferons, compostos de interferon- α derivatizados peguados, e timosina; outros agentes antivirais, tais como ribavirina, amantadina, e telbivudina; outros inibidores de proteases da hepatite C (inibidores de NS2-NS3 e inibidores de NS3-NS4A); inibidores de outros alvos do ciclo de vida do HCV, incluindo inibidores de helicase, polimerase, e metaloprotease; ini-
30 bidores da entrada de ribossoma interno; inibidores virais de amplo espectro, tais como inibidores de IMPDH (por exemplo, os compostos das Patentes US 5.807. 876, 6.498.178, 6.344.465, 6.054.472, WO 97/40028, WO

98/40381, WO 00/56331, e ácido micofenólico e derivados do mesmo, e incluindo, porém sem limitação, VX-497, VX-148, e/ou VX-944); ou combinações de quaisquer dos acima.

De acordo com o acima exposto a presente invenção fornece em
5 um outro aspecto:

- Uma combinação farmacêutica compreendendo a) um primeiro agente que é um composto da invenção, por exemplo um composto da fórmula I ou quaisquer subfórmulas da mesma, e b) um co-agente, por exemplo um segundo agente medicamentoso como definido acima.
- 10 • Um método como definido acima compreendendo a co-administração, por exemplo concomitantemente ou em seqüência, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção, por exemplo um composto da fórmula I ou quaisquer subfórmulas da mesma, e um co-agente, por exemplo um segundo agente medicamentoso como definido
15 nido acima.

Os termos "co-administração" ou "administração combinada" ou similares conforme utilizados neste relatório abrangem a administração dos agentes terapêuticos selecionados a um único paciente, e pretendem incluir regimes de tratamento nos quais os agentes não são necessariamente ad-
20 ministrados pela mesma via de administração ou ao mesmo tempo. Combinações fixas também estão dentro do escopo da presente invenção. A administração de uma combinação farmacêutica da invenção resulta em um efeito benéfico, por exemplo um efeito terapêutico sinérgico, comparado a uma monoterapia aplicando somente um de seus componentes farmaceuti-
25 camente ativos.

Cada componente de uma combinação de acordo com esta invenção pode ser administrado separadamente, junto, ou em qualquer combinação dos mesmos. Como reconhecido pelos profissionais na técnica, as dosagens de interferon são tipicamente medidas em IU (por exemplo, cerca
30 de 4 milhões IU a cerca de 12 milhões IU).

Se um agente adicional for selecionado de um outro inibidor de CYP, o método vai, portanto, empregar dois ou mais inibidores de CYP. Ca-

da componente pode ser administrado em uma ou mais formas de dosagem. Cada forma de dosagem pode ser administrada ao paciente em qualquer ordem.

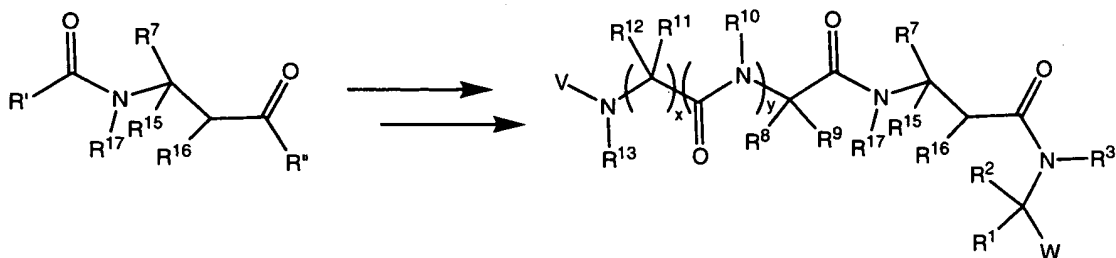
O composto da invenção e qualquer agente adicional podem ser formulados em formas de dosagem separadas. Alternativamente, para diminuir o número de formas de dosagem administradas a um paciente, o composto da invenção e qualquer agente adicional podem ser formulados juntos em qualquer combinação. Por exemplo, o inibidor à base do composto da invenção pode ser formulado em uma forma de dosagem e o agente adicional pode ser formulado junto em uma outra forma de dosagem. Quaisquer formas de dosagem separadas podem ser administradas ao mesmo tempo ou em momentos diferentes.

Alternativamente, uma composição desta invenção compreende um agente adicional como descrito acima. Cada componente pode estar presente em composições individuais, em composições combinadas, ou em uma única composição.

Exemplificação da Invenção

A invenção está ainda ilustrada pelos exemplos a seguir, que não devem ser interpretados como limitativos da mesma. Os ensaios usados nos Exemplos são aceitos. Demonstração da eficácia nesses ensaios é indicativa de eficácia em indivíduos.

MÉTODOS GERAIS DE SÍNTESE



Todos os materiais de partida, blocos de construção, reagentes, ácidos, bases, agentes desidratantes, solventes, e catalisadores utilizados na síntese dos compostos da presente invenção ou se encontram comercialmente disponíveis ou podem ser produzidos por métodos de síntese orgânica conhecidos pelo especialista na técnica (Houben-Weyl 4th Ed. 1952,

Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21). Além disso, os compostos da presente invenção podem ser produzidos por métodos de síntese orgânica conhecidos pelo especialista na técnica da maneira mostrada nos exemplos a seguir.

5 LISTA DE ABREVIÇÕES

	Ac	acetila
	ACN	Acetonitrila
	AcOEt / EtOAc	acetato de etila
	AcOH	ácido acético
10	aq	aquoso
	Ar	arila
	Bn	benzila
	Bu	butila (nBu = n-butila, tBu = terc-butila)
	CDI	Carbonildiimidazol
15	CH ₃ CN	Acetonitrila
	DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-eno
	DCE	1,2-Dicloroetano
	DCM	Diclorometano
	DIPEA	N-Etildiisopropilamina
20	DMAP	Dimetilaminopiridina
	DMF	N,N'-Dimetilformamida
	DMSO	Dimetilsulfóxido
	EI	Ionização por electropulverização
	Et ₂ O	Éter dietílico
25	Et ₃ N	Trietilamina
	Éter	Éter dietílico
	EtOH	Etanol
	FC	Cromatografia instantânea
	h	hora(s)
30	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-Azabenzotriazol-1-ila)-N,N,N',N'-tetrametilurônio
	HBTU	hexafluorofosfato de O-(Benzotriazol-1-ila)-N,N,N',N'-tetra-

		metilurônio
	HCl	ácido clorídrico
	HOBt	1-Hidroxibenzotriazol
	HPLC	cromatografia líquida de alto desempenho
5	H ₂ O	água
	L	litro(s)
	LC-MS	espectrometria de massa por cromatografia líquida
	Me	metila
	Mel	Iodometano
10	MeOH	Metanol
	mg	miligrama
	min	minuto(s)
	mL	mililitro
	MS	espectrometria de massa
15	Pd/C	paládio sobre carvão
	PG	grupo protetor
	Ph	fenila
	Prep	Preparatória
	Rf	fator de retardamento
20	RP	fase reversa
	Tr	tempo de retenção
	ta	temperatura ambiente
	SiO ₂	Sílica-gel
	TBAF	Fluoreto de tetrabutylamônio
25	TEA	Trietilamina
	TFA	ácido trifluoracético
	THF	Tetrahidrofurano
	TLC	Cromatografia em camada fina

Métodos de HPLC:

30 Método A:

Sistema cromatográfico Agilent 1100 LC com detecção Micro-mass ZMD MS. Um gradiente binário composto de A (água contendo 5% de

acetonitrila e 0,05% de ácido trifluoracético) e B (acetonitrila contendo 0,045% de ácido trifluoracético) é usado como fase móvel em uma coluna Waters X Terra™ C-18 (30 x 3 mm, tamanho de partícula 2,5 µm) como uma fase estacionária.

- 5 O seguinte perfila de eluição é aplicado: um gradiente linear de 3,5 minutos a uma taxa de fluxo de 0,6 ml/min partindo de 5% de B até 95% de B, seguido por uma eluição isocrática de 0,5 minuto a uma taxa de fluxo de 0,7 ml/min de 95% de B, seguido por uma eluição isocrática de 0,5 minuto a uma taxa de fluxo de 0,8 ml/min de 95% de B, seguido por um gradiente linear de 0,2 minuto a uma taxa de fluxo de 0,8 ml/min partindo de 95% de B até 5% de B, seguido por uma eluição isocrática de 0,2 minuto a uma taxa de fluxo de 0,7 ml/min de 5% de B.

Método B:

- 15 Sistema cromatográfico Agilent 1100 LC com detecção Micro-mass ZMD MS. Um gradiente binário composto de A (água contendo 5% de acetonitrila e 0,05% de ácido trifluoracético) e B (acetonitrila contendo 0,045% de ácido trifluoracético) é usado como fase móvel em uma coluna Waters X Terra™ C-18 (30 x 3 mm, tamanho de partícula 2,5 µm) como uma fase estacionária.

- 20 O seguinte perfila de eluição é aplicado: um gradiente linear de 1,5 minuto a uma taxa de fluxo de 0,6 ml/min partindo de 10% de B até 95% de B, seguido por uma eluição isocrática de 0,5 minuto a uma taxa de fluxo de 0,7 ml/min de 95% de B, seguido por uma eluição isocrática de 0,5 minuto a uma taxa de fluxo de 0,8 ml/min de 95% de B, seguido por um gradiente linear de 0,2 minuto a uma taxa de fluxo de 0,8 ml/min partindo de 95% de B até 10% de B, seguido por uma eluição isocrática de 0,2 minuto a uma taxa de fluxo de 0,7 ml/min de 10% de B.

Método C:

LC-MS

- 30 Instrumento: Agilent system
coluna: Waters symmetry, 3,5 µm, 50 x 2,1mm, 5 min, 20% a 95% CH₃CN

solvente: CH₃CN (0,1% HCO₂H); H₂O (0,1% HCO₂H)
 gradiente: 0-3,5 min: 20-95% CH₃CN, 3,5-5 min: 95% CH₃CN, 5,5-5,55 min 95 % a 20% CH₃CN

Método D:

5 HPLC

Instrumento: Kontron, Kroma-System
 Coluna: Macherey-Nagel, Lichrosphere 100-5 RP 18
 Solvente: CH₃CN (0,1% CF₃CO₂H); H₂O (0,1% CF₃CO₂H)
 Gradiente: 0-5 min: 10-100% CH₃CN; 5-7,5 min: 100% CH₃CN (fluxo
 10 1,5mL/min)

Método E:

HPLC

Instrumento: Agilent system
 coluna: waters symmetry C18, 3,5 µm, 2,1 x 50mm, fluxo 0,6 ml/min
 15 solvente: CH₃CN (0,1% CF₃CO₂H); H₂O (0,1% CF₃CO₂H)
 gradiente: 0-3,5 min: 20-95% CH₃CN, 3,5-5 min: 95% CH₃CN, 5,5-5,55 min 95 % a 20% CH₃CN

Método F:

MS

20 Instrumento: Agilent 1100 Series
 Detecção: API-ES, positivo/negativo

Método G:

HPLC

Instrumento: Agilent system
 25 coluna: Macherey-Nagel Nucleosila 100-3 C18 HD, tamanho de partícula 3,5 µm, tamanho de poro 100Å, comprimento 70 mm, diâmetro interno 4 mm, fluxo 1,0 ml/min
 solvente: CH₃CN (0,1% CF₃CO₂H); H₂O (0,1% CF₃CO₂H)
 gradient: 0-6 min: 20-100% CH₃CN, 1,5 min: 100% CH₃CN, 0,5 min
 30 100-20% CH₃CN

Método H:

HPLC preparatória

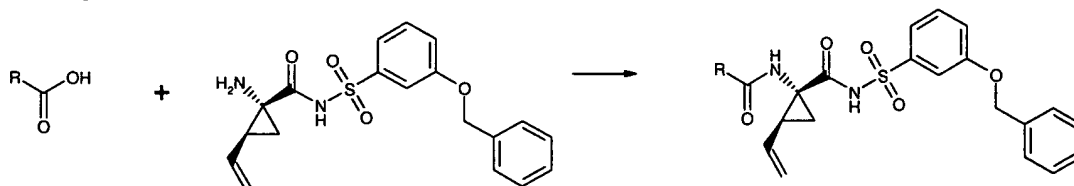
Instrumento: Gilson

Coluna: Sun-Fire prep C18 OBD 5 μm , Coluna 19 x 50 mm (fluxo 20mL/min) ou Coluna 30 x 100 mm (fluxo 40mL/min)

Solvente: CH_3CN (0,1% $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$) e H_2O (0,1% $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$)

5 Gradiente: 0-20 min: 5-100% CH_3CN

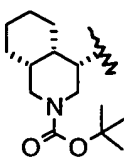
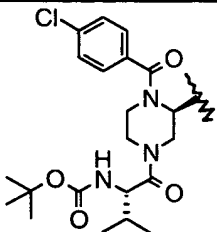
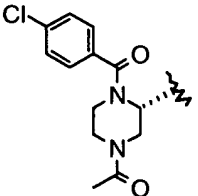
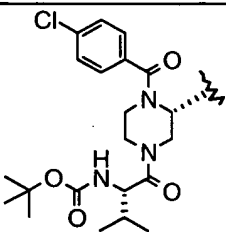
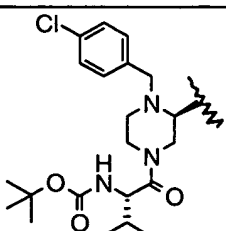
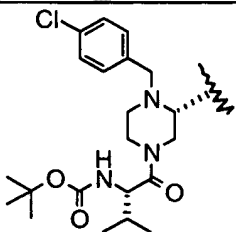
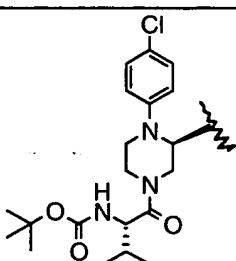
Exemplos 1-16

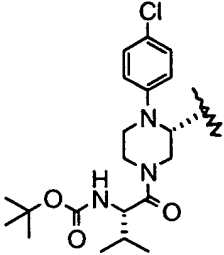
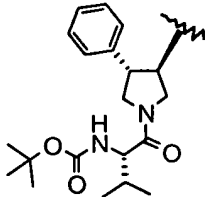
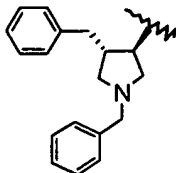
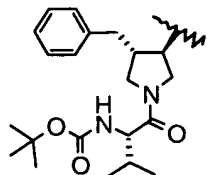
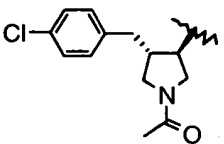
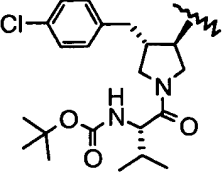
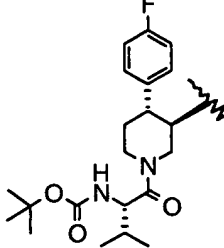
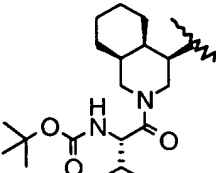


A um conjunto de tubos de ensaio é adicionado um de 16 ácidos carboxílicos (0,121 mmol) (para a preparação dos ácidos correspondentes (RCO_2H) vide abaixo) e DMF (0,25 ml) em cada tubo. Hexafluorofosfato de O-
 10 (7-Azabenzotriazol-1-ila)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (0,133 mmol) e N-etildiisopropilamina (0,182 mmol) são adicionados a cada tubo. As misturas reacionais resultantes são agitadas a 25°C por 45 minutos e uma solução (0,165 ml) de N-((1R,2S)-1-amino-2-vinilciclopropanocarbonila)-3-benzilóxi-benzenossulfonamida (BB29) (1,936 mmol) em DMF (2,63 ml) é adicionada
 15 em cada tubo seguida da adição de N-etildiisopropilamina (0,182 mmol). As misturas reacionais resultantes são agitadas a 50°C por 17 horas. Metanol (1,0 ml) é adicionado a cada tubo e cada mistura reacional é filtrada por uma membrana de PTFE de 0,45 μm . Os filtrados são então individualmente purificados por um procedimento de LC-MS preparatória.

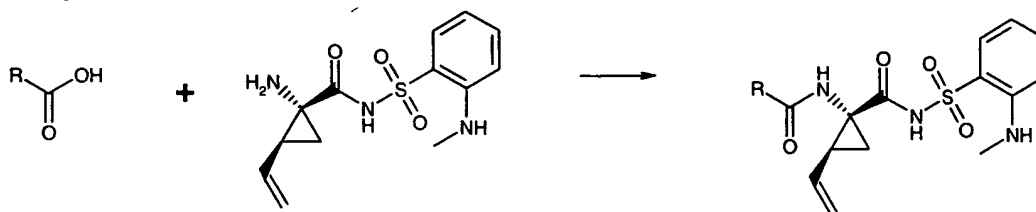
20 Este procedimento genérico é usado para preparar os seguintes compostos:

Exemplo	R	Rt [min]	Massa detectada (MH^+)	Método de HPLC	RCO_2H BB#
1		2,82	636	A	vide ref. em BB 10

Exemplo	R	Rt [min]	Massa detec- tada (MH ⁺)	Método de HPLC	RCO ₂ H BB#
2		1,94	638	B	9
3		3,61	823	A	1
4		3,20	666	A	4
5		3,61	823	A	5
6		2,02	809	B	2
7		1,93	809	B	6
8		2,01	795	B	3

Exemplo	R	Rt [min]	Massa detectada (MH ⁺)	Método de HPLC	RCO ₂ H BB#
9		2,02	795	B	7
10		3,50	745	A	10
11		2,88	650	A	vide ref. em BB 11
12		3,53	759	A	vide ref. em BB 11
13		3,30	637	A	14
14		3,65	794	A	12
15		1,99	777	B	15
16		3,57	737	A	8

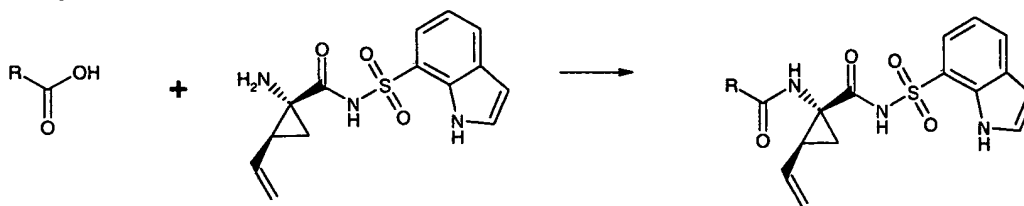
Exemplos 17-18



A um conjunto de tubos de vidro é adicionado um de 2 ácidos carboxílicos (0,121 mmol) (para a preparação dos ácidos correspondentes vide abaixo) e DMF (0,25 ml) em cada tubo. Hexafluorofosfato de O-(7-Azabenzotriazol-1-ila)-N,N,N'-tetrametilurônio (0,133 mmol) e N-etildiisopropilamina (0,182 mmol) são adicionados a cada tubo. As misturas reacionais resultantes são agitadas a 25°C por 45 minutos e uma solução (0,165 ml) de N-((1R,2S)-1-Amino-2-vinil-ciclopropanocarbonila)-2-metilamino-benzenossulfonamida (BB28) (0,242 mmol) em DMF (0,33 ml) é adicionada em cada tubo seguida da adição de N-etildiisopropilamina (0,182 mmol). As misturas reacionais resultantes são agitadas a 50°C por 17 horas. Metanol (1,0 ml) é adicionado a cada tubo e cada mistura reacional é filtrada por uma membrana de PTFA de 0,45 µm. Os filtrados são então individualmente purificados por um procedimento de LC-MS preparatória.

Este procedimento genérico é usado para preparar os seguintes compostos:

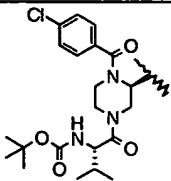
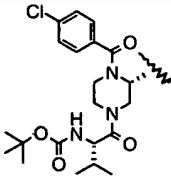
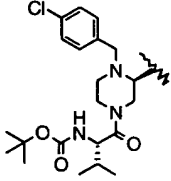
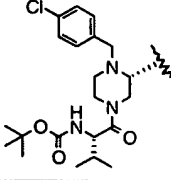
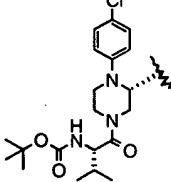
Exemplo	R	Tr [min]	Massa detectada (MH ⁺)	Método de HPLC	RCO ₂ H BB#
17		3,48	717	A	12
18		1,93	718	B	3

Exemplos 19-27

A um conjunto de tubos de ensaio é adicionado um de 9 ácidos carboxílicos (0,130 mmol) e DMF (0,25 ml) em cada tubo. Hexafluorofosfato de O-(7-Azabenzotriazol-1-ila)-N,N,N'-tetrametilurônio (0,143 mmol) e N-etildiisopropilamina (0,195 mmol) são adicionados a cada tubo. As misturas reacionais resultantes são agitadas a 25°C por 45 minutos e uma solução (0,145 ml) de ((1R,2S)-1-amino-2-vinil-ciclopropanocarbonila)-amida de ácido 1H-Indol-7-sulfônico (BB27) (1,170 mmol) em DMF (1,31 ml) é adicionada em cada tubo seguida da adição de N-etildiisopropilamina (0,195 mmol). As misturas reacionais resultantes são agitadas a 50°C por 17 horas. Metanol (1,0 ml) é adicionado a cada tubo e cada mistura reacional é filtrada por uma membrana de PTFA de 0,45 µm. Os filtrados são então individualmente purificados por um procedimento de LC-MS preparatória.

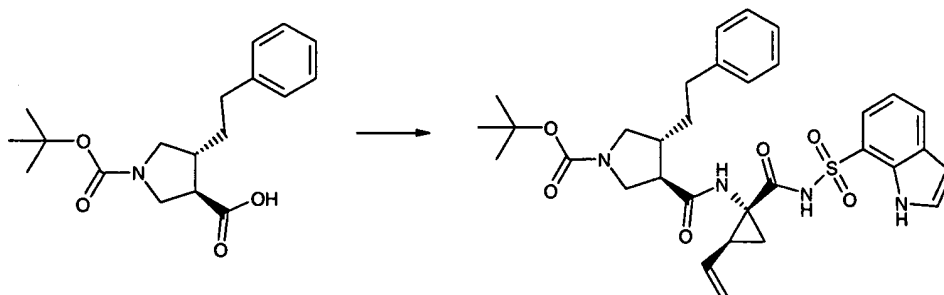
Este procedimento genérico é usado para preparar os seguintes compostos:

Posição	R	Tr [min]	Massa detectada (MH ⁺)	Método de HPLC	RCO ₂ H BB#
19		1,49	542	B	vide etapa 4, BB 12
20		3,48	727	A	12
21		3,44	710	A	15
22		3,38	670	A	8

Posição	R	Tr [min]	Massa detectada (MH ⁺)	Método de HPLC	RCO ₂ H BB#
23		3,45	756	A	1
24		3,45	756	A	5
25		3,52	742	A	2
26		3,50	742	A	6
27		3,56	728	A	7

Exemplo 28

Éster terc-butílico do ácido (3R,4R)-3-[(1R,2S)-1-(1H-Indol-7-sulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropilcarbamoil]-4-fenetil-pirrolidina-1-carboxílico



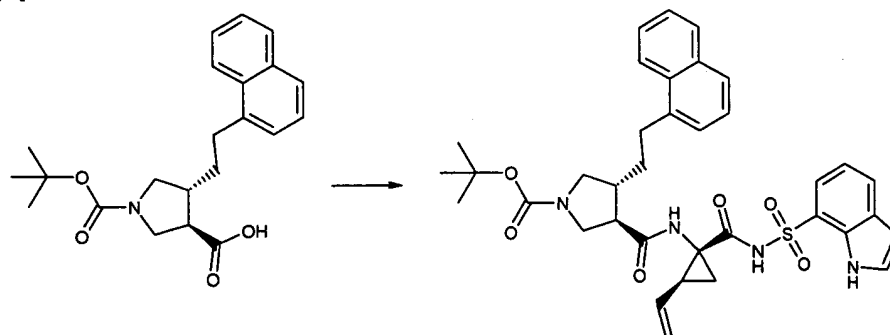
- 5 A 0°C, 394 mg (1,04 mmol) de HBTU são adicionados a uma solução de 89 mg (0,28 mmol) de éster 1-terc-butílico do ácido (3R,4R)-4-fenetil-pirrolidina-1,3-dicarboxílico (BB16), 114 mg (0,33 mmol) de cloridrato de (1-amino-ciclopropanocarbonila)-amida do ácido 1H-indol-7-sulfônico

(BB27) e 146 μl (0,84 mmol) de DIPEA e a reação é agitada à temperatura ambiente por 72 horas. A reação é evaporada até a secura e recuperada em EtOAc e HCl 1 N. As fases são separadas e a fase aquosa é extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas são lavadas com NaHCO_3 aquoso saturado e salmoura, secadas com Na_2SO_4 e evaporadas até a secura. O resíduo é cromatografado por HPLC de fase reversa preparatória (CH_3CN , H_2O , HCO_2H) para dar o éster terc-butílico do ácido (3R,4R)-3-[(1R,2S)-1-(1H-indol-7-sulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropilcarbamoil]-4-fenetil-pirrolidina-1-carboxílico como um sólido esbranquiçado.

HPLC (método C): $R_t = 4,025$ min, MS (método F): $M+\text{Na} = 629,2$, $M-\text{H} = 605,2$.

Exemplo 29

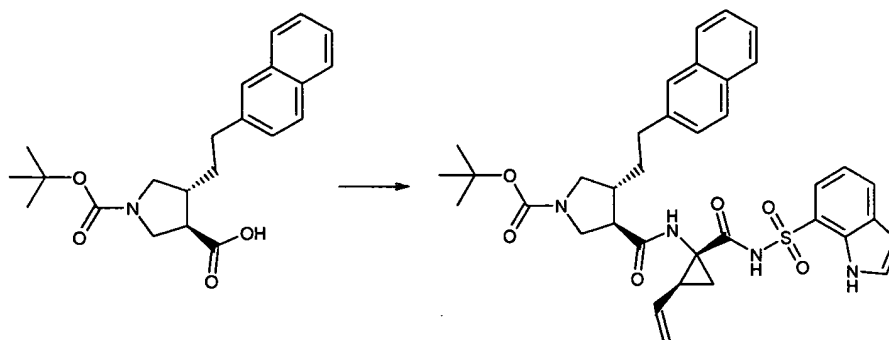
Éster terc-butílico do ácido (3R,4R)-3-[(1R,2S)-1-(1H-Indol-7-sulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropilcarbamoil]-4-(2-naphthalen-1-il-etila)-pirrolidina-1-carboxílico



O éster terc-butílico do ácido (3R,4R)-3-[(1R,2S)-1-(1H-Indol-7-sulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropilcarbamoil]-4-(2-naphthalen-1-il-etila)-pirrolidina-1-carboxílico é preparado de maneira análoga ao éster terc-butílico do ácido (3R,4R)-3-[(1R,2S)-1-(1H-indol-7-sulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropilcarbamoil]-4-fenetil-pirrolidina-1-carboxílico partindo de 200 mg (0,54 mmol) de éster 1-terc-butílico do ácido (3R,4R)-4-(2-naphthalen-1-il-etila)-pirrolidina-1,3-dicarboxílico (BB17) e 200 mg (0,59 mmol) de cloridrato de (1-amino-ciclopropanocarbonila)-amida do ácido 1H-indol-7-sulfônico (BB27). HPLC (método D): $T_r = 4,228$ min, MS (método F): $M+\text{H}-\text{Boc} = 557,2$, $M-\text{H} = 655,2$.

Exemplo 30

Éster terc-butílico do ácido (3R,4R)-3-[(1R,2S)-1-(1H-Indol-7-sulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropilcarbamoil]-4-(2-naphthalen-2-il-etila)-pirrolidina-1-carboxílico

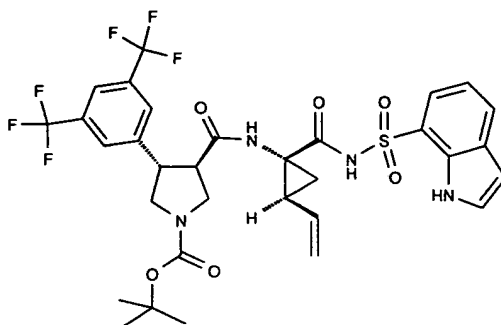


5 O éster terc-butílico do ácido (3R,4R)-3-[(1R,2S)-1-(1H-Indol-7-sulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropilcarbamoil]-4-(2-naphthalen-2-il-etila)-pirrolidina-1-carboxílico é preparado de maneira análoga ao éster terc-butílico do ácido (3R,4R)-3-[(1R,2S)-1-(1H-indol-7-sulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropilcarbamoil]-4-fenetil-pirrolidina-1-carboxílico partindo de 320
10 mg (0,87 mmol) de éster 1-terc-butílico do ácido (3R,4R)-4-(2-naphthalen-2-il-etila)-pirrolidina-1,3-dicarboxílico (BB18) e 355 mg (1,04 mmol) de cloridrato de (1-amino-ciclopropanocarbonila)-amida do ácido 1H-indol-7-sulfônico (BB27). HPLC (método D): Tr = 4,279 min, MS (método F): M+Na = 679,3, M+H-Boc = 557,2, M-H = 655,3.

15 Exemplos 31 e 32

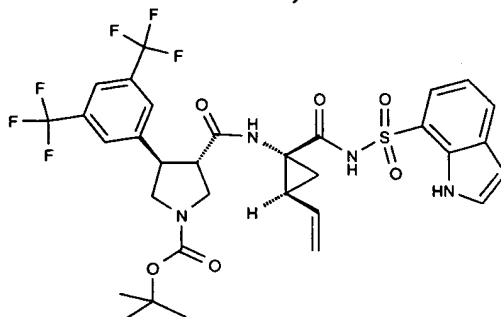
Os dois compostos a seguir foram preparados a partir de éster 1-terc-butílico do ácido (3R*,4S*)-4-(3,5-Bis-trifluorometil-fenila)-pirrolidina-1,3-dicarboxílico (BB 19) racêmico diastereomericamente puro de maneira análoga àquela descrita para o exemplo 30. Os dois diastereômeros resul-
20 tantes foram separados por HPLC preparatória e a estereoquímica absoluta na prolina não foi atribuída.

Éster terc-butílico do ácido trans-3-(3,5-Bis-trifluorometil-fenila)-4-[(1R,2S)-1-(1H-indol-7-sulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropilcarbamoil]-pirrolidina-1-carboxílico, Isômero 1



HPLC (método D): Tr = 6,08 min; MS (método F): M-H = 713.

Éster terc-butílico do ácido trans-3-(3,5-Bis-trifluorometil-fenila)-4-[(1R,2S)-1-(1H-indol-7-sulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropilcarbamoil]-pirrolidina-1-carboxílico, Isômero 2

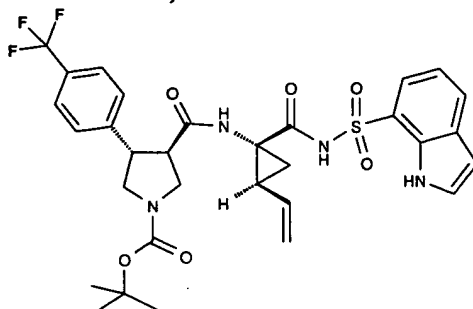


5 HPLC (método D): Tr = 6,02 min; MS (método F): M-H = 713.

Exemplos 33 e 34

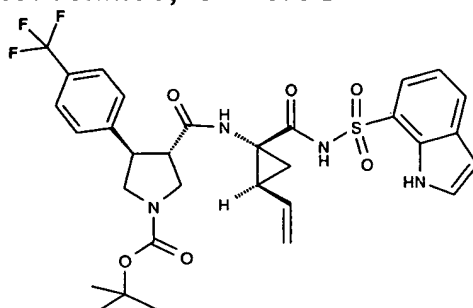
Os dois compostos a seguir foram preparados a partir de éster 1-terc-butílico do ácido (3R*,4S*)-4-(4-Trifluorometil-fenila)-pirrolidina-1,3-dicarboxílico racêmico diastereomericamente puro de maneira análoga à
10 aquela descrita para o exemplo 30. Os dois diastereômeros resultantes foram separados por HPLC preparatória e a estereoquímica absoluta na prolina não foi atribuída.

Éster terc-butílico do ácido trans-3-[(1R,2S)-1-(1H-Indol-7-sulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropilcarbamoil]-4-(4-trifluorometil-fenila)-pirrolidina-1-carboxílico, Isômero 1



HPLC (método D): Tr = 5,82 min; MS (método F): M-H = 645.

Éster terc-butílico do ácido trans-3-[(1R,2S)-1-(1H-Indol-7-sulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropilcarbamoil]-4-(4-trifluorometil-fenila)-pirrolidina-1-carboxílico, Isômero 2

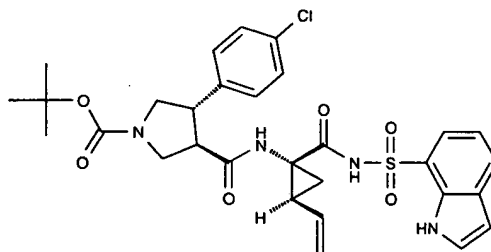


5 HPLC (método D): Tr = 5,82 min; MS (método F): M-H = 645.

Exemplo 35 e 36

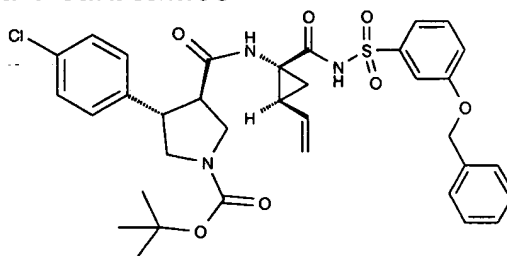
Os dois compostos a seguir foram preparados a partir de éster 1-terc-butílico do ácido (3R,4S)-4-(4-Cloro-fenila)-pirrolidina-1,3-dicarboxílico (sobre a preparação vide US 2005/0176772 e WO 2005/040109) de maneira
10 análoga àquela descrita para o exemplo 30.

Éster terc-butílico do ácido (3S,4R)-3-(4-Cloro-fenila)-4-[(1R,2S)-1-(1H-indol-7-sulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropilcarbamoil]-pirrolidina-1-carboxílico



HPLC (método D): Tr = 5,81 min; MS (método F): M-H = 612.

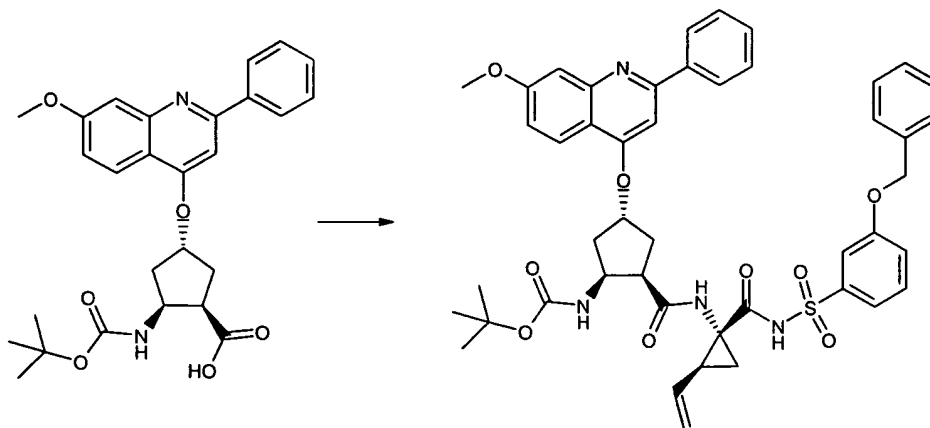
15 **Éster terc-butílico do ácido (3R,4S)-3-[(1R,2S)-1-(3-Benzilóxi-benzenossulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropilcarbamoil]-4-(4-cloro-fenila)-pirrolidina-1-carboxílico**



HPLC (método D): Tr = 6,15 min; MS (método F): M-1 = 679.

Exemplo 37

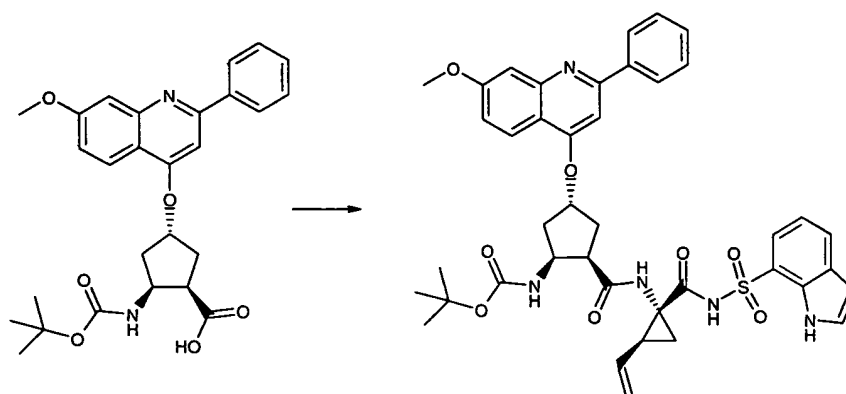
Éster terc-butílico do ácido [(1S,2R,4R)-2-[(1R,2S)-1-(3-Benzilóxi-benzenossulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropilcarbamoil]-4-(7-metóxi-2-fenil-quinolin-4-ilóxi)-ciclopentil]-carbâmico



- 5 A 0°C, 171 mg (0,45 mmol) de HBTU são adicionados a uma solução de 180 mg (0,376 mmol) de ácido (1R,2S,4R)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-(7-metóxi-2-fenil-quinolin-4-ilóxi)-ciclopentanecarboxílico (BB20), 195 mg (0,414 mmol) de trifluoracetato de *N*-((1R, 2S)-1-amino-2-vinil-ciclopropanocarbonila)-3-benzilóxi-benzenossulfonamida (BB29) e 197 µl
- 10 (0,451 mmol) de DIPEA e a reação é agitada à temperatura ambiente por uma noite. A reação é evaporada até a secura e recuperada em EtOAc e HCl 1 N. As fases são separadas e a fase aquosa é extraída duas vezes com EtOAc. As fases orgânicas combinadas são lavadas com NaHCO₃ aquoso saturado e salmoura, secadas com Na₂SO₄ e evaporadas até a secu-
- 15 ra. O resíduo é cromatografado por HPLC de fase reversa preparatória (CH₃CN, H₂O, HCO₂H) para dar o éster terc-butílico do ácido [(1S,2R,4R)-2-[(1R,2S)-1-(3-benzilóxi-benzenossulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropilcarbamoil]-4-(7-metóxi-2-fenil-quinolin-4-ilóxi)-ciclopentil]-carbâmico como um sólido branco. HPLC (método D): Tr = 3,645 min, MS (método F): M+H =
- 20 831,0.

Exemplo 38

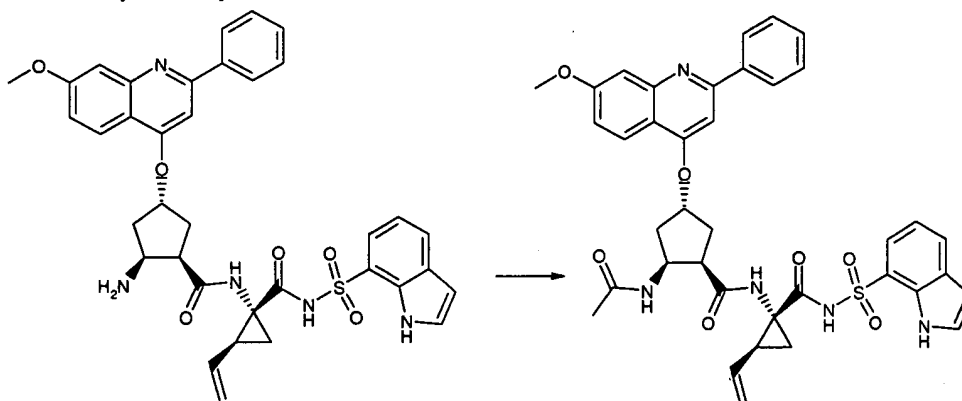
Éster terc-butílico do ácido [(1S,2R,4R)-2-[(1R,2S)-1-(1H-Indol-7-sulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropilcarbamoil]-4-(7-metóxi-2-fenil-quinolin-4-ilóxi)-ciclopentil]-carbâmico



A uma solução de 75 mg (0,16 mmol) de ácido (1R,2S,4R)-2-
 terc-Butoxicarbonilamino-4-(7-metóxi-2-fenil-quinolin-4-ilóxi)-ciclopentanecar-
 boxílico (BB20) 75 mg (0,22 mmol) de ((1R,2S)-1-amino-2-vinil-ciclopropano-
 carbonila)-amida do ácido 1H-Indol-7-sulfônico (BB27) e 82 µl (0,47 mmol)
 5 de DIPEA em DMF (2 mL) são adicionados 71 mg (0,22 mmol) de TBTU e a
 reação é agitada por uma noite à temperatura ambiente. A reação é diluída
 com EtOAc e HCl aquoso 0,1 N, extraída com EtOAc, lavada com salmoura,
 secada com Na₂SO₄, filtrada e o solvente é removido a vácuo. O resíduo é
 purificado por HPLC de fase reversa preparatória para dar o composto do
 10 título. HPLC (método D) Tr = 5,85 min; MS (método F): 766 [M+H].

Exemplo 39

**[(1R,2S)-1-(1H-indol-7-sulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclo-
 propil]-amida do ácido (1R,2S,4R)-2-Acetilamino-4-(7-metóxi-2-fenil-qui-
 nolin-4-ilóxi)-ciclopentanocarboxílico**

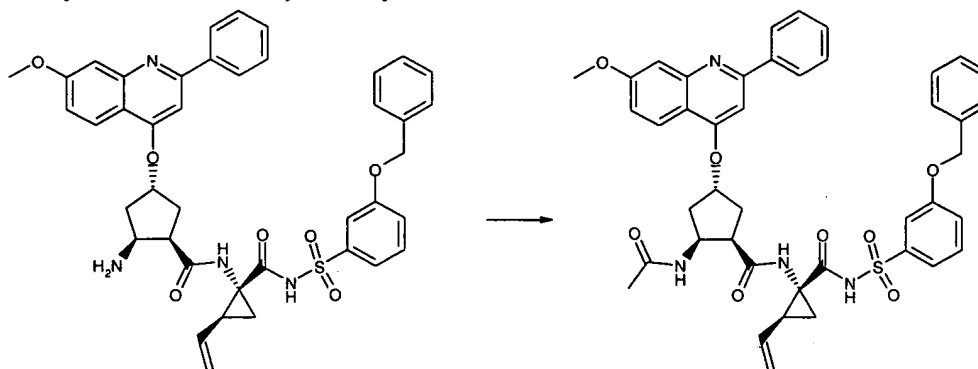


15 A uma solução de 55 mg (0,073 mmol) de [(1R,2S)-1-(1H-indol-
 7-sulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropil]-amida do ácido (1R,2S,4R)-2-
 Amino-4-(7-metóxi-2-fenil-quinolin-4-ilóxi)-ciclopentanocarboxílico (BB21), 13
 mg (0,22 mmol) de AcOH e 64 µl (0,36 mmol) DIPEA em DMF (2 mL) são

adicionados 70 mg (0,22 mmol) de TBTU e a reação é agitada por uma noite à temperatura ambiente. A reação é diluída com EtOAc, lavada com bicarbonato aquoso saturado e salmoura, secada com Na₂SO₄, filtrada e o solvente é removido a vácuo. O resíduo é purificado por HPLC de fase reversa preparatória para dar o composto do título. HPLC (método D) Tr = 5,37 min; MS (método F): 708 [M+H].

Exemplo 40

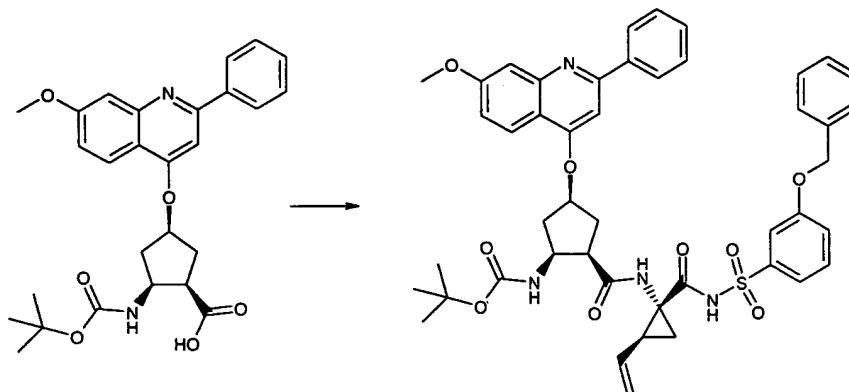
[(1R,2S)-1-(3-benzilóxi-benzenossulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropil]-amida do ácido (1R,2S,4R)-2-Acetilamino-4-(7-metóxi-2-fenil-quinolin-4-ilóxi)-ciclopentanocarboxílico



A uma solução de 70 mg (0,09 mmol) de [(1R,2S)-1-(3-benzilóxi-benzenossulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropil]-amida do ácido (1R,2S,4R)-2-Amino-4-(7-metóxi-2-fenil-quinolin-4-ilóxi)-ciclopentanocarboxílico (BB22), 16 µL (0,27 mmol) de AcOH e 80 µL (0,46 mmol) de DIPEA em DMF (1 mL) são adicionados 88 mg (0,27 mmol) de TBTU e a reação é agitada por uma noite à temperatura ambiente. A reação é diluída com EtOAc e HCl aquoso 0,1 N, extraída com EtOAc, lavada com salmoura, secada com Na₂SO₄, filtrada e o solvente é removido a vácuo. O resíduo é purificado por HPLC de fase reversa preparatória para dar o composto do título. HPLC (método D) Tr = 5,65 min; MS (método F): 775 [M+H].

Exemplo 41

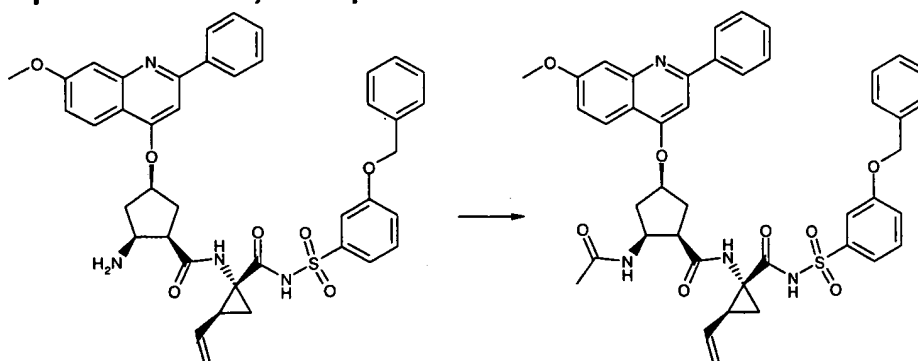
Éster terc-butílico do ácido [(1S,2R,4S)-2-[(1R,2S)-1-(3-benzilóxi-benzenossulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropilcarbamoil]-4-(7-metóxi-2-fenil-quinolin-4-ilóxi)-ciclopentil]-carbâmico



A uma solução de 25 mg (0,05 mmol) de ácido ((1R,2S,4S)-2-terc-Butoxicarbonilamino-4-(7-metóxi-2-fenil-quinolin-4-ilóxi)-ciclopentanocarboxílico (BB23), 27 mg (0,065 mmol) de *N*-((1R, 2S)-1-amino-2-vinil-ciclopropanocarbonila)-3-benzilóxi-benzenossulfonamida (TFA-salt, BB29) e 27 μ L (0,16 mmol) de DIPEA em DMF (0,5 mL) são adicionados 21 mg (0,065 mmol) de TBTU e a reação é agitada por uma noite à temperatura ambiente. A reação é diluída com EtOAc e HCl aquoso 0,1 N, extraída com EtOAc, lavada com salmoura, secada com Na₂SO₄, filtrada e o solvente é removido a vácuo. O resíduo é purificado por HPLC de fase reversa preparatória para dar o composto do título. HPLC (método D) Tr = 6,15 min; MS (método F): 833 [M+H].

Exemplo 42

[[1R,2S)-1-(3-benzilóxi-benzenossulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropil]-amida do ácido (1R,2S,4S)-2-Acetilamino-4-(7-metóxi-2-fenil-quinolin-4-ilóxi)-ciclopentanocarboxílico

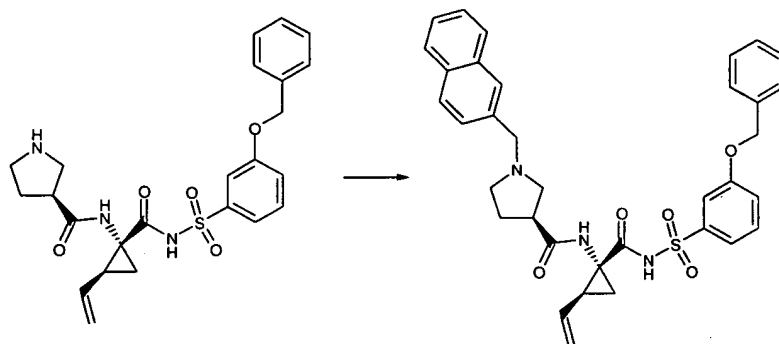


A uma solução de 17 mg (0,022 mmol) de [[1R,2S)-1-(3-benzilóxi-benzenossulfonil-aminocarbonila)-2-vinil-ciclopropil]-amida do ácido (1R,2S,4S)-2-Amino-4-(7-metóxi-2-fenil-quinolin-4-ilóxi)-ciclopentanocarboxílico (BB24) 1,9 μ L (0,033 mmol) de AcOH e 12 μ L (0,066 mmol) de DIPEA

em DMF (0,5 mL) são adicionados 11 mg (0,033mmol) de TBTU e a reação é agitada por uma noite à temperatura ambiente. A reação é diluída com EtOAc e HCl aquoso 0,1 N, extraída com EtOAc, lavada com salmoura, secada com Na₂SO₄, filtrada e o solvente é removido a vácuo. O resíduo é purificado por HPLC de fase reversa preparatória para dar o composto do título. HPLC (método D) Tr = 5,71 min; MS (método F): 775 [M+H].

Exemplo 43

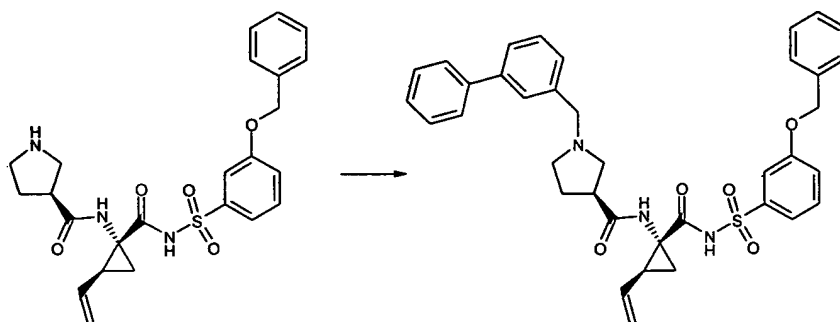
[(1R,2S)-1-(3-benzilóxi-benzenossulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropil]-amida do ácido (S)-1-Naftalen-2-ilmetil-pirrolidina-3-carboxílico



A uma solução de 100 mg (0,20 mmol) de [(1R,2S)-1-(3-benzilóxi-benzenossulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropil]-amida do ácido (S)-Pirrolidina-3-carboxílico (BB25), 46 mg (0,20 mmol) de 2-Bromometil-naftaleno em DMF (1 mL) são adicionados 83 mg (0,60 mmol) de K₂CO₃ e a mistura é agitada por uma noite à temperatura ambiente. A reação é diluída com EtOAc e HCl aquoso 0,1 N, extraída com EtOAc, lavada com salmoura, secada com Na₂SO₄, filtrada e o solvente é removido a vácuo. O resíduo é purificado por HPLC de fase reversa preparatória (método H) para dar o composto do título. HPLC (método G) Tr = 5,05 min; MS (método F): 610 [M+H].

Exemplo 44

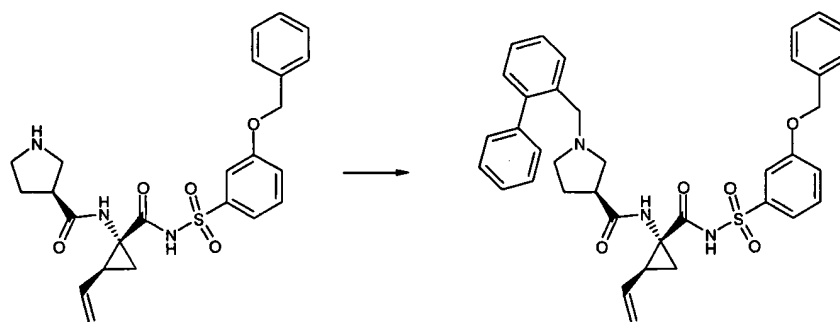
[(1R,2S)-1-(3-benzilóxi-benzenossulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropil]-amida do ácido (S)-1-Bifenil-3-ilmetil-pirrolidina-3-carboxílico



A uma solução de 95 mg (0,19 mmol) de [(1R,2S)-1-(3-benzilóxi-benzenossulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropil]-amida do ácido (S)-Pirrolidina-3-carboxílico (BB25), 48 mg (0,19 mmol) de brometo de 3-Fenilbenzila em DMF (1 mL) são adicionados 79 mg (0,56 mmol) de K_2CO_3 e a mistura é agitada por 6 horas à temperatura ambiente. A reação é diluída com EtOAc e HCl aquoso 0,1 N, extraída com EtOAc, lavada com salmoura, secada com Na_2SO_4 , filtrada e o solvente é removido a vácuo. O resíduo é purificado por HPLC de fase reversa preparatória (método H) para dar o composto do título. HPLC (método D) Tr = 5,85 min; MS (método F): 636 [M+H].

Exemplo 45

[(1R,2S)-1-(3-benzilóxi-benzenossulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropil]-amida do ácido (S)-1-Bifenil-2-ilmetil-pirrolidina-3-carboxílico

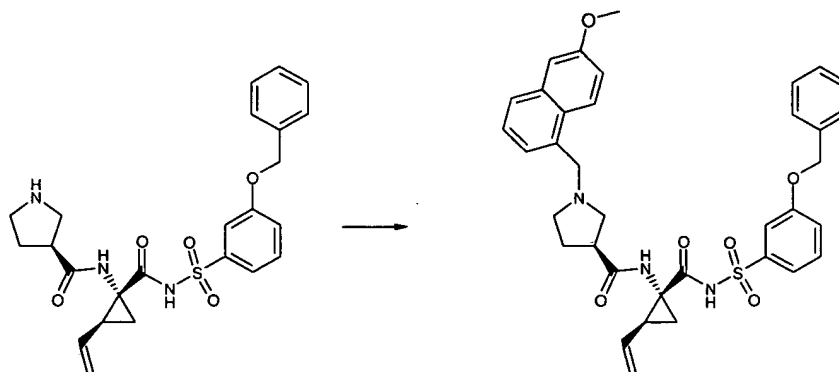


A uma solução de 100 mg (0,20 mmol) de [(1R,2S)-1-(3-benzilóxi-benzenossulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropil]-amida do ácido (S)-Pirrolidina-3-carboxílico (BB25), 43 μ L (0,24 mmol) de brometo de 2-fenilbenzila em DMF (1 mL) são adicionados 83 mg (0,59 mmol) de K_2CO_3 e a mistura é agitada por uma noite à temperatura ambiente. A reação é diluída com EtOAc e HCl aquoso 0,1 N, extraída com EtOAc, lavada com salmoura, secada com Na_2SO_4 , filtrada e o solvente é removido a vácuo. O resíduo é purificado por HPLC de fase reversa preparatória (método H) para

dar o composto do título. HPLC (método D) Tr = 5,92 min; MS (método F): 636 [M+H].

Exemplo 46

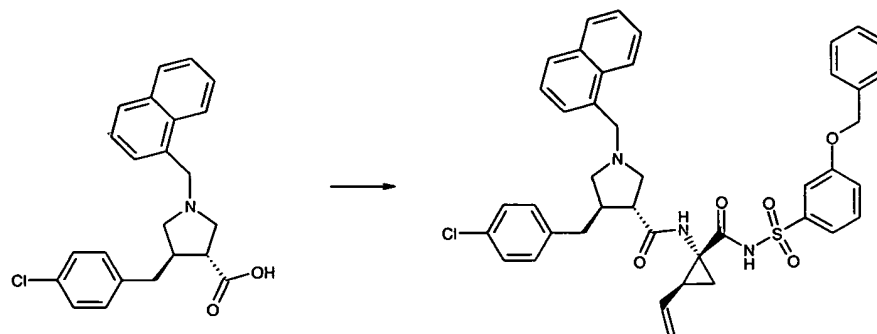
5 [(1R,2S)-1-(3-benzilóxi-benzenossulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropil]-amida do ácido (S)-1-(6-Metóxi-naftalen-1-ilmetila)-pirrolidina-3-carboxílico



A uma solução de 100 mg (0,20 mmol) de [(1R,2S)-1-(3-benzilóxi-benzenossulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropil]-amida do ácido (S)-Pirrolidina-3-carboxílico (BB25), 58 mg (0,28 mmol) de 1-Clorometil-6-metóxi-naftaleno em DMF (1,5 mL) são adicionados 83 mg (0,59 mmol) de K₂CO₃ e a mistura é agitada por uma noite à temperatura ambiente. A reação é diluída com EtOAc e HCl aquoso 0,1 N, extraída com EtOAc, lavada com salmoura, secada com Na₂SO₄, filtrada e o solvente é removido a vácuo. O resíduo é purificado por HPLC de fase reversa preparatória (método H) para dar o composto do título. HPLC (método D) Tr = 5,87 min; MS (método F): 640 [M+H].

Exemplo 47

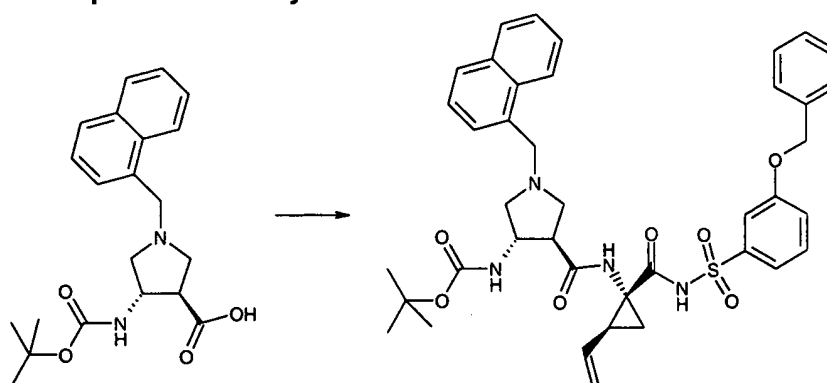
20 [(1R,2S)-1-(3-benzilóxi-benzenossulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropil]-amida do ácido (3R*,4R*)-4-(4-Cloro-benzila)-1-naftalen-1-ilmetil-pirrolidina-3-carboxílico



A uma solução de 125 mg (0,33 mmol) de ácido (3R*,4R*)-4-(4-Cloro-benzila)-1-naftalen-1-ilmetil-pirrolidina-3-carboxílico (BB13), 175 mg (0,43 mmol) de N-((1R,2S)-1-Amino-2-vinil-ciclopropanocarbonila)-3-benzilóxi-benzenossulfonamida (BB29) e 144 μ L (0,82 mmol) de DIPEA em DMF (2 mL) são adicionados 148 mg (0,46 mmol) de TBTU e a reação é agitada por uma noite à temperatura ambiente. A reação é diluída com EtOAc e HCl aquoso 0,1 N, extraída com EtOAc, lavada com salmoura, secada com Na₂SO₄, filtrada e o solvente é removido a vácuo. O resíduo é purificado por HPLC de fase reversa preparatória (método H) para dar o composto do título. HPLC (método D) Tr = 6,87 min; MS (método F): 734 [M+H].

Exemplo 48

Éster terc-butilíco do ácido {(3S*,4R*)-4-[(1R,2S)-1-(3-Benzilóxi-benzenossulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropilcarbamoil]-1-naftalen-1-ilmetil-pirrolidin-3-il}-carbâmico



A uma solução de 400 mg (1,1 mmol) de ácido (3R*,4R*)-4-terc-Butoxicarbonilamino-1-naftalen-1-ilmetil-pirrolidina-3-carboxílico (BB26), 569 mg (1,4 mmol) de N-((1R,2S)-1-Amino-2-vinil-ciclopropanocarbonila)-3-benzilóxi-benzenossulfonamida (BB29) e 566 μ L (3,2 mmols) de DIPEA em DMF (8 mL) são adicionados 438 mg (1,4 mmol) de TBTU e a reação é agitada

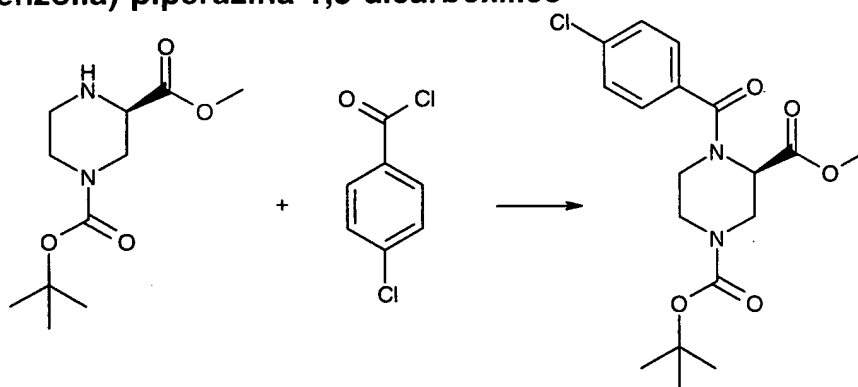
por uma noite à temperatura ambiente. A reação é diluída com EtOAc e HCl aquoso 0,1 N, extraída com EtOAc, lavada com salmoura, secada com Na₂SO₄, filtrada e o solvente é removido a vácuo. O resíduo é purificado por HPLC de fase reversa preparatória (método H) para dar o composto do título. HPLC (método D) Tr = 6,30 min; MS (método F): 725 [M+H].

Síntese dos blocos construtores usados nos Exemplos 1-48:

Ácido (R)-4-((S)-2-terc-Butoxicarbonilamino-3-metil-butirila)-1-(4-cloro-benzoila)-piperazina-2-carboxílico (BB 1)

10 Etapa 1

Éster 3-metílico do éster 1-terc-butílico do ácido (R)-4-(4-Cloro-benzoila)-piperazina-1,3-dicarboxílico

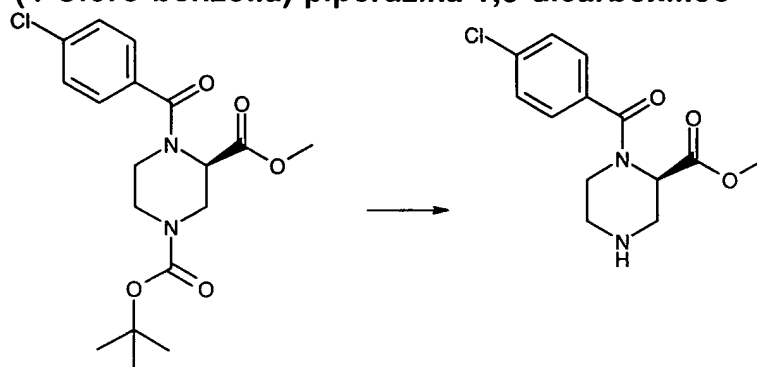


A 0°C, 0,47 ml (3,68 mmols) de cloreto de 4-clorobenzoíla são adicionados a uma solução de 750 mg (3,07 mmols) de éster 3-metílico do éster 1-terc-butílico do ácido (R)-piperazina-1,3-dicarboxílico, 0,64 ml (4,60 mmols) de trietilamina e 19 mg (0,15 mmol) de DMAP em 15 ml de CH₂Cl₂ e a mistura resultante é agitada à temperatura ambiente por uma noite. 15 ml de HCl 1 N são adicionados e as fases são separadas. A fase orgânica é lavada com salmoura, secada com Na₂SO₄ e concentrada à pressão reduzida. O resíduo é cromatografado em SiO₂ (eluente hexanos/EtOAc) para dar o éster 3-metílico do éster 1-terc-butílico do ácido (R)-4-(4-cloro-benzoila)-piperazina-1,3-dicarboxílico LC-MS (método C) Tr = 4,040 min, M+Na = 405,0.

25 Etapa 2

trifluoracetato de éster 3-metílico do éster 1-terc-butílico do

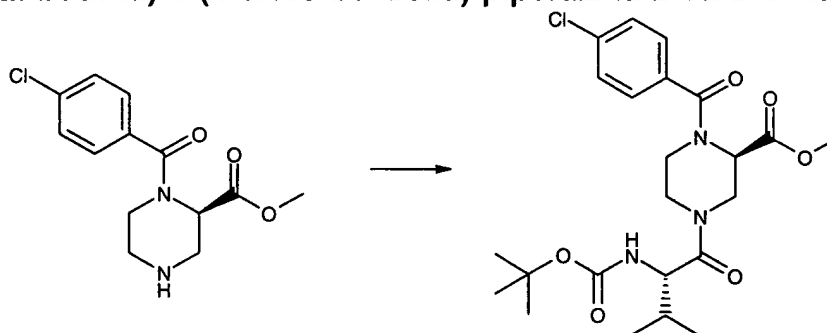
ácido (R)-4-(4-Cloro-benzoila)-piperazina-1,3-dicarboxílico



Uma solução de 1,02 g (2,66 mmols) de éster 3-metílico do éster 1-terc-butílico do ácido (R)-4-(4-cloro-benzoila)-piperazina-1,3-dicarboxílico, 6,2 ml de ácido trifluoracético e 15 ml de CH_2Cl_2 é agitada à temperatura ambiente por 4 horas. A reação é concentrada a vácuo para dar o trifluoracetato de éster 3-metílico do éster 1-terc-butílico do ácido (R)-4-(4-cloro-benzoila)-piperazina-1,3-dicarboxílico. LC-MS (método C) Tr = 0,485 min, M+1 = 283,1.

Etapas 3

Éster metílico do ácido (R)-4-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butirila)-1-(4-cloro-benzoila)-piperazina-2-carboxílico

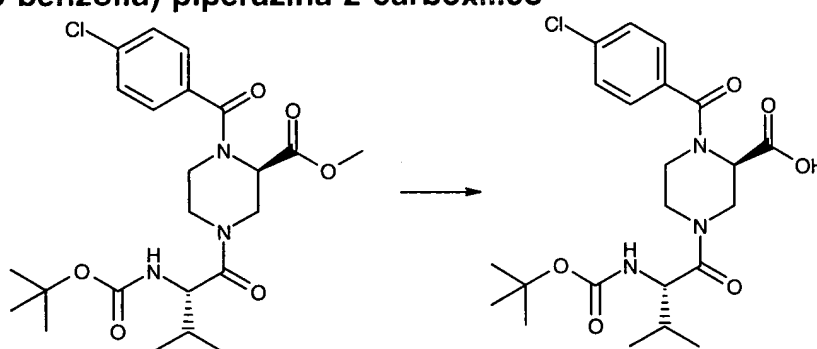


A uma solução de 353 mg (0,89 mmol) de trifluoracetato de éster 3-metílico do éster 1-terc-butílico do ácido (R)-4-(4-cloro-benzoila)-piperazina-1,3-dicarboxílico, 154 mg (1,07 mmol) de ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico e 0,62 ml (3,56 mmols) de DIPEA em 4,0 ml DMF são adicionados 404 mg (1,07 mmol) de HBTU a 0°C. A mistura reacional é deixada esquentar até a temperatura ambiente e é agitada por 12 horas. 10 ml de EtOAc são adicionados e a fase orgânica é lavada uma vez com HCl 1 N e duas vezes com NaHCO_3 (aq.) saturado. A camada orgânica é secada com MgSO_4 e concentrada a vácuo. O resíduo é cromatografado em SiO_2 (eluen-

te hexanos/EtOAc) para dar o éster metílico do ácido (R)-4-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butirila)-1-(4-cloro-benzoila)-piperazina-2-carboxílico. LC-MS (método C): Tr = 4,091 min, M+Na = 504,0, M+H = 482,1.

5 Etapa 4

Ácido (R)-4-((S)-2-terc-Butoxicarbonilamino-3-metil-butirila)-1-(4-cloro-benzoila)-piperazina-2-carboxílico

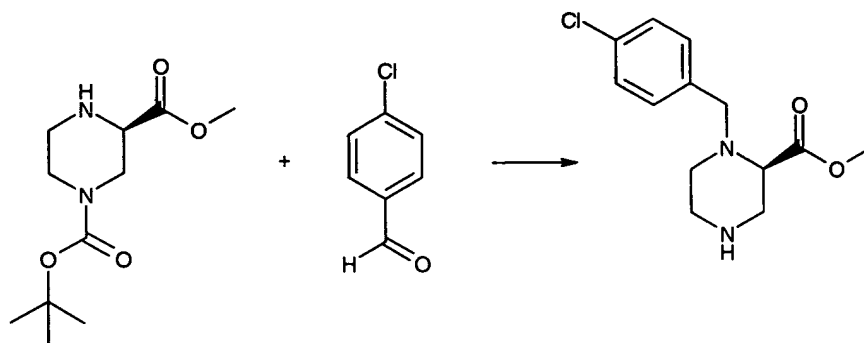


315 mg (0,65 mmol) de éster metílico do ácido (R)-4-((S)-2-terc-Butoxicarbonilamino-3-metil-butirila)-1-(4-cloro-benzoila)-piperazina-2-carboxílico são adicionados a uma solução de 36 mg (0,85 mmol) de LiOH*H₂O em 3 ml de uma mistura THF/MeOH/H₂O (2:1:1) e a reação é agitada à temperatura ambiente por uma noite. A reação é neutralizada com HCl 1 N, concentrada a vácuo e recuperada em 10 ml EtOAc e 10 ml H₂O. As fases são separadas e a fase aquosa é extraída duas vezes com EtOAc. As fases orgânicas combinadas são secadas com MgSO₄ e concentradas a vácuo para dar o ácido (R)-4-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butirila)-1-(4-cloro-benzoila)-piperazina-2-carboxílico como um sólido branco. LC-MS (método C) Tr = 3,760 min, M+Na = 490,1, M+H = 468,0, M-H = 466,1.

20 Ácido (R)-4-((S)-2-terc-Butoxicarbonilamino-3-metil-butirila)-1-(4-cloro-benzila)-piperazina-2-carboxílico (BB 2)

Etapa 1

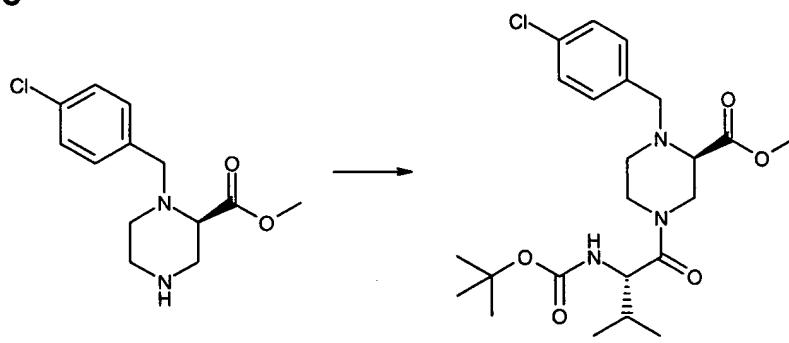
trifluoracetato de éster metílico do ácido (R)-1-(4-Cloro-benzila)-piperazina-2-carboxílico



679 mg (2,78 mmols) de éster 3-metílico do éster 1-terc-butilico do ácido (R)-Piperazina-1,3-dicarboxílico e 391 mg (2,78 mmols) de 4-clorobenzaldeído são dissolvidos em 10 ml de CH_2Cl_2 e a mistura é agitada por 30 minutos. Triacetoxiborohidreto de sódio (843 mg, 3,78 mmols) são
 5 adicionados e a reação é agitada à temperatura ambiente por uma noite. H_2O são adicionados e as fases são separadas. A fase aquosa é extraída com 10 ml de CH_2Cl_2 e as camadas orgânicas combinadas são secadas com Na_2SO_4 . A solução em CH_2Cl_2 é tratada com 30 ml de ácido trifluoracético. Depois de 4 horas a mistura reacional é concentrada a vácuo para dar o
 10 trifluoracetato de éster metílico do ácido (R)-1-(4-cloro-benzila)-piperazina-2-carboxílico como um óleo incolor. LC-MS (método C) Tr = 0,909 min, M+H = 269,0.

Etapa 2

Éster metílico do ácido (R)-4-((S)-2-terc-
 15 Butoxicarbonilamino-3-metil-butila)-1-(4-cloro-benzila)-piperazina-2-carboxílico

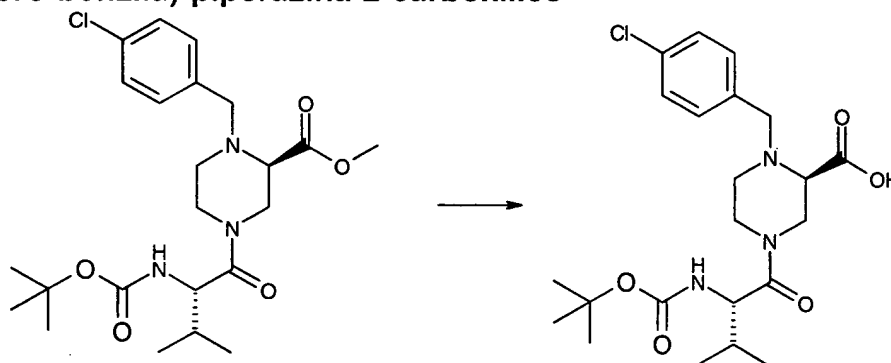


A uma solução de 395 mg (1,03 mmol) de trifluoracetato de éster metílico do ácido (R)-1-(4-cloro-benzila)-piperazina-2-carboxílico, 179 mg (1,24 mmol) de ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico e 0,72
 20 ml (4,13 mmols) de DIPEA em 5 ml de DMF são adicionados 470 mg (1,24

mmol) de HBTU a 0°C. A mistura reacional é deixada esquentar até a temperatura ambiente e é agitada por 12 horas. 10 ml de EtOAc são adicionados e a fase orgânica é lavada uma vez com H₂O e duas vezes com NaHCO₃ (aq.) saturado. A fase orgânica é secada com MgSO₄ e concentrada a vácuo. O resíduo é cromatografado em SiO₂ (eluente hexanos/EtOAc) para dar o éster metílico do ácido (R)-4-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butirila)-1-(4-cloro-benzila)-piperazina-2-carboxílico. LC-MS (método C) Tr = 4,601 min, M+H = 468,0.

Etapa 3

10 **Ácido (R)-4-((S)-2-terc-Butoxicarbonilamino-3-metil-butirila)-1-(4-cloro-benzila)-piperazina-2-carboxílico**

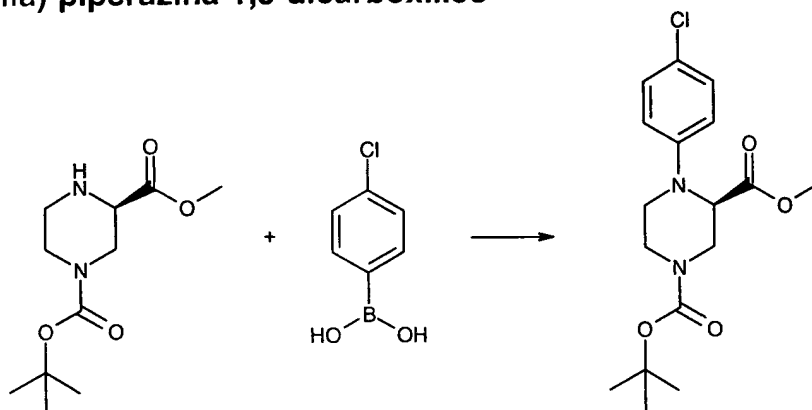


240 mg (0,51 mmol) de éster metílico do ácido (R)-4-((S)-2-terc-Butoxicarbonilamino-3-metil-butirila)-1-(4-cloro-benzila)-piperazina-2-carboxílico são adicionados a uma solução de 26 mg (0,62 mmol) de LiOH*H₂O em 2 ml de uma mistura THF/MeOH/ H₂O (2:1:1) e a reação é agitada à temperatura ambiente por uma noite. A reação é neutralizada com HCl 1 N, concentrada a vácuo e recuperada em 10 ml de EtOAc e 10 ml de H₂O. As fases são separadas e a fase aquosa é extraída duas vezes com EtOAc. As fases orgânicas combinadas são secadas com MgSO₄ e concentradas a vácuo para dar o ácido (R)-4-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butirila)-1-(4-cloro-benzila)-piperazina-2-carboxílico como um sólido branco. LC-MS (método C) Tr = 3,267 min, M+H = 454,1, M-H = 452,2.

Ácido (R)-4-((S)-2-terc-Butoxicarbonilamino-3-metil-butirila)-1-(4-cloro-fenila)-piperazina-2-carboxílico (BB 3)

25 **Etapa 1**

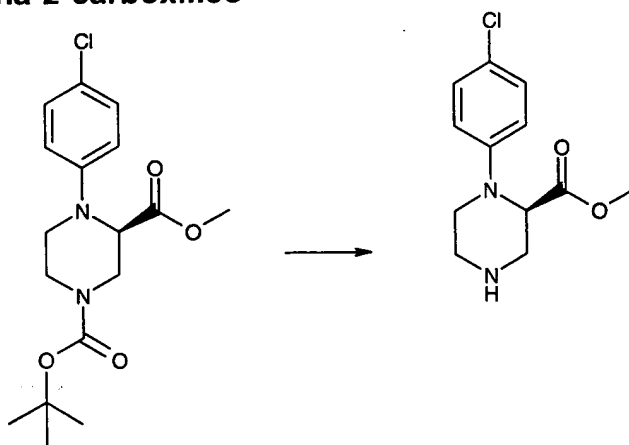
éster 3-metílico do éster 1-terc-butílico do ácido (R)-4-(4-

Cloro-fenila)-piperazina-1,3-dicarboxílico

1,33 g (5,5 mmols) de éster 1-terc-butílico do ácido (R)-Piperazina-1,3-dicarboxílico e 1,71 g (10,9 mmols) de ácido 4-clorofenilborônico são misturados em 17 ml fr CH₂Cl₂ seguido da adição de 0,99 g (5,5 mmols) de acetato cúprico, 0,4 g de peneiras moleculares 4Å e 0,88 ml (10,9 mmols) de piridina. A mistura é agitada à temperatura ambiente por 50 horas, concentrada a vácuo e recuperada em EtOAc. Depois de filtração através de Celite, a mistura reacional é concentrada a vácuo. O resíduo é cromatografado em SiO₂ (eluente hexanos/EtOAc) para dar o éster 3-metílico do éster 1-terc-butílico do ácido (R)-4-(4-cloro-fenila)-piperazina-1,3-dicarboxílico. LC-MS (método C) Tr = 4,486 min, M+H = 355,1.

Etapas 2

trifluoracetato de éster metílico do ácido (R)-1-(4-Clorofenila)-piperazina-2-carboxílico

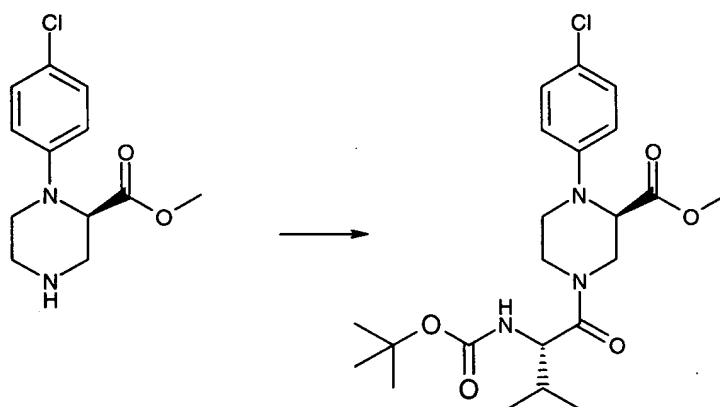


Uma solução de 1,02 g (2,66 mmols) de éster 3-metílico do éster 1-terc-butílico do ácido (R)-4-(4-cloro-fenila)-piperazina-1,3-dicarboxílico, 13 ml de ácido trifluoracético e 30 ml de CH₂Cl₂ é agitada à temperatura ambi-

ente por 4 horas. A reação é concentrada a vácuo para dar o trifluoracetato de éster metílico do ácido (R)-1-(4-cloro-fenila)-piperazina-2-carboxílico. LC-MS (método C) Tr = 0,748 min, M+1 = 255,1.

Etapa 3

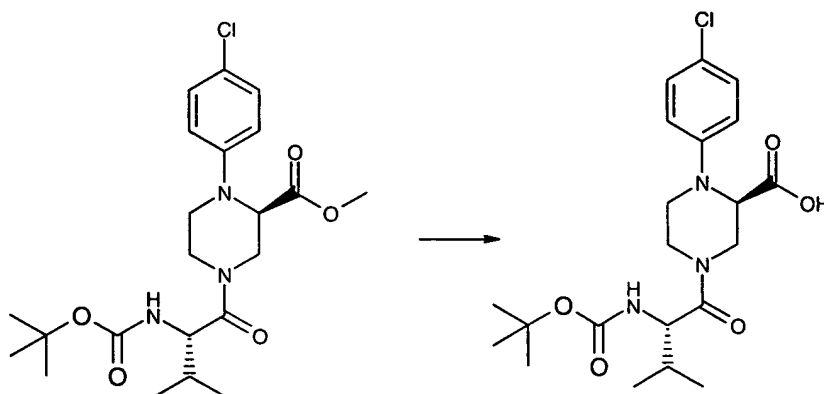
5 **Éster metílico do ácido (R)-4-((S)-2-terc-Butoxicarbonilamino-3-metil-butirila)-1-(4-cloro-fenila)-piperazina-2-carboxílico**



A uma solução de 468 mg (1,27 mmol) de trifluoracetato de éster metílico do ácido (R)-1-(4-cloro-fenila)-piperazina-2-carboxílico, 220 mg (1,52 mmol) de ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico e 0,89 ml (5,08 mmols) de DIPEA em 7 ml de DMF são adicionados 578 mg (1,52 mmol) de HBTU a 0°C. A mistura reacional é deixada esquentar até a temperatura ambiente e é agitada por 12 horas. 10 ml de EtOAc são adicionados e a fase orgânica é lavada uma vez com H₂O e duas vezes com NaHCO₃ (aq.) saturado. A camada orgânica é secada com MgSO₄ e concentrada a vácuo. O resíduo é cromatografado em SiO₂ (eluente hexanos/EtOAc) para dar o éster metílico do ácido (R)-4-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butyryla)-1-(4-cloro-fenila)-piperazina-2-carboxílico. LC-MS (método C) Tr = 4,482 min, M+Na = 476,0, M+H = 454,1.

20 Etapa 4

Ácido (R)-4-((S)-2-terc-Butoxicarbonilamino-3-metil-butyryla)-1-(4-cloro-fenila)-piperazina-2-carboxílico

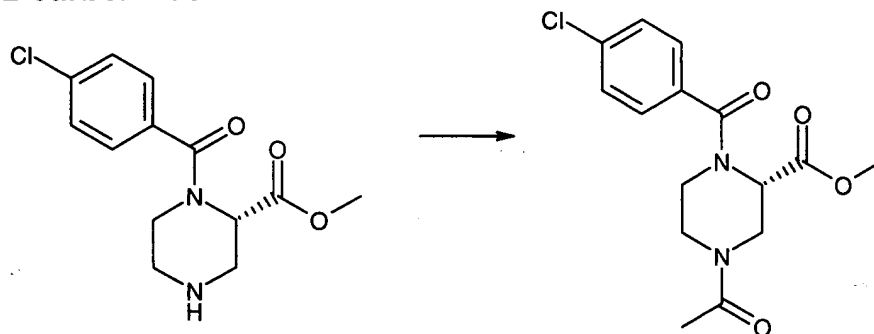


468 mg (1,03 mmol) de éster metílico do ácido (R)-4-((S)-2-terc-Butoxicarbonilamino-3-metil-butirila)-1-(4-cloro-fenila)-piperazina-2-carboxílico são adicionados a uma solução de 57 mg (1,34 mmol) de LiOH*H₂O em 4 ml de uma msitura THF/MeOH/H₂O (2:1:1) e a reação é agitada à temperatura ambiente por uma noite. A reação é neutralizada com HCl 1 N, concentrada a vácuo e recuperada em 10 ml de EtOAc e 10 ml de H₂O. As fases são separadas e a fase aquosa é extraída duas vezes com EtOAc. As fases orgânicas combinadas são secadas com MgSO₄ e concentrada a vácuo para dar o ácido (R)-4-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butirila)-1-(4-cloro-fenila)-piperazina-2-carboxílico como um sólido branco. LC-MS (método C) Tr = 4,022 min, M+H = 440,1, M-H = 438,1.

Ácido (S)-4-Acetil-1-(4-cloro-benzoila)-piperazina-2-carboxílico (BB 4)

Etapa 1

15 **Éster metílico do ácido (S)-4-Acetil-1-(4-cloro-benzoila)-piperazina-2-carboxílico**

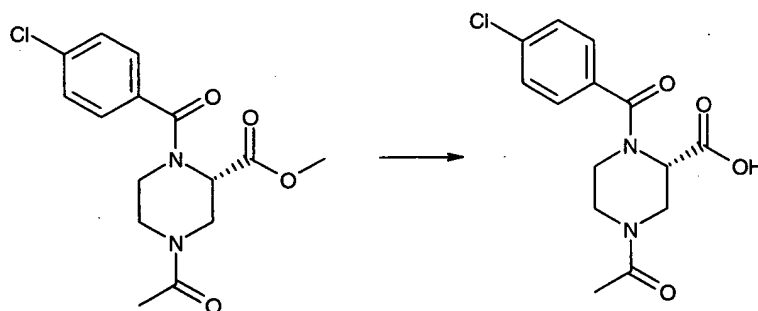


A 0°C, 61 µl (0,86 mmol) de cloreto de acetila são adicionados a uma solução de 202 mg (0,71 mmol) de trifluoracetato de éster 3-metílico do éster 1-terc-butílico do ácido (S)-4-(4-cloro-benzoila)-piperazina-1,3-dicarbo-

- xílico (preparado de maneira análoga ao trifluoracetato de éster 3-metílico do éster 1-terc-butílico do ácido (R)-4-(4-cloro-benzoila)-piperazina-1,3-dicarboxílico partindo de éster 3-metílico do éster 1-terc-butílico do ácido (S)-piperazina-1,3-dicarboxílico) e 0,22 ml (1,57 mmol) de trietilamina em 10 ml de CH₂Cl₂ e a mistura resultante é agitada à temperatura ambiente por uma
- 5 noite. 10 ml de CH₂Cl₂ e 10 ml de HCl 1 N são adicionados e as fases são separadas. A fase orgânica é secada com Na₂SO₄ e concentrada a vácuo. O resíduo é cromatografado em SiO₂ (eluente hexanos/EtOAc) para dar o éster metílico do ácido (S)-4-acetil-1-(4-cloro-benzoila)-piperazina-2-carboxílico.
- 10 LC-MS (método C) Tr = 2,735 min, M+Na = 347,0, M+H = 325,1.

Etapas 2

Ácido (S)-4-Acetil-1-(4-cloro-benzoila)-piperazina-2-carboxílico

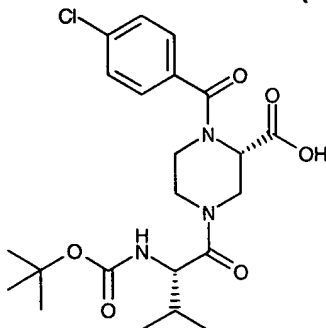


- 220 mg (0,68 mmol) de éster metílico do ácido (S)-4-Acetil-1-(4-cloro-benzoila)-piperazina-2-carboxílico são adicionados a uma solução de
- 15 37 mg (0,88 mmol) de LiOH* H₂O em 3 ml de uma mistura THF/MeOH/H₂O (2:1:1) e a reação é agitada à temperatura ambiente por uma noite. A reação é neutralizada com HCl 1 N, concentrada a vácuo e recuperada em 10 ml de THF e 10 ml de salmoura. As fases são separadas e a fase aquosa é extraída
- 20 duas vezes com THF. As fases orgânicas combinadas são secadas com Na₂SO₄ e concentrada a vácuo para dar o ácido (S)-4-acetil-1-(4-cloro-benzoila)-piperazina-2-carboxílico como um sólido branco. LC-MS (método C) Tr = 1,956 min, M+H = 311,0, M-H = 309,1.

- Os compostos a seguir são preparados de maneira semelhante
- 25 aos compostos análogos descrito acima partindo de éster 3-metílico do éster 1-terc-butílico do ácido (S)-piperazina-1,3-dicarboxílico no lugar de seu enantiômero éster 3-metílico do éster 1-terc-butílico do ácido (R)-piperazina-

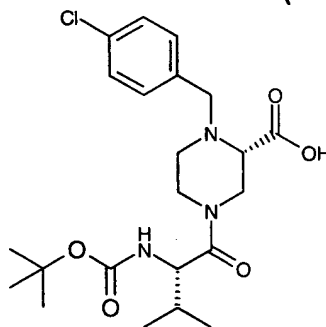
1,3-dicarboxílico:

Ácido (S)-4-((S)-2-terc-Butoxicarbonilamino-3-metil-butirila)-1-(4-cloro-benzoila)-piperazina-2-carboxílico (BB 5)



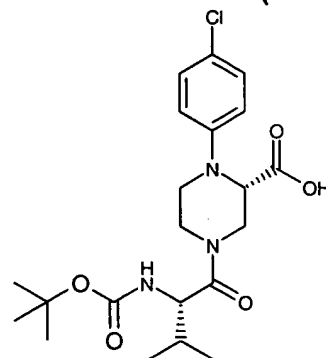
LC-MS (método C) Tr = 3,710 min, M+H-Boc = 368,0, M-H = 466,1.

Ácido (S)-4-((S)-2-terc-Butoxicarbonilamino-3-metil-butirila)-1-(4-cloro-benzila)-piperazina-2-carboxílico (BB 6)



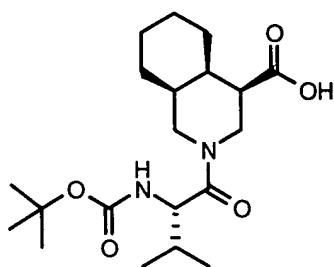
LC-MS (método C) Tr = 3,167 min, M+H = 454,1, M-H = 452,2.

Ácido (S)-4-((S)-2-terc-Butoxicarbonilamino-3-metil-butirila)-1-(4-cloro-fenila)-piperazina-2-carboxílico (BB 7)



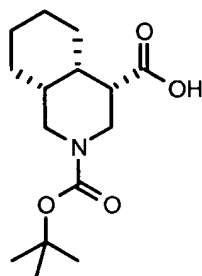
LC-MS (método C) Tr = 4,019 min, M+H = 440,1, M-H = 438,3.

Ácido (4R,4aR,8aS)-2-((S)-2-terc-Butoxicarbonilamino-3-metil-butirila)-decahidro-isoquinolina-4-carboxílico acid (BB 8)



Para preparação vide M. Bänziger et al., *Tetrahedron Asym.* **2003**, *14*, 3469.

Éster 2-terc-butílico do ácido (4S,4aS,8aR)-Octahidro-isoquinolina-2,4-dicarboxílico (BB 9)

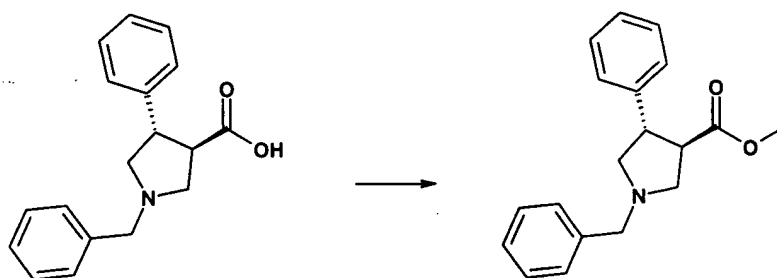


5 Para preparação vide M. Bänziger et al., *Tetrahedron Asym.* **2003**, *14*, 3469.

Ácido (3R*,4S*)-1-((S)-2-terc-Butoxicarbonilamino-3-metil-butila)-4-fenil-pirrolidina-3-carboxílico (BB 10)

Etapa 1

10 **Ester metílico do ácido (3R*,4S*)-1-Benzil-4-fenil-pirrolidina-3-carboxílico**

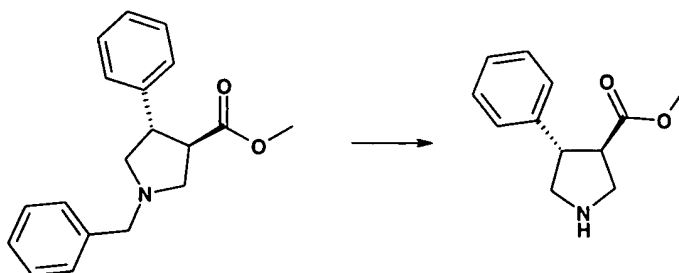


15 Uma solução de 3 g (10,66 mmols) de ácido (3R*,4S*)-1-Benzil-4-fenil-pirrolidina-3-carboxílico (para preparação vide R. Achini, *Hel. Chim. Acta* **1981**, *64*, 2203.) em 50 ml de metanol é tratada com 0,5 ml de ácido sulfúrico concentrado e aquecida até o refluxo por uma noite. A mistura reacional é concentrada, recuperada em EtOAc, lavada com NaHCO₃ aquoso e

salmoura, e concentrada a vácuo para dar o éster metílico do ácido (3R*,4S*)-1-Benzil-4-fenil-pirrolidina-3-carboxílico. TLC (95:5 CH₂Cl₂/EtOH) R_f = 0,50; MS (método F): M+H = 296.

Etapa 2

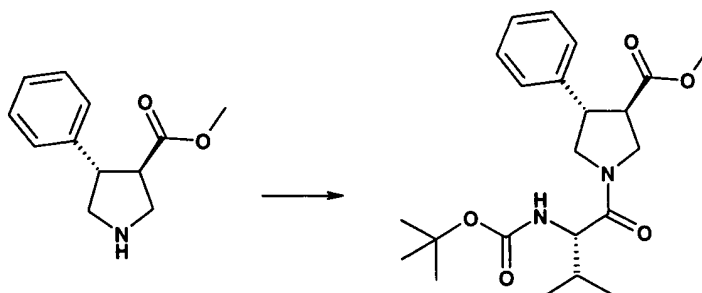
5 Éster metílico do ácido (3R*,4S*)-4-Fenil-pirrolidina-3-carboxílico



Uma solução de 2,84 g (9,615 mmols) de éster metílico do ácido (3R*,4S*)-1-Benzil-4-fenil-pirrolidina-3-carboxílico em 50 ml de metanol é agitada com 0,6 g de Pd (10% sobre carvão em em uma atmosfera de H₂ (1 atm) à temperatura ambiente até o término da reação. O catalisador é re-
 10 movido por filtração através de Celite, lavado com metanol. O filtrado é concentrado e o material bruto é purificado por HPLC de fase reversa preparatória para dar o éster metílico do ácido (3R*,4S*)-4-Fenil-pirrolidina-3-carboxílico como seu sal de TFA. HPLC (método D): Tr = 3,78 min; MS (mé-
 15 todo F): M+H = 206.

Etapa 3

Éster metílico do ácido (3R*,4S*)-1-((S)-2-terc-Butoxicarbonilamino-3-metil-butila)-4-fenil-pirrolidina-3-carboxílico

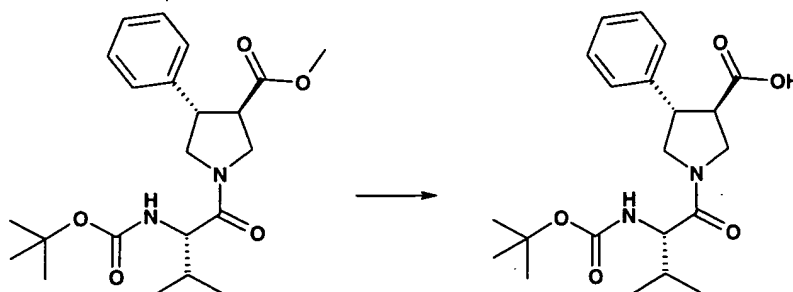


Uma mistura de 0,34 g (1,566 mmol) de BOC-L-valina em 15 ml
 20 de CH₂Cl₂ é tratada com 0,553 g (1,723 mmol) de TBTU, seguido de 0,3 ml de DIPEA. Depois de 15 minutos a solução resultante é tratada com uma solução de 0,5 g (1,566 mmol) de éster metílico do ácido (3R*,4S*)-4-Fenil-

pirrolidina-3-carboxílico em 10 ml de CH_2Cl_2 e 0,6 ml de DIPEA, e agitada por uma noite à temperatura ambiente. A mistura reacional é lavada sequencialmente com HCl 0,05 N, água, e NaHCO_3 aquoso saturado, secada em Na_2SO_4 e concentrada a vácuo para dar o éster metílico do ácido (3R*,4S*)-1-((S)-2-terc-Butoxicarbonilamino-3-metil-butirila)-4-fenil-pirrolidina-3-carboxílico como um óleo. HPLC (método D): Tr = 5,50 min; MS (método F): M+H = 405.

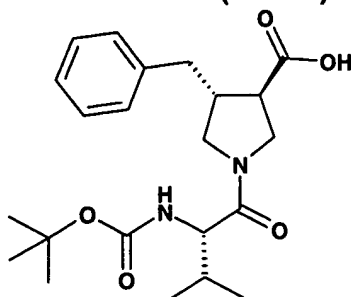
Etapas 4

Ácido (3R*,4S*)-1-((S)-2-terc-Butoxicarbonilamino-3-metil-butirila)-4-fenil-pirrolidina-3-carboxílico



Uma solução de 0,6 g (1,483 mmol) de éster metílico do ácido (3R*,4S*)-1-((S)-2-terc-Butoxicarbonilamino-3-metil-butirila)-4-fenil-pirrolidina-3-carboxílico em 10 ml de THF é tratada com metanol/água (5 ml de + 5 mL) e 0,249 g (5,932 mmols) de LiOH e deixada agitar à temperatura ambiente por 16 horas. A mistura reacional é concentrada, recuperada em EtO-Ac, lavada com 0,1 HCl N e salmoura, secada em Na_2SO_4 e concentrada a vácuo para dar o ácido (3R*,4S*)-1-((S)-2-terc-Butoxicarbonilamino-3-metil-butirila)-4-fenil-pirrolidina-3-carboxílico como uma espuma branca. HPLC (método D): Tr = 5,05 min; MS (método F): M+H = 391.

Ácido (3R*,4R*)-4-Benzil-1-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butirila)-pirrolidina-3-carboxílico (BB 11)

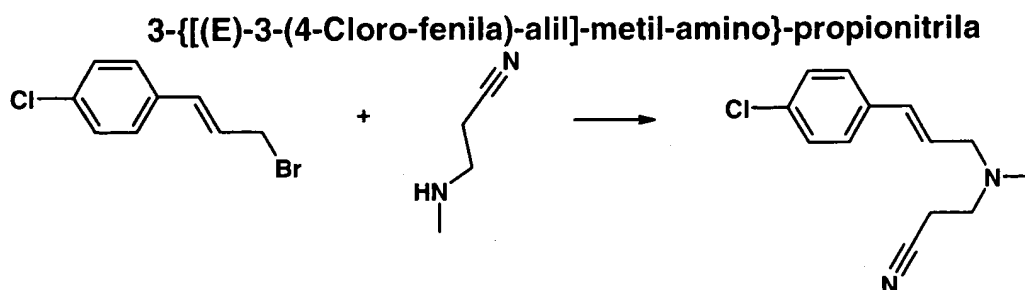


O ácido (3R*,4R*)-4-Benzil-1-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butirila)-pirrolidina-3-carboxílico é obtido de acordo com os métodos descritos para o ácido (3R*,4S*)-1-((S)-2-terc-Butoxicarbonilamino-3-metil-butirila)-4-fenil-pirrolidina-3-carboxílico partindo do ácido (3R*,4R*)-1,4-Dibenzil-pirrolidina-3-carboxílico (Para preparação vide WO2006/066896).
 5 HPLC (método D): Tr = 5,13 min; MS (método F): M+1 = 405.

Ácido (3R*,4R*)-1-((S)-2-terc-Butoxicarbonilamino-3-metil-butirila)-4-(4-cloro-benzila)-pirrolidina-3-carboxílico (BB 12)

Etapa 1

10

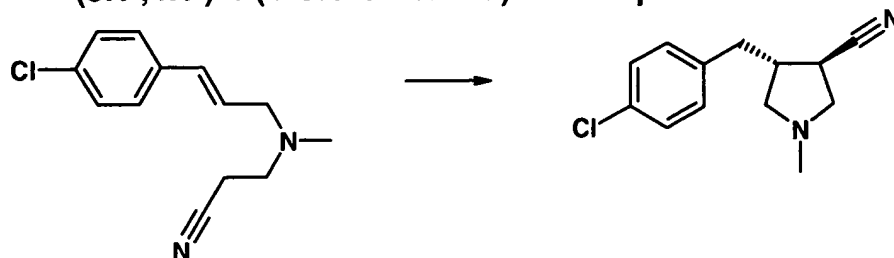


A uma mistura de 0,84 kg (10 mols) de 3-Metilamino-propionitrila, 0,18 kg (0,5 mol) de brometo de benzil-tri-(n-butila) amônio e 10 L de hidróxido de sódio aquoso 2 N em 20 L de DCM são adicionados uma solução de 2,32 kg (10 mols) de 1-((E)-3-Bromo-propenyl)-4-cloro-benzeno
 15 (Para preparação vide por exemplo: M. Mori, S. Watanuki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 15, 1082-1084) em 10 L de DCM e a mistura resultante é agitada à temperatura ambiente por uma noite. A camada orgânica é separada, lavada duas vezes com 10 L de água, secada em MgSO₄ e concentrada a vácuo para dar o composto do título que é usado na etapa seguinte sem purificação posterior.
 20

TLC (tolueno/etanol/amônia 84:15:1) R_f = 0,5.

Etapa 2

(3R*,4R*)-4-(4-Cloro-benzila)-1-metil-pirrolidina-3-carbonitrila

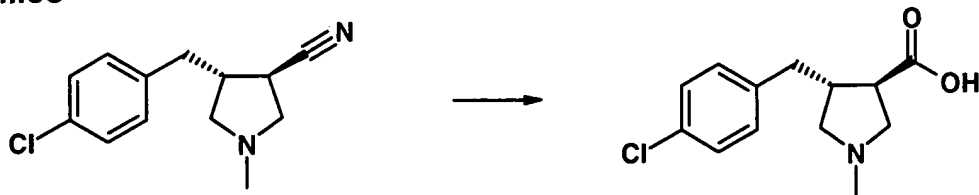


- A 0,21 kg (7 mols) de NaH (80% em óleo mineral) são adicionados em uma atmosfera de N₂ 6 L de HMPA e a mistura é resfriada para 0°C. Uma mistura de 1,5 kg (6,4 mols) de 3-[[*(E)*-3-(4-Cloro-fenila)-alil]- metil-amino]-propionitrila em 6 L de HMPA é adicionada e a mistura é deixada
- 5 esquentar até a temperatura ambiente por uma noite, antes de 0,51 kg de AcOH ser adicionado (exotérmico!). 10 L de água e 15 L de tolueno são adicionados e a camada aquosa é extraída duas vezes com 7 L de tolueno. As camadas orgânicas combinadas são lavadas duas vezes com 5 L de água, secadas em MgSO₄ e concentradas a vácuo para dar o composto do título.
- 10 Este resíduo é recuperado em 3 L de MeOH e uma solução de 0,77 kg (6 mol) de ácido oxálico dihidratado em 1,5 L de MeOH é adicionada a 50°C, e a mistura resultante é resfriada para 35°C. 6 L de Et₂O são adicionados e a mistura é resfriada para -5°C por uma noite, centrifugada, filtrada e secada para dar o composto do título como sal de oxalato. Este sal é dissolvido em
- 15 uma mistura de água e tolueno, o pH é ajustado em 10 usando NH₄OH (25%) e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com tolueno e as camadas orgânicas combinadas são secadas em MgSO₄ e concentradas para dar o composto do título.

TLC (tolueno/etanol/amônia 84:15:1) R_f = 0,3

20 Etapa 3

Ácido (3R*,4R*)-4-(4-Cloro-benzila)-1-metil-pirrolidina-3-carboxílico



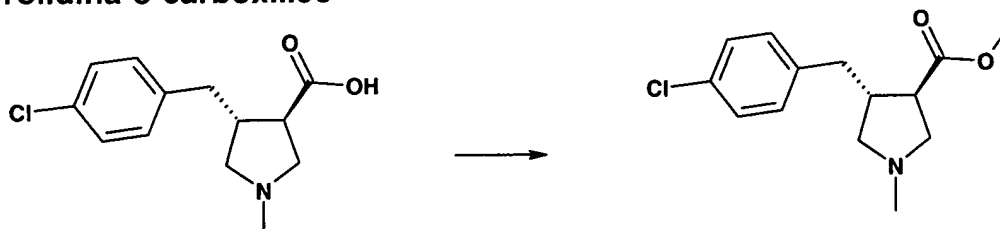
- Uma mistura de 0,93 kg (4 mols) de (3R*,4R*)-4-(4-Cloro-benzila)-1-metil-pirrolidina-3-carbonitrila, 1,2 L de HCl concentrado, 1,2 L de
- 25 água e 3,6 L de ácido acético é refluxada por 20 horas. À solução, adiciona-se carvão vegetal a uma temperatura de 70°C e a mistura resultante é ainda agitada a 70°C antes de filtração através de um chumaço de celite. O filtrado é concentrado à pressão reduzida, e o resíduo é dissolvido em 8 l de água a 50°C, resfriado para temperatura ambiente e o pH ajustado em 9. A mistura

é extraída três vezes com 1,5 l de DCM e a camada aquosa tem agora o pH ajustado em 6 antes de ser concentrada à pressão reduzida. O resíduo é triturado duas vezes com 1 L de tolueno/EtOH 1/1 e novamente concentrado. A este resíduo é adicionado duas vezes 1 L de tolueno/EtOH 1/1 e a mistura resultante é novamente concentrada. O resíduo é triturado com 8 l de EtOH a 50°C, filtrado e lavado com mais 1,5 L de EtOH. O filtrado é concentrado até um volume de 2 l, novamente filtrado e finalmente concentrado à pressão reduzida para dar um óleo que é dissolvido em 1 l de EtOH. A esta mistura 1,5 L de Et₂O é adicionado em gotas, a mistura resultante é refluxada por 15 minutos para que o composto do título precipite. A mistura é resfriada para 0°C, filtrada e o produto sólido é secado para dar o composto do título.

TLC (DCM/EtOH/amônia 50:45:5) R_f = 0,35

Etapa 4

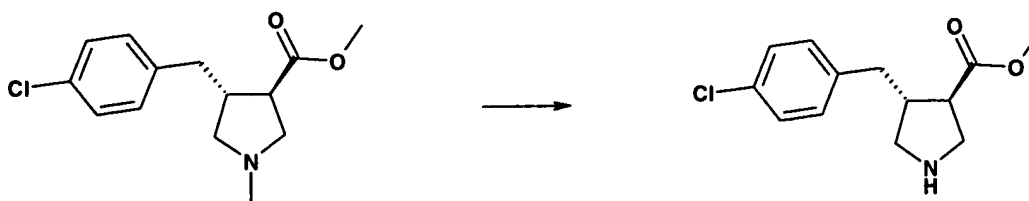
Éster metílico do ácido (3R*,4R*)-4-(4-Cloro-benzila)-1-metil-pirrolidina-3-carboxílico



Esta etapa é efetuada da maneira descrita na síntese do ácido (3R*,4S*)-1-((S)-2-terc-Butoxicarbonilamino-3-metil-butila)-4-fenil-pirrolidina-3-carboxílico. TLC (CH₂Cl₂/EtOH 95:5) R_f = 0,17; MS (método F): M+H = 268.

Etapa 5

Éster metílico do ácido (3R*,4R*)-4-(4-Cloro-benzila)-pirrolidina-3-carboxílico



Uma solução de 2,67 g (9,972 mmols) de éster metílico do ácido

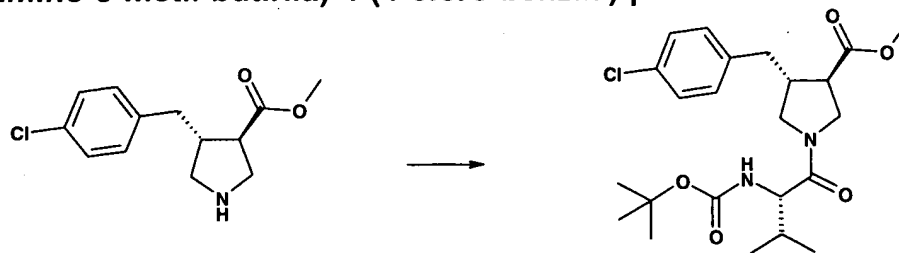
(3R*,4R*)-4-(4-Cloro-benzila)-1-metil-pirrolidina-3-carboxílico em 50 ml de 1,2-dichloroetano é tratada com 1,069 g (4,986 mmols) de Proton Sponge, resfriada para 0°C, tratada com 2,851 g (19,944 mmols) de 1-cloroetil-cloroformiato, e aquecida até a temperatura ambiente. A mistura reacional é

5 aquecida até o refluxo por 30 minutos, concentrada até 1/3 do volume, tratada com 50 ml de metanol, aquecida até o refluxo por 15 minutos e concentrada a vácuo. O resíduo é cromatografado em SiO₂ (eluente EtOAc/MeOH 95:5 com 0,5% NH₄OH) para dar o éster metílico do ácido (3R*,4R*)-4-(4-Cloro-benzila)-pirrolidina-3-carboxílico como um óleo. TLC (EtOAc/MeOH

10 95:5 com 0,5% NH₄OH) R_f = 0,10; MS (método F): M+H = 254.

Etapa 6

Éster metílico do ácido (3R*,4R*)-1-((S)-2-terc-Butoxicarbonilamino-3-metil-butirila)-4-(4-cloro-benzila)-pirrolidina-3-carboxílico



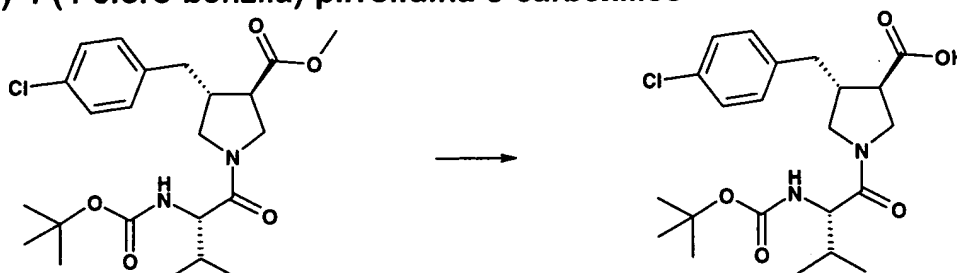
Esta etapa é efetuada da maneira descrita na síntese do ácido

15 (3R*,4S*)-1-((S)-2-terc-Butoxicarbonilamino-3-metil-butirila)-4-fenil-pirrolidina-3-carboxílico. HPLC (método D): Tr = 5,78 min; MS (método F): M+H = 453.

Etapa 7

Ácido (3R*,4R*)-1-((S)-2-terc-Butoxicarbonilamino-3-metil-butirila)-4-(4-cloro-benzila)-pirrolidina-3-carboxílico

20



Esta etapa é efetuada da maneira descrita na síntese do ácido

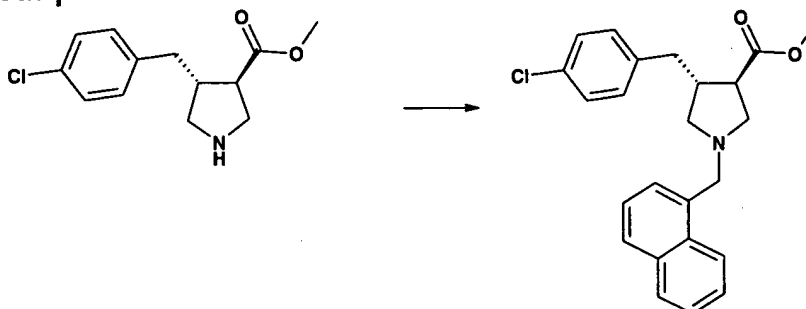
(3R*,4S*)-1-((S)-2-terc-Butoxicarbonilamino-3-metil-butirila)-4-fenil-pirrolidina-3-carboxílico. HPLC (método D): Tr = 5,33 min; MS (método F): M+H =

439.

Ácido (3R*,4R*)-4-(4-Cloro-benzila)-1-naftalen-1-ilmetil-pirrolidina-3-carboxílico (BB 13)

Etapas 1

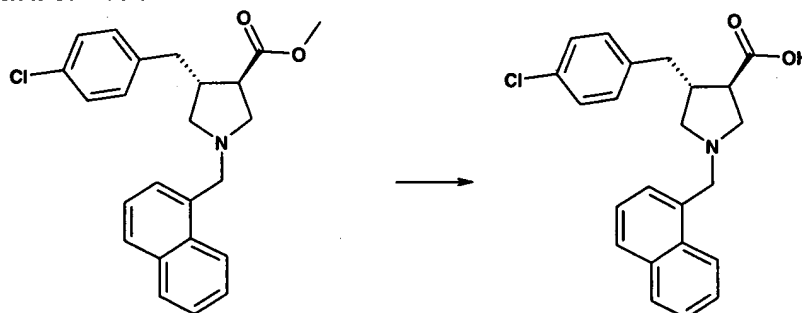
5 Éster metílico do ácido (3R*,4R*)-4-(4-Cloro-benzila)-1-naftalen-1-ilmetil-pirrolidina-3-carboxílico



A uma solução de 280 mg (1,10 mmol) de éster metílico do ácido (3R*,4R*)-4-(4-Cloro-benzila)-pirrolidina-3-carboxílico e 292 mg (1,66 mmol) de 1-Clorometil-naftaleno em DMF (2 mL) são adicionados 462 mg (3,3 mmols) de K₂CO₃ e a mistura é agitada por 3 horas à temperatura ambiente. A reação é diluída com EtOAc e HCl aquoso 0,1 N, extraída com EtOAc, lavada com salmoura, secada com Na₂SO₄, filtrada e o solvente é removido a vácuo. O resíduo é purificado por FC (sílica gel, eluente: hexano/EtOAc 4:1 - > hexano /MeOH 9:1) para dar o composto do título. HPLC (método D) Tr = 5,89 min; MS (método F): 394 [M+H].

Etapas 2

Ácido (3R*,4R*)-4-(4-Cloro-benzila)-1-naftalen-1-ilmetil-pirrolidina-3-carboxílico



A uma solução de 250 mg (0,64 mmol) de éster metílico do ácido (3R*,4R*)-4-(4-Cloro-benzila)-1-naftalen-1-ilmetil-pirrolidina-3-carboxílico em THF/MeOH/H₂O (10 mL, 2:1:1) são adicionados 108 mg (2,54 mmols) de

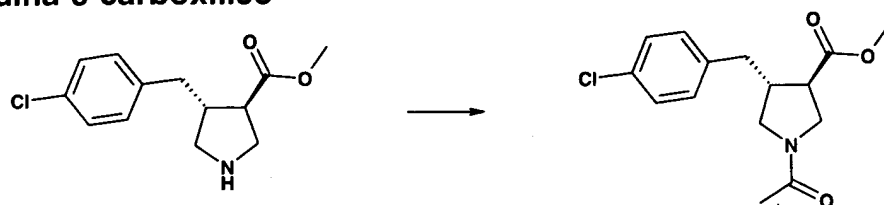
LiOH à temperatura ambiente e a reação é agitada por uma noite. A reação é diluída com EtOAc e HCl aquoso 0,1 N, extraída com EtOAc, lavada com salmoura, secada com Na₂SO₄, filtrada e o solvente é removido a vácuo. O resíduo é usado sem purificação posterior. HPLC (método D) Tr = 5,51 min;

5 MS (método F): 380 [M+H].

Ácido (3R*,4R*)-1-Acetil-4-(4-cloro-benzila)-pirrolidina-3-carboxílico (BB 14)

Etapa 1

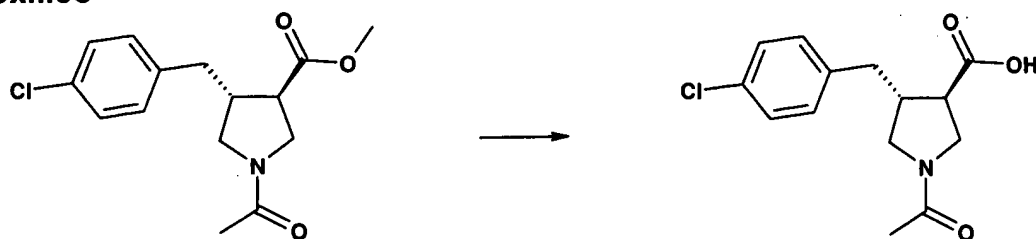
10 **Éster metílico do ácido (3R*,4R*)-1-Acetil-4-(4-cloro-benzila)-pirrolidina-3-carboxílico**



Uma solução de 0,6 g (2,365 mmols) de éster metílico do ácido (3R*,4R*)-4-(4-Cloro-benzila)-pirrolidina-3-carboxílico em 15 ml de CH₂Cl₂ é tratada com 1,215 ml (7,095 mmols) de DIPEA, resfriada para 0°C, tratada com uma solução de 0,252 ml (3,547 mmols) de cloreto de acetila em 5 ml de CH₂Cl₂. A mistura reacional é agitada a 0 °C por 5 minutos, à temperatura ambiente por 1 hora, e em seguida lavada com NaHCO₃ aquoso saturado e salmoura. A fase orgânica é secada em Na₂SO₄ e concentrada a vácuo para dar o éster metílico do ácido (3R*,4R*)-1-Acetil-4-(4-cloro-benzila)-pirrolidina-3-carboxílico como um óleo. HPLC (método D): Tr = 2,64 min; LC-MS (método F): M+H = 296.

Etapa 2

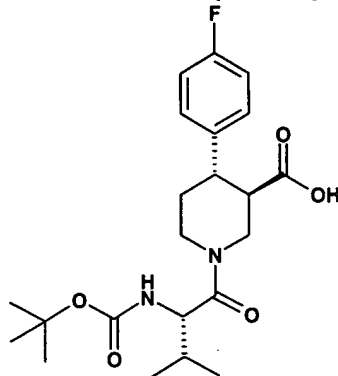
Ácido (3R*,4R*)-1-Acetil-4-(4-cloro-benzila)-pirrolidina-3-carboxílico



Esta etapa é efetuada da maneira descrita acima. HPLC (méto-

do D): Tr = 4,62 min; MS (método F): M+H = 282.

Ácido (3R*,4R*)-4-Benzil-1-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butil-)-pirrolidina-3-carboxílico (BB 15)

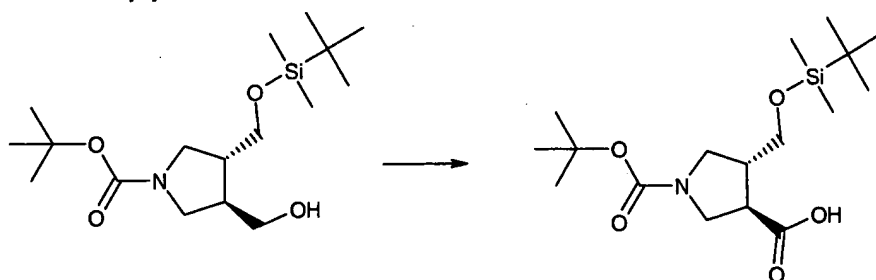


O ácido (3R*,4R*)-4-Benzil-1-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butil-)-pirrolidina-3-carboxílico é obtido a partir do éster metílico do ácido (3R*,4S*)-4-(4-Fluor-fenila)-1-metil-piperidina-3-carboxílico (Para preparação vide WO2001/029032) de acordo com os métodos descritos acima. HPLC (método D): Tr = 5,23 min; MS (método F): M+H = 423.

Éster 1-terc-butílico do ácido (3R,4R)-4-Fenetil-pirrolidina-1,3-dicarboxílico (BB 16)

Etapas 1

Éster 1-terc-butílico do ácido (3R,4R)-4-(terc-Butil-dimetil-silaniloximetila)-pirrolidina-1,3-dicarboxílico

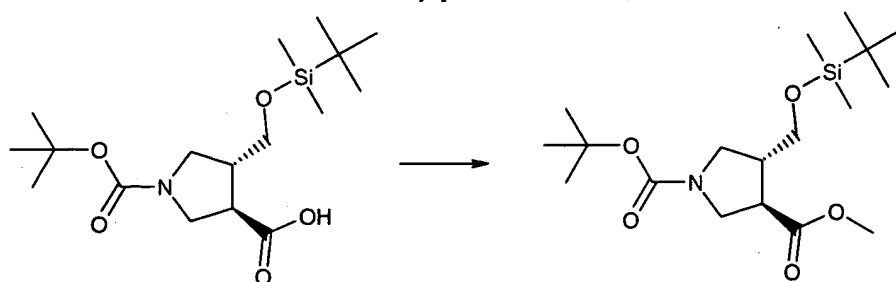


274 mg (1,76 mmol) de TEMPO são adicionados a uma mistura de 7,6 g (22,0 mmols) de éster terc-butílico do ácido (3R,4R)-3-(terc-butil-dimetil-silaniloximetila)-4-hidroximetil-pirrolidina-1-carboxílico (sintetizado de maneira análoga àquela descrita no documento WO 2006/100036 partindo do éster terc-butílico do ácido (3R,4R)-3,4-Bis-hidroximetil-pirrolidina-1-carboxílico) em 80 ml de MeCN e 60 ml de tampão fosfato (pH 6,7, 0,67 M). A mistura é aquecida até 35°C e simultaneamente, uma solução de 5,22 g

(46,2 mmols) de NaClO_2 em 23 ml de H_2O e uma solução de 427 ml (0,66 mmol) de NaOCl (11,5 % em H_2O) em 14 ml de H_2O são adicionados durante 30 minutos. A reação é agitada a 35°C por 3 horas. Depois de esfriar para a temperatura ambiente, a reação é acidificada para pH 3 com HCl 1 N e extraída três vezes com EtOAc . As fases orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas com MgSO_4 e evaporadas até a secura. O resíduo é cromatografado em SiO_2 (eluente ciclohexano/ EtOAc) para dar o éster 1-terc-butílico do ácido (3R,4R)-4-(terc-butil-dimetil-silaniloximetila)-pirrolidina-1,3-dicarboxílico como um óleo incolor. LC-MS (método C) $\text{Tr} = 4,574$ min; $\text{M}+\text{Na} = 382,1$, $\text{M}-\text{H} = 358,1$.

Etapa 2

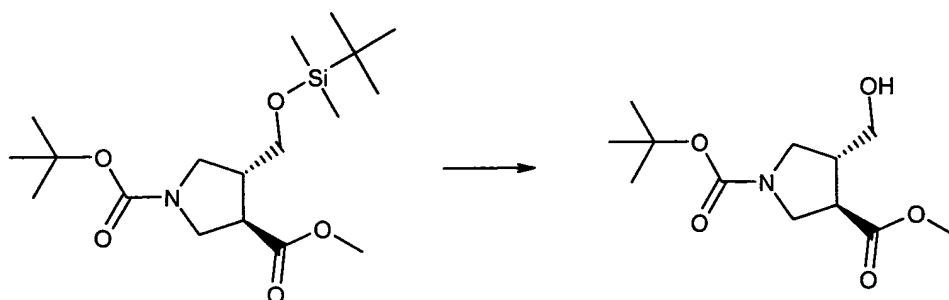
éster 3-metílico do éster 1-terc-butílico do ácido (3R,4R)-4-(terc-butil-dimetil-silaniloximetila)-pirrolidina-1,3-dicarboxílico



13 ml de (Trimetilsilila)diazometano (2M em hexano) são adicionados em gotas a uma solução de 4,8 g (13,4 mmols) de éster 1-terc-butílico do ácido (3R,4R)-4-(terc-butil-dimetil-silaniloximetila)-pirrolidina-1,3-dicarboxílico em 26 ml de MeOH e 26 ml de benzeno. A reação é agitada por 1 hora à temperatura ambiente e em seguida evaporada até a secura para dar o éster 3-metílico do éster 1-terc-butílico do ácido (3R,4R)-4-(terc-butil-dimetil-silaniloximetila)-pirrolidina-1,3-dicarboxílico, que é usado sem purificação posterior. LC-MS (método C) $\text{Tr} = 5,075$ min; $\text{M}+\text{Na} = 396,2$.

Etapa 3

éster 3-metílico do éster 1-terc-butílico do ácido (3R,4R)-4-Hidroximetil-pirrolidina-1,3-dicarboxílico



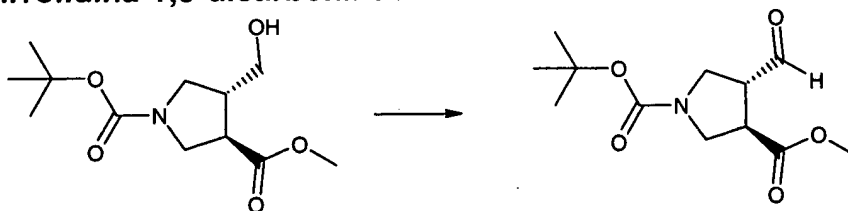
A uma solução de 4,32 g (11,6 mmols) de éster 3-metílico do éster 1-terc-butílico do ácido (3R,4R)-4-(terc-butil-dimetil-silaniloximetila)-pirrolidina-1,3-dicarboxílico em 50 ml de piridina são adicionados 7,0 ml de HF em piridina (70% HF, 30% piridina) e a mistura é agitada por uma noite.

- 5 H₂O é adicionada e a reação é extraída duas vezes em EtOAc. As fases orgânicas combinadas são lavadas com H₂O, secadas com Na₂SO₄ e evaporadas até a secura. O resíduo é cromatografado em SiO₂ (eluente ciclohexano/EtOAc) para dar o éster 3-metílico do éster 1-terc-butílico do ácido (3R,4R)-4-hidroximetil-pirrolidina-1,3-dicarboxílico como um óleo amarelado.

10 LC-MS (método C) Tr = 2,822 min; M+Na = 282,2.

Etapa 4

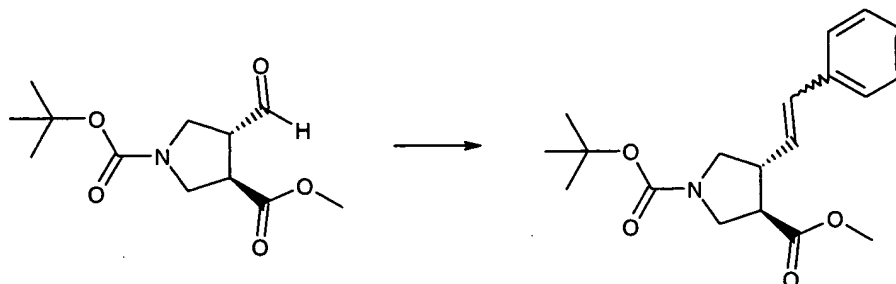
éster 3-metílico do éster 1-terc-butílico do ácido (3R,4R)-4-formil-pirrolidina-1,3-dicarboxílico



- A uma mistura bem agitada de 2,98 g (11,5 mmols) de éster 3-metílico do éster 1-terc-butílico do ácido (3R,4R)-4-hidroximetil-pirrolidina-1,3-dicarboxílico em 30 ml de CH₂Cl₂ e 0,23 ml de H₂O são adicionados 5,53 g (12,6 mmols) de periodinano de Dess Martin. A mistura é agitada vigorosamente por 2 horas e em seguida diluída com Et₂O. Ela é então concentrada e recuperada em Et₂O, lavada com 10% de Na₂S₂O₃ aquoso / NaHCO₃ aquoso saturado (1:1 v/v), H₂O e salmoura. A fase etérea é secada com Na₂SO₄ e evaporada até a secura para dar o éster 3-metílico do éster 1-terc-butílico do ácido (3R,4R)-4-formil-pirrolidina-1,3-dicarboxílico como um óleo amarelado. LC-MS (método C): Tr = 2,640 min; M+H-Boc = 158,0.

Etapa 5

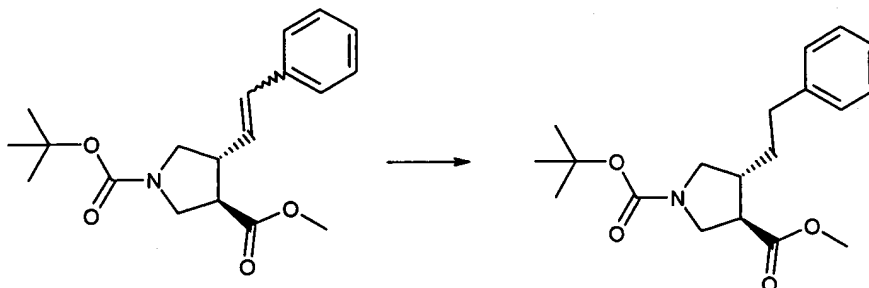
éster 3-metílico do éster 1-terc-butílico do ácido (3R,4R)-4-((E)-Estirila)-pirrolidina-1,3-dicarboxílico e éster 3-metílico do éster 1-terc-butílico do ácido (3R,4R)-4-((Z)-Estirila)-pirrolidina-1,3-dicarboxílico



- 5 A 0,88 g (1,94 mmol) de brometo de benziltrifenilfosfônio em 13 ml de THF anidro são adicionados em gotas 1,28 ml (2,0 mmols) de *n*-BuLi (1,6 M em hexanos) a 0°C e a mistura é agitada a essa temperatura por 30 minutos. 0,5 g (1,94 mmol) de éster 3-metílico do éster 1-terc-butílico do ácido (3R,4R)-4-formil-pirrolidina-1,3-dicarboxílico em 3 ml de THF são adicionados em gotas e a solução é agitada por 30 minutos a 0°C e por 3 horas à temperatura ambiente. NH₄Cl aquoso saturado e em seguida EtOAc são adicionados e as fases são separadas. A fase orgânica é lavada com H₂O, secada com Na₂SO₄ e evaporada até a secura. O resíduo é cromatografado em SiO₂ (eluente ciclohexano/EtOAc 100/0 a 50/50) para dar o éster 3-metílico do éster 1-terc-butílico do ácido (3R,4R)-4-(estirila)-pirrolidina-1,3-dicarboxílico como uma mistura de E/Z-isômeros como um óleo amarelo. HPLC (método D): Tr = 3,927 min; MS (método F): M+Na = 354,0).

Etapa 6

- éster 3-metílico do éster 1-terc-butílico do ácido (3R,4R)-4-Fenetil-pirrolidina-1,3-dicarboxílico**

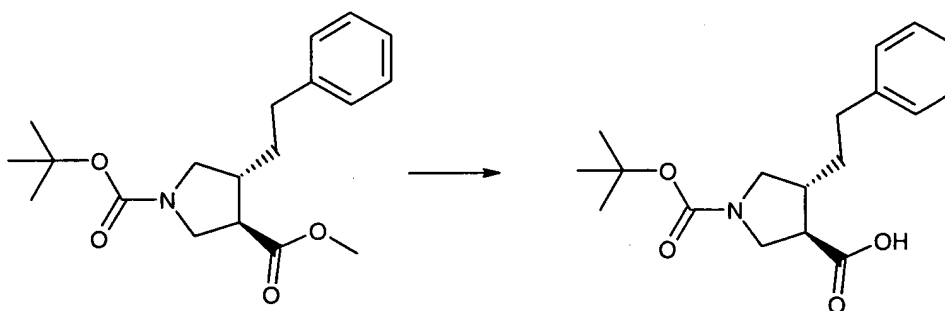


Uma mistura de 130 mg (0,39 mmol) de éster 3-metílico do éster 1-terc-butílico do ácido (3R,4R)-4-(estirila)-pirrolidina-1,3-dicarboxílico (mis-

tura de isômeros E/Z), 2,1 mg de Pd/C (10%, Engelhardt) em 5 ml de EtOH é agitada em uma atmosfera de H₂ por uma noite. Depois de purga com N₂, a reação é filtrada através de Celite e evaporada até a secura para dar o éster 3-metílico do éster 1-terc-butílico do ácido (3R,4R)-4-fenetil-pirrolidina-1,3-dicarboxílico como um óleo amarelo, que é usado sem purificação posterior. HPLC (método D): Tr = 3,945 min; MS (método F): M+Na = 356,1.

Etapa 7

Éster 1-terc-butílico do ácido (3R,4R)-4-Fenetil-pirrolidina-1,3-dicarboxílico

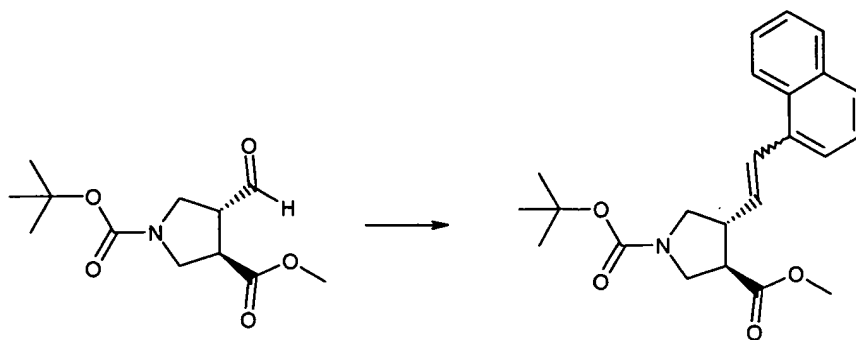


Uma mistura de 110 mg (0,33 mmol) de éster 3-metílico do éster 1-terc-butílico do ácido (3R,4R)-4-fenetil-pirrolidina-1,3-dicarboxílico em 1,8 ml de 1N KOH e 3,6 ml de EtOH é agitada a 50°C por 1 hora. A reação é levada até pH 3 com HCl 1 N e extraída duas vezes em CH₂Cl₂. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com H₂O, secadas com Na₂SO₄ e evaporadas até a secura para dar o éster 1-terc-butílico do ácido (3R,4R)-4-fenetil-pirrolidina-1,3-dicarboxílico, que é usado sem purificação posterior. LC-MS (método C): Tr = 4,020 min; M-H = 318,1.

éster 1-terc-butílico do ácido (3R,4R)-4-(2-Naftalen-1-il-etila)-pirrolidina-1,3-dicarboxílico (BB 17)

Etapa 1

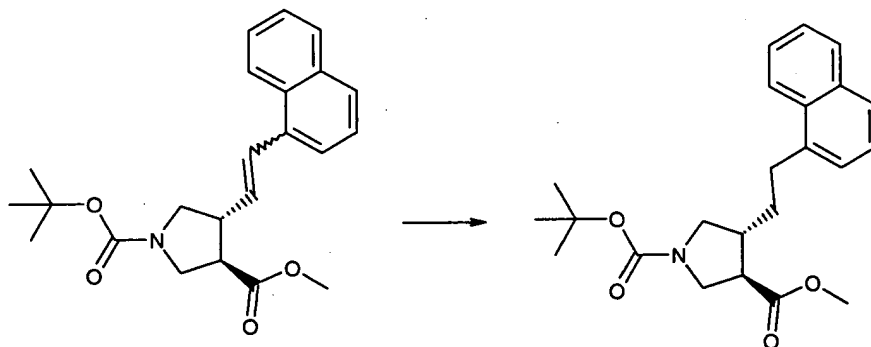
éster 3-metílico do éster 1-terc-butílico do ácido (3R,4R)-4-((E)-2-Naftalen-1-il-vinila)-pirrolidina-1,3-dicarboxílico e éster 3-metílico do éster 1-terc-butílico do ácido (3R,4R)-4-((Z)-2-Naftalen-1-il-vinila)-pirrolidina-1,3-dicarboxílico



éster 3-metílico do éster 1-terc-butílico do ácido (3R,4R)-4-(2-Naftalen-1-il-vinila)-pirrolidina-1,3-dicarboxílico (mistura de isômeros E/Z) é preparado de maneira análoga ao éster 3-metílico do éster 1-terc-butílico do ácido (3R,4R)-4-(estirila)-pirrolidina-1,3-dicarboxílico (mistura de isômeros E/Z) partindo de 800 mg (3,11 mmols) de éster 3-metílico do éster 1-terc-butílico do ácido (3R,4R)-4-formil-pirrolidina-1,3-dicarboxílico e 1,42 g (3,11 mmols) de cloreto de naftalen-1-ilmetil-trifenil-fosfônio. HPLC (método D): Tr = 4,662 min, MS (método F): M+H-Boc = 282,0)

Etapa 2

10 éster 3-metílico do éster 1-terc-butílico do ácido (3R,4R)-4-(2-Naftalen-1-il-etila)-pirrolidina-1,3-dicarboxílico

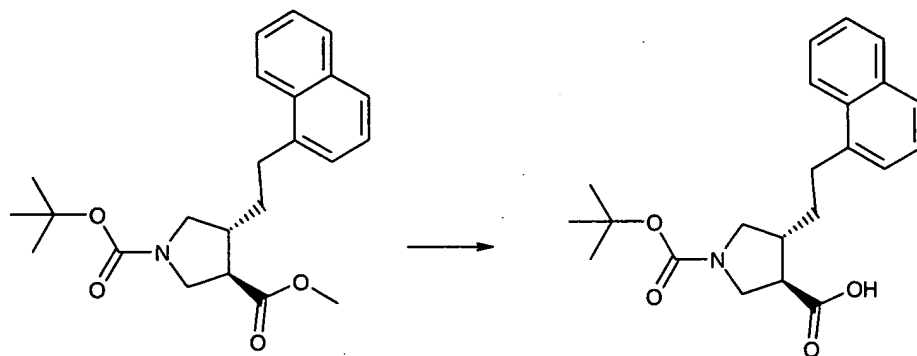


Uma mistura de 760 mg (1,99 mmol) de éster 3-metílico do éster 1-terc-butílico do ácido (3R,4R)-4-(2-naftalen-1-il-vinila)-pirrolidina-1,3-dicarboxílico (mistura de isômeros E/Z), 4,64 g (23,9 mmols) de diazodicarboxilato de potássio em 30 ml de CH₂Cl₂ é aquecida até o refluxo e 20 ml de AcOH (10 mmols, 0,5 M em CH₂Cl₂) são adicionados. A reação é refluxada por 72 horas e extraída com HCl 1 N. A fase aquosa é extraída com CH₂Cl₂ e as fases orgânicas combinadas são lavadas com NaHCO₃ aquoso saturado, secadas com Na₂SO₄ e evaporadas até a secura. O resíduo é cromatografado por HPLC de fase reversa preparatória (CH₃CN, H₂O, HCO₂H) para

dar o éster 3-metílico do éster 1-terc-butílico do ácido (3R,4R)-4-(2-naftalen-1-il-etila)-pirrolidina-1,3-dicarboxílico como um óleo incolor. HPLC (método D): Tr = 4,281 min, MS (método F): M+H-Boc = 282,0.

Etapa 3

5 Éster 1-terc-butílico do ácido (3R,4R)-4-(2-Naftalen-1-il-etila)-pirrolidina-1,3-dicarboxílico

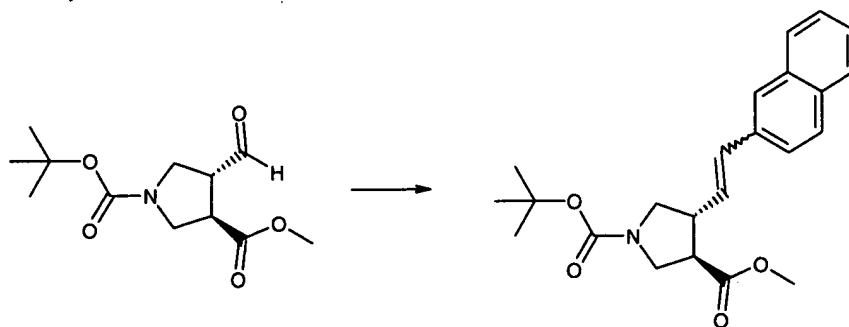


Éster 1-terc-butílico do ácido (3R,4R)-4-(2-Naftalen-1-il-etila)-pirrolidina-1,3-dicarboxílico é preparado de maneira análoga ao éster 1-terc-butílico do ácido (3R,4R)-4-fenetil-pirrolidina-1,3-dicarboxílico partindo de
10 370 mg (0,97 mmol) de éster 3-metílico do éster 1-terc-butílico do ácido (3R,4R)-4-(2-naftalen-1-il-etila)-pirrolidina-1,3-dicarboxílico. HPLC (método D): Tr = 3,833 min; MS (método F): M-H = 368,2.

Éster 1-terc-butílico do ácido (3R,4R)-4-(2-Naftalen-2-il-etila)-pirrolidina-1,3-dicarboxílico (BB 18)

15 Etapa 1

éster 3-metílico do éster 1-terc-butílico do ácido (3R,4R)-4-((E)-2-Naftalen-2-il-vinila)-pirrolidina-1,3-dicarboxílico e éster 3-metílico do éster 1-terc-butílico do ácido (3R,4R)-4-((Z)-2-Naftalen-2-il-vinila)-pirrolidina-1,3-dicarboxílico

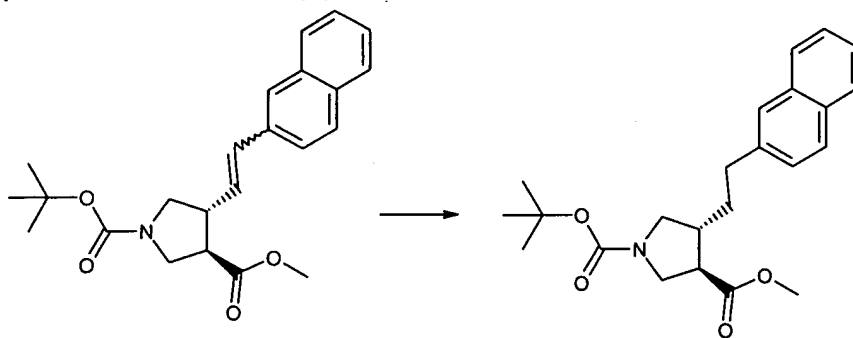


20 Éster 3-metílico do éster 1-terc-butílico do ácido (3R,4R)-4-(2-

Naftalen-2-il-vinila)-pirrolidina-1,3-dicarboxílico (mistura de isômeros E/Z) é preparado de maneira análoga ao éster 3-metílico do éster 1-terc-butílico do ácido (3R,4R)-4-(estirila)-pirrolidina-1,3-dicarboxílico (mistura de isômeros E/Z) partindo de 500 mg (1,93 mmol) de éster 3-metílico do éster 1-terc-butílico do ácido (3R,4R)-4-formil-pirrolidina-1,3-dicarboxílico e 0,97 g (1,94 mmol) de cloreto de naftalen-2-ilmetil-trifenil-fosfônio. HPLC (método D): Tr = 4,307 min, MS (método F): M+Na = 404,1.

Etapa 2

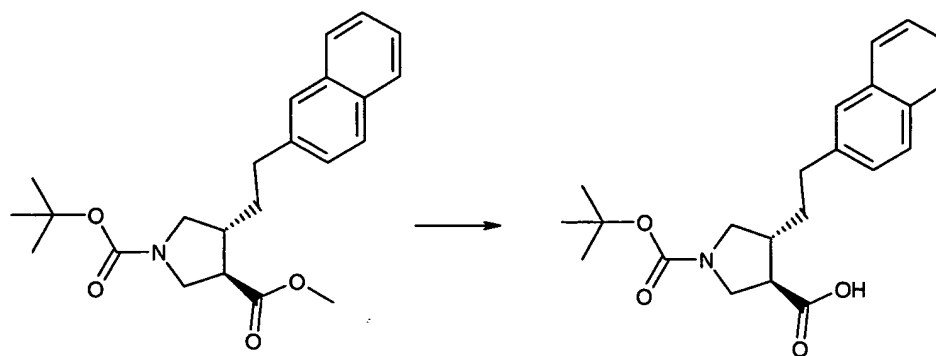
Éster 3-metílico do éster 1-terc-butílico do ácido (3R,4R)-4-(2-Naftalen-2-il-etila)-pirrolidina-1,3-dicarboxílico



Éster 3-metílico do éster 1-terc-butílico do ácido (3R,4R)-4-(2-Naftalen-2-il-etila)-pirrolidina-1,3-dicarboxílico é preparado de maneira análoga ao éster 3-metílico do éster 1-terc-butílico do ácido (3R,4R)-4-(2-naftalen-1-il-etila)-pirrolidina-1,3-dicarboxílico partindo de 380 mg (1,00 mmol) de éster 3-metílico do éster 1-terc-butílico do ácido (3R,4R)-4-(2-naftalen-2-il-vinila)-pirrolidina-1,3-dicarboxílico (mistura de isômeros E/Z) e 4,64 g (23,9 mmols) de diazodicarboxilato de potássio. HPLC (método D): Tr = 4,297 min, MS (método F): M+Na = 406,1, M+H-Boc = 284,1.

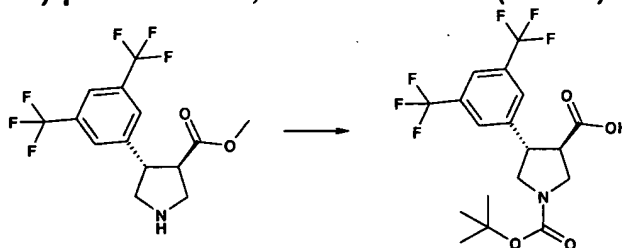
20 Etapa 3

Éster 1-terc-butílico do ácido (3R,4R)-4-(2-Naftalen-2-il-etila)-pirrolidina-1,3-dicarboxílico



Éster 1-terc-butílico do ácido (3R,4R)-4-(2-Naftalen-2-il-etila)-pirrolidina-1,3-dicarboxílico é preparado de maneira análoga ao (éster 1-terc-butílico do ácido 3R,4R)-4-fenetil-pirrolidina-1,3-dicarboxílico partindo de 335 mg (0,87 mmol) de éster 3-metílico do éster 1-terc-butílico do ácido (3R,4R)-4-(2-naftalen-2-il-etila)-pirrolidina-1,3-dicarboxílico. HPLC (método D): Tr = 3,844 min, MS (método F): M+H-Boc = 270,0, M-H = 368,2.

Éster 1-terc-butílico do ácido (3R*,4S*)-4-(3,5-Bis-trifluormetil-fenila)-pirrolidina-1,3-dicarboxílico (BB 19)

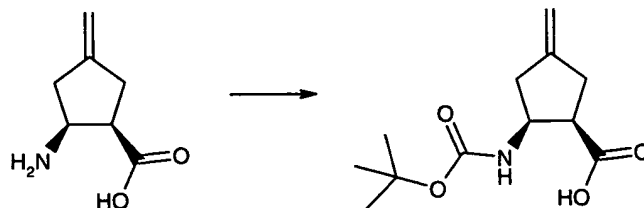


A uma solução de 0,333 g (0,976 mmol) de éster metílico do ácido (3R*,4S*)-4-(3,5-Bis-trifluormetil-fenila)-pirrolidina-3-carboxílico em 3 ml de THF são adicionados 1,5 ml de água e 0,4 ml de NaOH 10%, seguido de 0,224 g (1,025 mmol) de BOC₂O. Depois de 3 horas à temperatura ambiente a mistura reacional é recuperada em água, extraída com EtOAc, secada em Na₂SO₄, e concentrada. O resíduo resultante é purificado por HPLC de fase reversa preparatória para dar o éster 1-terc-butílico do ácido (3R*,4S*)-4-(3,5-Bis-trifluormetil-fenila)-pirrolidina-1,3-dicarboxílico. HPLC (método D): Tr = 5,62 min; MS (método F): M-H = 426.

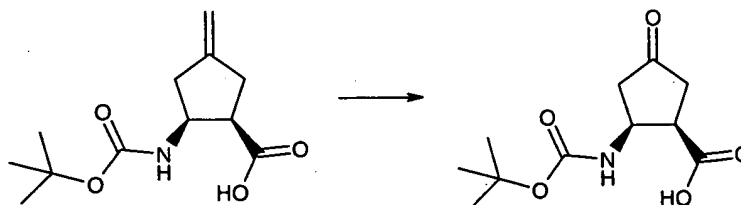
Ácido (1R,2S,4R)-2-terc-Butoxicarbonilamino-4-(7-metóxi-2-fenil-quinolin-4-ilóxi)-ciclopentanocarboxílico (BB 20)

Etapa 1

Ácido (1R,2S)-2-terc-Butoxicarbonilamino-4-metileno-ciclo-

pentanocarboxílico

A uma solução de 0,79 g (5,60 mmols) de ácido (1R,2S)-2-amino-4-metileno-ciclopentanocarboxílico (Para preparação vide J. Mitterdorf et al., *Synthesis* **2003**, 136) e 1,95 ml (14,0 mmols) de trietilamina em 20 ml de dioxanp/H₂O (3:1 v/v) são adicionados 1,22 g (5,60 mmols) Boc₂O. A mistura reacional é agitada por uma noite e evaporada até a secura para dar o ácido (1R,2S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-metileno-ciclopentanocarboxílico bruto como um óleo amarelo pálido, que é usado sem purificação posterior. LC-MS (método C): Tr = 2,88 min, M+Na = 264,2, M-H = 240,1.

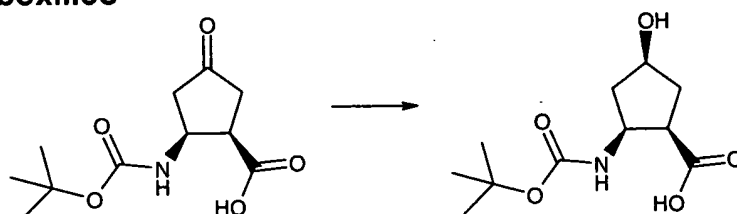
10 Etapa 2**Ácido (1R,2S)-2-terc-Butoxicarbonilamino-4-oxo-ciclopentanocarboxílico**

Ozônio é borbulhado através de uma solução de 1,32 g (5,5 mmols) de ácido (1R,2S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-metileno-ciclopentanocarboxílico em 50 ml de MeOH a -78°C até a cor azul persistir. Argônio é então borbulhado através da solução até ela ficar incolor. 2,01 ml de (27,4 mmols) dimetila sulfeto são lentamente adicionados a -78°C e a reação é agitada a essa temperatura por 1 hora e em seguida deixada esquentar até a temperatura ambiente por uma noite. A reação é evaporada até a secura e o resíduo é recuperado com EtOAc e NaOH 1N. As fases são separadas e a fase aquosa é acidificada até pH3 com HCl 1 N. Ela é extraída duas vezes com EtOAc, e as fases orgânicas combinadas são secadas com Na₂SO₄ e evaporadas até a secura para dar o ácido (1R,2S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-oxo-ciclopentanocarboxílico como uma espuma branca, que é usado

sem purificação posterior. LC-MS (método C): Tr = 0,992 min, M+Na = 266,1, M-H = 242,2.

Etapa 3

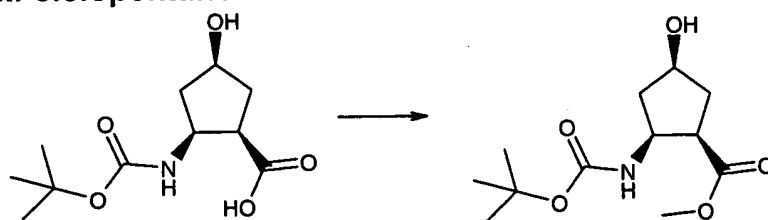
5 **Ácido (1R,2S,4S)-2-terc-Butoxicarbonilamino-4-hidróxi-ciclopentanocarboxílico**



A uma solução de 1,34 g (5,51 mmols) de ácido (1R,2S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-oxo-ciclopentanocarboxílico em 30 ml de MeOH são lentamente adicionados 326 mg (8,26 mmols) de borohidreto de sódio aos poucos e a mistura reacional é agitada por uma noite. EtOAc e HCl 1 N são
10 adicionados e as fases são separadas. A fase orgânica é lavada com salmoura, secada com Na₂SO₄ e evaporada até a secura para dar o ácido (1R,2S,4S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-hidróxi-ciclopentanocarboxílico como uma espuma branca, que é usado sem purificação posterior. LC-MS (método C): Tr = 1,092 min, M+Na = 268,1, M-H = 244,1.

15 **Etapa 4**

Éster metílico do ácido (1R,2S,4S)-2-terc-Butoxicarbonilamino-4-hidróxi-ciclopentanocarboxílico

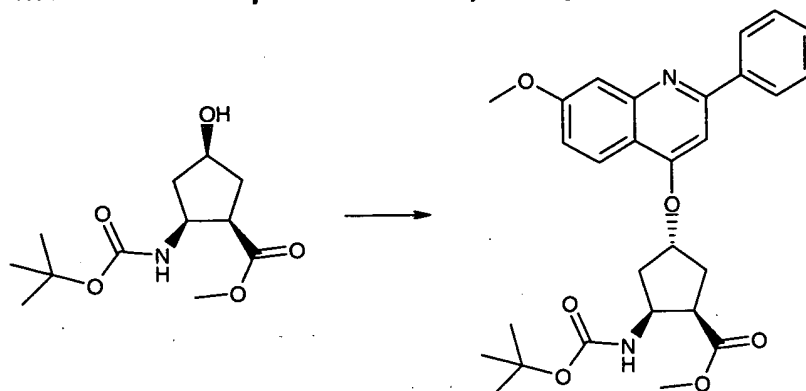


A uma solução de 200 mg (0,815 mmol) de ácido (1R,2S,4S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-hidróxi-ciclopentanocarboxílico em 1,6 ml de
20 MeOH e 1,6 ml de benzeno são adicionados em gotas 0,82 ml de (1,6 mmol) de (trimetilsilila)diazometano (2M em hexano) e a reação é agitada por 1 hora à temperatura ambiente. A mistura reacional é evaporada até a secura para dar o éster metílico do ácido (1R,2S,4S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-hidróxi-ciclopentanocarboxílico como um sólido branco, que é usado sem

purificação posterior. LC-MS (método C): Tr = 2,468 min, M+Na = 282,0.

Etapa 5

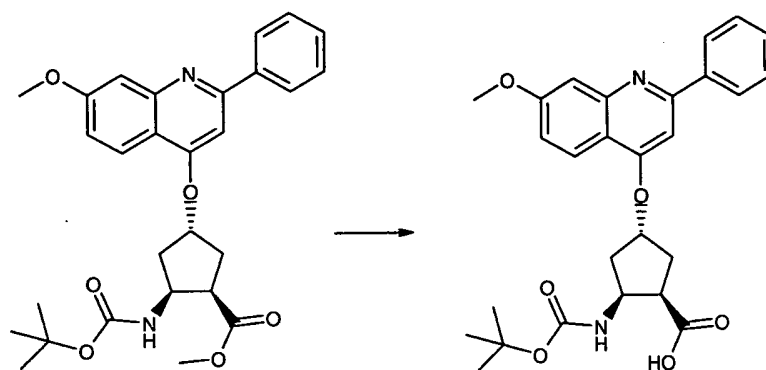
Éster metílico do ácido (1R,2S,4R)-2-terc-Butoxicarbonilamino-4-(7-metóxi-2-fenil-quinolin-4-ilóxi)-ciclopentanocarboxílico



5 A uma solução de 816 mg (3,15 mmols) de éster metílico do ácido (1R,2S,4S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-hidróxi-ciclopentanocarboxílico, 1,19 g (4,72 mmols) de 7-metóxi-2-fenil-quinolin-4-ol (para preparação vide: N. Goudreau et al., *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6185) e 2,12 g (7,87 mmols) trifenilfosfina em 60 ml de THF anidro são adicionados em gotas 1,62 ml de
10 (7,87 mmols) azodicarboxilato de diisopropila a 0°C. A mistura reacional é deixada chegar à temperatura ambiente lentamente e em seguida é agitada por 72 horas. EtOAc e NaHCO₃ aquoso saturado são adicionados e as fases são separadas. A camada orgânica é lavada com H₂O, secada com Na₂SO₄ e evaporada até a secura. O resíduo é cromatografado por HPLC de fase
15 reversa preparatória (CH₃CN, H₂O, HCO₂H) para dar o éster metílico do ácido (1R,2S,4R)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-(7-metóxi-2-fenil-quinolin-4-ilóxi)-ciclopentanocarboxílico como um sólido branco. HPLC (método D): Tr = 3,023 min, MS (método F): M+H = 493,1, M-H = 491,1.

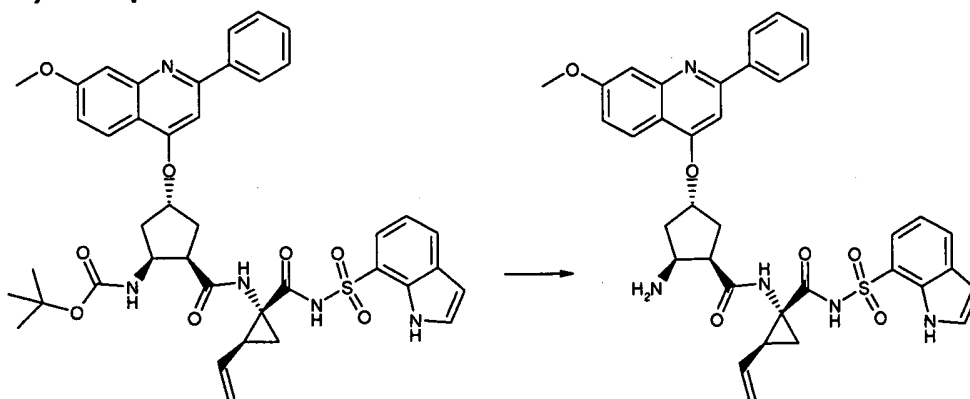
Etapa 6

20 **Ácido (1R,2S,4R)-2-terc-Butoxicarbonilamino-4-(7-metóxi-2-fenil-quinolin-4-ilóxi)-ciclopentanocarboxílico**



41 mg (0,974 mmol) de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ são adicionados a uma solução de 400 mg (0,812 mmol) de éster metílico do ácido (1R,2S,4R)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-(7-metóxi-2-fenil-quinolin-4-ilóxi)-ciclopentanocarboxílico em 30 ml de THF/MeOH/ H_2O (3:1:1 v/v/v) a 0°C . A mistura reacional é deixada atingir a temperatura ambiente lentamente e a agitação continua por uma noite. HCl 1 N e EtOAc são adicionados e as fases são separadas. A camada orgânica é lavada com H_2O , secada com Na_2SO_4 e evaporada até a secura. O resíduo é cromatografado por HPLC de fase reversa preparatória (CH_3CN , H_2O , HCO_2H) para dar o ácido (1R,2S,4R)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-(7-metóxi-2-fenil-quinolin-4-ilóxi)-ciclopentanocarboxílico como um sólido branco. HPLC (método D): Tr = 1,245 min, MS (método F): M+H = 479,2, M-H = 477,0.

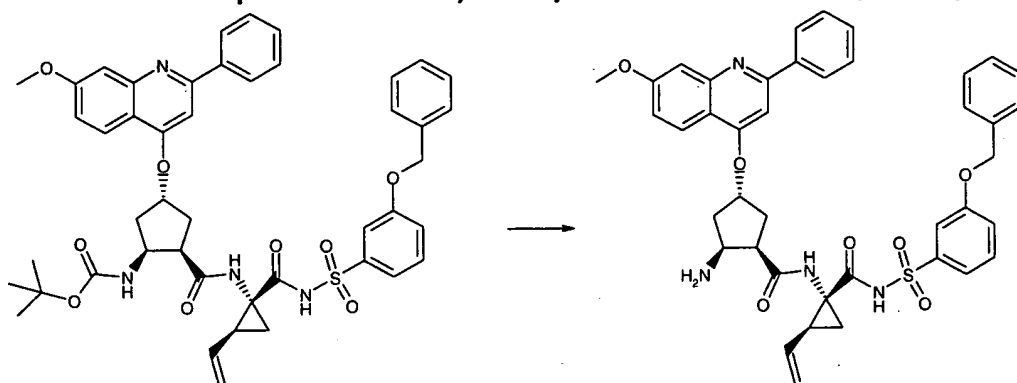
[(1R,2S)-1-(1H-indol-7-sulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropil]-amida do ácido (1R,2S,4R)-2-Amino-4-(7-metóxi-2-fenil-quinolin-4-ilóxi)-ciclopentanocarboxílico (BB 21)



A uma solução de 56 mg (0,073 mmol) de éster terc-butilico do ácido [(1S,2R,4R)-2-[(1R,2S)-1-(1H-Indol-7-sulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropilcarbamoil]-4-(7-metóxi-2-fenil-quinolin-4-ilóxi)-ciclopentil]-carbâmico

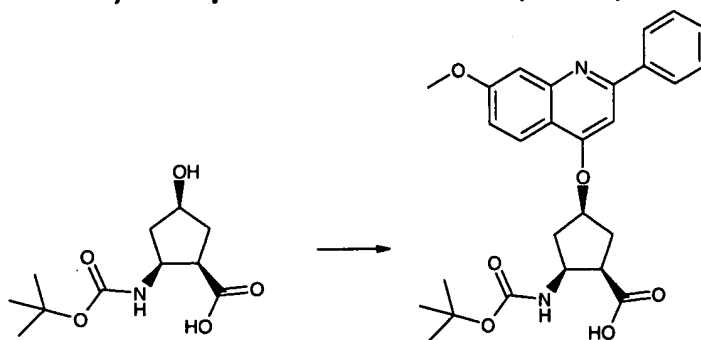
(vide Exemplo 38) em 0,5 ml de dioxano são adicionados à temperatura ambiente 3 ml de HCl (4N em dioxano). Depois de 2 horas à temperatura ambiente o solvente é removido a vácuo e o resíduo é usado sem purificação posterior. HPLC (método D) Tr = 5,23 min; MS (método F): 666 [M+H].

5 **Cloridrato de [(1R,2S)-1-(3-benzilóxi-benzenossulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropil]-amida do ácido (1R,2S,4R)-2-Amino-4-(7-metóxi-2-fenil-quinolin-4-ilóxi)-ciclopentanocarboxílico (BB 22)**



Uma mistura de 42 mg (0,050 mmol) éster terc-butílico do ácido [(1S,2R,4R)-2-[(1R,2S)-1-(3-benzilóxi-benzenossulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropilcarbamoyl]-4-(7-metóxi-2-fenil-quinolin-4-ilóxi)-ciclopentil]-carbâmico (vide Exemplo 37) em 2 ml de HCl (4M em dioxano) e 4 ml de dioxano é agitada por 2 horas à temperatura ambiente. Evaporação até a secura dá o cloridrato de [(1R,2S)-1-(3-benzilóxi-benzenossulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropil]-amida do ácido (1R,2S,4R)-2-amino-4-(7-metóxi-2-fenil-quinolin-4-ilóxi)-ciclopentanocarboxílico como um sólido esbranquiçado. LC-MS (método C): Tr = 2,734 min, M-H = 730,9.

Ácido (1R,2S,4S)-2-terc-Butoxicarbonilamino-4-(7-metóxi-2-fenil-quinolin-4-ilóxi)-ciclopentanocarboxílico (BB 23)



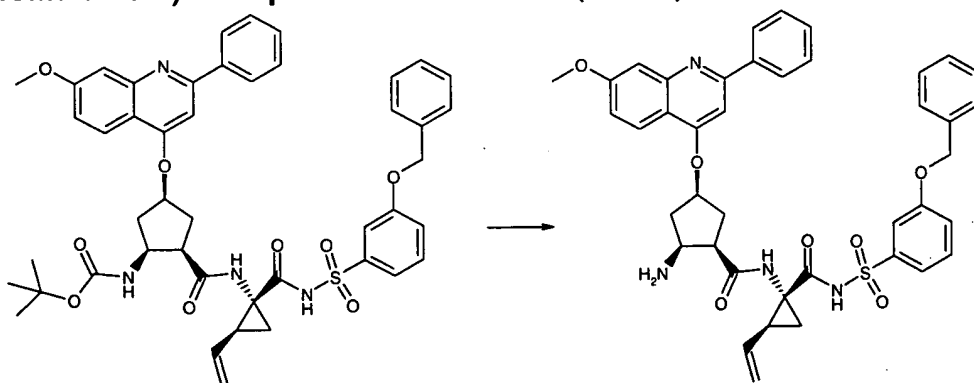
A uma solução de 182 mg (0,74 mmol) de ácido (1R,2S,4S)-2-

terc-Butoxicarbonilamino-4-hidróxi-ciclopentanocarboxílico em 4 ml de DM-SO são adicionados 229 mg (2,0 mmols) de terc-butilato de potássio e a mistura é agitada por 90 minutos à temperatura ambiente. 200 mg (0,74 mmol) de 4-Cloro-7-metóxi-2-fenil-quinolina (Para preparação vide WO2003/99316)

5 são adicionados em três porções durante 45 minutos e a agitação continua à temperatura ambiente por uma noite. A reação é diluída com água, extraída com EtOAc, secada com Na₂SO₄, filtrada e o solvente é removido a vácuo. O resíduo é purificado por FC sobre SiO₂ (eluente DCM -> DCM/MeOH 19:1 -> 1:1) para dar o composto do título. HPLC (método D) Tr = 5,19 min; MS

10 (método F): 479 [M+H].

[(1R,2S)-1-(3-benzilóxi-benzenossulfonil-aminocarbonila)-2-vinil-ciclopropil]-amida do ácido (1R,2S,4S)-2-Amino-4-(7-metóxi-2-fenil-quinolin-4-ilóxi)-ciclopentanocarboxílico (BB 24)



A uma solução de 19 mg (0,023 mmol) de éster terc-butílico do

15 ácido [(1S,2R,4S)-2-[(1R,2S)-1-(3-Benzilóxi-benzenossulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropilcarbamoil]-4-(7-metóxi-2-fenil-quinolin-4-ilóxi)-ciclopentil]-carbâmico em 0,5 ml de dioxano são adicionados à temperatura ambiente 3 ml de HCl (4N em dioxano). Depois de 2 horas à temperatura ambiente o solvente é removido a vácuo e o resíduo é usado sem purificação posterior.

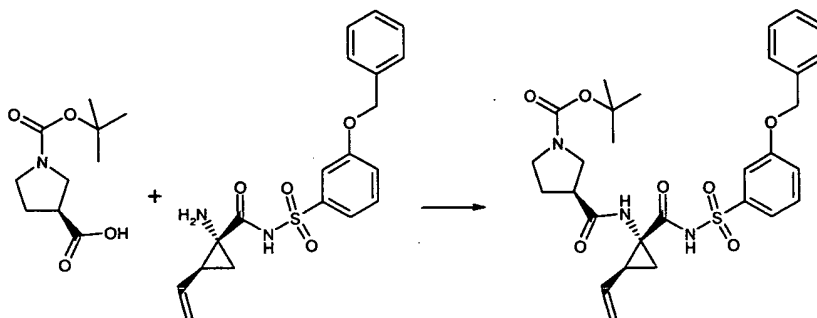
20 HPLC (método D) Tr = 5,45 min; MS (método F): 733 [M+H].

[(1R,2S)-1-(3-benzilóxi-benzenossulfonilamino-carbonila)-2-vinil-ciclopropil]-amida do ácido (S)-Pirrolidina-3-carboxílico (BB 25)

Etapa 1

Éster terc-butílico do ácido (S)-3-[(1R,2S)-1-(3-Benzilóxi-benzenossulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropil-carbamoil]-pirrolidina-

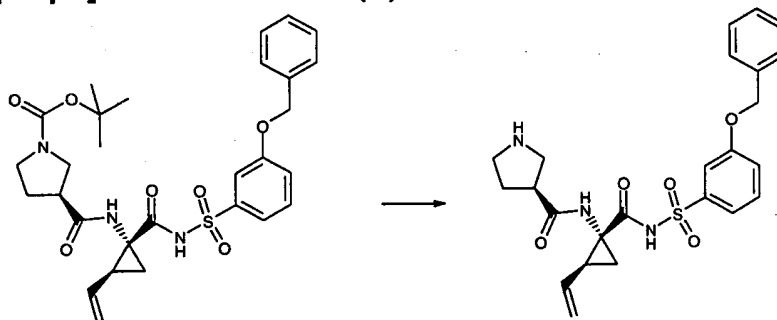
25

1-carboxílico

A uma solução de 350 mg (1,63 mmol) de éster 1-terc-butílico do ácido (S)-Pirrolidina-1,3-dicarboxílico, 665 mg (1,63 mmol) de N-((1R,2S)-1-Amino-2-vinil-ciclopropanocarbonila)-3-benzilóxi-benzenossulfonamida e 0,85 ml de (4,9 mmols) de DIPEA em DMF (40 mL) são adicionados 627 mg (1,95 mmol) de TBTU e a reação é agitada por uma noite à temperatura ambiente. A reação é diluída com EtOAc e HCl aquoso 0,1 N, extraída com EtOAc, lavada com salmoura, secada com Na₂SO₄, filtrada e o solvente é removido a vácuo. O resíduo é purificado por HPLC de fase reversa preparatória (método H) para dar o composto do título. HPLC (método D) Tr = 5,79 min; MS (método F): 568 [M-H].

Etapa 2

[(1R,2S)-1-(3-benzilóxi-benzenossulfonilamino-carbonila)-2-vinil-ciclopropil]-amida do ácido (S)-Pirrolidina-3-carboxílico

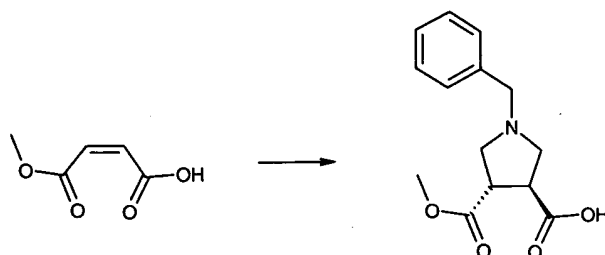


A uma solução de 669 mg (1,2 mmol) de éster terc-butílico do ácido (S)-3-[(1R,2S)-1-(3-Benzilóxi-benzenossulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropil-carbamoi]-pirrolidina-1-carboxílico em 20 ml de dioxano são adicionados à temperatura ambiente 5 ml de HCl (4N em dioxano). Depois de 3 horas à temperatura ambiente o solvente é removido a vácuo e o resíduo é usado sem purificação posterior. HPLC (método D) Tr = 5,14 min; MS (método F): 470 [M+H].

Ácido (3R*,4S*)-4-terc-Butoxicarbonilamino-1-naftalen-1-il-metil-pirrolidina-3-carboxílico (BB 26)

Etapa 1

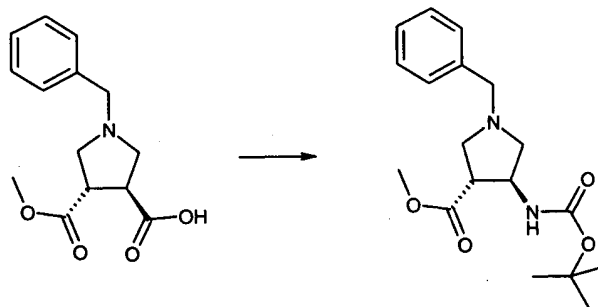
5 Éster monometílico do ácido (3R*,4R*)-1-Benzil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico



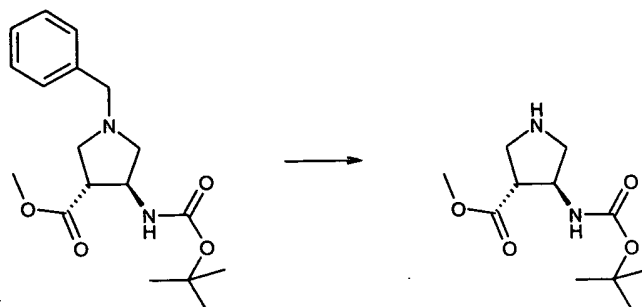
A uma suspensão de 12,0 g (90 mmols) de fumarato de monometila e 26,6 g (107 mmols) de N-(Metoximetila)-N-(trimetilsilila)-benzilamina em DCM (150 mL) é adicionado TFA (150 μ L) e a reação é agitada à temperatura ambiente por uma noite. O solvente é removido a vácuo e o resíduo é usado sem purificação posterior. MS (método F): 264 [M+H].

Etapa 2

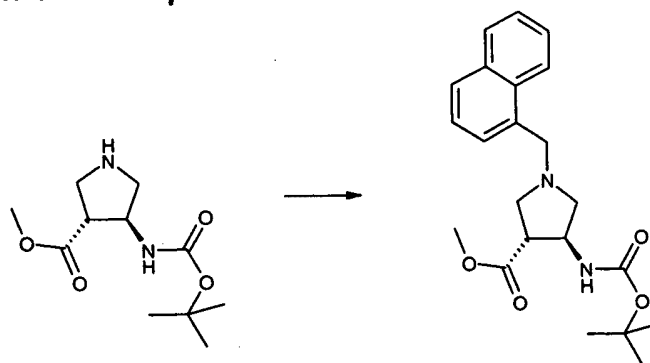
Éster metílico do ácido (3R*,4S*)-1-Benzil-4-terc-butoxicarbonilamino-pirrolidina-3-carboxílico



A uma solução de 27 g (89 mmols) de éster monometílico do ácido (3R*,4R*)-1-Benzil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico e 12,4 ml de (89 mmols) de NEt_3 em tolueno (150 mL) são adicionados 19,3 ml (89 mmols) de DPPA em 10 minutos. A reação é aquecida lentamente até 90°C, e depois de cessado o desprendimento de gás (~15 min) 30 ml (390 mmols) de terc-butanol são adicionados e a reação é agitada a 90°C por 6 horas. Depois de esfriar para a temperatura ambiente o solvente é removido a vácuo e o resíduo é purificado por FC (sílica gel, eluente: hexano/EtOAc 4:1) para dar o composto do título. MS (método F): 335 [M+H].

Etapas 3**Éster metílico do ácido (3R*,4S*)-4-terc-butoxicarbonilamino-pirrolidina-3-carboxílico**

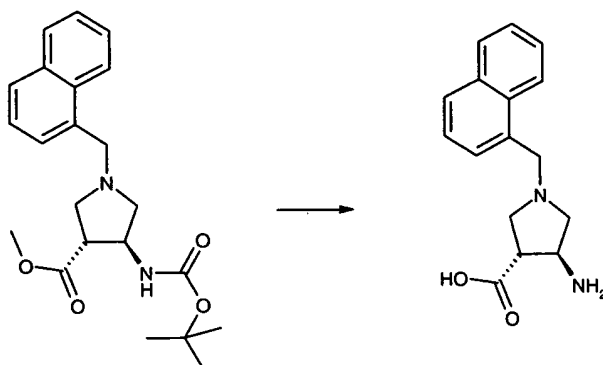
Uma suspensão de 2 g (5,6 mmols) de éster metílico do ácido (3R*,4S*)-1-Benzil-4-terc-butoxicarbonilamino-pirrolidina-3-carboxílico e 10% de Pd sobre carvão (250 mg) em MeOH (50 mL) é agitada em uma atmosfera de H₂ por 2 horas à temperatura ambiente. A reação é filtrada, lavada com MeOH e o filtrado é concentrado e secado a vácuo para dar o composto do título, que é usado sem purificação posterior. MS (método F): 245 [M+H].

10 Etapas 4**Éster metílico do ácido (3R*,4S*)-4-terc-Butoxicarbonilamino-1-naftalen-1-ilmetil-pirrolidina-3-carboxílico**

A uma solução de 1,37 g (5,6 mmols) de éster metílico do ácido (3R*,4S*)-4-terc-Butoxicarbonilamino-pirrolidina-3-carboxílico e 2,1 ml de (14 mmols) 1-Clorometil-naftaleno em DCM (25 mL) são adicionados 1,2 ml de (16,8 mmols) de piridina e a mistura é agitada à temperatura ambiente por uma noite. O solvente é removido a vácuo e o resíduo é purificado por FC (sílica gel, eluente: hexano/EtOAc 9:1) para dar o composto do título. HPLC (método G) Tr = 3,94 min; MS (método F): 385 [M+H].

20 Etapas 5

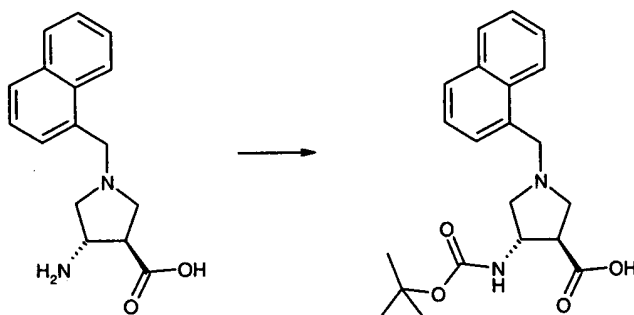
Ácido (3R*,4S*)-4-Amino-1-naftalen-1-ilmetil-pirrolidina-3-carboxílico



Uma solução de 950 mg (2,5 mmols) de éster metílico do ácido (3R*,4S*)-4-terc-Butoxicarbonilamino-1-naftalen-1-ilmetil-pirrolidina-3-carboxílico em HCl aquoso a 37% (20 mL) é agitada por 1 hora à temperatura ambiente e por 2 horas a 80°C. Depois de esfriar para a temperatura ambiente o solvente é removido a vácuo e o resíduo é usado sem purificação posterior. MS (método F): 271 [M+H].

Etapa 6

Ácido (3R*,4S*)-4-terc-Butoxicarbonilamino-1-naftalen-1-ilmetil-pirrolidina-3-carboxílico

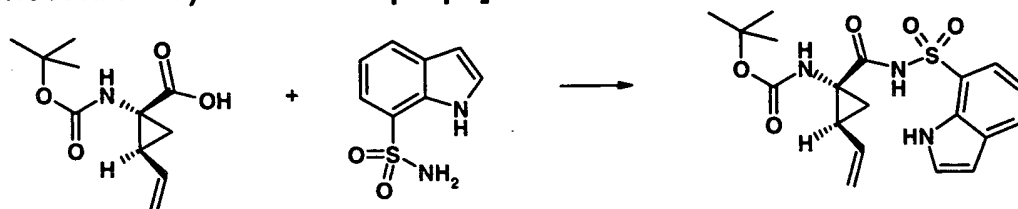


Uma solução de 990 mg (2,5 mmols) de ácido (3R*,4S*)-4-Amino-1-naftalen-1-ilmetil-pirrolidina-3-carboxílico, 596 mg (2,7 mmols) de (BOC)₂O e 1,04 ml (7,4 mmols) de NEt₃ em dioxano/H₂O (5 mL, 3:1) é agitada por uma noite à temperatura ambiente. A reação é acidificada com HCl 0,1 N, extraída com EtOAc, secada com Na₂SO₄, filtrada e o solvente é removido a vácuo. O resíduo é usado sem purificação posterior. MS (método F): 371 [M+H].

Éster terc-butílico do ácido [(1R,2S)-1-(1H-Indol-7-sulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropil]-carbâmico (cloridrato) (BB 27)

Etapa 1

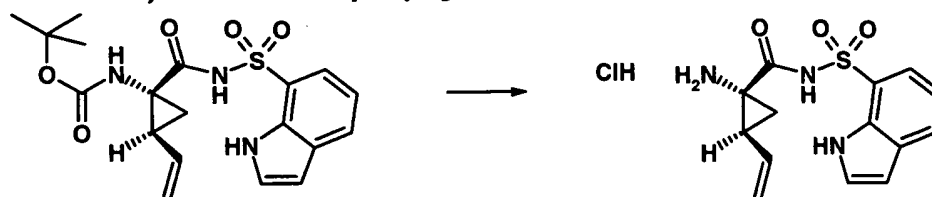
Éster terc-butílico do ácido [(1R,2S)-1-(1H-Indol-7-sulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropil]-carbâmico



Uma mistura de 8,3 g (37 mmols) de ácido (1R,2S)-1-terc-
 5 Butoxicarbonilamino-2-vinil-ciclopropano-carboxílico e 9,0 g (55 mmols) de
 CDI em 200 ml de THF é refluxada por 1 hora, resfriada para a temperatura
 ambiente e 8,6 g (44 mmols) de amida do ácido 1H-Indol-7-sulfônico (prepa-
 rada da maneira descrita na patente US 468300, julho 1987) e 8,3 ml (55
 mmols) de DBU são adicionados. A mistura é agitada à temperatura ambien-
 10 te por uma noite, diluída com EtOAc e lavada três vezes com solução aquo-
 sa de NaHCO₃. As camadas aquosas combinadas são extraídas com EtOAc
 e as camadas orgânicas combinadas são secadas em Na₂SO₄ e concentra-
 das à pressão reduzida. O resíduo é purificado por FC (sílica gel, eluente:
 DCM/MeOH 19:1) para dar o composto do título. TLC (hexano/EtOAc 1:1):
 15 R_f = 0,52; LC-MS (método C): Tr = 3,803, M+H = 404,2.

Etapa 2

Éster terc-butílico do ácido [(1R,2S)-1-(1H-Indol-7-sulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropil]-carbâmico (cloridrato)



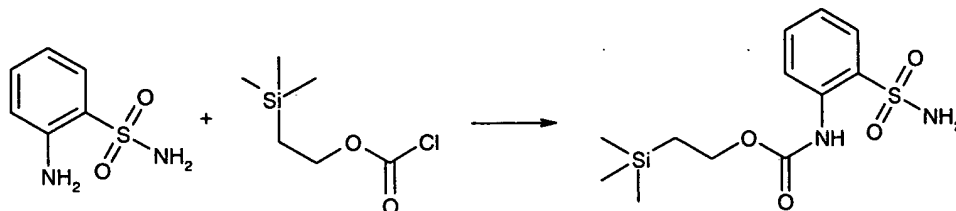
Uma mistura de 8,2 g (20 mmols) de éster terc-butílico do ácido
 20 [(1R,2S)-1-(1H-Indol-7-sulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropil]-carbâmico
 e 38 ml de HCl (4 M em dioxano) em 38 ml de dioxano é agitada à tempera-
 tura ambiente por 1,5 hora. A mistura é concentrada à pressão reduzida e
 co-evaporada com DCM para dar o composto do título. LC-MS (método C):
 Tr = 1,025, M+H = 304,1.

25 **Cloridrato de N-((1R,2S)-1-Amino-2-vinil-ciclopropanocar-**

bonila)-2-metilamino-benzeno sulfonamida (BB 28)

Etapa 1

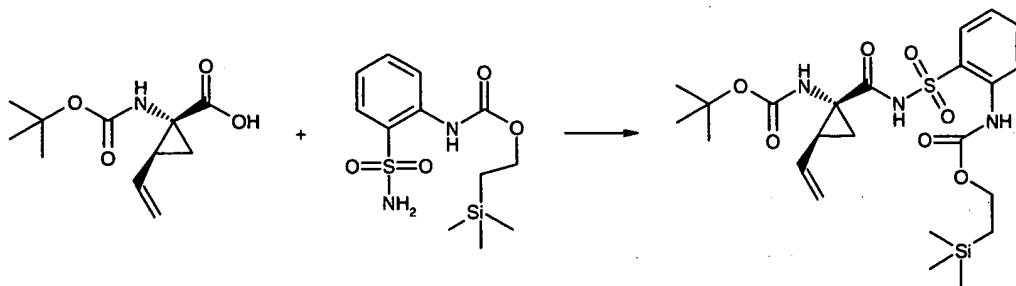
Éster 2-trimetilsilanil-etílico do ácido (2-Sulfamoil-fenila)-carbâmico



- 5 A uma solução de 27,0 g (0,157 mol) de 2-Aminobenzenossulfonamida e 17,0 g (0,160 mol) de Na_2CO_3 em uma mistura de 150 ml de dioxano e 150 ml de H_2O e adicionada uma solução de 28,9 g (0,160 mol) de Teoc-Cl em 50 ml de dioxano a 0°C e a mistura resultante é agitada por 18 horas à temperatura ambiente. 200 ml de HCl 1 N e 300 ml de éter são
- 10 adicionados. A fase orgânica é separada e a fase aquosa é extraída duas vezes com 300 ml de Et_2O cada. As fases orgânicas combinadas são secadas com MgSO_4 e concentradas a vácuo. O resíduo é cromatografado em SiO_2 (eluente hexanos/ EtOAc 6:1 a hexanos/ EtOAc 2:1) para dar o éster trimetilsilanil-etílico do ácido (2-Sulfamoyl-fenila)-carbâmico como um sólido
- 15 branco. LC-MS (método C): $\text{Tr} = 4,13$ min; $\text{M}+\text{Na} = 339,0$, $\text{M}-1 = 315,1$.

Etapa 2

éster 2-trimetilsilanil-etílico do ácido [2-(((1R,2S)-1-terc-Butoxicarbonilamino-2-vinil-ciclopropanocarbonila)-sulfamoil]-fenil-carbâmico



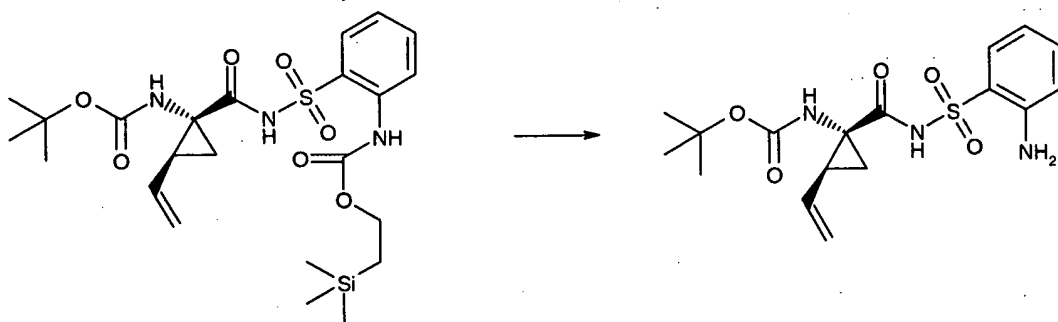
- 20 A uma solução de 8,6 g (37,8 mmols) de ácido (1R,2S)-1-terc-Butoxicarbonilamino-2-vinil-ciclopropanocarboxílico em 120 ml de THF são adicionados 9,69 g (56,8 mmols) CDI e a mistura é agitada a 70°C por 2 horas. A mistura é deixada esfriar para a temperatura ambiente e 12,8 g (40,5

mmols) de éster 2-trimetilsilanil-etílico do ácido (2-Sulfamoil-fenila)-carbâmico e 8,6 ml de (56,8 mmols) DBU são adicionados. A mistura reacional é agitada à temperatura ambiente por 12 horas. 400 ml de EtOAc são adicionados e a mistura é lavada duas vezes com 150 ml de 0,5 N HCl cada. A

5 camada orgânica é secada com MgSO_4 e concentrada a vácuo. O resíduo é cromatografado em SiO_2 (hexanos/EtOAc 6:1 to EtOAc) para dar o éster 2-trimetilsilanil-etílico do ácido [2-(((1R,2S)-1-terc-Butoxicarbonilamino-2-vinil-ciclopropanocarbonila)-sulfamoil]-fenil]-carbâmico como um óleo incolor. LC-MS (método C): Tr = 4,97 min; $M+\text{Na}$ = 548,2, $M-1$ = 524,2.

10 Etapa 3

Éster terc-butílico do ácido [(1R,2S)-1-(2-Amino-benzenossulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropil]-carbâmico



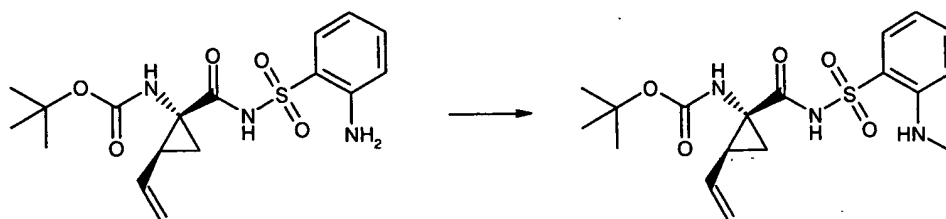
Uma mistura de 10 g (19,0 mmols) de éster 2-trimetilsilanil-etílico do ácido [2-(((1R,2S)-1-terc-Butoxicarbonilamino-2-vinil-ciclopropanocarbonila)-sulfamoil]-fenil]-carbâmico e 8,5 g (57,1 mmols) de fluoreto de tetraetila

15 amônio em 150 ml de acetonitrila é agitada a 90°C por 1,5 horas. A mistura reacional é concentrada a vácuo e o resíduo é cromatografado em SiO_2 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98:2 a 9:1) para dar o éster terc-butílico do ácido [(1R,2S)-1-(2-Amino-benzenossulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropil]-carbâmico como um sólido branco. LC-MS (método C) Tr = 3,75 min; $M+\text{Na}$ = 404,0, $M-1$ = 380,0.

20

Etapa 4

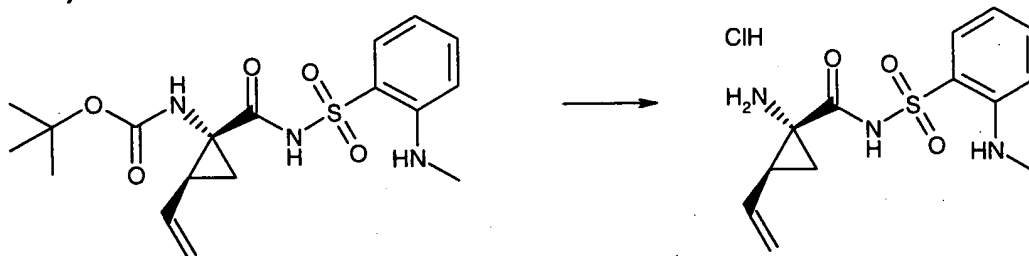
Éster terc-butílico do ácido [(1R,2S)-1-(2-Metilamino-benzenossulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropil]-carbâmico



- 178 ml de (2,83 mmols) iodeto de metila são adicionados a uma mistura de 1,08 g (2,83 mmols) de éster terc-butílico do ácido [(1R,2S)-1-(2-Amino-benzenossulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropil]-carbâmico e 435 mg de K_2CO_3 (3,11 mmols) em 30 ml de DMF. Depois de agitar por 1 hora, a
- 5 mistura reacional é concentrada a vácuo e o resíduo é cromatografado por HPLC de fase reversa preparatória (CH_3CN , H_2O , HCO_2H) para dar o éster terc-butílico do ácido [(1R,2S)-1-(2-Metilamino-benzenossulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropil]-carbâmico como um sólido branco. LC-MS (método C) Tr = 4,025; M+H = 396,0.

10 Etapa 5

Cloridrato de N-((1R,2S)-1-Amino-2-vinil-ciclopropanocarbonila)-2-metilamino-benzeno sulfonamida



- Uma mistura de 558 mg (1,41 mmol) de éster terc-butílico do ácido [(1R,2S)-1-(2-Metilamino-benzenossulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropil]-carbâmico em 3,5 ml de HCl (4M em dioxano) e 3,5 ml de dioxano é
- 15 agitada à temperatura ambiente por 2 horas. Evaporação do solvente dá o cloridrato de N-((1R,2S)-1-Amino-2-vinil-ciclopropanocarbonila)-2-metilamino-benzeno sulfonamida como um sólido amarelado. HPLC (método E) Tr = 0,952 min; LC-MS (método C) Tr = 0,870; M+H = 296,0.

20 **N-((1R,2S)-1-Amino-2-vinil-ciclopropanocarbonila)-3-benzilóxi-benzenossulfonamida (BB 29)**

Etapa 1

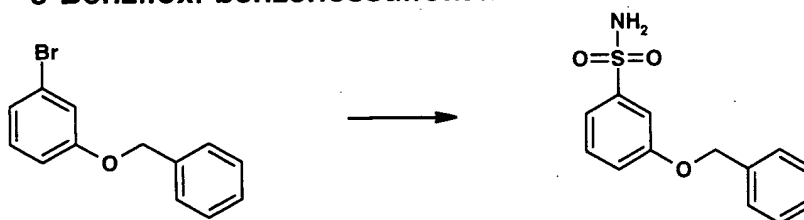
1-Benzilóxi-3-bromo-benzeno



3-Bromofenol (19 g) e brometo de benzila (15,7 ml) em acetona (200ml) são tratados com carbonato de potássio (60,1 g) e a mistura reacional é agitada à temperatura ambiente por 72 horas. A reação é filtrada e a torta de filtrado é lavada com acetona. O filtrado é concentrado e purificado por cromatografia sobre SiO₂ gel (eluente hexanos/acetato de etila 96:4) para dar o 1-benzilóxi-3-bromo benzeno como um sólido branco.

Etapa 2

3-Benzilóxi-benzenossulfonamida

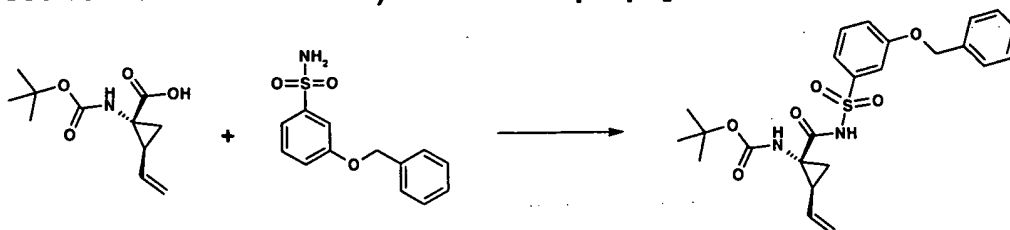


Uma solução de 1-benzilóxi-3-bromobenzeno (28,3 g) em Et₂O (375 ml) foi resfriada para -70°C e tratada com TMEDA (19,2 ml) e *n*-BuLi em hexano (1,6 M, 79 ml). A solução é agitada a -70°C por 1 hora e transferida para uma solução resfriada (-70°C) de SO₂ (54,4 g) em Et₂O (375 ml). A mistura é mantida a -70°C por 15 minutos, e em seguida deixada esquentar até a temperatura ambiente durante 1 hora. O solvente é evaporado e o resíduo é suspenso em fosfato de sódio aquoso (1M, 750 ml, pH 6). EtOAc (500 ml) são adicionados e a solução é resfriada para 0°C. *N*-Clorosuccinimida (43,5 g) é lentamente adicionada e o pH é reajustado em pH 6 pela adição de Na₃PO₄. A mistura reacional é agitada vigorosamente por 1 hora. As fases são separadas e a fase aquosa é extraída duas vezes com EtOAc. As fases orgânicas combinadas são lavadas com H₂O e salmoura, secadas e concentradas para dar um óleo amarelado. O resíduo é dissolvido em dioxano (400 ml) e NH₃ em H₂O (28%, 200 ml) é adicionado. A mistura reacional é agitada por 12 horas e em seguida concentrada até a secura. O resíduo é cromatografado sobre SiO₂ gel (eluente hexanos/EtOAc 4:1 a 3:7)

para dar 19,5 g de 3-benzilóxi-benzenossulfonamida como um pó branco.
MS (método F): M-H = 262.

Etapa 3

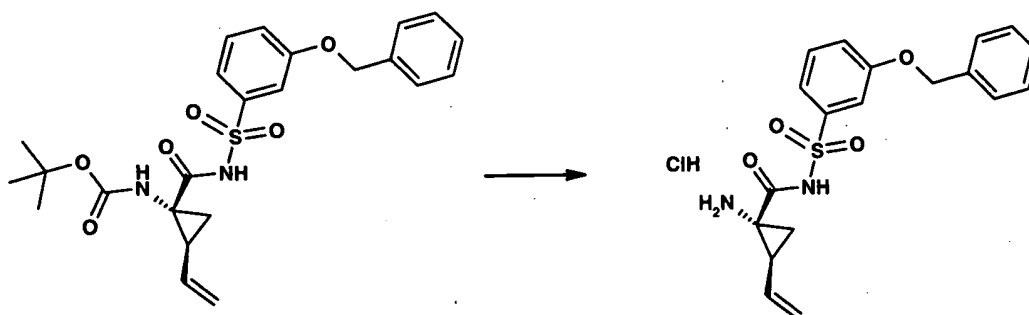
5 Éster terc-butílico do ácido [(1R,2S)-1-(3-Benzilóxi-benzenossulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropil]-carbâmico



Uma solução de ácido (1R,2S)-1-*terc*-Butoxicarbonilamino-2-vinil-ciclopropanocarboxílico (700 mg) em THF (10 ml) é tratada com carbonila diimidazol (789 mg) e a mistura reacional é agitada a 65°C por 30 minutos. A mistura é deixada esfriar para a temperatura ambiente e 3-benzilóxi-benzenossulfonamida (1,05 g) e DBU (0,697 ml) é adicionada. A solução é agitada à temperatura ambiente por 12 horas. A mistura reacional é recuperada em EtOAc, lavada com HCl 0,1 M (aq.), NaHCO₃ aquoso e salmoura, secada com Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo é cromatografado em SiO₂ gel (eluente hexanos/EtOAc 7:3 a EtOAc, em seguida EtOAc/MeOH 9:1) para dar o éster terc-butílico do ácido [(1R,2S)-1-(3-Benzilóxi-benzenossulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropil]-carbâmico. MS (método F): M+H = 473.

Etapa 4

N-((1R,2S)-1-Amino-2-vinil-ciclopropanocarboxila)-3-benzilóxi-benzenossulfonamida

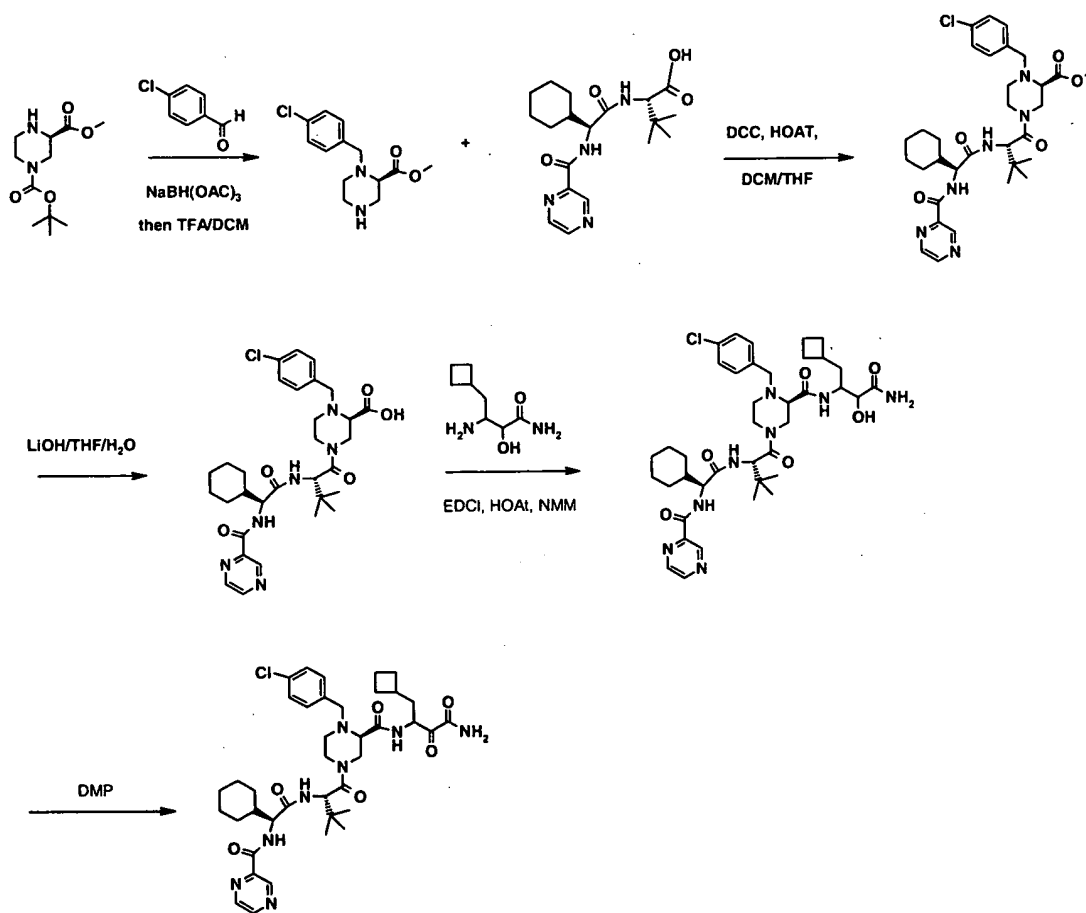


20 Uma solução de éster terc-butílico do ácido [(1R,2S)-1-(3-Benzilóxi-benzenossulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropil]-carbâmico (850 mg) em dioxano (5 ml) é tratada com HCl em dioxano (4M, 10 ml) e é agitada à

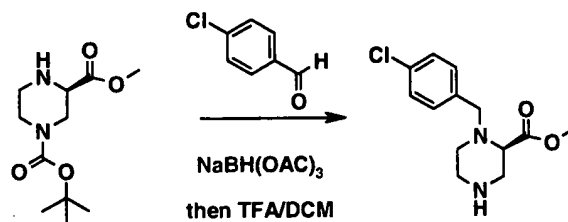
temperatura ambiente por 4 horas. A mistura reacional é evaporada para dar o cloridrato de *N*-((1*R*, 2*S*)-1-amino-2-vinil-ciclopropanocarbonila)-3-benzilóxi-benzenossulfonamida. MS (método F): $M+H = 373$.

Exemplo 49:

- 5 ((*S*)-{(*S*)-1-[(*R*)-3-(2-carbamoil-1-ciclobutilmetil-2-oxo-etilcarbamoila)-4-(4-cloro-benzila)-piperazina-1-carbonil]-2,2-dimetil-propilcarbamoil}-ciclohexil-metila)-amida do ácido Pirazina-2-carboxílico



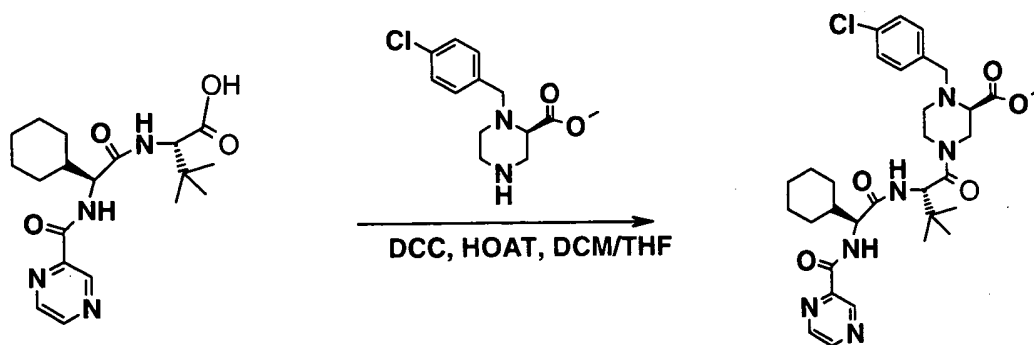
Etapa A: Éster metílico do ácido (*R*)-1-(4-Cloro-benzila)-piperazina-2-carboxílico



- 10 Éster metílico do ácido *R*-4*N*-Boc-piperazina 2-carboxílico (679,4 mg, 2,78 mmols) e 4-clorobenzaldeído (390,94 mg, 2,78 mmols) são mistu-

rados em diclorometano (10ml) por 30 minutos. Triacetoxiborohidreto de sódio (800 mg, 3,77 mmols) é adicionado. A mistura é agitada à temperatura ambiente por 16 horas. Água é adicionada. A camada aquosa é extraída com diclorometano duas vezes (30mL x2). A solução em diclorometano é tratada com ácido trifluoracético (30ml). Depois de 4 horas o solvente é evaporado e redissolvido em água. A solução aquosa é basificada pela adição de K₂CO₃ (sólido). A solução aquosa é extraída com EtOAc três vezes. A camada orgânica é secada em NaSO₄. O produto é um óleo incolor (748 mg, 100%) depois da remoção do solvente até a secura. Encontrado m/z ES+=269

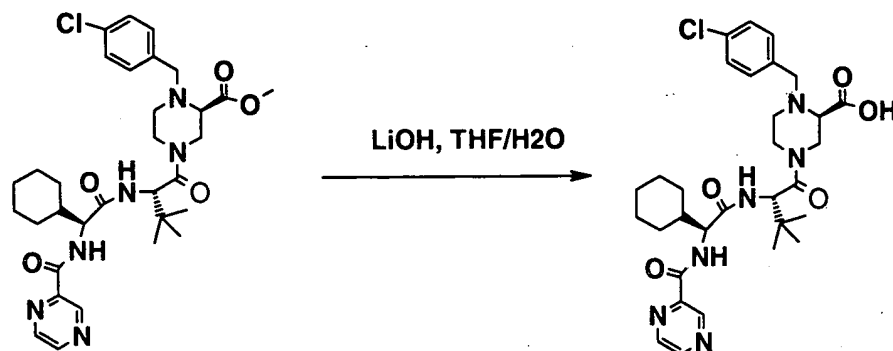
Etapas B: Éster metílico do ácido (R)-1-(4-Cloro-benzila)-4-((S)-2-((S)-2-ciclohexil-2-[(pirazina-2-carbonila)-amino]-acetilamino)-3,3-dimetil-butirila)-piperazina-2-carboxílico



Uma solução em diclorometano (5 ml) de ácido (S)-2-((S)-2-Ciclohexil-2-[(pirazina-2-carbonila)-amino]-acetilamino)-3,3-dimetil-butírico (268 mg, 0,71 mmol) é tratada com 1,3-diciclohexila carbodiimida (160 mg, 0,77 mmol), e 7-aza-1-hidróxi (96,9 mg, 0,71 mmol). Depois de agitar por 30 minutos, a mistura reacional é tratada com uma solução em THF (5 ml) de éster metílico do ácido (R)-1-(4-Cloro-benzila)-piperazina-2-carboxílico (174 mg, 0,65 mmol). A mistura reacional é agitada à temperatura ambiente por 16 horas. O sólido branco é removido por filtração. Os filtrados são concentrados a vácuo para dar um resíduo que é purificado por cromatografia de coluna por flash 2%-100% EtOAc/Hexano. O produto é obtido como um óleo incolor (369 mg). Encontrado m/z ES+=627

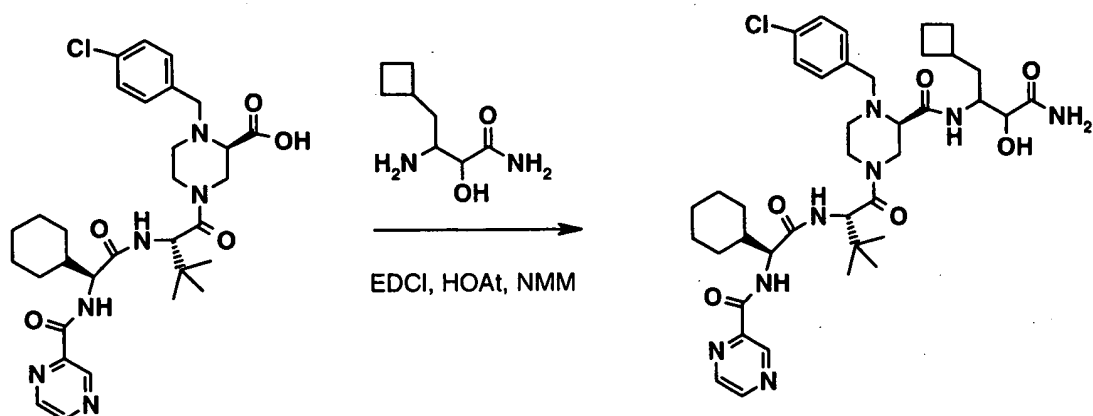
Etapas C: Ácido (R)-1-(4-Cloro-benzila)-4-((S)-2-((S)-2-ciclohe-

xil-2-[(pirazina-2-carbonila)-amino]-acetilamino)-3,3-dimetil-butirila)-piperazina-2-carboxílico



A uma solução do composto éster metílico do ácido (*R*)-1-(4-Cloro-benzila)-4-((*S*)-2-((*S*)-2-ciclohexil-2-[(pirazina-2-carbonila)-amino]-acetilamino)-3,3-dimetil-butyryl)-piperazina-2-carboxílico (369 mg, 0,589 mmol) em THF/H₂O (10 ml/4 ml) é adicionado hidróxido de lítio (53 mg, 1,26 mmol). A mistura é agitada à temperatura ambiente por 16 horas. A solução é acidificada por HCl 1 N. A camada aquosa é extraída por EtOAc, e secada em NaSO₄. O produto é obtido como um sólido branco (390mg) depois da remoção do solvente até a secura. Encontrado m/z ES+=613

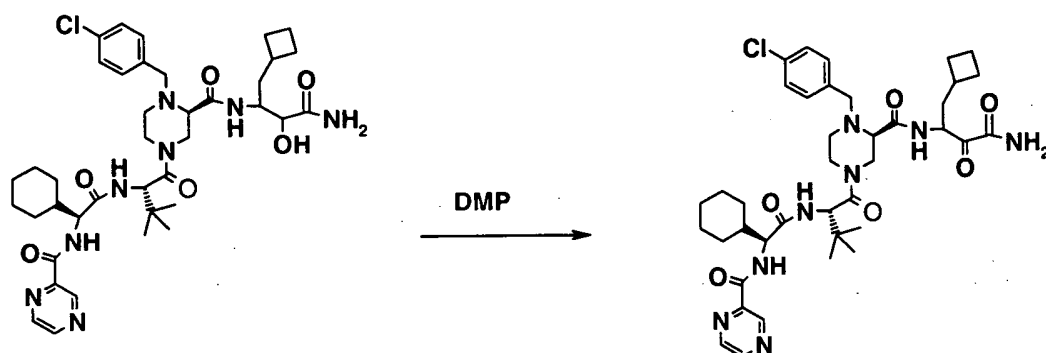
Etapa D: ((*S*)-1-[(*R*)-3-(2-carbamoyl-1-cyclobutylmethyl)-2-hidroxi-etilcarbamoyl]-4-(4-cloro-benzila)-piperazina-1-carbonil]-2,2-dimetil-propilcarbamoyl)-ciclohexil-metila)-amida do ácido Pirazina-2-carboxílico



Ácido (*R*)-1-(4-Cloro-benzila)-4-((*S*)-2-((*S*)-2-ciclohexil-2-[(pirazina-2-carbonila)-amino]-acetilamino)-3,3-dimetil-butyryl)-piperazina-2-carboxílico (62,72 mg, 0,1 mmol), cloridrato de 1-etil-3-(3'-(dimetilamino) propila) carbodiimida (28,65, 0,15 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (20,26 mg, 0,15 mmol)

são misturados em $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ (3 mL/3 mL). N-metila morfolina (0,04 mL, 0,36 mmol) é adicionada. A mistura é agitada por 16 horas. Purificada por Biotage 2%-100% EtOAc/Hexano, e em seguida 2%-10% MeOH/Hexano. O produto é obtido como um óleo incolor 50mg. Encontrado m/z $\text{ES}^+ = 766$

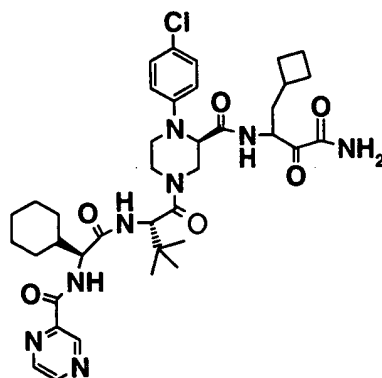
- 5 **Etapa E: ((S)-{((S)-1-[(R)-3-(2-carbamoil-1-ciclobutilmetil-2-oxo-etilcarbamoila)-4-(4-cloro-benzila)-piperazina-1-carbonil]-2,2-dimetil-propilcarbamoil}-ciclohexil-metila)-amida do ácido Pirazina-2-carboxílico**



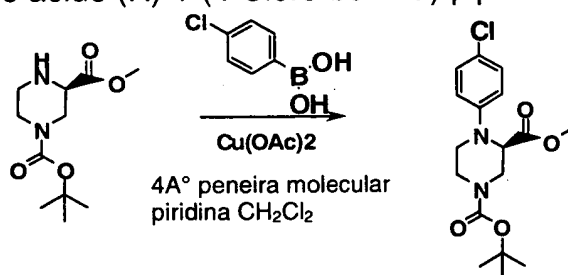
- 10 A uma solução em diclorometano (5 mL) de ((S)-{((S)-1-[(R)-3-(2-carbamoil-1-ciclobutilmetil-2-hidróxi-etilcarbamoila)-4-(4-cloro-benzila)-piperazina-1-carbonil]-2,2-dimetil-propilcarbamoil}-ciclohexil-metila)-amida do ácido pirazina-2-carboxílico (50 mg, 0,065 mmol) é adicionado periodinano de Dess-Martin (49,96 mg, 0,12 mmol). A reação é agitada à temperatura ambiente por 1 hora e resfriada bruscamente com NaSO_3 10% (10 mL) por 20
- 15 minutos. A mistura resultante é extraída com EtOAc. O resíduo resultante é purificado por Biotage 2%-100% EtOAc/Hexano, e em seguida 2%-20% MeOH/EtOAc. O produto é obtido como um sólido branco (25,9 mg). Encontrado m/z $\text{ES}^+ = 764$

Exemplo 50

- 20 **((S)-{((S)-1-[(R)-3-(2-carbamoil-1-ciclobutilmetil-2-oxo-etilcarbamoila)-4-(4-clorofenila)-piperazina-1-carbonil]-2,2-dimetil-propilcarbamoil}-ciclohexil-metila)-amida do ácido pirazina-2-carboxílico**



O composto do título é preparado pelo processo do Exemplo 49 no qual o éster metílico do ácido (R)-1-(4-Clorofenila)-piperazina-2-carboxílico preparado da maneira descrita abaixo (depois de tratamento com ácido trifluoracético e basificação com carbonato de sódio) é usado no lugar
5 do éster metílico do ácido (R)-1-(4-Cloro-benzila)-piperazina-2-carboxílico.



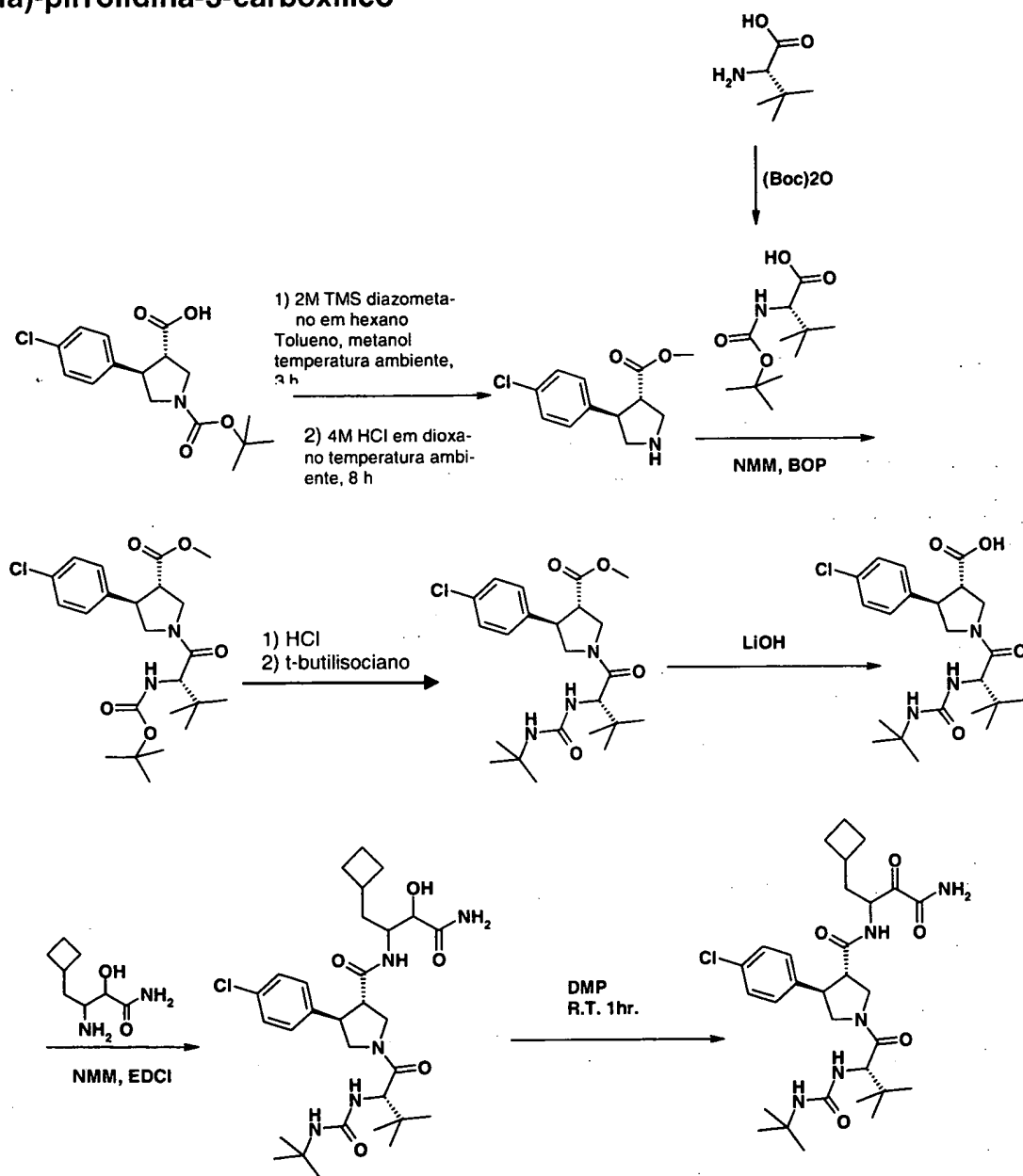
Éster metílico do ácido (R)-1-(4-Clorofenila)-piperazina-2-carboxílico

Éster metílico do ácido R-4N-Boc-piperazina 2-carboxílico (4,0 gms, 16,4 mmols) e ácido 4-clorofenilborônico (5,0 gms, 32,8 mmols) são
10 misturados em diclorometano (50ml) seguido da adição de acetato cúprico (3,0 gms, 16,4 mmols), peneiras moleculares de 4Å (1 gm) e piridina (3,2 8ml, 32,8 mmols). A mistura é agitada à temperatura ambiente por 50 horas. A mistura reacional é concentrada diretamente a vácuo, diluída com acetato de etila, e filtrada através de celite. O filtrado orgânico é concentrado e o re-
15 síduo remanescente é purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com hexano e acetato de etila para dar 860 mg como um sólido branco.

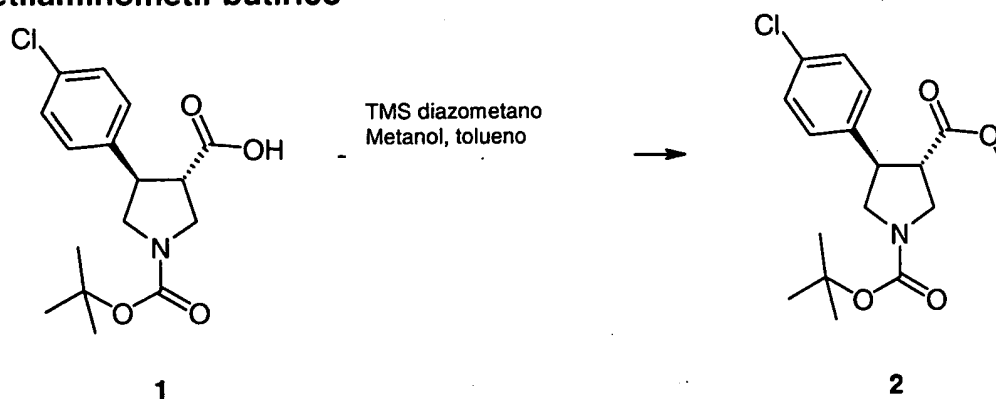
Exemplo 51

(2-carbamoil-1-ciclobutilmetil-2-oxo-etila)-amida do ácido
20 (3S, 4R)-1-[(S)-2-(3-terc-Butil-ureído)-3,3-dimetil-butilil]-4-(4-cloro-feni-

1a)-pirrolidina-3-carboxílico

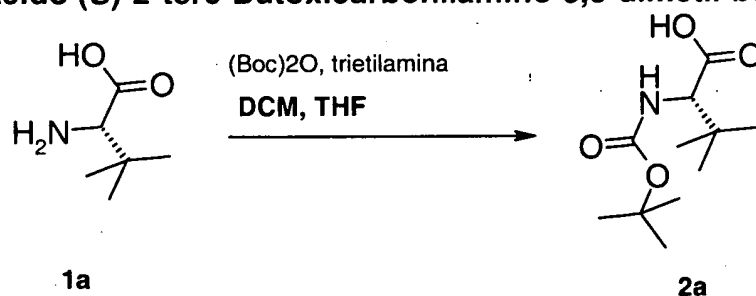


Etapa A: Éster metílico do ácido (2S,3R)-3-(4-Cloro-fenila)-2-metilaminometil-butírico



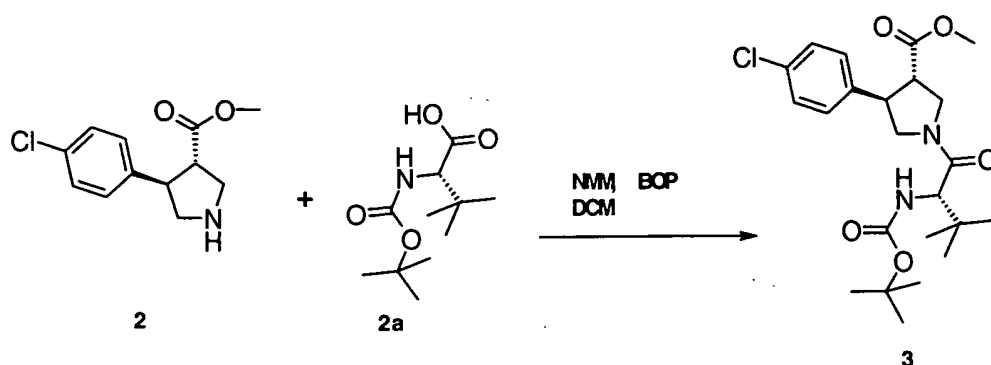
Uma solução 2M de TMS diazometano (370 μ l, 0,75 mmol) é adicionada a uma solução de 1 (200 mg, 0,613 mmol) em 2 ml de tolueno e 1 ml de metanol à temperatura ambiente. Uma solução límpida é observada. A reação é agitada até que a conversão completa do material de partida por LCMS seja confirmada. A reação é concentrada a vácuo para dar o produto desejado como um óleo incolor. Ao produto bruto são adicionados 5 ml de HCl 4M em dioxano são adicionados e a mistura é agitada por 4 horas à temperatura ambiente em um frasco reacional vedado. Conversão completa do material de partida é observada e a reação é concentrada a vácuo para dar o 139 mg do composto 2 desejado como um sólido branco. Encontrado m/z em ES^+ = 240,2

Etapa B: Ácido (*S*)-2-terc-Butoxicarbonilamino-3,3-dimetil-butírico



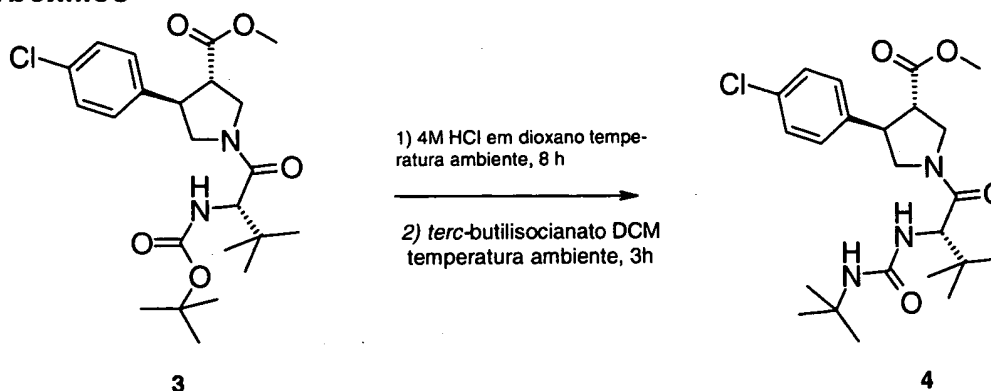
Boc anidrido (1,84 g, 8,38 mmols), trietilamina (1,2 g, 11,43 mmols) são adicionados a uma solução de 1a (1 g, 7,62 mmols) em 20 ml de CH_2Cl_2 anidro à temperatura ambiente. Suspensão do material de partida é observada. Depois de 30 minutos 5 ml de THF anidro são adicionados à mistura reacional e a reação pareceu uma solução transparente. A reação é agitada à temperatura ambiente por uma noite. Conversão completa do material de partida é observada por LCMS. A reação é concentrada a vácuo e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com hexano e acetato de etila para dar o 1,32 g do composto 2a desejado como cristais brancos. encontrado m/z em ES^+ = 232,3, m/z in ES^- = 230,3

Etapa C: Éster metílico do ácido (3*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-terc-Butoxicarbonilamino-3,3-dimetil-butirila)-4-(4-cloro-fenila)-pirrolidina-3-carboxílico



Reagente BOP (210 mg, 0,476 mmol), 2 (131 mg, 0,476 mmol), 2a (100 mg, 0,432 mmol) e N-metila morfolina (143 μ l, 1,30 mmol) são adicionados a 1 ml de CH_2Cl_2 anidro e 1 ml de DMF anidro a 0°C em uma atmosfera de N_2 . Uma solução límpida é obtida depois de 5 minutos de agitação. A reação continua a ser agitada por 4 horas. A mistura reacional é resfriada bruscamente com NaHCO_3 saturado, extraída, secada em sulfato de sódio, filtrada, e concentrada a vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com hexano e acetato de etila para dar 118 mg do composto 3 desejado como um óleo incolor. encontrado m/z em ES+ = 453,0, m/z em ES- = 451,0

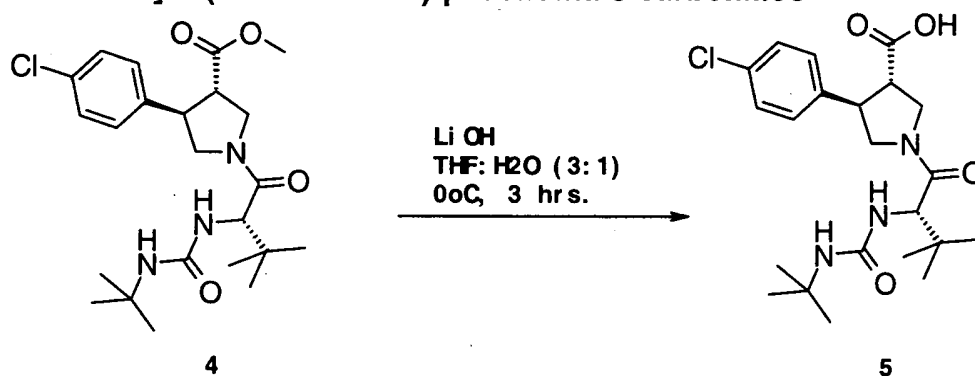
Etapas D: Éster metílico do ácido (3S,4R)-1-[(S)-2-(3-terc-Butil-ureído)-3,3-dimetil-butiril]-4-(4-cloro-fenila)-pirrolidina-3-carboxílico



5 ml de HCl 4M em dioxano são adicionados à solução de 3 (118 mg, 0,261 mmol) em 2 ml de anidro CH_2Cl_2 e a mistura é agitada por 4 horas à temperatura ambiente em um frasco reacional vedado. Conversão completa do material de partida é observada e a reação é concentrada a vácuo. Ao produto bruto em 3 ml de CH_2Cl_2 *tert*-butilisocianato anidro (28,5 mg, 0,287 mmol), N-metila morfolina (29,0 mg, 0,287 mmol) é adicionada a 0°C e a

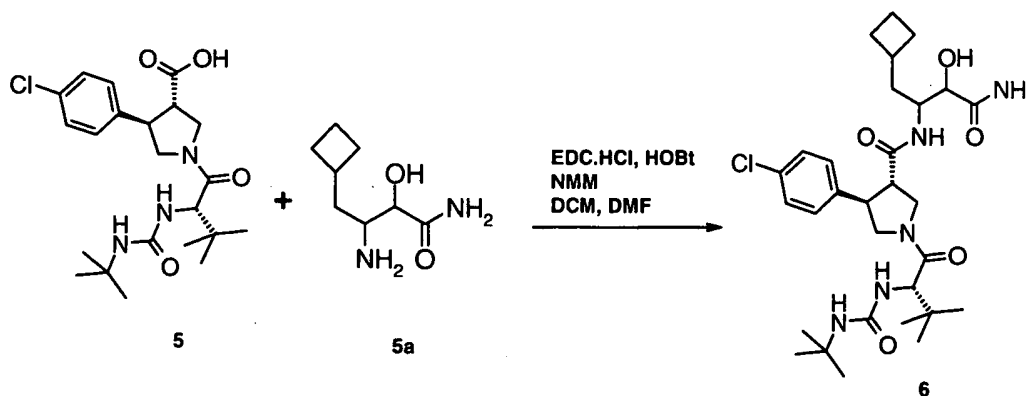
mistura é agitada por uma noite. A reação é concentrada a vácuo para dar 100 mg do composto 4 desejado como um óleo incolor. encontrado m/z in ES+ = 452,0

Etapa E: Ácido (3S,4R)-1-[(S)-2-(3-terc-Butil-ureído)-3,3-dimetil-butilil]-4-(4-cloro-fenila)-pirrolidina-3-carboxílico



LiOH (12,3 mg, 0,55 mmol) é adicionado à solução de 4 (100 mg, 0,22 mmol) em 3 ml de THF e 1 ml de H₂O à temperatura ambiente e a mistura é agitada por 3 horas. Conversão completa do material de partida é observada. A mistura reacional é resfriada bruscamente com cloreto de amônio saturado, extraída, secada em sulfato de sódio, filtrada, e concentrada a vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com hexano e acetato de etila para dar 50,2 mg do composto 5 desejado como um óleo incolor. encontrado m/z em ES+ = 438,3, m/z em ES- = 436,4

Etapa F: (2-carbamoil-1-ciclobutilmetil-2-hidróxi-etila)-amida do ácido (3S,4R)-1-[(S)-2-(3-terc-Butil-ureído)-3,3-dimetil-butilil]-4-(4-cloro-fenila)-pirrolidina-3-carboxílico



EDC.HCl (33,7 mg, 0,171 mmol), HOBT (23,4 mg, 0,171 mmol), 5

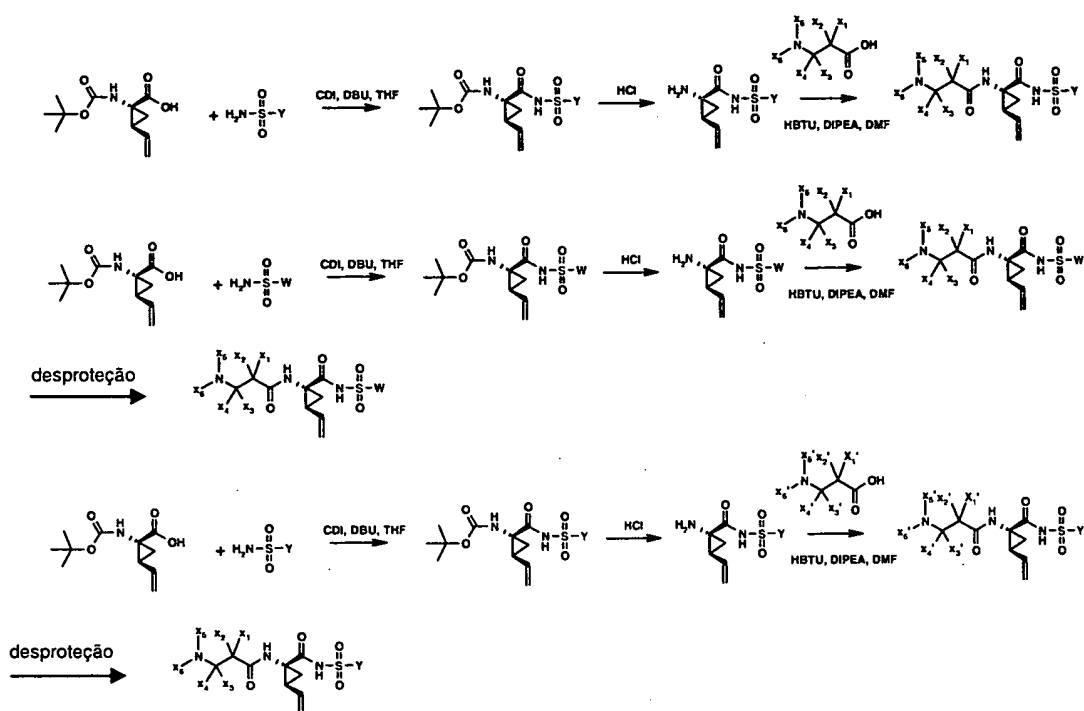
5

10

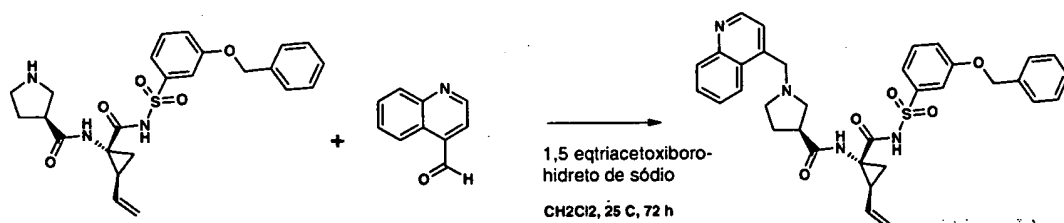


15

20

**Exemplo 54:**

[(1R,2S)-1-(3-benzilóxi-benzenossulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropil]-amida do ácido (S)-1-Quinolin-4-ilmetil-pirrolidina-3-carboxílico

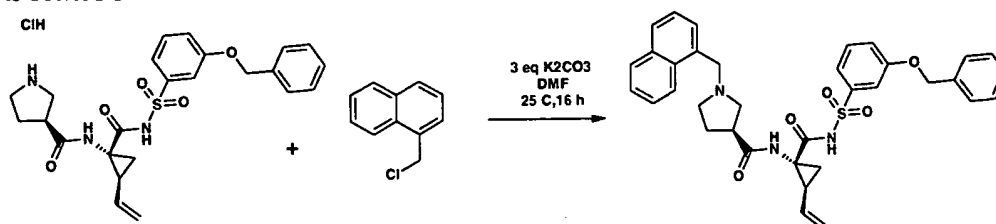


- 5 [(1R,2S)-1-(3-benzilóxi-benzenossulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropil]-amida do ácido (S)-Pirrolidina-3-carboxílico (0,1 g) e quinolina-4-carboxaldeído (0,033 g) em 2 ml de CH₂Cl₂ são tratadas com triacetoxiborohidreto de sódio (0,071 g) e a mistura é agitada por uma noite à temperatura ambiente. Mais triacetoxiborohidreto de sódio (0,071 g) em THF é adicionado junto com 2 gotas de ácido acético. A mistura reacional é agitada à temperatura ambiente por 72 horas, recuperada em CH₂Cl₂, extraída com NaHCO₃ aquoso, e concentrada para dar um óleo. O resíduo é cromatografado em SiO₂ gel (eluente CH₂Cl₂ / MeOH 95:5 to 9:1) para dar a [(1R,2S)-1-(3-benzilóxi-benzenossulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropil]-amida do ácido
- 10
- 15 (S)-1-quinolin-4-ilmetil-pirrolidina-3-carboxílico como um pó branco. API-MS:

M+1 = 611.

Exemplo 55:

5 [(1R,2S)-1-(3-benzilóxi-benzenossulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropil]-amida do ácido (S)-1-Naftalen-1-ilmetil-pirrolidina-3-carboxílico

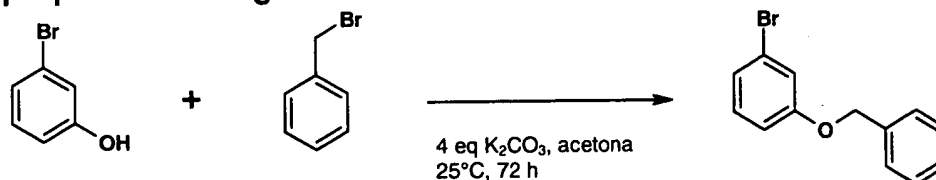


Uma solução de cloridrato de [(1R,2S)-1-(3-benzilóxi-benzenossulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropil]-amida do ácido (S)-pirrolidina-3-carboxílico (0,08 g), 1-(clorometila)-naftaleno (0,033 g), e K₂CO₃ (0,066 g) em 1 ml de DMF é agitada à temperatura ambiente por uma noite. A mistura reacional é recuperada em HCl 1 N, extraída com EtOAc, e concentrada. O resíduo é cromatografado por HPLC de fase reversa preparatória (CH₃CN, H₂O, TFA) para dar a [(1R,2S)-1-(3-benzilóxi-benzenossulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropil]-amida do ácido (S)-1-naftalen-1-ilmetil-pirrolidina-3-carboxílico como um pó branco. API-MS: M+1 = 610.

15 Exemplo 56:

Cloridrato de [(1R,2S)-1-(3-benzilóxi-benzenossulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropil]-amida do ácido (S)-pirrolidina-3-carboxílico

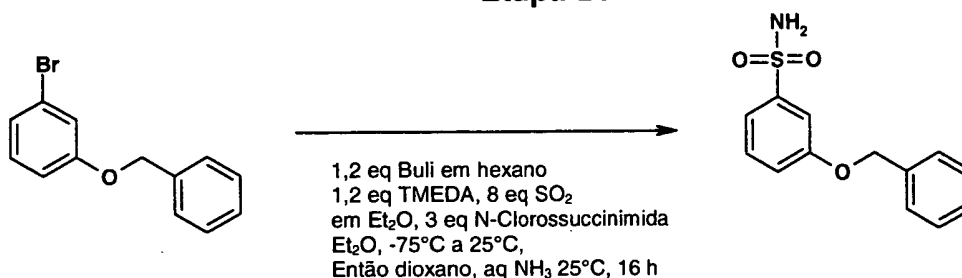
20 Etapa A: A [(1R,2S)-1-(3-benzilóxi-benzenossulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropil]-amida do ácido (S)-pirrolidina-3-carboxílico é preparada da seguinte maneira:



3-Bromofenol (19 g) e brometo de benzila (15,7 mL) em acetona (200 mL) são tratados com carbonato de potássio (60,1 g) e a mistura reacional é agitada à temperatura ambiente por 72 horas. A reação é filtrada e a

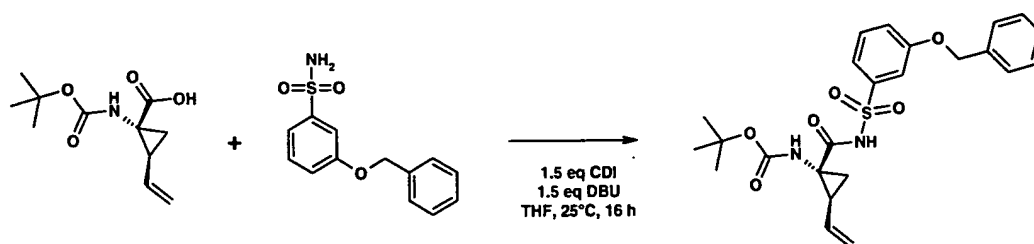
torta de filtrado é lavada com acetona. O filtrado é concentrado e purificado por cromatografia sobre SiO₂ gel (eluente hexanos/EtOAc 96:4) para dar o 1-benzilóxi-3-bromobenzeno como um sólido branco.

Etapa B:



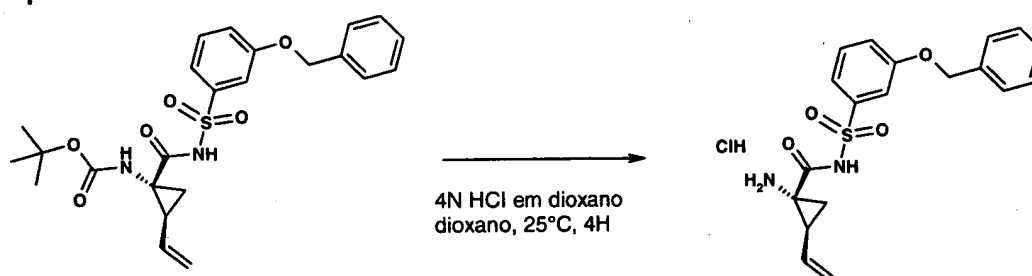
- Uma solução de 1-benzilóxi-3-bromobenzeno (28,3 g) em Et₂O (375 mL) é resfriada para -70 °C e tratada com TMEDA (19,2 mL) e *n*-BuLi in hexano (1,6 M, 79 mL). A solução é agitada a -70 °C por 1 hora e transferida para uma solução resfriada (-70 °C) de SO₂ (54,4 g) em Et₂O (375 mL). A mistura é mantida a -70°C por 15 minutos, e em seguida deixada esquentar até a temperatura ambiente durante 1 hora. O solvente é evaporado e o resíduo é suspenso em fosfato de sódio aquoso (1M, 750 mL, pH 6). EtOAc (500 mL) é adicionado e a solução é resfriada para 0°C. *N*-Clorossuccinimida (43,5 g) é lentamente adicionada e o pH é reajustado em pH 6 pela adição de Na₃PO₄. A mistura reacional é agitada vigorosamente por 1 hora. As fases são separadas e a fase aquosa é extraída duas vezes com EtOAc.
- As fases orgânicas combinadas são lavadas com H₂O e salmoura, secadas e concentradas para dar um óleo amarelado. O resíduo é recuperado em dioxano (400 mL) e NH₃ em H₂O (28%, 200 mL) é adicionado. A mistura reacional é agitada por 12 horas e em seguida concentrada até a secura. O resíduo é cromatografado em SiO₂ gel (eluente hexanos/EtOAc 4:1 a 3:7) para dar a 3-benzilóxi-benzenossulfonamida como um pó branco. API-MS: M-1 = 262.

Etapa C:



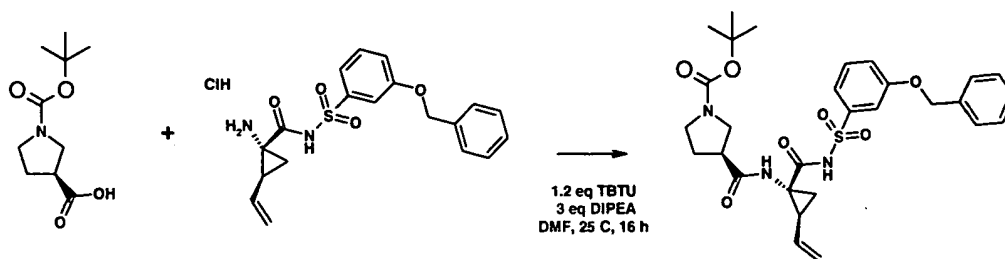
Uma solução de 0,7 g de ácido (1*R*,2*S*)-1-*terc*-butoxicarbonila-
mino-2-vinil-ciclopropanocarboxílico (preparado da maneira descrita no
Journal of Organic Chemistry, 2005, 5869-5879) em THF (10 mL) é tratada
com carbonildiimidazol (0,789 g) e a mistura reacional é agitada a 65 °C por
5 30 minutos. A mistura é deixada esfriar para a temperatura ambiente e 3-
benzilóxi-benzenossulfonamida (1,05 g) e DBU (0,697 ml) são adicionados.
A solução é agitada à temperatura ambiente por 12 horas. A mistura reacio-
nal é recuperada em EtOAc, lavada com HCl aquoso 0,1 N, NaHCO₃ aquoso
e salmoura, secada com Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo é cromatografa-
do em SiO₂ gel (eluente hexanos/EtOAc 7:3 a EtOAc, e em seguida EtO-
Ac/MeOH 9:1) para dar o éster *terc*-butílico do ácido [(1*R*,2*S*)-1-(3-benzilóxi-
benzenossulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropil]-carbâmico. API-MS: M+1
10 = 473.

Etapa D:



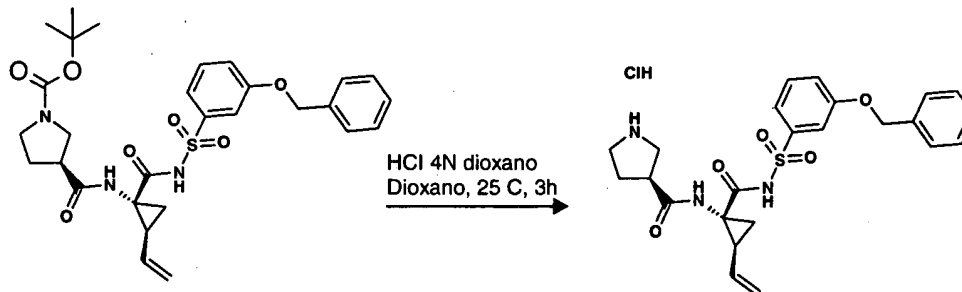
15 Uma solução de éster *terc*-butílico do ácido [(1*R*,2*S*)-1-(3-ben-
zilóxi-benzenossulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropil]-carbâmico (0,85 g)
em dioxano (5 mL) é tratada com HCl em dioxano (4N, 10 mL) e é agitada à
temperatura ambiente por 4 horas. A mistura reacional é evaporada para dar
o cloridrato de *N*-((1*R*, 2*S*)-1-amino-2-vinil-ciclopropanocarboxila)-3-benziló-
xi-benzenossulfonamida. API-MS: M+1 = 373.
20

Etapa E:



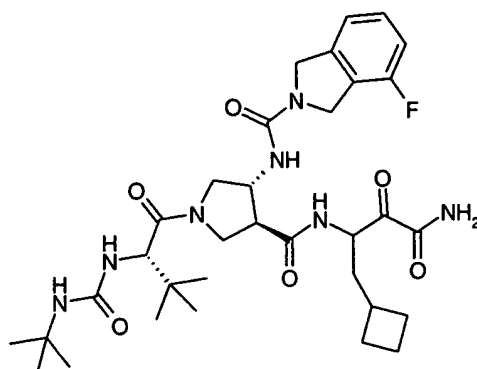
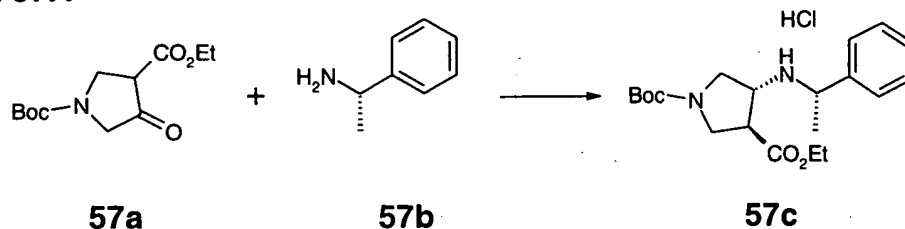
Uma solução de éster 1-terc-butílico do ácido (S)-pirrolidina-1,3-dicarboxílico (0,35 g), *N*-((1*R*, 2*S*)-1-amino-2-vinil-ciclopropanocarbonila)-3-benzilóxi-benzenossulfonamida (0,665 g) e base de Hunig (0,852 mL) em 4 ml de DMF é tratada com TBTU (0,627 g) e agitada à temperatura ambiente por uma noite. A mistura reacional é tratada com HCl 0,1 N, extraída com EtOAc, lavada com NaHCO₃ aquoso saturado, salmoura, e concentrada a vácuo. O produto bruto é cromatografado por HPLC de fase reversa preparatória (CH₃CN, H₂O, TFA) para dar o éster terc-butílico do ácido (S)-3-[(1*R*,2*S*)-1-(3-Benzilóxi-benzenossulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropilcarbamoil]-pirrolidina-1-carboxílico. API-MS: M-1 = 568.

Etapa F:



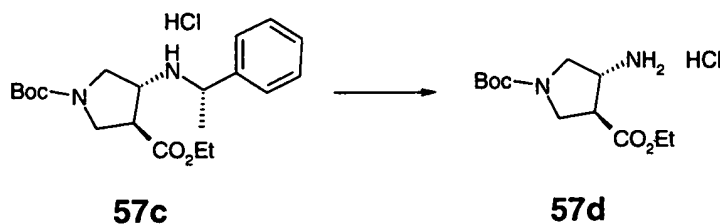
Uma suspensão de éster terc-butílico do ácido (S)-3-[(1*R*,2*S*)-1-(3-Benzilóxi-benzenossulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropilcarbamoil]-pirrolidina-1-carboxílico (0,669 g) e HCl 4N em dioxano (5 mL) em 20 ml de dioxano é agitada à temperatura ambiente por 3 horas. A mistura reacional é concentrada a vácuo, tratada com MeOH, e novamente concentrada para dar o cloridrato de [(1*R*,2*S*)-1-(3-benzilóxi-benzenossulfonilaminocarbonila)-2-vinil-ciclopropil]-amida do ácido (S)-pirrolidina-3-carboxílico. API-MS: M+1 = 470

20 Exemplo 57:

**Etapa 57A**

S-(-)-Metilbenzilamina (3 mL, 2,82 g, 23,3 mmols) e ácido acético glacial (1,33 mL, 1,39 g, 23,3 mmols) são adicionados a uma solução de **57a** (3,0 g, 0,11 mmol) em etanol absoluto (45 mL) e a mistura é agitada à temperatura ambiente por 3 horas. Cianoborohidreto de sódio (2,93 g, 46,6 mmols) é adicionado e a mistura resultante é agitada e aquecida a 75°C por uma noite. A mistura é concentrada a vácuo e o resíduo é diluído com água e extraído com éter dietílico, secado em Na₂SO₄ e filtrado. O filtrado é evaporado até a secura e o resíduo é passado por um tampão de sílica eluindo com uma mistura de acetato de etila e ciclohexano (1:2). O eluato é evaporado até a secura e o resíduo é dissolvido em acetato de etila e tratado com uma solução de cloreto de hidrogênio em dioxano (4M, 3,1 mL). A mistura é resfriada para 0°C e deixada repousar por 3 horas. O precipitado resultante é recolhido por filtração e lavado com acetato de etila frio para dar o produto **3c** como um sólido branco (1,17 g).

Encontrado m/z ES⁺ = 363.

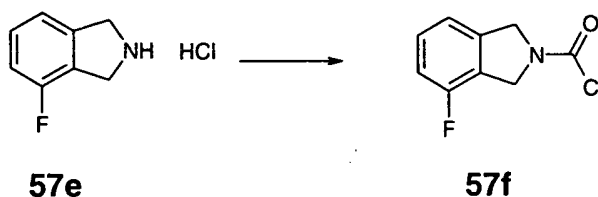
Etapa 57B

Paládio sobre carvão (10%, 1 g) é adicionado a uma solução de

57c (1,4 g, 3,5 mmols) em etanol (150 mL) e a solução é hidrogenada sob um balão de hidrogênio por 24 horas. A mistura é filtrada através de Celite e o filtrado é evaporado até a secura para dar o produto **57d** como uma espuma branca (965 mg).

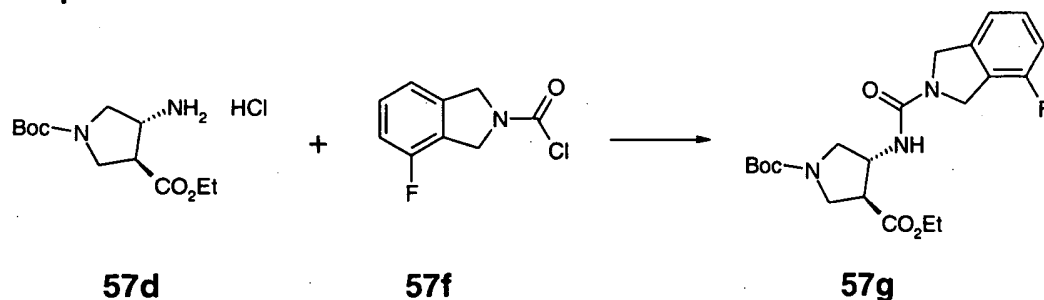
5 Encontrado m/z ES⁺ = 259.

Etapa 57C



Trietilamina (3,66 mL, 2,66 g, 26,3 mmols) é adicionada a uma suspensão de **57e** (1,2 g, 8,75 mmols) em tolueno (46 mL) e a mistura resultante é agitada à temperatura ambiente por 5 minutos. Uma solução de trifosgênio (2,86 g, 9,64 mmols) em tolueno (4 mL) é adicionada em gotas e a mistura é agitada à temperatura ambiente por 3 horas. A mistura é filtrada e o filtrado é evaporado até a secura para dar o produto **57f** bruto, que é usado diretamente sem purificação posterior.

Etapa 57D



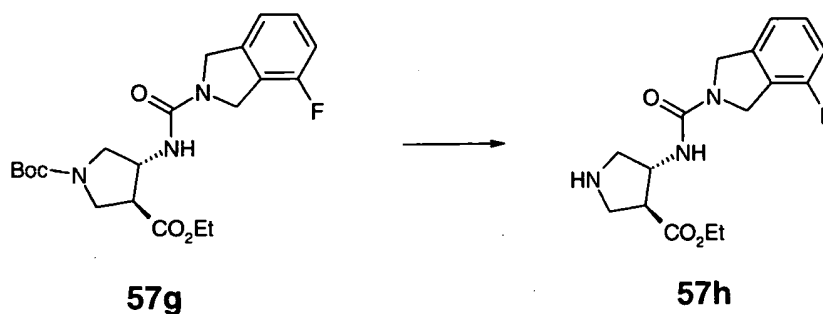
15 Uma solução de **57f** (654 mg, 3,52 mmols) em THF seco (6 mL) é adicionada a uma mistura agitada de **57d** (965 mg, 3,28 mmols) e trietilamina (1,37 mL, 993 mg, 0,98 mmol) em THF seco (9 mL). A mistura resultante é agitada à temperatura ambiente por uma noite. O sólido é removido por filtração e o filtrado é evaporado até a secura. O resíduo é dissolvido em acetato de etila e lavado com solução aquosa de ácido cítrico (10%), solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, e salmoura, secado em Na₂SO₄ e filtrado. O filtrado é evaporado até a secura. O resíduo é purificado por cromatografia sobre sílica (gradiente: ciclohexano seguido de uma mistura de

20

acetato de etila e ciclohexano to 1:1) para dar o produto **57g** como uma espuma branca (620 mg).

Encontrado m/z ES⁺ = 422.

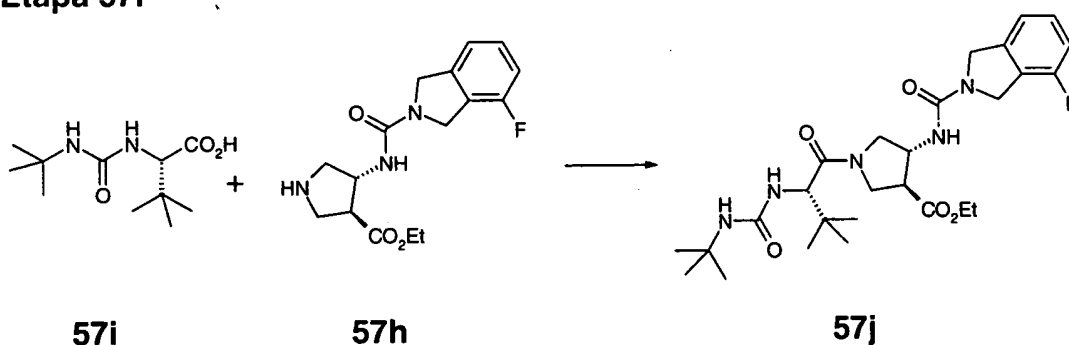
Etapa 57E



- 5 Ácido trifluoracético (1 mL) é adicionado a uma solução de **57g** (610 mg, 1,45 mmol) em diclorometano (3 mL). A mistura resultante é agitada à temperatura ambiente por 2 horas. A solução é passada através de uma coluna Isolute® SCX-2 eluindo primeiro com diclorometano e em seguida com metanol para remover quaisquer subprodutos e finalmente com uma
- 10 solução de amônia in metanol (2M) para dar o produto **57h** como um óleo incolor (310 mg).

Encontrado m/z ES⁺ = 322.

Etapa 57F

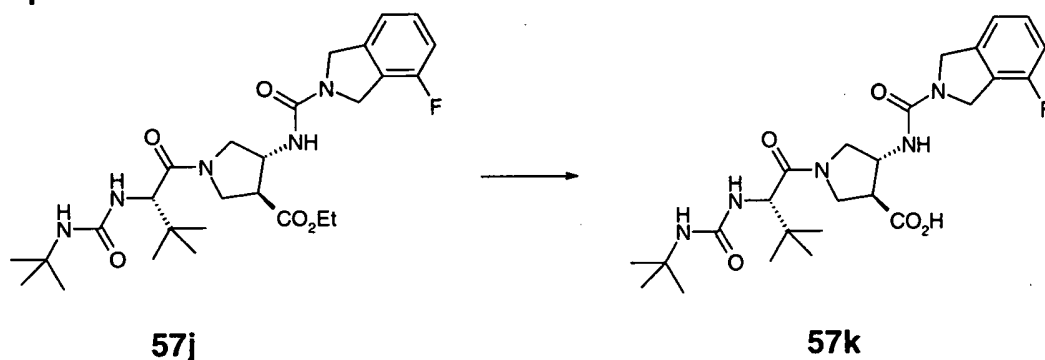


- 15 HATU (514 mg, 1,35 mmol), **57h** (310 mg, 0,965 mmol) e N-metilmorfolina (0,424 mL, 390 mg, 3,86 mmols) são adicionados a uma solução de **3i** (268 mg, 1,16 mmol) em uma mistura de N,N-dimetilformamida (4 mL) e diclorometano (4 mL) a 0°C. A mistura resultante é deixada esquentar até a temperatura ambiente e agitada por uma noite. A mistura é concentrada a vácuo e o resíduo é dissolvido em acetato de etila e lavado com solução aquosa de ácido cítrico (10%), solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, e salmoura, secado em Na₂SO₄ e filtrado. O filtrado é evaporado
- 20

até a secura e o resíduo é purificado por cromatografia sobre sílica (gradiente: acetato de etila e ciclohexano 1:4 a 2:3) para dar o produto **57j** como uma espuma incolor (500 mg).

Encontrado m/z ES+ = 556 (+ Na).

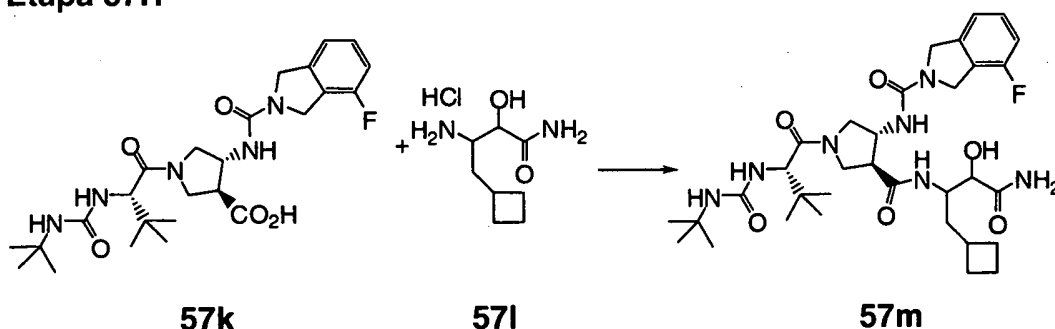
5 Etapa 57G



Uma solução aquosa de hidróxido de lítio (1,3M, 0,94 mL) é adicionada a uma solução de **57j** (500 mg, 0,94 mmol) em uma mistura de THF (4 mL) e água (0,9 mL) a 0°C. A mistura resultante é deixada esquentar até a temperatura ambiente e agitada por 2 horas. A mistura é concentrada a vácuo e o resíduo é diluído com água e lavado com éter dietílico. A camada aquosa é acidificada em pH 2 pela adição de ácido clorídrico (1M) e extraída com acetato de etila, secada em Na₂SO₄ e filtrada. O filtrado é evaporado até a secura para dar o produto **57k** como um sólido branco (400 mg).

Encontrado m/z ES+ 506, ES- 504.

15 Etapa 57H

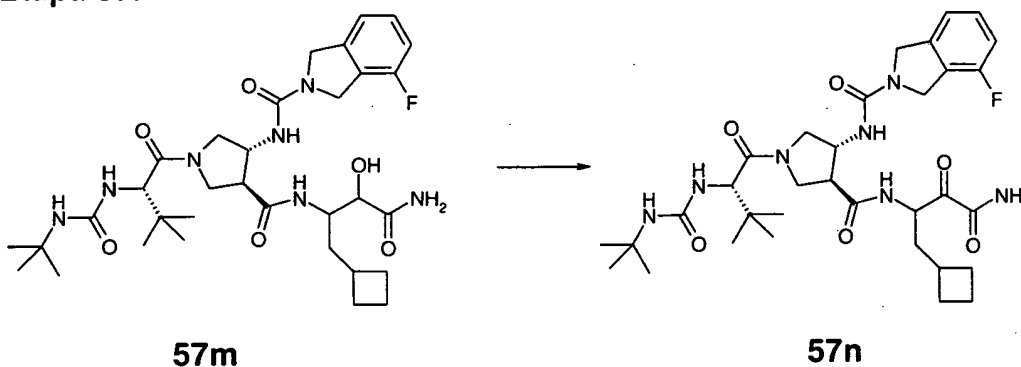


HATU (361 mg, 0,95 mmol), **57k** (400 mg, 0,79 mmol) e N-metilmorfolina (0,348 mL, 320 mg, 3,16 mmols) são adicionados a uma solução de **57l** (199 mg, 0,95 mmol) em uma mistura de N,N-dimetilformamida (4 mL) e diclorometano (4 mL) a 0°C em uma atmosfera de nitrogênio. A mistura resultante é deixada esquentar até a temperatura ambiente e agitada por 6

horas. A mistura é concentrada a vácuo e o resíduo é dissolvido em acetato de etila e lavado com solução aquosa de ácido cítrico (10%), solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, e salmoura, secado em Na_2SO_4 e filtrado. O filtrado é evaporado até a secura e purificado por cromatografia sobre sílica (gradiente: acetato de etila e ciclohexano 1:1 a 100% acetato de etila e em seguida metanol e acetato de etila 1:99 a 3:7) recolhendo-se a fração de produto. Esta foi novamente purificada por cromatografia sobre sílica (diclorometano, metanol e amônia 20:1:0,5) para dar o produto **57m** como um sólido branco (274 mg).

10 Encontrado m/z ES+ 660.

Etapa 57I

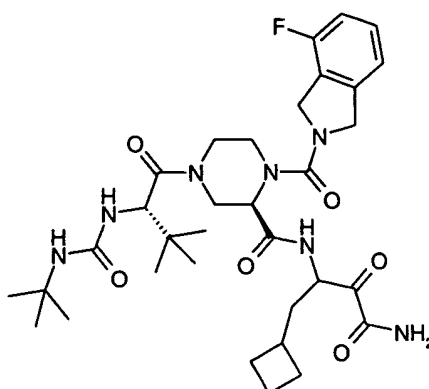
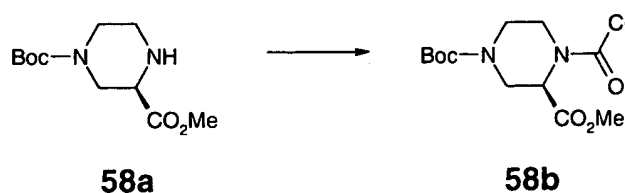


Uma solução de complexo de trióxido de enxofre-piridina (145 mg, 0,91 mmol) em DMSO seco (1,5 mL) é adicionada a uma solução de **57m** (86 mg, 0,13 mmol) e N,N-di-isopropil-N-etilamina (0,19 mL, 141 mg, 1,1 mmol) em DMSO seco (1,5 mL) em uma atmosfera de nitrogênio. A mistura resultante é agitada à temperatura ambiente por 2 horas. Ela é diluída com solução aquosa de cloreto de amônio e extraída com acetato de etila, lavada com água, secada em MgSO_4 e filtrada. O filtrado é evaporado até a secura e o resíduo é purificado por cromatografia sobre sílica (gradiente: diclorometano seguido de uma mistura de acetona e diclorometano a 2:3) para dar o produto **57n** como um sólido branco (28 mg).

20 para dar o produto **57n** como um sólido branco (28 mg).

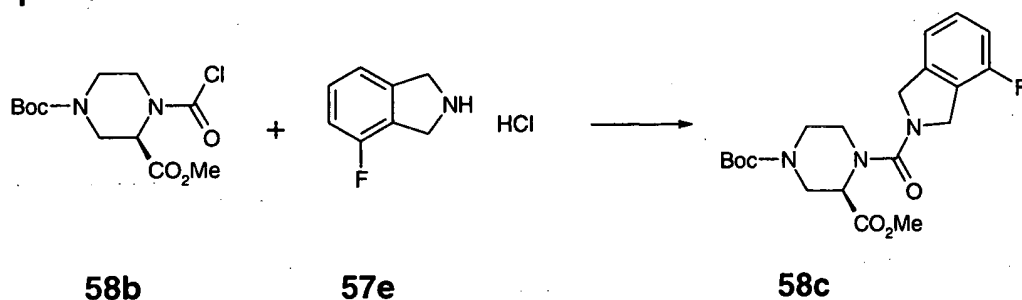
Encontrado m/z ES+ = 658.

Exemplo 58:

**Etapa 58-A**

Uma solução de trifosgênio (3,34 g, 11,2 mmols) em tolueno (5 mL) é adicionada a uma solução agitada de **58a** (2,5 g, 1,02 mmol) e trietilamina (1,57 mL, 1,14 g, 11,3 mmols) em tolueno (60 mL) a 0°C em uma atmosfera de nitrogênio. A mistura resultante é deixada esquentar até a temperatura ambiente e agitada por 4 horas. A mistura é filtrada e o filtrado é evaporado até a secura para dar o produto **58b** como um óleo incolor (2,74 g).

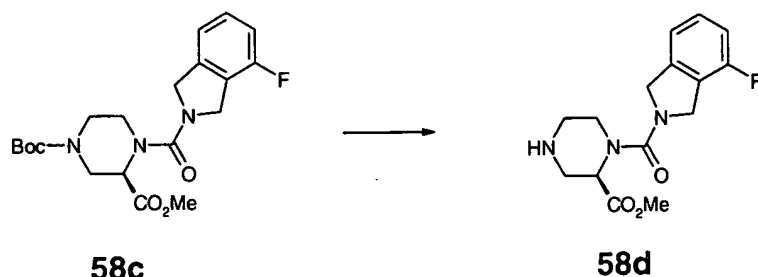
¹H RMN (CDCl₃) δ 4,9 (m, 1H), 4,6 (m, 1H), 4,1 (br m, 2H), 3,7 (2s, 3H) 3,6 e 3,4 (2 br s, 1H), 3,15 (br m, 1H), 2,95 (br s, 1H), 1,45 (s, 9H).

Etapa 58-B

Uma solução de **58b** (2,74 g, 8,93 mmols) em THF seco (20 mL) é adicionada a uma suspensão de **57e** (1,55 g, 8,93 mmols) e trietilamina (3,73 mL, 2,71 g, 26,8 mmols) em THF seco (10 mL). A mistura resultante é agitada à temperatura ambiente por 3 dias. O sólido é removido por filtração e o filtrado é evaporado até a secura. O resíduo é purificado por cromatografia sobre sílica (gradiente: ciclohexano para acetato de etila e ciclohexano 2:3) para dar o produto **58c** como um óleo incolor (2,94 g).

Encontrado m/z ES⁺ = 408.

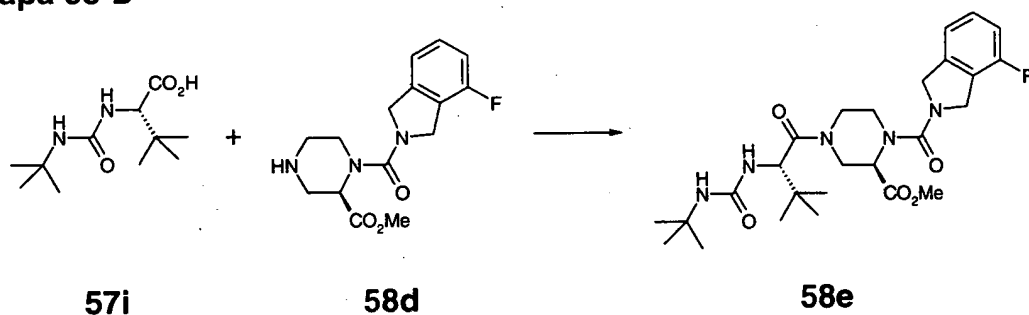
Etapa 58-C



Ácido trifluoracético (2 mL) é adicionado a uma solução de **58c** (1,0 g, 2,45 mmols) em diclorometano (10 mL) e a mistura resultante é agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura é passada por uma coluna Isolute® SCX-2 eluindo primeiro com diclorometano, e em seguida com metanol para remover os subprodutos e finalmente com uma solução de amônia em metanol (2M) para dar o produto **58d** como um óleo laranja (631 mg).

¹H RMN (CDCl₃) δ 7,25 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 4,85 (m, 4H), 4,6 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,5 (m, 4H), 3,05 (m, 2H), 2,85 (m, 1H).

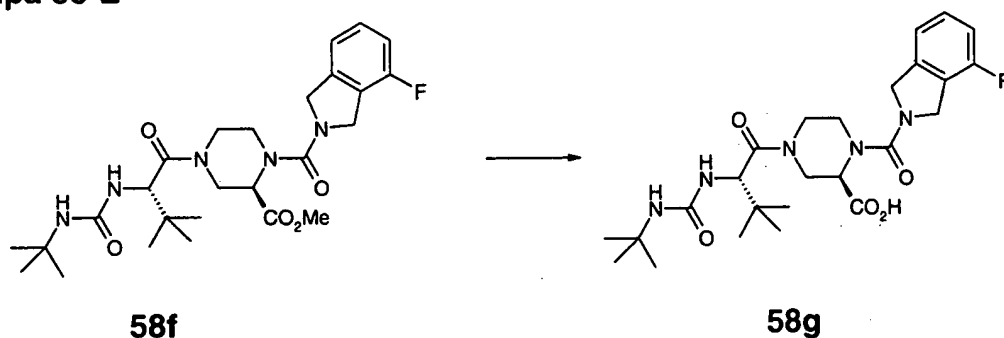
Etapa 58-D



58e é preparado a partir de **58d** e **57i** procedendo-se de maneira semelhante àquela usada para a preparação de **57j** (Etapa 57F).

Encontrado m/z ES⁺ = 520.

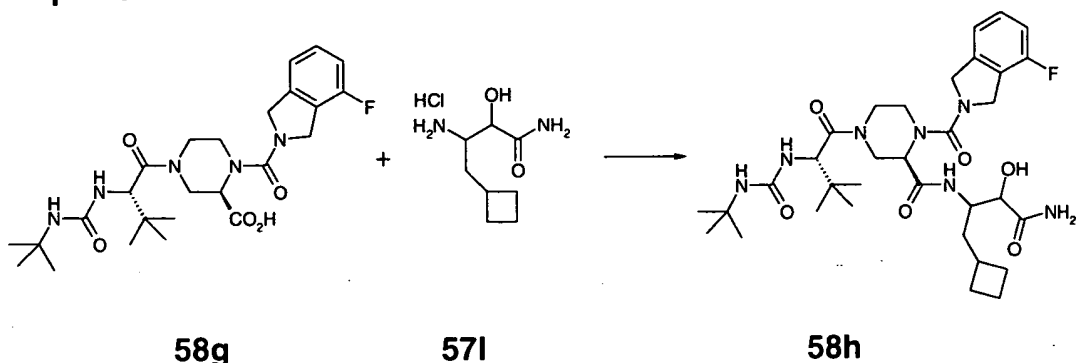
Etapa 58-E



58g é preparado a partir de **58f** procedendo-se de maneira semelhante àquela usada para a preparação de **57k** (Etapa 57G).

Encontrado m/z ES⁺ = 506.

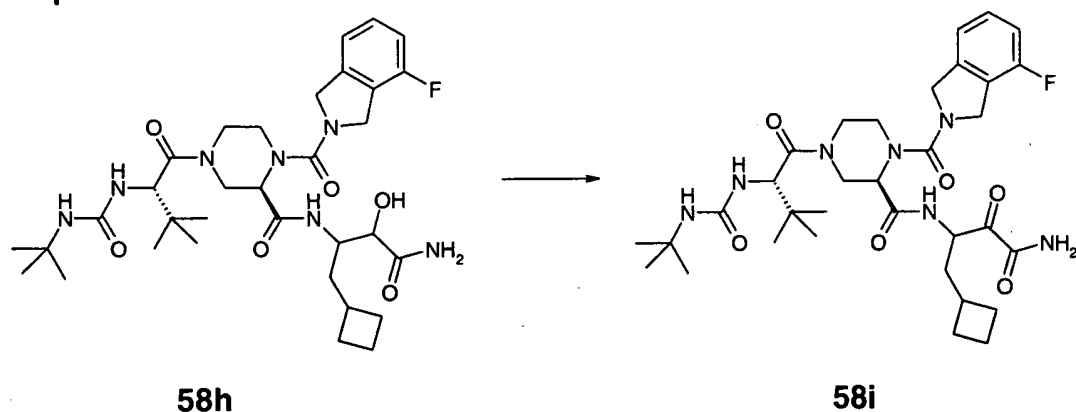
Etapa 58-F



58h é preparado a partir de **58g** e **57l** procedendo-se de maneira semelhante àquela usada para a preparação de **57m** (Etapa 57H).

Encontrado m/z ES⁺ = 660.

Etapa 58-G



58i é preparado a partir de **58h** procedendo-se de maneira semelhante àquela usada para a preparação de **57n** (Etapa 57I).

Encontrado m/z ES⁺ = 658.

ATIVIDADE BIOLÓGICA

Exemplo 59: Ensaio de NS3-4A protease de HCV

A atividade inibitória de certos compostos da Tabela A contra a serina protease NS3-4A de HCV é determinada em um ensaio homogêneo usando a proteína NS3-4A de comprimento inteiro (genótipo 1a, cepa HCV-1) e um substrato de peptídeo fluorgênico internamente resfriado bruscamente comercialmente disponível como descrito por Taliani, M., et al. 1996 Anal. Biochem. 240:60-67, que está aqui incorporado em sua integridade a título

de referência.

Exemplo 60: Ensaio de réplicon de HVC à base de luciferase

A atividade antiviral e a citotoxicidade de certos compostos da Tabela A é determinada usando uma linhagem celular de réplicon de HCV genótipo subgenômico 1b (Huh-Luc/neo-ET) contendo um gene repórter de luciferase, cuja expressão está sob o controle da replicação e da tradução de RNA de HCV. Em resumo, 5.000 células de réplicon são semeadas em cada compartimento de placas de cultura de tecido de 96 cavidades e são deixadas prender em meio de cultura completo sem G418 por uma noite. No dia seguinte, os meios de cultura são substituídos por meios contendo um composto da Tabela A sucessivamente diluído na presença de 10% de FBS e 0,5% de DMSO. Depois de 48 horas de tratamento com o composto da Tabela A, as atividades de luciferase remanescentes nas células são determinadas usando o reagente BriteLite (Perkin Elmer, Wellesley, Massachusetts) com uma leitora de placa LMaxII (Molecular Probe, Invitrogen). Cada ponto de dado representa a média de quatro cópias na cultura de células. IC₅₀ é a concentração na qual a atividade de luciferase nas células de réplicon é reduzida em 50%. A citotoxicidade do composto da Tabela A é avaliada usando um ensaio de viabilidade celular à base de MTS.

Os compostos na Tabela A supra foram testados em pelo menos um do ensaio de protease do exemplo 59 ou do ensaio de réplicon do exemplo 60 e apresentam um IC₅₀ de menos de cerca de 10 µM ou menos em pelo menos um dos ensaios mencionados nos Exemplos 59 e 60.

Equivalentes Os especialistas na técnica vão reconhecer, ou ser capazes de determinar usando apenas experimentação de rotina, muitos equivalentes para as modalidades e métodos específicos descritos neste relatório. Tais equivalentes são considerados abrangidos pelo escopo das reivindicações a seguir.

Incorporação por referência

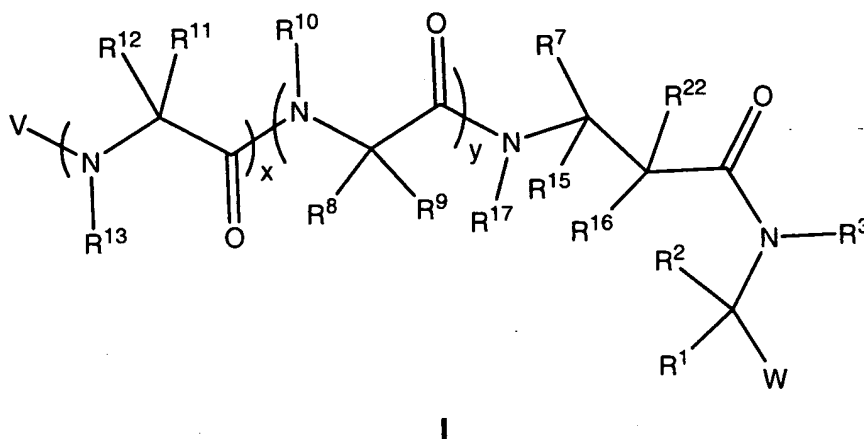
O teor completo de todas as patentes, pedidos de patente publicados e outras referências citadas neste relatório estão expressamente aqui incorporados em sua integridade a título de referência. O teor completo dos

pedidos de patente provisórios copendentes U.S.S.N. 60/791.578, U.S.S.N. 60/791.318, e U.S.S.N. 60/791.320, cada deles tendo sido depositado em 11 de abril de 2006, e pedidos de patente não-provisórios reivindicando o benefício dos mesmos estão expressamente aqui incorporados em sua integridade a título de referência, no que se aplica aos compostos da presente invenção.

5

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula I:



e sais farmaceuticamente aceitáveis, enantiômeros, estereoisômeros, rotâ-
meros, tautômeros, diastereômeros, ou racematos do mesmo;

5 onde

x é 0 ou 1;

y é 0, 1 ou 2;

$R^1, R^2, R^3, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{16}, R^{15}, R^{17}, R^{22}, V$ e W

são cada um, independentemente, hidrogênio ou selecionados do grupo que
consiste em alquila, alquil-arila, heteroalquila, heterociclila, heteroarila, aril-
heteroarila, alquil-heteroarila, cicloalquila, alquilóxi, alquil-arilóxi, arilóxi, hete-
roarilóxi, heterocicililóxi, cicloalquilóxi, amino, alquilamino, arilamino, alquil-
arilamino, arilamino, heteroarilamino, cicloalquilamino, carboxialquilamino,
arilalquilóxi e heterocicililamino; cada um deles podendo ser ainda indepen-
15 dentemente substituído uma ou mais vezes com X^1 e X^2 ; onde X^1 é alquila,
alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquil-alquila, heterociclila, heterocicilal-
quila, arila, alquilarila, aralquila, arilóxi, arilthio, arilheteroarila, heteroarila,
heterocicililamino, alquilheteroarila, ou heteroaralquila; onde X^1 pode ser in-
dependentemente substituído por uma ou mais porções X^2 que podem ser
20 iguais ou diferentes e são independentemente selecionadas; onde X^2 é hi-
dróxi, oxo, alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, alcóxi,
arilóxi, tio, alquiltio, amino, mono- e di-alquilamino, arilamino, alquilsulfonila,
arilsulfonila, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, carbóxi, carbalcóxi, carbo-
xamido, alcoxicarbonilamino, alcoxicarbonila, alcoxicarbonilóxi, alquilureído,

arilureído, halogênio, ciano, ou nitro; onde cada resíduo X_2 selecionado para ser alquila, alcóxi, e arila pode ser não-substituído ou opcionalmente independentemente substituído por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes e são independentemente selecionadas de alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquil-alquila, heterociclila, heterociclilalquila, arila, alquilarila, aralquila, arilheteroarila, heteroarila, heterociclilamino, alquilheteroarila e heteroaralquila;

W também é selecionado do grupo que consiste em $C(O)OH$, $C(O)OR^{24}$, $C(O)$ -amina, $C(O)-C(O)OH$, $C(=N-O-R^{24})-C(O)$ -amina, $C(O)N(H)S(O)_2R^{24}$, $C(O)-C(O)$ -amina, $CON(H)SO_2$ -amina e $C(O)-[C(O)]_a$ -heterociclo, onde o heterociclo pode ser substituído ou não-substituído, onde a é 0 ou 1, onde cada R^{24} é hidrogênio ou é independentemente selecionado do grupo que consiste em C_{1-4} -alquila, C_{3-6} -cicloalquil- C_{0-4} alquila, arila substituída ou não-substituída e heterociclo substituído ou não-substituído, cada um deles podendo ser independentemente substituído uma ou mais vezes com um átomo de halogênio ou C_{1-4} -alquila;

V também é selecionado do grupo que consiste em $-Q^1-Q^2$, em que Q^1 é ausente, $C(O)$, $N(H)$, $N(C_{1-4}$ -alquila), $C=N(CN)$, $C=N(SO_2CH_3)$, ou $C=N-COH$, e Q^2 é H ou é selecionado do grupo que consiste em C_{1-4} -alquila, $O-C_{1-4}$ -alquila, NH_2 , $N(H)-C_{1-4}$ -alquila, $N(C_{1-4}$ -alquila) $_2$, SO_2 -arila, SO_2-C_{1-4} -alquila, C_{3-6} -cicloalquil- C_{0-4} alquila, arila, heteroarila e heterociclo, cada um deles podendo ser independentemente substituído uma ou mais vezes com um átomo de halogênio, C_{1-4} -alquila, C_{1-4} -alquila substituída por um ou mais átomos de halogênio, ou C_{3-6} -cicloalquila;

ou R^{22} e R^{16} juntos podem formar um anel de 3, 4, 5, 6 ou 7 membros que é aromático ou não-aromático e pode conter um ou mais heteroátomos, onde o anel pode ser ainda substituído uma ou mais vezes;

ou R^7 e R^{15} juntos podem formar um anel de 3, 4, 5, 6 ou 7 membros que é aromático ou não-aromático e pode conter um ou mais heteroátomos, onde o anel pode ser ainda substituído uma ou mais vezes;

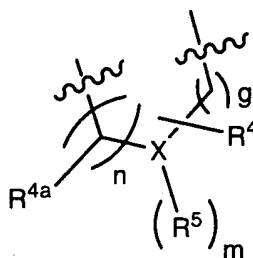
ou R^{15} e R^{17} juntos podem formar um anel de 3, 4, 5, 6 ou 7 membros que é aromático ou não-aromático e pode conter um ou mais hete-

roátomos, onde o anel pode ser ainda substituído uma ou mais vezes;

ou R^{15} e R^{16} juntos podem formar um anel de 4, 5, 6 ou 7 membros que é aromático ou não-aromático e pode conter um ou mais heteroátomos, onde o anel pode ser ainda substituído uma ou mais vezes;

5 ou R^1 e R^2 juntos podem formar um anel de 3, 4, 5, 6 ou 7 membros que é aromático ou não-aromático e pode conter um ou mais heteroátomos, onde o anel pode ser ainda substituído uma ou mais vezes;

ou R^{17} e R^{16} juntos podem formar um anel de 4, 5, 6, 7 ou 8 membros da fórmula III:



III

10 onde

n e g são cada um, independentemente, 0, 1 ou 2;

m é 0 ou 1;

X é O, N ou C;

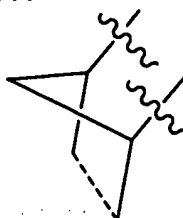
15 R^5 , R^4 e R^{4a} são cada um, independentemente, hidrogênio ou oxo ou são selecionados do grupo que consiste em hidroxila, C_{1-8} -alquila, C_{2-8} -alquenila, C_{2-8} -alquinila, C_{3-8} -cicloalquil- C_{0-4} -alquila, aril- C_{0-4} -alquila, heterociclo- C_{0-4} -alquila, heteroaril- C_{0-4} -alquila, C_{3-8} -cicloalquilóxi, arilóxi, $N(R_{23})_2$, $NR_{23}COR_{23}$, $CONR_{23}R_{23}$, $NR_{23}CONHR_{23}$, $ONR_{23}R_{23}$, $NR_{23}COOR_{23}$, $OCOR_{23}$, $COOR_{23}$, aril- $C(O)O$, aril- $C(O)NR_{23}$, heteroarilóxi, heteroaril- $C(O)O$,
20 heteroaril- $C(O)NR_{23}$, cada um deles podendo ser independentemente substituído uma ou mais vezes com um átomo de halogênio, arila, heteroarila, trihalometila, C_{1-4} -alquila, ou C_{1-4} -alcóxi;

ou R^4 e R^5 juntos podem formar um anel de 4, 5, 6 ou 7 membros que é aromático ou não-aromático e pode conter um ou mais heteroátomos, onde o anel pode ser ainda substituído uma ou mais vezes; e
25

R_{23} é independentemente selecionado em cada ocorrência de hidrogênio ou do grupo que consiste em alquila, alquenila, alquinila, cicloal-

quila, cicloalquilalquila, arila, heteroarila, heteroaralquila e aralquila, cada um deles sendo substituído por 0-2 substituintes independentemente selecionados de halogênio, alquila, e alcóxi.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde R^{15} e R^{16} juntos formam um anel da fórmula IV:

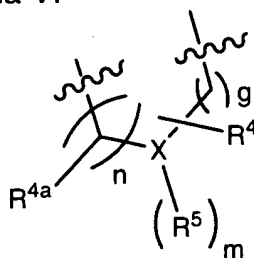


IV

onde

a linha tracejada representa uma ligação simples ou dupla, onde a fórmula IV pode ser ainda substituída uma ou mais vezes.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde R^{15} e R^{16} juntos formam um anel da fórmula V:



V

onde

n e g são cada um, independentemente, 0, 1, 2 ou 3 (de modo que a soma de n e g seja menor que 5);

m é 0 ou 1;

- 15 X é O, N ou C;

- R^5 , R^4 e R^{4a} são cada um, independentemente, hidrogênio ou oxo ou são selecionados do grupo que consiste em hidroxila, C_{1-8} -alquila, C_{2-8} -alquenila, C_{2-8} -alquinila, C_{3-8} -cicloalquil- C_{0-4} -alquila, aril- C_{0-4} -alquila, heterociclo- C_{0-4} -alquila, heteroaril- C_{0-4} -alquila, C_{3-8} -cicloalquilóxi, arilóxi, $N(R_{23})_2$, $NR_{23}COR_{23}$, $CONR_{23}R_{23}$, $NR_{23}CONHR_{23}$, $OCONR_{23}R_{23}$, $NR_{23}COOR_{23}$, $OCOR_{23}$, $COOR_{23}$, aril- $C(O)O$, aril- $C(O)NR_{23}$, heteroarilóxi, heteroaril- $C(O)O$, heteroaril- $C(O)NR_{23}$, cada um deles podendo ser independentemente substituído

uma ou mais vezes com um átomo de halogênio, arila, heteroarila, trihalometila, C₁₋₄-alquila, ou C₁₋₄-alcóxi;

ou R⁴ e R⁵ juntos podem formar um anel de 4, 5, 6 ou 7 membros que é aromático ou não-aromático e pode conter um ou mais heteroátomos, onde o anel pode ser ainda substituído uma ou mais vezes;

R₂₃ é independentemente selecionado em cada ocorrência de hidrogênio ou do grupo que consiste em alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, heteroarila, heteroaralquila e aralquila, cada um deles sendo substituído por 0-2 substituintes independentemente selecionados de halogênio, alquila, e alcóxi cada um;

ou R¹⁵ e R¹⁶ juntos podem formar um anel de 3, 4, 5, 6 ou 7 membros que é aromático ou não-aromático e pode conter um ou mais heteroátomos, onde o anel pode ser ainda substituído uma ou mais vezes;

ou R¹ e R² juntos podem formar um anel de 3, 4, 5, 6 ou 7 membros que é aromático ou não-aromático e pode conter um ou mais heteroátomos, onde o anel pode ser ainda substituído uma ou mais vezes.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1,

onde:

R³ é selecionado do grupo que consiste em H, C₁₋₄-alquila, e C₃₋₆-cicloalquilC₀₋₄alquila;

R⁸, R¹¹, R¹⁵ e R²² são selecionados do grupo que consiste em H, alquil-arila, C₁₋₄-alquila, O-C₁₋₄-alquila, N(H)-C₁₋₄-alquila, e C₃₋₆-cicloalquilC₀₋₄alquila;

R¹⁰ e R¹⁷ são cada um, independentemente, selecionados do grupo que consiste em H, C₁₋₄-alquila e C₃₋₆-cicloalquilC₀₋₄alquila; e

R¹³ é selecionado do grupo que consiste em -Q¹-Q², onde Q¹ é ausente, C(O), N(H), N(C₁₋₄-alquila), C=N(CN), C=N(SO₂CH₃), ou C=N-COH, e Q² é H, C₁₋₄-alquila, O-C₁₋₄-alquila, NH₂, N(H)-C₁₋₄-alquila, N(C₁₋₄-alquila)₂, SO₂-arila, SO₂-C₁₋₄-alquila, C₃₋₆-cicloalquil-C₀₋₄-alquila, arila, heteroarila e heterociclo, cada um deles podendo ser independentemente substituído uma ou mais vezes com um átomo de halogênio, C₁₋₄-alquila, C₁₋₄-alquila substituída por um ou mais átomos de halogênio, ou C₃₋₆-cicloalquila cada um.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1,

onde:

y é 0, 1 ou 2;

5 R^1 e R^2 são cada um, independentemente, selecionados do grupo que consiste em H, C_{1-4} -alquila, O- C_{1-4} -alquila, N(H)- C_{1-4} -alquila, e C_{3-6} -cicloalquil C_{0-4} alquila;

W também é selecionado do grupo que consiste em C(O)OH, C(O)OR²⁴, C(O)-amina, C(O)-C(O)H, C(=N-O-R²⁴)-C(O)-amina, C(O)-C(O)-amina e C(O)-[C(O)]_a-heterociclo, onde o heterociclo pode ser independentemente substituído uma ou mais vezes com arila, C_{1-4} -alquila, C_{1-4} -alquila substituída por um ou mais átomos de halogênio, e C_{3-6} -cicloalquila, onde a é 0 ou 1, onde cada R²⁴ é hidrogênio ou é independentemente selecionado do grupo que consiste em C_{1-4} -alquila, C_{3-6} -cicloalquil C_{0-4} alquila, arila substituída ou não-substituída e heterociclo substituído ou não-substituído, cada um deles podendo ser independentemente substituído uma ou mais vezes com um átomo de halogênio ou C_{1-4} -alquila;

R^3 é selecionado do grupo que consiste em H, C_{1-4} -alquila, e C_{3-6} -cicloalquil C_{0-4} alquila;

20 R^7 é hidrogênio ou é selecionado do grupo que consiste em C_{1-4} -alquila, O- C_{1-4} -alquila, N(H)- C_{1-4} -alquila, C_{3-6} -cicloalquil C_{0-4} alquila, arila, CON(H)SO₂-amina e heterociclo, cada um deles podendo ser independentemente substituído uma ou mais vezes com um átomo de halogênio, C_{1-4} -alquila, C_{1-4} -alquila substituída por um ou mais átomos de halogênio, ou C_{3-6} -cicloalquila;

25 R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{15} e R^{16} são hidrogênio ou são independentemente selecionados do grupo que consiste em C_{1-4} -alquila, O- C_{1-4} -alquila, N(H)- C_{1-4} -alquila, e C_{3-6} -cicloalquil C_{0-4} alquila;

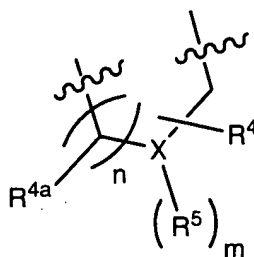
R^{10} e R^{17} são cada um, independentemente, selecionados do grupo que consiste em H, C_{1-4} -alquila e C_{3-6} -cicloalquil C_{0-4} alquila;

30 R^{13} é selecionado do grupo que consiste em -Q¹-Q², onde Q¹ é ausente, C(O), S(O)₂, N(H), N(C_{1-4} -alquila), C=N(CN), C=N(SO₂CH₃), C=N-COH, ou C=N-COC C_{1-4} alquila, e Q² é H ou é selecionado do grupo que consiste em C_{1-4} -alquila, O- C_{1-4} -alquila, NH₂, N(H)- C_{1-4} -alquila, N(C_{1-4} -alquila)₂,

SO₂-arila, SO₂-C₁₋₄-alquila, C₃₋₆-cicloalquil-C₀₋₄-alquila, arila, heteroarila e heterociclo, cada um deles podendo ser independentemente substituído uma ou mais vezes com um átomo de halogênio, C₁₋₄-alquila, C₁₋₄-alquila substituída por um ou mais átomos de halogênio, ou C₃₋₆-cicloalquila; cada um

- 5 V é selecionado do grupo que consiste em -Q¹-Q², onde Q¹ é ausente, C(O), S(O)₂, N(H), N(C₁₋₄-alquila), C=N(CN), C=N(SO₂CH₃), C=N-COH, ou C=N-COC₁₋₄alquila, e Q² é H ou é selecionado do grupo que consiste em C₁₋₄-alquila, O-C₁₋₄-alquila, NH₂, N(H)-C₁₋₄-alquila, N(C₁₋₄-alquila)₂, SO₂-arila, SO₂-C₁₋₄-alquila, C₃₋₆-cicloalquil-C₀₋₄-alquila, arila, heteroarila e
- 10 heterociclo, cada um deles podendo ser independentemente substituído uma ou mais vezes com um átomo de halogênio, C₁₋₄-alquila, C₁₋₄-alquila substituída por um ou mais átomos de halogênio, ou C₃₋₆-cicloalquila;

ou R¹⁷ e R¹⁶ juntos podem formar um anel de 5 ou 6 membros da fórmula III':



III'

- 15 onde

m e n são cada um, independentemente, 0, 1 ou 2;

X é O, N ou C;

- R⁵, R⁴ e R^{4a} são cada um, independentemente, hidrogênio ou oxo ou são selecionados do grupo que consiste em hidroxila, C₁₋₈-alquila, C₂₋₈-alquenila, C₂₋₈-alquinila, C₃₋₈-cicloalquil-C₀₋₄-alquila, aril-C₀₋₄-alquila, heterociclo-C₀₋₄-alquila, heteroaril-C₀₋₄-alquila, C₃₋₈-cicloalquilóxi, arilóxi, N(R₂₃)₂, NR₂₃COR₂₃, CONR₂₃R₂₃, NR₂₃CONHR₂₃, OCONR₂₃R₂₃, NR₂₃COOR₂₃, OCOR₂₃, COOR₂₃, aril-C(O)O, aril-C(O)NR₂₃, heteroarilóxi, heteroaril-C(O)O, heteroaril-C(O)NR₂₃, cada um deles podendo ser independentemente substituído
- 20 uma ou mais vezes com um átomo de halogênio, arila, heteroarila, trihalometila, C₁₋₄-alquila, ou C₁₋₄-alcóxi;
- 25 ou R⁴ e R⁵ juntos podem formar um anel de 4, 5, 6 ou 7 mem-

bro que é aromático ou não-aromático e pode conter um ou mais heteroátomos, onde o anel pode ser ainda substituído uma ou mais vezes;

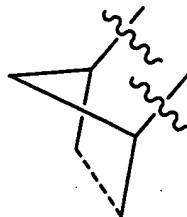
R_{23} é independentemente selecionado em cada ocorrência de hidrogênio ou do grupo que consiste em alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, heteroarila, heteroaralquila e aralquila, cada um deles sendo substituído por 0-2 substituintes independentemente selecionados de halogênio, alquila, e alcóxi;

R^4 e R^{4a} são cada um, independentemente, hidrogênio ou são selecionados do grupo que consiste em C_{1-4} -alquila, $O-C_{1-4}$ -alquila, $N(H)-C_{1-4}$ -alquila, C_{3-6} -cicloalquil- C_{0-4} -alquila, arila e heterociclo, cada um deles podendo ser independentemente substituído uma ou mais vezes com um átomo de halogênio ou C_{1-4} -alquila;

R^5 é selecionado do grupo que consiste em H, hidroxila, oxo, C_{1-4} -alquila, C_{1-4} -alcóxi, mono- e di- C_{1-4} -alquilamino, C_{3-6} -cicloalquil- C_{0-4} -alquila, aril- C_{0-4} -alquila, heterociclo- C_{0-4} -alquila, cada um deles podendo ser independentemente substituído uma ou mais vezes com um átomo de halogênio, arila, trihalometila, ou C_{1-4} -alquila;

ou R^4 e R^5 juntos podem formar uma cicloalquila ou um anel fenila, cada um deles podendo ser substituído por um átomo de halogênio, arila, trihalometila, ou C_{1-4} -alquila, ou um anel dimetila ciclopropila de modo que a fórmula III é um sistema de anel fundido;

ou R^{15} e R^{16} juntos podem formar um anel da fórmula IV:



IV

onde

a linha tracejada representa uma ligação simples ou dupla.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde

R^1 é selecionado do grupo que consiste em H e C_{1-4} -alquila;

R^2 é selecionado do grupo que consiste em C_{1-4} -alquila e C_{3-6} -

cicloalquilC₀₋₄alquila;

W é selecionado do grupo que consiste em C(O)-C(O)-amina e C(O)-[C(O)]_a-heterociclo, onde o heterociclo pode ser independentemente substituído uma ou mais vezes com arila, C₁₋₄-alquila, C₁₋₄-alquila substituída por um ou mais átomos de halogênio, ou C₃₋₆-cicloalquila, onde a é 0 ou 1;

R³ é selecionado do grupo que consiste em H e C₁₋₄-alquila;

R¹³ é H;

R⁸, R¹⁰ e R¹¹ são cada um, independentemente, selecionados do grupo que consiste em H e C₁₋₄-alquila;

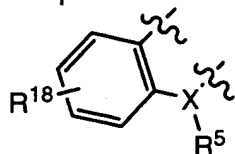
R⁹ e R¹² são cada um, independentemente, selecionados do grupo que consiste em H, C₁₋₄-alquila e C₃₋₆-cicloalquilC₀₋₄alquila; e

V é selecionado do grupo que consiste em -Q¹-Q², onde Q¹ é ausente, C(O), N(H), N(C₁₋₄-alquila), C=N(CN), C=N(SO₂CH₃), ou C=N-COH, e Q² é H, C₁₋₄-alquila, O-C₁₋₄-alquila, NH₂, N(H)-C₁₋₄-alquila, N(C₁₋₄-alquila)₂, C₃₋₆-cicloalquil-C₀₋₄-alquila, arila, e heterociclo, cada um deles podendo ser independentemente substituído uma ou mais vezes por um átomo de halogênio, C₁₋₄-alquila, C₁₋₄-alquila substituída por um ou mais átomos de halogênio, ou C₃₋₆-cicloalquila.

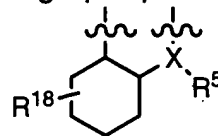
7. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que qualquer um dos grupos C₃₋₆-cicloalquila pode ser independentemente substituído uma ou mais vezes por um átomo de halogênio, arila, trihalometila, ou C₁₋₄-alquila.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde R¹⁷ é H e R¹⁵ e R¹⁶ juntos formam o anel de fórmula IV, onde a linha tracejada representa uma ligação dupla.

9. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde R¹⁷ e R¹⁶ juntos formam um anel de 5 ou 6 membros da fórmula III, onde a fórmula III é representada pelos substituintes selecionados do grupo que consiste em:



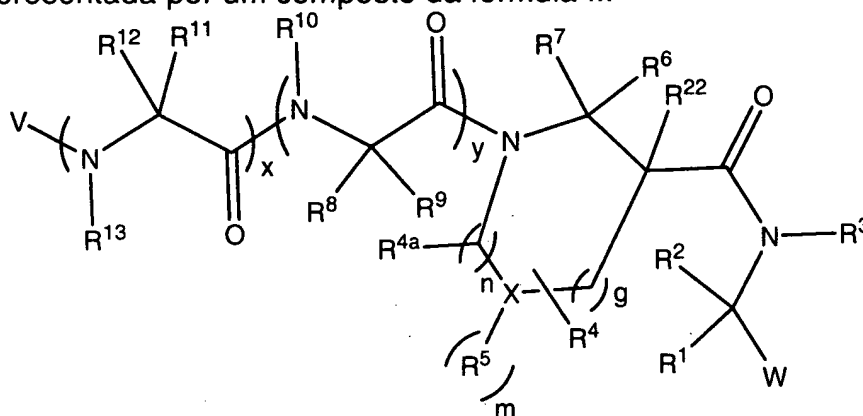
e



onde R⁵ é (CH₂)₀₋₃-arila ou (CH₂)₀₋₃-heterociclo, onde arila e heterociclo podem ser independentemente substituídos uma ou mais vezes com um átomo

de halogênio, arila, trihalometila, C₃₋₆-cicloalquila ou C₁₋₄-alquila; e cada R¹⁸ é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, um átomo de halogênio, arila, trihalometila, ou C₁₋₄-alquila.

10. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que a fórmula I é representada por um composto da fórmula II:



II

e sais farmaceuticamente aceitáveis, enantiômeros, estereoisômeros, rotâmeros, tautômeros, diastereômeros, ou racematos do mesmo; onde

x é 0 ou 1;

10 y é 0, 1 ou 2;

R¹ e R² são cada um, independentemente, selecionados do grupo que consiste em H, C₁₋₄-alquila, O-C₁₋₄-alquila, N(H)-C₁₋₄-alquila, e C₃₋₆-cicloalquilC₀₋₄alquila;

15 W é selecionado do grupo que consiste em C(O)OH, C(O)OR²⁴, C(O)-amina, C(O)-C(O)OH, C(=N-O-R²⁴)-C(O)-amina, C(O)N(H)S(O)₂R²⁴, C(O)-C(O)-amina, SO₂-N(R²⁴)₂ e C(O)-[C(O)]_a-heterociclo, onde o heterociclo pode ser substituído ou não-substituído, onde a é 0 ou 1, onde cada R²⁴ é independentemente selecionado do grupo que consiste em H, halogênio, hidroxila, formila, carboxilato, amida, amino, -C₁₋₄-alquila substituída ou não-substituída, C₁₋₄-alcóxi substituído ou não-substituído, C₁₋₄-alcanóila substituída ou não-substituída, C₁₋₄-alcoxycarbonila substituída ou não-substituída, C₁₋₄-alcanoilóxi substituído ou não-substituído, mono- e di-C₁₋₄-alquilamino substituído ou não-substituído, C₃₋₆cicloalquilC₀₋₄alquila substituída ou não-substituída, aril-C₀₋₄alquila substituída ou não-substituída, e heterociclo-C₀₋

20

4alquila substituída ou não-substituída;

R^3 é selecionado do grupo que consiste em H, C_{1-4} -alquila e C_{3-6} -cicloalquil C_{0-4} alquila;

5 R^{22} e R^7 são cada um, independentemente, hidrogênio ou são selecionados do grupo que consiste em C_{1-4} -alquila, O- C_{1-4} -alquila, N(H)- C_{1-4} -alquila, C_{3-6} -cicloalquil C_{0-4} alquila, arila e heterociclo, cada um deles podendo ser independentemente substituído uma ou mais vezes;

n e g são cada um, independentemente, 0, 1 ou 2;

m é 0 ou 1;

10 X é O, N ou C;

R^4 e R^{4a} são cada um, independentemente, hidrogênio ou são selecionados do grupo que consiste em C_{1-4} -alquila, O- C_{1-4} -alquila, N(H)- C_{1-4} -alquila, C_{3-6} -cicloalquil C_{0-4} alquila, arila, O-arila e heterociclo, cada um deles podendo ser ainda independentemente substituído;

15 R^5 é hidrogênio ou oxo ou é selecionado do grupo que consiste em hidroxila, C_{1-4} -alquila, C_{1-4} -alcóxi, mono- e di- C_{1-4} alquilamino, C_{3-6} -cicloalquil- C_{0-4} -alquila, aril- C_{0-4} -alquila, heterociclo- C_{0-4} -alquila, cada um deles podendo ser ainda independentemente substituído;

20 R^6 , R^8 , R^9 , R^{11} e R^{12} são cada um, independentemente, selecionados do grupo que consiste em H, C_{1-4} -alquila, O- C_{1-4} -alquila, N(H)- C_{1-4} -alquila, e C_{3-6} -cicloalquil C_{0-4} alquila;

R^{10} é selecionado do grupo que consiste em H, C_{1-4} -alquila e C_{3-6} -cicloalquil C_{0-4} alquila;

25 R^{13} é selecionado do grupo que consiste em $-Q^1-Q^2$, onde Q^1 é ausente, C(O), S(O)₂, N(H), N(C_{1-4} -alquila), C=N(CN), C=N(SO₂CH₃), C=N-COH, ou C=N-CO- C_{1-4} alquila, e Q^2 é H ou selecionado do grupo que consiste em C_{1-4} -alquila, O- C_{1-4} -alquila, NH₂, N(H)- C_{1-4} -alquila, N(C_{1-4} -alquila)₂, SO₂-arila, SO₂- C_{1-4} -alquila, C_{3-6} -cicloalquil- C_{0-4} -alquila, arila, heteroarila e heterociclo, cada um deles podendo ser independentemente substituído uma
30 ou mais vezes com um átomo de halogênio, C_{1-4} -alquila, C_{1-4} -alquila substituída por um ou mais átomos de halogênio, ou C_{3-6} -cicloalquila; e

V é selecionado do grupo que consiste em $-Q^1-Q^2$, onde Q^1 é

ausente, C(O), S(O)₂, N(H), N(C₁₋₄-alquila), C=N(CN), C=N(SO₂CH₃), C=N-COH, ou C=N-COC₁₋₄alquila, e Q² é H ou é selecionado do grupo que consiste em C₁₋₄-alquila, O-C₁₋₄-alquila, NH₂, N(H)-C₁₋₄-alquila, N(C₁₋₄-alquila)₂, SO₂-arila, SO₂-C₁₋₄-alquila, C₃₋₆-cicloalquil-C₀₋₄-alquila, arila, heteroarila e heterociclo, cada um deles podendo ser independentemente substituído uma ou mais vezes com um átomo de halogênio, C₁₋₄-alquila, C₁₋₄-alquila substituída por um ou mais átomos de halogênio, ou C₃₋₆-cicloalquila;

ou R⁴ e R⁵ juntos podem formar um anel de 4, 5, 6 ou 7 membros que é aromático ou não-aromático e pode conter um ou mais heteroátomos, onde o anel pode ser ainda substituído uma ou mais vezes.

11. Composto de acordo com a reivindicação 10, onde R⁴ e R⁵ juntos formam um anel fenila, que pode ser substituído por um átomo de halogênio, arila, trihalometila, ou C₁₋₄-alquila, ou um anel dimetila ciclopropila para que se forme um sistema de anel fundido.

12. Composto de acordo com a reivindicação 10, onde um de g e n é 0.

13. Composto de acordo com a reivindicação 10, onde

R¹ é selecionado do grupo que consiste em H e C₁₋₄-alquila;

R² é selecionado do grupo que consiste em C₁₋₄-alquila e C₃₋₆-cicloalquilC₀₋₄alquila;

W é selecionado do grupo que consiste em C(O)-C(O)-amina e C(O)-[C(O)]_a-heterociclo, onde o heterociclo pode ser independentemente substituído uma ou mais vezes com arila, C₁₋₄-alquila, C₁₋₄-alquila substituída por um ou mais átomos de halogênio, e C₃₋₆-cicloalquila, onde a é 0 ou 1, onde R²⁴ é hidrogênio ou é selecionado do grupo que consiste em C₁₋₄-alquila, C₃₋₆-cicloalquilC₀₋₄alquila, arila e heterociclo, cada um deles podendo ser independentemente substituído uma ou mais vezes com um átomo de halogênio ou C₁₋₄-alquila ;

R³ é selecionado do grupo que consiste em H e C₁₋₄-alquila;

R⁷ é hidrogênio ou é selecionado do grupo que consiste em C₁₋₄-alquila, C₃₋₆-cicloalquila, arila e heterociclo, cada um deles podendo ser independentemente substituído uma ou mais vezes com um átomo de halo-

gênio, C₁₋₄-alquila, C₁₋₄-alquila substituída por um ou mais átomos de halogênio, ou C₃₋₆-cicloalquila;

R⁴ e R^{4a} são cada um, independentemente, hidrogênio ou são independentemente selecionados do grupo que consiste em of C₁₋₄-alquila, C₃₋₆-cicloalquila, arila e heterociclo, cada um deles podendo ser independentemente substituído uma ou mais vezes com um átomo de halogênio ou C₁₋₄-alquila;

R⁵ é hidrogênio ou é selecionado do grupo que consiste em hidroxila, oxo, C₁₋₄-alquila, C₁₋₄-alcóxi, mono- e di-C₁₋₄alquilamino, C₃₋₆-cicloalquil-C₀₋₄-alquila, aril-C₀₋₄-alquila, heterociclo-C₀₋₄-alquila, cada um deles podendo ser independentemente substituído uma ou mais vezes com um átomo de halogênio, arila, trihalometila, ou C₁₋₄-alquila;

R¹³ e R⁶ são H;

R⁸, R¹⁰ e R¹¹ são cada um, independentemente, selecionados do grupo que consiste em H e C₁₋₄-alquila;

R⁹ e R¹² são cada um, independentemente, selecionados do grupo que consiste em H, C₁₋₄-alquila e C₃₋₆-cicloalquila; e

V é selecionado do grupo que consiste em -Q¹-Q², onde Q¹ é ausente, C(O), S(O)₂, N(H), N(C₁₋₄-alquila), C=N(CN), C=N(SO₂CH₃), C=N-COH, ou C=N-COC₁₋₄alquila, e Q² é H, C₁₋₄-alquila, O-C₁₋₄-alquila, NH₂, N(H)-C₁₋₄-alquila, N(C₁₋₄-alquila)₂, SO₂-arila, SO₂-C₁₋₄-alquila, C₃₋₆-cicloalquil-C₀₋₄-alquila, arila, heteroarila e heterociclo, cada um deles podendo ser independentemente substituído uma ou mais vezes com um átomo de halogênio, C₁₋₄-alquila, C₁₋₄-alquila substituída por um ou mais átomos de halogênio, ou C₃₋₆-cicloalquila;

ou R⁴ e R⁵ juntos podem formar um anel fenila, que pode ser substituído por um átomo de halogênio, arila, trihalometila, ou C₁₋₄-alquila, ou um anel dimetila ciclopropila para que se forme um sistema de anel fundido.

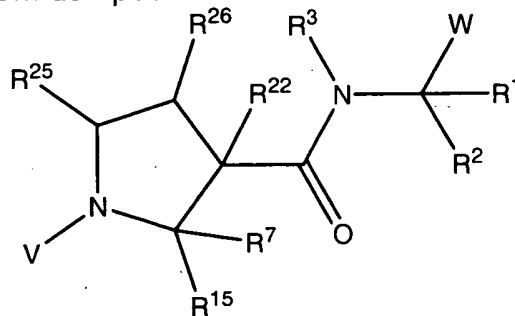
14. Composto de acordo com a reivindicação 10, onde R⁴ é H e R⁵ é (CH₂)₀₋₃-arila, -O-heterociclo, ou (CH₂)₀₋₃-heterociclo, onde arila e heterociclo podem ser independentemente substituídos uma ou mais vezes com um átomo de halogênio, arila, trihalometila, C₃₋₆-cicloalquila ou C₁₋₄-alquila.

15. Composto de acordo com a reivindicação 10, onde n é 1, e R^4 e R^5 juntos formam os seguintes sistemas de anel fundido:



onde cada R^{18} é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, um átomo de halogênio, arila, trihalometila, e C_{1-4} -alquila.

5 16. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde a fórmula I é representada por um composto da fórmula VI:



VI

e sais farmaceuticamente aceitáveis, enantiômeros, estereoisômeros, rotâmeros, tautômeros, diastereômeros, ou racematos do mesmo;

onde

10 R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^{15} , R^{22} , V e W têm os significados dados na reivindicação 1; e

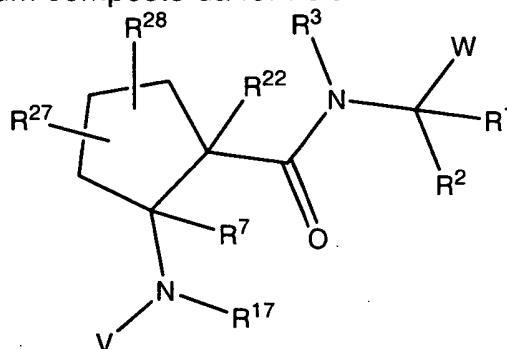
R^{25} e R^{26} são cada um, independentemente, selecionados do grupo que consiste em H, C_{1-4} -alquila, $O-C_{1-4}$ -alquila, $N(R^{24})_2$, C_{3-6} -cicloalquil C_{0-4} alquila, arila substituída ou não-substituída e heterociclo substituído ou não-substituído, onde cada R^{24} é hidrogênio ou é independentemente selecionado do grupo que consiste em halogênio, hidróxi, COOH, CONH₂, amino, mono- e di- C_{1-4} alquilamino, C_{1-4} -alquila, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} alcanóila, C_{3-6} -cicloalquil C_{0-4} alquila, C_{3-6} -cicloalquil C_{0-4} alcóxi, arila e heterociclo, cada um deles podendo ser independentemente substituído uma ou
15 mais vezes com um átomo de halogênio, C_{1-4} -alquila, C_{1-4} -alquila substituída por um ou mais átomos de halogênio, ou C_{3-6} -cicloalquila;

ou R^{22} ou R^{26} juntos podem formar um anel de 3 membros que pode ser substituído ou não.

17. Composto de acordo com a reivindicação 16, onde R^{25} é H e

R^{26} é amina, fenila substituída ou não-substituída, ou benzila substituída ou não-substituída.

18. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde a fórmula I é representada por um composto da fórmula VII:



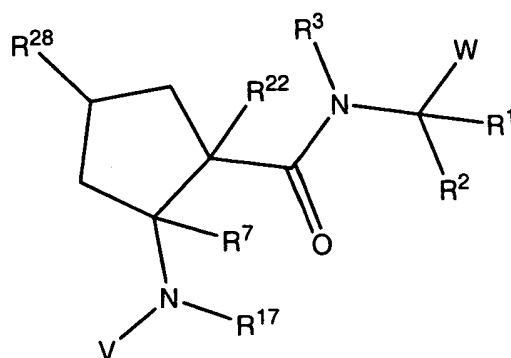
VII

- 5 e sais farmaceuticamente aceitáveis, enantiômeros, estereoisômeros, rotâ-
meros, tautômeros, diastereômeros, ou racematos do mesmo;
onde

R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^{17} , R^{22} , V e W têm os significados dados na rei-
vindicação 1; e

- 10 R^{27} e R^{28} são cada um, independentemente, selecionados do
grupo que consiste em hidrogênio, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, $N(R^{24})_2$, C_{3-6} -
cicloalquil C_{0-4} alquila, arila, arilóxi, e heterociclo, cada um sendo substituído 0
a 5 vezes com um átomo de halogênio, C_{1-4} -alquila, C_{1-4} -alquila substituída
por um ou mais átomos de halogênio, ou C_{3-6} -cicloalquila; onde R^{24} é hidro-
15 gênio ou é independentemente selecionado do grupo que consiste em, hi-
dróxi, $C(O)NH_2$, C_{1-4} -alquila substituída ou não-substituída, C_{3-6} -cicloal-
quil C_{0-4} alquila, arila e heterociclo, cada um sendo substituído 0 a 5 vezes
com um átomo de halogênio, C_{1-4} -alquila, C_{1-4} -alquila substituída por um ou
mais átomos de halogênio, ou C_{3-6} -cicloalquila.

- 20 19. Composto de acordo com a reivindicação 18, onde a fórmula
VII é representada por um composto da fórmula:



e sais farmaceuticamente aceitáveis, enantiômeros, estereoisômeros, rotâ-
meros, tautômeros, diastereômeros, ou racematos do mesmo;
onde

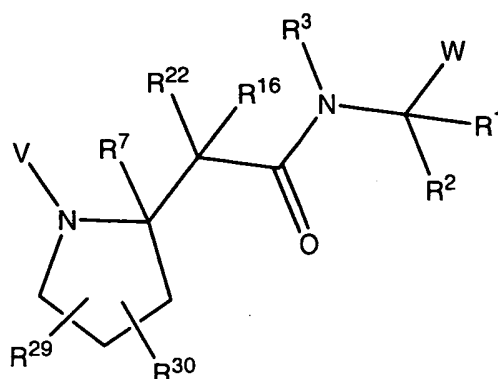
R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^{17} , R^{22} , V e W têm os significados dados na rei-

5 vindicação 1; e

R^{28} é hidrogênio ou é selecionado do grupo que consiste em C_{1-4}
alquila, C_{1-4} -alcóxi, $N(R^{24})_2$, C_{3-6} -cicloalquil C_{0-4} alquila, arila, arilóxi, e hetero-
ciclo, cada um sendo substituído 0 a 5 vezes com um átomo de halogênio,
 C_{1-4} -alquila, C_{1-4} -alquila substituída por um ou mais átomos de halogênio, ou
10 C_{3-6} -cicloalquila; onde R^{24} é hidrogênio independentemente selecionado do
grupo que consiste em hidróxi, $C(O)NH_2$, C_{1-4} -alquila substituída ou não-
substituída, C_{3-6} -cicloalquil C_{0-4} alquila, arila e heterociclo, cada um sendo
substituído 0 a 5 vezes com um átomo de halogênio, C_{1-4} -alquila, C_{1-4} -alquila
substituída por um ou mais átomos de halogênio, ou C_{3-6} -cicloalquila.

15 20. Composto de acordo com a reivindicação 19, em que R^{28} é
quinolina, C_{1-4} -alquila, O- C_{1-4} -alquila, ou O-quinolina, onde a quinolina e O-
quinolina substituintes podem ser independentemente substituídas uma ou
mais vezes com halogênio, amino, O- C_{1-4} -alquila, C_{1-4} -alquila substituída ou
não-substituída, C_{3-6} -cicloalquil C_{0-4} alquila substituída ou não-substituída, ari-
20 la substituída ou não-substituída, O-arila substituída ou não-substituída, e
heterociclo substituído ou não-substituído.

21. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde a fórmula I
é representada por um composto da fórmula VIII:



VIII

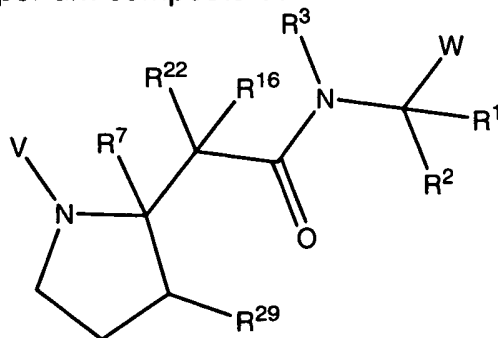
e sais farmaceuticamente aceitáveis, enantiômeros, estereoisômeros, rotâ-
meros, tautômeros, diastereômeros, ou racematos do mesmo;

onde

- 5 R¹, R², R³, R⁷, R¹⁶, R²², V e W têm os significados dados na rei-
vindicação 1; e

- R²⁹ e R³⁰ are hidrogênio ou são independentemente seleciona-
dos do grupo que consiste em of C₁₋₄-alquila, C₁₋₄-alcóxi, N(R²⁴)₂, C₃₋₆-ciclo-
alquilC₀₋₄-alquila, arila, arilóxi, e heterociclo, cada um sendo substituído 0 a 5
vezes com um átomo de halogênio, C₁₋₄-alquila, C₁₋₄-alquila substituída por
10 um ou mais átomos de halogênio, ou C₃₋₆-cicloalquila; onde R²⁴ é hidrogênio
ou independentemente selecionado do grupo que consiste em hidróxi,
C(O)NH₂, substituído ou não-substituído, -C₁₋₄-alquila, C₃₋₆-cicloalquilC₀₋₄ al-
quila, arila e heterociclo, cada um sendo substituído 0 a 5 vezes com um
átomo de halogênio, C₁₋₄-alquila, C₁₋₄-alquila substituída por um ou mais á-
15 tomos de halogênio, ou C₃₋₆-cicloalquila.

22. Composto de acordo com a reivindicação 21, onde a fórmula
VIII, é representada por um composto da fórmula IX:



IX.

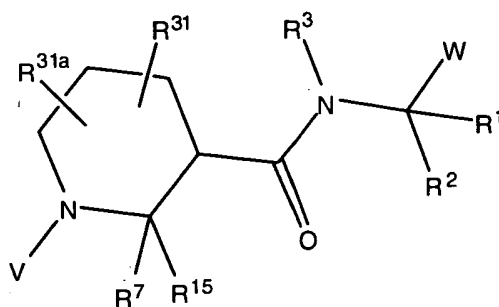
e sais farmaceuticamente aceitáveis, enantiômeros, estereoisômeros, rotâ-

meros, tautômeros, diastereômeros, ou racematos do mesmo;

onde R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^{16} , R^{22} , R^{29} , V e W têm os significados dados na reivindicação 21.

23. Composto de acordo com a reivindicação 22, onde R^{29} é selecionado do grupo que consiste em O-fenila e O-benzila.

24. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde a fórmula I é representada por um composto da fórmula X:



X

e sais farmaceuticamente aceitáveis, enantiômeros, estereoisômeros, rotâmeros, tautômeros, diastereômeros, ou racematos do mesmo;

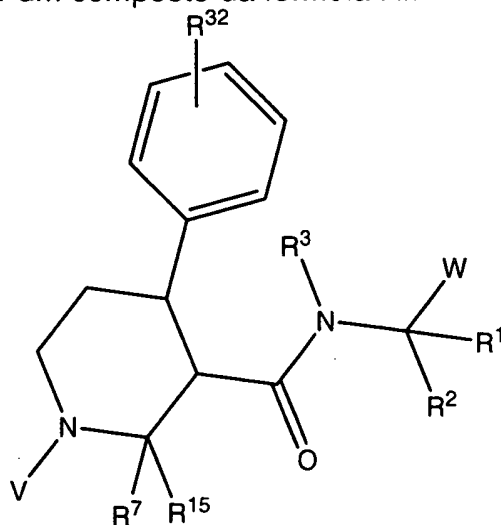
10 onde

R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^{15} , V e W têm os significados dados na reivindicação 1; e

15 R^{31} e R^{31a} são hidrogênio ou são independentemente selecionados do grupo que consiste em C_{1-4} -alquila, C_{1-4} -alcóxi, $N(R^{24})_2$, C_{3-6} -cicloalquil C_{0-4} -alquila, arila, arilóxi, e heterociclo, cada um sendo substituído 0 a 5 vezes com um átomo de halogênio, C_{1-4} -alquila, C_{1-4} -alquila substituída por um ou mais átomos de halogênio, ou C_{3-6} -cicloalquila; onde R^{24} é hidrogênio ou é independentemente selecionado em cada ocorrência do grupo que consiste em hidróxi, $C(O)NH_2$, C_{1-4} -alquila substituída ou não-substituída, C_{3-6} -cicloalquil C_{0-4} -alquila, arila e heterociclo, cada um sendo substituído 0 a 5 vezes com um átomo de halogênio, C_{1-4} -alquila, C_{1-4} -alquila substituída por um ou mais átomos de halogênio, ou C_{3-6} -cicloalquila;

20 ou R^{331} e R^{31a} juntos podem formar um anel de 3, 4, 5, 6 ou 7 membros que é aromático ou não-aromático e pode conter um ou mais heteroátomos, onde o anel pode ser ainda substituído uma ou mais vezes.

25. Composto de acordo com a reivindicação 24, onde a fórmula X é representada por um composto da fórmula XI:



XI

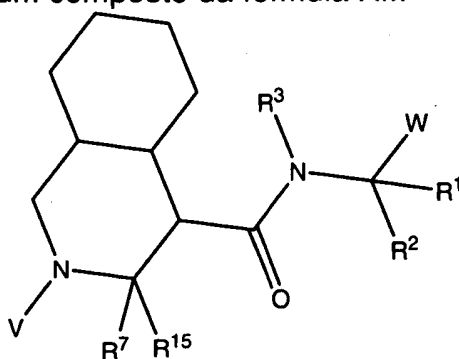
e sais farmaceuticamente aceitáveis, enantiômeros, estereoisômeros, rotâmeros, tautômeros, diastereômeros, ou racematos do mesmo;

5 onde

R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^{15} , V e W têm os significados dados na reivindicação 19; e

R^{32} é H, halogênio, hidróxi, amino, C_{1-4} -alquila, C_{1-4} -alcóxi, mono- e di- C_{1-4} -alquilamino, C_{3-6} -cicloalquil C_{0-4} -alquila, C_{3-6} -cicloalquil C_{0-4} -alcóxi, arila, aralquila, heterociclo C_{0-4} -alquila, e heterociclo C_{0-4} -alcóxi, cada um deles sendo substituído por 0 a 5 resíduos independentemente selecionados de halogênio, hidróxi, amino, oxo, C_{1-4} -alquila, C_{1-4} -alcóxi, mono- e di- C_{1-4} -alquilamino, C_{3-6} -cicloalquila, arila, e heterociclo.

26. Composto de acordo com a reivindicação 24, onde a fórmula X é representada por um composto da fórmula XII:



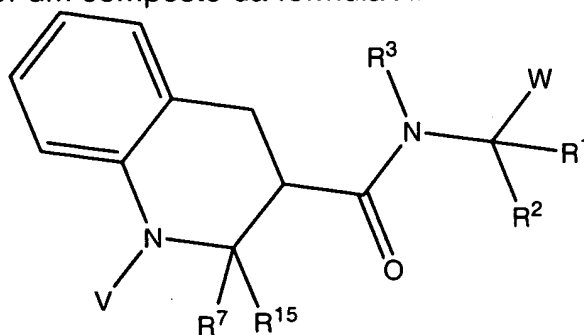
XII

e sais farmaceuticamente aceitáveis, enantiômeros, estereoisômeros, rotâ-
meros, tautômeros, diastereômeros, ou racematos do mesmo;

onde

5 R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^{15} , V e W têm os significados dados na reivindicação 24.

27. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde a fórmula I é representada por um composto da fórmula XIII:



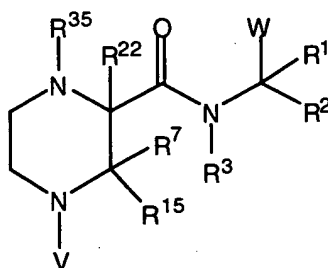
XIII

e sais farmaceuticamente aceitáveis, enantiômeros, estereoisômeros, rotâ-
meros, tautômeros, diastereômeros, ou racematos do mesmo;

10 onde

R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^{15} , V e W têm os significados dados na reivindicação 1.

28. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde a fórmula I é representada por um composto da fórmula XIV:



XIV

15 e sais farmaceuticamente aceitáveis, enantiômeros, estereoisômeros, rotâ-
meros, tautômeros, diastereômeros, ou racematos do mesmo;

onde

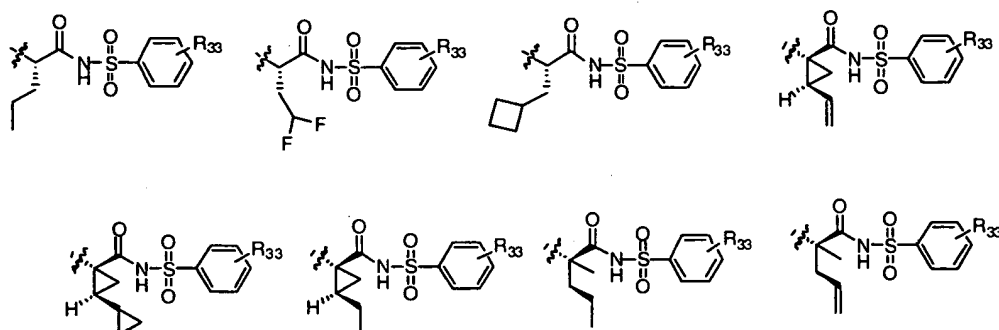
R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^{15} , R^{22} , V e W têm os significados dados na reivindicação 1; e

20 R^{35} é H, halogênio, hidróxi, amino, C_{1-4} -alquila, C_{1-4} -alcóxi, mono-

- e di-C₁₋₄alquilamino, C₃₋₆-cicloalquilC₀₋₄alquila, C₃₋₆-cicloalquilC₀₋₄alcóxi, arila, aralquila, heterocicloC₀₋₄alquila, e heterocicloC₀₋₄alcóxi, cada um deles sendo substituído por 0 a 5 resíduos independentemente selecionados de halogênio, hidróxi, amino, oxo, C₁₋₄-alquila, C₁₋₄alcóxi, mono- e di-C₁₋₄alquilamino, C₃₋₆-cicloalquila, arila, e heterociclo.

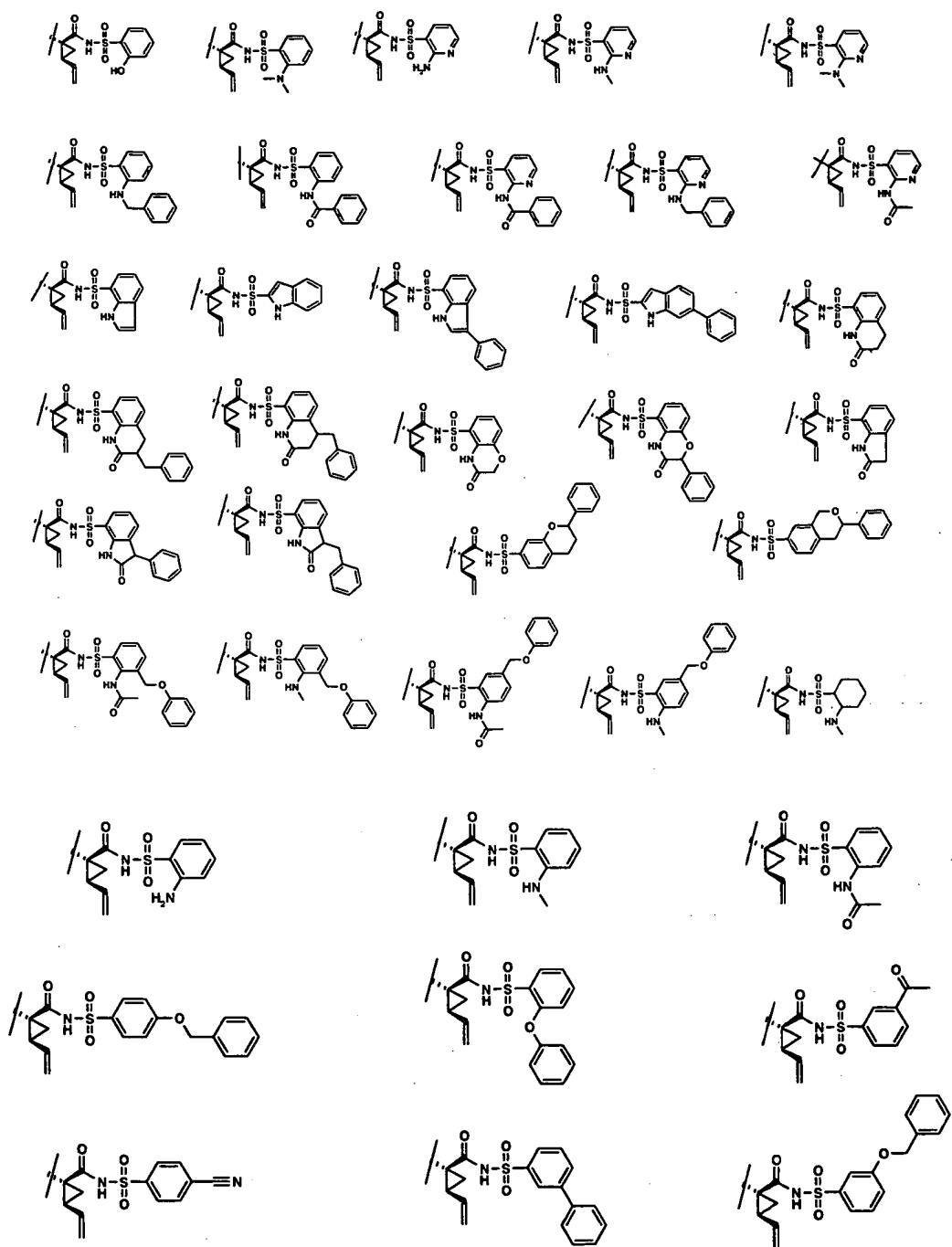
29. Composto de acordo com a reivindicação 28, onde R²⁵ é fenila, opcionalmente substituído por cloro.

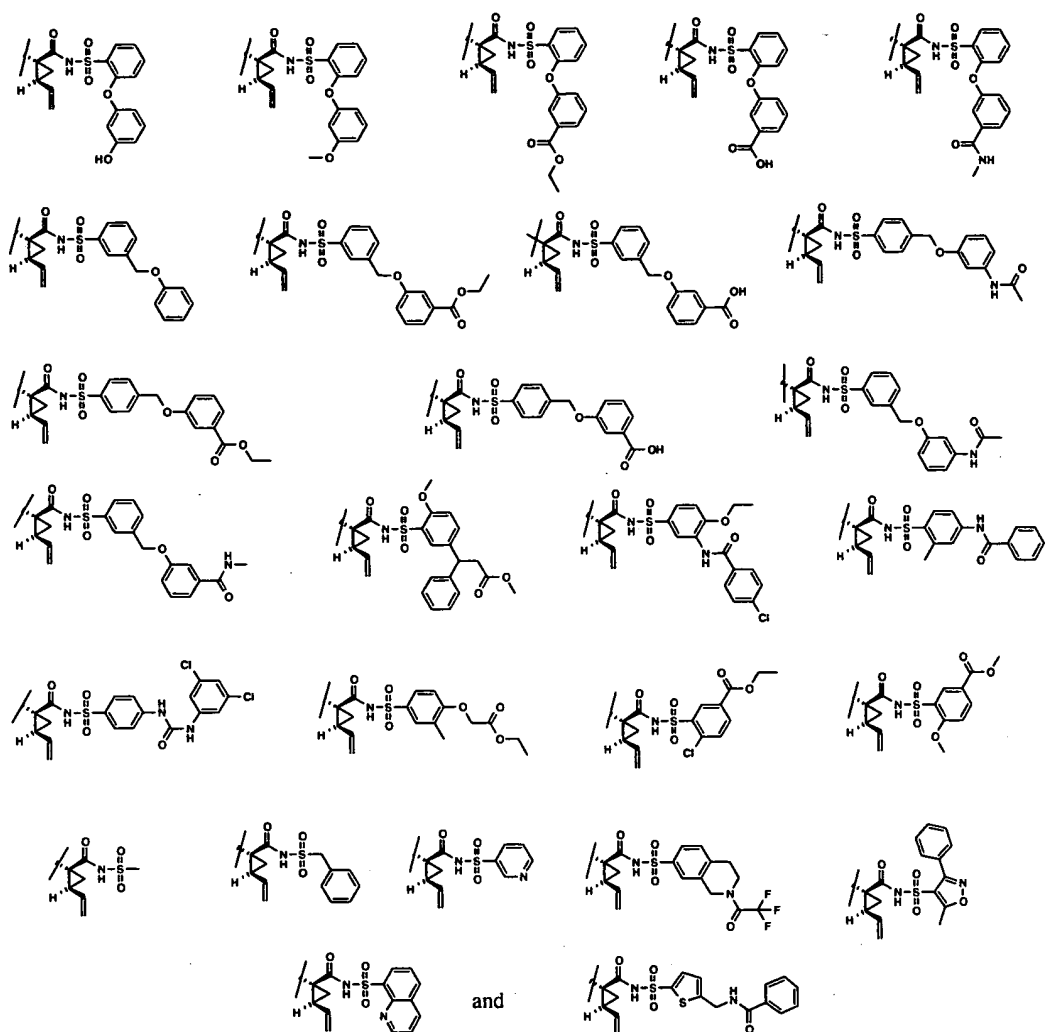
30. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, onde W, R¹ e R² formam um substituinte das seguintes fórmulas:



- 10 onde R³³ é selecionado do grupo que consiste em H, fenila, metila, CF₃, tBu, NO₂, Cl, CN, NH₂, OH, NHCH₃, OCH₃, NHPh, OPh, NHCOCH₃, NHCOPh, OCH₂Ph, COCH₃, CO₂Et, CO₂CH₃, CONHPh e CONHCH₃, ou R³³ pode ser fundido com o anel fenila para formar um anel naftila.

- 15 31. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, onde W, R¹ e R² formam substituintes selecionados do grupo que consiste em





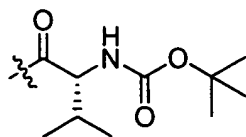
32. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, onde quaisquer dos grupos heterociclo são independentemente selecionados do grupo que consiste em acridinila, carbazolila, cinolinila, quinoxalinila, pirrazolila, indolila, benzotriazolila, furanila, tienila, benzotienila, benzofuranila, quinolinila, isoquinolinila, oxazolila, isoxazolila, indolila, pirazinila, piridazinila, piridinila, pirimidinila, pirrolila, tetrahydroquinolina, benzoimidazolila, benzofuranila, benzofurazanila, benzopirazolila, benzotriazolila, benzotiofenila, benzoxazolila, carbazolila, carbolinila, cinolinila, furanila, imidazolila, indolinila, indolila, indolazinila, indazolila, isobenzofuranila, isoindolila, isoquinolila, isotiazolila, isoxazolila, naftpiridinila, oxadiazolila, oxazolila, oxazoline, isoxazoline, oxetanila, piranila, pirazinila, pirazolila, piridazinila, piridopiridinila, piridazinila, piridila, pirimidila, pirrolila, quinazolinila, quinolila, quinoxalinila, tetrahidropiranila, tetrazolila, tetrazolopiridila, tiadiazolila, tiazolila, tienila, triazolila, azetidinila, 1,4-dioxanila, hexahidroazepinila, piperazinila,

piperidinila, piridin-2-onila, pirrolidinila, morfolinila, tiomorfolinila, dihidrobenzoimidazolila, dihidrobenzofuranila, dihidrobenzotiofenila, dihidrobenzoxazolila, dihidrofuranila, dihidroimidazolila, dihidroindolila, dihidroisooxazolila, dihidroisotiazolila, dihidrooxadiazolila, dihidrooxazolila, dihidropirazinila, dihidropirazolila, dihidropiridinila, dihidropirimidinila, dihidropirrolila, dihidroquinolinila, dihidrotetrazolila, dihidrotiadiazolila, dihidrotiazolila, dihidrotienila, dihidrotriazolila, dihidroazetidinila, metilenodioxibenzoíla, tetrahidrofuranila, e tetrahidrotienila, e N-óxidos dos mesmos, cada um deles podendo ser ainda independentemente substituído uma ou mais vezes com um átomo de halogênio, C₁₋₄-alquila, C₁₋₄-alquila substituída por um ou mais átomos de halogênio, ou C₃₋₆-cicloalquila.

33. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, onde W é C(O)-C(O)-N(H)-ciclopropila ou C(O)-C(O)-N(H)-NH₂.

34. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, onde V é selecionado do grupo que consiste em C(O)R²⁴, C(O)N(H)R²⁴ e C(O)OR²⁴, onde cada R²⁴ é hidrogênio ou é independentemente selecionado do grupo que consiste em halogênio, C₁₋₄-alquila, amino, mono- e di-C₁₋₄alquilamino, C₁₋₄alcóxi, C₃₋₆-cicloalquilC₀₋₄alquila, C₃₋₆-cicloalquilC₀₋₄alcóxi, arila, aralquila e heterocicloC₀₋₄alquila, onde cada resíduo R²⁴ é ainda substituído por 0 a 5 grupos selecionados de halogênio, hidróxi, oxo, amino, C₁₋₄-alquila, amino, mono- e di-C₁₋₄alquilamino, C₁₋₄alcóxi, C₃₋₆cicloalquila, arila, e heterociclo.

35. Composto de acordo com a reivindicação 34, onde V é selecionado do grupo que consiste em benzila, benzila substituída, naftila, C₁₋₄-alquila, e



36. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, onde quaisquer dos grupos C₃₋₆-cicloalquila podem ser independentemente substituídos uma ou mais vezes com um átomo de halogênio, arila, trihalometila, ou C₁₋₄-alquila.

37. Compostos de acordo com uma das reivindicações 1 e 10,

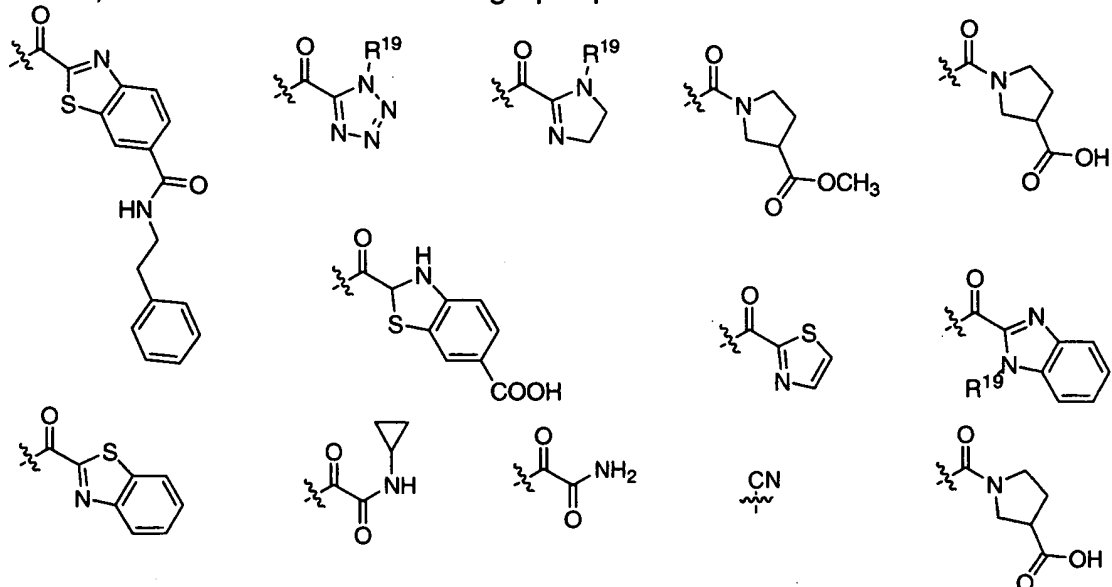
onde R^5 é selecionado do grupo que consiste em piperidina, fenila, -O-piridinila e CH_2 -piridinila, onde os grupos fenila e piridinila podem ser independentemente substituídos uma ou mais vezes com um átomo de halogênio ou C_{1-4} -alquila.

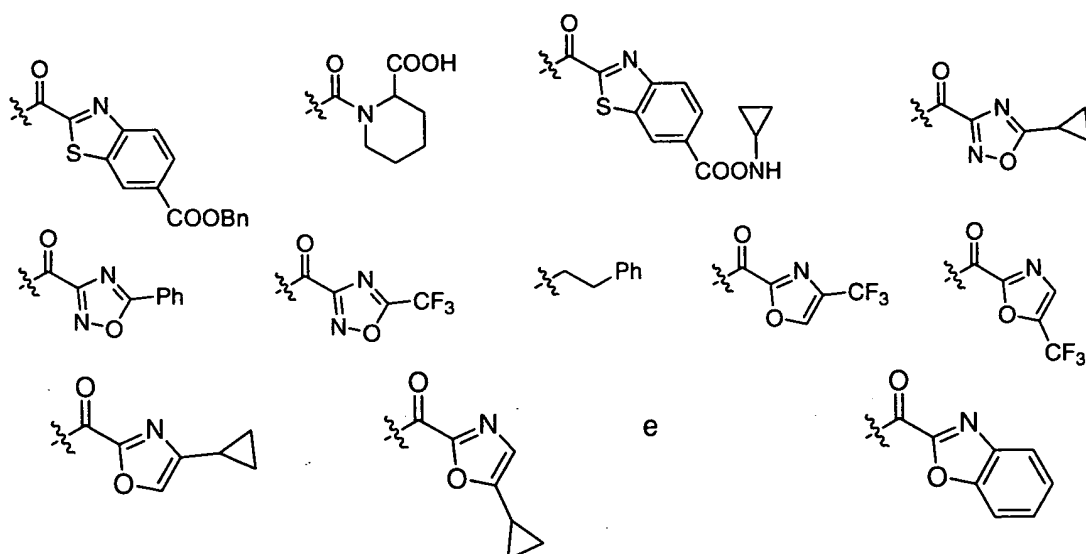
- 5 38. Composto de acordo com a reivindicação 37, onde R^5 é 5-cloro-piridin-2-ila ou 5-cloro-piridin-2-ilóxi.

39. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, onde W é selecionado do grupo que consiste em $C(O)-C(O)N(R^{23})_2$, onde R^{23} é hidrogênio ou é independentemente selecionado do grupo que
10 consiste em C_{1-4} -alquila, C_{3-6} -cicloalquil C_{0-4} alquila, arila e heterociclo, cada um deles podendo ser independentemente substituído uma ou mais vezes com um átomo de halogênio ou C_{1-4} -alquila.

40. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, onde W é selecionado do grupo que consiste em $C(O)-C(O)NH_2$,
15 $C(O)-C(O)N(H)$ -ciclopropila, $C(O)$ -benzotiazol, $C(O)$ -benzoimidazol, $C(O)$ -oxazol, $C(O)$ -imidazol, e $C(O)$ -oxadiazol, onde os grupos benzotiazol, benzoimidazol, oxazol e oxadiazol podem ser independentemente substituídos uma ou mais vezes com um átomo de halogênio, arila, trihalometila, C_{3-6} -cicloalquil C_{0-4} alquila ou C_{1-4} -alquila.

- 20 41. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, onde W é selecionado do grupo que consiste em





onde R^{19} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, um átomo de halogênio, arila, trihalometila, e C_{1-4} -alquila.

42. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, onde R^2 é selecionado do grupo que consiste em 2,2-difluoroetila, propila, CH_2 -ciclobutila e $(CH_2)_2$ -ciclobutila.

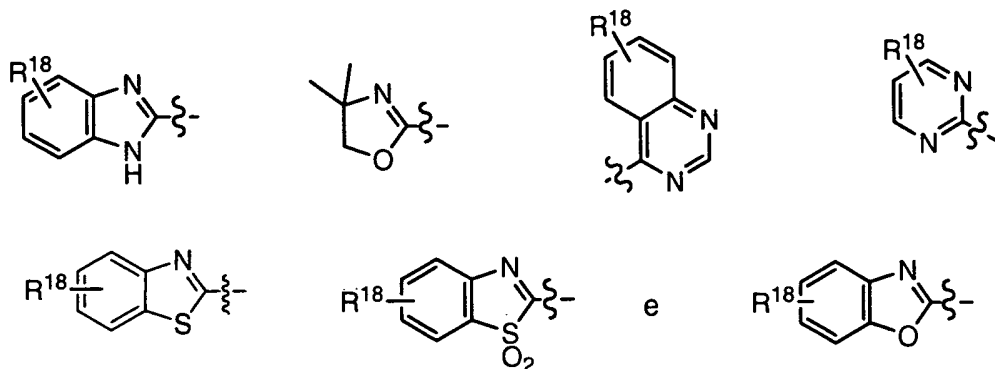
43. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, onde R^{11} é H e R^{12} é C_{3-6} -cicloalquila.

44. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, onde R^{12} é ciclohexila.

45. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, onde V é selecionado do grupo que consiste em $C(O)-N(H)-t$ -butila.

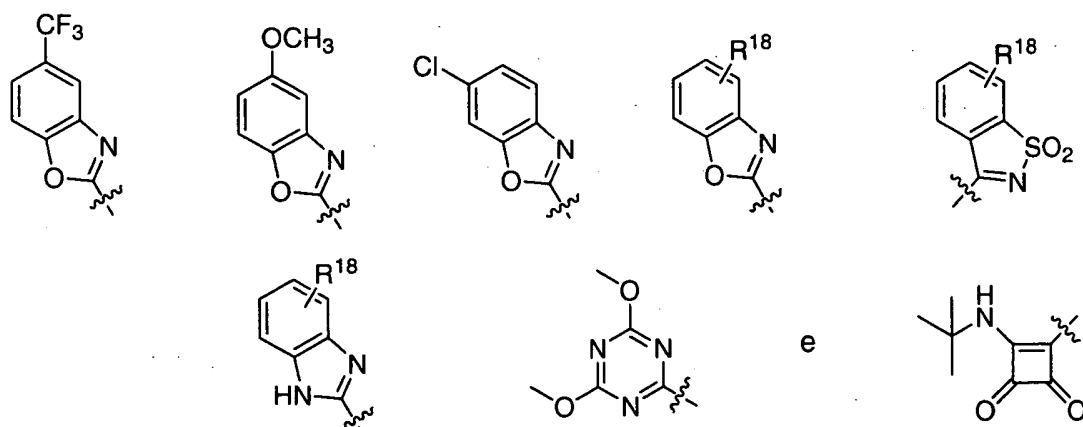
46. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, onde V é $C(O)-R^{20}$, onde R^{20} é selecionado do grupo que consiste em C_{3-6} -cicloalquila, fenila, pirazina, benzoxazol, 4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol, benzoimidazol, pirimidina, benzotiazol 1,1-dióxido e quinazolina, cada um deles podendo ser ainda independentemente substituído por um átomo de halogênio, CF_3 , C_{1-4} -alquila ou C_{3-6} -cicloalquila.

47. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, onde V é $C(O)-R^{20}$, onde R^{20} é selecionado do grupo que consiste em



onde R^{18} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, um átomo de halogênio, arila, trihalometila, e C_{1-4} -alquila.

48. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, onde V é $C(O)-R^{20}$, onde R^{20} é selecionado do grupo que consiste em



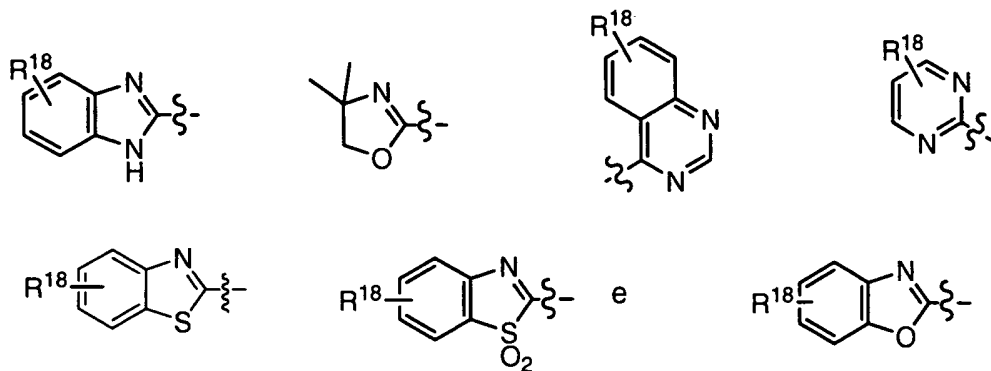
5

onde R^{18} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, um átomo de halogênio, arila, trihalometila, e C_{1-4} -alquila.

49. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, onde V é selecionado do grupo que consiste em C_{3-6} -cicloalquila, fenila, pirazina, benzoxazol, 4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol, benzoimidazol, pirimidina, benzotiazol 1,1-dióxido e quinazolina, cada um deles podendo ser ainda independentemente substituído com um átomo de halogênio, CF_3 , C_{1-4} -alquila ou C_{3-6} -cicloalquila.

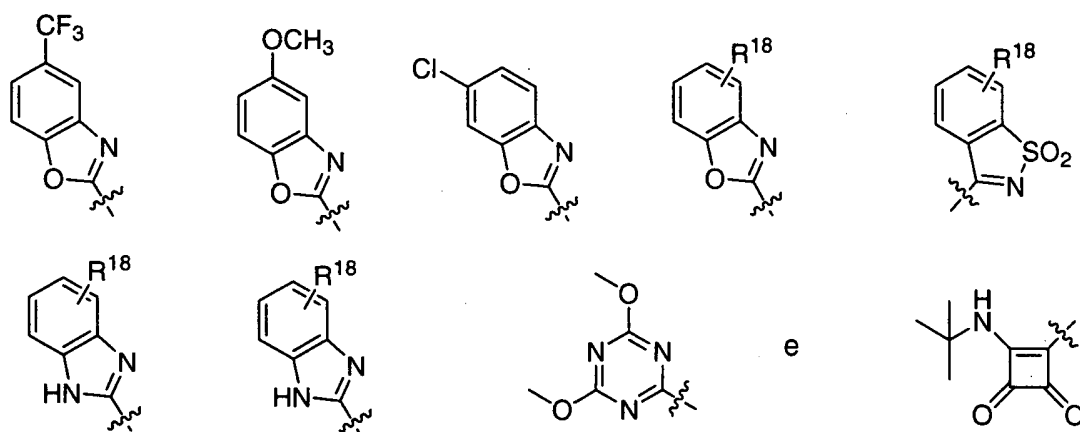
50. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, onde V é selecionado do grupo que consiste em

15



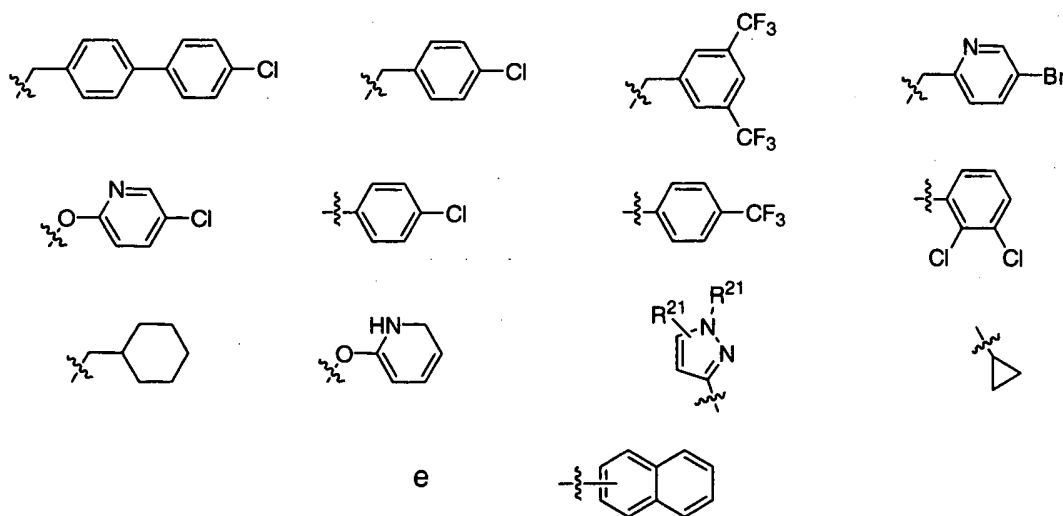
onde R^{18} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, um átomo de halogênio, arila, trihalometila, e C_{1-4} -alquila.

51. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações acima onde V é selecionado do grupo que consiste em



5 onde R^{18} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, um átomo de halogênio, arila, trihalometila, e C_{1-4} -alquila.

52. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, onde R^5 é selecionado do grupo que consiste em



onde R^{21} é independentemente selecionado do grupo que consiste em C_{1-4} -

alquila e arila.

53. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, onde W é C(O)-C(O)-amino.

54. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde ou R¹⁷ e R¹⁶ juntos formam um anel da fórmula III, onde n e g são cada um, independentemente, 0 ou 1.

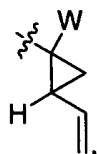
55. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, onde R¹³ é H e V é selecionado do grupo que consiste em C=N(H)NH₂, C=N(CN)NH₂ e C(O)NH₂.

56. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, onde W é C(O)N(H)S(O)₂R²⁴, onde R²⁴ é hidrogênio ou é selecionado do grupo que consiste em C₁₋₄-alquila, C₃₋₆-cicloalquilC₀₋₄alquila, arila substituída ou não-substituída e heterociclo substituído ou não-substituído, cada um deles podendo ser independentemente substituído uma ou mais vezes com um átomo de halogênio ou C₁₋₄-alquila.

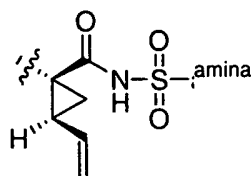
57. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, onde W é COOH, R¹ é H, e R² é selecionado do grupo que consiste em propila, 2,2-difluoroetila e CH₂-ciclobutila, ou R¹ e R² juntos formam um grupo ciclopropila que pode ser ainda substituído por um grupo vinila.

58. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, onde R⁵, R⁴ e R^{4a} são cada um, independentemente, selecionados do grupo que consiste em H, C₁₋₄alcóxi, arilóxi, heterociclíl-óxi, aralquilóxi, C(O)N(R²⁴)₂, -N(R²⁴)C(O)R²⁴, C₁₋₄alquila, arila e aralquila, onde R²⁴ é hidrogênio ou halogênio ou é independentemente selecionado do grupo que consiste em C₁₋₄-alquila, amino, mono- e di-C₁₋₄alquilamino, C₁₋₄alcóxi, C₃₋₆-cicloalquilC₀₋₄alquila, C₃₋₆-cicloalquilC₀₋₄alcóxi, arila, aralquila e heterocicloC₀₋₄alquila, onde cada resíduo R²⁴ é ainda substituído por 0 a 5 grupos independentemente selecionados de halogênio, hidróxi, oxo, C₁₋₄-alquila, amino, mono- e di-C₁₋₄alquilamino, C₁₋₄alcóxi, C₃₋₆cicloalquila, arila, e heterociclo.

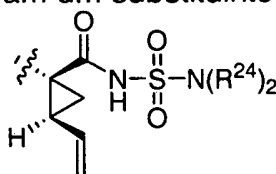
59. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, onde R¹ e R² formam um substituinte da seguinte fórmula:



60. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, onde W, R¹ e R² formam um substituinte da seguinte fórmula:

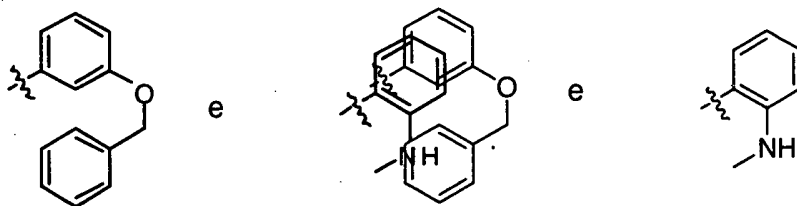


61. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, onde W, R¹ e R² formam um substituinte da seguinte fórmula:



- 5 onde cada R²⁴ é independentemente selecionado do grupo que consiste em H, C₁₋₄-alquila substituída ou não-substituída, C₃₋₆-cicloalquilC₀₋₄alquila substituída ou não-substituída, arila substituída ou não-substituída e heterociclo substituído ou não-substituído.

62. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, onde R²⁴ é selecionado do grupo que consiste em



63. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, onde W, R¹ e R² formam um substituinte selecionado do grupo que consiste em :



64. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, onde V é selecionado do grupo que consiste em acila, SO₂-R²⁴, C(O)N(R²⁴)₂, C(O)O(R²⁴)₂, e N(H)R²⁴, onde cada R²⁴ é hidrogênio ou é inde-

pendentemente selecionado do grupo que consiste em C₁₋₄-alquila, C₃₋₆-cicloalquilC₀₋₄alquila, amino, mono- and diC₁₋₄alquilamino, arila, aralquila, ari-
lóxi, e heterocicloC₀₋₄alquila, cada um deles sendo substituído por 0-5 gru-
pos independentemente selecionados de halogênio, hidróxi, oxo, amino, C₁₋₄-
5 4-alquila, mono- e di-C₁₋₄alquilamino, C₁₋₄alcóxi, C₃₋₆cicloalquila, arila, e hete-
rociclila.

65. Método para tratar um distúrbio associado ao HCV compre-
endendo administrar a um indivíduo com necessidade do mesmo uma quan-
tidade farmacologicamente aceitável de um composto de fórmula I ou II, para
10 que o distúrbio associado ao HCV seja tratado.

66. Método de acordo com a reivindicação 65, onde o distúrbio
associado ao HCV é selecionado do grupo que consiste em infecção com
HCV, cirrose hepática, doença hepática crônica, carcinoma hepatocelular,
crioglobulinaemia, linfoma não-Hodgkin, e uma resposta imunológica intracel-
15 lular inata suprimida.

67. Método para tratar uma infecção com HIV compreendendo
administrar a um indivíduo com necessidade do mesmo uma quantidade
farmacologicamente aceitável de um composto de fórmula I ou II.

68. Método para tratar, inibir ou prevenir a atividade de HCV em
20 um indivíduo com necessidade do mesmo, compreendendo administrar ao
indivíduo uma quantidade farmacologicamente aceitável de um composto de
fórmula I, II, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII ou XIV.

69. Método para inibir a atividade de uma serina protease, com-
preendendo a etapa de contatar a referida serina protease com um compos-
25 to de acordo com a reivindicação 68.

70. Método de acordo com a reivindicação 68, onde a atividade
da protease NS2 é inibida.

71. Método de acordo com a reivindicação 68, onde a atividade
da protease NS3 é inibida.

72. Método de acordo com a reivindicação 68, onde a atividade
30 da helicase NS3 é inibida.

73. Método de acordo com a reivindicação 68, onde a atividade

da proteína NS5a é inibida.

74. Método de acordo com a reivindicação 68, onde a atividade da polimerase NS5b é inibida.

75. Método de acordo com a reivindicação 68, onde a interação
5 entre a protease NS3 e o co-fator NS4A é rompida.

76. Método de acordo com a reivindicação 68, onde a separação de uma ou mais das junções NS4A-NS4B, NS4B-NS5A e NS5A-NS5B do HCV é prevenida ou alterada.

77. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 65-
10 76, onde um distúrbio associado ao HCV é tratado em um indivíduo com necessidade do mesmo.

78. Método de acordo com a reivindicação 77, onde o distúrbio associado ao HCV é selecionado do grupo que consiste em infecção com HCV, cirrose hepática, doença hepática crônica, carcinoma hepatocelular, crioglobulinaemia, linfoma não-Hodgkin, e uma resposta imunológica intracelular inata suprimida.
15

79. Método para tratar, inibir ou prevenir a atividade de HCV em um indivíduo com necessidade do mesmo, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade farmacologicamente aceitável e um composto de
20 fórmula I, II, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII ou XIV, onde o composto interage com qualquer alvo no ciclo de vida do HCV.

80. Método de acordo com a reivindicação 79, onde o alvo é selecionado do grupo que consiste em protease NS2, protease NS3, helicase NS3, proteína NS5a e polimerase NS5b.

81. Método para diminuir a carga de RNA de HCV em um indivíduo com necessidade do mesmo compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade farmacologicamente aceitável de um composto de fórmula I, II, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII ou XIV, para que a carga de RNA de HCV no indivíduo seja diminuída.
25

82. Composto apresentando atividade de protease de HCV, onde o composto é um composto da fórmula I, II, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII ou XIV.
30

83. Composto de acordo com a reivindicação 82, onde o composto é um inibidor da protease NS3-4A de HCV.

84. Método para tratar um distúrbio associado ao HCV em um indivíduo, compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade do mesmo uma quantidade farmacologicamente aceitável de um composto da fórmula I, II, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII ou XIV, e um veículo farmacologicamente aceitável, para que o distúrbio associado ao HCV seja tratado.

85. Método para tratar um distúrbio associado ao HCV compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade do mesmo uma quantidade farmacologicamente eficaz de um composto da fórmula I, II, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII ou XIV, em combinação com uma quantidade farmacologicamente eficaz de um composto modulador de HCV adicional, para que o distúrbio associado ao HCV seja tratado.

86. Método de acordo com a reivindicação 85, onde o composto modulador de HCV adicional é selecionado do grupo que consiste em Sch 503034 e VX-950.

87. Método de acordo com a reivindicação 85 onde o composto modulador de HCV adicional é interferon ou interferon derivatizado.

88. Método de acordo com a reivindicação 87, onde o interferon é selecionado do grupo que consiste em interferon alfa 2B, interferon alfa peguilado, interferon de consenso, interferon alfa 2A, interferon linfoblástico, e interferon tau; e o referido composto tendo atividade contra o vírus da hepatite C é selecionado do grupo que consiste em interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, um composto que intensifica o desenvolvimento de uma resposta das células T auxiliares do tipo 1, RNA de filamento duplo, RNA de filamento duplo complexado com tobramicina, Imiquimod, ribavirina, um inibidor de inosina 5'-monofosfato desidrogenase, amantadina, e rimantadina.

89. Método de acordo com a reivindicação 85, onde o composto modulador de HCV adicional é um inibidor de citocroma P450 monooxigenase.

90. Método de acordo com a reivindicação 89, onde o inibidor de

citocroma P450 é selecionado do grupo que consiste em ritonavir, cetoconazol, troleandomicina, 4-metila pirazol, ciclosporina, e clometiazol.

5 91. Método de acordo com a reivindicação 84 ou 85, onde o distúrbio associado ao HCV é selecionado do grupo que consiste em infecção com HCV, cirrose hepática, doença hepática crônica, carcinoma hepatocelular, crioglobulinaemia, linfoma não-Hodgkin, e uma resposta imunológica intracelular inata suprimida.

10 92. Método para inibir a replicação do vírus da hepatite C em uma célula, compreendendo contatar a referida célula com um composto de fórmula I, II, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII ou XIV.

15 93. Tratamento de um distúrbio associado ao HCV em uma embalagem, compreendendo um composto modulador de HCV da fórmula I, II, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII ou XIV, embalado com instruções de uso de uma quantidade eficaz do composto modulador de HCV para tratar um distúrbio associado ao HCV.

20 94. Tratamento de acordo com a reivindicação 93, onde o distúrbio associado ao HCV é selecionado do grupo que consiste em infecção com HCV, cirrose hepática, doença hepática crônica, carcinoma hepatocelular, crioglobulinaemia, linfoma não-Hodgkin, e uma resposta imunológica intracelular inata suprimida.

25 95. Método para tratar uma infecção com HCV, cirrose hepática, doença hepática crônica, carcinoma hepatocelular, crioglobulinaemia, linfoma não-Hodgkin, e/ou uma resposta imunológica intracelular inata suprimida em um indivíduo com necessidade do mesmo compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade farmacologicamente aceitável de um composto de fórmula I, II, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII ou XIV.

96. Método de acordo com a reivindicação 68, onde o HCV é selecionado de qualquer genótipo de HCV.

30 97. Método de acordo com a reivindicação 96, onde o HCV é selecionado do genótipo 1, 2 e/ou 3 de HCV.

RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSTOS ORGÂNICOS E SEUS USOS"**.

O presente pedido descreve compostos orgânicos que são úteis para tratamento, prevenção e/ou melhora de doenças humanas.