



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

(21) **PI 0712021-4 A2**

(22) Data de Depósito: 16/05/2007
(43) Data da Publicação: 03/01/2012
(RPI 2139)



(51) *Int.Cl.:*
C07K 5/08
A61K 31/423
A61K 31/428
A61P 11/00

(54) **Título:** COMPOSTO E COMPOSIÇÕES COMO INIBIDORES DA PROTEASE ATIVADORA DE CANAL

(30) **Prioridade Unionista:** 23/05/2006 US 60/802,983, 22/11/2006 US 60/860,604, 22/11/2006 US 60/860,604, 23/05/2006 US 60/802,983

(73) **Titular(es):** Irm Llc

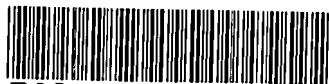
(72) **Inventor(es):** Agnes Vidal, Arnab K. Chatterjee, Badry Bursulaya, David C. Tully, Glen Spraggon, Hank Michael James Petrassi, Zhiwei Wang

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2007069059 de 16/05/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/137080de 29/11/2007

(57) **Resumo:** COMPOSTOS E COMPOSIÇÕES COMO INIBIDORES DA PROTEASE ATIVADORA DE CANAL. A presente invenção refere-se a compostos e composições farmacêuticas dos mesmos, que são úteis para modular proteases ativadoras de canal, e métodos para, usando tais compostos, tratar, melhorar ou prevenir uma condição associada a uma protease ativadora de canal, incluindo, porém sem limitação, prolasina, PRSS22, TMPRSS1 1 (por exemplo, TMPRSS11B, TMPRSS11E), TMPRSS2, TMPRSS3, TMPRSS4 (MTSP-2), matriptase (MTSP-1), CAP2, CAP3, tripsina, catepsina A, ou elastase de neutrófilo.



PI0712021-4

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
**"COMPOSTOS E COMPOSIÇÕES COMO INIBIDORES DA PROTEASE
ATIVADORA DE CANAL".**

Referência Remissiva a Pedidos Correlatos

- 5 Este pedido reivindica o benefício dos pedidos provisórios US série número 60/802.983, depositado em 23 de maio de 2006; e série número 60/860,604, depositado em 22 de novembro de 2006. Cada um desses pedidos está aqui incorporado em sua integridade a título de referência.

Campo Técnico

- 10 A invenção refere-se de um modo geral a inibidores da protease ativadora de canal (CAP).

Fundamentos da Técnica

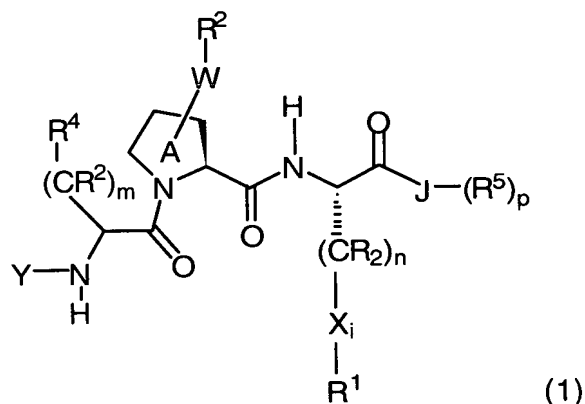
- Prostatina é uma serina protease semelhante à tripsina que está presente em uma variedade de tecidos mamíferos. Ela é uma protease ancorada à membrana que é expressa na membrana extracelular das células, mas também pode ser secretada em líquidos corporais tais como sêmen, urina e líquido da superfície das vias aéreas. A prostatina (PRSS8), junto com proteases tais como matriptase, CAP2, CAP3, tripsina, PRSS22, TMPRSS11, catépsina A, e elastase de neutrófilo, pode estimular a atividade do canal de sódio epitelial sensível à amilorida (ENaC). A inibição dessas enzimas pode induzir mudanças na transporte de íons epiteliais e por conseguinte a homeostasia de líquidos através das membranas epiteliais. Por exemplo, acredita-se que a inibição de CAP no rim promove a diurese, ao passo que a inibição de CAP nas vias aéreas promove a depuração de muco e esputo no pulmão. A inibição de CAP no rim pode portanto ser usada
- 15 corada à membrana que é expressa na membrana extracelular das células, mas também pode ser secretada em líquidos corporais tais como sêmen, urina e líquido da superfície das vias aéreas. A prostatina (PRSS8), junto com proteases tais como matriptase, CAP2, CAP3, tripsina, PRSS22, TMPRSS11, catépsina A, e elastase de neutrófilo, pode estimular a atividade do canal de sódio epitelial sensível à amilorida (ENaC). A inibição dessas enzimas pode induzir mudanças na transporte de íons epiteliais e por conseguinte a homeostasia de líquidos através das membranas epiteliais. Por exemplo, acredita-se que a inibição de CAP no rim promove a diurese, ao passo que a inibição de CAP nas vias aéreas promove a depuração de muco e esputo no pulmão. A inibição de CAP no rim pode portanto ser usada
- 20 de do canal de sódio epitelial sensível à amilorida (ENaC). A inibição dessas enzimas pode induzir mudanças na transporte de íons epiteliais e por conseguinte a homeostasia de líquidos através das membranas epiteliais. Por exemplo, acredita-se que a inibição de CAP no rim promove a diurese, ao passo que a inibição de CAP nas vias aéreas promove a depuração de muco e esputo no pulmão. A inibição de CAP no rim pode portanto ser usada
- 25 terapêuticamente para tratar hipertensão. A inibição de CAP nas vias aéreas previne a estagnação das secreções respiratórias que do contrário tende a deixar os doentes vulneráveis a infecções bacterianas secundárias.

Descrição da Invenção

- 30 A invenção fornece compostos, composições farmacêuticas e métodos de uso de tais compostos para modular proteases ativadoras de canal (CAP). Por exemplo, os compostos e composições da invenção podem ser

usados para modular prolasina, PRSS22, TMPRSS11 (*por exemplo*, TMPRSS11B, TMPRSS11E), TMPRSS2, TMPRSS3, TMPRSS4 (MTSP-2), matriptase (MTSP-1), CAP2, CAP3, tripsina, catepsina A, e elastase de neutrófilo.

- 5 Em um aspecto, a presente invenção fornece compostos de fórmula (1):



e sais farmacologicamente aceitáveis, hidratos, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, onde:

- J é um anel carbocíclico monocíclico ou fundido de 5 - 12 membros, aril, heteroaril ou um anel heterocíclico contendo N, O e/ou S;

R¹ é $-(CR_2)_l-NR_2$, $-(CR_2)_l-NRC(=NR)-NR_2$, $-(CR_2)_l-C(=NR)-NR_2$ ou um anel heterocíclico não aromático contendo nitrogênio de 5 - 7 membros;

W-R² é um substituinte em qualquer posição no anel A;

- W é $-O(CR_2)_k-$, $-S(CR_2)_k-$, $-S(O)(CR_2)_k-$, $-SO_2(CR_2)_k-$ ou $-OC(O)(CR_2)_k-$;

R² é C₁₋₆ alquil, C₂₋₆ alquenil, C₂₋₆ alquinil, R⁸, $-CR^{10}=CR^{10}-R^8$, ou $—CR=C \bigcirc E$, onde o anel E é um anel carbocíclico ou heterocíclico monocíclico ou fundido de 5 - 7 membros opcionalmente substituído; ou W-R²

- juntos formam C₁₋₆ alquil, um aril de 5 - 7 membros ou $-OC(O)NR^6R^7$;

Y é SO_2R^3 , $-(CO)-NR-R^3$, $-(CO)-O-R^3$, $SO_2NR^6R^7$ ou C₁₋₆ alquil;

R³ é C₁₋₆ alquil, C₂₋₆ alquenil, C₂₋₆ alquinil, $-(CR_2)_l-C_{3-7}$ cicloalquil

ou $-(\text{CR}_2)_i-\text{R}^8$;

R^4 é H, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, $-\text{CR}^{10}=\text{CR}^{10}-\text{R}^8$, $-\text{CR}[(\text{CR}_2)_i-\text{R}^8]_2$, C_{2-6} alquinil,

$-\text{O}-(\text{CR}_2)_i-\text{R}^9$, NR^6R^7 , $-\text{CR}=\text{C} \begin{array}{c} \text{E} \end{array}$, ou um anel carbocíclico de 5 - 7

- 5 membros opcionalmente substituído, um anel heterocíclico, aril ou heteroaril;
ou R^4 junto com Y formam um anel heterocíclico não aromático de 5 - 12
membros opcionalmente substituído;

R^5 é halo, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcóxi, OR^9 ou R^9 ;

- R^6 e R^7 são independentemente H, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{2-6}
10 alquinil ou $-(\text{CR}_2)_i-\text{R}^8$; ou R^6 e R^7 junto com N podem formar um anel hete-
rocíclico monocíclico ou fundido de 5 - 7 membros opcionalmente substituí-
do;

- X, R^8 e R^9 são independentemente um anel carbocíclico de 5 - 7
membros opcionalmente substituído, um anel heterocíclico, aril ou heteroaril;
15 ou R^9 pode ser H ou C_{1-6} alquil;

R^{10} é H ou C_{1-6} alquil;

cada R é H, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, ou C_{2-6} alquinil, onde um
carbono pode ser opcionalmente substituído por ou com NR, O ou S;

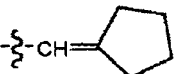
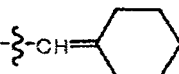
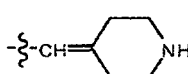
i é 0-1;

- 20 k, l e m são independentemente 0-6;

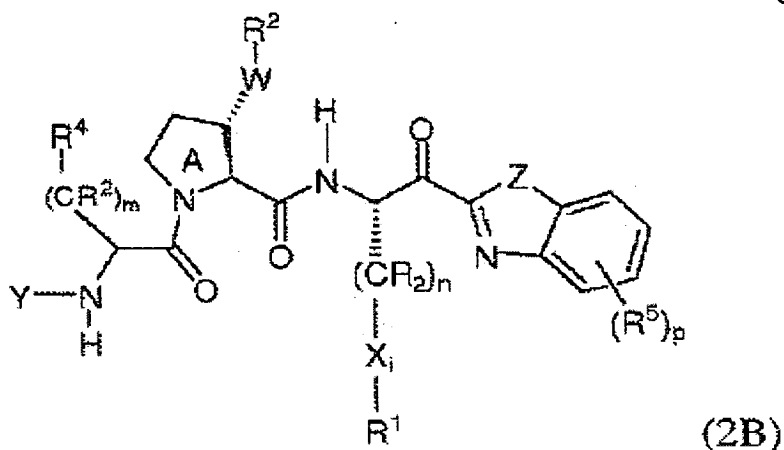
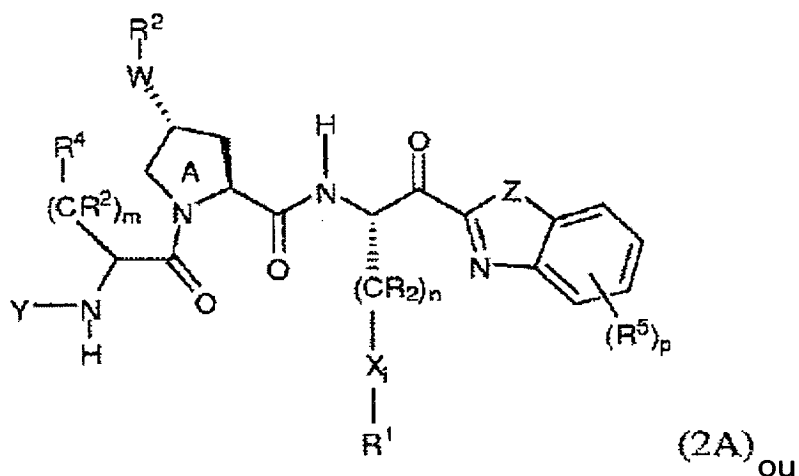
n é 1-6; e

p é 0-3.

Nos compostos de fórmula (1), R^2 pode ser um fenil, tienil, C_{5-7} ci-
cloalquil (por exemplo, ciclohexil ou ciclopentil), furanil, piperidinil, metileno-

- 25 ciclohexil, ,  ou  opcionalmente
substituídos. Por exemplo, os substituintes R^2 podem ser opcionalmente
substituídos com halo, CF_3 , C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, $\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{R}^9$.

Em uma modalidade, a invenção fornece compostos de fórmula
(2A) ou (2B):



onde Z é O ou S;

R^1 é NH_2 , $-NHC(=NH)-NH_2$ ou $-C(=NH)-NH_2$;

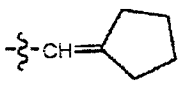
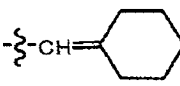
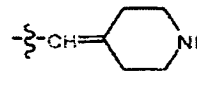
W é $-O(CH_2)_k-$ ou $-S(O)(CH_2)_k-$;

5 R^2 é um fenil opcionalmente substituído, ou W- R^2 juntos formam C_{1-6} alquil ou um fenil opcionalmente substituído;

Y é SO_2R^3 ou $-(CO)-O-R^3$;

R^3 é C_{1-6} alquil, $-(CH_2)_l-$ ciclopropil ou $-(CH_2)_l-R^8$ onde R^8 é um fenil opcionalmente substituído;

10 R^4 é um fenil, piperidinil, C_{5-7} cicloalquil, ciclohexanol, imidazolil,

tienil, ,  ou ; opcionalmente substituídos;

i e p são 0;

k é 1;

15 l é 0-1; e

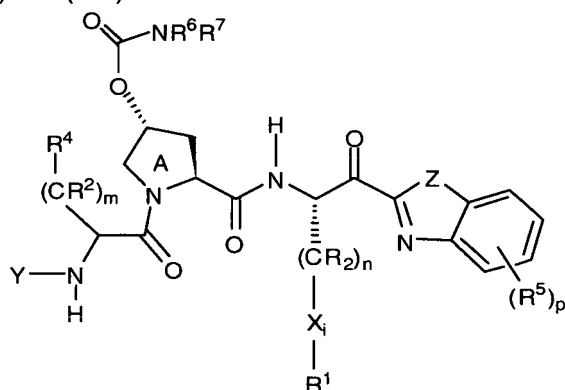
m e n são independentemente 1-4.

Em alguns exemplos, os compostos são de fórmula (2A) ou (2B) e R^4 é piperidinil. Em outros exemplos, Z é O.

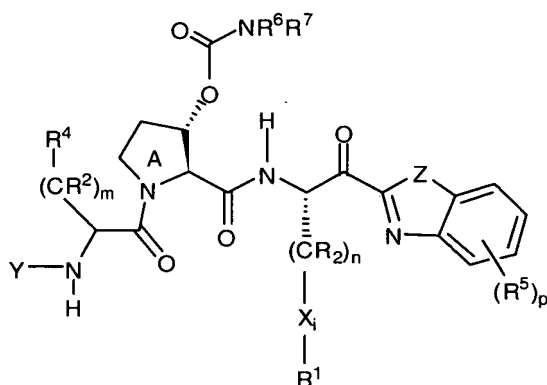
Nos compostos de fórmula (2A) ou (2B) onde R^2 é fenil ou $W-R^2$ juntos formam fenil, cada fenil pode ser opcionalmente substituído com halo.

Nos compostos de fórmula (1), (2A) e (2B), W pode ser $-O(CR_2)_k-$, $-S(CR_2)_k-$, $-S(O)(CR_2)_k-$, $-SO_2(CR_2)_k-$ ou $-OC(O)(CR_2)_k-$; e k é 1.

Em uma outra modalidade, a invenção fornece compostos de fórmula (3A) ou (3B):



(3A) ou



(3B)

onde R^6 e R^7 são independentemente H, C_{1-6} alquil ou $-(CR_2)_l-R^8$; ou R^6 e R^7 junto com N formam um pirrolidinil, piperidinil, morfolino, piperazinil ou diazepanil opcionalmente substituídos;

R^8 é um fenil opcionalmente substituído, furanil, tetrahydrofuranil, piperidinil ou tienil; e

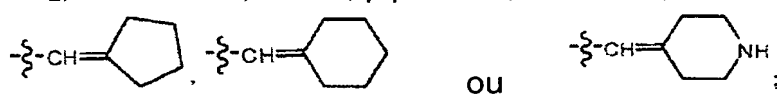
i e p são 0.

Em alguns compostos de fórmula (3A) ou (3B), cada substituinte

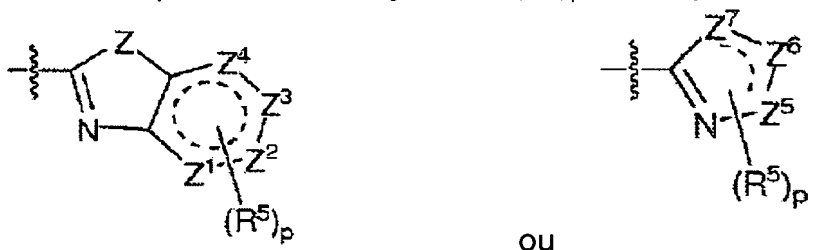
opcionalmente substituído pode ser substituído com NR^9_2 , halo, C_{1-6} alquil, $-(\text{CR}_2)_l-\text{COR}^9$, $-(\text{CR}_2)_l-\text{R}^9$, $-(\text{CR}_2)_l-\text{SO}_2\text{R}^9$ ou NRSO_2R^9 , onde R^9 é H, C_{1-6} alquil, ou um anel carbocíclico opcionalmente substituído, um anel heterocíclico, aril ou heteroaril. Por exemplo, R^9 pode ser fenil, furanil, tetrahydrofuranil ou tienil, cada um deles podendo ser opcionalmente substituído com os substituintes descritos acima.

Nos compostos da invenção, R^1 pode ser $-(\text{CH}_2)_l-\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_l-\text{NHC}(=\text{NH})-\text{NH}_2$ ou $-(\text{CH}_2)_l-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2\text{NH}_2$, onde cada l é 0-1; ou R^1 é piperidinil. Em alguns exemplos, cada grupo R em (CR_2) é H.

Nos compostos da invenção, Y pode ser SO_2R^3 , $-(\text{CO})-\text{NH}-\text{R}^3$ ou $-(\text{CO})-\text{O}-\text{R}^3$; R^3 é C_{1-6} alquil, $-(\text{CR}_2)_l-\text{C}_{3-7}$ cicloalquil (por exemplo, ciclopentil, ciclohexil e particularmente ciclopropil, cada um deles podendo ser opcionalmente substituído), ou $-(\text{CR}_2)_l-\text{R}^8$ onde R^8 é um fenil opcionalmente substituído. Substituintes opcionais para R^3 e R^8 incluem, porém sem limitação, halo, CF_3 , C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil ou $\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{R}^9$.

Nos compostos da invenção, R^4 pode ser H, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, $-\text{NH}_2$, ou um fenil, fenóxi, piperidinil, ciclohexil, ciclohexanol, imidazolil, tienil, ; opcionalmente substituídos; ou R^4 junto com Y formam um pirrolidinil, pirrolidinonil, tetrahydroisoquinolinil ou tetrahidronaftalenil opcionalmente substituídos. Cada substituinte opcionalmente substituído pode ser substituído com halo, CF_3 , OCF_3 , C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, R^8 , $\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{R}^9$ ou CO_2R^9 , onde R^9 pode ser H, C_{1-6} alquil, ou fenil.

Nos compostos da invenção, $-\text{J}-(\text{R}^5)_p$ juntos podem ser



onde Z é O ou S;
 Z^1 , Z^2 , Z^3 ou Z^4 são independentemente N, CH, ou C quando ligado a R^5 ;

Z^5 , Z^6 ou Z^7 são independentemente N, O, S, CH, ou C quando ligado a R^5 ;

p é 0-1; e

R^5 é halo ou C_{1-6} alquil.

- 5 Nos compostos da invenção, J pode ser benzotiazolil, benzoxazolil, tiazolil, ou oxadiazolil. Em exemplos particulares, J é benzotiazolil ou benzoxazolil.

- Nos compostos da invenção onde R^8 é um substituinte, R^8 pode ser um fenil opcionalmente substituído, C_{5-7} cicloalquil (por exemplo, ciclo-
- 10 pentil ou ciclohexil), piperidinil, ciclohexanol, imidazolil, tienil, furanil,



Nos compostos da invenção, X pode ser ciclohexil, fenil ou piperidinil, cada um deles sendo opcionalmente substituído com C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcóxi, halo, ou uma combinação dos mesmos.

- 15 Em um outro aspecto, a presente invenção fornece composições farmacêuticas compreendendo um composto tendo a fórmula (1), (2A), (2B), (3A) ou (3B), e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

- A invenção também fornece métodos para modular uma protease ativadora de canal, compreendendo administrar a um sistema ou a um
- 20 indivíduo com necessidade da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (1), (2A), (2B), (3A) ou (3B), ou sais farmacêuticamente aceitáveis ou composições farmacêuticas do mesmo, dessa forma modulando a referida protease ativadora de canal.

- Em ainda um outro aspecto, a invenção fornece métodos para
- 25 melhorar uma condição mediada por uma protease ativadora de canal, compreendendo administrar a um sistema ou indivíduo com necessidade de tal tratamento uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (1), (2A), (2B), (3A) ou (3B), ou sais farmacêuticamente aceitáveis ou composições farmacêuticas do mesmo, e opcionalmente em combinação com um segun-
- 30 do agente terapêutico, dessa forma tratando a referida condição. Exemplos de um segundo agente terapêutico que pode ser usado com os compostos

da invenção incluem, porém sem limitação, um antiinflamatório, broncodilatador, anti-histamina, antitussígeno, antibiótico ou DNase.

Exemplos de protease ativadora de canal que pode modulada usando os compostos da invenção incluem, porém sem limitação, prostasina, PRSS22, TMPRSS11 (*por exemplo*, TMPRSS11B, TMPRSS11E), TMPRSS2, TMPRSS3, TMPRSS4 (MTSP-2), matriptase (MTSP-1), CAP2, CAP3, tripsina, catepsina A, ou elastase de neutrófilo. Em exemplos particulares, a invenção fornece métodos para modular prostasina, ou métodos para tratar uma condição mediada pela prostasina.

Nos métodos acima para usar os compostos da invenção, um composto de fórmula (1), (2A), (2B), (3A) ou (3B) pode ser administrado a um sistema que compreende células ou tecidos. Por exemplo, um composto de fórmula (1), (2A), (2B), (3A) ou (3B) pode ser contatado com células epiteliais brônquicas, que podem ser células humanas. Em outras modalidades, um composto de fórmula (1), (2A), (2B), (3A) ou (3B) pode ser administrado a um indivíduo humano ou animal.

Em uma modalidade, a invenção fornece métodos para melhorar uma condição associada ao movimento de líquido através de epitélios transportadores de íons ou ao acúmulo de muco e esputo nos tecidos respiratórios, ou uma combinação dos mesmos. Por exemplo, a condição pode ser fibrose cística, discinesia ciliar primária, carcinoma pulmonar, bronquite crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma ou uma infecção do trato respiratório.

Além disso, a presente invenção fornece o uso de um composto de fórmula (1), (2A), (2B), (3A) ou (3B), ou sais farmaceuticamente aceitáveis ou composições farmacêuticas do mesmo, e opcionalmente em combinação com um segundo agente terapêutico, para modular uma protease ativadora de canal (*por exemplo*, para inibir a prostasina). A presente invenção também fornece o uso de um composto de fórmula (1), (2A), (2B), (3A) ou (3B), ou sais farmaceuticamente aceitáveis ou composições farmacêuticas do mesmo, e opcionalmente em combinação com um segundo agente terapêutico, na produção de um medicamento para tratar uma condição media-

da por uma protease ativadora de canal (por exemplo, uma condição mediada pela prostasina).

Definições

"Alquil" refere-se a uma porção e como um elemento estrutural de outros grupos, por exemplo alquil e alcóxi halo-substituídos, e pode ser de cadeia reta ou ramificada. Um alquil, alquenil ou alquenil opcionalmente substituído conforme usado neste relatório pode ser opcionalmente halogenado (por exemplo, CF_3), ou pode ter um ou mais carbonos que são substituídos por ou com um heteroátomo, tal como NR, O ou S (por exemplo, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, alquiltióis, tioalcóxi, alquilaminas, etc.).

"Aril" refere-se a um anel aromático monocíclico ou bicíclico fundido contendo átomos de carbono. Por exemplo, aril pode ser fenil ou naftil. "Arieno" significa um radical divalente derivado de um grupo aril.

"Heteroaril" conforme usado neste relatório é como definido para aril acima, onde um ou mais membros do anel são um heteroátomo. Exemplos de heteroarilas incluem, porém sem limitação, piridil, indolil, indazolil, quinoxalinil, quinolinil, benzofuranil, benzopiranil, benzotiopiranil, benzo[1,3]dioxol, imidazolil, benzo-imidazolil, pirimidinil, furanil, oxazolil, isoxazolil, triazolil, tetrazolil, pirazolil, tienil, etc.

A "anel carbocíclico" conforme usado neste relatório refere-se a um anel monocíclico, bicíclico fundido ou policíclico ligado por ponte, saturado ou parcialmente insaturado, contendo átomos de carbono, que pode ser opcionalmente substituído, por exemplo, com $=\text{O}$. Exemplos de anéis carbocíclicos incluem, porém sem limitação, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, ciclopropileno, ciclohexanona, etc.

A "anel heterocíclico" conforme usado neste relatório é como definido para um anel carbocíclico acima, onde um ou mais carbonos do anel é um heteroátomo. Por exemplo, um anel heterocíclico pode conter N, O, S, $-\text{N}=\text{}$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, ou $-\text{NR}-$ onde R pode ser hidrogênio, C_{1-4} alquil ou um grupo protetor. Exemplos de anéis heterocíclicos incluem, porém sem limitação, morfolino, pirrolidinil, pirrolidinil-2-one, piperazinil, piperidinil, piperidinilona, 1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]dec-8-il, etc.

Os termos "co-administração" ou "administração combinada" ou similares conforme usado 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 administrados pela mesma via de administração ou ao mesmo tempo.

O termo "combinação farmacêutica" conforme usado neste relatório refere-se a um produto obtido por misturação ou combinação de componentes ativos, e inclui combinações fixas e não fixas dos componentes ativos. O termo "combinação fixa" significa que os componentes ativos, por exemplo um composto de fórmula (1), (2A), (2B), (3A) ou (3B) e um co-agente, são ambos administrados ao paciente simultaneamente na forma de uma única entidade ou dosagem. O termo "combinação não fixa" significa que os componentes ativos, por exemplo um composto de fórmula (1), (2A), (2B), (3A) ou (3B) e um co-agente, são ambos administrados ao paciente como entidades separadas seja simultaneamente, concorrentemente ou sequencialmente sem limites de tempo específicos, onde tal administração proporciona níveis terapeuticamente eficazes dos componentes ativos no corpo do paciente. Este último também se aplica à terapia com coquetel, por exemplo a administração de três ou mais componentes ativos.

O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" significa a quantidade do composto em questão que vai criar uma resposta biológica ou médica em uma célula, tecido, órgão, sistema, animal ou ser humano que estiver sendo buscado pelo cientista, veterinário, médico ou outro clínico.

O termo "administração" e/ou "administrar" o composto em questão deve ser entendido como oferecer um composto da invenção e pró-drogas do mesmo, ao indivíduo com necessidade de tratamento.

Conforme usado neste relatório, os termos "tratar", "tratando" e "tratamento" referem-se a um método para aliviar ou diminuir uma doença e/ou os sintomas esperados.

O termo "protasina" também pode ser chamado de: protease ativadora de canal humana (hCAP); protease-1 ativadora de canal; e PRSS8, MERPOPS ID S01.159.

ou $-(CR_2)_l-R^8$;

R^4 é H, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, $-CR^{10}=CR^{10}-R^8$, $-CR[(CR_2)_l-R^8]_2$, C_{2-6} alquinil,

$-O-(CR_2)_l-R^9$, NR^6R^7 , $—CR=C \begin{smallmatrix} \text{E} \end{smallmatrix}$, ou um anel carbocíclico

- 5 de 5 - 7 membros opcionalmente substituído, um anel heterocíclico, aril ou heteroaril; ou R^4 junto com Y formam um anel heterocíclico não aromático de 5 - 12 membros opcionalmente substituído;

R^5 é halo, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcóxi, OR^9 ou R^9 ;

- 10 R^6 e R^7 são independentemente H, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquinil ou $-(CR_2)_l-R^8$; ou R^6 e R^7 junto com N podem formar um anel heterocíclico monocíclico ou fundido de 5 - 7 membros opcionalmente substituído;

- 15 X, R^8 e R^9 são independentemente um anel carbocíclico de 5 - 7 membros opcionalmente substituído, um anel heterocíclico, aril ou heteroaril; ou R^9 pode ser H ou C_{1-6} alquil;

R^{10} é H ou C_{1-6} alquil;

cada R é H, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, ou C_{2-6} alquinil, onde um carbono pode ser opcionalmente substituído por ou com NR, O ou S;

i é 0-1;

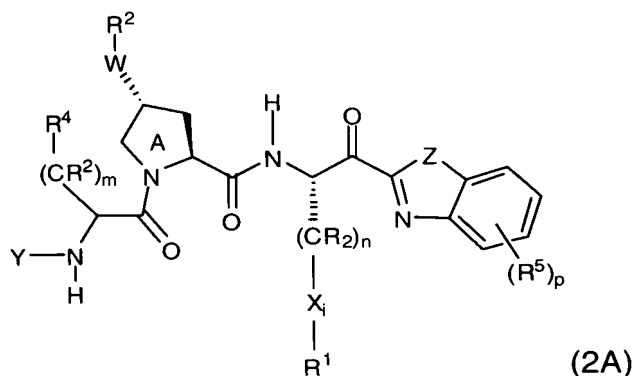
- 20 k, l e m são independentemente 0-6;

n é 1-6; e

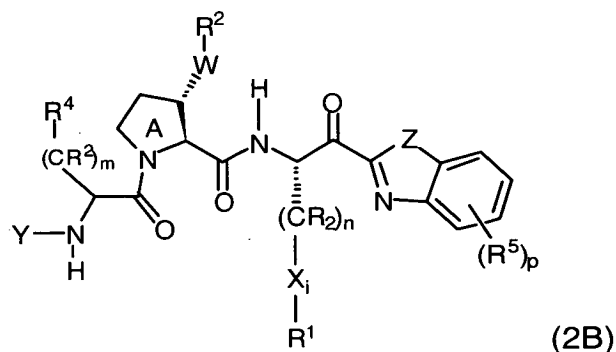
p é 0-3.

Em uma modalidade, os compostos da invenção têm a fórmula

(2A) ou (2B):



ou



onde Z é O ou S;

R^1 é NH_2 , $-\text{NHC}(=\text{NH})-\text{NH}_2$ ou $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$;

W é $-\text{O}(\text{CH}_2)_k-$ ou $-\text{S}(\text{O})(\text{CH}_2)_k-$;

R^2 é um fenil opcionalmente substituído, ou W- R^2 juntos formam

5 C_{1-6} alquil ou um fenil opcionalmente substituído;

Y é SO_2R^3 ou $-(\text{CO})-\text{O}-\text{R}^3$;

R^3 é C_{1-6} alquil, $-(\text{CH}_2)_l$ -ciclopropil ou $-(\text{CH}_2)_l-\text{R}^8$ onde R^8 é um fenil opcionalmente substituído;

R^4 é um fenil, piperidinil, C_{5-7} cicloalquil, ciclohexanol, imidazolil,

10 tienil, , ou : opcionalmente substituídos;

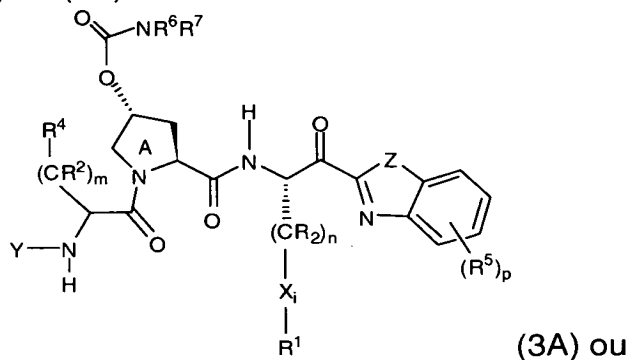
i e p são 0;

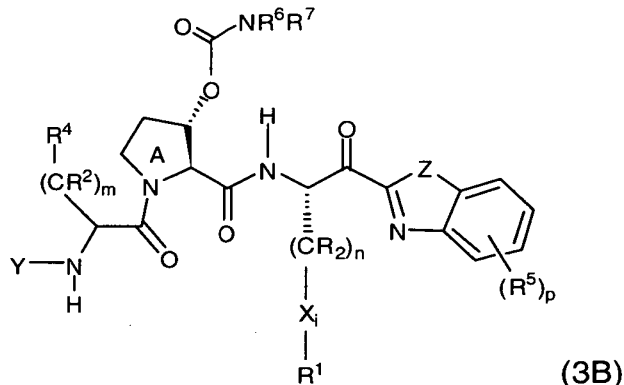
k é 1;

l é 0-1; e

15 m e n são independentemente 1-4.

Em uma outra modalidade, os compostos da invenção têm a fórmula (3A) ou (3B):





onde R^6 e R^7 são independentemente H, C_{1-6} alquil ou $-(CR_2)_l-$ R^8 ; ou R^6 e R^7 junto com N formam um pirrolidinil, piperidinil, morfolino, piperazinil ou diazepanil opcionalmente substituídos;

- R^8 é um fenil opcionalmente substituído, furanil, tetrahydrofuranil, piperidinil ou tienil; e
 5 i e p são 0.

Em algumas modalidades, X, R^8 e R^9 pode ser um C_{3-7} cicloalquil opcionalmente substituído.

- Em cada uma das fórmulas acima, R^1 pode ser $NR'R''$, $NH-$
 10 $C(NR'R'')=NH$, $NH-C(NHR')=NR''$, $NH-C(R')=NR''$, $S-C(NR'R'')-NH$, $S-C(NHR')-NR''$, $C(NR'R'')=NH$, $C(NHR')=NR''$ ou $CR=NR''$; onde $R'R''$ são iguais ou diferentes e são H, C_{1-6} alquil, C_{1-3} arilalquil, aril ou onde $R'R''$ forma um anel cíclico heterocíclico não aromático contendo nitrogênio.

- Os compostos e as composições da invenção podem ser úteis
 15 para modular uma protease ativadora de canal. Exemplos de proteases ativadoras de canal que podem ser moduladas usando os compostos e as composições da invenção incluem, porém sem limitação, prostasina, PRSS22, TMPRSS11 (*por exemplo*, TMPRSS11B, TMPRSS11E), TMPRSS2, TMPRSS3, TMPRSS4 (MTSP-2), matriptase (MTSP-1), CAP2,
 20 CAP3, tripsina, catepsina A, ou elastase de neutrófilo. Os novos compostos desta invenção também podem inibir a atividade de proteases que estimulam a atividade de canais de íons, tais como o canal de sódio epitelial, e podem ser úteis no tratamento de doenças associadas à CAP.

Farmacologia e Utilidade

- 25 Os compostos da invenção modulam a atividade da protease

ativadora de canal, por exemplo, serina proteases semelhantes à tripsina tais como prostasina, e como tais, são úteis para tratar doenças ou distúrbios nos quais a prostasina contribui para a patologia e/ou sintomatologia da doença.

5 Doenças mediadas pela inibição de uma protease ativadora de canal, por exemplo, por uma serina protease semelhante à tripsina tal como prostasina, incluem doenças associadas à regulação dos volumes de líquido através das membranas epiteliais. Por exemplo, o volume de líquido da superfície das vias aéreas é um regulador essencial da depuração mucociliar e da manutenção da saúde dos pulmões. A inibição da protease ativadora de canal vai promover o acúmulo de líquido no lado mucoso do epitélio das vias aéreas, promovendo assim a depuração do muco e prevenindo o acúmulo de muco e esputo nos tecidos respiratórios (inclusive vias áreas pulmonares). Tais doenças incluem doenças respiratórias tais como fibrose cística, 15 discinesia ciliar primária, bronquite crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), asma, infecção do trato respiratórios (aguda e crônica; viral e bacteriana) e carcinoma pulmonar. Doenças mediadas pela inibição de proteases ativadoras de canal também incluem doenças que não doenças respiratórias que são associadas à regulação anormal de líquidos através de um epitélio, talvez envolvendo fisiologia anormal dos líquidos superficiais protetores sobre sua superfície, por exemplo xerostomia (boca seca) ou ceratoconjuntivite seca (olho ressecado). Além disso, a regulação de CAP de ENaC no rim pode ser usada para promover diurese e assim induzir um efeito hipotensivo. 20

25 Doença pulmonar obstrutiva crônica inclui bronquite crônica ou dispnéia associada à mesma, enfisema, assim como exacerbação da hiperreatividade das vias aéreas devida à outra terapia medicamentosa, em particular outra terapia medicamentosa inalada. A invenção também se aplica ao tratamento de bronquite de qualquer tipo ou gênese incluindo, por exemplo, 30 bronquite aguda, araquídica, catarral, crupal, crônica ou ftinóide.

Os compostos da invenção podem ser usados para o tratamento de asma, incluindo porém sem limitação asma intrínseca (não alérgica) e

asma extrínseca (alérgica), asma branda, asma moderada, asma severa, asma bronquítica, asma induzida por exercícios, asma ocupacional e asma induzida subsequente à infecção bacteriana. Também se entende que o tratamento da asma abrange o tratamento de indivíduos, por exemplo, com
5 menos de 4 ou 5 anos de idade, que apresentam sintomas de ofegação e diagnosticados ou diagnosticáveis como "bebês ofegantes", uma categoria de pacientes consolidada de grande preocupação médica e hoje frequentemente identificada como asmáticos incipientes ou de fase prematura, ou com "síndrome do bebê ofegante".

10 A adequabilidade de um inibidor da protease ativadora de canal tal como um inibidor de prostasina para o tratamento de uma doença mediada pela inibição de uma protease ativadora de canal, pode ser testada determinando-se o efeito inibitório de um inibidor de protease ativadora de canal de acordo com os ensaios descritos abaixo e seguindo-se métodos co-
15 nhecidos na literatura.

De acordo com o acima exposto, a presente invenção fornece ainda um método para prevenir ou tratar quaisquer doenças ou distúrbios descritos acima em um indivíduo com necessidade de tal tratamento, método este que compreende administrar ao referido indivíduo uma quantidade
20 terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (1), (2A), (2B), (3A) ou (3B), ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Para qualquer um dos usos acima, a dosagem requerida vai variar dependendo do modo de administração, da condição particular a ser tratada e do efeito desejado.

Administração e Composições Farmacêuticas

25 Em geral, os compostos da invenção serão administrados em quantidades terapeuticamente eficazes por qualquer dos modos usuais e aceitáveis conhecidos na literatura, seja isolados ou em combinação com um ou mais agentes terapêuticos.

30 Os inibidores da protease ativadora de canal da invenção também são úteis como agentes co-terapêuticos para uso em combinação com outras substâncias medicamentosas tais como substâncias medicamentosas antiinflamatórias, broncodilatadoras, anti-histamínicas ou antitussígenas,

particularmente no tratamento de fibrose cística ou doenças obstrutivas ou inflamatórias das vias aéreas tais como aquelas mencionadas acima, por exemplo como potencializadores da atividade terapêutica de tais drogas ou como um meio de reduzir a dosagem requerida ou os potenciais efeitos co-
 5 laterais dessas drogas.

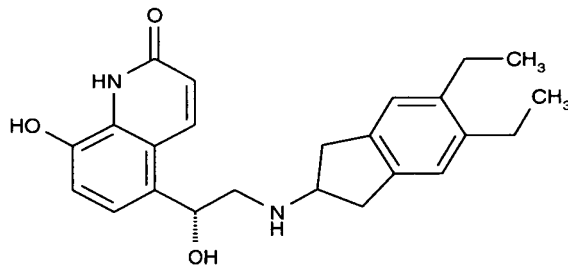
Um inibidor da protease ativadora de canal pode ser misturado com a outra substância medicamentosa em uma composição farmacêutica fixa ou pode ser administrado separadamente, antes, simultaneamente ou depois da outra substância medicamentosa.

10 Por conseguinte, a invenção pode incluir uma combinação de inibidor de protease ativadora de canal com uma substância medicamentosa antiinflamatória, broncodilatadora, anti-histamínica, antitussígena, antibiótica ou DNase, o referido inibidor de protease ativadora de canal e a referida substância medicamentosa estando na mesma composição farmacêutica ou
 15 em composições farmacêuticas diferentes.

Drogas antiinflamatórias adequadas incluem esteróides, em particular glicocorticosteróides tais como budesonida, dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, furoato de ciclesonida ou mometasona, ou os esteróides descritos nos pedidos de patente internacional WO
 20 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (por exemplo, Exemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 e 101), WO 03/35668, WO 03/48181, WO 03/62259, WO 03/64445, WO 03/72592, WO 04/39827 e WO 04/66920; agonistas não-esteróides de receptores de glicocorticóides, tais como aqueles descritos nos documentos DE 10261874,
 25 WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/82280, WO 03/82787, WO 03/86294, WO 03/104195, WO 03/101932, WO 04/05229, WO 04/18429, WO 04/19935 e WO 04/26248; antagonistas de LTD4 tais como montelukast e zafirlukast; inibidores de PDE4 tais como cilomilast (ARIFLO® GlaxoSmith-Kline), ROFLUMILAST® (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Ba-
 30 yer), SCH-351591 (Schering-Plough), AROFYLLINE® (Almirall Prodesfarma), PD189659/PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-

440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), e aqueles descritos nos documentos WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 03/39544, WO 04/000814, WO 04/000839, WO 04/005258, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607 e WO 04/037805; e antagonistas de receptores de adenosina A_{2B} tais como aqueles descritos no documento WO 02/42298, cada um deles estando aqui incorporado em sua integridade a título de referência.

Drogas broncodilatadoras adequadas incluem agonistas de beta-2 adrenoceptor tais como albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol fenoterol, procaterol, formoterol, ou carmoterol e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, e compostos de fórmula (1) como os descritos no documento WO 00/75114 (na forma livre ou na forma de sal ou solvato), que está aqui incorporado em sua integridade a título de referência, tal como um composto de fórmula:



e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos; compostos de fórmula (1) descritos no documento WO 04/16601; assim como compostos dos documentos EP 1440966, JP 05025045, WO 93/18007, WO 99/64035, US 2002/0055651, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/66422, WO 02/70490, WO 02/76933, WO 03/24439, WO 03/42160, WO 03/42164, WO 03/72539, WO 03/91204, WO 03/99764, WO 04/16578, WO 04/22547, WO 04/32921, WO 04/33412, WO 04/37768, WO 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618, WO 04/46083 e WO 04/80964, cada um na forma livre ou na forma de um sal ou solvato. Cada uma destas publicações está aqui incorporada em sua integridade a título de referência.

Drogas broncodilatadoras adequadas também incluem agentes anticolinérgicos e antimuscarínicos, em particular brometo de ipratrópio, brometo de oxitrópio, sais de tiotrópio e CHF 4226 (Chiesi), glicopirrolato, e também aqueles descritos nos documentos EP 424021, US 3714357, US 5171744, WO 01/04118, WO 02/00652, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/33495, WO 03/53966, WO 03/87094, WO 04/018422 e WO 04/05285, cada um deles estando aqui incorporado em sua integridade a título de referência.

Drogas duais antiinflamatórias e broncodilatadoras adequadas incluem agonista de beta-2 adrenoceptor/antagonistas muscarínicos duais tais como aqueles descritos nos documentos US 2004/0167167, WO 04/74246 e WO 04/74812, cada um deles estando aqui incorporado em sua integridade a título de referência.

Substâncias medicamentosas anti-histamínicas adequadas incluem cloridrato de cetirizina, acetaminofeno, fumarato de clemastine, prometazina, loratidina, desloratidina, cloridrato de dipfenidramina e fexofenadina, activastina, astemizol, azelastina, ebastina, epinastina, mizolastina e terfenadina assim como aquelas descritas nos documentos JP 2004107299, WO 03/099807 e WO 04/026841, cada um deles estando aqui incorporado em sua integridade a título de referência.

Antibióticos adequados incluem antibióticos macrolídeos por exemplo tobramicina (TOBI®).

Substâncias medicamentosas de DNase adequadas incluem dornase alfa (PULMOZYME®), uma solução altamente purificada de deoxiribonuclease I humana recombinante (rhDNase), que cliva seletivamente DNA. A dornase alfa é usada para tratar fibrose cística.

Outras combinações úteis de inibidores de protease ativadora de canal com drogas antiinflamatórias são aquelas com antagonistas de receptores de quimiocinas, por exemplo CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 e CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, particularmente antagonistas de CCR-5 tais como os antagonistas SC-351125, SCH-55700 e SCH-D da Schering-Plough, antagonis-

tas da Takeda tais como cloreto de N-[[4-[[[6,7-dihidro-2-(4-metil-fenil)-5H-benzo-ciclohepten-8-il]carbonil]amino]fenil]-metil]tetrahidro-N,N-dimetil-2H-piran-4-amínio (TAK-770), e antagonistas de CCR-5 descritos nos documentos US 6166037, WO 00/66558, WO 00/66559, WO 04/018425 e WO 04/026873, cada um deles estando aqui incorporado em sua integridade a título de referência.

No tratamento de uma doença mediada pela inibição de prostasina de acordo com a invenção, um inibidor da protease ativadora de canal da invenção na forma livre ou na forma de um sal farmaceuticamente aceitável, pode ser administrada por qualquer via apropriada, por exemplo por via oral, por exemplo na forma de comprimidos, cápsulas ou líquido; por via parenteral, por exemplo na forma de uma solução ou suspensão injetável; por via intranasal, por exemplo na forma de um aerosol ou outra formulação atomizável usando um dispositivo de distribuição intranasal apropriado, por exemplo um spray nasal tal como aqueles conhecidos na literatura; ou por inalação, tal como pelo uso de um nebulizador.

Um inibidor da protease ativadora de canal pode ser administrado em uma composição farmacêutica junto com um diluente ou carreador farmaceuticamente aceitável. Tais composições podem ser, por exemplo, pós secos, comprimidos, cápsulas e líquidos, mas também soluções injetáveis, soluções de infusão ou suspensões de inalação, que podem ser preparadas outros componentes de formulação e técnicas conhecidos na literatura.

A dosagem de um inibidor da protease ativadora de canal na forma livre ou na forma de um sal farmaceuticamente aceitável depende de vários fatores, tais como a atividade e a duração de ação do componente ativo, a severidade da condição a ser tratada, o modo de administração, a espécie, o sexo, a origem étnica, a idade e o peso do indivíduo e/ou sua condição individual. Em um caso normal, a dose de administração diária, por exemplo administração oral a um animal de sangue quente, em particular um ser humano pesando cerca de 75 kg, é estimada entre aproximadamente 0,7 mg a aproximadamente 1400 mg, ou em alguns exemplos, entre a-

proximadamente 5 mg a aproximadamente 200 mg. Essa dose pode ser administrada em dose única ou várias doses fracionadas, por exemplo, de 5 a 200 mg.

Quando a composição compreende uma formulação aerosol, ela pode conter um propelente do tipo hidrofluoralcano (HFA) tal como HFA134a ou HFA227 ou uma mistura dos mesmos; um ou mais co-solventes conhecidos na literatura tais como etanol (até 20% em peso); um ou mais tensoativos tais como ácido oléico ou trioleato de sorbitan; e/ou um ou mais agentes de enorpamento tais como lactose. Quando a composição compreende uma formulação em pó seco, ela pode conter, por exemplo, um inibidor da protease ativadora de canal tendo um diâmetro de partícula até 10 microns, opcionalmente junto com um diluente ou carreador, tal como lactose, de distribuição de tamanho de partícula desejada e um composto que ajuda a proteger contra deterioração do desempenho do produto devido à umidade (por exemplo estearato de magnésio). Quando a composição compreende uma formulação nebulizada, ela pode conter, por exemplo, um inibidor da protease ativadora de canal seja dissolvido ou suspenso, em um veículo contendo água, um co-solvente tal como etanol ou propileno glicol e um estabilizante, que pode ser um tensoativo.

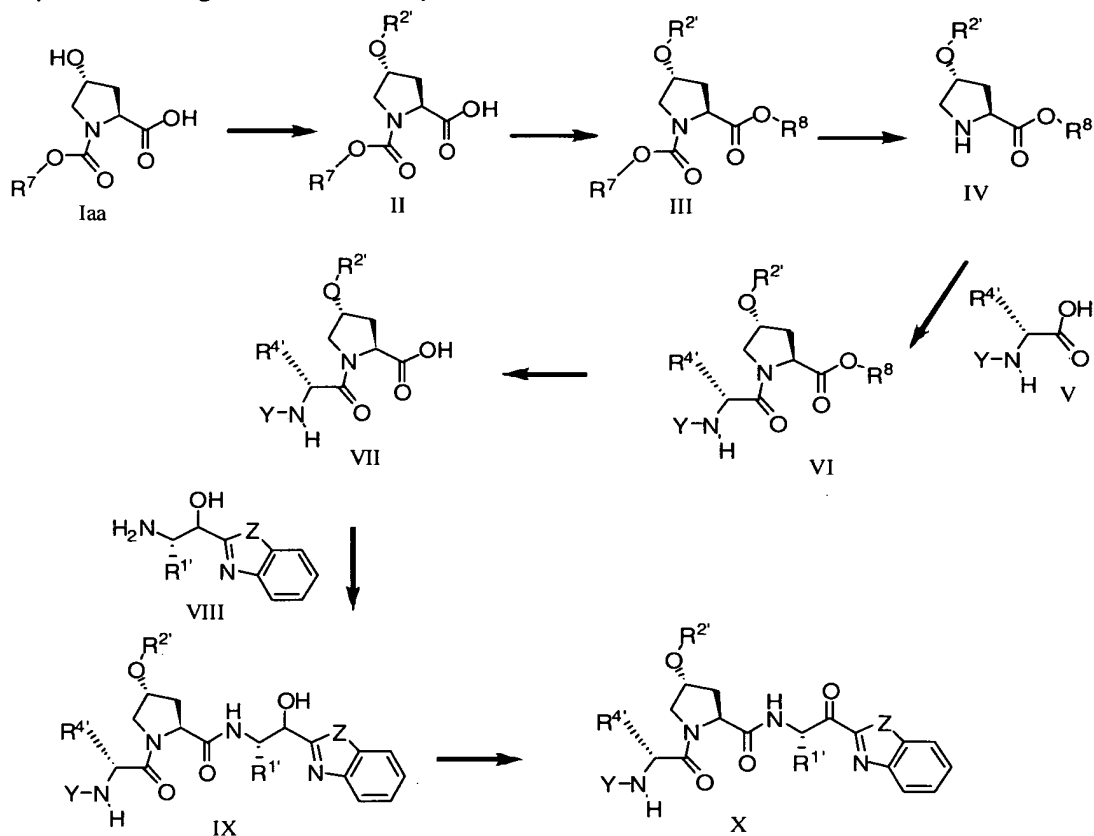
A invenção inclui (A) um composto da invenção em uma forma inalável, por exemplo uma composição aerosol ou outra composição atomizável ou na forma de um particulado inalável, por exemplo forma micronizada; (B) um medicamento inalável compreendendo um composto da invenção em uma forma inalável; (C) um produto farmacêutico compreendendo um composto da invenção em uma forma inalável em associação com um dispositivo de inalação; e (D) um dispositivo de inalação contendo um composto da invenção em uma forma inalável.

Processos para fazer os compostos da invenção

A presente invenção também inclui processos para a preparação dos compostos da invenção. Nas reações descritas, os grupos funcionais reativos, onde desejado no produto final (por exemplo, grupos hidróxi, amino, imino, tio ou carbóxi), podem ser protegidos usando grupos protetores.

res conhecidos na literatura, para evitar sua participação indesejada nas reações. Grupos protetores convencionais podem ser usados de acordo com a prática comum, por exemplo, vide T.W. Greene & P. G. M. Wuts em "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley & Sons, 1991.

- 5 Em uma modalidade, os compostos da invenção podem ser preparados seguindo-se o esquema reacional I abaixo:



Esquema reacional I

onde $R^{1'}$ é $(CR_2)_n-X_i-R^1$;

$R^{2'}$ é $(CR_2)_kR^2$;

$R^{4'}$ é $(CR_2)_m-R^4$;

R^1 , R^2 , R^4 , X , Y , Z , i , k , m e n são como definidos na fórmula (1);

R^7 e R^8 são grupos protetores alquil (por exemplo, metil, etil, t-butil ou benzil e outros).

- 15 No esquema reacional I acima, o composto intermediário II pode ser sintetizado por reação do composto intermediário Iaa com um reagente alquílico do tipo R^2-X onde X é um grupo deslocável, na presença de uma

base adequada e um solvente orgânico adequado. Exemplos de grupos deslocáveis em reagentes alquílicos R^2-X incluem, porém sem limitação, halogenetos tais como cloretos e brometos, ou grupos deslocáveis como um tosilato, mesilato, ou besilato, e outros. O composto intermediário III pode ser
5 preparado por reação de um composto intermediário II com diazometano ou (trimetilsilil)diazometano na presença de um solvente orgânico adequado. Estas reações podem ocorrer em uma faixa de temperatura de cerca de 0°C a cerca de 60°C , e podem levar até cerca de 24 horas para completar.

Alternativamente, o composto intermediário III pode ser sintetizado por reação do composto intermediário II com um reagente alquílico do
10 tipo R^8-X onde X é um grupo deslocável como já descrito acima, na presença de uma base adequada e um solvente orgânico adequado. A reação pode ocorrer em uma faixa de temperatura de cerca de 0°C a cerca de 80°C , e pode levar até cerca de 24 horas para completar.

Alternativamente, o composto intermediário III pode ser sintetizado por reação do composto intermediário II com um álcool do tipo R^8-OH com um reagente de acoplamento de peptídio adequado e uma base adequada na presença de um solvente adequado. Bases adequadas para esta
15 reação incluem, porém sem limitação, trietilamina, DIEA, piridina, 2,4,6-colidina, e outras bases adequadas conhecidas pelos especialistas na técnica. A reação pode ocorrer em uma faixa de temperatura de cerca de 0°C a cerca de 40°C , e pode levar até cerca de 24 horas para completar.

No esquema reacional I acima, o composto intermediário IV pode ser sintetizado por remoção do grupo protetor de carbamato (por exemplo, onde R^7 é t-butil) do composto intermediário III com um ácido adequado, e opcionalmente na presença de um solvente orgânico adequado. Ácidos adequados incluem, porém sem limitação, TFA, p-TsOH, TfOH, HCl, HBr, HF, HBF_4 , e outros ácidos adequados conhecidos pelos especialistas na
25 técnica. A reação pode ocorrer em uma faixa de temperatura de cerca de -20°C a cerca de 40°C , e pode levar até cerca de 24 horas para completar.

Alternativamente, o intermediário IV pode ser sintetizado por remoção do grupo protetor de carbamato do composto intermediário III (por

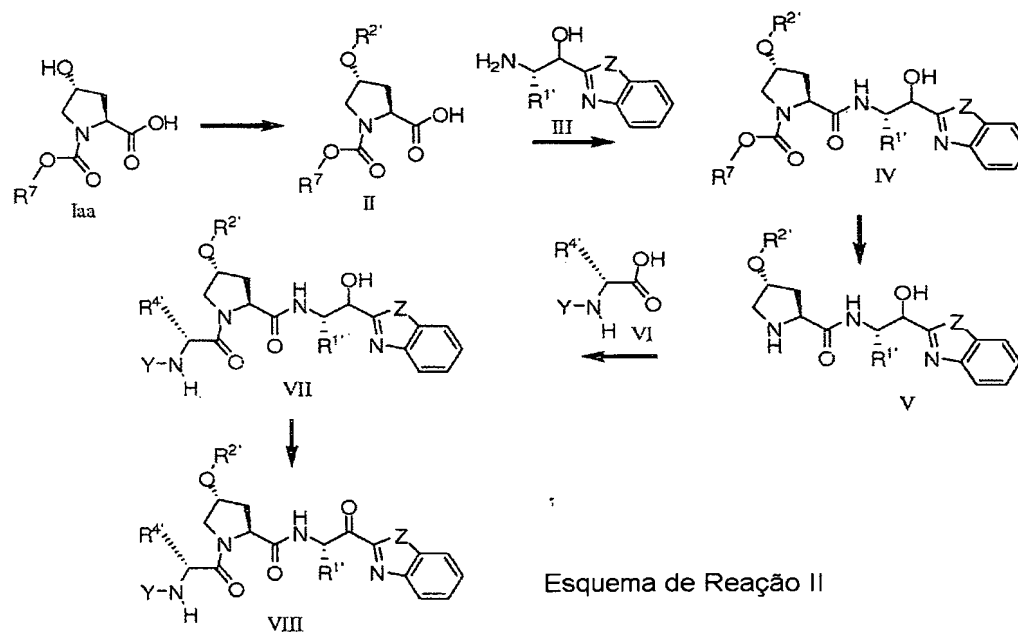
exemplo, onde R^7 é benzil ou qualquer derivado benzílico) com hidrogênio gasoso na presença de um catalisador adequado e um solvente adequado ou água. Exemplos de catalisadores adequados incluem, porém sem limitação, Pd/C, Pt, PtO₂, Pt/C, Rh/C, e outros catalisadores adequados conhecidos pelos especialistas na técnica. A reação pode ocorrer em uma faixa de temperatura de cerca de 0°C a cerca de 80°C, com pressões de hidrogênio de cerca de 1,05 kg/cm² (15 psi) a cerca de 5,62 kg/cm² (80 psi), e pode levar até cerca de 48 horas para completar.

O composto intermediário VI pode ser sintetizado por reação de compostos intermediários IV e V na presença de um reagente de acoplamento de peptídio e uma base adequada (Et₃N, DIEA, piridina, 2,4,6-colidina, e outras) na presença de um solvente orgânico adequado. A reação pode ocorrer em uma faixa de temperatura de cerca de 0°C a cerca de 40°C, e pode levar até cerca de 24 horas para completar. O composto intermediário VII pode ser sintetizado por reação do composto intermediário VI com uma base adequada (por exemplo LiOH, NaOH, KOH, K₂CO₃, NaCO₃, CsCO₃, e outras) na presença de um solvente orgânico adequado ou água. A reação pode ocorrer em uma faixa de temperatura de cerca de 0°C a cerca de 40°C, e pode levar até cerca de 24 horas para completar. O composto intermediário de IX pode ser sintetizado por reação de compostos intermediários VII e VIII na presença de um reagente de acoplamento de peptídio adequado e uma base adequada (Et₃N, DIEA, piridina, 2,4,6-colidina, e outras) na presença de um solvente orgânico adequado. A reação pode ocorrer em uma faixa de temperatura de cerca de 0°C a cerca de 40°C, e pode levar até cerca de 24 horas para completar.

O composto final X pode ser sintetizado por reação do composto intermediário IX com um oxidante adequado na presença de um solvente orgânico adequado ou água. Oxidantes adequados incluem, porém sem limitação, para periodinano de Dess-Martin, ácido 2-iodobenzóico com oxônio, TEMPO com ácido triclorisociaúrico, TEMPO com NaOCl, DMSO com clorato de oxalil, cloroformiato de piridínio, MnO₂, CrO₂, e outros oxidantes adequados conhecidos pelos especialistas na técnica. A reação pode ocorrer

em uma faixa de temperatura de cerca de 0°C a cerca de 40°C, e pode levar até cerca de 24 horas para completar.

Em uma outra modalidade, os compostos da invenção podem ser preparados seguindo-se o esquema reacional II abaixo, e seguindo as condições para as reações similares descritas no esquema reacional I:

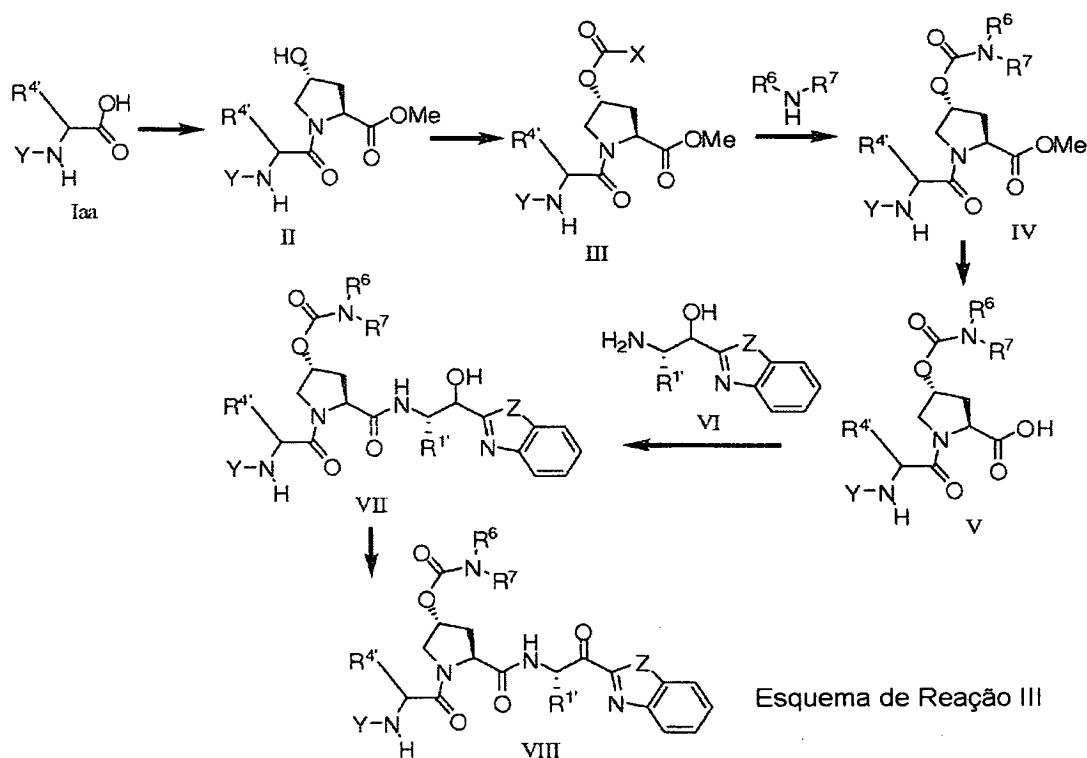


onde $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{4'}$, Y e Z são como descritos no esquema reacional I.

No esquema reacional II acima, o composto intermediário II pode ser sintetizado por reação do composto intermediário Ia com um reagente alquílico do tipo R_2-X onde X é um grupo deslocável, na presença de uma base e um solvente. O composto intermediário IV pode ser sintetizado por reação de compostos intermediários II e III com um reagente de acoplamento de peptídio e uma base em um solvente. O composto intermediário V pode ser sintetizado por remoção do grupo protetor de carbamato do composto intermediário IV (por exemplo, onde R^7 é *t*-butil), por reação do composto intermediário IV com um ácido, e opcionalmente em um solvente. Alternativamente, o composto intermediário V pode ser sintetizado por remoção do grupo protetor de carbamato do composto intermediário IV (onde R^7 é benzil ou qualquer derivado benzílico), com hidrogênio gasoso na presença de um catalisador em um solvente orgânico ou água. O composto

intermediário VII pode ser sintetizado por reação de compostos intermediários V e VI com um reagente de acoplamento de peptídio e uma base em um solvente. O composto final VIII pode ser sintetizado por reação do composto intermediário VII com um oxidante em um solvente orgânico ou água.

- 5 Em ainda uma outra modalidade, os compostos de fórmula (2) podem ser preparados de acordo com o esquema reacional III abaixo, e seguindo as condições para as reações similares descritas no esquema reacional I:



- onde $R^{1'}$, $R^{4'}$, R^6 , R^7 , Y e Z são como definidos na fórmula (1), e
 10 X é um grupo deslocável ativado tal como $-OPhNO_2$, ou $-Cl$.

- No esquema reacional III acima, o composto intermediário II pode ser sintetizado por reação do composto intermediário Iaa com éster metílico de *trans*-4-hidroxiprolina e um reagente de acoplamento de peptídio na presença de um solvente e uma base. A reação pode ocorrer à temperatura ambiente, e pode levar até cerca de 24 horas para completar.

O composto intermediário III pode ser sintetizado por reação do composto intermediário II com um intermediário químico reativo adequado (por exemplo, cloroformiato de fenil, cloroformiato de 4-nitrofenil, cloroformi-

ato de pentafluorfenil e outros) e uma base adequada em um solvente adequado. A reação pode ocorrer em uma faixa de temperatura de cerca de 0°C a cerca de 60°C, e pode levar até cerca de 24 horas para completar.

5 O composto intermediário IV pode ser sintetizado por reação do composto intermediário III com uma amina primária ou secundária adequada na presença de um solvente adequado. A reação pode ocorrer em uma faixa de temperatura de cerca de 0°C a cerca de 60°C, e pode levar até cerca de 24 horas para completar. O composto intermediário V pode ser sintetizado por reação do composto intermediário IV com uma base adequada (por exemplo LiOH, NaOH, KOH e outras) em um solvente orgânico adequado com ou sem água. A reação pode ocorrer em uma faixa de temperatura de cerca de 0°C a cerca de 40°C, e pode levar até cerca de 24 horas para completar. O composto intermediário VII pode ser sintetizado por reação do composto intermediário V com o intermediário amina VI na presença de um reagente de acoplamento de peptídio e uma base em solvente. O composto final VIII pode ser sintetizado por reação do composto intermediário VII com um oxidante adequado em um solvente.

Reagentes de acoplamento de peptídio adequados para uso nas reações descritas nos esquemas reacionais I, II e III incluem, porém sem limitação, DCC, DIC, HATU, BOP, PyBOP, EDC, e outros reagentes de acoplamento adequados conhecidos pelos especialistas na técnica.

25 Bases adequadas para uso nas reações descritas nos esquemas reacionais I, II e III incluem, porém sem limitação, hidróxidos tais como NaOH, KOH, ou LiOH; carbonatos tais como K_2CO_3 ou $CsCO_3$; hidretos tais como NaH ou KH, e outras. Outras bases adequadas são aminas, DIEA, piridina, 2,4,6-colidina, e outras bases adequadas conhecidas pelos especialistas na técnica.

Solventes orgânicos adequados para uso nas reações descritas nos esquemas reacionais I, II e III incluem, porém sem limitação, DMSO, 30 THF, DMF, DMAc, acetonitrila, acetona, 2-propanona, butanona, HMPA, NMP, diclorometano, clorofórmio, 1,2-dicloroetano, éter dietílico, metanol, etanol, *t*-butanol, isopropanol, propanol, *n*-butanol, ciclohexanol, acetonitrila,

dioxano, MTBE, benzeno, tolueno, e misturas dos mesmos, e outros solventes adequados conhecidos pelos especialistas na técnica.

Processos adicionais para fazer os compostos da invenção

Um composto da invenção pode ser preparado como um sal de
5 adição de ácido farmaceuticamente aceitável por reação da forma de base livre do composto com um ácido inorgânico ou orgânico farmaceuticamente aceitável. Alternativamente, um sal de adição de base farmaceuticamente aceitável do composto da invenção pode ser preparado por reação da forma de ácido livre do composto com uma base inorgânica ou orgânica farmaceu-
10 ticamente aceitável.

Alternativamente, as formas de sal dos compostos da invenção podem ser preparadas usando sais dos materiais de partida ou dos intermediários.

As formas de ácido livre ou de base livre dos compostos da invenção podem ser preparadas a partir do sal de adição de base ou do sal de
15 adição de ácido correspondente, respectivamente. Por exemplo, um composto da invenção na forma de um sal de adição de ácido pode ser convertido na base livre correspondente por tratamento com uma base adequada (por exemplo, solução de hidróxido de amônio, hidróxido de sódio, e outras).
20 Um composto da invenção na forma de um sal de adição de base pode ser convertido no ácido livre por tratamento com um ácido adequado (por exemplo, ácido clorídrico etc.).

Compostos da invenção na forma não-oxidada podem ser preparados a partir de N-óxidos dos compostos da invenção por tratamento
25 com um agente redutor (por exemplo, enxofre, dióxido de enxofre, trifenil fosfina, borohidreto de lítio, borohidreto de sódio, tricloreto de fósforo, tribrometo, ou outros) em um solvente orgânico inerte adequado (por exemplo acetonitrila, etanol, dioxano aquoso, ou outras) a uma temperatura de 0 a 80°C.

30 Derivados do tipo pró-droga dos compostos da invenção podem ser preparados por métodos conhecidos pelos especialistas na técnica (por exemplo, para maiores detalhes, vide Saulnier et al., (1994), Bioorganic and

Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985). Por exemplo, pró-drogas apropriadas podem ser preparadas por reação de um composto da invenção não derivatizado com um agente carbamilante adequado (por exemplo, cloridrato de 1,1-aciloxialquilcarbano, carbonato de para-nitrofenil, ou outros).

5 Derivados protegidos dos compostos da invenção podem ser feitos por meios conhecidos pelos especialistas na técnica. Uma descrição detalhada de técnicas aplicáveis à criação de grupos protetores e sua remoção pode ser encontrada em T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc., 1999.

10 Os compostos da presente invenção podem ser convenientemente preparados, ou formados durante o processo da invenção, como solvatos (por exemplo, hidratos). Hidratos dos compostos da presente invenção podem ser convenientemente preparados por recristalização a partir de uma mistura de solventes aquosos/orgânicos, usando solventes orgânicos tais
15 como dioxina, tetrahidrofurano ou metanol.

Os compostos da invenção podem ser preparados como seus estereoisômeros individuais por reação de uma mistura racêmica do composto com um agente de resolução opticamente ativo para formar um par de compostos diastereoisoméricos, separação dos diastereômeros e recuperação dos enantiômeros opticamente puros. A resolução dos enantiômeros pode ser realizada usando derivados diastereoméricos covalentes dos compostos da invenção, ou usando complexos dissociáveis (por exemplo, sais diastereoméricos cristalinos). Diastereômeros possuem propriedades físicas distintas (por exemplo, pontos de fusão, pontos de ebulição, solubilidades, reatividade etc.), e podem ser facilmente separados tirando-se vantagem
25 dessas diferenças. Os diastereômeros podem ser separados por cromatografia, ou por técnicas de separação/resolução com base nas diferenças de solubilidade. O enantiômero opticamente puro é então recuperado, junto com o agente de resolução, por qualquer meio prático que não resulte em racemização. Uma descrição mais detalhada das técnicas aplicáveis à resolução de estereoisômeros de compostos a partir de sua mistura racêmica pode ser encontrada em Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers,

30

Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981.

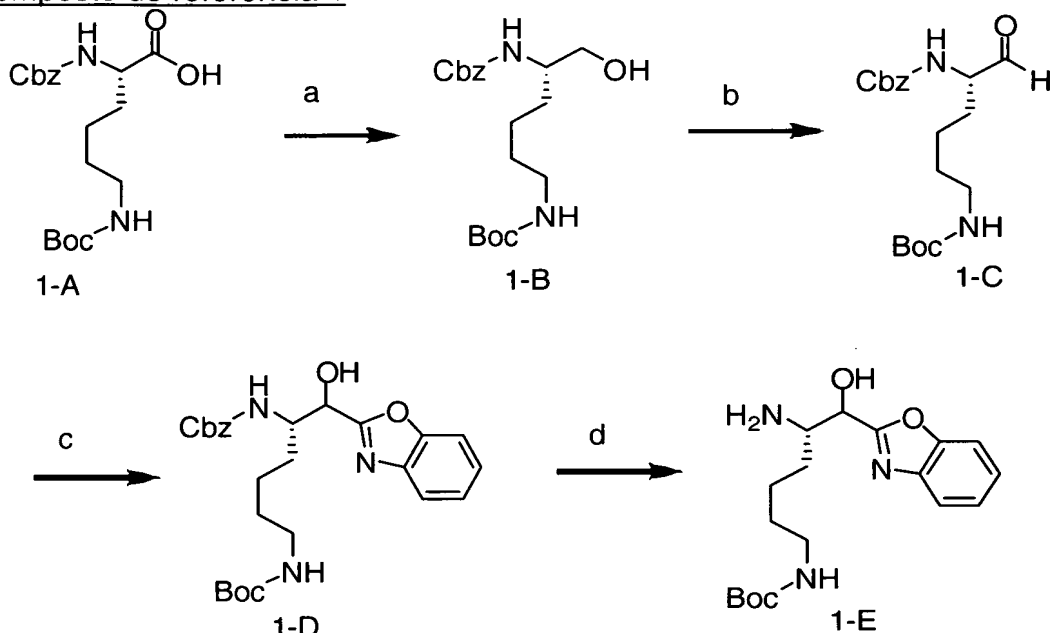
Em resumo, os compostos de fórmula (1) podem ser feitos por um processo, que envolve:

- (a) aquele do esquema reacional I, II ou III;
- 5 (b) opcionalmente converter um composto da invenção em um sal farmaceuticamente aceitável;
- (c) opcionalmente converter uma forma de sal de um composto da invenção em uma forma não-sal;
- (d) opcionalmente converter uma forma não-oxidada de um
10 composto da invenção em um N-óxido farmaceuticamente aceitável;
- (e) opcionalmente converter uma forma de N-óxido de um composto da invenção em sua forma não-oxidada;
- (f) opcionalmente resolver um isômero individual de um composto da invenção a partir de uma mistura de isômeros;
- 15 (g) opcionalmente converter um composto não-derivatizado da invenção em um derivado do tipo pró-droga farmaceuticamente aceitável; e
- (h) opcionalmente converter um derivado do tipo pró-droga de um composto da invenção em sua forma não-derivatizada.

Onde a produção dos materiais de partida não é particularmente
20 descrita, os compostos são conhecidos ou podem ser preparados de maneira análoga a métodos conhecidos na literatura ou descritos nos Exemplos a seguir. O especialista na técnica vai perceber que as transformações acima são apenas representativas de métodos para a preparação dos compostos da presente invenção, e que outros métodos bastante conhecidos podem
25 ser igualmente usados. A presente invenção é ainda exemplificada, porém não limitada, pelos intermediários (compostos de referência) e exemplos a seguir que ilustram a preparação dos compostos da invenção.

Nas metodologias de síntese abaixo, são usadas as seguintes abreviações comuns conhecidas na literatura: DCM (diclorometano); THF
30 (tetrahidrofurano); e DIEA (diisopropiletilamina).

Composto de referência 1



Esquema 1

No Esquema 1 acima, os reagentes e as condições são: (a) *iso*-BuOCOCl, Et₃N, THF; NaBH₄, H₂O. (b) Periodinano de Dess-Martin, CH₂Cl₂; (c) *iso*-PrMgCl, benzoxazol, THF, -20°C, 30 min, em seguida 1-C, -20 °C à temperatura ambiente. (d) H₂ (40 psi), EtOH, Pd/C 10%, temperatura ambiente, 18h.

1-B: O material de partida bruto, Z-Lys(Boc)OH (320 g, 842 mmols) é dissolvido em THF (2500 mL) e a solução é resfriada para -10°C seguida da adição de trietilamina (115,2 mL, 1,0 eq.) e da adição em gotas de cloroformiato de *iso*-butil (118,7 mL, 1,1 eq.). A suspensão resultante é agitada por duas horas a 0°C. A mistura reacional é filtrada e resfriada para -10°C. NaBH₄ (64,6g, 2,1 eq.) é dissolvido em água (500 mL) a 0°C e a solução é adicionada aos poucos à solução de THF (pesado desprendimento de CO₂). A mistura reacional é deixada esquentar até a temperatura ambiente e agitada por uma hora. A mistura reacional é acidificada com solução de HCl 1 N, e a fase aquosa é extraída várias vezes com EtOAc. As fases orgânicas combinadas são lavadas com água, solução aquosa saturada de NaHCO₃ e salmoura; secas em MgSO₄; e o solvente é removido a vácuo. O produto é purificado por cromatografia de coluna por flash (hexanos/etil

acetato) para dar o produto desejado como uma espuma branca.

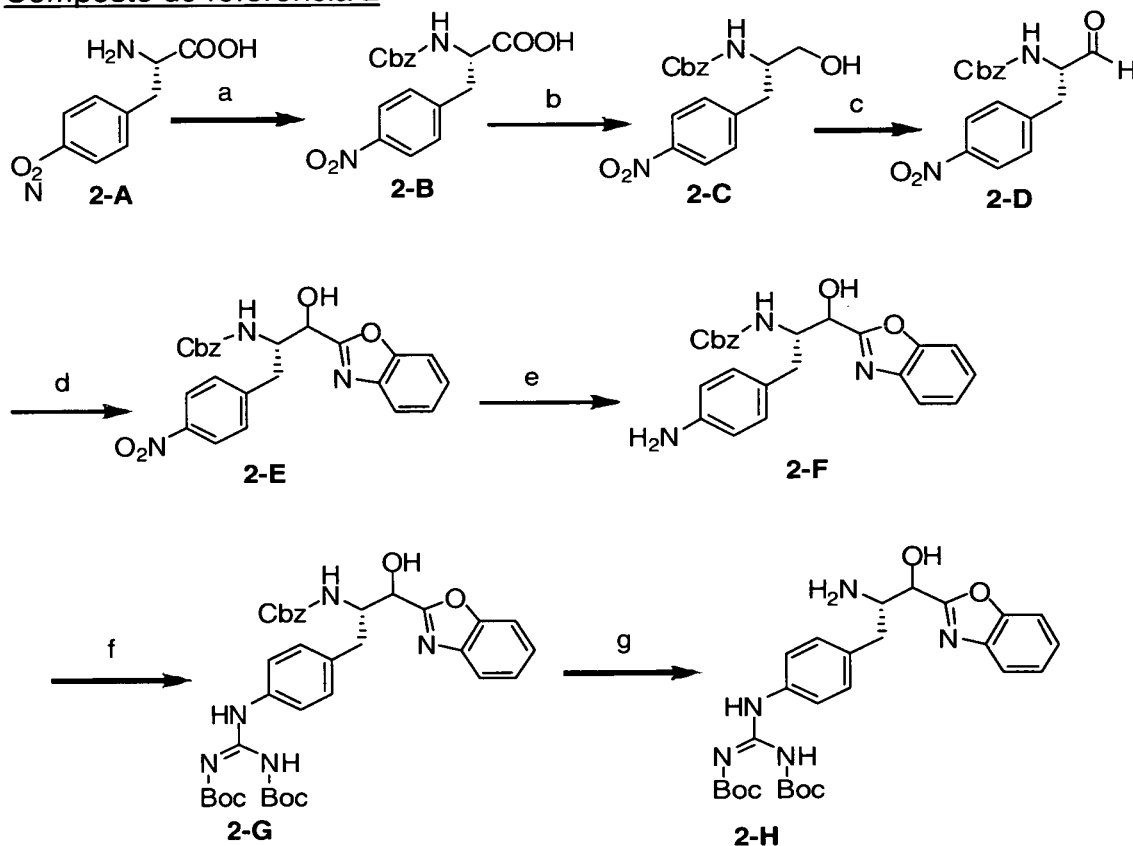
1-C: O álcool (200 g, 545,8mmols) é dissolvido em DCM (2000 mL) e resfriado para 0°C. Uma solução do reagente de Dess-Martin (231g, 1,0 eq.) em DCM (2000 mL) é adicionada aos poucos. A suspensão é deixada esquentar até a temperatura ambiente e agitada até conversão completa (1-4 horas). Uma mistura 1: 1 de solução aquosa saturada de NaHCO₃ e uma solução de Na₂S₂O₃ 1 M é adicionada e o sistema bifásico resultante é agitado vigorosamente por 20 minutos. A camada orgânica é separada e a camada aquosa é extraída uma vez com DCM. As camadas orgânicas combinadas são destiladas a vácuo e o óleo resultante é recuperado em EtOAc e lavado seis vezes com a mistura NaHCO₃/Na₂S₂O₃, água e salmoura; seco em MgSO₄ e o solvente é removido a vácuo para dar o aldeído bruto como um óleo amarelado. O material é usado diretamente na etapa seguinte sem purificação posterior.

1-D: A uma solução de cloreto de isopropil-magnésio (1,67 eq. vs. aldeído, 390 mL de uma solução de THF 2 M da Sigma-Aldrich) em THF (1500 mL) é adicionado benzoxazol (92,8g, 1,67 eq.) em THF (1000 mL) a -20°C. A mistura reacional é agitada a -20°C por 30 minutos (mudança de cor: vermelho escuro) e uma solução do aldeído (170g, 466 mmol) em THF (1500 mL) é adicionada lentamente com controle da temperatura entre -20°C e -15°C. A mistura reacional é deixada esquentar até a temperatura ambiente e agitada até seu término. A mistura reacional é resfriada bruscamente com solução aquosa saturada de NH₄Cl e o solvente é removido a vácuo. A fase aquosa é extraída três vezes com EtOAc; as camadas orgânicas combinadas são excessivamente lavadas com solução de HCl 1 N, água, salmoura, secas em MgSO₄, e o solvente é removido a vácuo para dar o benzoxazol bruto como um óleo vermelho escuro. Purificação em sílica com EtOAc/hexanos (1:5 a 1:1) deu o benzoxazol como um sólido amarelo.

1-E: Uma solução do composto 5 (25,0 g, 51,7 mmols) é dissolvido em etanol (150 mL). Pd/C (10%, molhado, tipo Degussa) é adicionado, e o balão é colocado em um agitador Parr por uma noite e submetido a hidrogênio gasoso a 2,81 kg/cm² (40 psi). O catalisador é filtrado através de

Celite, e o solvente é removido a vácuo. O material bruto é purificado por cromatografia por flash usando primeiro um gradiente de hexanos/EtOAc para remover as impurezas menos polares e coloridas, e então seguido de um gradiente de DCM/MeOH para eluir o composto 5 desejado. O solvente é removido a vácuo, e o composto é triturado várias vezes em éter para dar o composto de referência 1 desejado como um pó branco. ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7,73-7,70 (2H, m), 7,40-7,34 (2H, m), 6,78-6,73 (1H, m), 4,55-4,51 (1H, m), 3,05-3,01 (1H, m), 2,92-2,83 (2H, m), 1,48-1,18 (14H, m). LCMS: 350,5 (M+H) $^+$.

10 Composto de referência 2



Esquema 2

No Esquema 2 acima, os reagentes e as condições são: a) Cbz-OSu, Et₃N, THF, H₂O, temperatura ambiente, 18h, (b) i. iso-BuOCOCl, Et₃N, THF; ii. NaBH₄, H₂O; (c) Periodinano de Dess-Martin, CH₂Cl₂; (d) iso-PrMgCl, benzoxazol, THF, -20°C, 30 min, em seguida 2-D, -20°C à temperatura ambiente; (e) Índio, NH₄Cl, EtOH, refluxo, 5 h; (f) N,N-Bis (ter-

butoxicarbonil)-1H-pirazol-1-carboxamidina, DIEA, MeOH; (g) H₂, (40 psi), 10% Pd/C, EtOH.

2-B: Cloridrato de L-Nitrofenilalanina (4,45 g, 18,0 mmols) e N-(Benziloxycarbonilóxi)succinimida (Cbz-OSu) (4,49 g, 18,0 mmols) são adicionadas a um balão de fundo redondo contendo THF (60 mL) e água (20 mL). A mistura é agitada à temperatura ambiente e Et₃N (10,1 mL, 72,0 mmols) é adicionado, e a reação é agitada por uma noite à temperatura ambiente. A solução límpida é diluída com EtOAc (200 mL), e lavada com HCl 1N (3 × 100 mL) e salmoura (1 × 100 mL) e seca com MgSO₄. O solvente é evaporado a vácuo para dar o intermediário 2-B como um sólido branco.

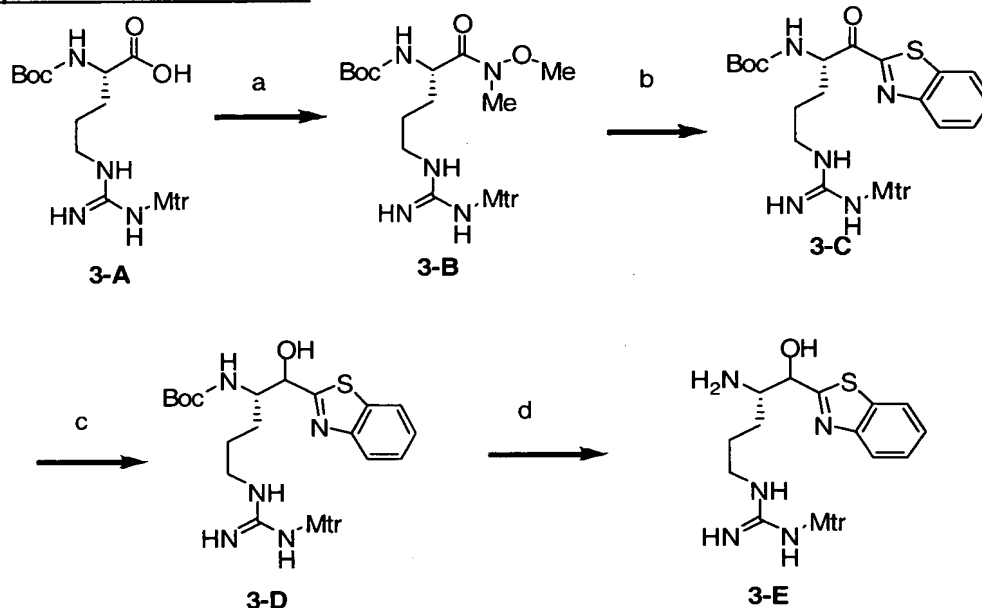
2-C a 2-E: Estes intermediários são preparados seguindo métodos análogos àqueles descritos para a preparação dos intermediários 1-B a 1-D do Composto de referência 1, respectivamente.

2-F: O análogo nitrofenílico 5-E (1,85 g, 4,15 mmols) é dissolvido em EtOH (50 mL) e aquecido até o refluxo. NH₄Cl aquoso saturado (5 ml) é adicionado, seguido de índio em pó (3,2g, 27,9 mmols). A mistura reacional é agitada ao refluxo por 5 horas, resfriada para a temperatura ambiente, e o solvente é removido a vácuo. O material bruto é suspenso em EtOAc (100 mL), lavado com NaHCO₃ saturado (3 × 100), seco em MgSO₄, e filtrado através de Celite. O solvente é removido a vácuo para dar a anilina 2-F como um sólido ceroso esbranquiçado.

2-G: A anilina 2-F (1,52 g, 3,67 mmols) é dissolvida em MeOH (10 mL). DIEA (0,7 mL, 4,4 mmols) e N,N-Bis (ter-butoxicarbonil)-1H-pirazol-1-carboxamidina (1,37 g, 4,4 mmols) são adicionados, e a mistura reacional é agitada à temperatura ambiente. Depois de 4 horas, mais 0,5 equiv. de N,N-Bis (ter-butoxicarbonil)-1H-pirazol-1-carboxamidina (0,685 g, 2,2 mmols) é adicionado e a reação é em seguida agitada por uma noite à temperatura ambiente. EtOAc (100 mL) é adicionado, e a camada orgânica é lavada com água, salmoura, e seca em MgSO₄. O solvente é removido a vácuo, e o material bruto é purificado por cromatografia sobre sílica gel com EtOAc/hexanos (gradiente de 0 a 100%) para dar o produto desejado 2-G como um óleo.

2-H: Este composto é preparado a partir de 2-G seguindo métodos análogos àqueles descritos para a preparação do intermediário 1-E para o composto de referência 1.

Composto de referência 3



5 **Esquema 3**

No Esquema 3 acima, os reagentes e as condições são: (a) $\text{HN}(\text{OMe})\text{Me} \cdot \text{HCl}$, BOP, Et_3N , DMF, 0°C à temperatura ambiente; (b) $n\text{-BuLi}$ (2,5 M in hexanos), benzotiazol, THF, -78°C , em seguida 3-B, THF, -70°C à temperatura ambiente; (c) NaBH_4 , MeOH; (d) $p\text{-TsOH}$, CH_2Cl_2 , 6 h.

10 **3-B:** BOP (50 g, 112 mmols) é adicionado de uma só vez a uma solução em agitação de 3-A (49,92 g, 102,6 mmols), cloridrato de N,O-dimetilhidroxilamina (30,4 g, 224 mmols) e trietilamina (88 ml, 616 mmols) em DMF seca (200 mL) em uma atmosfera de argônio a 0°C . A mistura reacional é deixada esquentar lentamente até a temperatura ambiente por duas horas, filtrada através de terra diatomácea, e concentrada a vácuo. O resíduo é dissolvido em etil acetato; lavado com H_2O , KHSO_4 aquoso 1 M, NaHCO_3 aquoso saturado, e salmoura; seco, e concentrado a vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel para dar o composto 3-B.

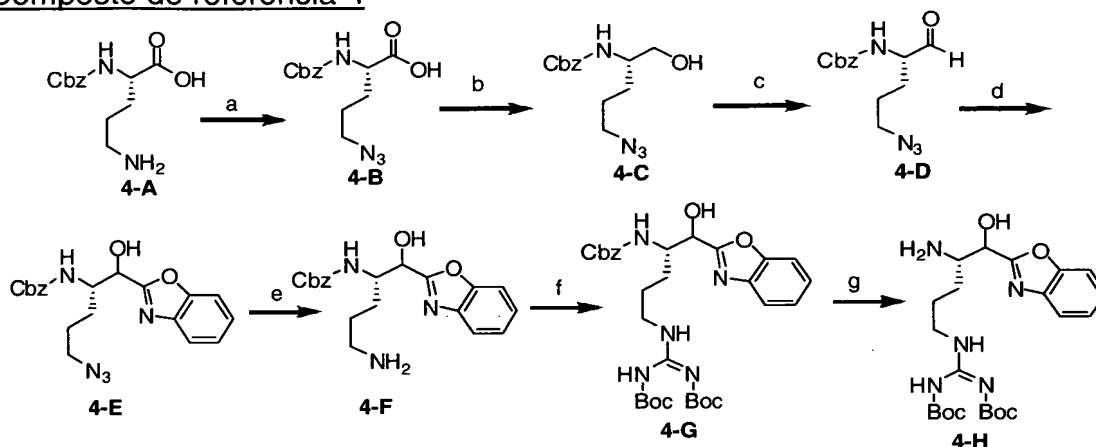
20 **3-C:** $n\text{-Butillítio}$ (2,5 M em hexanos, 272,2 ml, 681,4 mmols) é adicionado aos poucos a -78°C em uma atmosfera de argônio a uma solu-

ção em agitação de benzotiazol (115,72 g, 850,7 mmols) em THF seco (1660 mL) a uma taxa que mantinha a temperatura reacional abaixo de -64°C. Depois de completada a adição, a mistura reacional é agitada por 30 minutos -70°C, e uma solução do composto 3-B (45g, 85,7mmols) em THF seco (300ml) é adicionada a uma taxa que mantinha a temperatura reacional abaixo de -70°C. A reação é agitada por 15 minutos, resfriada bruscamente com NH₄Cl aquoso saturado, e agitada por 16 horas à temperatura ambiente. A camada orgânica resultante é separada; diluída com etil acetato; lavada com água e salmoura; seca e concentrada a vácuo; e purificada por cromatografia sobre sílica gel para dar o composto 3-C.

3-D: A uma solução de 3-C (33,7 g, 55,82 mmols) em MeOH (407 ml) a 0°C é adicionado NaBH₄ (9,98 g). A mistura reacional é aquecida lentamente até a temperatura ambiente por uma hora, em seguida aquecida até 45°C por uma hora, e em seguida resfriada de volta para a temperatura ambiente. A reação é resfriada bruscamente com acetona (60 mL), e concentrada a vácuo. O resíduo é dissolvido em etil acetato, lavado com salmoura, e seco em MgSO₄. O material bruto é purificado por cromatografia sobre sílica gel para dar o produto 3-D.

3-E: p-TsOH é adicionado a uma solução em agitação do composto 3-D (28,2 g) em CH₂Cl₂ (300 mL) à temperatura ambiente até a solução ficar saturada. A reação é agitada à temperatura ambiente por 6 horas. Água é adicionada, e a camada orgânica é extraída com EtOAc; lavada com uma mistura 1:1 (v/v) de salmoura e Na₂CO₃ aquoso a 10%; seca em Na₂SO₄; e purificada por cromatografia sobre sílica gel para dar o produto 3-E.

Composto de referência 4



Esquema 4

No Esquema 4 acima, os reagentes e as condições são: (a) i. NaN_3 , Tf_2O , H_2O , CH_2Cl_2 , 0°C ; ii. Cbz-Orn-OH , K_2CO_3 , H_2O , CuSO_4 , em seguida TfN_3 , MeOH ; (b) i. iso-BuOCOCl , Et_3N , THF ; ii. NaBH_4 , H_2O ; (c) Peridano de Dess-Martin, CH_2Cl_2 ; (d) iso-PrMgCl , benzoxazol, THF , -20°C , 30 min, em seguida 4-D, -20°C à temperatura ambiente; (e) PMe_3 , THF , H_2O (f) $\text{N,N-Bis (ter-butoxicarbonil)-1H-pirazol-1-carboxamidina}$, MeOH ; (g) H_2 , (2,81 kg/cm^2 (40 psi)), 10% Pd/C , EtOH .

4-B: Preparação da solução de azida triflica (TfN_3): Azida de sódio (61 g, 938,8 mmols, 10 eq.) é dissolvida em água (150 mL), e a solução é resfriada para 0°C . Diclorometano (250 mL) é adicionado e o sistema bifásico é agitado vigorosamente enquanto anidrido de trifluormetanossulfonil (Tf_2O) recém-agitado é adicionado durante um período de 30 minutos. A mistura reacional é agitada vigorosamente por mais duas horas a 0°C . As fases são separadas, e a camada aquosa é extraída duas vezes com diclorometano (cada 100 mL). As camadas orgânicas combinadas são lavadas duas vezes com solução aquosa saturada de NaHCO_3 (cada 100 mL). Esta solução é mantida e usada como tal.

Z-Orn-OH (25g, 93,88 mmols) é dissolvido em água (250 mL) seguido da adição de carbonato de potássio (18,16 g, 131,4 mmols, 1,4 eq.) e CuSO_4 (1% em mol, 250 mg). A solução de TfN_3 é imediatamente adicionada à mistura reacional à temperatura ambiente. Depois de completada a adição (mistura bifásica), metanol é adicionado até a mistura reacional ficar

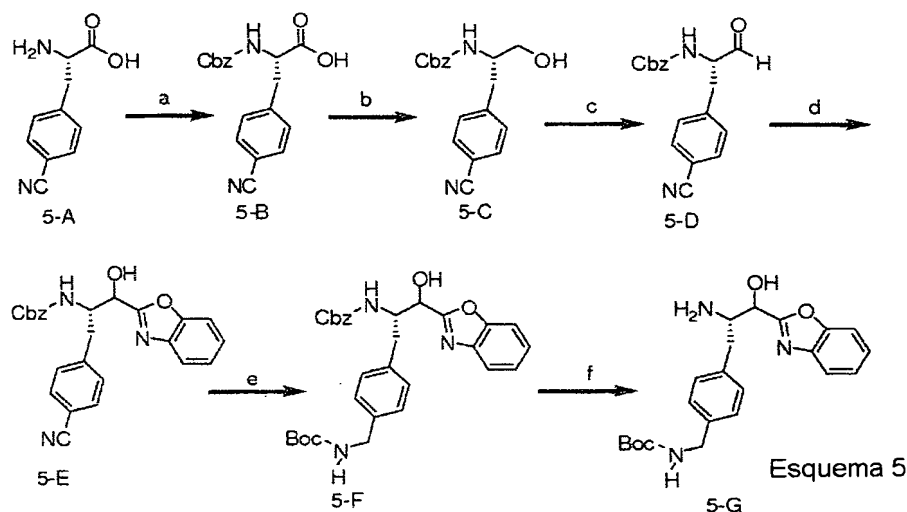
monofásica (aproximadamente 850 ml), e a solução reacional resultante é agitada por 24 a 48 horas. Os solventes são evaporados, e a fase aquosa azul é acidificada NaHSO_4 1 M (a cor desapareceu). A fase aquosa é extraída com etil acetato (3×400 mL), e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura; secas em MgSO_4 ; e o solvente é removido a vácuo para dar a azida bruta que é purificada por cromatografia sobre sílica gel com EtOAc/hexanos (1:9 to 1:1) como eluente para dar a azida 4-B como um óleo amarelado.

4-C a 4-E: Os intermediários 4-C a 4-E são preparados seguindo métodos análogos àqueles descritos para a preparação dos intermediários do composto de referência 1.

4-F: A azida 4-E (6,275 g, 15,9 mmols) é dissolvida em uma mistura de THF/água (10:1, 100 mL). Trimetilfosfina (2,0 eq.) é adicionada lentamente à temperatura ambiente até a conversão completa ser observada por LCMS. O solvente é removido e o resíduo é recuperado em EtOAc. A camada orgânica é lavada com água, salmoura, seca em MgSO_4 , e o solvente é removido a vácuo para dar a amina bruta 4-F que é usada na etapa seguinte sem purificação posterior.

4-G: A amina 4-F (5,608 g, 15,2 mmols) é dissolvida em MeOH (100 mL) e N,N-Bis (ter-butoxicarbonil)-1H-pirazol-1-carboxamidina (5,189 g, 1,1 eq.) é adicionada, e a mistura reacional é agitada por duas horas à temperatura ambiente. O solvente é removido a vácuo, e o resíduo é recuperado em EtOAc. A camada orgânica é lavada com água e salmoura; seca em MgSO_4 , e o solvente é removido a vácuo para dar o derivado benzoxazólico bruto. Purificação sobre sílica com EtOAc/hexanos (0 a 100% EtOAc) dá o derivado benzoxazólico final como um óleo.

4-H: Este composto é preparado a partir de 4-G seguindo métodos análogos àqueles descritos para a preparação do intermediário 1-E para o composto de referência 1.

Composto de referência 5

No Esquema 5 acima, os reagentes e as condições são: a) Cbz-OSu, Et₃N, THF, H₂O, temperatura ambiente, 18h; (b) i. iso-BuOCOCl, Et₃N, THF; ii. NaBH₄, H₂O; (c) Periodinano de Dess-Martin, CH₂Cl₂; (d) iso-PrMgCl, benzoxazol, THF, -20°C, 30 min, em seguida 5-D, -20°C à temperatura ambiente; (e) NaBH₄, NiCl₂, Boc₂O, MeOH, 0°C, (f) H₂, (2,81 kg/cm²) 40 psi), 10% Pd/C, EtOH.

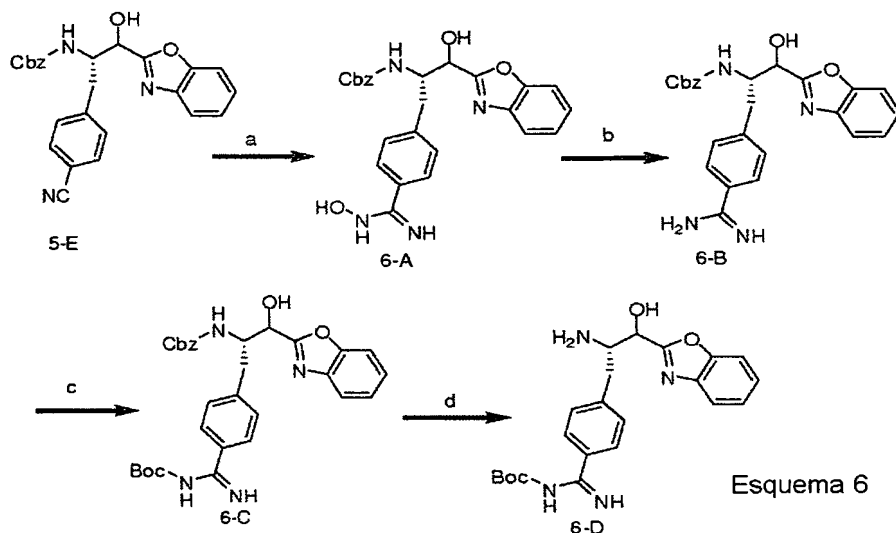
5-B a 5-E: Este composto é preparado a partir de L-4-cianofenilalanina (5-A) seguindo métodos análogos àqueles descritos para o intermediário 2-B para o composto de referência 2. Os intermediários 5-C a 5-E são preparados seguindo métodos análogos àqueles descritos para a preparação dos intermediários 1-B a 1-D do Composto de referência 1, respectivamente.

5-F: A nitrila 5-E (3,68 g, 8,64 mmols) é dissolvida em metanol (60 mL), e resfriada para 0°C. Boc₂O (3,77g, 2 eq.) é adicionado, seguido de NiCl₂ (210 mg, 0,1 eq.). A mistura é agitada, e em seguida NaBH₄ (2,29g, 7,0 eq.) é lentamente adicionado em pequenas porções. A mistura é aquecida até a temperatura ambiente e agitada por uma hora. Dietileno triamina (0,94 mL, 1 eq.) é adicionada. A mistura é agitada por mais 30 minutos, e o solvente é evaporado a vácuo. O resíduo é dissolvido em EtOAc, lavado com NaHCO₃ saturado (2 × 100 mL) duas vezes, e em seguida seco em MgSO₄ e o solvente é evaporado a vácuo. O material bruto é purificado por

cromatografia por flash sobre sílica gel com um gradiente de 0-100% de EtOAc e hexanos para dar o composto título como um óleo.

5-G: Este composto é preparado a partir de 5-F seguindo métodos análogos àqueles descritos para o intermediário 1-E do composto de referência 1.

Composto de referência 6



Esquema 6

No Esquema 6 acima, os reagentes e as condições são: (a) HONH_2 50% aq., EtOH, 40°C, 16 h; (b) Sml_2 , THF, temperatura ambiente; (c) (e) H_2 , (2,81 kg/cm² (40 psi)), 10% Pd/C, EtOH.

6-A: A nitrila intermediária 5-E do composto de referência 5 (1,92 g, 4,50 mmols) é dissolvida em etanol, e HONH_2 aquoso (50% aq., 1,1 mL, 18,0 mmols) é adicionado. A mistura reacional é aquecida até 40°C e agitada por 16 horas. O solvente é evaporado, e o resíduo é dissolvido em EtOAc (100 mL) e lavado com água (2 x 50 mL). A camada orgânica é seca (MgSO₄) e evaporada a vácuo para dar o produto como um óleo límpido que é usado na etapa seguinte sem purificação posterior.

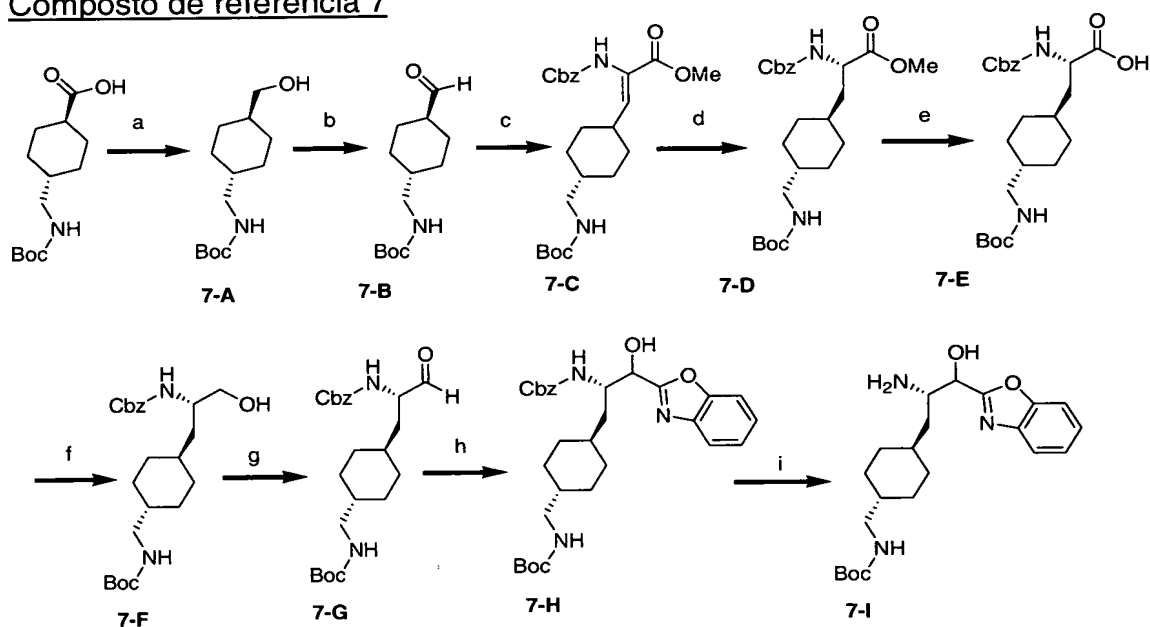
6-B: A hidroxiamidina 6-A (2,05 g, 4,50 mmols) é dissolvida em um volume mínimo de THF (~2 mL), e Sml_2 1M em THF (100 mL, 10 mmols) é adicionado, e a solução é agitada por uma hora. Uma alíquota adicional de Sml_2 (1M em solução em THF) é adicionada se a solução tiver perdido sua cor azul, e agitada por mais uma hora. O solvente é evaporado, e o resíduo é dissolvido em EtOAc (100 mL) e lavado com NaHCO₃ aquoso saturado (2

× 50 mL) e salmoura (50 mL). A camada orgânica é seca (MgSO_4) e evaporada a vácuo para dar um óleo límpido que é usado na etapa seguinte sem purificação posterior.

6-C: A amidina 6-B (2,10 g, 4,50 mmols) é dissolvida em THF (50 mL), e Boc_2O (1,96 g, 9,00 mmols) e Et_3N (1,37 mL, 13,5 mmols) são adicionados. A reação é agitada à temperatura ambiente por 18 horas, em seguida o solvente é removido a vácuo. O resíduo é dissolvido em EtOAc (100 mL), e lavado com NaHCO_3 aquoso saturado (2×50 mL) e salmoura (50 mL). A camada orgânica é seca (MgSO_4) e evaporada a vácuo. O resíduo bruto é purificado por cromatografia por flash usando um gradiente de 0-100% EtOAc e hexanos para dar uma espuma branca.

6-D: Este composto é preparado a partir de 6-C seguindo métodos análogos àqueles descritos para a preparação do intermediário 1-E para o composto de referência 1 no Esquema 1.

15 Composto de referência 7



Esquema 7

No Esquema 7 acima, os reagentes e as condições são: a) i. iso-BuOCOCl , Et_3N , THF; ii. NaBH_4 , H_2O ; (b) ácido tricloroisocianúrico, TEMPO, 0°C à temperatura ambiente, CH_2Cl_2 ; (c) éster trimetílico de Cbz- α -fosfonoglicina, DBU, DCM; (d) H_2 (60 psi), (S,S)-Me-BPE- $\text{Rh}(\text{COD})^+\text{OTf}^-$, MeOH, 96h; (e) LiOH , Dioxano, água; (f) i. iso-BuOCOCl , Et_3N , THF; ii. Na-

BH₄, H₂O; (g) Periodinano de Dess-Martin, CH₂Cl₂; (h) iso-PrMgCl, benzoxazol, THF, -20°C, 30 min, em seguida 7-G, -20°C à temperatura ambiente; (i) H₂, (2,81 kg/cm² (40 psi)), 10% Pd/C, EtOH.

7-A: Este composto é preparado a partir de ácido trans-4-(ter-Butoxicarbonilaminometil) ciclohexanocarboxílico (7-A) seguindo métodos análogos àqueles descritos para a preparação do intermediário 1-B para o composto de referência 1 no Esquema 1.

7-B: O álcool 7-A (4,14g, 17,0 mmols) é dissolvido em CH₂Cl₂ (35 mL), e a solução é resfriada para 0°C. Ácido tricloroisocianúrico (4,15 g, 17,8 mmols) é adicionado, seguido de TEMPO (28 mg, 0,17 mol). A reação é em seguida aquecida até a temperatura ambiente e agitada por mais 15 minutos à temperatura ambiente. Formou-se um precipitado, e a mistura reacional é filtrada através de Celite e lavada com CH₂Cl₂. A solução em CH₂Cl₂ combinada (~100 ml) é lavada com NaHCO₃ aquoso saturado (2 × 50 mL), HCl 1M (2 × 50 mL), e salmoura (50 mL); seca (MgSO₄) e o solvente é evaporado para dar o intermediário que é usado sem purificação posterior.

7-C: Éster trimetílico de N-benziloxicarbonil-α-fosfonoglicina (5,63 g, 17 mmols) é dissolvido em CH₂Cl₂ (35 mL) e DBU (5,1 mL, 34 mmols) é adicionado, e a solução é agitada por 20 minutos. O aldeído 7-B (4,09 g, 17,0 mmols) é adicionado em gotas como uma solução em CH₂Cl₂ (10 mL). A reação é agitada por uma noite, e em seguida o solvente é evaporado e o resíduo é dissolvido em EtOAc (100 mL) e lavado com NaHSO₄ 1M (2 × 50 mL) e salmoura, em seguida seco (MgSO₄) e evaporado a vácuo. O material bruto é purificado por cromatografia por flash usando um gradiente de 0-100% EtOAc/Hexanos para dar o produto desejado como um sólido branco.

7-D: A olefina 7-C (2,04 g, 4,56 mmols) é dissolvida em MeOH (100 mL) e a solução é desgaseificada antes da adição do catalisador, sulfonato de (-)-1,2-Bis-((2S,3S)-2,5-dimetilfosfolano)etano(ciclooctadieno)-ródio(I)-trifluor-metano (28 mg, 1% em mol). A mistura reacional é colocado em um agitador Parr e agitada a 4,22 kg/cm² (60 psi) de H₂ por 4 dias. O solvente é em seguida evaporado a vácuo e o material bruto é purificado por

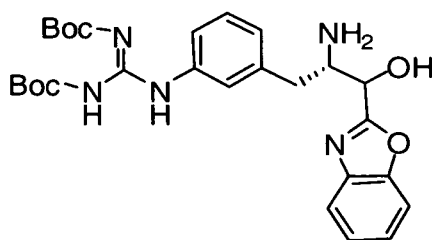
cromatografia por flash usando um gradiente de 0-100% EtOAc/Hexanos para dar o produto desejado como um sólido branco.

7-E: O éster metílico 7-D (1,81 g, 4,04 mmols) é dissolvido em dioxano (50 mL) e agitado a 0°C. LiOH (203 mg, 4,84 mmols) dissolvido em água (10 mL) é adicionado em gotas, e a solução é em seguida aquecida até a temperatura ambiente. Depois de o material de partida ter desaparecido (por LCMS), o solvente é evaporado, e o material bruto é dissolvido em EtOAc (100 mL); lavado com NaHSO₄ 1 N (2 × 50 mL) e salmoura (50 mL); e seco (MgSO₄). O solvente é removido a vácuo e o produto é usado diretamente na etapa seguinte sem purificação posterior.

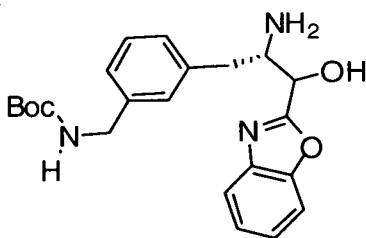
7-F a 7-H: Os intermediários 7-F a 7-H são preparados seguindo métodos análogos àqueles descritos para a preparação dos intermediários do composto de referência 1.

7-I: Este composto é preparado a partir de 7-H seguindo métodos análogos àqueles descritos para a preparação do intermediário 1-E para o composto de referência 1. MS m/z 404,2 (M + 1); ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,66-7,64 (1H, m), 7,49-7,47 (1H, m), 7,31-7,26 (2H, m), 4,85-4,64 (1H, m), 3,44-3,16 (1H, m), 2,96-2,88 (2H, m), 1,80-1,55 (4H, m), 1,39-1,14 (13H, m), 0,89-0,72 (4H, m).

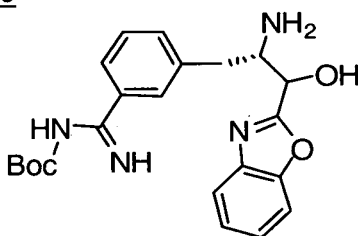
Composto de referência 8



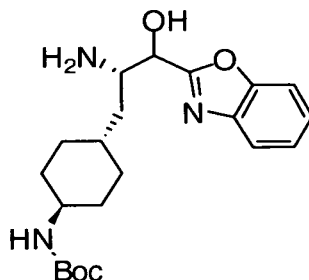
O Composto de referência 8 é preparado a partir de 3-nitrofenilalanina seguindo métodos análogos àqueles descritos para a preparação do composto de referência 2.

Composto de referência 9

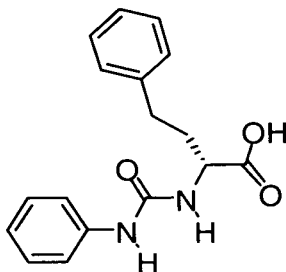
O Composto de referência 9 é preparado a partir de 3-cianofenilalanina seguindo métodos análogos àqueles descritos para a preparação do composto de referência 5.

5 Composto de referência 10

O Composto de referência 10 é preparado a partir de 3-cianofenilalanina seguindo métodos análogos àqueles descritos para a preparação do composto de referência 6.

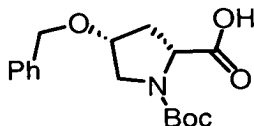
Composto de referência 11

10 O Composto de referência 11 é preparado a partir de ácido *trans*-4-(ter-butoxicarbonilamino) ciclohexanocarboxílico seguindo métodos análogos àqueles descritos para a preparação do composto de referência 7.

Composto de referência 12

Cloridrato de éster etílico de D-Homofenilalanina (2,43 g, 10,0 mmols) e Et₃N (1,4 mL, 20,0 mmols) são dissolvidos em DMF (20 mL) e a mistura é agitada à temperatura ambiente. Fenil isocianato (1,55 g, 13,0 mmols) é adicionado em gotas e a mistura reacional é agitada por uma noite. A reação é diluída com EtOAc (200 mL), e lavada com água (100 mL), HCl 1N (2 × 100 mL), NaHCO₃ aquoso saturado (2 × 100 mL), salmoura (100 mL), e seca com MgSO₄. O solvente é evaporado até a secura, e o resíduo é dissolvido em dioxano (20 mL). LiOH•H₂O (630 mg, 15,0 mmols) dissolvido em água (15 mL) é adicionado, e a mistura reacional é agitada à temperatura ambiente até o éster etílico ter desaparecido (por TLC e LCMS). O solvente é removido a vácuo e o material bruto é distribuído com EtOAc (100 mL) e HCl 1N (100 mL). A camada aquosa é extraída com EtOAc (2 × 50 mL) e as fases orgânicas combinadas são lavadas com NaHSO₄ 1M (2 × 50 mL) e salmoura (100 mL), e secas com MgSO₄. O solvente é evaporado e o material bruto é purificado por cromatografia por flash (gradiente de EtOAc:Hexanos) para dar o composto de referência 12 como um pó branco.

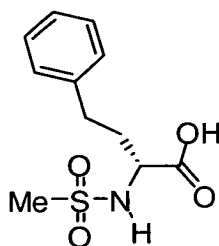
Composto de referência 13



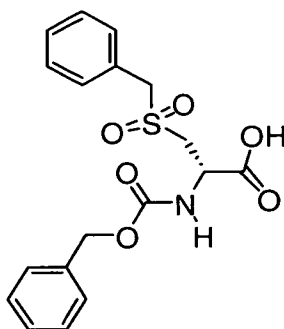
N-BOC-*cis*-4-hidróxi-D-prolina (7,83g, 34 mmols) é dissolvida em DMF (100 mL) e resfriada para 0°C. NaH 60% em óleo mineral (3,0g, 74,8 mmols) é adicionado aos poucos e a mistura é agitada por 30 minutos. Brometo de benzil (12,8 g, 74,8 mmols) é adicionado, e a solução é agitada por 3 horas. A mistura reacional é despejada em uma suspensão de HCl 0,1 M/gelo e extraída com EtOAc (3 × 150 mL). A camada orgânica combinada é lavada com NaHCO₃ aquoso saturado (3 × 100 mL) e salmoura (200 mL), seca (MgSO₄), e o solvente é evaporado a vácuo. O material bruto é purificado para dar o éster benzílico, que é em seguida dissolvido em dioxano (20 mL) e agitado à temperatura ambiente. LiOH•H₂O (1,60 mg, 38 mmols) dissolvido em água (10 mL) é adicionado e a reação é agitada até que o éster benzílico tenha desaparecido (por TLC e LCMS). O solvente é removido a vácuo, e o material bruto é distribuído com EtOAc (50 mL) e HCl 1N (50 mL).

A camada aquosa é extraída com EtOAc (2 × 50 mL), e as fases orgânicas combinadas são lavadas com NaHSO₄ 1M (2 × 50 mL) e salmoura (50 mL), e secas com MgSO₄. O solvente é evaporado e o material bruto é purificado por cromatografia por flash (gradiente de EtOAc:Hexanos) para dar o com-
 5 posto de referência 13 como um pó branco.

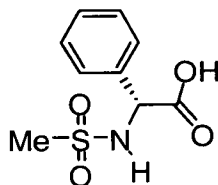
Composto de referência 14



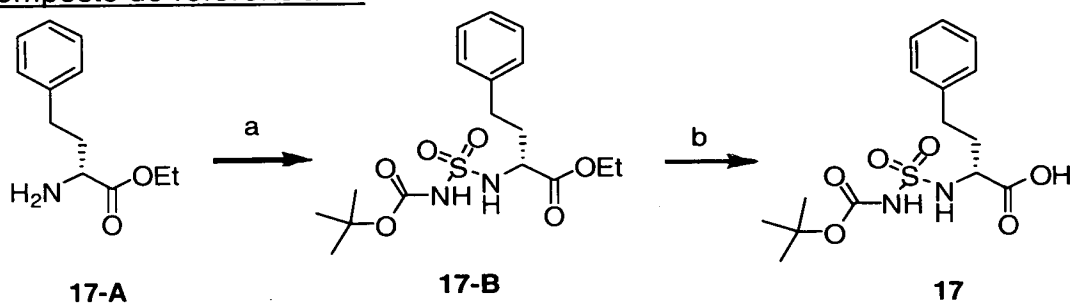
Cloridrato de éster etílico de D-Homofenilalanina (5,00 g, 20,5 mmols) e DIEA (8,7 mL, 51,25 mmols) são dissolvidos em THF (100 mL), e a mistura é agitada à temperatura ambiente. Cloreto de mesil (1,67 mL, 21,52 mmols) é adicionado em gotas, e a reação é agitada por 6 horas à
 10 temperatura ambiente. O THF é evaporado e o resíduo bruto é dissolvido em EtOAc (100 mL) e lavado com água (100 mL), HCl 1N (2 × 100 mL) e salmoura (100 mL), e seco (MgSO₄). O solvente é removido a vácuo, e o material bruto é purificado por cromatografia por flash (hexanos:EtOAc) para
 15 dar o éster etílico. O éster etílico é dissolvido em dioxano (50 mL), e agitado à temperatura ambiente. LiOH•H₂O (1,00 mg, 24 mmols) dissolvido em água (20 mL) é adicionado, e a reação é agitada até que o éster etílico tenha desaparecido (por TLC e LCMS). O solvente é removido a vácuo, e o material
 20 bruto é distribuído com EtOAc (50 mL) e HCl 1N (50 mL). A camada aquosa é extraída com EtOAc (2 × 50 mL), e as fases orgânicas combinadas são lavadas com NaHSO₄ 1M (2 × 50 mL) e salmoura (50 mL), e secas com MgSO₄. O solvente é evaporado, e o material bruto é purificado por cromatografia por flash (gradiente de EtOAc:Hexanos) para dar o composto de referência 14 como um pó branco.

Composto de referência 15

Cbz-D-Cys(Bzl)-OH é primeiro preparado a partir de H-D-Cys(Bzl)-OH e Cbz-OSu seguindo métodos análogos àqueles descritos para a preparação do composto intermediário 1-B. Cbz-D-Cys(Bzl)-OH (296 mg, 0,86 mmol) é em seguida dissolvido em 5 mL de MeOH:H₂O (50:50), e oxônio (792 mg, 1,29 mmol) é adicionado. A mistura reacional é agitada por uma noite à temperatura ambiente; diluída com água (10 ml) e extraída com diclorometano (3 x 20 ml) e a fase orgânica é em seguida lavada com salmoura (30 mL) e seca (MgSO₄). O solvente é removido a vácuo para dar o composto de referência 15, e usado sem purificação posterior.

Composto de referência 16

O Composto de referência 16 é preparado a partir de cloridrato de éster etílico de D-fenilglicina seguindo métodos análogos àqueles descritos para o composto de referência 14.

Composto de referência 17

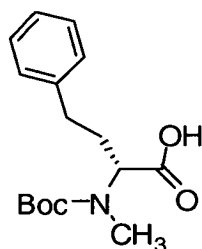
No esquema reacional acima para preparar o composto de referência 17, os reagentes e as condições são: (a) *i.* *t*-BuOH, ClSO₂NCO,

CH_2Cl_2 0°C à temperatura ambiente *ii.* **17-A**, CH_2Cl_2 , (b) NaOH 1 N em água.

17-B: Em um balão de fundo redondo, *N*-cloroisocianato (2,5 mL, 28,7 mmols) é dissolvido em diclorometano (150 ml) e resfriado para 0°C . Uma solução de *t*-BuOH em diclorometano (2,7 mL, 28,7 mmols) é adicionada em gotas. Quinze minutos depois de completada a adição do álcool, **17-A** comercialmente disponível é adicionado a uma solução em diclorometano. A reação é em seguida deixada esquentar até a temperatura ambiente e agitar por 3 horas. A mistura reacional é diluída com água e lavada com água; e as camadas orgânicas são separadas e secas em MgSO_4 para dar o composto **17-B** como um óleo que é usado diretamente na etapa seguinte em purificação posterior.

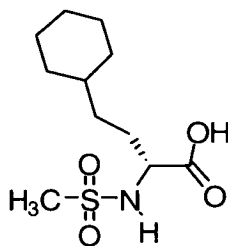
17: O éster etílico **17-B** (1,46 g, 5 mmols) é dissolvido em NaOH 1N (15 ml, 15 mmols). Depois de o material de partida ter desaparecido (por LCMS), a reação é acidificada com HCl 1 N. O produto precipitou como um sólido branco, e foi usado diretamente na etapa seguinte em purificação posterior.

Composto de referência 18



O Composto de referência 18 é preparado de acordo com o método descrito em Org. Lett. 5:125-128 (2003). Boc-D-homofenilalanina (1,0g, 3,58 mmols), metilada usando Me_2SO_4 e NaH em THF e água catalítica, deu um pó branco.

Composto de referência 19



20-C: Ácido tricloroisocianúrico (2,66 g, 11,46 mmols) é adicionado a uma solução do álcool (2,39 g, 10,42 mmols) em DCM, e a solução é agitada e mantida a 0°C, seguido de adição de uma quantidade catalítica de TEMPO. Depois da adição, a mistura é aquecida até a temperatura ambiente e agitada por uma hora e em seguida filtrada através de Celite. A fase orgânica é lavada com aquoso saturado Na₂CO₃, seguido de HCl 1 N e salmoura. A camada orgânica é seca (MgSO₄), e o solvente é evaporado para dar 20-C. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,72 (1H, s), 4,07-4,01 (2H, m), 2,70-2,57 (2H, m), 2,35-2,31 (2H, m), 2,05-1,94 (1H, m), 1,64-1,46 (2H, m), 1,39 (9H, s), 1,30-1,02 (2H, m).

20-D: A uma solução de éster trimetílico de Cbz- α -fosfonoglicina, (2,8g, 8,45 mmols) em THF a -78°C é adicionada 1,1,3,3-tetrametil-guanidine (1,022 ml, 8,14 mmols). Depois de 10 minutos, o aldeído 20-C (1,76 g, 7,76 mmols) é adicionado. A solução é em seguida colocada em um banho de gelo a 0°C por uma hora, e em seguida deixada esquentar até a temperatura ambiente e agitada por mais uma hora. A solução é diluída com EtOAc, lavada com NaHSO₄ 1 M, seca (MgSO₄) e concentrada a vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia (ISCO) com etil acetato/Hexano 0 a 100% para dar 20-D como um óleo amarelo. MS m/z 333,2 (M + 1), ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,35-7,33 (5H, m), 6,63 (1H, t, J = 8 Hz), 6,30 (1H, bs), 5,12 (2H, s), 4,10-4,04 (2H, m), 3,73 (3H, s), 2,67-2,62 (2H, m), 2,14 (2H, t, J = 6,8 Hz), 1,63-1,46 (3H, m), 1,43 (9H, s), 1,14-1,06 (2H, m).

20-E: Um vaso Parr é carregado com 20-D (1,0 g, 2,31 mmols) e MeOH (100 mL) em uma atmosfera de nitrogênio. A solução é submetida a três ciclos de vácuo e borbulhamento com nitrogênio, e o catalisador triflato de (R,R)-Etil-DuPHOS-Rh(COD) é adicionado (30 mg, 0,04 mmol). A mistura é colocada a 4,21 kg/cm² (60 psi) de gás hidrogênio à temperatura ambiente por 24 horas. A conversão em 20-E está completa depois de 24 horas com >99% e.e., o solvente é removido a vácuo, e o produto bruto é purificado por cromatografia sobre sílica gel (hexanos/EtOAc).

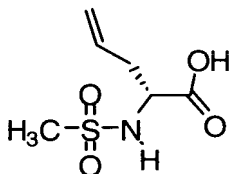
20-F: O intermediário 20-E é dissolvido em MeOH, a solução é purgada com nitrogênio, e Pd/carvão (5% em peso, Degussa) é adicionado. A mistura é colocada a 3,52 kg/cm² (50 psi) de gás hidrogênio à temperatura ambiente e agitada por 24 horas. A mistura é purgada com nitrogênio e filtrada através de Celite. A torta é lavada com MeOH, e a solução orgânica combinada é concentrada a vácuo. Hexanos são adicionados e em seguida evaporados para deixar um azeótropo do metanol remanescente para dar 20-F como um óleo, que é em seguida usado na etapa seguinte sem purificação posterior.

20-G: O intermediário 20-F (0,6 g, 1,99 mmol) é dissolvido em THF (10 mL), e 2,4,6-colidina (315 mg, 2,38 mmols) e cloreto de metanos-

sulfonil (0,170 ml, 2,19 mmols) são adicionados à solução e esta é agitada por duas horas. A reação é diluída com solução de EtOAc (50 mL); lavada com NaHSO₄ 1M (2 × 25 mL) e salmoura (25 mL); e seca (MgSO₄). O solvente é removido a vácuo, e o resíduo bruto é purificado por cromatografia por flash usando um gradiente de hexanos e EtOAc para dar o produto desejado 20-G.

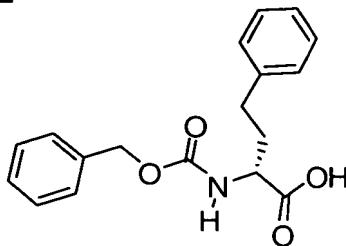
20-H: O composto 20-G (0,70 g, 1,84 mmol) é dissolvido em dioxano (7 mL), e LiOH·H₂O (232 mg, 5,55 mmols) dissolvido em água (4 mL) é adicionado. A mistura reacional é agitada por uma hora. O solvente é evaporado; o resíduo é diluído com EtOAc (25 mL) e lavado com NaHSO₄ 1N (25 mL) e salmoura (25 mL); e seco (MgSO₄). O solvente é removido a vácuo, e o resíduo bruto é purificado por cromatografia sobre sílica gel (gradiente de Hexanos/EtOAc) para dar o produto desejado, Composto de referência 20, como um sólido branco.

15 Composto de referência 21

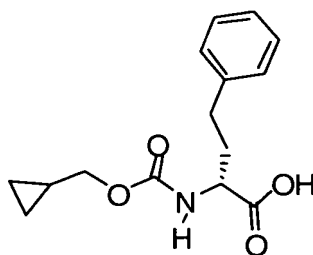


O Composto de referência 21 é preparado a partir de 3-cianofenilalanina seguindo métodos análogos àqueles descritos para a preparação do composto de referência 14.

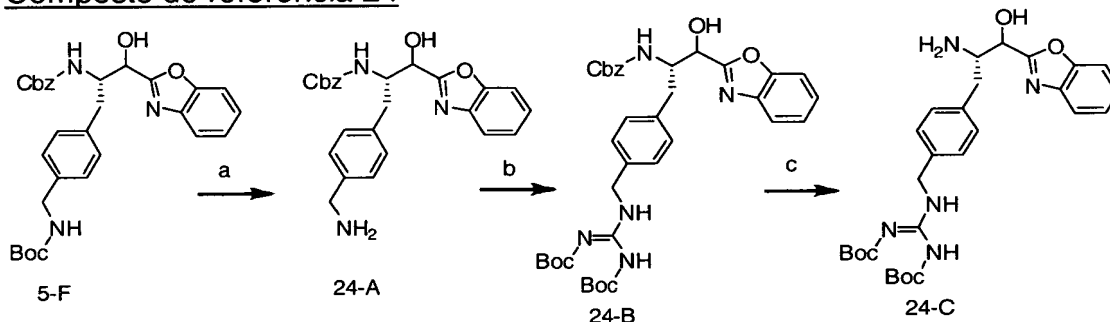
Composto de referência 22



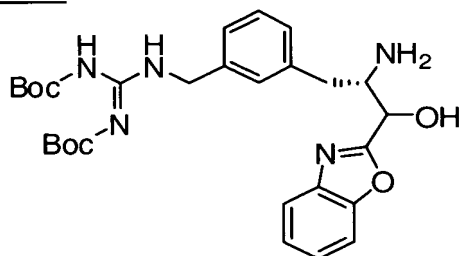
20 O Composto de referência 22 é preparado a partir de D-homofenilalanina seguindo métodos análogos àqueles descritos para a preparação do composto de referência 2-B.

Composto de referência 23

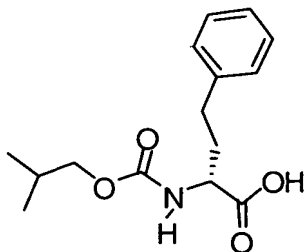
O Composto de referência 23 é preparado a partir de D-homofenilalanina e N-(ciclopropilmetiloxycarbonilóxi)-succinimida seguindo métodos análogos àqueles descritos para a preparação do composto de referência 2-B.

Composto de referência 24

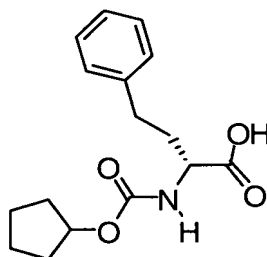
O intermediário 24-A é preparado a partir do composto de referência 5-A por desproteção do grupo Boc em 50% de TFA em CH_2Cl_2 , seguida de evaporação do solvente a vácuo. Os intermediários 24-B a 24-C são preparados seguindo métodos análogos àqueles descritos para o composto de referência 2.

Composto de referência 25

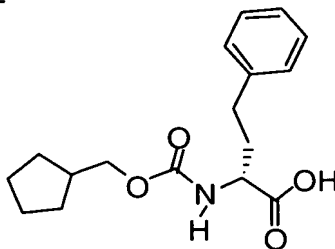
O Composto de referência 25 é preparado seguindo métodos análogos àqueles descritos para a preparação do composto de referência 24.

Composto de referência 26

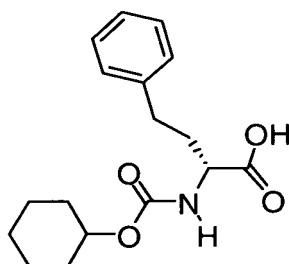
O Composto de referência 26 é preparado a partir de D-homofenilalanina e N-(iso-butiloxicarbonilóxi)-succinimida seguindo métodos análogos àqueles descritos para a preparação do composto de referência 2-B.

Composto de referência 27

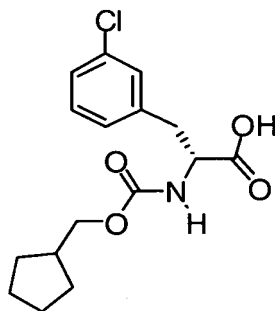
O Composto de referência 27 é preparado a partir de D-homofenilalanina e N-(ciclopentiloxicarbonilóxi)-succinimida seguindo métodos análogos àqueles descritos para a preparação do composto de referência 2-B.

Composto de referência 28

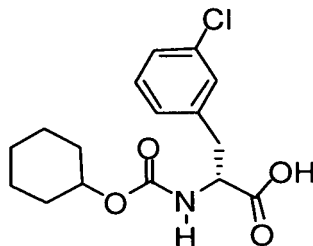
O Composto de referência 28 é preparado a partir de D-homofenilalanina e N-(ciclopentilmetiloxicarbonilóxi)-succinimida seguindo métodos análogos àqueles descritos para a preparação do composto de referência 2-B.

Composto de referência 29

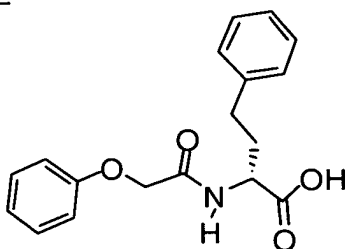
O Composto de referência 29 é preparado a partir de D-homofenilalanina e N-(ciclohexiloxicarbonilóxi)-succinimida seguindo métodos análogos àqueles descritos para a preparação do composto de referência 2-B.

Composto de referência 30

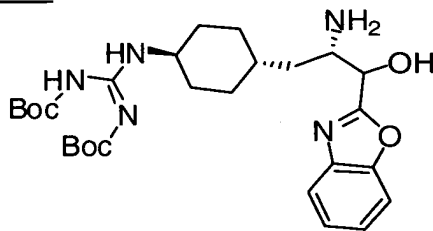
O Composto de referência 30 é preparado a partir de D-3-chlorofenilalanina e N-(ciclopentilmetiloxicarbonilóxi)-succinimida seguindo métodos análogos àqueles descritos para a preparação do composto de referência 2-B.

Composto de referência 31

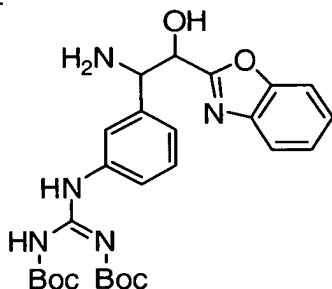
O Composto de referência 31 é preparado a partir de D-3-clorofenilalanina e N-(ciclohexiloxicarbonilóxi)-succinimida seguindo métodos análogos àqueles descritos para a preparação do composto de referência 2-B.

Composto de referência 32

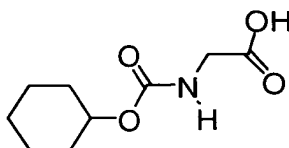
O Composto de referência 32 é preparado a partir de cloridrato de éster etílico de D-Homofenilalanina e cloreto de fenoxiacetil seguindo métodos análogos àqueles descritos para a preparação do composto de referência 14.

Composto de referência 33

O Composto de referência 33 é preparado seguindo métodos análogos àqueles descritos para a preparação do composto de referência 24.

10 Composto de referência 34

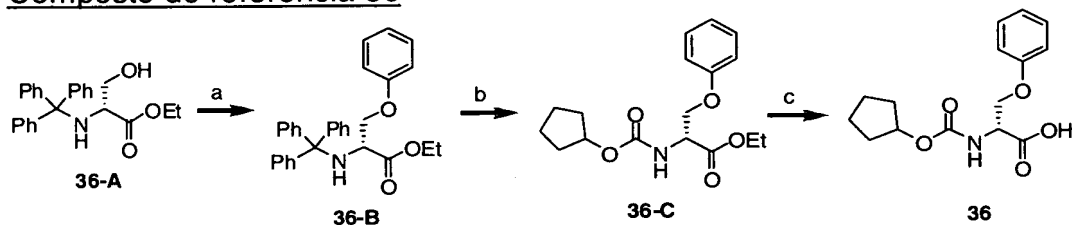
O Composto de referência 34 é preparado a partir de 3-nitrofenilglicina seguindo métodos análogos àqueles descritos para a preparação do composto de referência 2.

Composto de referência 35

O Composto de referência 35 é preparado a partir de glicina e

N-(ciclohexiloxicarbonilóxi)-succinimida seguindo métodos análogos àqueles descritos para a preparação do composto de referência 2-B.

Composto de referência 36



No esquema reacional acima para preparar o composto de referência 36, os reagentes e as condições são: (a) PPh₃, DIAD, PhOH, tolueno, temperatura ambiente (b) *i.* TFA, CH₂Cl₂, MeOH temperatura ambiente, 1 h. *ii.* CiclohexilOCOCl, Piridina, DMAP, temperatura ambiente, THF.

36-B: Um balão de fundo redondo é carregado com **17-A** comercialmente disponível (939 mg, 2,6 mmols), trifenilfosfina (763 mg, 2,8 mmols), fenol (346 mg, 3,8 mmols), tolueno (30 mL) e diisopropildiazodicarboxilato (542 μL, 2,8 mmols) e agitado à temperatura ambiente. A mistura reacional é concentrada até a secura, e o produto é purificado a partir da mistura reacional por cromatografia sobre sílica gel para dar uma espuma branca usada na preparação de **36-C**.

36-C: Um frasco de 40 mL é carregado com **36-B** (2,0 mmols), diclorometano, 10 mL, metanol (1 mL) e TFA (10 mL). Depois de uma hora à temperatura ambiente, todos os reagentes voláteis são removidos a vácuo para dar o sal de TFA que é usado diretamente na etapa seguinte. O sal de TFA e N-(ciclohexilcarbonilóxi)succinimida (2,0 mmols) são adicionados a um balão de fundo redondo contendo THF (20 mL), piridina (600 μL) e DMAP (~10 mg, catalítico). A mistura é agitada à temperatura ambiente por uma noite. A solução límpida é diluída com EtOAc (200 mL); lavada com HCl 1N (3 × 100 mL) e salmoura (1 × 100 mL); e seca com MgSO₄. O solvente é evaporado a vácuo para dar o produto desejado como um sólido branco que é usado sem purificação posterior.

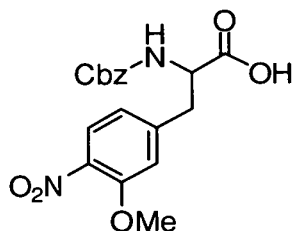
36: O éster etílico **36-C** (2 mmols) é dissolvido em NaOH 1N (6 mL, 6 mmols). Depois de o material de partida ter desaparecido (por LCMS), a reação é acidificada com HCl 1 N e o produto precipitou como um sólido

38-C: Dietil acetamidomalonato (7,16 g, 33,0 mmols) é dissolvido em EtOH (50 mL), e NaOEt (2,25 g, 33,0 mmols) é adicionado. A solução é agitada e aquecida até 80°C. O brometo 38-B (9,2 g, 37,0 mmols) é dissolvido em EtOH (50 mL) e adicionado em gotas à mistura reacional em agitação. Depois de 18 horas, a solução é resfriada para a temperatura ambiente e formou-se um precipitado que é filtrado. O precipitado é lavado com água e recristalizado com EtOH aquoso a 5%, filtrado, e seco a vácuo.

38-D: Malonato 38-C é adicionado a HCl 12 N, e a mistura é aquecida até o refluxo por 14 horas. A mistura reacional é em seguida resfriada para 4°C e formou-se um precipitado. O precipitado é lavado com HCl 1 N HCl e seco a vácuo.

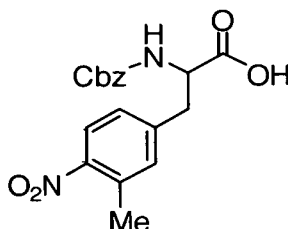
38-F: O intermediário 38-D (4,59 g, 16,33 mmols) e Cbz-OSu (3,99 g, 16,0 mmols) são adicionado a uma solução de THF (60 mL) e água (20 mL). Et₃N (9,1 mL, 65,32 mmols) é adicionado, e a solução é agitada por 18 horas à temperatura ambiente. O solvente é evaporado a vácuo, e o resíduo é recuperado e distribuído entre EtOAc (100 mL) e HCl 1N (100 mL). A fase orgânica é lavada com HCl 1 N (2 × 100 mL) e salmoura (100 mL), e seca com MgSO₄. O solvente é removido a vácuo e o material bruto é recristalizado com etanol e água.

20 Composto de referência 39



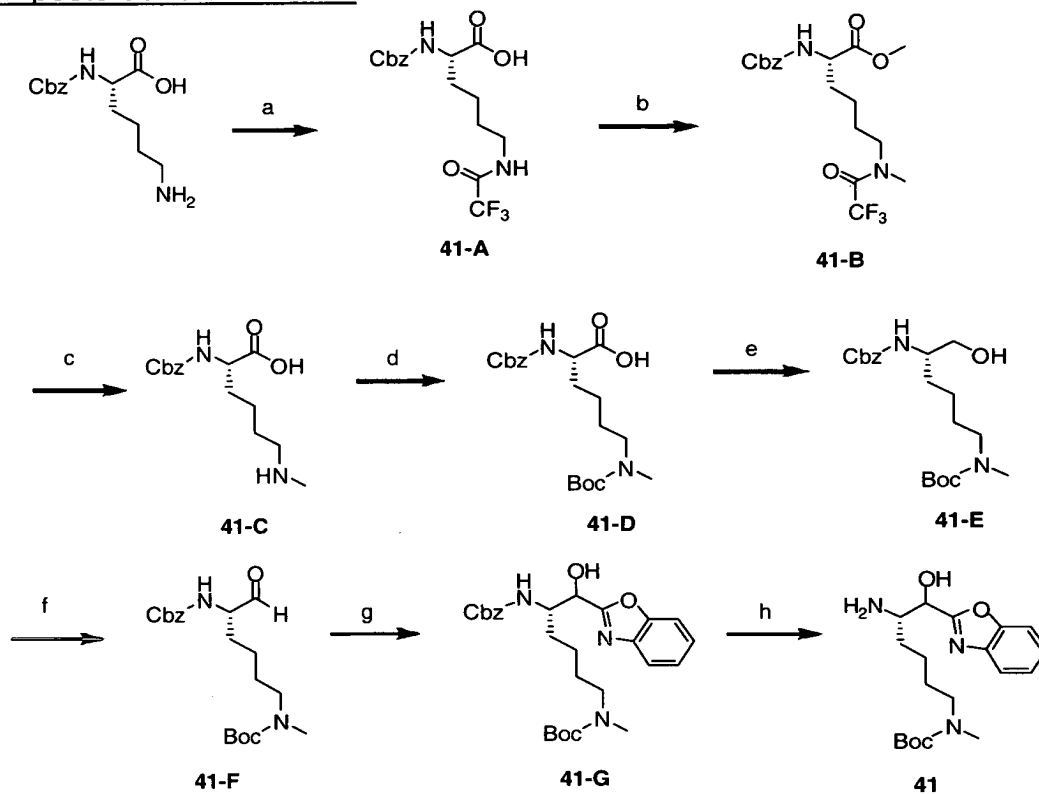
O Composto de referência 39 é preparado a partir de 5-metil-2-nitroanisol seguindo métodos análogos àqueles descritos para a preparação do composto de referência 38.

Composto de referência 40



O Composto de referência 40 é preparado a partir de brometo de 3-metil-4-nitrobenzil seguindo métodos análogos àqueles descritos para o composto de referência 38.

Composto de referência 41



Esquema 8

- 5 No Esquema 8 acima, os reagentes e as condições são: (a) Etil-trifluoroacetato, K_2CO_3 , Dioxano, H_2O , $0^\circ C$; (b) CH_3I , K_2CO_3 , DMF, $110^\circ C$; (c) $LiOH$, THF/ H_2O , $23^\circ C$; (d) Boc_2O , Et_3N , THF, $23^\circ C$; (e) i. iso-BuOCOCl, Et_3N , THF; ii. $NaBH_4$, H_2O ; (f) Periodinano de Dess-Martin, CH_2Cl_2 ; (g) iso-PrMgCl, benzoxazol, THF, $-20^\circ C$ por 30 min, em seguida $-20^\circ C$ à temperatura ambiente; (h) H_2 , (40 psi), 10% Pd/C, EtOH.
- 10

41-A: Cbz-L-Lys-OH (5,6 g, 20,00 mmols) é suspenso em água (40 mL) e dioxano (5 mL), e a mistura é resfriada em um banho de gelo para $0^\circ C$. Carbonato de potássio (5,22 g, 40,0 mmols, 2 equiv.) e etiltrifluoroacetato (7,15 mL, 60,00 mmols, 3,0 eq.) são adicionados à reação e esta é agitada a $0^\circ C$ por uma hora. Depois de a reação ser considerada completa por LC/MS, a reação é extraída com éter dietílico (3×100 mL). A camada

15

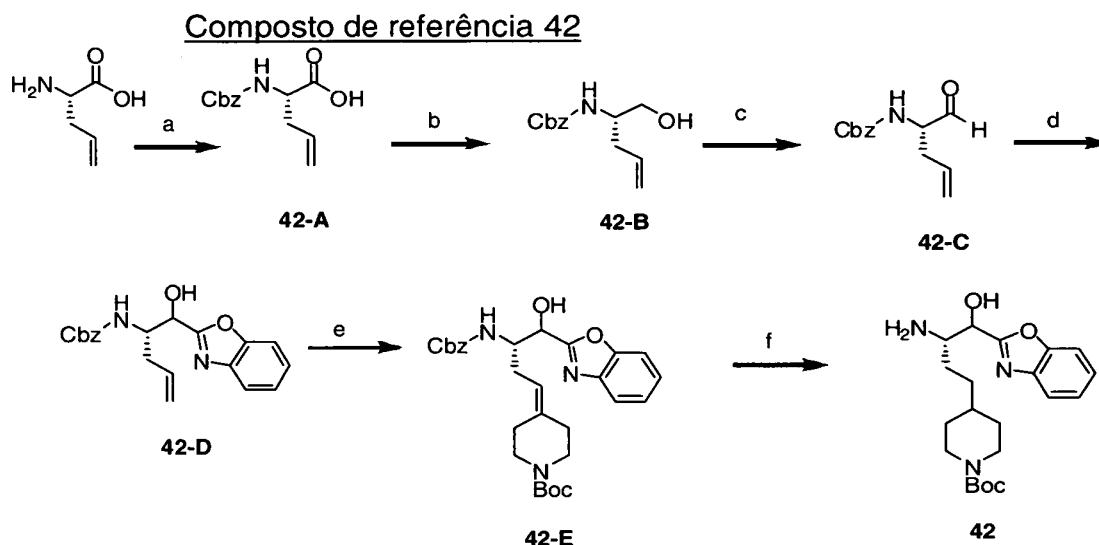
aquosa é acidificada com 100 mL de ácido cítrico a 10% e extraída com etil acetato (3 × 100 mL). Os orgânicos são combinados, lavados com NaCl saturado, secos em Na₂SO₄ e evaporados até a secura para dar 41-A como um óleo límpido; LC/MS [M + H] 377,1, encontrado 377,2.

5 **41-B:** Este composto é preparado a partir de 41-A usando métodos descritos em Xue et al. J. Med. Chem. 2001, 44 (16), 2636.

41-C: Este composto é preparado por analogia com o Esquema 1 etapa e.

41-D: O composto 41-C (3,44 g, 11,70 mmols) é dissolvido em
10 THF (117 mL, 0,1 M) a 23°C. Anidrido de Boc (5,10 g, 23,40 mmols, 2,0 equiv.) e trietilamina (3,25 mL, 23,40 mmols, 2,0 equiv.) são adicionados à reação. A reação é monitorada até seu término por LC/MS. O THF é removido a vácuo, dissolvido em etil acetato (150 mL) e extraído com HCl 1M (2 x 75 mL) e NaCl saturado; seco em Na₂SO₄; filtrado e evaporado para dar 41-D
15 D como um óleo límpido. LC/MS [M + H] 395,2; encontrado 395,2.

41-E a 41: Estes intermediários são preparados seguindo métodos análogos àqueles descritos para o composto de referência 1.



Esquema 9

No Esquema 9 acima, os reagentes e as condições são: (a)
20 Cbz-OSu, Et₃N, THF, H₂O; (b) i. iso-BuOCOCl, Et₃N, THF; ii. NaBH₄, H₂O;
(c) Periodinano de Dess-Martin, CH₂Cl₂; (d) iso-PrMgCl, benzoxazol, THF,
-20°C, 30 min, em seguida, -20°C à temperatura ambiente; (e) Catalisador

de metátese de Hoveyda-Grubbs, 4-Metileno-N-Boc-piperidina, DCM, 40°C;
(f) H₂, (2,81 kg/cm² (40 psi)), 10% Pd/C, EtOH.

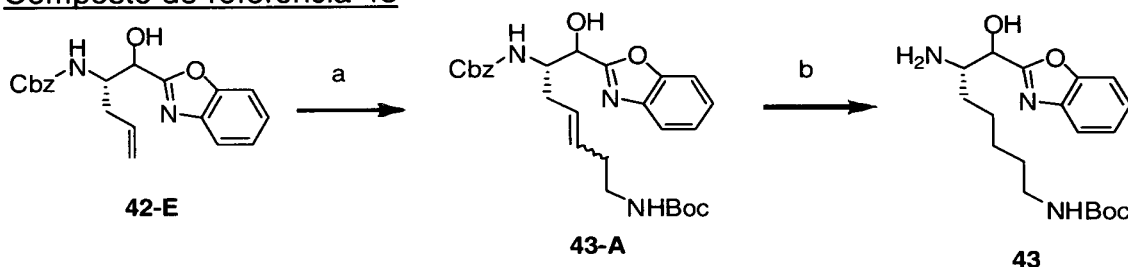
42-A: Este composto é preparado por analogia com o Composto de referência 38 etapa d usando L-alilglicina como o componente aminoácido da reação.

42-B-D: Estes compostos são preparados por analogia com o Composto de referência 1 etapa a, b e c, respectivamente.

42-E: Diclorometano anidro (4 mL, 0,2 M) é adicionado por meio de uma seringa ao composto 42-D (270 mg, 0,766 mmol, 1,0 eq.), catalisador de metátese de Hoveyda-Grubbs 2^a geração (dicloreto de 1,3-Bis-(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno) dicloro (o-isopropoxifenilmetileno) rutênio II) (98 mg, 0,115 mmol, 15% em mol) em uma atmosfera de nitrogênio. N-Boc-4-metilenopiperidina (0,60 mL, 0,268 mmol, 4,0 eq.) é adicionada por meio de uma seringa, e a reação é equipada com um condensador de refluxo e aquecida até 40°C por 12 horas. Depois de a reação ser considerada completa por LC/MS, a mistura reacional é diretamente purificada por purificação em sílica gel automatizada (0-100% etil acetato em hexanos) para dar 42-E como um óleo verde escuro. MS m/z 422,3 (M-Boc + 1).

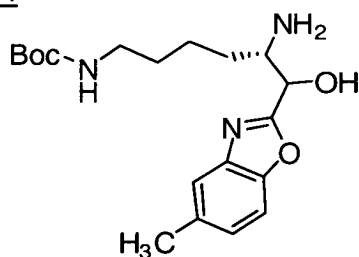
42: Este composto é preparado por analogia com o Composto de referência 1 etapa d.

Composto de referência 43

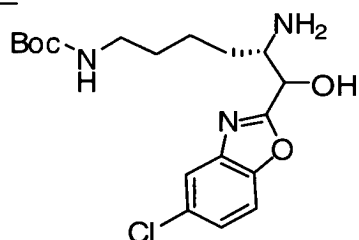


Esquema 10

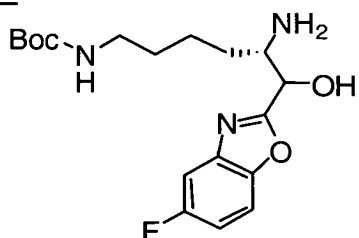
No Esquema 10 acima, os reagentes e as condições são: (a) Catalisador de metátese de Hoveyda-Grubbs, N-Boc-4-amino-1-buteno, DCM, 40°C; (f) H₂, (40 psi), 10% Pd/C, EtOH. Os compostos 43A e 43 são preparado por analogia com o Composto de referência 42 etapa e e f, respectivamente.

Composto de referência 44

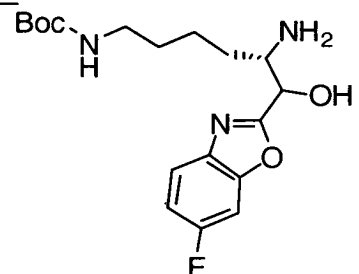
O Composto de referência 44 é preparado a partir de 5-metilbenzoxazol seguindo métodos análogos àqueles descritos para a preparação do composto de referência 1.

5 Composto de referência 45

Composto de referência 45 é preparado a partir de 5-clorobenzoxazol seguindo métodos análogos àqueles descritos para a preparação do composto de referência 1.

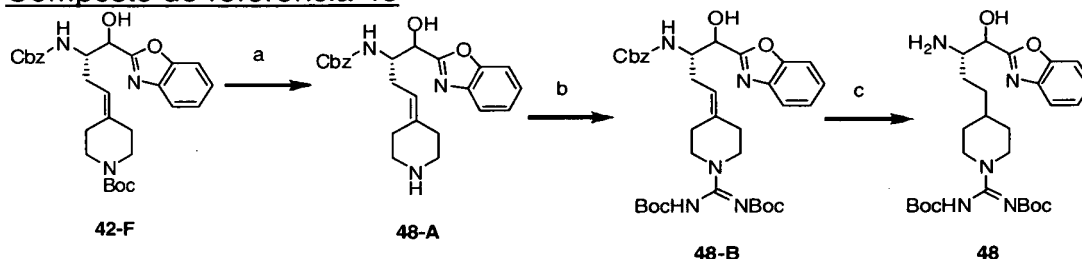
Composto de referência 46

10 O Composto de referência 46 é preparado a partir de 5-fluorbenzoxazol seguindo métodos análogos àqueles descritos para a preparação do composto de referência 1.

Composto de referência 47

O Composto de referência 47 é preparado a partir de 6-fluorbenzoxazol seguindo métodos análogos àqueles descritos para a preparação do composto de referência 1.

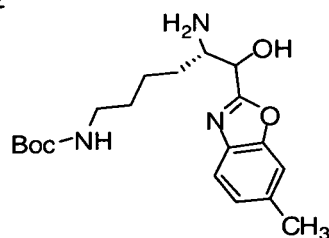
Composto de referência 48



5 Esquema 11

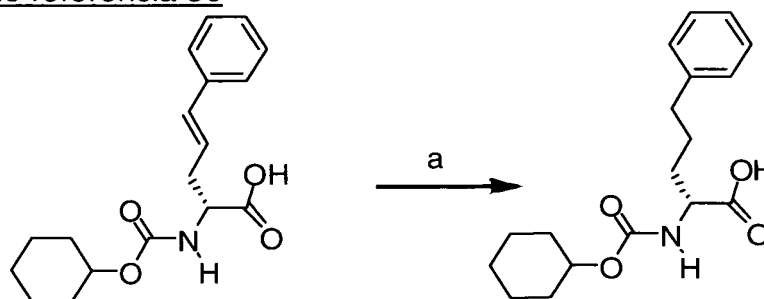
No Esquema 11 acima, os reagentes e as condições são: (a) TFA/CH₂Cl₂ 75:25, 23°C; (b) N,N-Bis(ter-butoxicarbonil)-1H-pirazol-1-carboxamida, DIEA, MeOH; (c) H₂, (2,81 kg/cm² (40 psi)), 10% Pd/C, EtOH. O intermediário 48-A é preparado por analogia com o Esquema 1, etapa a usando o composto 42-A. O intermediário 48-B é preparado por analogia com o Composto de referência 2 etapa f. O intermediário 48 é preparado por analogia com o Composto de referência 1 etapa d.

Composto de referência 49



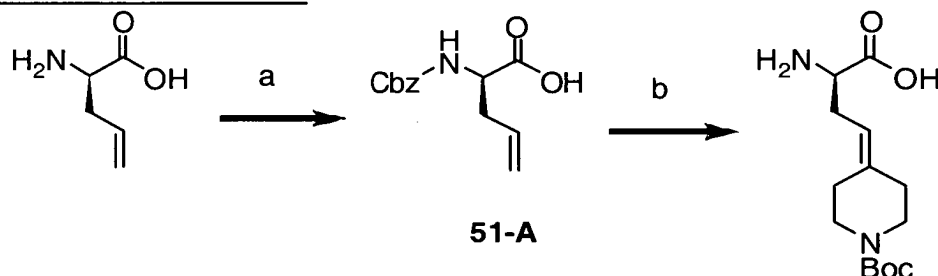
O Composto de referência 49 é preparado a partir de 6-metilbenzoxazol seguindo métodos análogos àqueles descritos para a preparação do composto de referência 1.

Composto de referência 50



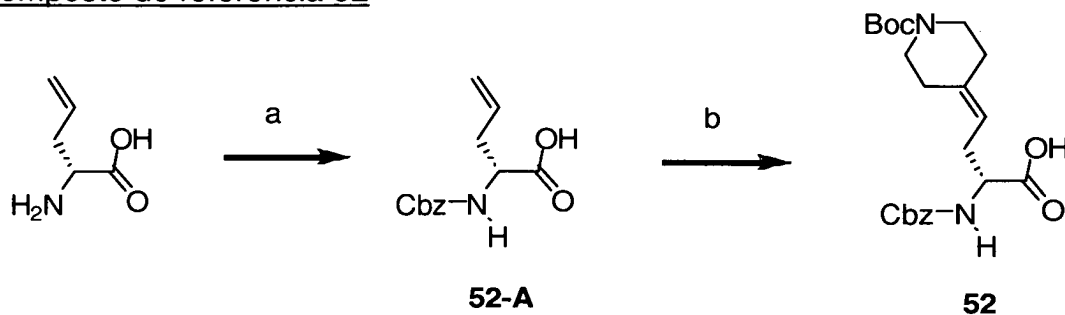
O Composto de referência 50 é preparado a partir de N-(ciclohexiloxicarbonilóxi)-succinimida seguindo métodos análogos àqueles para o composto de referência 2-B.

Composto de referência 51



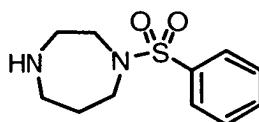
- 5 Os reagentes e as condições são os seguintes: (a) Cbz-OSu, Et₃N, THF, água; (b) Catalisador de metátese de Hoveyda-Grubbs, N-Boc-4-metilenopiperidina, DCM, 40°C. O composto **51-A** é preparado por analogia com o Esquema 2 etapa a para preparar o composto de referência 2. O composto **51** é preparado por analogia com o Esquema 9 etapa e para preparar o composto de referência 42.

Composto de referência 52



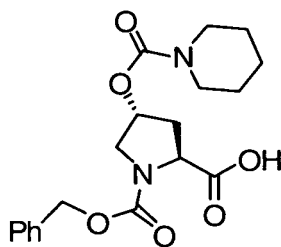
- No esquema reacional acima para preparar o composto de referência 52, os reagentes e as condições são: (a) Cbz-OSu, Et₃N, THF, Água; (b) Catalisador de metátese de Hoveyda-Grubbs, N-Boc-4-metilenopiperidina, DCM, 40°C. O intermediário **52-A** é preparado seguindo métodos análogos àqueles descritos para o composto de referência 2 etapa a. O Composto de referência **52** é preparado seguindo métodos análogos àqueles descritos para o composto de referência 42 etapa e.

Composto de referência 53



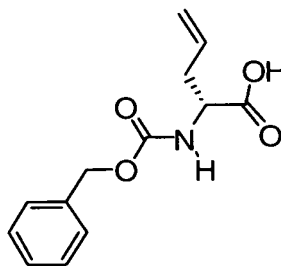
1-Boc-homopiperazina (1,00 g, 4,2 mmols) e DIEA (8,7 mL, 51,25 mmols) são dissolvidos em THF (15 mL) e a mistura é agitada à temperatura ambiente. Cloreto de mesil (1,67 mL, 21,52 mmols) é adicionado em gotas, e a reação é agitada por 6 horas à temperatura ambiente. A reação é diluída com EtOAc (100 mL); lavada com HCl 1N (2 × 50 mL), NaHCO₃ aquoso saturado (50 mL) e salmoura (50 mL); seca com MgSO₄; e em seguida o solvente é evaporado a vácuo até a secura. O resíduo bruto é recuperado em 50% de TFA em DCM e agitado por uma hora, e em seguida evaporado a vácuo até a secura para dar o composto de referência 53 que é usado sem purificação posterior.

Composto de referência 54

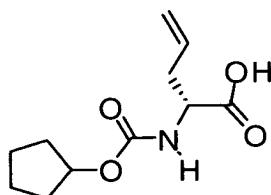


O ácido (2S,4R)-1-((benzilóxi)carbonil)-4-(piperidina-1-carboxiloilóxi)pirrolidina-2-carboxílico é preparado a partir de éster metílico de L-Hidroxiprolina seguindo métodos análogos àqueles descritos para a preparação do composto 1-G.

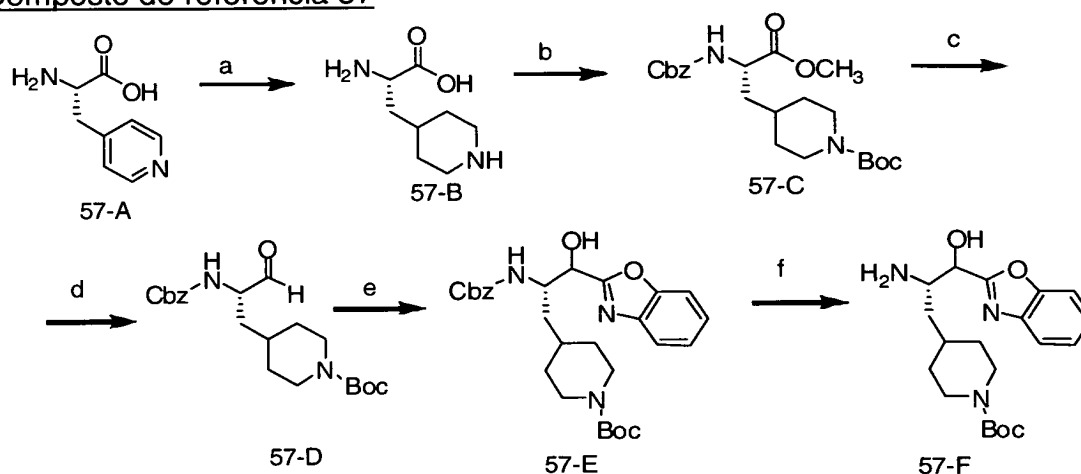
Composto de referência 55



O Composto de referência 55 é preparado a partir de D-Alilglicina seguindo métodos análogos àqueles descritos para a preparação do composto de referência 2-B.

Composto de referência 56

O Composto de referência 56 é preparado a partir de D-Alilglicina seguindo métodos análogos àqueles descritos para a preparação do composto de referência 2-B.

5 Composto de referência 57

57-B: Uma solução de L-4-piridilalanina **57-A** (1,0 g), 10% Pd/C (300 mg) em EtOH (40mL) e solução aquosa de HCl 1 N (20mL) é agitada em um agitador Parr por 12 horas em uma atmosfera de hidrogênio a 3,52 kg/cm² (50 psi). O catalisador é filtrado e o filtrado é concentrado para dar a piperidina **57-B**.

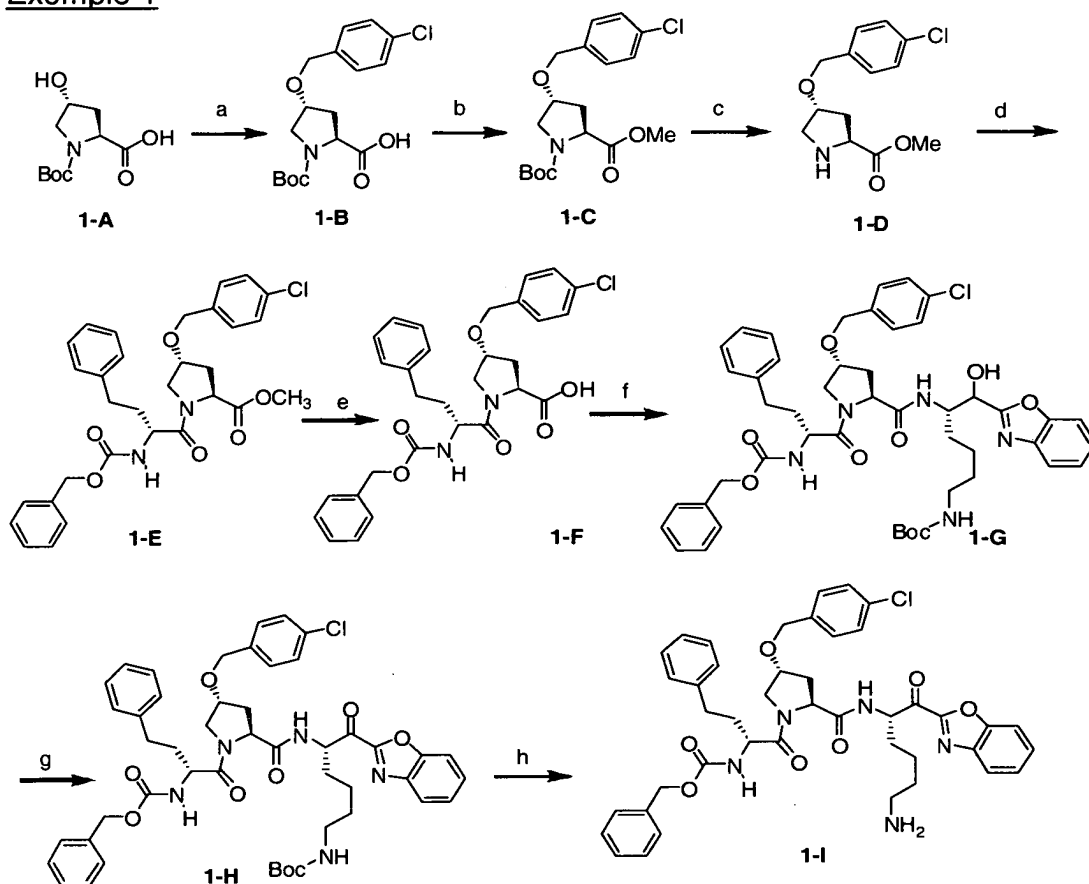
57-C: A piperidina 57-B (1,0 g) e sulfato de cobre pentahidratado (1,5 g) são dissolvidos em dioxano (50 mL) e água (30 mL). O pH da solução é ajustado em pH 9 com hidróxido de sódio 2 N à temperatura ambiente. Em seguida di-*t*-butil-dicarbonato (2,63 g) é adicionado. A mistura em suspensão é agitada por uma noite à temperatura ambiente. A precipitação é recolhida e lavada com água, e em seguida dissolvida em dioxano. O pH da solução é ajustado com hidróxido de sódio 4 N em pH 12 e Cbz-OSu (3,2 g) é adicionado. A mistura é agitada por uma noite. O dioxano é removido à pressão reduzida. O resíduo é acidificado com ácido clorídrico 1 N em pH 2-3, e extraído com etil acetato. A solução de etil acetato combinada é lavada com

salmoura, seca em sulfato de sódio, e concentrada até a secura para dar um óleo. Este material bruto é recuperado em DCM (50 mL) e MeOH (10 mL), e uma solução 2 M de TMSCHN₂ em éter (3,5 mL) é adicionada até a solução ficar amarelo claro. Os solventes são em seguida removidos à pressão redu-
5 zida. O resíduo é purificado por cromatografia sobre sílica gel com 20% de etil acetato em hexano para dar o éster metílico de α -N-Cbz, ϵ -N-Boc **57C**.

57-D: Uma solução de 57-C (150 mg) em diclorometano (20 mL) é resfriada para -78°C, em seguida DiBAL-H 1M em hexano (1,07 mL) é adicionado por um período de 10 minutos. A mistura é agitada a -78°C por 50
10 minutos, e uma solução aquosa de ácido cítrico a 5% (10 ml) é adicionada para resfriar bruscamente a reação. A camada de DCM é separada, e a camada aquosa é extraída com DCM. A solução de DCM combinada é lavada com água, seca em sulfato de sódio e filtrada. O filtrado é concentrado até a
15 diretamente na etapa seguinte.

57-E: A uma solução de benzoxazol (128 mg) em THF, BuLi 2,5 M em hexano é adicionado a -30°C. A solução é agitada a -20°C por 40 minutos, e uma solução vermelho escuro é obtida. O aldeído **57-E** em THF (8 mL) é em seguida adicionado à solução vermelho escuro a -30°C durante
20 um período de 5 minutos. A mistura é agitada por duas horas a -10°C. Solução aquosa saturada de cloreto de amônio (10 ml) é adicionada à mistura reacional para resfriar bruscamente a reação. O THF é removido à pressão reduzida. O resíduo é extraído com etil acetato. A solução de etil acetato combinada é lavada com solução aquosa de HCl 1 N, água, bicarbonato de
25 sódio aquoso saturado e salmoura, respectivamente, e em seguida é seca em sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado é concentrado, e o resíduo é purificado por cromatografia sobre sílica gel com 30% a 50% de etil acetato em hexano para dar o produto desejado.

57-F: O intermediário 57-E é dissolvido em MeOH e Pd/C (50
30 mg) é adicionado. Gás hidrogênio de um balão é borbulhado através da mistura por 30 minutos. O catalisador é em seguida removido por filtração, e o filtrado é concentrado para dar a amina.

Exemplo 1

- 1-B:** KOH em pó fino (19,4 g, 0,346 mol) é dissolvido em DMSO e agitado à temperatura ambiente por 20 minutos, e em seguida resfriado para 0°C. N-Boc-trans-4-hidróxi-L-prolina (Boc-Hyp-OH, 1-A) (10g, 43,3 mmols) é dissolvida em DMSO (10 mL) e adicionada, e a mistura reacional é agitada por mais 10 minutos a 0°C. Em seguida, cloreto de 4-clorobenzil (33 g, 0,204 mol) é adicionado, e a mistura reacional é agitada a 0°C por mais 15 minutos, e depois disso o banho de gelo é removido, e a mistura reacional é deixada esquentar até a temperatura ambiente e agitar por horas. A mistura reacional é despejada em água (300 ml), e o vaso reacional é enxaguado com uma alíquota adicional de água (300 ml). A camada aquosa combinada é extraída com éter (2 × 300 mL) e descartada. A camada aquosa é acidificada com H₃PO₄ 87% até pH 2-3, e em seguida extraída com éter (3 × 300 mL). Os extratos etéreos combinados são lavados com água (2 × 400 mL) e salmoura (2 × 400 mL); secos em MgSO₄; filtrados e concentrados a vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia sobre sílica gel com

EtOAc/Hexanos (gradiente 0 a 100%) para dar o composto 1-B como um óleo límpido. MS m/z 256,1 (M + 1 - Boc); ^1H -RMN (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ 7,39-7,31 (4H, m), 4,52-4,40 (2H, m), 4,16-4,10 (2H, m), 3,48-3,41 (2H, m), 2,40-2,30 (1H, m), 2,03-1,94 (1H, m), 1,39-1,34 (9H, m).

5 **1-C:** Uma solução de (trimetilsilil)diazometano (2M em éter dietílico) (4,7 ml, 9,45 mmols) é adicionada ao ácido carboxílico 1-B (2,4 g, 8,6 mmols) dissolvido em DCM/MeOH 5:1 (25 mL). Quando o material de partida é consumido segundo determinado por LCMS, a mistura reacional é concentrada a vácuo, e o resíduo bruto é purificado por cromatografia por flash
10 (gradiente EtOAc:Hexanos) para dar o éster metílico como um óleo límpido.

1-D: Um balão de fundo redondo é carregado com uma barra de agitação e 1-C (510 mg, 1,38 mmol). TFA (50%) em DCM (6mL) é adicionado, e a solução é agitada por uma hora à temperatura ambiente. O solvente é removido a vácuo, hexanos são adicionados e em seguida novamente e-
15 vaporados a vácuo até a secura, e repetido se necessário para formar um azeótropo do TFA remanescente. O material bruto é usado diretamente na etapa seguinte sem purificação posterior.

1-E: O material bruto é dissolvido em DCM (10 mL) seguido da adição de Cbz-D-homoPhe-OH (Composto de referência 22) (432 mg, 1,38
20 mmol) e HATU (577 mg, 1,52 mg), e a solução é agitada à temperatura ambiente por 10 minutos. DIEA (0,72 mL, 4,14 mmols) é adicionada à solução, e a mistura reacional é deixada agitar por uma noite à temperatura ambiente. O solvente é removido a vácuo, e o material bruto é diretamente purificado por cromatografia por flash (40 g sílica, gradiente de hexanos/EtOAc). O
25 solvente é removido a vácuo para dar o composto desejado como um semi-sólido oleoso.

1-F: O éster metílico 1-E (756 mg, 1,34 mmol) é dissolvido em dioxano (10 mL). Hidróxido de lítio monohidratado (84 mg, 2,00 mmols) é dissolvido em água (5 mL) e adicionado em gotas à solução de éter metílico
30 1-E, e deixada agitar por uma noite. A mistura reacional é concentrada a vácuo para remover o dioxano e em seguida acidificada com NaHSO_4 1 M. Esta é extraída com EtOAc, e a camada orgânica combinada é lavada com

salmoura e seca com MgSO_4 . O solvente é removido a vácuo para dar o ácido carboxílico 1-F como um sólido ceroso.

1-G: O ácido carboxílico 1-F (534 mg, 0,97 mmol) é dissolvido em DCM (18 mL). O Composto de referência 1 (3,38 mg, 0,97 mmol) e HATU (405 mg, 1,07 mmol) são adicionados, e a mistura é agitada por 10 minutos à temperatura ambiente. Em seguida, DIEA (0,51 mL, 2,91 mmols) é adicionada, e a mistura reacional é deixada agitar por uma noite à temperatura ambiente. O solvente é removido a vácuo, o resíduo bruto é redissolvido em EtOAc (50 mL) e lavado com HCl 1 M (2×25 mL), seguido de NaHCO_3 aquoso saturado (2×25 mL) e salmoura (25 mL), e seco com Na_2SO_4 anidro. O solvente é removido para dar o composto 1-G como uma espuma branca, que é purificado por cromatografia por flash (Hexanos/EtOAc) para dar o produto desejado.

1-H. O álcool 1-G (727 mg, 0,82 mmol) é dissolvido em DCM (10 mL) e periodinano de Dess-Martin (524 mg, 1,24 mmol) é adicionado. A mistura reacional é agitada por uma noite à temperatura ambiente. O solvente é removido a vácuo, e o resíduo bruto é purificado por cromatografia por flash (40 g coluna de sílica) usando um gradiente de EtOAc:Hexanos para dar a cetona 1-H como uma espuma branca.

1-I: 1-H (579 mg, 0,66 mmol) é dissolvido em DCM (1 mL), e TFA 50% em DCM (5 mL) é adicionado. A reação é agitada à temperatura ambiente por duas horas, e o solvente é removido a vácuo. O material bruto é purificado por HPLC de fase reversa, e o solvente é liofilizado para dar o produto como um pó branco.

25 Exemplos 2-46

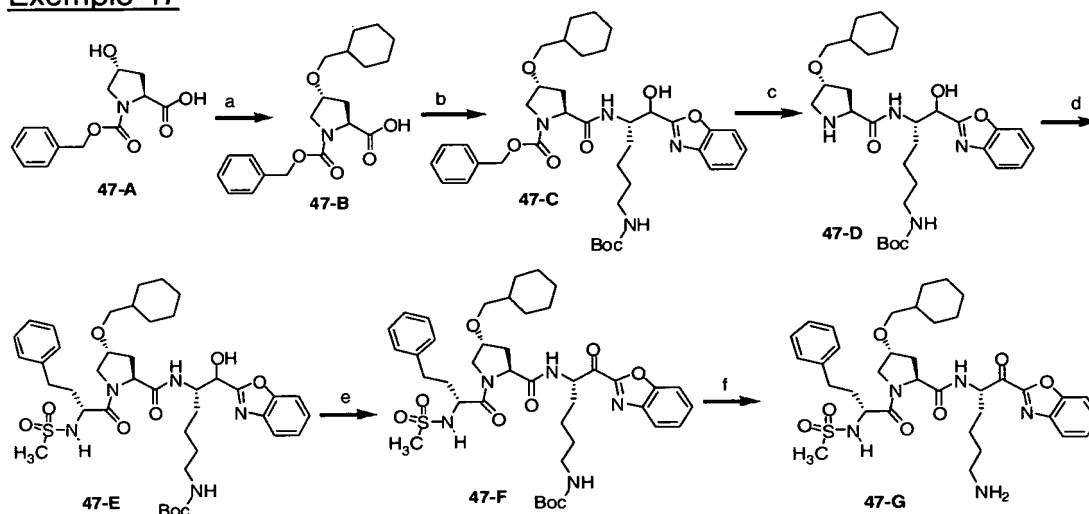
Os Exemplos 2-46 são obtidos repetindo-se os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando compostos de referência e reagentes apropriados que seriam evidentes para os especialistas na técnica, por exemplo:

- Exemplo 2, usando o composto de referência 3;
- Exemplo 3, usando o composto de referência 14;
- Exemplo 4, usando o composto de referência 3 e o composto de referência 14;

- Exemplo 5, usando o composto de referência 16;
Exemplo 6, usando o composto de referência 21;
Exemplo 7, usando N-p-tosilglicina;
Exemplo 8, usando N-mesil-L-alanina;
5 Exemplo 9, usando N-mesilglicina;
Exemplo 10, usando o composto de referência 19;
Exemplo 11, usando D-homociclohexilalanina (D-homoCha);
Exemplo 12, usando trans-3-hidróxi-L-prolina;
Exemplo 13, usando trans-3-hidróxi-L-prolina e o composto de
10 referência 4;
Exemplo 14, usando o composto de referência 4;
Exemplo 15, usando o composto de referência 4;
Exemplo 16, usando trans-3-hidróxi-L-prolina e o composto de
referência 4;
15 Exemplo 17, usando o composto de referência 23;
Exemplo 18, usando trans-3-hidróxi-L-prolina e o composto de
referência 23;
Exemplo 25, usando o composto de referência 14;
Exemplo 26, usando trans-3-hidróxi-L-prolina;
20 Exemplo 27, usando trans-3-hidróxi-L-prolina e Cbz-D-
ciclohexilalanina;
Exemplo 28, usando trans-3-hidróxi-L-prolina e Cbz-D-3-
triflurometilfenilalanina;
Exemplo 30, usando trans-3-hidróxi-L-prolina e o composto de
25 referência 14;
Exemplo 31, usando o composto de referência 14;
Exemplo 32, usando o composto de referência 12;
Exemplo 34, usando O-benzil-D-tirosina;
Exemplo 35, usando O-benzil-D-serina;
30 Exemplo 36, usando D-homociclohexilalanina (D-homoCha);
Exemplo 38, usando D-fenilglicina;
Exemplo 39, usando o composto de referência 2;

Exemplo 40, usando o composto de referência 8;
 Exemplo 41, usando o composto de referência 9;
 Exemplo 42, usando o composto de referência 2;
 Exemplo 43, usando o composto de referência 24;
 Exemplo 44, usando o composto de referência 2;
 Exemplo 45, usando o composto de referência 5; e
 Exemplo 46, usando o composto de referência 25.

Exemplo 47



47-B: Este composto é preparado a partir de Cbz-Hyp-OH e brometo de ciclohexil seguindo métodos análogos àqueles descritos para a preparação do intermediário 1-B no Exemplo 1.

47-C: Este composto é preparado a partir de 47-B e o composto de referência 1 seguindo métodos análogos àqueles descritos para a preparação do intermediário 1-G no Exemplo 1.

47-D: Um vaso reacional Parr é carregado com 47-C (2,5 g, 3,6 mmols), Pd/C (3,6 g, 0,36 mmol, 1 eq.), *t*-BuOH (20 mL) e água (5 mL). O vaso é colocado em um aparelho Parr e agitado por 18 horas a uma pressão de 3,52 kg/cm² (50 psi) de gás H₂. A mistura reacional é filtrada através de um chumaço de Celite, e os solventes voláteis são removidos à pressão reduzida para dar o composto 47-D que é usado diretamente na etapa seguinte sem purificação posterior.

47-E: Um frasco de 40 mL é carregado com 47-D (75 mg, 0,13 mmol), N-Mesil (D)-homofenilalanina (56 mg, 0,15 mmol, 1,1 eq.), HATU (75

mg, 0,13 mmol, 1,1 eq.), iPr_2NEt (0,03 ml, 0,16 mmol, 1,2 eq.) e CH_2Cl_2 (2mL). A reação é agitada à temperatura ambiente por uma hora. Os reagentes voláteis são removidos à pressão reduzida, e a mistura reacional é dissolvida em EtOAc. As camadas orgânicas são lavadas com $NaHSO_4$,
 5 $NaHCO_3$ aquoso saturado e salmoura. As camadas orgânicas são então secas com $MgSO_4$, e o produto é purificado da mistura reacional por cromatografia sobre sílica gel usando um gradiente de 3-9% MeOH em CH_2Cl_2 sobre gradiente para dar o composto 47-D.

47-F: Este composto é preparado por oxidação de 47-E seguindo métodos análogos àqueles descritos para a preparação do intermediário 1-H no Exemplo 1.

47-G: Este composto é preparado por desproteção de 47-F seguindo métodos análogos àqueles descritos para a preparação do Exemplo 1.

Exemplos 48-115

15 Os Exemplos 48-57, 83-84 e 86-87 são obtidos repetindo-se os procedimentos descritos no Exemplo 47, usando compostos de referência e reagentes apropriados que seriam evidentes para os especialistas na técnica, por exemplo:

- Exemplo 48, usando D-ciclohexilglicina;
- 20 Exemplo 49, usando 4-(trifluormetóxi)-DL-fenilalanina;
- Exemplo 50, usando o composto de referência 23;
- Exemplo 51, usando o composto de referência 27;
- Exemplo 52, usando o composto de referência 28;
- Exemplo 53, usando D-3-clorofenilalanina;
- 25 Exemplo 54, usando 3-(trifluormetil)-D-fenilalanina;
- Exemplo 55, usando o composto de referência 29;
- Exemplo 56, usando o composto de referência 30;
- Exemplo 57, usando o composto de referência 31;
- Exemplo 83, usando o composto de referência 36;
- 30 Exemplo 84, usando o composto de referência 17;
- Exemplo 86, usando o composto de referência 26; e
- Exemplo 87, usando o composto de referência 22.

Os Exemplos 58-82, 85 e 88-115 são obtidos repetindo-se os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando compostos de referência e reagentes apropriados que seriam evidentes para os especialistas na técnica, por exemplo:

- 5 Exemplo 58, usando o composto de referência 32;
 Exemplo 59, usando o composto de referência 2 e o composto de referência 28;
 Exemplo 60, usando o composto de referência 11 e o composto de referência 28;
- 10 Exemplo 61, usando o composto de referência 33 e o composto de referência 28;
 Exemplo 62, usando o composto de referência 29;
 Exemplo 63, usando ácido D-piroglutâmico;
 Exemplo 64, usando o composto de referência 18;
- 15 Exemplo 65, usando o composto de referência 18 e o composto de referência 2;
 Exemplo 66, usando o composto de referência 18 e o composto de referência 3;
 Exemplo 67, usando o composto de referência 18 e o composto
- 20 de referência 5;
 Exemplo 68, usando o composto de referência 18 e o composto de referência 9;
 Exemplo 69, usando o composto de referência 14 e o composto de referência 2;
- 25 Exemplo 70, usando o composto de referência 18 e o composto de referência 7;
 Exemplo 71, usando o composto de referência 18 e o composto de referência 4;
- 30 Exemplo 72, usando o composto de referência 14 e o composto de referência 4;
 Exemplo 73, usando o composto de referência 18 e o composto de referência 11;

Exemplo 74, usando o composto de referência 14 e o composto de referência 5;

Exemplo 75, usando o composto de referência 14 e o composto de referência 9;

5 Exemplo 76, usando o composto de referência 18 e o composto de referência 8;

Exemplo 77, usando o composto de referência 18 e o composto de referência 34;

10 Exemplo 78, usando o composto de referência 18 e o composto de referência 6;

Exemplo 79, usando o composto de referência 18 e o composto de referência 10;

Exemplo 80, usando o composto de referência 27;

Exemplo 81, usando o composto de referência 23;

15 Exemplo 82, usando o composto de referência 35;

Exemplo 85, usando ácido Boc-D-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoline-3-carboxílico (Boc-D-Tic-OH);

Exemplo 88, usando o composto de referência 20;

20 Exemplo 89, usando o composto de referência 20 e o composto de referência 3;

Exemplo 90, usando o composto de referência 20 e o composto de referência 2;

Exemplo 91, usando o composto de referência 20 e o composto de referência 5;

25 Exemplo 92, usando o composto de referência 20 e o composto de referência 9;

Exemplo 93, usando o composto de referência 20 e o composto de referência 6;

30 Exemplo 94, usando o composto de referência 20 e o composto de referência 10;

Exemplo 95, usando o composto de referência 20 e o composto de referência 11;

Exemplo 96, usando o composto de referência 20 e o composto de referência 7;

Exemplo 97, usando o composto de referência 2 e o composto de referência 18;

5 Exemplo 98, usando o composto de referência 37;

Exemplo 99, usando o composto de referência 38;

Exemplo 100, usando o composto de referência 39 e o composto de referência 14;

10 Exemplo 101, usando o composto de referência 40 e o composto de referência 18;

Exemplo 102, usando o composto de referência 38 e o composto de referência 18;

15 Exemplo 103, usando o composto de referência 34;

Exemplo 104, usando o composto de referência 40;

Exemplo 105, usando o composto de referência 38;

Exemplo 106, usando o composto de referência 41;

Exemplo 107, usando o composto de referência 42;

Exemplo 108, usando o composto de referência 43;

Exemplo 109, usando o composto de referência 44;

20 Exemplo 110, usando o composto de referência 45;

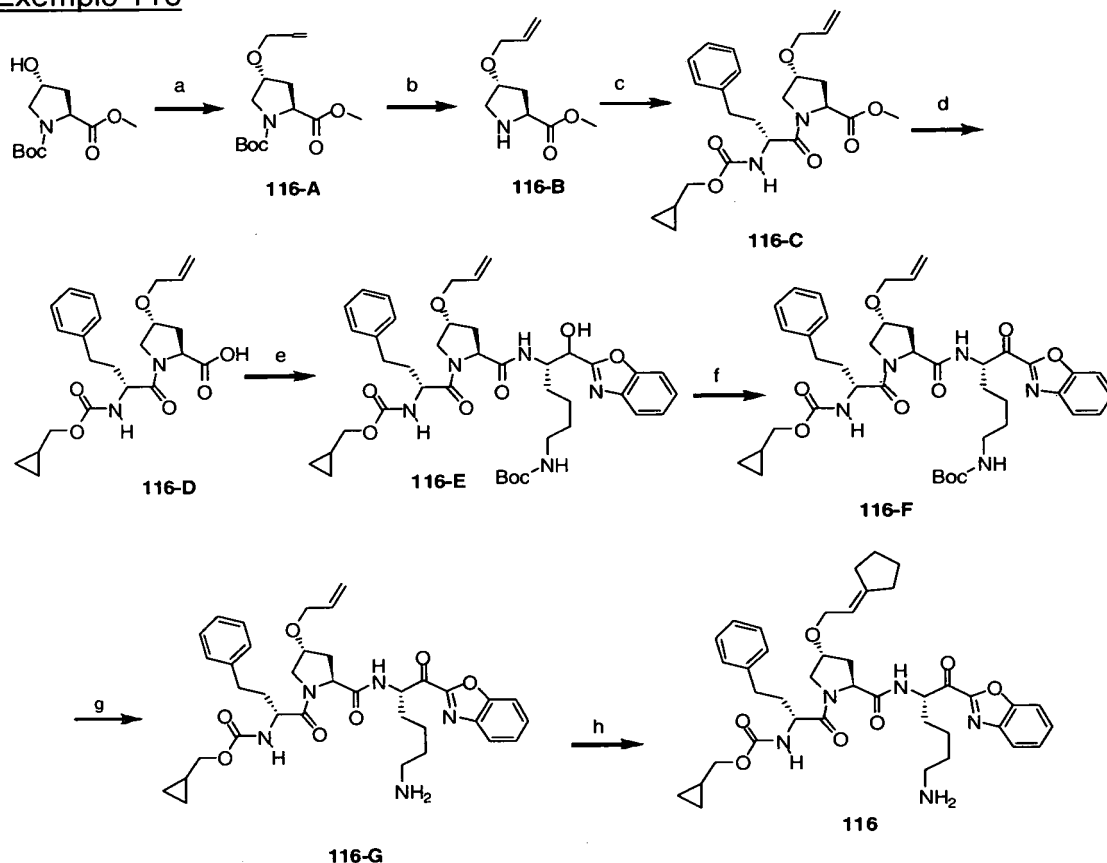
Exemplo 111, usando o composto de referência 46;

Exemplo 112, usando o composto de referência 47;

Exemplo 113, usando o composto de referência 48;

25 Exemplo 114, usando o composto de referência 48, com o composto final isolado como uma mistura de diastereômeros; e

Exemplo 115, usando o composto de referência 49 e o composto de referência 18.

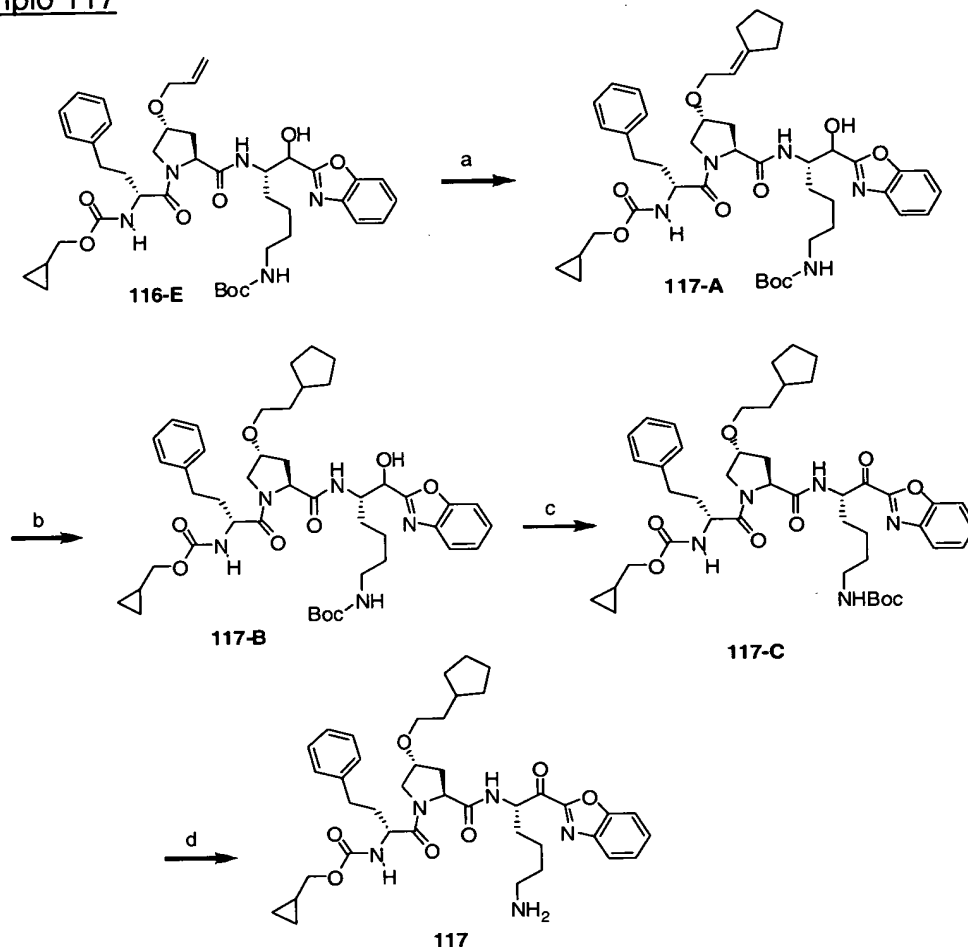
Exemplo 116

No Exemplo 116, os reagentes e as condições são: (a) Ag_2O , brometo de alil, Et_3N , acetona, 23°C ; (b) TFA, DCM, 23°C (c) HATU, DIEA, DCM, Composto de referência 50, 23°C ; (d) LiOH, dioxanos, água, 23°C ; (e) HATU, DIEA, DCM, Composto de referência 1, 23°C ; (f) Periodinano de Dess-Martin, DCM; (g) TFA, DCM, 23°C ; (h) Catalisador de metátese de Hoveyda-Grubbs, metilenociclopentano, DCM, 40°C .

O composto **116-A** é preparado seguindo-se os procedimentos descritos em Park, M.-S. J. Kor. Chem Soc. 45:549 (2001). O composto **116-B** é preparado seguindo-se o Exemplo 1 etapa h. O composto **116-C** é preparado seguindo-se o Exemplo 1 etapa d usando o composto de referência 23 como o componente ácido. O composto **116-D** é preparado seguindo-se o Exemplo 1 etapa 3. O composto **116-E** é preparado seguindo-se o Exemplo 1 etapa f usando o composto de referência 1 como o componente amina. O composto **116-F** e **116-G** são preparados seguindo-se o Exemplo 1 etapa g e etapa h, respectivamente. O composto **116** é preparado seguindo-

se o Esquema 9 etapa e para preparar o composto de referência 42.

Exemplo 117



- No Exemplo 117, os reagentes e as condições são: (a) Catalisador de metátese de Hoveyda-Grubbs, metilenociclopentano, DCM, 40°C; (b) H₂ (2,81 kg/cm² (40 psi)), MeOH, Pd/C (10% em peso, molhado); (c) Periodinano de Dess-Martin, DCM; (d) TFA, DCM, 23°C.

O composto **117-A** é preparado seguindo-se o Exemplo 1 etapa f usando o composto de referência 1 como o componente amina. Os compostos **117-B** e **117-C** são preparados seguindo-se o Exemplo 1 etapa g e etapa h, respectivamente. O composto **117** é preparado seguindo-se o Esquema 9 etapa e para preparar o composto de referência 42.

Exemplos 118-123

Os Exemplos 118-123 são obtidos repetindo-se os procedimentos acima, usando compostos de referência e reagentes apropriados que seriam evidentes para os especialistas na técnica, por exemplo:

Exemplo 118, usando estireno no Exemplo 117 etapa a;

Exemplo 119, usando 4-cloroestireno no Exemplo 116 etapa h;

Exemplo 120, usando N-Boc-L-3-hidroxirolina no Exemplo 116 etapa a, e metilenociclohexano no Exemplo 116 etapa h;

5 Exemplo 121, usando N-Boc-L-3-hidroxirolina no Exemplo 116 etapa a, e metilenociclohexano no Exemplo 117 etapa a;

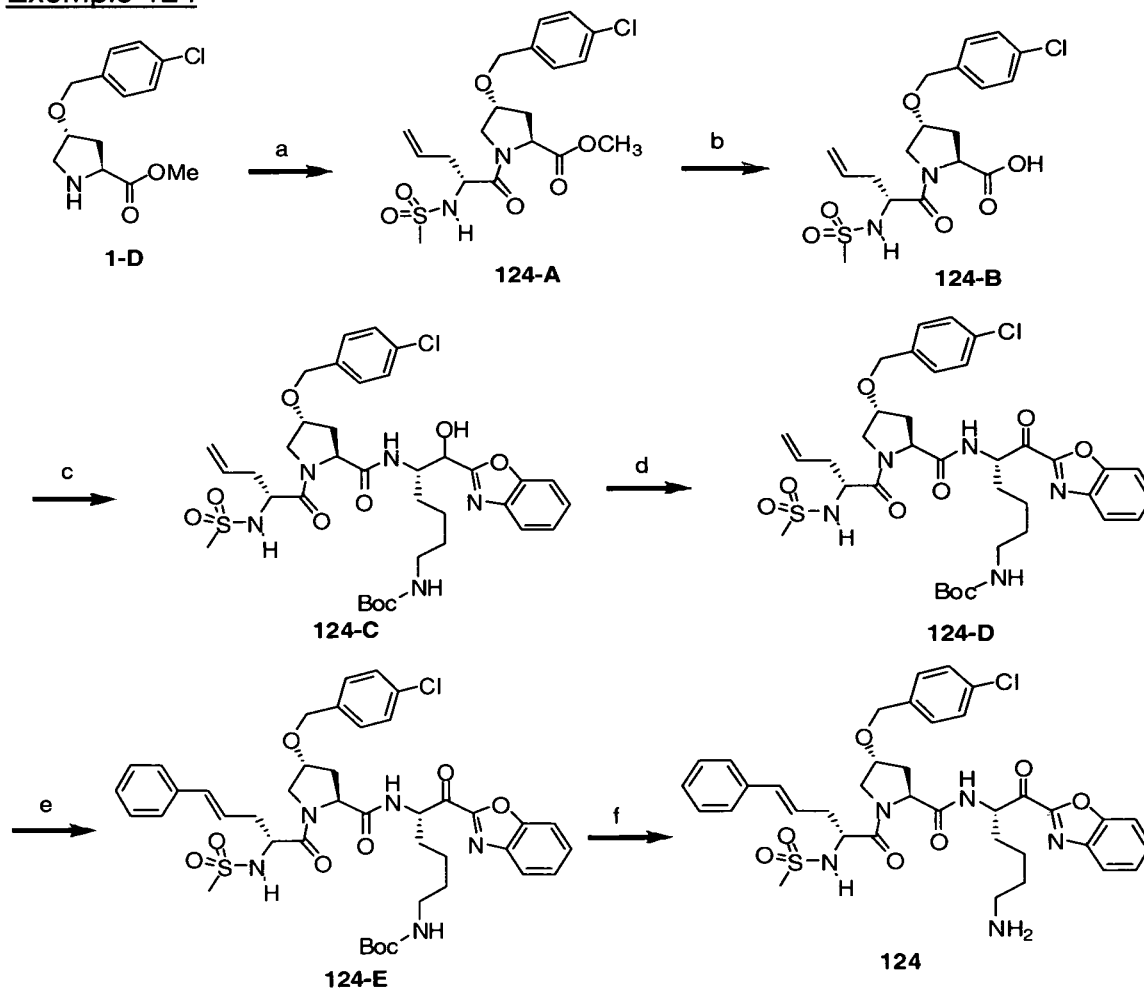
Exemplo 122, usando N-Boc-L-3-hidroxirolina no Exemplo 116 etapa a, e N-Boc-4-metilenopiperidina no Exemplo 117 etapa a;

Exemplo 123, seguindo métodos análogos àqueles descritos no

10 Exemplo 1, usando o composto de referência 50 na etapa d; e

Exemplo 123, seguindo métodos análogos àqueles descritos por exemplo 1, usando o composto de referência 50 na etapa d.

Exemplo 124



No Exemplo 124, os reagentes e as condições são: (a) HATU,

DIEA, DCM, Composto de referência 21, 23°C; (b) LiOH, dioxanos, água, 23°C; (c) HATU, DIEA, DCM, Composto de referência 1, 23°C; (d) Periodinano de Dess-Martin, DCM; (e) Catalisador de metátese de Hoveyda-Grubbs, metilenociclopentano, DCM, 40°C; (f) TFA, DCM, 23°C.

5 O composto **124-A** é preparado seguindo-se o Exemplo 1 etapa d usando o composto de referência 21 como o componente ácido e o composto 1-A como o componente amina. O composto **124-B** é preparado seguindo-se o Exemplo 1 etapa e. O composto **124-C** é preparado seguindo-se o Exemplo 1 etapa f usando o composto de referência 1 como o
10 componente amina. O composto **124-D** é preparado seguindo-se o Exemplo 1 etapa g. O composto **124-E** é preparado seguindo-se o Esquema 9 etapa e para preparar o composto de referência 42. O composto **124** é preparado seguindo-se o Exemplo 1 etapa h.

Exemplos 125-134

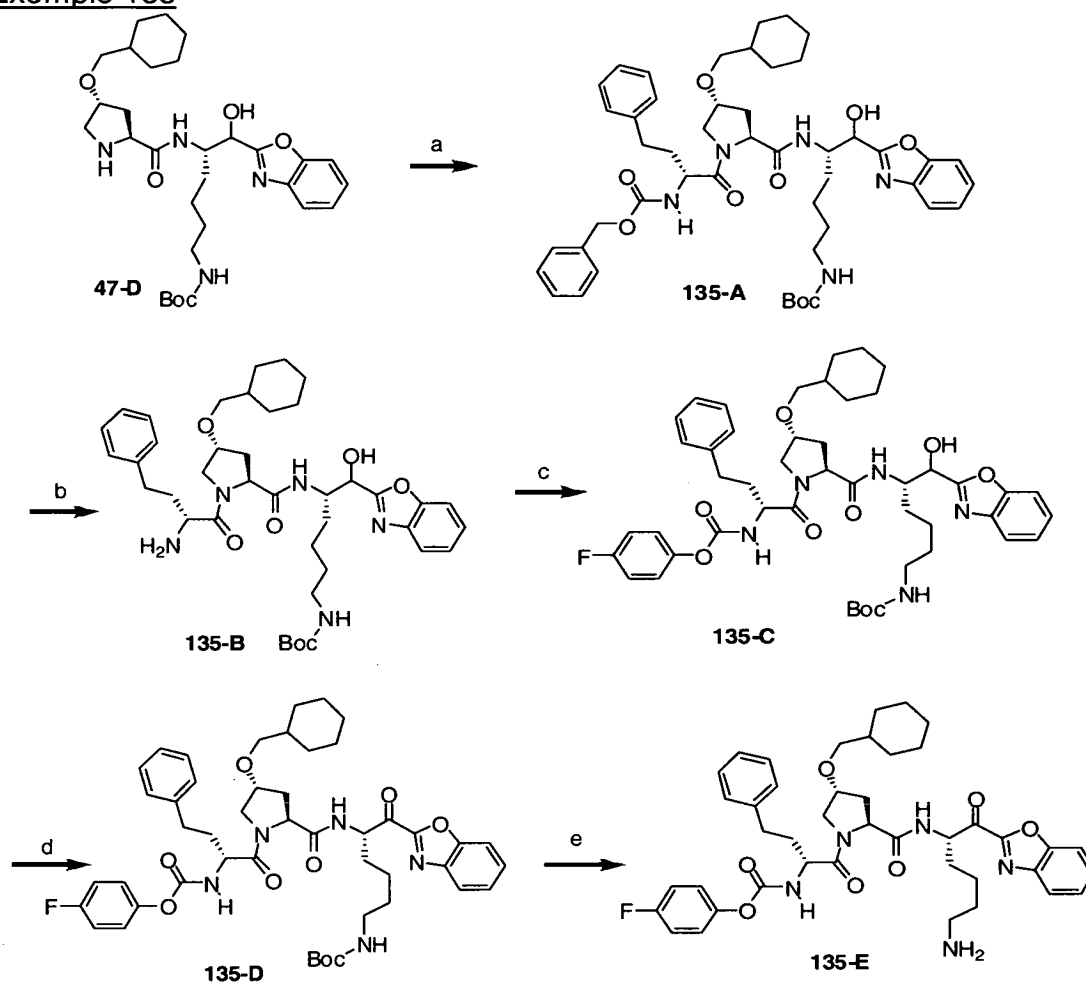
15 Os Exemplos 125, 127-130 e 133-134 são obtidos repetindo-se os procedimentos descritos no Exemplo 124, usando compostos de referência e reagentes apropriados que seriam evidentes para os especialistas na técnica, por exemplo:

Exemplo 125, usando metilenociclohexano como reagente;
20 Exemplo 127, usando 4-carboxiestireno como reagente;
Exemplo 128, usando 4-cloroestireno como reagente;
Exemplo 129, usando N-Boc-4-metilenopiperidina como reagente;

Exemplo 130, usando metilenociclopentano como reagente; e
25 Exemplo 133, usando metilenociclohexano como reagente.

Os Exemplos 126 e 131-132 são obtidos repetindo-se os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando usando compostos de referência e reagentes apropriados que seriam evidentes para os especialistas na técnica, por exemplo:

30 Exemplo 126, usando o composto de referência 51;
Exemplo 131, usando o composto de referência 52; e
Exemplo 132, usando o composto de referência 52.

Exemplo 135

135-A: Este composto é sintetizado a partir de 47-D e Cbz-D-homofenilalanina, seguindo métodos análogos àqueles descritos para a preparação de 47-E.

5 **135-B:** O grupo protetor Cbz é removido por hidrogenólise, usando condições análogas àquelas descritas para a preparação do composto de referência 1-E.

10 **135-C:** A amina 135-B (79 mg, 0,11 mmol) e piridina (0,2 mL) são dissolvidas em CH₂Cl₂ (10 mL). Cloroformiato de 4-fluorfenil (21 mg, 0,12 mmol) é adicionado, e a solução é agitada à temperatura ambiente por várias horas até o material de partida ser consumido (por LCMS). O solvente é evaporado e resíduo é recuperado em EtOAc (30 mL). A fase orgânica é lavada com NaHSO₄ 1M (2 × 25 mL) e salmoura (25 mL), e em seguida seca com MgSO₄. O solvente é evaporado, e o material bruto é purificado por

cromatografia sobre sílica gel (Hexanos/EtOAc gradiente 0 a 100%).

135-D: Este composto é preparado a partir de 135-C, seguindo métodos análogos àqueles descritos para a preparação de 47-F.

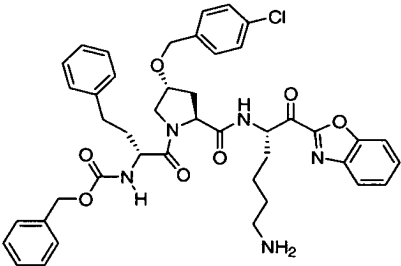
135-E: Este composto é preparado a partir de 135-D, seguindo métodos análogos àqueles descritos para a preparação de 47-G.

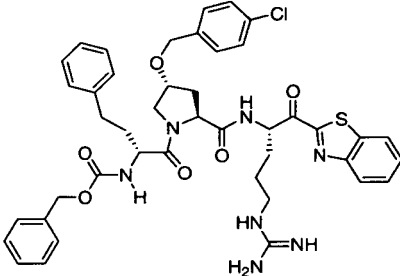
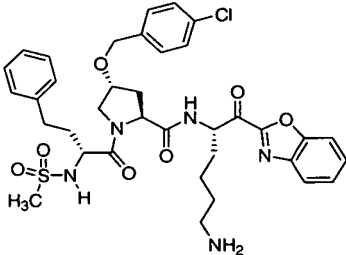
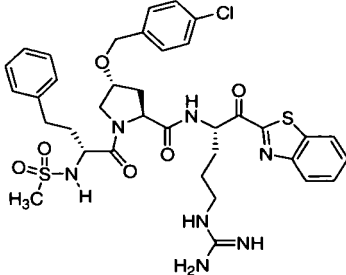
Exemplos 136-152 e 258

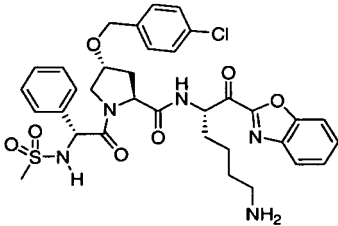
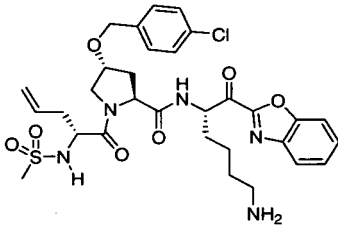
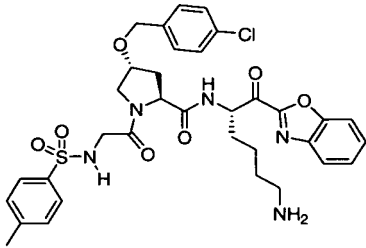
Os Exemplos 136 e 137 são preparados, seguindo métodos análogos àqueles descritos no Exemplo 135 e no Exemplo 1, respectivamente. Repetindo-se os procedimentos descritos nos exemplos acima e, usando materiais de partida apropriados, são obtidos os Exemplos 138-152 e 258.

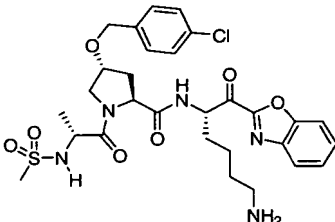
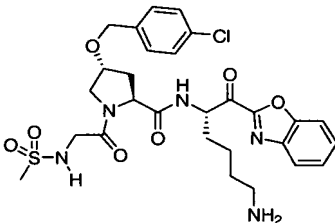
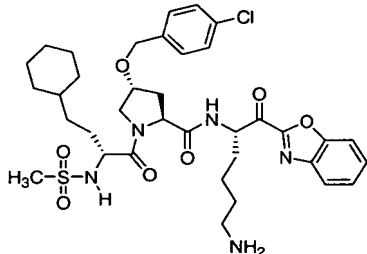
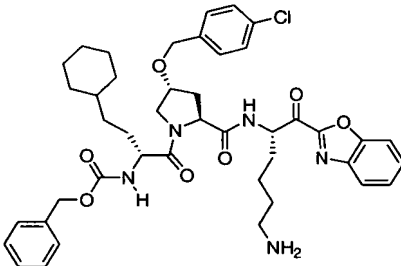
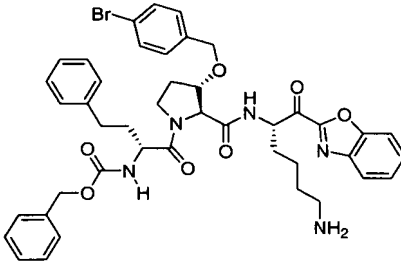
A Tabela 1 mostra compostos de fórmula (1), descritos nos Exemplos 1-152 e 258.

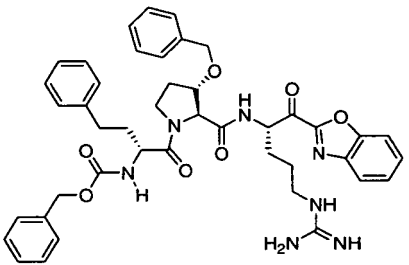
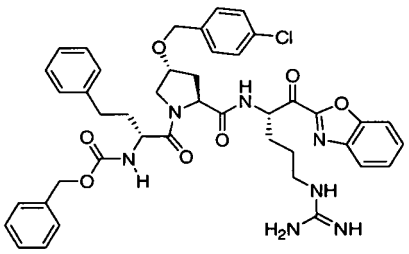
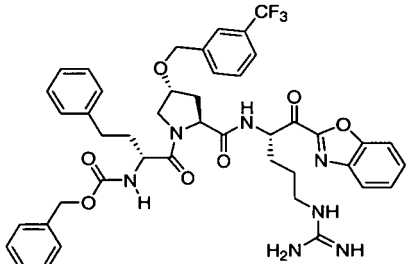
Tabela 1

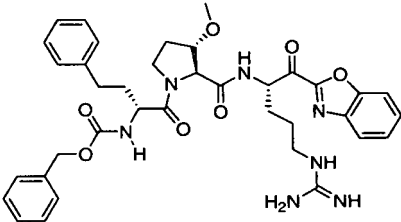
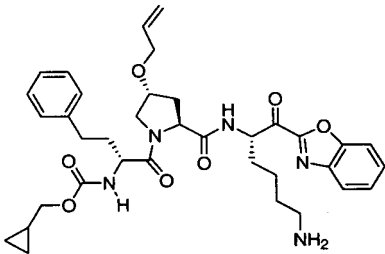
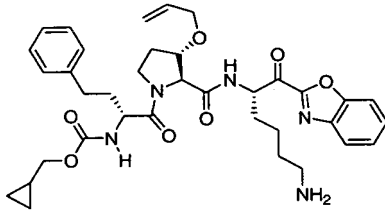
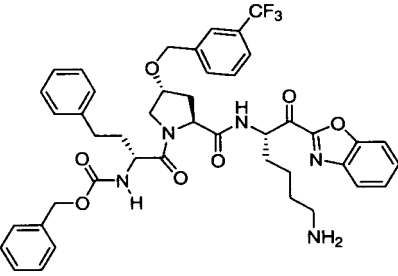
	Estrutura	Dados físicos
		MS (<i>m/z</i>), Análise elemental, e ¹ H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆)
1		MS <i>m/z</i> 780,4 (<i>M</i> + 1); Anal. Calculada para C₄₅H₄₇ClF₃N₅O₉ (1 TFA): C, 60,43; H, 5,30; N, 7,83; Encontrada: C, 59,92; H, 5,09; N, 7,62; ¹H RMN (CD₃CN, 400 MHz) δ 7,91 (1H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,75 (1H, dd, <i>J</i> = 8,0, 3,2 Hz), 7,63-7,60 (1H, m), 7,54-7,50 (1H, m), 7,38 (2H, d, <i>J</i> = 4,8 Hz), 7,35-7,24 (10H, m), 7,20-7,15 (2H, m), 5,54-5,30 (1H, m), 5,16-5,01 (2H, m), 4,49-4,13 (5H, m), 3,88-3,73 (1H, m), 3,58-3,49 (1H, m), 2,92-2,91 (1H, m), 2,79-2,74 (1H, m), 2,63-2,58 (1H, m), 2,26-2,19 (1H, m), 2,09-1,79 (1H, m), 1,91-1,84 (2H, m), 1,78-1,64 (3H, m), 1,61-1,35 (4H, m).

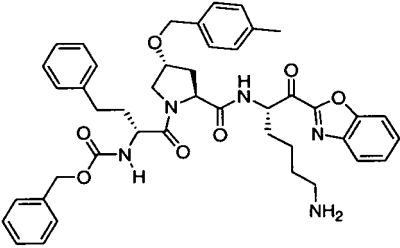
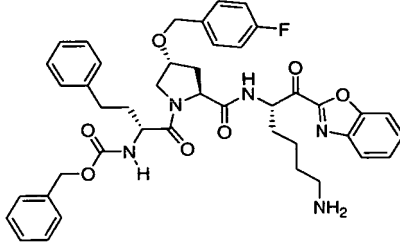
	Estrutura	Dados físicos
		MS (<i>m/z</i>), Análise elemental, e ^1H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆)
2		MS <i>m/z</i> 824,1 (<i>M</i> + 1); Anal. Calculada para C₄₃H₅₁Cl₂N₇O₈S (1 HCl, 2 H₂O): C, 57,58; H, 5,73; N, 10,93; Encontrada: C, 57,11; H, 5,75; N, 10,27; ^1H RMN (CD₃CN, 600 MHz) δ 8,17 (1H, d, <i>J</i> = 7,8 Hz), 8,06 (1H, d, <i>J</i> = 7,8 Hz), 8,03-8,01 (1H, m), 7,66-7,55 (2H, m), 7,41-7,21 (10H, m), 7,20-7,12 (3H, m), 5,56-5,50 (1H, m), 5,11 (1H, d, <i>J</i> = 12,6 Hz), 5,03 (1H, d, <i>J</i> = 12,6 Hz), 4,59 (1H, t, <i>J</i> = 7,8 Hz), 4,44-4,26 (3H, m), 3,77-3,71 (2H, m), 3,70-3,67 (2H, m), 3,57-3,53 (2H, m), 3,25-3,10 (2H, m), 2,78-2,58 (2H, m), 2,32-2,24 (1H, m), 1,93-1,86 (2H, m), 1,85-1,77 (1H, m), 1,76- 1,68 (1H, m).
3		MS <i>m/z</i> 724,3 (<i>M</i> + 1)
4		MS <i>m/z</i> 768,2 (<i>M</i> + 1)

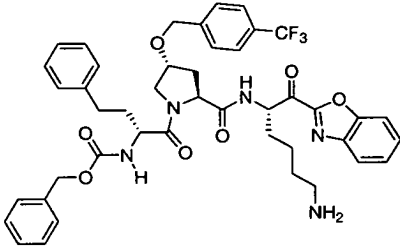
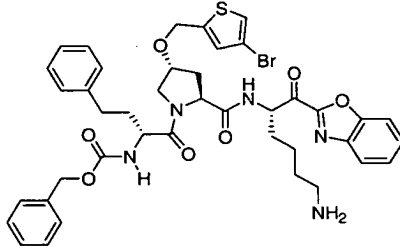
	Estrutura	Dados físicos
		MS (<i>m/z</i>), Análise elemental, e ¹ H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆)
5		MS <i>m/z</i> 696,8 (M + 1)
6		MS <i>m/z</i> 660,3 (M + 1); Anal. Calculada para C ₃₃ H ₄₃ ClF ₃ N ₅ O ₁₁ S (2 TFA, 1 H ₂ O): C, 48,92; H, 5,35; N, 8,64; Encontrada: C, 49,22; H, 5,06; N, 8,48; ¹ H RMN (CD ₃ CN, 400 MHz) δ 7,91 (1H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,76 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,65-7,39 (3H, m), 7,38-7,26 (3H, m), 5,87-5,73 (1H, m), 5,52-5,42 (1H, m), 5,22-5,02 (2H, m), 4,56-4,36 (3H, m), 4,34-4,22 (2H, m), 3,88-3,68 (2H, m), 2,92 (3H, s), 2,44-2,22 (6H, m), 2,17-1,98 (2H, m), 1,81-1,54 (6H, m).
7		MS <i>m/z</i> 696,2 (M + 1); Anal. Calculada para C ₃₆ H ₄₅ ClF ₃ N ₅ O ₁₂ S (1 TFA, 3 H ₂ O): C, 50,03; H, 5,25; N, 8,10; Encontrada: C, 50,42; H, 4,71; N, 7,70; ¹ H RMN (CD ₃ CN, 400 MHz) δ 7,93 (1H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,78 (1H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,76 (2H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,66 (2H, app t), 7,60-7,51 (1H, m), 7,39-7,31 (4H, m), 7,15-7,08 (1H, m), 5,56-5,48 (1H, m), 4,54-4,38 (3H, m), 4,31-4,24 (1H, m), 3,79 (2H, d, <i>J</i> = 4,0 Hz), 3,66 (1H, d, <i>J</i> = 11,0, 4,4 Hz), 3,58 (1H, d, <i>J</i> = 11,2 Hz), 3,02 (2H, br s), 2,44 (3H, s), 2,33-2,24 (2H, m), 2,21-2,09 (2H, m), 1,84-1,59 (4H, m).

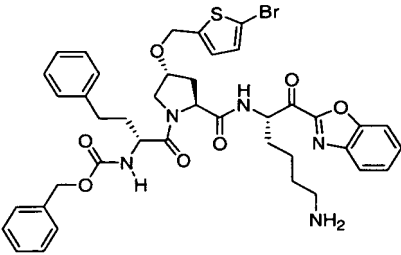
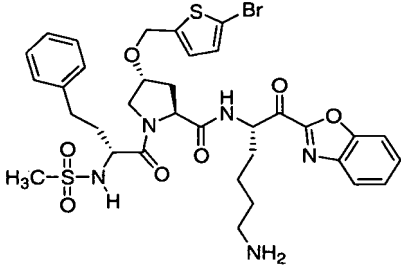
	Estrutura	Dados físicos MS (<i>m/z</i>), Análise elemental, e ^1H RMN 400 MHz ($\text{DMSO}-d_6$)
8		MS <i>m/z</i> 634,2 (<i>M</i> + 1)
9		MS <i>m/z</i> 620,5 (<i>M</i> + 1)
10		MS <i>m/z</i> 730,4 (<i>M</i> + 1)
11		MS <i>m/z</i> 786,4 (<i>M</i> + 1)
12		MS <i>m/z</i> 824,3 (<i>M</i> + 1)

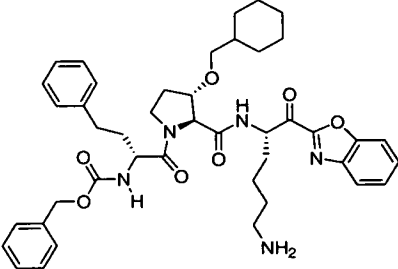
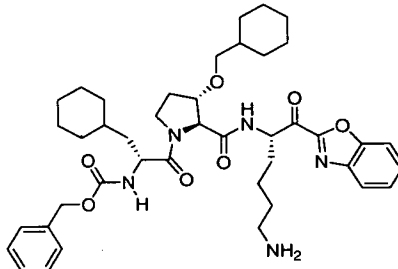
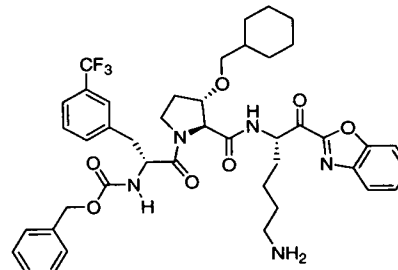
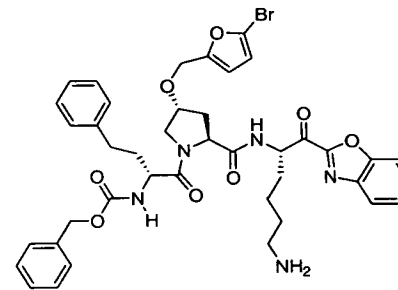
	Estrutura	Dados físicos
		MS (m/z), Análise elemental, e ^1H RMN 400 MHz ($\text{DMSO}-d_6$)
13		MS m/z 774,2 ($M + 1$)
14		MS m/z 808,4 ($M + 1$); ^1H RMN (CD_3CN , 400 MHz) δ 7,85-7,79 (1H, m), 7,58 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,50-7,46 (1H, m), 7,42-7,38 (1H, m), 7,30-7,04 (14H, m), 6,10-5,94 (1H, m), 5,53-5,42 (1H, m), 5,12-4,92 (2H, m), 4,57-4,42 (1H, m), 4,38-4,18 (2H, m), 4,17-4,05 (1H, m), 3,69-3,54 (1H, m), 3,37-3,15 (2H, m), 3,14-2,98 (2H, m), 2,77-2,48 (2H, m), 2,28-2,14 (1H, m), 2,13-2,00 (2H, m), 1,78-1,58 (4H, m).
15		MS m/z 842,3 ($M + 1$); ^1H RMN (CD_3CN , 400 MHz) δ 7,85-7,79 (1H, m), 7,58 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,50-7,46 (1H, m), 7,42-7,38 (1H, m), 7,30-7,04 (14H, m), 6,10-5,94 (1H, m), 5,53-5,42 (1H, m), 5,12-4,92 (2H, m), 4,57-4,42 (1H, m), 4,38-4,18 (2H, m), 4,17-4,05 (1H, m), 3,69-3,54 (1H, m), 3,37-3,15 (2H, m), 3,14-2,98 (2H, m), 2,77-2,48 (2H, m), 2,28-2,14 (1H, m), 2,13-2,00 (2H, m), 1,78-1,58 (4H, m).

	Estrutura	Dados físicos
		MS (<i>m/z</i>), Análise elemental, e ^1H RMN 400 MHz ($\text{DMSO}-d_6$)
16		MS <i>m/z</i> 698,3 (<i>M</i> + 1)
17		MS <i>m/z</i> 660,3 (<i>M</i> + 1)
18		MS <i>m/z</i> 660,3 (<i>M</i> + 1)
19		MS <i>m/z</i> 814,3 (<i>M</i> + 1); ^1H RMN (CD_3CN , 400 MHz) δ 7,91 (1H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,75 (1H, dd, <i>J</i> = 8,0, 3,2 Hz), 7,63-7,60 (1H, m), 7,54-7,50 (1H, m), 7,38 (2H, d, <i>J</i> = 4,8 Hz), 7,35-7,24 (10H, m), 7,20-7,15 (2H, m), 5,54-5,30 (1H, m), 5,16-5,01 (2H, m), 4,49-4,13 (5H, m), 3,88-3,73 (1H, m), 3,58-3,49 (1H, m), 2,92-2,91 (1H, m), 2,79-2,74 (1H, m), 2,63-2,58 (1H, m), 2,26-2,19 (1H, m), 2,09-1,79 (1H, m), 1,91-1,84 (2H, m), 1,78-1,64 (3H, m), 1,61-1,35 (4H, m).

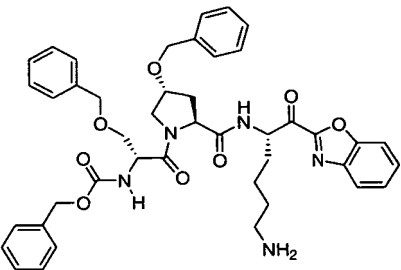
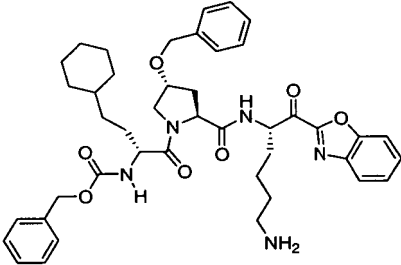
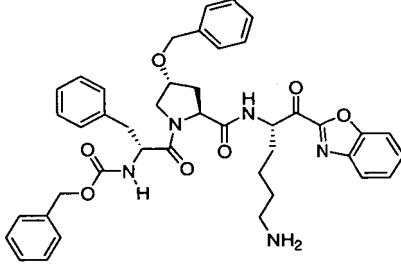
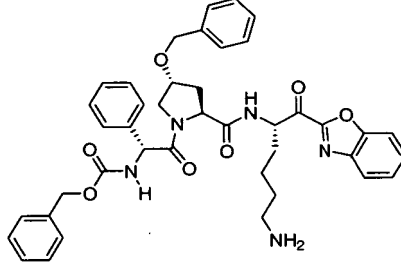
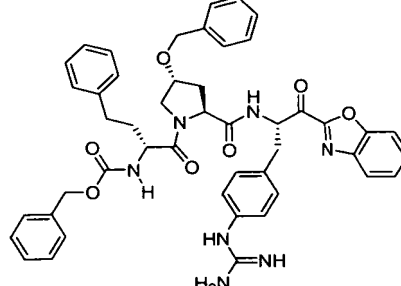
	Estrutura	Dados físicos
		MS (<i>m/z</i>), Análise elemental, e ^1H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆)
20		MS <i>m/z</i> 760,4 (<i>M</i> + 1); ^1H RMN (CD ₃ CN, 400 MHz) δ 7,91 (1H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,75 (1H, dd, <i>J</i> = 8,0, 3,2 Hz), 7,63-7,60 (1H, m), 7,54-7,50 (1H, m), 7,38 (2H, d, <i>J</i> = 4,8 Hz), 7,35-7,24 (10H, m), 7,20-7,15 (2H, m), 5,54-5,30 (1H, m), 5,16-5,01 (2H, m), 4,49-4,13 (5H, m), 3,88-3,73 (1H, m), 3,58-3,49 (1H, m), 2,92-2,91 (1H, m), 2,79-2,74 (1H, m), 2,63-2,58 (1H, m), 2,26 (3H, s), 2,25-2,19 (1H, m), 2,09-1,79 (1H, m), 1,91-1,84 (2H, m), 1,78-1,64 (3H, m), 1,61-1,35 (4H, m).
21		MS <i>m/z</i> 764,4 (<i>M</i> + 1); ^1H RMN (CD ₃ CN, 400 MHz) δ 7,91 (1H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,75 (1H, dd, <i>J</i> = 8,0, 3,2 Hz), 7,63-7,60 (1H, m), 7,54-7,50 (1H, m), 7,38 (2H, d, <i>J</i> = 4,8 Hz), 7,35-7,24 (10H, m), 7,20-7,15 (2H, m), 5,54-5,30 (1H, m), 5,16-5,01 (2H, m), 4,49-4,13 (5H, m), 3,88-3,73 (1H, m), 3,58-3,49 (1H, m), 2,92-2,91 (1H, m), 2,79-2,74 (1H, m), 2,63-2,58 (1H, m), 2,26-2,19 (1H, m), 2,09-1,79 (1H, m), 1,91-1,84 (2H, m), 1,78-1,64 (3H, m), 1,61-1,35 (4H, m).

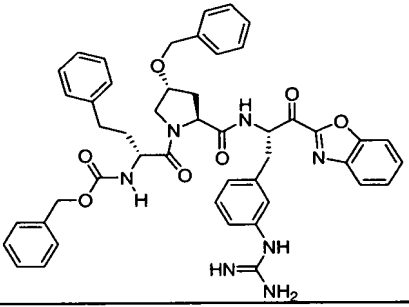
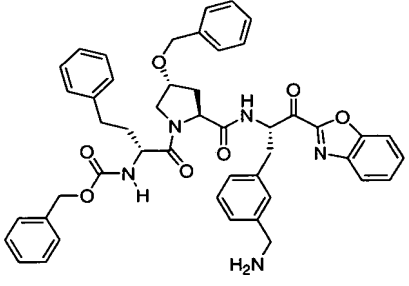
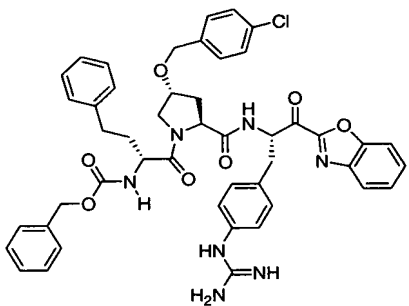
	Estrutura	Dados físicos
		MS (<i>m/z</i>), Análise elemental, e ¹ H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆)
22		MS <i>m/z</i> 814,3 (<i>M</i> + 1); ¹ H RMN (CD ₃ CN, 400 MHz) δ 7,91 (1H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,75 (1H, dd, <i>J</i> = 8,0, 3,2 Hz), 7,63-7,60 (1H, m), 7,54-7,50 (1H, m), 7,38 (2H, d, <i>J</i> = 4,8 Hz), 7,35-7,24 (10H, m), 7,20-7,15 (2H, m), 5,54-5,30 (1H, m), 5,16-5,01 (2H, m), 4,49-4,13 (5H, m), 3,88-3,73 (1H, m), 3,58-3,49 (1H, m), 2,92-2,91 (1H, m), 2,79-2,74 (1H, m), 2,63-2,58 (1H, m), 2,26-2,19 (1H, m), 2,09-1,79 (1H, m), 1,91-1,84 (2H, m), 1,78-1,64 (3H, m), 1,61-1,35 (4H, m).
23		MS 830,6 <i>m/z</i> (<i>M</i> + 1); Anal. Calculada para C ₄₃ H ₄₅ BrF ₃ N ₅ O ₉ S (1 TFA): C, 54,66; H, 4,80; N, 7,41; Encontrada: C, 54,78; H, 4,57; N, 7,28; ¹ H RMN (CD ₃ CN, 600 MHz) δ 8,05 (1H, br s), 7,94 (1H, d, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,78 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,65-7,61 (2H, m), 7,54 (1H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 7,45-6,94 (9H, m), 6,89 (1H, d, <i>J</i> = 7,2 Hz), 5,32-5,30 (1H, m), 5,15 (1H, d, <i>J</i> = 12,6 Hz), 5,10 (1H, d, <i>J</i> = 12,6 Hz), 4,49-4,33 (3H, m), 4,22 (1H, br s), 3,77 (1H, dd, <i>J</i> = 11,4, 4,8 Hz), 3,53 (1H, d, <i>J</i> = 11,4 Hz), 2,97 (1H, br s), 2,81-2,73 (2H, m), 2,69-2,57 (5H, m), 2,29-2,20 (1H, m), 2,13-1,99 (2H, m), 1,95-1,89 (2H, m), 1,82-1,64 (2H, m), 1,63-1,46 (2H, m).

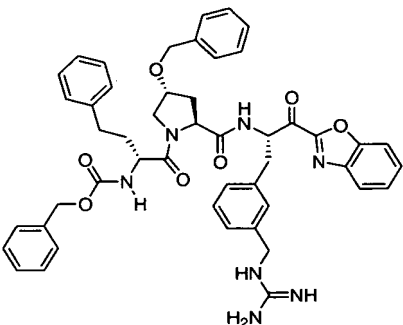
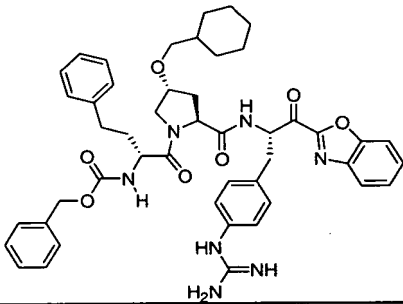
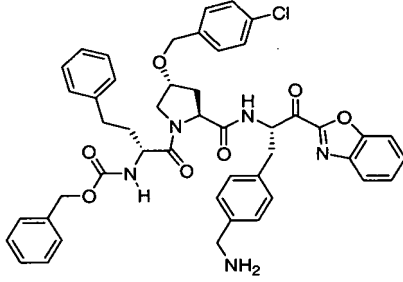
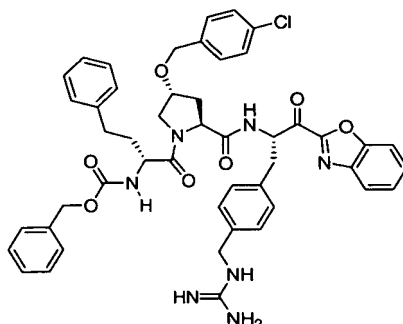
	Estrutura	Dados físicos
		MS (<i>m/z</i>), Análise elemental, e ^1H RMN 400 MHz ($\text{DMSO}-d_6$)
24		MS <i>m/z</i> 830,2 ($M + 1$); ^1H RMN (CD_3CN, 600 MHz) δ 7,94 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,78 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,65-7,61 (2H, m), 7,54 (1H, t, $J = 7,2$ Hz), 7,53-6,79 (9H, m), 6,89 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 5,32-5,30 (1H, m), 5,15 (1H, d, $J = 12,6$ Hz), 5,10 (1H, d, $J = 12,6$ Hz), 4,49-4,33 (3H, m), 4,22 (1H, br s), 3,77 (1H, dd, $J = 11,4, 4,8$ Hz), 3,53 (1H, d, $J = 11,4$ Hz), 2,97 (1H, br s), 2,81-2,73 (2H, m), 2,69-2,57 (5H, m), 2,29-2,20 (1H, m), 2,13-1,99 (2H, m), 1,95-1,89 (2H, m), 1,82-1,64 (2H, m), 1,63-1,46 (2H, m).
25		MS <i>m/z</i> 774,1, 776,1 ($M + 1$ e $M + 3$), 792,0, 794,0 ($M + \text{H}_2\text{O} + 1$ e $M + \text{H}_2\text{O} + 3$). ^1H RMN 400 MHz ($\text{CD}_3\text{CN}-d_3$): δ 7,91(d, 1H), 7,76(d, 1H), 7,62(dd, 1H), 7,52(dd, 1H), 7,4-7,5(m, 1H), 7,3(m, 2H), 7,2(m, 2H), 6,96(d, 1H), 6,89(d, 1H), 6,77(d, 1H), 5,47(m, 1H), 4,54(dd, 2H), 4,40(t, 1H), 4,21(s, 1H), 4,15(m, 1H), 3,64(dd, 1H), 3,41(d, 1H), 2,93(s, 3H), 2,8-3,0(m, 2H), 2,6-2,8(m, 2H), 2,2-2,4(m, 1H), 2,0-2,2(m, 1H), 1,8-2,0(m, 2H), 1,5-1,8(m, 6H).

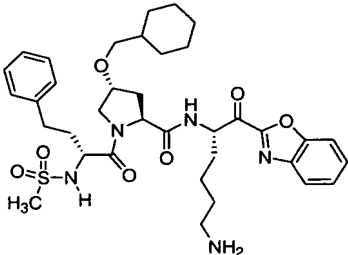
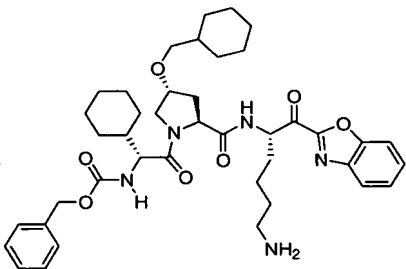
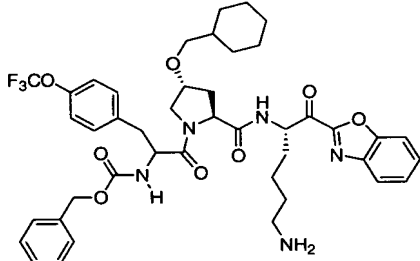
	Estrutura	Dados físicos
		MS (m/z), Análise elemental, e ^1H RMN 400 MHz ($\text{DMSO}-d_6$)
26		MS m/z 752,4 ($M + 1$), 770,4 ($M + \text{H}_2\text{O} + 1$). ^1H RMN 400 MHz ($\text{CD}_3\text{CN}-d_3$): δ 7,71(d, 1H), 7,56(d, 1H), 7,41(t, 1H), 7,33(t, 1H), 6,8-7,2(m, 10H), 4,7-5,1(m, 3H), 4,1-4,3(m, 2H), 3,5-3,8(m, 2H), 3,2-3,4(m, 1H), 3,0-3,1(m, 1H), 2,9-3,0(m, 1H), 2,5-2,6(m, 1H), 2,3-2,5(m, 1H), 1,8-2,0(m, 2H), 1,2-1,7(m, 13H), 0,9-1,0(m, 4H), 0,6-0,8(m, 2H).
27		MS m/z 744,4 ($M + 1$), 762,5 ($M + \text{H}_2\text{O} + 1$). ^1H RMN 400 MHz ($\text{CD}_3\text{CN}-d_3$): δ 7,92(d, 1H), 7,85(d, NH), 7,76(d, 1H), 7,62(t, 1H), 7,52(t, 1H), 7,2-7,5(m, 5H), 6,61(d, NH), 5,22(m, 1H), 5,08(dd, 2H), 4,47(m, 1H), 4,00(m, 1H), 3,60(m, 1H), 3,19(dd, 2H), 2,91(m, 2H), 1,9-2,1(m, 2H), 1,5-1,8(m, 16H), 1,3-1,5(m, 6H), 1,1-1,3(m, 6H), 0,9-1,0(m, 4H).
28		MS m/z 806,4 ($M + 1$), 824,4 ($M + \text{H}_2\text{O} + 1$).
29		MS m/z 814,3, 816,3 ($M + 1$ e $M + 3$), 832,3, 834,3 ($M + \text{H}_2\text{O} + 1$ e $M + \text{H}_2\text{O} + 3$).

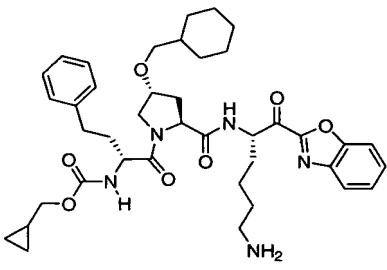
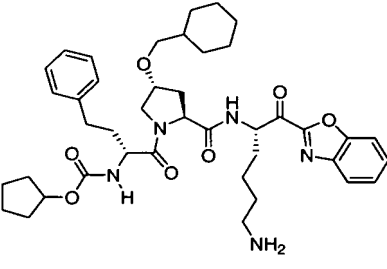
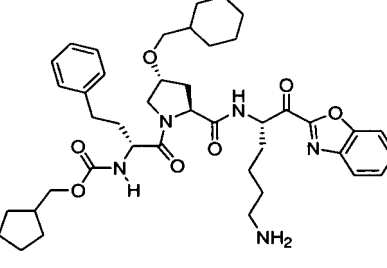
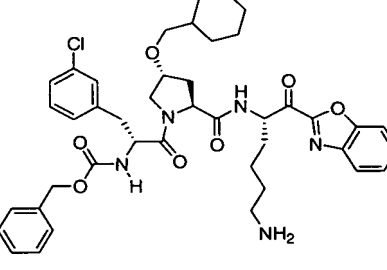
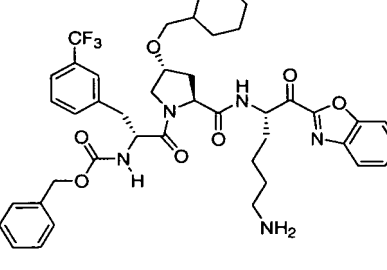
	Estrutura	Dados físicos
		MS (<i>m/z</i>), Análise elemental, e ¹ H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆)
30		MS <i>m/z</i> 696,3 (<i>M</i> + 1), 714,3 (<i>M</i> + H ₂ O + 1).
31		MS <i>m/z</i> 758,2, 760,2 (<i>M</i> + 1 e <i>M</i> + 3), 776,2, 778,2 (<i>M</i> + H ₂ O + 1 e <i>M</i> + H ₂ O + 3).
32		MS <i>m/z</i> 731,30 (<i>M</i> + 1)
33		MS <i>m/z</i> 746,3 (<i>M</i> + 1). Anal (C ₄₃ H ₄₇ N ₅ O ₇ •2TFA)
34		MS <i>m/z</i> 838,3 (<i>M</i> + 1)

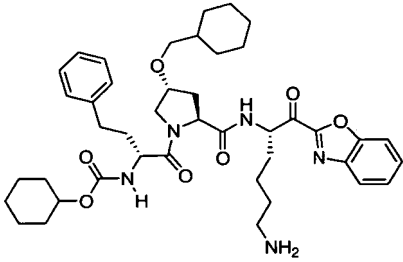
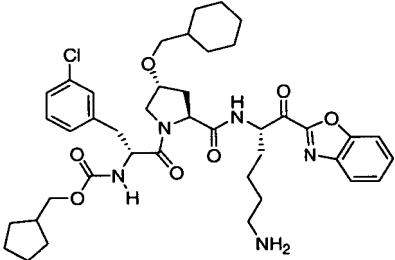
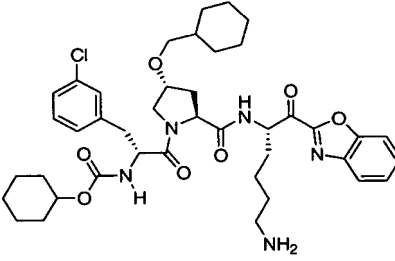
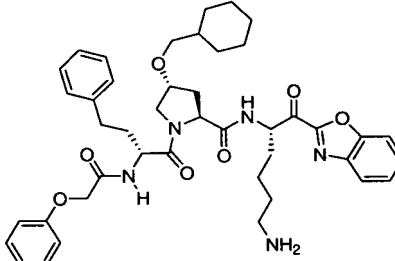
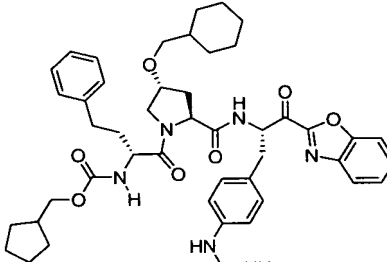
	Estrutura	Dados físicos MS (<i>m/z</i>), Análise elemental, e ¹ H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆)
35		MS <i>m/z</i> 762,3 (M + 1)
36		MS <i>m/z</i> 752,3 (M + 1)
37		MS <i>m/z</i> 732,3 (M + 1)
38		MS <i>m/z</i> 718,2 (M + 1)
39		MS <i>m/z</i> 822,3 (M + 1)

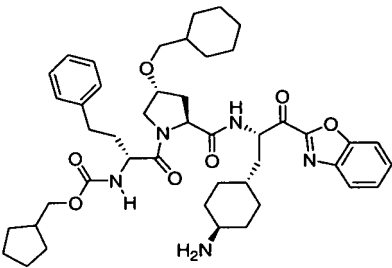
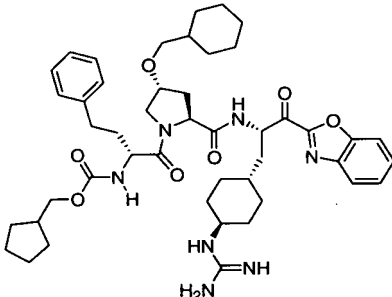
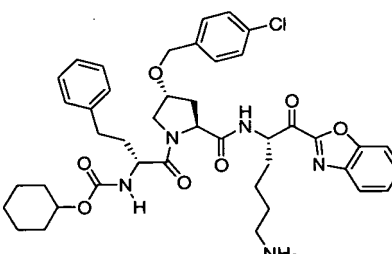
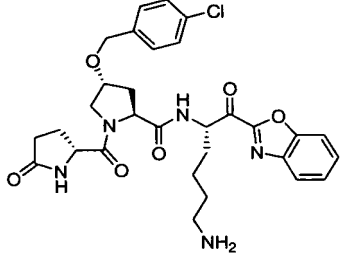
	Estrutura	Dados físicos
		MS (<i>m/z</i>), Análise elemental, e ^1H RMN 400 MHz ($\text{DMSO}-d_6$)
40		MS <i>m/z</i> 822,4 (<i>M</i> + 1)
41		MS <i>m/z</i> 731,3 (<i>M</i> + 1)
42		MS <i>m/z</i> 857,30 (<i>M</i> + 1). Anal. ($\text{C}_{47}\text{H}_{46}\text{ClN}_7\text{O}_7 \cdot 2\text{TFA} \cdot \text{H}_2\text{O}$). 400 MHz RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,54 (s, 1H); 7,96 (d, <i>J</i> =5,6Hz, 1H); 7,80(d, <i>J</i> =5,6Hz, 1H); 7,65(m, 1H); 7,55(m, 1H); 7,43(m, 4H); 7,36(m, 4H); 7,32(m, 2H); 7,28(m, 2H); 7,23(m, 3H); 7,18(m, 3H); 7,12(m, 3H); 6,40(m, 1H); 5,51(m, 1H); 5,16(d, <i>J</i> =8,4Hz, 1H); 5,05(d, <i>J</i> =8,4Hz, 1H); 4,39(m, 1H); 4,30(m, 1H); 4,25(m, 2H); 3,91(m, 1H); 3,64(m, 1H); 3,46(m, 1H); 3,36(m, 1H); 3,13(m, 1H); 2,75(m, 1H); 2,64(m, 1H); 1,95(m, 2H); 1,87(m, 3H)

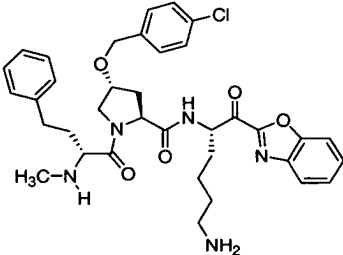
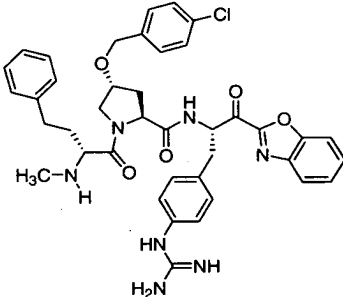
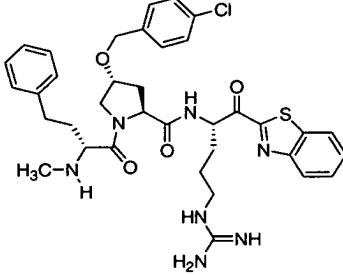
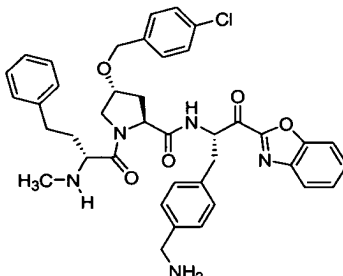
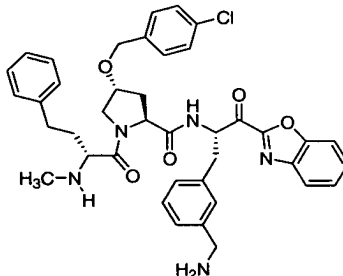
	Estrutura	Dados físicos MS (<i>m/z</i>), Análise elemental, e ^1H RMN 400 MHz ($\text{DMSO-}d_6$)
43		MS <i>m/z</i> 836,3 (<i>M</i> + 1)
44		MS <i>m/z</i> 828,3 (<i>M</i> + 1)
45		MS <i>m/z</i> 828,3 (<i>M</i> + 1)
46		MS <i>m/z</i> 870,4 (<i>M</i> + 1)

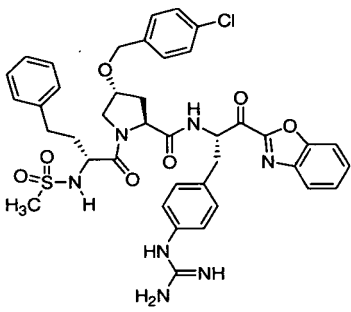
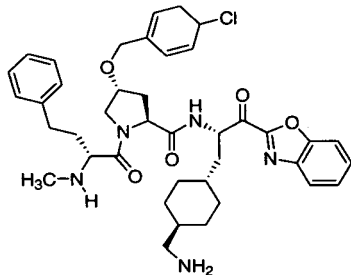
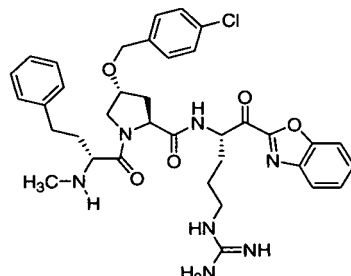
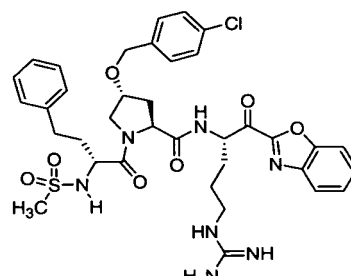
	Estrutura	Dados físicos MS (<i>m/z</i>), Análise elemental, e ^1H RMN 400 MHz ($\text{DMSO}-d_6$)
47		MS <i>m/z</i> 696,9 (<i>M</i> + 1) δ ^1H RMN 7,90 (d, 1H <i>J</i> = 8,0Hz), 7,75 (d, 1H <i>J</i> = 8,0Hz), 7,60-7,64 (m, 2H), 7,51-7,55 (m, 1H), 7,36-7,43 (m, 1H), 7,24-7,29 (m, 6H), 5,46-5,49 (m, 1H), 4,46-4,50 (m, 1H), 4,15-4,18 (m, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,49-3,52 (m, 1H), 3,34-3,37 (m, 1H), 3,10- 3,20 (m, 1H), 2,98-3,05 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,83-2,90 (m, 2H), 2,70-2,77 (m, 1H), 2,28-2,34 (m, 1H), 2,16-2,21 (m, 1H), 1,89-1,96 (m, 3H), 1,67-1,70 (m, 10H), 1,46-1,48 (m, 2H), 1,17- 1,27 (m, 4H), 0,88-0,97 (m, 3H).
48		MS <i>m/z</i> 730,5 (<i>M</i> + 1)
49		MS <i>m/z</i> 822,4 (<i>M</i> + 1)

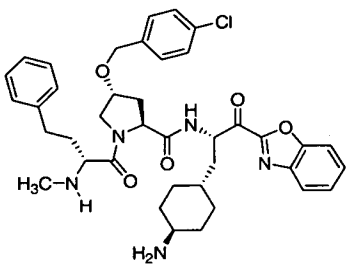
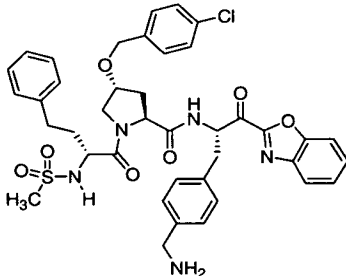
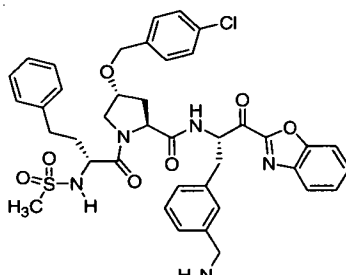
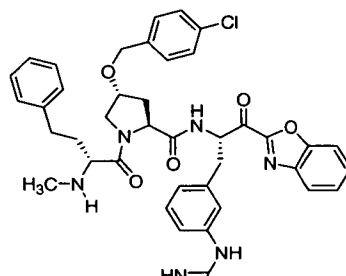
	Estrutura	Dados físicos MS (<i>m/z</i>), Análise elemental, e ¹ H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆)
50		MS <i>m/z</i> 716,45 (M + 1) Anal. (C ₄₀ H ₅₃ N ₅ O ₇ •2TFA•H ₂ O).
51		MS <i>m/z</i> 730,5 (M + 1) Anal. (C ₄₁ H ₅₅ N ₅ O ₇ •2TFA•H ₂ O).
52		MS <i>m/z</i> 744,5 (M + 1)
53		MS <i>m/z</i> 772,4 (M + 1)
54		MS <i>m/z</i> 827,3 (M + 1)

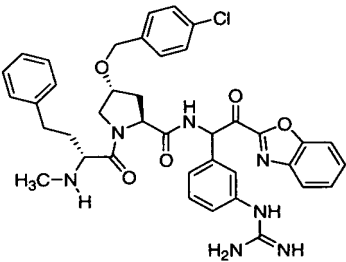
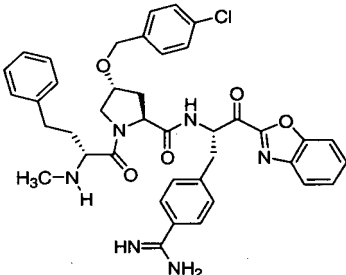
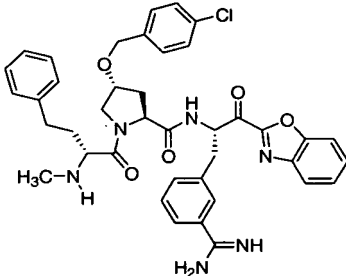
	Estrutura	Dados físicos MS (<i>m/z</i>), Análise elemental, e ^1H RMN 400 MHz ($\text{DMSO}-d_6$)
55		MS <i>m/z</i> 744,50 (<i>M</i> + 1)
56		MS <i>m/z</i> 764,4 (<i>M</i> + 1)
57		MS <i>m/z</i> 764,4 (<i>M</i> + 1)
58		MS <i>m/z</i> 752,5 (<i>M</i> + 1)
59		MS <i>m/z</i> 820,5 (<i>M</i> + 1)

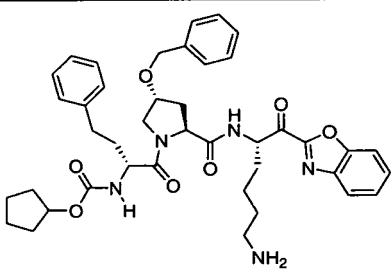
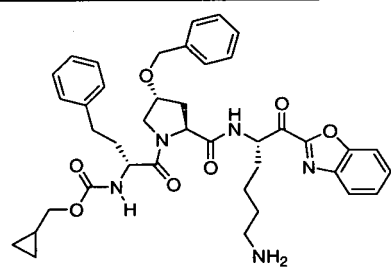
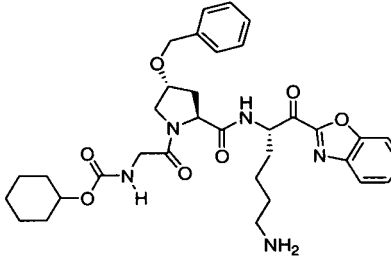
	Estrutura	Dados físicos MS (<i>m/z</i>), Análise elemental, e ^1H RMN 400 MHz ($\text{DMSO}-d_6$)
60		MS <i>m/z</i> 784,5 (<i>M</i> + 1)
61		MS <i>m/z</i> 826,5 (<i>M</i> + 1). RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 7,97 (m, 2H); 7,81(m, 3H); 7,66(m, 4H); 7,56(m, 2H); 7,21(m, 1H); 6,55(m, 1H); 5,58(m, 1H); 4,57(m, 1H); 4,44(m, 1H); 4,07(m, 1H); 3,97(m, 2H); 3,70(m, 1H); 3,68(m, 1H); 3,56(m, 2H); 3,20(m, 2H); 2,78(m, 2H); 2,16(m, 2H); 1,71(m, 17H); 1,29(m, 7H); 0,93(m, 3H).
62		MS <i>m/z</i> 772,3 (<i>M</i> + 1) RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 7,95(m, 1H); 7,81(m, 1H); 7,66(m, 1H); 7,56(m, 1H); 7,40(m, 4H); 7,24(m, 6H); 7,01(m, 1H); 5,44(m, 1H); 4,51(m, 5H); 4,29(m, 2H); 3,81(m, 4H); 2,75(m, 2H); 2,55(m, 3H); 2,31(m, 1H); 2,16(m, 1H); 1,87(m, 4H); 1,52(m, 1H); 1,36(m, 5H).
63		MS <i>m/z</i> 596,2 (<i>M</i> + 1)

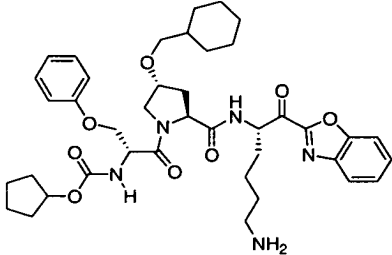
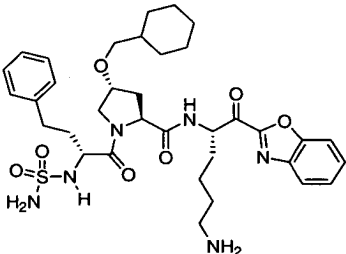
	Estrutura	Dados físicos MS (<i>m/z</i>), Análise elemental, e ^1H RMN 400 MHz (DMSO- d_6)
64		MS <i>m/z</i> 660,2 (<i>M</i> + 1)
65		MS <i>m/z</i> 736,3 (<i>M</i> + 1)
66		MS <i>m/z</i> 704,2 (<i>M</i> + 1)
67		MS <i>m/z</i> 708,3 (<i>M</i> + 1)
68		MS <i>m/z</i> 708,3 (<i>M</i> + 1)

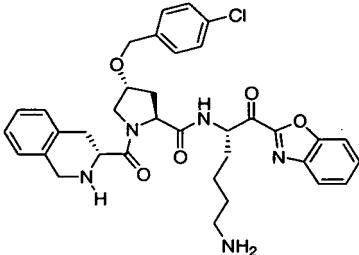
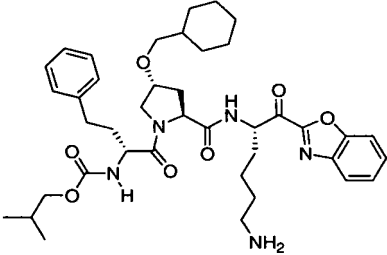
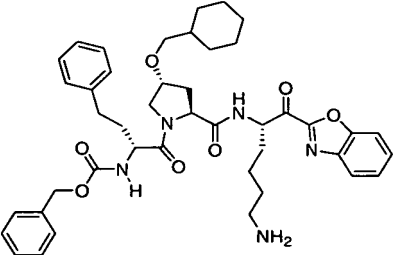
	Estrutura	Dados físicos
		MS (<i>m/z</i>), Análise elemental, e ^1H RMN 400 MHz ($\text{DMSO}-d_6$)
69		MS <i>m/z</i> 800,2 (<i>M</i> + 1) RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 10,49(m, 1H); 8,02 (d, <i>J</i> =8,0Hz, 1H); 7,86(m, 2H); 7,67(m, 1H); 7,61(m, 1H); 7,49(m, 1H); 7,32(m, 7H); 7,29(m, 5H); 7,21(m, 2H); 6,49(m, 1H); 5,89(m, 1H); 4,54(m, 1H); 4,43(m, 2H); 4,17(m, 2H); 3,54(m, 2H); 3,37(m, 2H); 3,08(m, 1H); 2,86(m, 1H); 2,79(s, 3H); 2,74(m, 1H); 2,31(m, 1H); 1,99(m, 1H); 1,86(m, 1H).
70		MS <i>m/z</i> 714,3 (<i>M</i> + 1)
71		MS <i>m/z</i> 688,3 (<i>M</i> + 1)
72		MS <i>m/z</i> 752,2 (<i>M</i> + 1) RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 8,47(m, 1H); 8,20(d, <i>J</i> =8,0Hz, 1H); 7,97(d, <i>J</i> =8,0Hz, 1H); 7,82(d, <i>J</i> =8,0Hz, 1H); 7,67(m, 2H); 7,57(m, 2H); 7,36(m, 5H); 7,27(m, 3H); 7,01(m, 1H); 6,62(m, 1H); 5,62(m, 1H); 4,68(m, 1H); 4,52(m, 3H); 4,30(m, 1H); 3,68(m, 1H); 3,53(m, 2H); 3,38(m, 2H); 2,92(s, 3H); 2,82(m, 1H); 2,79(m, 1H); 2,39(m, 1H); 2,27(m, 1H); 1,94(m, 1H).

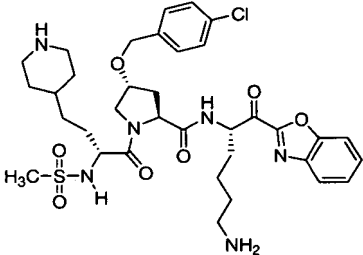
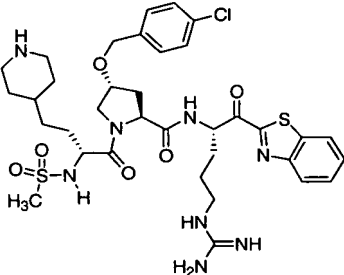
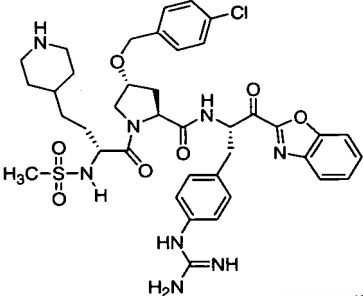
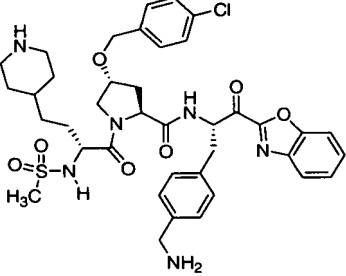
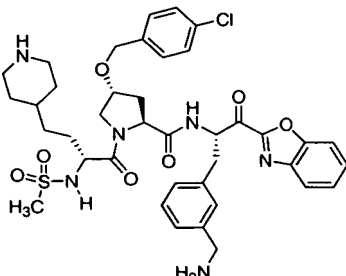
	Estrutura	Dados físicos
		MS (<i>m/z</i>), Análise elemental, e ^1H RMN 400 MHz ($\text{DMSO}-d_6$)
73		MS <i>m/z</i> 700,3 (<i>M</i> + 1) RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 8,00(m, 2H); 7,82(m, 1H); 7,68(m, 1H); 7,58(m, 1H); 7,44(m, 6H); 7,35(m, 4H); 7,22(m, 6H); 5,78(m, 1H); 4,98(m, 2H); 4,65(m, 1H); 4,47(m, 2H); 4,20(m, 2H); 3,60(m, 1H); 3,47(m, 2H); 3,21(m, 1H); 2,87(m, 1H); 2,74(s, 3H); 2,55(m, 2H); 2,32(m, 1H); 1,92(m, 2H).
74		MS <i>m/z</i> 772,2 (<i>M</i> + 1) RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 8,30(m, 1H); 8,02(m, 1H); 7,85(m, 1H); 7,73(m, 2H); 7,59(m, 1H); 7,34(m, 6H); 7,27(m, 5H); 7,23(m, 3H); 5,83(m, 1H); 5,05(m, 2H); 4,81(m, 1H); 4,49(m, 2H); 4,25(m, 3H); 3,50(m, 3H); 3,27(m, 1H); 2,91(m, 1H); 2,79(s, 3H); 2,79(m, 1H); 2,75(m, 1H); 2,39(m, 1H); 1,95(m, 1H).
75		MS <i>m/z</i> 772,2 (<i>M</i> + 1)
76		MS <i>m/z</i> 736,2 (<i>M</i> + 1) RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 11,10(m, 1H); 8,36(m, 1H); 8,20(m, 1H); 8,01(m, 1H); 7,84(m, 1H); 7,68(m, 2H); 7,54(m, 2H); 7,30(m, 5H); 7,23(m, 2H); 7,21(m, 2H); 7,15(m, 3H); 5,92(m, 1H); 4,52(m, 6H); 4,11(m, 1H); 3,78(m, 3H); 3,09(m, 1H); 2,80(m, 3H); 2,33(m, 4H).

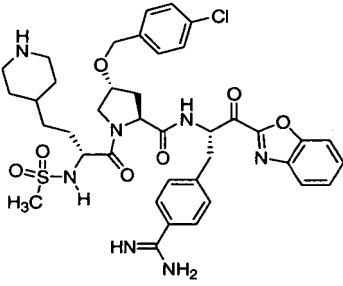
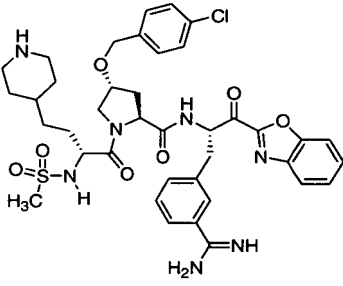
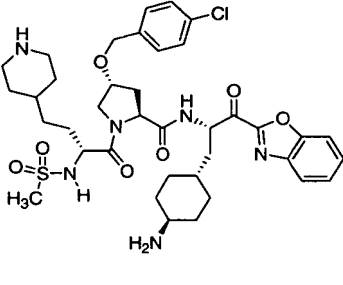
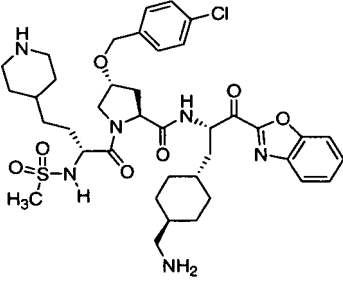
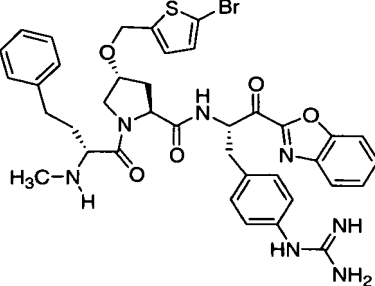
	Estrutura	Dados físicos
		MS (<i>m/z</i>), Análise elemental, e ^1H RMN 400 MHz ($\text{DMSO}-d_6$)
77		MS <i>m/z</i> 722,2 (<i>M</i> + 1) RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 11,36(m, 1H); 8,60(m, 1H); 8,31(m, 1H); 7,98(m, 1H); 7,91(m, 2H); 7,83(m, 1H); 7,68(m, 3H); 7,58(m, 1H); 7,39(m, 1H); 7,31(m, 1H); 7,23(m, 3H); 7,17(m, 3H); 5,77(m, 1H); 4,69(m, 1H); 4,52(m, 2H); 4,39(m, 2H); 3,93(m, 1H); 3,81(m, 1H); 3,65(m, 1H); 3,30(m, 1H); 2,96(m, 1H); 2,78(m, 5H); 2,41(m, 2H); 2,01(m, 1H).
78		MS <i>m/z</i> 721,3 (<i>M</i> + 1)
79		MS <i>m/z</i> 721,3 (<i>M</i> + 1)

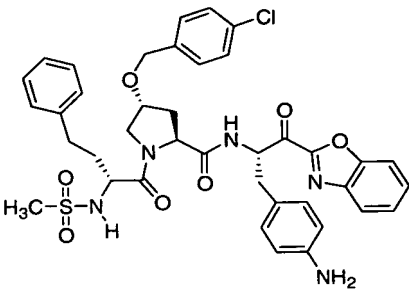
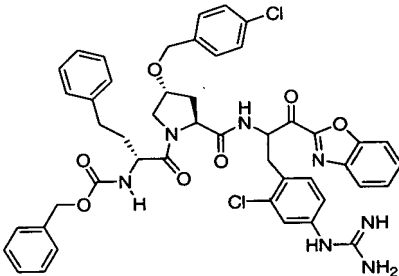
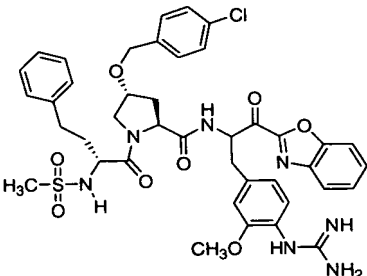
	Estrutura	Dados físicos
		MS (<i>m/z</i>), Análise elemental, e ^1H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆)
80		MS <i>m/z</i> 724,4 (<i>M</i> + 1). Anal. (C₄₁H₄₉N₅O₇S•2H₂O•TFA). 400 MHz RMN ((CD₃)₂CO) δ 7,95(m, 1H); 7,84(d, <i>J</i>=8,0Hz, 2H); 7,67(d, <i>J</i>=8,0Hz, 2H); 7,52(m, 2H); 7,41(m, 2H); 7,39(m, 3H); 7,11(m, 5H); 6,45(d, <i>J</i>=4,6Hz, 1H); 5,28(m, 1H); 4,93(m, 1H); 4,49(m, 1H); 4,38(m, 2H); 4,27(m, 1H); 4,14(m, 1H); 3,67(m, 3H); 3,48(m, 1H); 2,57(m, 3H); 2,42(m, 4H); 2,15(m, 1H); 2,04(m, 2H); 1,90(m, 1H); 1,70(m, 3H); 1,55(m, 3H); 1,42(m, 3H).
81		MS <i>m/z</i> 710,4 (<i>M</i> + 1) (C₄₀H₄₇N₅O₇S•2H₂O•TFA). RMN ((CD₃)₂CO) δ 8,10(m, 1H); 7,96(d, <i>J</i>=8Hz, 2H); 7,81(d, <i>J</i>=8,4Hz, 2H); 7,65(m, 2H); 7,56(m, 2H); 7,34(m, 3H); 7,27(m, 5H); 7,20(m, 2H); 6,68(m, 1H); 5,44(m, 1H); 4,63(m, 1H); 4,51(m, 2H); 4,44(m, 1H); 4,28(m, 1H); 3,87(m, 4H); 3,64(m, 1H); 2,73(m, 2H); 2,30(m, 2H); 2,18(m, 1H); 1,85(m, 3H); 1,70(m, 1H); 1,12(m, 1H); 0,52(m, 2H); 0,29(m, 2H).
82		MS <i>m/z</i> 634,35 (<i>M</i> + 1) RMN ((CD₃)₂CO) δ 8,73(m, 1H); 8,25(m, 1H); 7,95(m, 1H); 7,81(m, 1H); 7,66(m, 1H); 7,36(m, 5H); 7,29(m, 1H); 5,51(m, 1H); 4,67(m, 1H); 4,58(m, 4H); 4,36(m, 1H); 3,99(m, 1H); 3,60(m, 6H); 2,59(m, 3H); 2,32(m, 1H); 2,17(m, 1H); 1,85(m, 4H); 1,73(m, 3H); 1,52(m, 1H); 1,37(m, 4H).

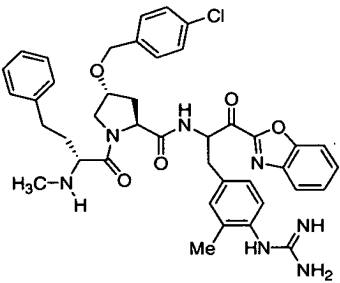
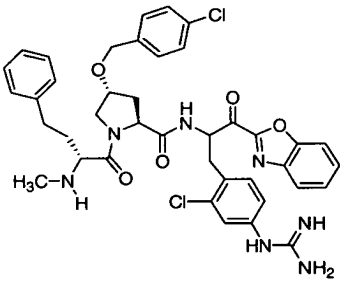
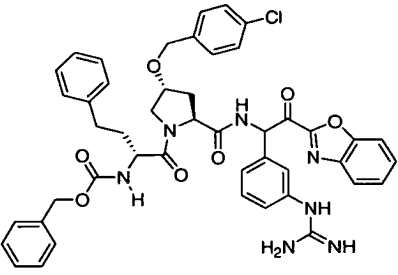
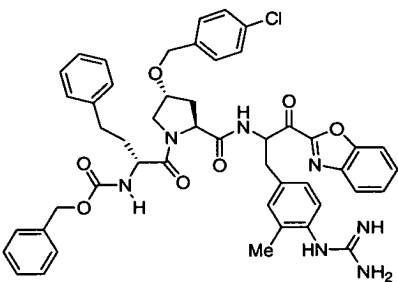
	Estrutura	Dados físicos
		MS (<i>m/z</i>), Análise elemental, e ^1H RMN 400 MHz ($\text{DMSO}-d_6$)
83		MS <i>m/z</i> 732,9 ($M + 1$) δ ^1H RMN 8,68 (s, 1H), 7,92 (d, 1H $J = 8,0\text{Hz}$), 7,76 (d, 1H $J = 8,0\text{Hz}$), 7,52-7,65 (m, 3H), 7,40-7,44 (m, 1H), 7,36 (d, 1H $J = 8,0\text{Hz}$), 7,25-7,35 (m, 3H), 6,93-9,95 (m, 5H), 5,52-5,56 (m, 1H), 5,07-5,09 (m, 1H), 4,51-4,56 (m, 1H), 4,12-4,22 (m, 5H), 3,89 (d, 1H $J = 11,2\text{Hz}$), 3,77-3,81 (m, 1H), 3,23-3,26 (m, 2H), 2,97-3,02 (m, 2H), 2,34-2,40 (m, 1H), 2,17-2,26 (m, 1H), 1,52-1,83 (m,), 1,16-1,27 (m, 4H), 0,91-0,96 (m, 3H).
84		MS <i>m/z</i> 697,9 ($M + 1$) δ ^1H RMN 7,85 (d, 1H $J = 8,0\text{Hz}$), 7,68 (d, 1H $J = 8,0\text{Hz}$), 7,34-7,35 (m, 3H), 7,13-7,22 (m, 4H), 6,39-6,42 (m, 1H), 5,62 (s, 1H), 5,44-5,50 (m, 1H), 4,30-4,38 (m, 1H), 4,08-4,10 (m, 1H), 3,94 (s, 1H), 3,57-3,61 (m, 1H), 3,37-3,40 (m, 1H), 3,01-3,13 (m, 2H), 2,69-2,76 (m, 1H), 2,54-2,60 (m, 1H), 2,42 (s, 1H), 1,68-1,69 (m, 2H), 1,55-1,60 (m, 8H), 1,35-1,39 (m, 2H), 1,19 (s, 1H), 1,07-1,14 (m, 3H), 0,78-0,87 (m, 2H).

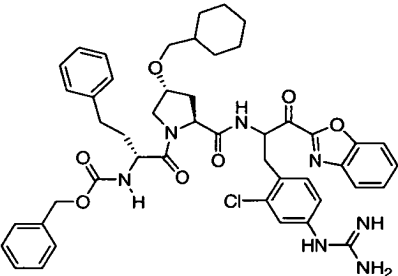
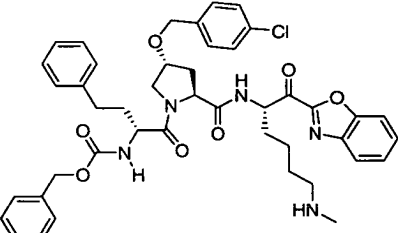
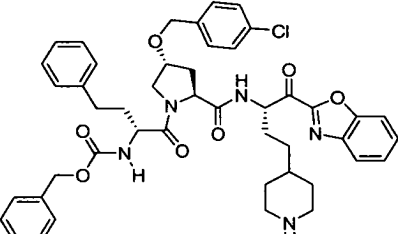
	Estrutura	Dados físicos
		MS (<i>m/z</i>), Análise elemental, e ^1H RMN 400 MHz ($\text{DMSO}-d_6$)
85		MS <i>m/z</i> 645,2(<i>M</i> + 1) δ ^1H RMN 9,16 (s, 1H), 8,04 (d, 1H <i>J</i>= 8,0Hz), 7,94 (d, 1H <i>J</i>= 8,0Hz), 7,78-7,83 (m, 2H), 7,63-7,67 (m, 2H), 7,47-7,57 (m, 3H), 7,17-7,14 (m, 8H), 6,27 (s, 2H), 5,48-5,54 (m, 1H), 4,51-4,57 (m, 3H), 4,42-4,46 (m, 2H), 4,31-4,36 (m, 1H), 3,83-3,92 (m, 1H), 3,73-3,789 (m, 1H), 2,33-2,39 (m, 1H), 2,04-2,19 (m, 2H), 1,68-1,89 (m, 3H), 1,49-1,65 (m, 2H)
86		MS <i>m/z</i> 718,4 (<i>M</i> + 1)
87		MS <i>m/z</i> 752,4 (<i>M</i> + 1) ^1H RMN (Acetona-d_6, 400 MHz) δ 7,99-7,92 (1H, m), 7,83-7,79 (1H, m), 7,68-7,62 (1H, m), 7,58-7,52 (1H, m), 7,46-7,12 (10H, m), 5,24-5,01 (3H, m), 4,54-4,35 (2H, m), 4,20-4,02 (1H, m), 3,87-3,51 (2H, m), 3,32-3,13 (2H, m), 2,90-2,65 (2H, m), 2,64-2,43 (2H, m), 2,00-1,93 (1H, m), 1,90-1,42 (14H, m), 1,32-0,85 (6H, m).

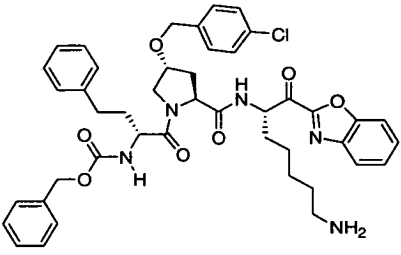
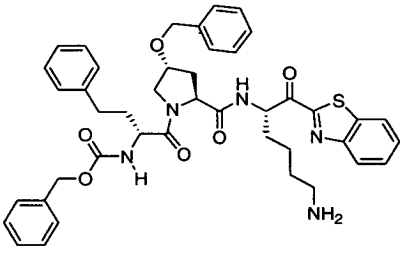
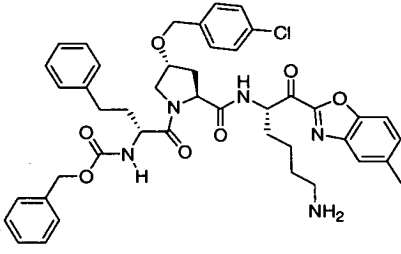
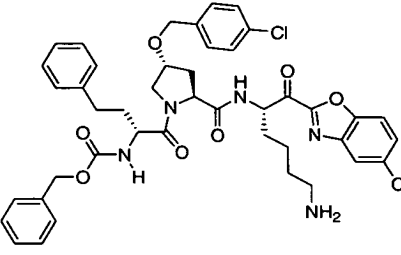
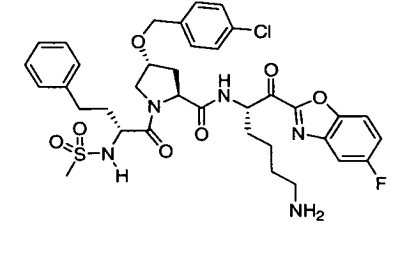
	Estrutura	Dados físicos MS (<i>m/z</i>), Análise elemental, e ¹ H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆)
88		MS <i>m/z</i> 731,4 (M + 1)
89		MS <i>m/z</i> 775,3 (M + 1)
90		MS <i>m/z</i> 807,4 (M + 1)
91		MS <i>m/z</i> 779,4 (M + 1)
92		MS <i>m/z</i> 779,4 (M + 1)

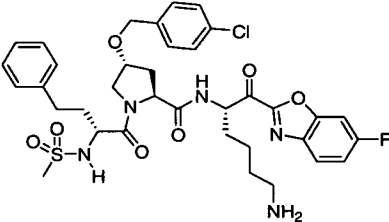
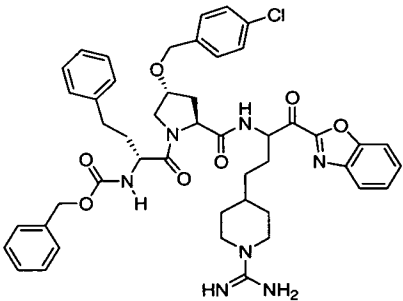
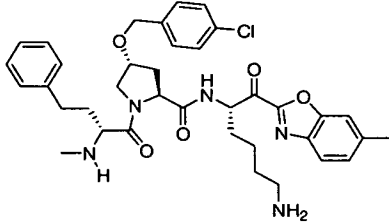
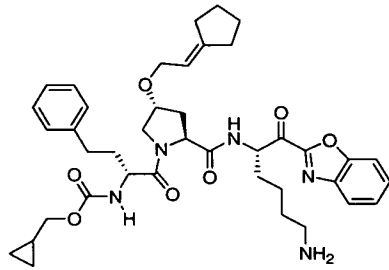
	Estrutura	Dados físicos MS (m/z), Análise elemental, e ^1H RMN 400 MHz ($\text{DMSO}-d_6$)
93		MS m/z 792,4 ($M + 1$)
94		MS m/z 792,4 ($M + 1$)
95		MS m/z 771,4 ($M + 1$)
96		MS m/z 785,4 ($M + 1$)
97		MS m/z 786,1,788,0 ($M + 1$ e $M + 3$), 804,1, 806,2 ($M + \text{H}_2\text{O} + 1$ e $M + \text{H}_2\text{O} + 3$).

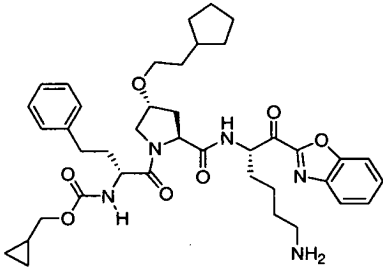
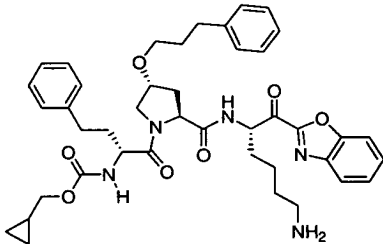
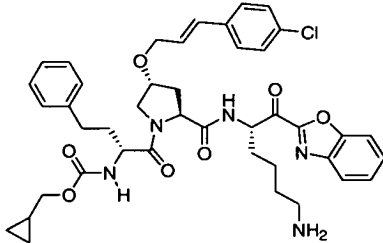
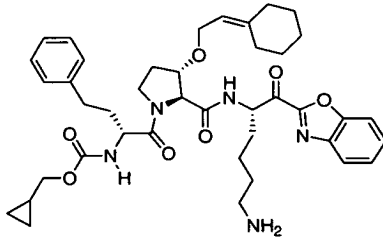
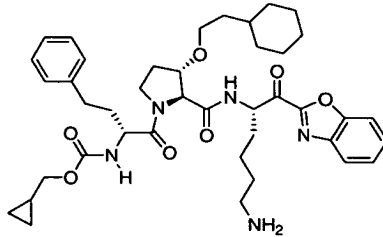
	Estrutura	Dados físicos
		MS (m/z), Análise elemental, e ^1H RMN 400 MHz ($\text{DMSO}-d_6$)
98		MS m/z 758,2 ($M + 1$), 776,2 ($M + \text{H}_2\text{O} + 1$). ^1H RMN 400 MHz ($\text{CD}_3\text{CN}-d_3$): δ 7,93(d, 1H), 7,76(d, 1H), 7,62(t, 1H), 7,53(t, 1H), 7,15-7,35(m, 1H), 7,05(m, 2H), 5,78(m, 1H), 5,62(m, 1H), 4,3-4,5(m, 4H), 4,0-4,1(m, 2H), 3,51(dd, 1H), 3,33(m, 2H), 3,0(dd, 1H), 2,76(s, 3H), 2,6-2,8(m, 3H), 2,15-2,25(m, 1H), 1,75-1,90(m, 3H).
99		MS m/z 890,3 $\text{Cl}^{35}(\text{M} + 1)$, 892,3 $\text{Cl}^{37}(\text{M} + 1)$. RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 8,05(m, 1H); 7,98(m, 2H); 7,90(m, 1H); 7,82(m, 2H); 7,66(m, 2H); 7,55(m, 2H); 7,39(m, 2H); 7,34(m, 4H); 7,03(m, 2H); 6,87(m, 1H); 5,77(m, 1H); 5,60(m, 1H); 5,17(m, 2H); 5,10(m, 2H); 4,57(m, 1H); 4,50(m, 2H); 4,35(m, 2H); 4,17(m, 1H); 4,04(m, 1H); 3,72(m, 6H); 2,81(m, 2H); 2,72(m, 2H); 2,14(m, 2H); 1,99(m, 1H).
100		MS m/z 830,2 ($M + 1$), 848,2 ($M + \text{H}_2\text{O} + 1$). ^1H RMN 400 MHz ($\text{CD}_3\text{CN}-d_3$, diastereoisômeros): δ 9,03, 8,66(2s, 1H), 7,94(dd, 1H), 7,78(dd, 1H), 7,64(m, 1H), 7,61(m, 1H), 7,2-7,4(m, 1H), 6,9(ddd, 1H), 6,06, 5,71(2d, 1H), 5,7, 5,6(2m, 1H), 4,2-4,4(m, 3H), 4,0-4,1(m, 2H), 3,88, 3,86(2s, 3H), 3,4-3,6(m, 3H), 3,2-3,4(ddd, 1H), 2,9-3,1(dt, 1H), 2,7-2,9(m, 1H), 2,8, 2,7(2s, 3H), 2,6-2,7(m, 1H), 2,1-2,3(m, 1H), 1,9-2,0(m, 1H), 1,7-1,9(m, 2H).

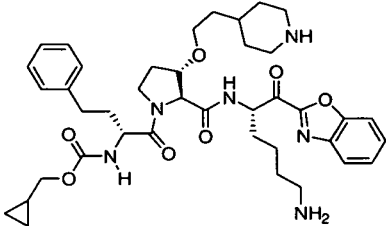
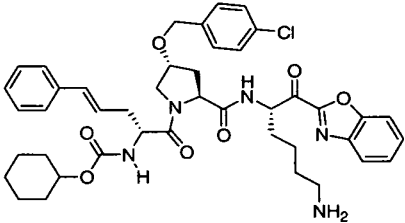
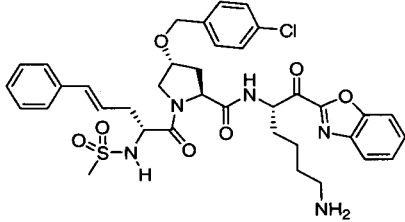
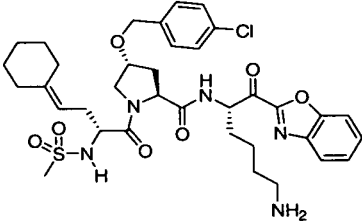
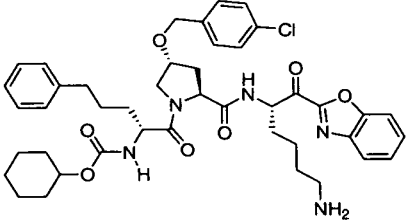
	Estrutura	Dados físicos MS (<i>m/z</i>), Análise elemental, e ¹ H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆)
101		MS <i>m/z</i> 750,3 (<i>M</i> + 1)
102		MS <i>m/z</i> 770,2 (<i>M</i> + 1)
103		MS <i>m/z</i> 808,4 (<i>M</i> + 1)
104		MS <i>m/z</i> 870,4 (<i>M</i> + 1)

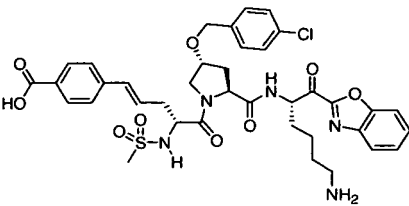
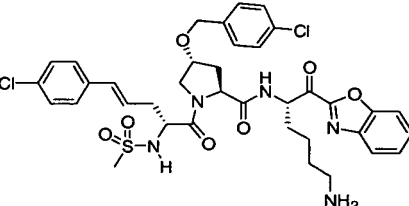
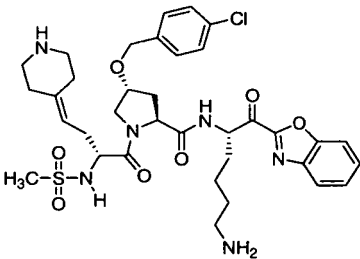
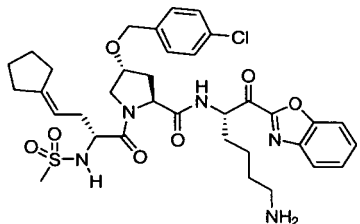
	Estrutura	Dados físicos
		MS (<i>m/z</i>), Análise elemental, e ^1H RMN 400 MHz ($\text{DMSO}-d_6$)
105		MS <i>m/z</i> 862,4 (<i>M</i> + 1) RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 11,20(m, 1H); 8,07(m, 1H); 7,98(m, 2H); 7,80(m, 3H); 7,67(m, 2H); 7,56(m, 2H); 7,44(m, 1H); 7,40(m, 2H); 7,04(m, 2H); 6,86(m, 1H); 5,60(m, 1H); 4,51(m, 1H); 4,41(m, 1H); 4,35(m, 1H); 3,95(m, 1H); 3,66(m, 3H); 3,35(m, 3H); 3,07(m, 4H); 2,84(m, 1H); 2,74(m, 1H); 1,39(m, 2H); 1,17(m, 3H); 0,87(m, 3H).
106		MS <i>m/z</i> 794,3 (<i>M</i> + 1); ^1H RMN (CD_3CN , 600 MHz) δ 8,75 (1H, br s), 8,46 (1H, br s), 7,94 (1H, d, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,78 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,65-7,61 (2H, m), 7,54 (1H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 7,41-7,18 (11H, m), 6,89 (1H, d, <i>J</i> = 7,2 Hz), 5,32-5,30 (1H, m), 5,15 (1H, d, <i>J</i> = 12,6 Hz), 5,10 (1H, d, <i>J</i> = 12,6 Hz), 4,49-4,33 (3H, m), 4,22 (1H, br s), 3,77 (1H, dd, <i>J</i> = 11,4, 4,8 Hz), 3,53 (1H, d, <i>J</i> = 11,4 Hz), 2,97 (1H, br s), 2,81-2,73 (2H, m), 2,69-2,57 (5H, m), 2,29-2,20 (1H, m), 2,13-1,99 (2H, m), 1,95-1,89 (2H, m), 1,82-1,64 (2H, m), 1,63-1,46 (2H, m).
107		MS <i>m/z</i> 820,4 (<i>M</i> + 1)

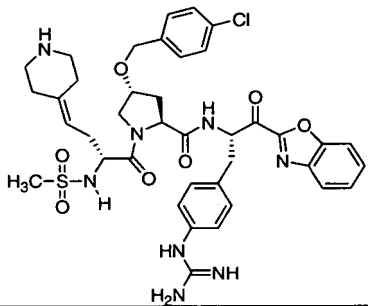
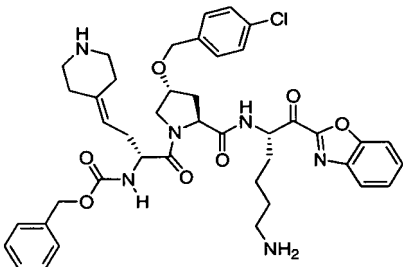
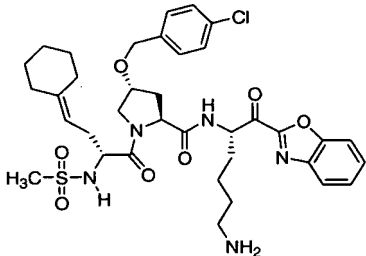
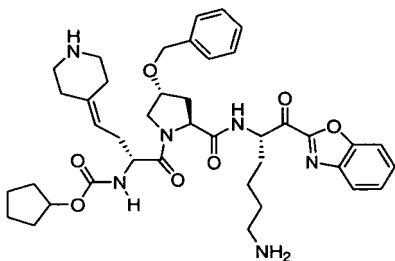
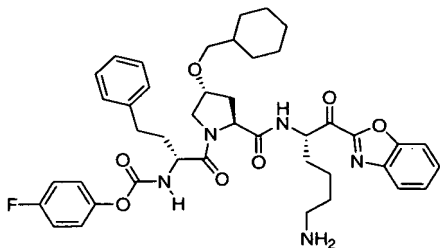
	Estrutura	Dados físicos MS (<i>m/z</i>), Análise elemental, e ^1H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆)
108		MS <i>m/z</i> 794,3 (<i>M</i> + 1)
109		MS <i>m/z</i> 762,5 (<i>M</i> + 1)
110		MS <i>m/z</i> 794,3 (<i>M</i> + 1)
111		MS <i>m/z</i> 814,3 (<i>M</i> + 1)
112		MS <i>m/z</i> 742,2 (<i>M</i> + 1)

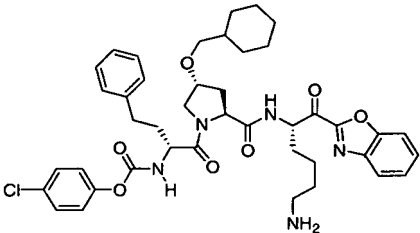
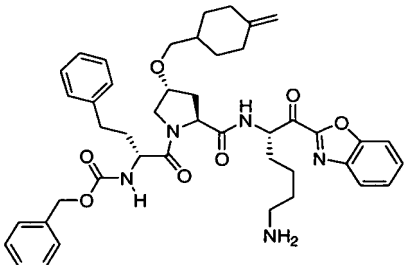
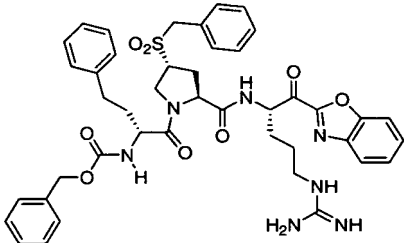
	Estrutura	Dados físicos
		MS (<i>m/z</i>), Análise elemental, e ¹ H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆)
113		MS <i>m/z</i> 742,6 (<i>M</i> + 1)
114		MS <i>m/z</i> 862,4 (<i>M</i> + 1). ¹ H RMN 400 MHz (CD ₃ CN- <i>d</i> ₃ , diastereoisômeros): δ 7,90(t, 1H), 7,74(t, 1H), 7,61(t, 1H), 7,52(t, 1H), 7,1-7,5(m, 14H), 5,3-5,5(m, 1H), 5,0-5,2(m, 2H), 4,1-4,5(m, 5H), 3,4-3,8(m, 4H), 2,8-3,0(m, 2H), 2,6-2,8(m, 2H), 2,1-2,3(m, 1H), 2,0-2,1(m, 1H), 1,7-1,9(m, 2H), 1,5-1,7(m, 2H), 1,3-1,5(m, 1H), 0,9-1,3(m, 5H).
115		MS <i>m/z</i> 674,3 (<i>M</i> + 1)
116		MS <i>m/z</i> 714,3 (<i>M</i> + 1)

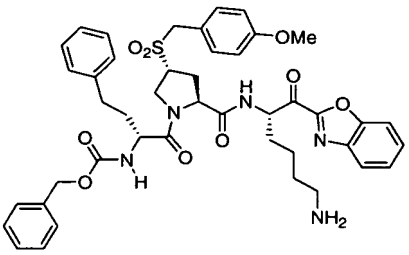
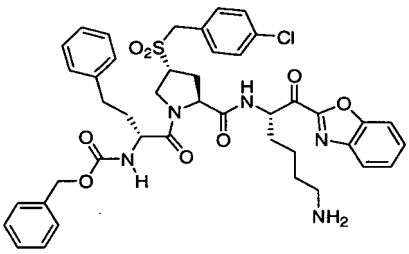
	Estrutura	Dados físicos MS (<i>m/z</i>), Análise elemental, e ¹ H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆)
117		MS <i>m/z</i> 716,4 (<i>M</i> + 1)
118		MS <i>m/z</i> 738,4 (<i>M</i> + 1)
119		MS <i>m/z</i> 770,3 (<i>M</i> + 1)
120		MS <i>m/z</i> 728,4 (<i>M</i> + 1)
121		MS <i>m/z</i> 730,4 (<i>M</i> + 1)

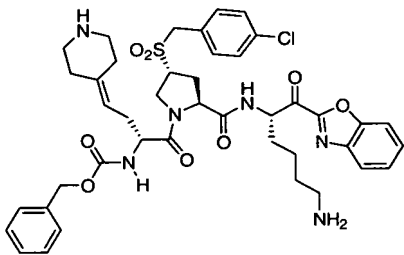
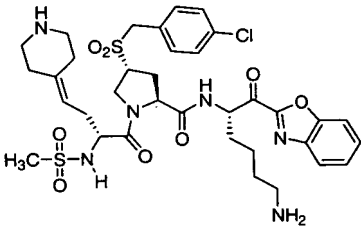
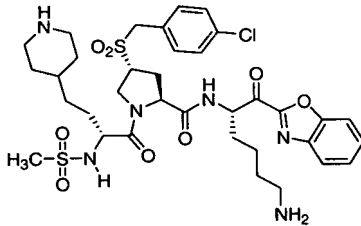
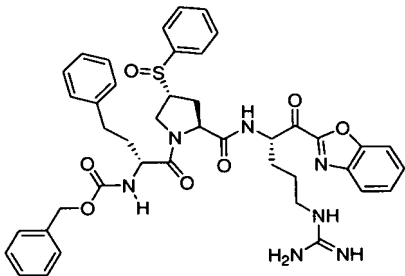
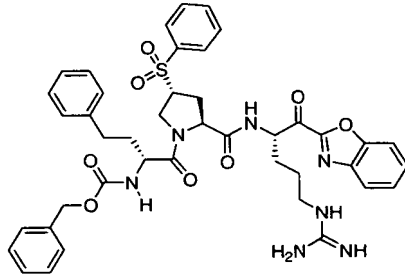
	Estrutura	Dados físicos MS (<i>m/z</i>), Análise elemental, e ^1H RMN 400 MHz ($\text{DMSO}-d_6$)
122		MS <i>m/z</i> 731,4 (<i>M</i> + 1)
123		MS <i>m/z</i> 784,3 (<i>M</i> + 1)
124		MS <i>m/z</i> 736,2 (<i>M</i> + 1)
125		MS <i>m/z</i> 728,2 (<i>M</i> + 1)
126		MS <i>m/z</i> 786,4 (<i>M</i> + 1)

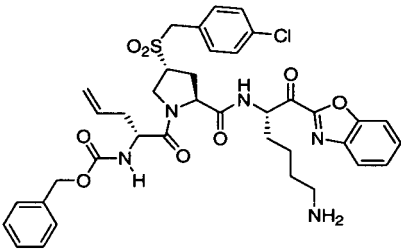
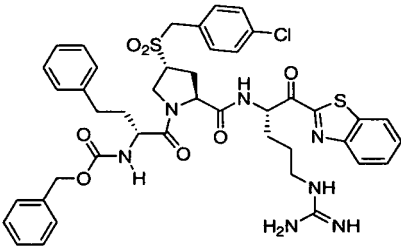
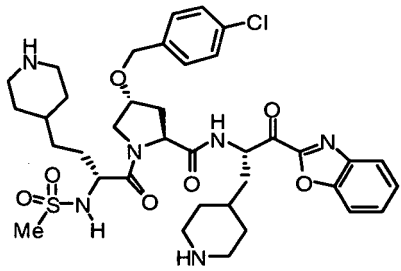
	Estrutura	Dados físicos
		MS (m/z), Análise elemental, e ^1H RMN 400 MHz ($\text{DMSO}-d_6$)
127		MS m/z 780,2 ($M + 1$)
128		MS m/z 770,2 ($M + 1$)
129		MS m/z 729,3 ($M + 1$); ^1H RMN (CD_3CN , 400 MHz) δ 9,58 (1H, br s), 8,31 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,93 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,78 (1H, t, $J = 7,2$ Hz), 7,64 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,55 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,40-7,33 (4H, m), 6,98 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,65-5,55 (1H, m), 5,41-5,30 (1H, m), 4,60 (1H, t, $J = 8,4$ Hz), 4,55-4,39 (2H, m), 3,89 (1H, d, $J = 11,6$ Hz), 3,82 (1H, dd, $J = 11,6, 4,0$ Hz), 3,28-3,16 (1H, m), 3,15-3,00 (2H, m), 2,98 (3H, s), 2,92-2,73 (2H, m), 2,67-2,41 (6H, m), 2,40-2,29 (2H, m), 2,28-2,12 (2H, m), 1,88-1,62 (6H, m).
130		MS m/z 714,4 ($M + 1$)

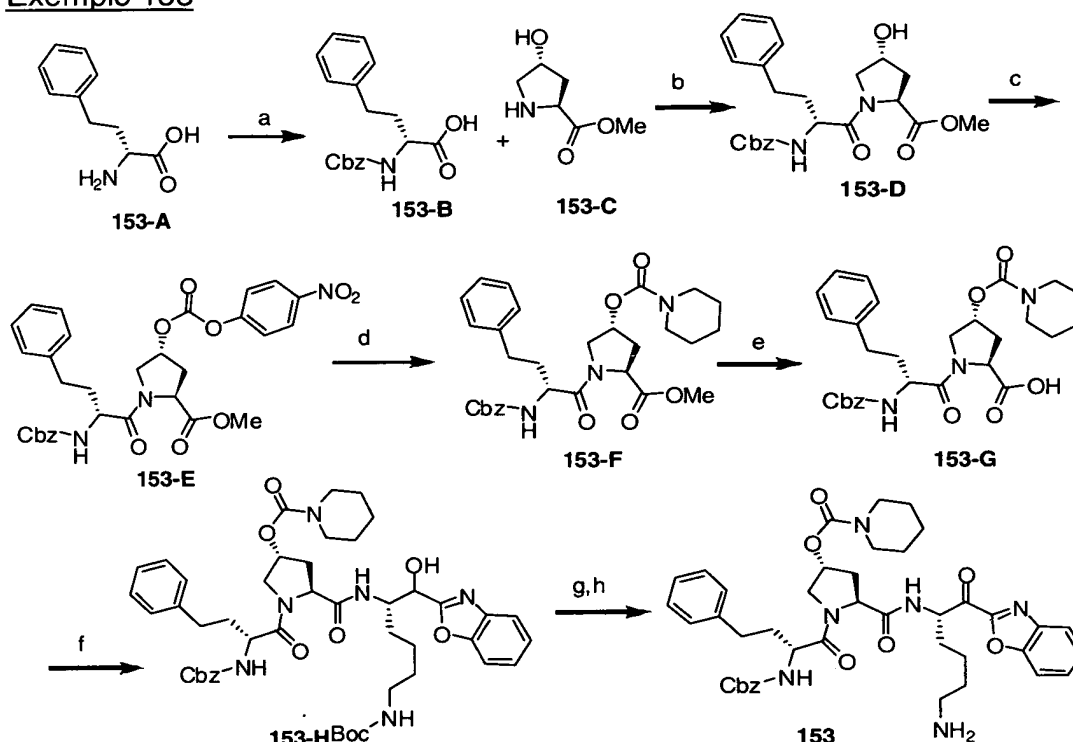
	Estrutura	Dados físicos MS (<i>m/z</i>), Análise elemental, e ¹ H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆)
131		MS <i>m/z</i> 805,4 (M + 1)
132		MS <i>m/z</i> 785,3 (M + 1)
133		MS <i>m/z</i> 728,4 (M + 1)
134		MS <i>m/z</i> 729,4 (M + 1)
135		MS <i>m/z</i> 756,4 (M + 1)

	Estrutura	Dados físicos
		MS (m/z), Análise elemental, e ^1H RMN 400 MHz ($\text{DMSO-}d_6$)
136		MS m/z 756,4 ($M + 1$)
137		MS m/z 764,4 ($M + 1$)
138		MS m/z 822,2 ($M + 1$); ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,86 (1H, dd, $J = 6,8$ Hz), 7,62 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,54 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,45 (1H, t, $J = 7,2$ Hz), 7,36-7,08 (12H, m), 6,84 (3H, br s), 6,11-6,09 (1H, m), 5,55-5,46 (1H, m), 5,16-4,93 (2H, m), 4,66-4,61 (1H, m), 4,21-4,06 (3H, m), 3,76-3,60 (2H, m), 3,25-2,96 (2H, m), 2,82-2,54 (6H, m), 2,52-2,49 (2H, m), 2,07-1,88 (2H, m).

	Estrutura	Dados físicos
		MS (<i>m/z</i>), Análise elemental, e ¹ H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆)
139		MS <i>m/z</i> 824,4 (<i>M</i> + 1); ¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,84 (1H, dd, <i>J</i> = 7,2 Hz), 7,73-7,71 (1H, m), 7,60-7,59 (1H, m), 7,50 (1H, t, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,46-7,41 (1H, m), 7,31-7,05 (12H, m), 6,87-6,73 (2H, m), 5,56-5,53 (1H, m), 5,11-4,98 (1H, m), 5,01-4,98 (1H, m), 4,66-4,53 (1H, m), 4,20-3,97 (2H, m), 3,89-3,80 (1H, m), 3,76-3,50 (6H, m), 2,71-2,56 (2H, m), 2,31-2,12 (2H, m), 2,11-1,73 (4H, m), 1,70-1,31 (6H, m).
140		MS <i>m/z</i> 828,3 (<i>M</i> + 1); Anal. Calculada para C ₄₃ H ₄₉ Cl ₂ N ₅ O ₉ S (1 HCl + 1 H ₂ O): C, 58,50; H, 5,59; N, 7,93; Encontrada: C, 58,08; H, 5,10; N, 7,79; ¹ H RMN (CD ₃ CN, 600 MHz) δ 8,06 (1H, d, <i>J</i> = 7,2 Hz), 7,90 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,74 (3H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,60 (1H, t, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,50 (1H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz), 7,40-7,33 (6H, m), 7,29-7,24 (3H, m), 7,21-7,16 (2H, m), 6,99 (1H, d, <i>J</i> = 7,2 Hz), 5,38-5,34 (1H, m), 5,10-5,08 (3H, m), 4,69-4,67 (2H, m), 4,35-4,29 (4H, m), 4,22 (1H, br s), 4,09-4,06 (1H, t, <i>J</i> = 8,4 Hz), 3,97-3,93 (1H, m), 3,82 (2H, m), 2,91-2,90 (2H, m), 2,76-2,72 (1H, m), 2,64-2,59 (1H, m), 2,56-2,50 (1H, m), 2,30-2,28 (2H, m), 1,79-1,73 (2H, m), 1,61-1,57 (2H, m), 1,53-1,50 (1H, m).

	Estrutura	Dados físicos MS (<i>m/z</i>), Análise elemental, e ¹ H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆)
141		MS <i>m/z</i> 833,3 (M + 1)
142		MS <i>m/z</i> 777,2 (M + 1)
143		MS <i>m/z</i> 779,3 (M + 1)
144		MS <i>m/z</i> 792,3 (M + 1)
145		MS <i>m/z</i> 808,2 (M + 1)

	Estrutura	Dados físicos MS (<i>m/z</i>), Análise elemental, e ^1H RMN 400 MHz ($\text{DMSO}-d_6$)
151		MS <i>m/z</i> 764,3 (<i>M</i> + 1)
152		MS <i>m/z</i> 872,3 (<i>M</i> + 1)
258		MS <i>m/z</i> 767,4 (<i>M</i> + 1)

Exemplo 153

No Exemplo 153, os reagentes e as condições são: (a) Cbz-OSu, Et₃N, THF, água; (b) Cbz-D-homoPhe-OH, HATU, DIEA, DCM ; (c) cloroformiato de p-nitrofenil, piridina, DCM ; (d) piperidina, DCM ; (e) LiOH·H₂O, dioxano/água (50:50 vol); (f) Composto de referência 1-E, HATU, DIEA, DCM ; (g) Periodinano de Dess-Martin, DCM ; (h) TFA, DCM.

153-B: D-Homofenilalanina (3,22 g, 18,0 mmols) e N-(Benziloxicarbonilóxi)-succinimida (Cbz-OSu) (4,49 g, 18,0 mmols) são adicionadas a um balão de fundo redondo contendo THF (60 mL) e água (20 mL). A mistura é agitada à temperatura ambiente e Et₃N (10,1 mL, 72,0 mmols) é adicionado, e a reação é agitada por uma noite à temperatura ambiente. A solução límpida é diluída com EtOAc (200 mL); lavada com HCl 1N (3 × 100 mL) e salmoura (1 × 100 mL); e seca com MgSO₄. O solvente é evaporado a vácuo para dar o produto desejado como um sólido brando que é usado sem purificação posterior.

153-D: H-Hyp-OMe·HCl (3,19 g, 17,55 mmols) é adicionado a uma solução em agitação de Cbz-D-homofenilalanina (5 g, 15,95 mmols), HATU (7,28 g, 19,14 mmols), e DIEA (6,112 mL, 35,1 mmols) em DCM (100

mL). Depois de 3 horas de agitação, a mistura é lavada três vezes com NaHSO₄ 1M aquoso, NaHCO₃ aquoso saturado e salmoura respectivamente. A fase orgânica é seca (MgSO₄), concentrada a vácuo, e o resíduo é purificado por cromatografia sobre sílica gel com um gradiente de Etil Acetato/Hexanos (0 a 100%) para dar 1-C como um sólido castanho. MS m/z 441,2 (M + 1), ¹H RMN (Acetona-d₆, 400 MHz) δ 7,43-7,17 (10H, m), 6,75 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,24-5,11 (2H, m), 4,60-4,46 (1H, m), 3,81-3,55 (5H, m), 2,81-2,64 (2H, m), 2,32-2,25 (1H, m), 2,14-1,98 (3H, m).

153-E: Cloroformiato de 4-nitrofenil (1,514 g, 7,51 mmols) é adicionado a uma solução de 2-C (3 g, 6,83 mmols) e piridina (663 µl, 8,19 mmols) em DCM (100 mL). A mistura reacional é agitada por uma noite. A mistura é lavada com três porções de NaHSO₄ 1M e duas porções de salmoura, seca (MgSO₄) e concentrada a vácuo para dar o composto 1-D como um óleo amarelo. MS m/z 606,2 (M + 1), ¹H RMN (Acetona-d₆, 400 MHz) δ 8,34 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,55 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,45-7,16 (10H, m), 6,63 (1H, d, J = 9,2 Hz), 5,51-5,48 (1H, m), 5,27-5,05 (2H, m), 4,56-4,50 (2H, m), 4,15-3,84 (2H, m), 3,66 (3H, s), 2,80-2,55 (3H, m), 2,37-2,26 (1H, m), 2,07-1,91 (2H, m).

153-F: Piperidina (320 mg, 3,76 mmols) é adicionada a uma solução de 1-D (1,9 g, 3,14 mmols) em DCM (100 mL), e a mistura em solução é agitada à temperatura ambiente por 3 horas. A mistura é então lavada com três porções de NaHSO₄ aquoso 1M, três porções de NaHCO₃ aquoso saturado e duas porções de salmoura. A camada orgânica é seca (MgSO₄), e concentrada a vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia sobre sílica gel (AcOEt/Hexano, 0 a 100:%) para dar o composto 1-E como um sólido castanho: MS m/z 552,3

(M + 1); ¹H RMN (Acetona-d₆, 400 MHz) δ 7,42-7,17 (10H, m), 6,58 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,27-5,04 (3H, m), 4,57-4,45 (1H, m), 3,97-3,62 (5H, m), 3,35-3,34 (4H, m), 2,82-2,60 (2H, m), 2,49-2,36 (1H, m), 2,21-2,21 (1H, m), 2,03-1,88 (6H, m).

153-G: Hidróxido de lítio (hidrato) (37 mg, 0,88 mmol) é adicionado a 1-E (400 mg, 0,72 mmol) em solução de THF:H₂O 50:50 (20mL) e

agitado por uma noite. A mistura reacional é concentrada a vácuo. O resíduo é diluído com etil acetato; lavado com três porções de NaHSO₄ aquoso 1 M e duas porções de salmoura; seco (MgSO₄) e concentrado a vácuo para dar 1-F como um sólido branco. MS m/z 538,3 (M + 1); ¹H RMN (Acetona-d₆, 400 MHz) δ,7,45-7,13 (10H, m), 6,82 (1H, d, J = 8,4 Hz), 5,31-5,07 (3H, m), 4,64-4,55 (1H, m), 4,45-3,96 (1H, m), 3,88-3,75 (1H, m), 3,36-3,30 (4H, m), 2,79-2,65 (2H, m), 2,65-2,16 (2H, m), 2,00-1,99 (2H, m), 1,60 (6H, m).

153-G: O composto 1-F (100mg, 0,18 mmol) é adicionado a uma solução em agitação do composto de referência 1 (Esquema 1) (65 mg, 0,18 mmol). HATU (82 mg, 0,21 mmol) e DIEA (70 µl, 0,40 mmol) em DCM (5 mL). Depois de 3 horas de agitação, a mistura é lavada três vezes com NaHSO₄ aquoso 1M, NaHCO₃ aquoso saturado e salmoura respectivamente. A fase orgânica é seca (MgSO₄), concentrada a vácuo e o resíduo é purificado por cromatografia sobre sílica gel com um gradiente de etil acetato para Hexano 0 a 100% para 2-G como um óleo amarelo. MS m/z 869,4 (M + 1); ¹H RMN (Acetona-d₆, 400 MHz) δ 7,71-7,62 (2H, m), 7,42-7,15 (12H, m), 5,22-5,00 (4H, m), 4,56-4,38 (2H, m), 3,86-3,60 (2H, m), 3,33-3,30 (4H, m), 3,06-3,00 (2H, m), 2,87-2,64 (2H, m), 2,39-2,10 (2H, m), 2,04-1,92 (2H, m), 1,79-1,50 (2H, m), 1,50-1,37 (19H, m).

153: Periodinano de Dess-Martin (70 mg, 0,16 mmol) é adicionado a uma solução agitada de 1-H (120 mg, 0,14 mmol) e DCM (5 mL). A mistura reacional é agitada por uma hora e tratada com 20 mL de uma solução de resfriamento brusco (25g de Na₂S₂O₃ em 100 mL de NaHCO₃ aquoso saturado). A camada orgânica resultante é lavada duas vezes com salmoura, seca (MgSO₄), e adicionada a 20 mL de uma solução de TFA (10 mL) em DCM (10 mL). A mistura reacional é agitada por mais uma hora, concentrada a vácuo, e o resíduo é purificado por HPLC de fase reversa (gradiente de acetonitrila com 0,05% TFA e água: 10 a 90%). Depois de liofilização, o composto 153 é obtido como um sólido branco. MS m/z 767,7 (M + 1), ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,98 (1H, d, J = 6 Hz), 8,54 (1H, d, J = 6 Hz), 8,00 (1H, d, J = 8 Hz), 7,91 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,72-7,54 (2H, m), 7,41-7,11 (10H, m), 5,32-5,24 (1H, m), 5,13-4,98 (3H, m), 4,45 (1H, t, J = 8

Hz), 4,23 (1H, dd, J = 8 Hz, 14,4 Hz), 3,99-3,47 (2H, m), 3,33-3,16 (4H, m), 2,87-2,67 (2H, m), 2,58-2,47 (2H, m), 2,37-2,06 (2H, m), 2,01-1,90 (2H, m), 1,85-1,21 (12H, m). Anal ($C_{43}H_{47}N_5O_7 \cdot 1TFA \cdot 3H_2O$).

Exemplos 154-240

5 Os Exemplos 154-240 são obtidos repetindo-se os procedimentos descritos no Exemplo 153, usando usando compostos de referência e reagentes apropriados que seriam evidentes para os especialistas na técnica, por exemplo:

Exemplo 154, usando o composto de referência 3;

10 Exemplos 155-157, usando o composto de referência 4 e trans-3-hidróxi-L-prolina;

Exemplo 158, usando o composto de referência 1 e trans-3-hidróxi-L-prolina;

Exemplo 159, usando Cbz-OSu e D-4-metoxifenilglicina;

15 Exemplo 160, usando Cbz-OSu e D-ciclohexilalanina;

Exemplo 161, usando ácido D-piroglutâmico;

Exemplo 162, usando Cbz-D-Ala-OH;

Exemplo 163, usando Cbz-L-Lys(Boc)-OH;

Exemplo 164, usando Cbz-L-His(Boc)-OH;

20 Exemplo 165, usando Cbz-OSu e D-4-benziloxifenilglicina;

Exemplo 166, usando Cbz-OSu e D-3-trifluormetilfenilalanina;

Exemplo 167, usando Cbz-OSu e D-4-trifluormetilfenilalanina;

Exemplo 168, usando N-(iso-butyloxycarbonilóxi)-succinimida e D-homofenilalanina;

25 Exemplo 169, usando N-(etiloxycarbonilóxi)-succinimida e D-homofenilalanina;

Exemplo 170, usando o composto de referência 12;

Exemplo 171, usando o composto de referência 13;

Exemplo 172, usando o composto de referência 8;

30 Exemplo 173, usando N-(ciclohexiloxycarbonilóxi)-succinimida e D-3-clorofenilalanina;

Exemplo 174, usando o composto de referência 5;

Exemplo 175, usando o composto de referência 5 e o composto de referência 14;

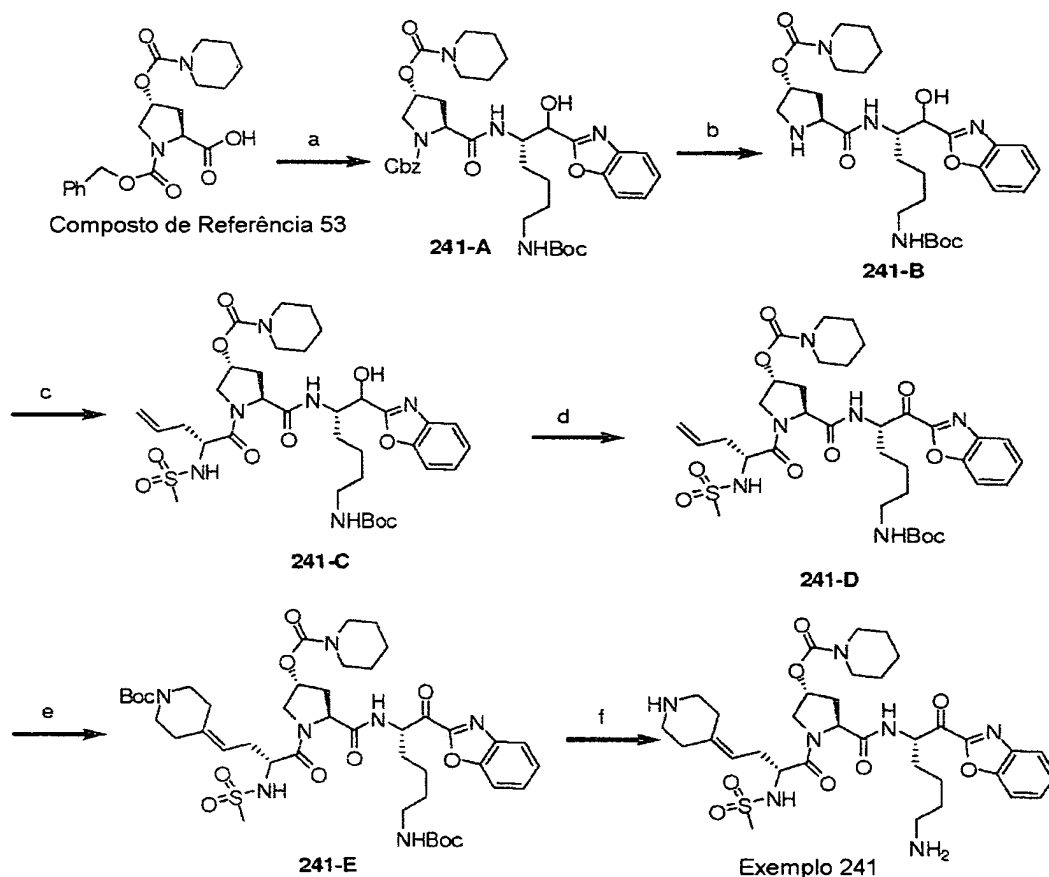
Exemplo 176, usando N-p-tosilglicina e o composto de referência 5;

- 5 Exemplo 177, usando N-Boc-4-hidroxipiperidina;
Exemplo 178, usando N-,N-dietilamina;
Exemplo 179, usando ($\pm$)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-pirrolidina;
Exemplo 180, usando 1-Boc-piperazina;
Exemplo 181, usando morfolina;
- 10 Exemplo 182, usando pirrolidina;
Exemplo 183, usando N-,N-metilamina;
Exemplo 184, usando 1-acetil-piperazina;
Exemplo 185, usando Cbz-D-Phe-OH;
Exemplo 186, usando N-benzilmetilamina;
- 15 Exemplo 187, usando N-metilfurfurilamina;
Exemplo 188, usando 4-fenilpiperidina;
Exemplo 189, usando 1-metanossulfonil-piperazina;
Exemplo 190, usando 1-(2-furoil)piperazina;
Exemplo 191, usando 1-(2-tetrahidrofuroil)piperazina;
- 20 Exemplo 192 é preparado, usando 1-(benzoil)piperazina;
Exemplo 193, usando 4-(ter-butoxicarbonilamino)-piperidina;
Exemplo 194, usando 1-fenil sulfonil piperazina;
Exemplo 195, usando 4-(aminometil)-1-N-Boc-piperidina;
Exemplo 196, usando 4-N-Boc-4-N-metil-aminopiperidina;
- 25 Exemplo 197, usando 4-(2-aminoetil)-1-Boc-piperidina;
Exemplo 198, usando o composto de referência 14;
Exemplo 199, usando cloridrato de 4-metilsulfonilbenzilamina;
Exemplo 200, usando D-4-fenilfenilalanina;
Exemplo 201, usando D-3-metilfenilalanina;
- 30 Exemplo 202, usando D-3-clorofenilalanina;
Exemplo 203, usando D-2-metilfenilalanina;
Exemplo 204, usando D-2-clorofenilalanina;

- Exemplo 205, usando 4-(trifluormetóxi)-DL-fenilglicina;
 Exemplo 206, usando 4-fenil-DL-fenilglicina;
 Exemplo 207, usando o composto de referência 15;
 Exemplo 208, usando 4,4-difluoropiperidina;
 5 Exemplo 209, usando 2-thiophenemetilamina;
 Exemplo 210, usando 1-(4-fluor-benzenesulfonil)-piperazina;
 Exemplo 211, usando D-2-tienilalanina;
 Exemplo 212, usando N-(ciclopropilmetiloxicarbonilóxi)-succinimida e D-homofenilalanina;
 10 Exemplo 213, usando o composto de referência 53;
 Exemplo 214, usando N-4-piperidinil-benzenossulfonamida;
 Exemplo 215, usando D-2-fluorfenilalanina;
 Exemplo 216, usando D-3-fluorfenilalanina;
 Exemplo 217, usando D-4-fluorfenilalanina;
 15 Exemplo 218, usando D-2-trifluormetilfenilalanina;
 Exemplo 219, usando 4-(trifluormetil)-DL-fenilglicina;
 Exemplo 220, usando N-(ciclopentiloxicarbonilóxi)-succinimida e D-homofenilalanina;
 Exemplo 222, usando o composto de referência 2;
 20 Exemplo 223, usando o composto de referência 18;
 Exemplo 224, usando o composto de referência 3;
 Exemplo 225, usando N-(ciclohexiloxicarbonilóxi)-succinimida e D-homofenilalanina;
 Exemplo 226, usando N-p-tosilglicina;
 25 Exemplo 227, usando N-(ciclopentiloxicarbonilóxi)-succinimida e D-homofenilalanina;
 Exemplo 228, usando o composto de referência 19;
 Exemplo 229, usando Cbz-OSu e D-homociclohexilalanina (D-homoCha-OH);
 30 Exemplo 230, usando o composto de referência 20;
 Exemplo 231, usando o composto de referência 7;
 Exemplo 232, usando o composto de referência 11;

- Exemplo 233, usando o composto de referência 9;
 Exemplo 234, usando o composto de referência 8;
 Exemplo 235, usando o composto de referência 2;
 Exemplo 236, usando o composto de referência 5;
 5 Exemplo 237, usando o composto de referência 6;
 Exemplo 238, usando o composto de referência 10;
 Exemplo 239, usando N-(ciclohexiloxicarbonilóxi)-succinimida e
 D-alilglicina;
 e Exemplo 240, usando o composto de referência 21.

10 Exemplo 241



No Exemplo 241, os reagentes e as condições são: (a) HATU, DIEA, DCM ; (b) H₂ (2,81 kg/cm² (40 psi)), i-PrOH:H₂O (3:1) (c) HATU, DIEA, DCM; (d) Periodinano de Dess-Martin, DCM; (e) Catalisador de metátese de Hoveyda-Grubbs, 4-Metileno-N-Boc-piperidina, DCM, 40°C (f) TFA, DCM.

de referência 1, seguindo métodos análogos àqueles usados na Etapa f do Exemplo 153. O intermediário 241-B é obtido seguindo-se condições de hidrogenólise análogas à Etapa D na síntese do composto de referência 1. Diclorometano (10 mL, 0,1 M) é adicionado ao intermediário 241-B (600 mg, 1,049 mmol, 1,0 eq.), composto de referência 21 (203 mg, 1,049 mmol, 1,0 eq.) e HATU (478 mg, 1,258 mmol, 1,2 eq.). DIEA (550 μ L, 3,147 mmols, 3,0 eq.) é adicionada por meio de uma seringa, e a reação é agitada à temperatura ambiente até seu término, segundo determinado por LC/MS. A solução é diluída com etil acetato (100 ml) e extraída com HCl 1 M (3 x 30 mL), NaHCO₃ saturado (1 x 30 mL) e NaCl saturado (1 x 30 mL). A camada orgânica é seca em MgSO₄, filtrada e evaporada até a secura para dar o intermediário 241-C como um óleo incolor. MS m/z 749,4 (M + 1).

241-D: Diclorometano (5 mL, 0,07 M) é adicionado ao composto 89-C (273 mg, 0,365 mmol, 1,0 eq.) e Periodinano de Dess-Martin (309 mg, 0,73 mmol, 2,0 eq.) à temperatura ambiente em uma atmosfera de nitrogênio. A reação é monitorada até seu término por LC/MS, diluída com etil acetato (50 ml), e extraída com tiosulfato de sódio saturado (3 x 20 mL), NaHCO₃ saturado (1 x 30 mL) e NaCl saturado (1 x 30 mL). A camada orgânica é seca em MgSO₄, filtrada e evaporada até a secura. Purificação em sílica gel automatizada (0-100% etil acetato em hexanos) deu 89-D como um óleo incolor. MS m/z 747,4 (M + 1).

241-E: Diclorometano anidro (2 mL, 0,03 M) é adicionado por meio de uma seringa ao composto 89-D (40 mg, 0,054 mmol, 1,0 eq.), catalisador de metátese de Hoveyda-Grubbs 2^a geração (dicloreto de 1,3-Bis-(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno) dicloro (o-isopropoxifenilmetileno) rutênio II) (10 mg, 0,016 mmol, 30% em mol) em uma atmosfera de nitrogênio. N-Boc-4-metilenopiperidina (53 μ L, 0,268 mmol, 5,0 eq.) é adicionada por meio de uma seringa, e a reação é equipada ("fitted") com um condensador de refluxo, e aquecida até 40°C por 12 horas. Depois de a reação ser considerada completa por LC/MS, a mistura reacional é diretamente purificada por purificação em sílica gel automatizada (0-100% etil acetato em hexanos) para dar o 241-E como um óleo verde escuro. MS m/z 816,4 (M-Boc + 1).

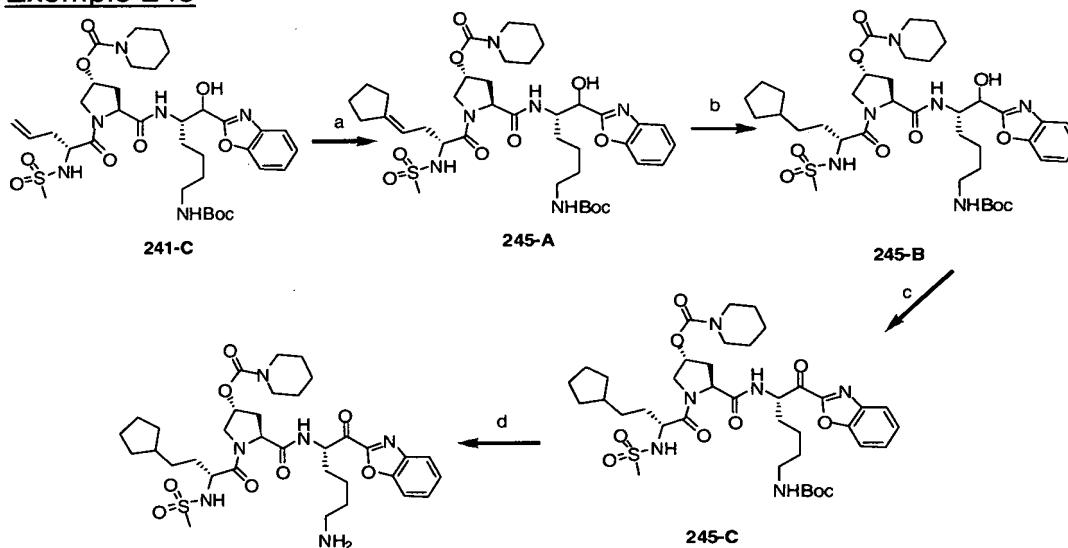
241: Três ml de uma mistura 25:75 de ácido trifluoracético e diclorometano é adicionada ao composto 241-E (18 mg, 0,02 mmol) e agitada à temperatura ambiente até ser considerada completa por LC/MS. A mistura reacional é concentrada a vácuo e o resíduo é purificado por HPLC de fase reversa (gradiente de Acetonitrila com 0,05% TFA e água : 10 a 90%). Depois de liofilização, o Exemplo 89 é obtido como um sólido branco. MS m/z 716,3.

Exemplos 242-243

Os Exemplos 242 e 243 são preparados, seguindo métodos análogos àqueles descritos por exemplo 241, usando os compostos de referência 55 e 56, respectivamente.

O Exemplo 244 é preparado, seguindo métodos análogos àqueles descritos no Exemplo 241, usando metilenociclopentano na etapa e.

Exemplo 245



No Exemplo 245, os reagentes e as condições são: (a) Catalisador de metátese de Hoveyda-Grubbs, Metilenociclopentano, DCM, 40°C (b) H₂ (2,81 kg/cm² (40 psi)), i-PrOH:H₂O (3:1); (c) Periodinano de Dess-Martin, DCM; (d) TFA, DCM.

245-A: Diclorometano anidro (2 mL, 0,03 M) é adicionado por meio de uma seringa ao composto 89-C (80 mg, 0,107 mmol, 1,0 eq.), catalisador de metátese de Hoveyda-Grubbs 2^a geração (dicloreto de 1,3-Bis-(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno) dicloro (o-isopropoxifenilmetileno)

rutênio II) (14 mg, 0,021 mmol, 20% em mol) em uma atmosfera de nitrogênio. Metilenociclopentano (57 μ L, 0,543 mmol, 5,0 eq.) é adicionado por meio de uma seringa, e a reação é equipada ("fitted") com um condensador de refluxo e aquecida até 40°C por 12 horas. Depois de a reação ser considerada completa por LC/MS, a mistura reacional é diretamente purificada por purificação em sílica gel automatizada (0-100% etil acetato em hexanos) para dar 245-A como um óleo verde escuro. MS m/z 803,4 (M + 1).

245-B: *ter*-Butanol (30 mL) e água (10 mL) são adicionados ao composto 93-A (69 mg, 0,086 mmol, 1,0 eq.) e Pd/C (10 mg) em um agitador Parr. O agitador Parr é pressurizado até 2,81 kg/cm² (40 psi) e agitado por 12 horas. Depois de a reação ser considerada completa por LC/MS, a mistura reacional é filtrada através de Celite, e os solventes são evaporados para dar 245-B como um óleo verde claro que é usado na reação seguinte sem purificação posterior. MS m/z 805,4 (M + 1).

245-C: Diclorometano (5 mL, 0,02 M) é adicionado ao composto 93-B (69 mg, 0,086 mmol, 1,0 eq.) e Periodinano de Dess-Martin (70 mg, 0,17 mmol, 2,0 eq.) à temperatura ambiente em uma atmosfera de nitrogênio. A reação é monitorada até seu término por LC/MS, diluída com etil acetato (50 ml), e extraída com tiosulfato de sódio saturado (3 $\times$ 20 mL), NaHCO₃ saturado (1 $\times$ 30 mL) e NaCl saturado (1 $\times$ 30 mL). A camada orgânica é seca em MgSO₄, filtrada e evaporada até a secura. Purificação em sílica gel automatizada (0-100% etil acetato em hexanos) deu 245-C como um óleo incolor. MS m/z 703,4 (M-Boc + 1).

245: Três ml de uma mistura 25:75 de ácido trifluoracético e diclorometano são adicionados ao composto 93-C (15 mg, 0,019 mmol) e agitados à temperatura ambiente até ser considerado completo por LC/MS. A mistura reacional é concentrada a vácuo, e o resíduo é purificado por HPLC de fase reversa (gradiente de Acetonitrila com 0,05% TFA e água : 10 a 90%). Depois de liofilização, o Exemplo 245 é obtido como um sólido branco. MS m/z 703,3.

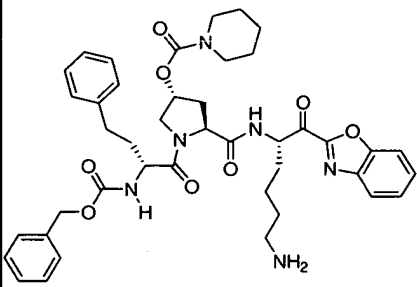
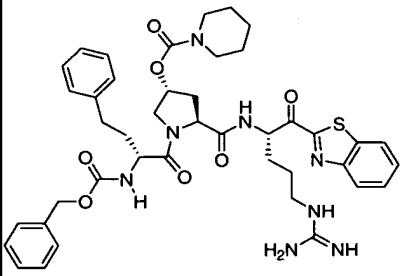
Exemplo 246

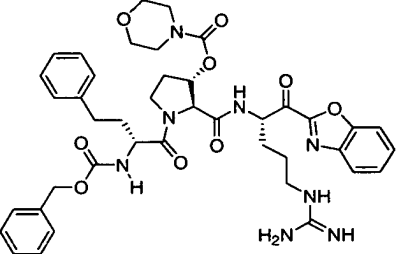
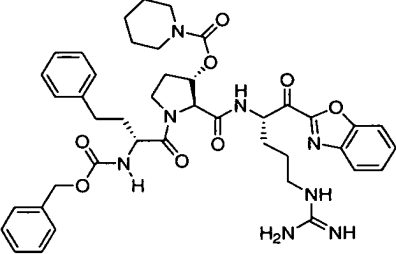
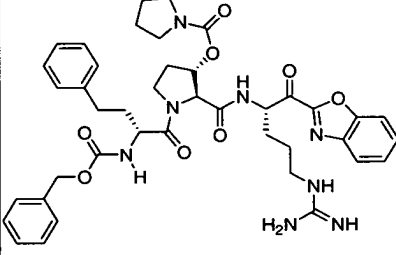
O Exemplo 246 é preparado a partir de Exemplo 245-A, seguin-

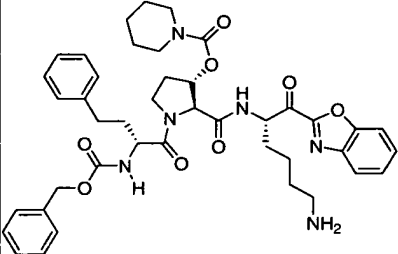
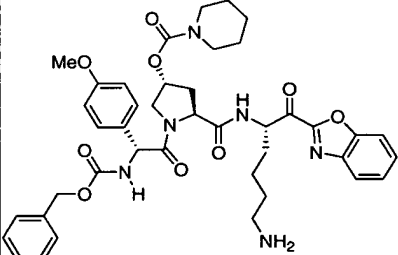
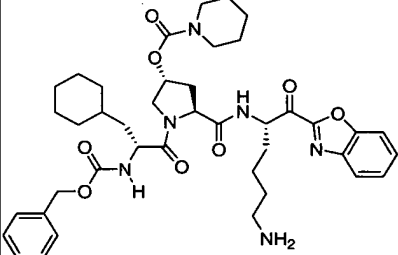
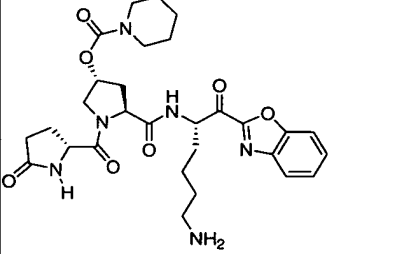
do métodos análogos àqueles descritos para a preparação do Exemplo 153.

A Tabela 2 mostra compostos de fórmula (2), descritos nos Exemplos 153-246.

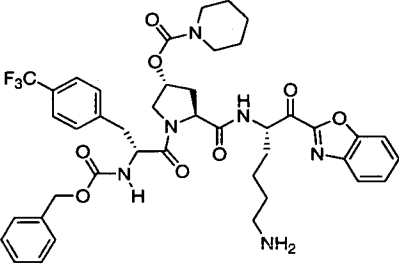
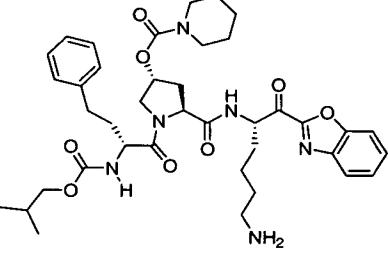
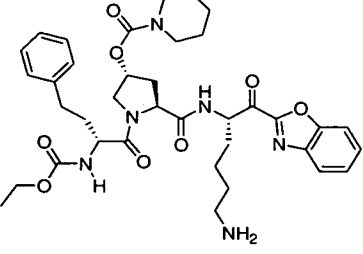
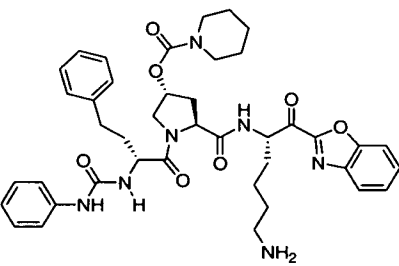
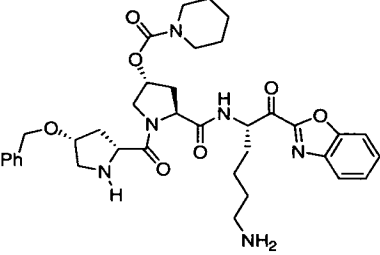
Tabela 2

	Estrutura	Dados físicos
		¹ H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) e/ou MS (<i>m/z</i>)
153		¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 8,98 (1H, d, <i>J</i> = 6 Hz), 8,54 (1H, d, <i>J</i> = 6 Hz), 8,00 (1H, d, <i>J</i> = 8 Hz), 7,91 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,72-7,54 (2H, m), 7,41-7,11 (10H, m), 5,32-5,24 (1H, m), 5,13-4,98 (3H, m), 4,45 (1H, t, <i>J</i> = 8 Hz), 4,23 (1H, dd, <i>J</i> = 8 Hz, 14,4 Hz), 3,99-3,47 (2H, m), 3,33-3,16 (4H, m), 2,87-2,67 (2H, m), 2,58-2,47 (2H, m), 2,37-2,06 (2H, m), 2,01-1,90 (2H, m), 1,85-1,21 (12H, m). Anal (C ₄₃ H ₄₇ N ₅ O ₇ •1TFA•3H ₂ O); MS <i>m/z</i> 767,4 (<i>M</i> + 1).
154		MS <i>m/z</i> 811,7 (<i>M</i> + 1); Anal. Calculada para C ₄₄ H ₅₁ F ₃ N ₈ O ₉ S (1 sal de TFA): C, 57,13; H, 5,56; N, 12,11; Encontrada: C, 57,11; H, 5,38; N, 11,32; ¹ H RMN (CD ₃ CN, 400 MHz) δ 8,21 (1H, dd, <i>J</i> = 5,6, 2,4 Hz), 8,10 (1H, dd, <i>J</i> = 5,2, 1,6 Hz), 7,82 (1H, d, <i>J</i> = 5,2 Hz), 7,67-7,60 (2H, m), 7,37-7,34 (3H, m), 7,31-7,26 (2H, m), 7,20-7,16 (2H, m), 6,85 (2H, br s), 6,50 (1H, d, <i>J</i> = 4,8 Hz), 5,63-5,51 (1H, m), 5,33 (1H, dd, <i>J</i> = 10,8, 3,2 Hz), 5,16-5,00 (3H, m), 4,57-4,51 (1H, m), 4,30-4,26 (1H, m), 3,89-3,70 (3H, m), 3,59-3,49 (1H, m), 3,30-3,12 (2H, m), 2,77-2,72 (1H, m), 2,65-2,59 (1H, m), 2,26-2,18 (2H, m), 1,92-1,67 (6H, m), 1,54-1,29 (6H, m).

	Estrutura	Dados físicos
		^1H RMN 400 MHz (DMSO- d_6) e/ou MS (m/z)
155		MS m/z 797,2 ($M + 1$)
156		MS m/z 795,3 ($M + 1$); ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,86-7,77 (1H, m), 7,59-7,52 (1H, m), 7,51-7,43 (1H, m), 7,42-7,35 (1H, m), 7,32-7,01 (10H, m), 5,62-5,47 (1H, m), 5,36-5,19 (1H, m), 5,10-4,90 (3H, m), 4,70-4,48 (1H, m), 4,35-4,21 (1H, m), 3,95-3,76 (1H, m), 3,45-3,16 (5H, m), 3,15-3,03 (1H, m), 2,72-2,51 (3H, m), 2,10-2,00 (3H, m), 1,95-1,82 (2H, m), 1,76-1,55 (2H, m), 1,53-1,28 (6H, m).
157		MS m/z 781,3 ($M + 1$); ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,86-7,77 (1H, m), 7,59-7,52 (1H, m), 7,51-7,43 (1H, m), 7,42-7,35 (1H, m), 7,32-7,01 (10H, m), 5,62-5,47 (1H, m), 5,36-5,19 (1H, m), 5,10-4,90 (3H, m), 4,70-4,48 (1H, m), 4,35-4,21 (1H, m), 3,95-3,76 (1H, m), 3,45-3,16 (5H, m), 3,15-3,03 (1H, m), 2,72-2,51 (3H, m), 2,10-2,00 (3H, m), 1,95-1,82 (2H, m), 1,76-1,55 (2H, m), 1,53-1,28 (4H, m).

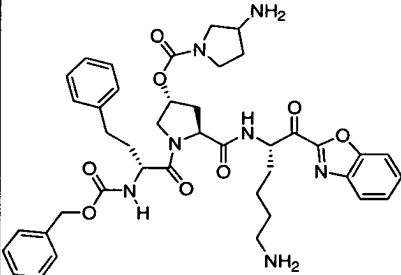
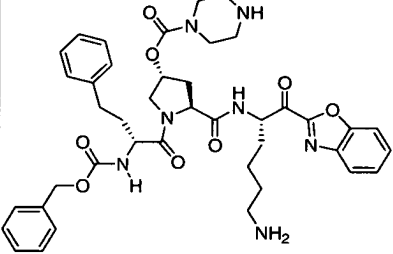
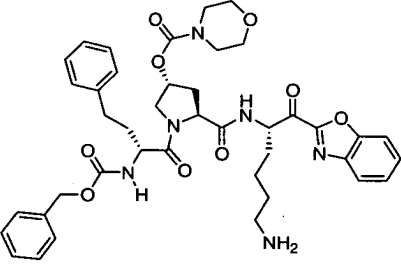
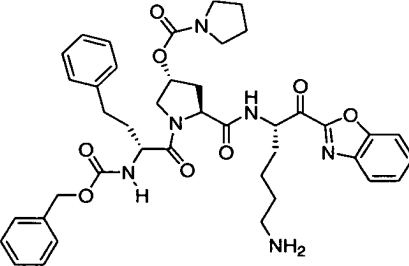
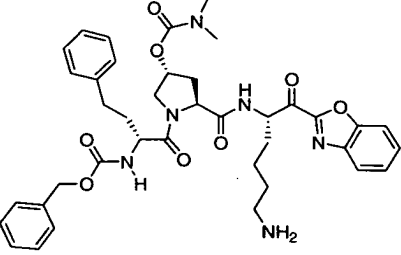
	Estrutura	Dados físicos
		^1H RMN 400 MHz (DMSO- d_6) e/ou MS (m/z)
158		MS m/z 767,4 ($M + 1$) ^1H RMN (CD_3CN , 400 MHz) δ 7,17 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,92 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,83 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 6,74 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 6,69 (10H, m), 6,18-6,10 (1H, m), 4,96-4,85 (1H, m), 4,50-4,21 (3H, m), 3,86-3,69 (1H, m), 3,34-3,16 (1H, m), 2,85-2,49 (5H, m), 2,35-2,02 (8H, m), 1,67-1,51 (1H, m), 1,50-1,40 (1H, m), 1,39-1,13 (2H, m), 1,11-0,90 (2H, m), 0,88-0,68 (6H, m).
159		MS m/z 769,3 ($M + 1$)
160		MS m/z 759,4 ($M + 1$)
161		MS m/z 759,4 ($M + 1$)

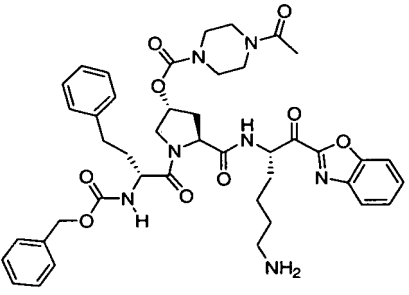
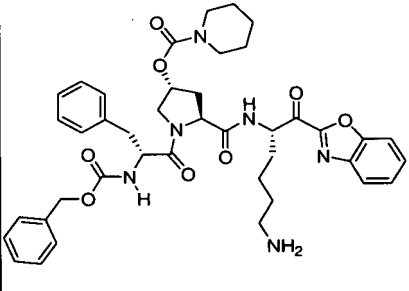
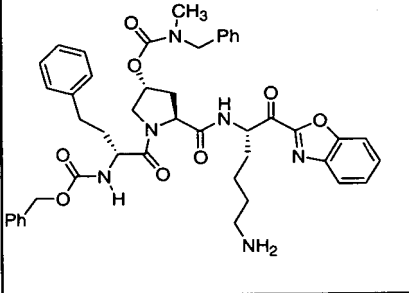
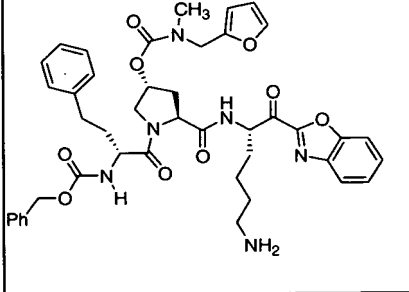
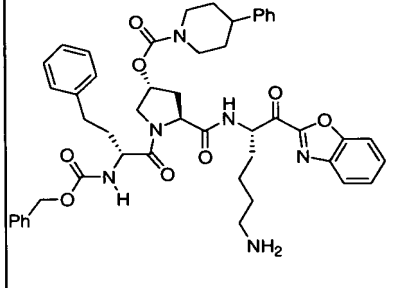
	Estrutura	Dados físicos ¹ H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) e/ou MS (<i>m/z</i>)
162		MS <i>m/z</i> 677,4 (M + 1)
163		MS <i>m/z</i> 734,4 (M + 1)
164		MS <i>m/z</i> 743,3 (M + 1)
165		MS <i>m/z</i> 845,4 (M + 1)
166		MS <i>m/z</i> 821,4 (M + 1)

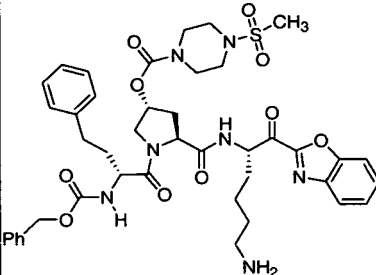
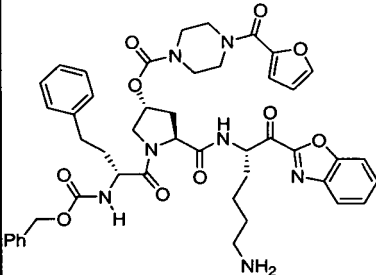
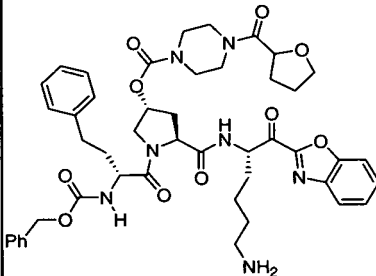
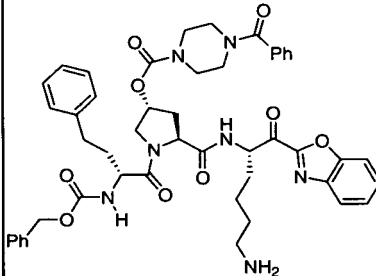
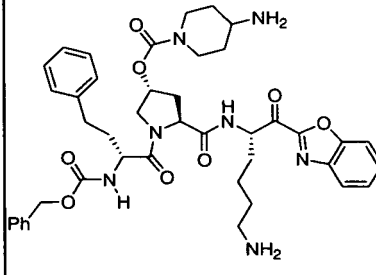
	Estrutura	Dados físicos ¹ H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) e/ou MS (<i>m/z</i>)
167		MS <i>m/z</i> 821,3 (M + 1)
168		MS <i>m/z</i> 733,4 (M + 1). RMN ((CD ₃) ₂ CO) δ 7,82 (m, 1H); 7,67 (m, 1H); 7,52 (m, 1H); 7,42 (m, 1H); 7,14 (m, 5H); 6,87 (m, 1H); 5,10 (m, 1H); 4,54 (m, 1H); 4,24 (m, 1H); 3,66 (m, 5H); 3,21 (m, 4H); 2,43 (m, 4H); 1,73 (m, 5H); 1,58 (m, 2H); 1,38 (m, 7H); 0,73 (m, 6H)
169		MS <i>m/z</i> 705,4 (M + 1). RMN ((CD ₃) ₂ CO) δ 7,80 (m, 1H); 7,66 (m, 1H); 7,56 (m, 1H); 7,44 (m, 1H); 7,38 (m, 1H); 7,27 (m, 4H); 7,02 (m, 1H); 5,23 (m, 1H); 4,05 (m, 5H); 3,84 (m, 5H); 3,67 (m, 6H); 3,06 (m, 4H); 2,71 (m, 5H); 2,32 (m, 2H); 1,90 (m, 2H); 1,43 (m, 7H); 1,20 (m, 3H).
170		MS <i>m/z</i> 752,4 (M + 1)
171		MS <i>m/z</i> 675,4 (M + 1)

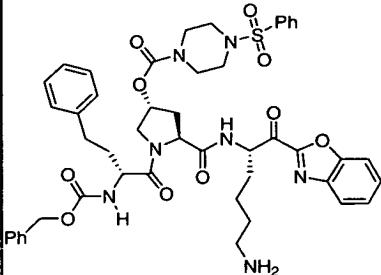
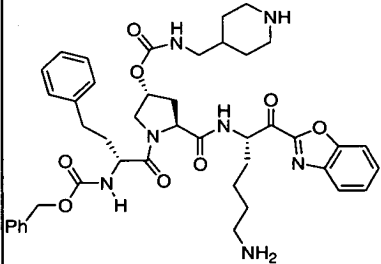
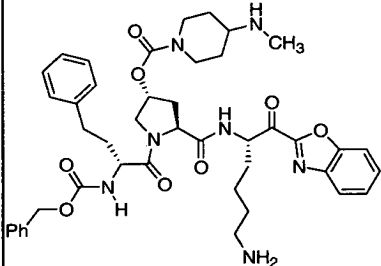
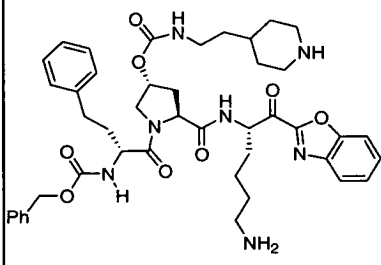
	Estrutura	Dados físicos ¹ H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) e/ou MS (<i>m/z</i>)
172		MS <i>m/z</i> 845,4 (M + 1)
173		MS <i>m/z</i> 823,35 (M + 1). Anal. (C ₄₀ H ₅₁ ClN ₈ O ₇ S•H ₂ O•2TFA) RMN ((CD ₃) ₂ CO) δ 8,27 (m, 3H); 8,17 (m, 1H); 7,60 (m, 3H); 7,34 (m, 4H); 7,04 (m, 1H); 6,71 (m, 1H); 5,76 (m, 1H); 5,20 (m, 1H); 4,69 (m, 1H); 4,59 (m, 1H); 4,50 (m, 1H); 4,04 (m, 1H); 3,56 (m, 1H); 3,07 (m, 3H); 2,28 (m, 3H); 1,90 (m, 6H); 1,69 (m, 2H); 1,60 (m, 2H); 1,49 (m, 7H); 1,34 (m, 7H).
174		MS <i>m/z</i> 827,40 (M + 1)). Anal. (C ₄₄ H ₅₁ ClN ₆ O ₈ •H ₂ O•2TFA) RMN ((CD ₃) ₂ CO) δ 8,00 (m, 1H); 7,92 (m, 1H); 7,90 (m, 1H); 7,68 (m, 1H); 7,45(m, 6H); 7,35 (m, 4H); 5,81 (m, 1H); 5,03 (m, 3H); 4,75 (m, 1H); 4,59 (m, 2H); 4,53 (m, 1H); 4,33 (m, 1H); 3,88 (m, 1H); 3,04 (m, 4H); 2,62 (m, 1H); 2,22 (m, 1H); 1,87 (m, 2H); 1,68 (m, 4H); 1,50 (m, 6H); 1,26 (m, 6H).

	Estrutura	Dados físicos
		^1H RMN 400 MHz (DMSO- d_6) e/ou MS (m/z)
175		MS m/z 759,4 ($M + 1$). Anal. ($\text{C}_{39}\text{H}_{46}\text{N}_6\text{O}_8\text{S} \cdot 2\text{TFA}$) RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 8,00 (m, 2H); 7,82 (m, 1H); 7,68 (m, 1H); 7,58 (m, 1H); 7,44 (m, 5H); 7,29 (m, 5H); 7,21 (m, 1H); 5,81 (m, 1H); 5,17 (m, 1H); 4,99 (m, 3H); 4,69 (m, 1H); 4,15 (m, 1H); 3,70 (m, 1H); 3,49 (m, 2H); 3,21 (m, 1H); 2,76 (s, 3H); 2,74 (m, 1H); 2,61 (m, 1H); 2,33 (m, 1H); 1,93 (m, 2H); 1,53 (m, 2H); 1,44 (m, 4H).
176		MS m/z 731,3 ($M + 1$) RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 7,98 (m, 2H); 7,83 (m, 1H); 7,77 (m, 2H); 7,68 (m, 1H); 7,49 (m, 2H); 7,40 (m, 3H); 7,35 (m, 2H); 5,72 (m, 1H); 5,01 (s, 2H); 4,52 (m, 1H); 3,65 (m, 3H); 3,49 (m, 1H); 3,27 (m, 1H); 3,03 (m, 1H); 2,60 (m, 1H); 2,47 (s, 3H); 1,87 (m, 1H); 1,68 (m, 8H).
177		MS m/z 781,4 ($M + 1$)
178		MS m/z 755,3 ($M + 1$)

	Estrutura	Dados físicos
		^1H RMN 400 MHz (DMSO- d_6) e/ou MS (m/z)
179		MS m/z 768,5 ($M + 1$)
180		MS m/z 768,3 ($M + 1$), ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7,96-7,57 (4H, m), 7,43-7,05 (10H, m), 5,27-4,83 (4H, m), 4,60-4,35 (1H, m), 4,35-4,15 (1H, m), 4,05-3,26 (6H, m), 3,18-2,95 (6H, m), 2,82-2,54 (2H, m), 2,40-2,00 (4H, m), 1,85-1,45 (6H, m).
181		MS m/z 769,4 ($M + 1$)
182		MS m/z 753,4 ($M + 1$), ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,04-7,52 (4H, m), 7,42-7,01 (10H, m), 5,17-4,93 (4H, m), 4,55-4,41 (1H, m), 4,33-4,13 (1H, m), 3,95-3,50 (2H, m), 3,33-2,97 (6H, m), 2,85-2,59 (2H, m), 2,41-1,94 (4H, m), 1,88-1,47 (10H, m).
183		MS m/z 727,3 ($M + 1$)

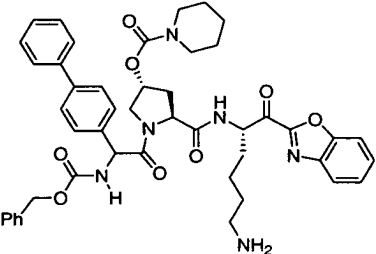
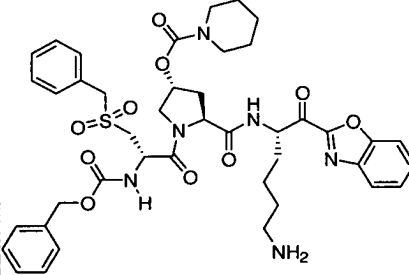
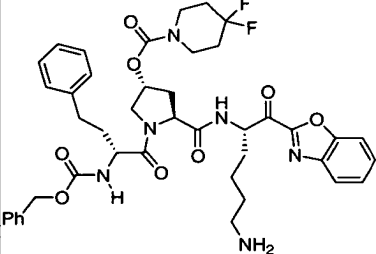
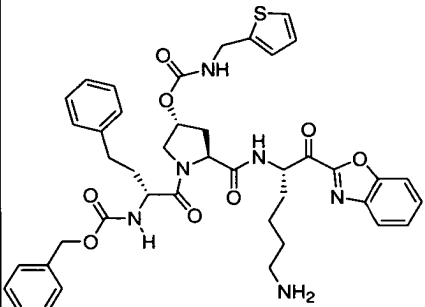
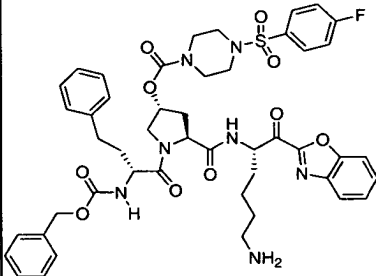
	Estrutura	Dados físicos ¹ H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) e/ou MS (<i>m/z</i>)
184		MS <i>m/z</i> 810,4 (M + 1)
185		MS <i>m/z</i> 753,3 (M + 1)
186		MS <i>m/z</i> 803,4 (M + 1)
187		MS <i>m/z</i> 793,3 (M + 1)
188		MS <i>m/z</i> 843,4 (M + 1)

	Estrutura	Dados físicos ¹ H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) e/ou MS (<i>m/z</i>)
189		MS <i>m/z</i> 846,2 (M + 1)
190		MS <i>m/z</i> 862,4 (M + 1)
191		MS <i>m/z</i> 866,5 (M + 1)
192		MS <i>m/z</i> 872,5 (M + 1)
193		MS <i>m/z</i> 782,6 (M + 1)

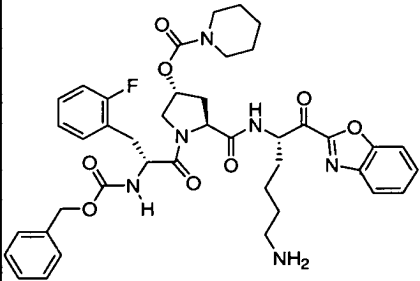
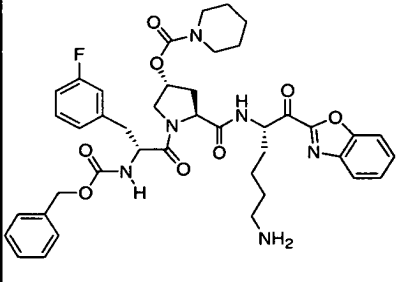
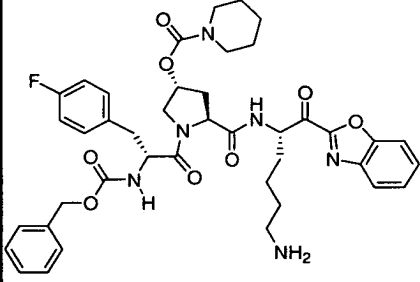
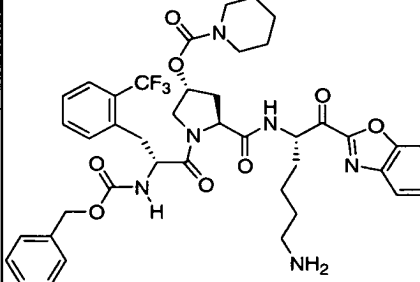
	Estrutura	Dados físicos ¹ H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) e/ou MS (<i>m/z</i>)
194		MS <i>m/z</i> 908,4 (M + 1)
195		MS <i>m/z</i> 796,4 (M + 1)
196		MS <i>m/z</i> 796,4 (M + 1)
197		MS <i>m/z</i> 810,4 (M + 1), 405,7 ((M+1)/2)

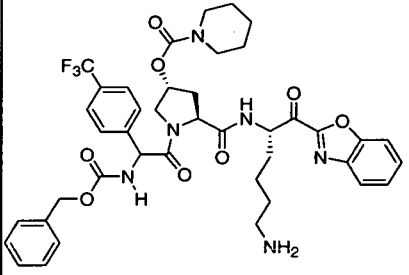
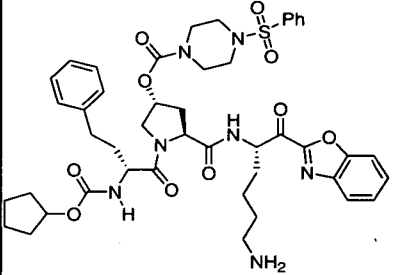
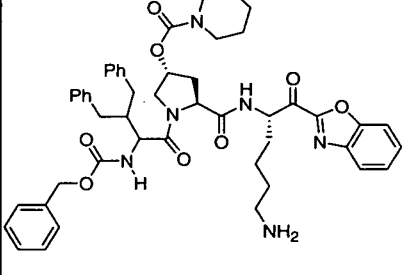
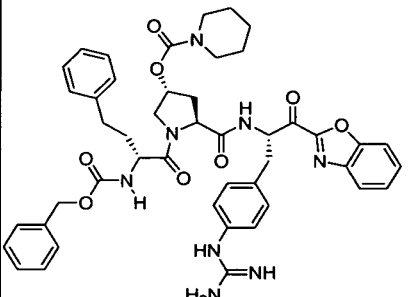
	Estrutura	Dados físicos
		¹ H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) e/ou MS (<i>m/z</i>)
198		MS <i>m/z</i> 711,6 (M + 1), Anal. (C ₃₅ H ₄₆ N ₆ O ₈ S•2H ₂ O•2TFA), ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 8,69 (1H, d, <i>J</i> = 7,2 Hz), 7,98 (1H, d, <i>J</i> = 8 Hz), 7,89 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,70-7,48 (2H, m), 7,33-7,11 (5H, m), 5,35-5,24 (1H, m), 5,15-5,02 (1H, m), 4,51-4,38 (1H, m), 4,07-3,92 (1H, m), 3,87-3,57 (2H, m), 3,32-3,12 (2H, m), 3,12-2,60 (5H, m), 2,16-1,86 (2H, m), 1,86-1,67 (2H, m), 1,67-1,18 (12H, m).
199		MS <i>m/z</i> 867,3 (M + 1), ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 8,05-7,43 (4H, m), 7,43-6,89 (14H, m), 5,15-4,93 (4H, m), 4,53-4,00 (2H, m), 3,79-3,33 (2H, m), 3,16 (3H, s), 2,83-2,50 (4H, m), 2,42-1,95 (2H, m), 1,90-1,46 (8H, m).
200		MS <i>m/z</i> 829,4 (M + 1)
201		MS <i>m/z</i> 757,4 (M + 1), ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 7,85-7,50 (4H, m), 7,37-6,85 (9H, m), 5,20-4,85 (4H, m), 4,50-4,20 (2H, m), 3,95-3,65 (2H, m), 3,30-3,20 (4H, m), 2,85-2,65 (4H, m), 2,25-2,20 (3H, s), 2,20-1,90 (2H, m), 1,60-1,27 (12H, m).

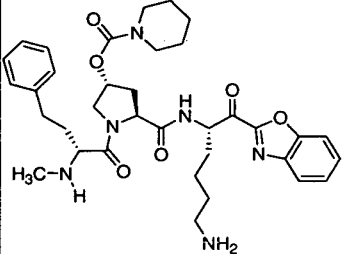
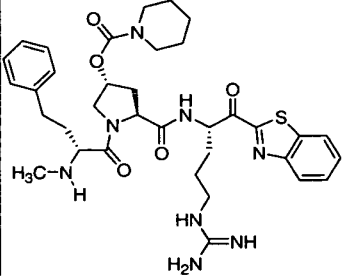
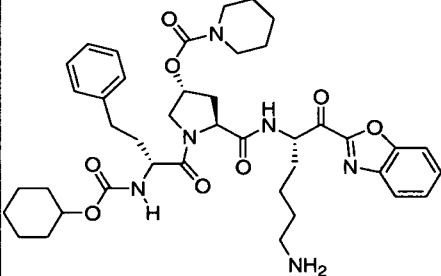
	Estrutura	Dados físicos
		^1H RMN 400 MHz (DMSO- d_6) e/ou MS (m/z)
202		MS m/z 787,4 ($M + 1$)
203		MS m/z 767,4 ($M + 1$), ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,04-7,90 (2H, m), 7,80-7,56 (2H, m), 7,38-7,00 (9H, m), 5,12-4,82 (4H, m), 4,60-4,32 (2H, m), 3,97-3,60 (2H, m), 3,36-3,18 (4H, m), 2,97-2,83 (1H, m), 2,60-2,54 (1H, m), 2,30-1,75 (5H, m), 1,60-1,31 (12H, m).
204		MS m/z 787,4 ($M + 1$), ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,04-7,90 (2H, m), 7,80-7,54 (2H, m), 7,43-7,12 (9H, m), 5,37-5,20 (1H, m), 5,15-4,83 (3H, m), 4,65-4,45 (2H, m), 3,85-3,65 (2H, m), 3,40-3,20 (4H, m), 3,15-2,70 (4H, m), 2,30-1,94 (2H, m), 1,75-1,30 (12H, m).
205		MS m/z 823,3 ($M + 1$), ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7,70-7,54 (2H, m), 7,52-7,39 (2H, m), 7,39-7,23 (5H, m), 7,19-7,03 (2H, m), 7,02-6,89 (2H, m), 5,62-5,55 (1H, m), 5,20-4,93 (4H, m), 4,46-4,23 (1H, m), 3,90-3,68 (2H, m), 3,46-3,17 (4H, m), 2,87-2,67 (2H, m), 2,38-1,82 (2H, m), 1,67-1,34 (12H, m).

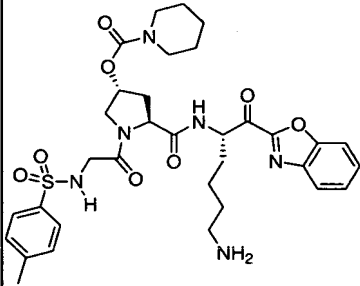
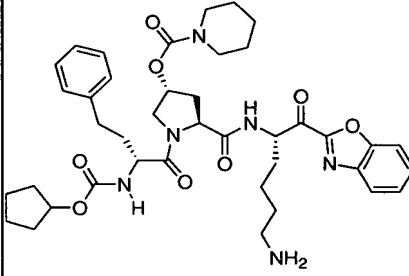
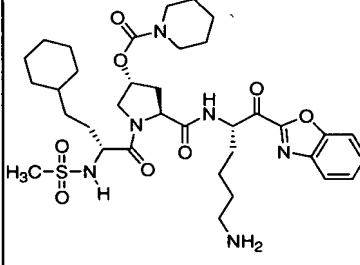
	Estrutura	Dados físicos ¹ H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) e/ou MS (<i>m/z</i>)
206		MS <i>m/z</i> 815,4 (<i>M</i> + 1), ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 7,77-7,58 (4H, m), 7,58-7,40 (4H, m), 7,40-7,24 (8H, m), 5,60-5,48 (1H, m), 5,28-5,13 (1H, m), 5,13-4,94 (3H, m), 4,50-4,30 (1H, m), 3,90-3,75 (2H, m), 3,44-3,20 (4H, m), 2,92-2,70 (2H, m), 2,36-1,90 (2H, m), 1,66-1,27 (12H, m).
207		MS <i>m/z</i> 831,4 (<i>M</i> + 1), ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 7,76-7,50 (4H, m), 7,42-7,25 (5H, m), 5,20-4,95 (4H, m), 4,87-4,72 (1H, m), 4,55-4,44 (1H, m), 3,85-3,45 (6H, m), 3,40-3,20 (4H, m), 2,85-2,70 (2H, m), 2,40-1,95 (2H, m), 1,65-1,30 (12H, m).
208		MS <i>m/z</i> 803,4 (<i>M</i> + 1)
209		MS <i>m/z</i> 795,3 (<i>M</i> + 1), ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 7,87-7,63 (2H, m), 7,56-7,30 (2H, m), 7,22-6,84 (13H, m), 5,01-4,70 (4H, m), 4,30-4,18 (1H, m), 4,18-4,07 (2H, m), 4,07-3,82 (1H, m), 3,50-3,16 (2H, m), 2,67-2,51 (2H, m), 2,51-2,30 (2H, m), 2,16-1,70 (2H, m), 1,65-1,19 (8H, m).
210		MS <i>m/z</i> 926,4 (<i>M</i> + 1), ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 8,04-7,06 (18H, m), 5,17-4,94 (4H, m), 4,50-4,33 (1H, m), 4,33-4,10 (1H, m), 3,91-3,54 (2H, m), 3,54-3,25 (8H, m), 2,97-2,50 (4H, m), 2,33-1,87 (2H, m), 1,84-1,40 (8H, m).

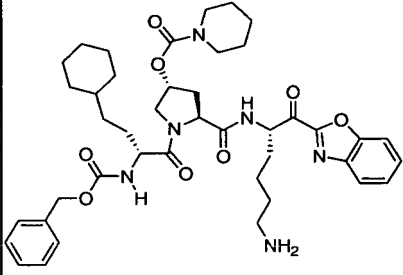
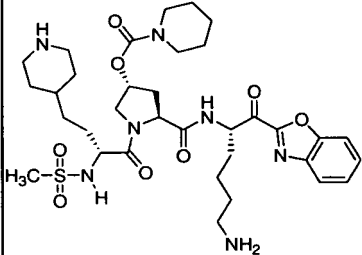
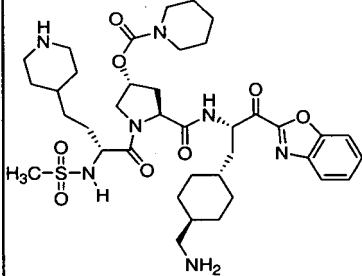
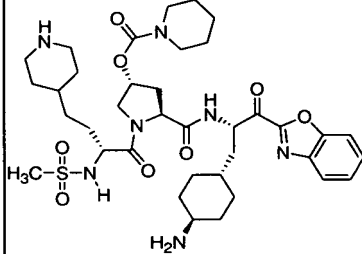
	Estrutura	Dados físicos
		^1H RMN 400 MHz (DMSO- d_6) e/ou MS (m/z)
211		MS m/z 759,3 ($M + 1$), ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7,92-7,57 (4H, m), 7,35-7,20 (5H, m), 7,05-6,81 (3H, m), 5,20-4,90 (4H, m), 4,51-4,20 (2H, m), 3,90-3,43 (2H, m), 3,35-3,20 (4H, m), 3,20-2,95 (2H, m), 2,83-2,70 (2H, m), 2,33-2,00 (2H, m), 1,70-1,28 (12H, m).
212		MS m/z 731,4 ($M + 1$)
213		MS m/z 922,4 ($M + 1$), ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7,79-7,53 (4H, m), 7,40-6,85 (15H, m), 5,20-4,90 (4H, m), 4,50-4,33 (1H, m), 4,33-4,15 (1H, m), 4,04-3,55 (2H, m), 3,50-3,08 (8H, m), 2,86-2,60 (4H, m), 2,38-1,96 (2H, m), 1,88-1,34 (10H, m).
214		MS m/z 922,4 ($M + 1$), ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,01-7,45 (9H, m), 7,41-7,04 (10H, m), 5,15-4,87 (4H, m), 4,52-4,32 (1H, m), 4,27-4,13 (1H, m), 3,80-3,51 (2H, m), 3,33-3,05 (5H, m), 2,94-2,57 (4H, m), 2,33-1,92 (2H, m), 1,85-1,64 (2H, m), 1,64-1,12 (10H, m).

	Estrutura	Dados físicos ¹ H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) e/ou MS (<i>m/z</i>)
215		MS <i>m/z</i> 771,4 (<i>M</i> + 1), ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 8,93 (1H, d, <i>J</i> = 5,6 Hz), 8,65 (1H, d, <i>J</i> = 6,4 Hz), 8,01 (1H, d, <i>J</i> = 8 Hz), 7,91 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,65 (1H, t, <i>J</i> = 8 Hz), 7,56 (1H, t, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,31-7,02 (9H, m), 5,37-5,25 (1H, m), 5,14-4,82 (3H, m), 4,60-4,43 (2H, m), 3,87-3,37 (2H, m), 3,35-3,14 (4H, m), 3,01-2,50 (4H, m), 2,24-1,91 (2H, m), 1,75-1,18 (12H, m).
216		MS <i>m/z</i> 771,4 (<i>M</i> + 1), ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 8,05-7,86 (2H, m), 7,75-7,50 (2H, m), 7,40-6,92 (9H, m), 5,40-5,22 (1H, m), 5,15-4,80 (3H, m), 4,55-4,30 (2H, m), 3,88-3,40 (2H, m), 3,35-3,28 (4H, m), 2,95-2,53 (4H, m), 2,30-1,90 (2H, m), 1,80-1,28 (12H, m).
217		MS <i>m/z</i> 771,4 (<i>M</i> + 1), ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 8,07-7,50 (4H, m), 7,38-6,86 (9H, m), 5,46-5,24 (1H, m), 5,12-4,82 (4H, m), 4,53-4,30 (2H, m), 4,23-3,93 (1H, m), 3,90-3,74 (2H, m), 3,51-3,36 (1H, m), 3,36-3,12 (4H, m), 2,90-2,62 (4H, m), 2,30-1,87 (2H, m), 1,72-1,40 (12H, m).
218		MS <i>m/z</i> 821,4 (<i>M</i> + 1), ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 8,01-7,35 (4H, m), 7,35-6,85 (9H, m), 5,19-4,80 (4H, m), 4,62-4,36 (2H, m), 3,87-3,38 (2H, m), 3,38-3,19 (4H, m), 3,19-3,05 (1H, m), 3,05-2,87 (1H, m), 2,87-2,70 (2H, m), 2,30-1,93 (2H, m), 1,63-1,30 (12H, m).

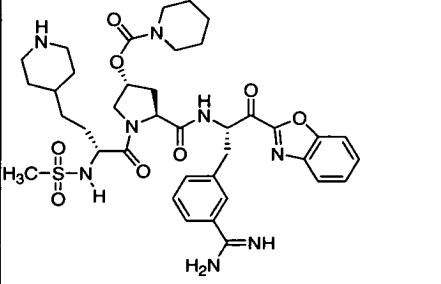
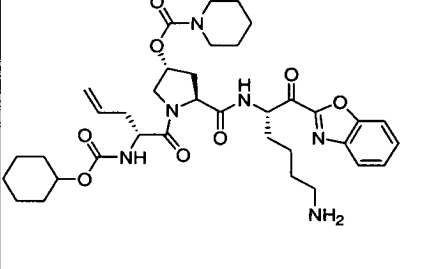
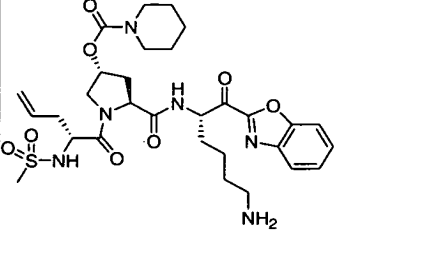
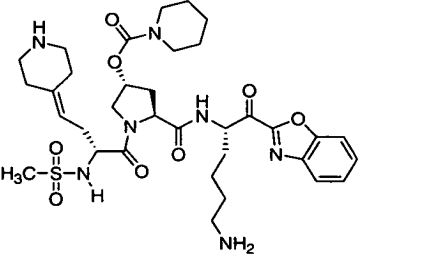
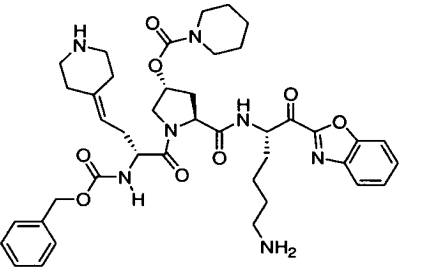
	Estrutura	Dados físicos ¹ H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) e/ou MS (<i>m/z</i>)
219		MS <i>m/z</i> 807,3 (<i>M</i> + 1), ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 8,06-7,85 (2H, m), 7,82-7,47 (2H, m), 7,42-7,19 (5H, m), 5,60-5,46 (1H, m), 5,13-4,85 (3H, m), 4,51-4,31 (1H, m), 4,31-4,17 (1H, m), 3,87-3,40 (2H, m), 3,35-2,85 (4H, m), 2,85-2,64 (2H, m), 2,31-1,84 (2H, m), 1,60-1,07 (12H, m).
220		MS <i>m/z</i> 886,4 (<i>M</i> + 1), ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 8,03-7,41 (6H, m), 7,37-7,04 (8H, m), 5,14-4,83 (3H, m), 4,48-4,33 (1H, m), 4,23-4,08 (1H, m), 4,02-3,56 (2H, m), 3,44-3,23 (8H, m), 2,96-2,51 (4H, m), 2,30-1,92 (2H, m), 1,85-1,35 (16H, m).
221		MS <i>m/z</i> 857,5 (<i>M</i> + 1), ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 7,77-7,48 (4H, m), 7,48-7,02 (15H, m), 5,16-4,90 (4H, m), 4,54-4,20 (2H, m), 4,02-3,80 (2H, m), 3,90-42-3,07 (4H, m), 2,94-2,65 (3H, m), 2,50-2,33 (4H, m), 2,33-1,80 (2H, m), 1,60-1,18 (12H, m).
222		MS <i>m/z</i> 843,4 (<i>M</i> + 1)

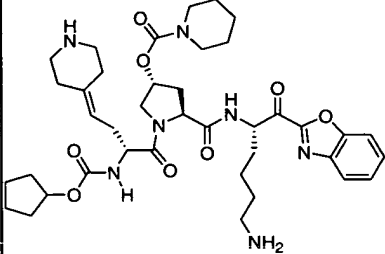
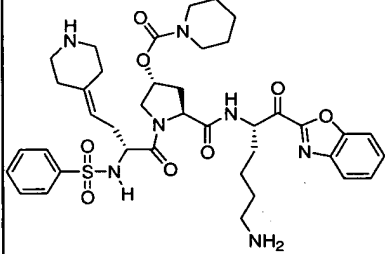
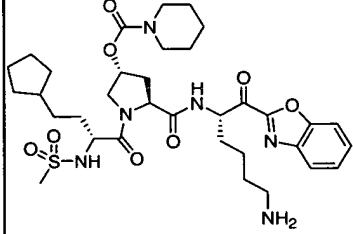
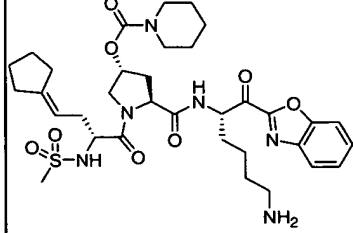
	Estrutura	Dados físicos
		¹ H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) e/ou MS (<i>m/z</i>)
223		MS <i>m/z</i> 647,4 (<i>M</i> + 1), Anal. (C₃₅H₄₆N₆O₆•3TFA), ¹H RMN (Acetona-<i>d</i>₆, 400 MHz) δ 8,53 (1H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 8,00-7,94 (1H, m), 7,85-7,79 (1H, m), 8,00-7,94 (1H, m), 7,85-7,79 (1H, m), 7,70-7,62 (1H, m), 7,33-7,23 (5H, m), 5,40-5,25 (2H, m), 4,75 (1H, t, <i>J</i> = 4,75 Hz), 4,42 (1H, dd, <i>J</i> = 7,92 Hz, 5,25 Hz), 4,00-3,80 (2H, m), 3,45-3,16 (4H, m), 2,90-2,70 (2H, m), 2,47-2,33 (1H, m), 2,33-2,14 (2H, m), 2,1-2,08 (3H, m), 2,0-1,86 (1H, m), 1,86-1,67 (2H, m), 1,60-1,25 (12H, m).
224		MS <i>m/z</i> 691,4 (<i>M</i> + 1), Anal. (C₃₅H₄₆N₈O₅S•4TFA)
225		MS <i>m/z</i> 759,5 (<i>M</i> + 1), Anal. (C₄₁H₅₄N₆O₈•2TFA), ¹H RMN (DMSO-<i>d</i>₆, 400 MHz) δ 8,96 (1H, d, <i>J</i> = 4 Hz), 8,52 (1H, d, <i>J</i> = 5,6 Hz), 8,00 (1H, d), 7,91 (1H, d), 7,70-7,52 (2H, m), 7,40-7,05 (5H, m), 5,30-5,24 (1H, m), 5,12-5,00 (2H, m), 4,50-4,38 (2H, m), 4,27-4,13 (1H, m), 3,95-3,52 (2H, m), 3,40-3,06 (4H, m), 2,86-2,70 (2H, m), 2,70-2,53 (2H, m), 2,37-1,90 (4H, m), 1,84-1,11 (22H, m).

	Estrutura	Dados físicos
		^1H RMN 400 MHz (DMSO- d_6) e/ou MS (m/z)
226		MS m/z 683,3 ($M + 1$), Anal. ($\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_8 \cdot 2\text{TFA}$), ^1H RMN (Acetona- d_6 , 400 MHz) δ 7,98-7,86 (1H, m), 7,75-7,66 (1H, m), 7,62-7,54 (1H, m), 7,54-7,46 (1H, m), 7,40-7,27 (4H, m), 5,51-5,40 (1H, m), 5,21-5,13 (1H, m), 4,65-4,55 (1H, m), 3,89-3,41 (4H, m), 3,37-3,20 (4H, m), 2,60-2,43 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,30-2,06 (2H, m), 1,96-1,32 (12H, m).
227		^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,98 (1H, d, $J = 6$ Hz), 8,52 (1H, d, $J = 6$ Hz), 8,00 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,91 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,76-7,54 (2H, m), 7,36-7,12 (5H, m), 5,33-5,23 (1H, m), 5,13-4,87 (3H, m), 4,44 (1H, t, $J = 8$ Hz), 4,18 (1H, dd, $J = 7,2$ Hz, 14 Hz), 3,94-3,45 (2H, m), 3,38-3,16 (4H, m), 2,88-2,70 (2H, m), 2,70-2,45 (2H, m), 2,35-2,04 (2H, m), 2,03-1,91 (2H, m), 1,85-1,24 (20H, m); Anal. ($\text{C}_{40}\text{H}_{52}\text{N}_6\text{O}_8 \cdot 2\text{TFA}$)s
228		MS m/z 717,3 ($M + 1$). RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 8,32 (m, 1H); 7,97 (m, 2H); 7,82 (m, 2H); 7,67 (m, 2H); 7,57 (m, 2H); 6,31 (m, 1H); 5,52 (m, 1H); 5,28 (m, 1H); 4,74 (m, 1H); 4,13 (m, 1H); 3,95 (m, 1H); 3,92-3,80 (m, 4H); 2,97 (m, 1H); 2,88 (m, 4H); 2,62-2,52 (m, 4H); 2,44 (m, 1H); 2,27-2,17 (m, 1H); 1,99-1,81 (m, 3H); 1,76-1,59 (m, 5H); 1,56-1,39 (m, 6H); 1,35-1,13 (m, 6H); 0,96-0,87 (m, 3H)

	Estrutura	Dados físicos
		^1H RMN 400 MHz (DMSO- d_6) e/ou MS (m/z)
229		MS m/z 773,4 ($M + 1$). RMN ((CD_3) $_2\text{CO}$) δ 8,01 (m, 1H); 7,86 (m, 2H); 7,70 (m, 2H); 7,55(m, 2H)7,47-7,43 (m, 5H); 7,19 (m, 1H); 6,55(m, 1H); 5,37 (m, 1H); 5,16 (m, 1H); 4,99 (m, 3H); 4,56 (m, 1H); 4,28 (m, 1H); 3,88 (m, 1H); 3,74-3,62 (m, 4H); 2,48-2,39 (m, 4H); 2,25-2,11 (m, 3H); 1,83-1,68 (m, 3H); 1,65-1,48 (m, 8H); 1,45-1,33 (m, 4H); 1,28-0,99 (m, 7H); 0,84-0,73 (m, 2H).
230		MS m/z 718,4 ($M + 1$)
231		MS m/z 772,4 ($M + 1$)
232		MS m/z 758,4 ($M + 1$)

	Estrutura	Dados físicos ¹ H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) e/ou MS (<i>m/z</i>)
233		MS <i>m/z</i> 766,4 (M + 1)
234		MS <i>m/z</i> 794,4 (M + 1)
235		MS <i>m/z</i> 794,4 (M + 1)
236		MS <i>m/z</i> 766,4 (M + 1)
237		MS <i>m/z</i> 779,4 (M + 1)

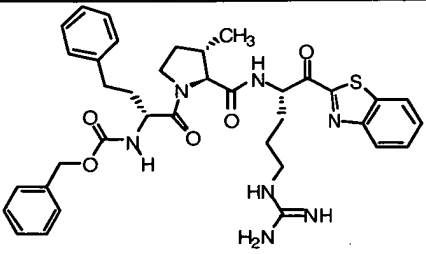
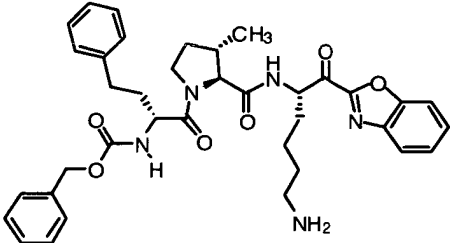
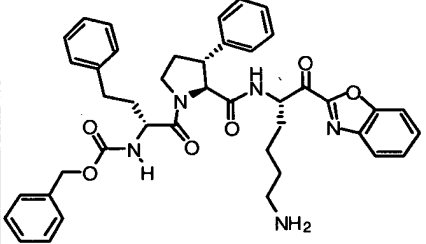
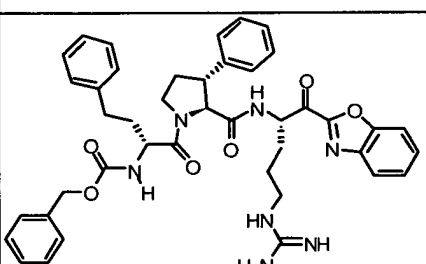
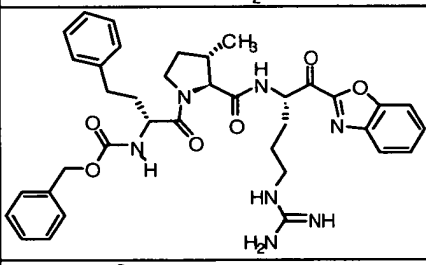
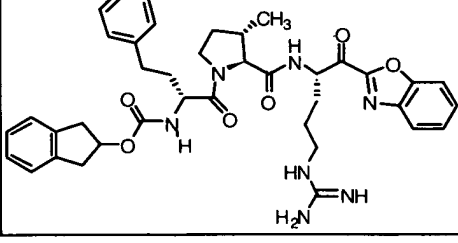
	Estrutura	Dados físicos ¹ H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) e/ou MS (<i>m/z</i>)
238		MS <i>m/z</i> 779,4 (<i>M</i> + 1)
239		MS <i>m/z</i> 695,4 (<i>M</i> + 1)
240		MS <i>m/z</i> 647,4 (<i>M</i> + 1)
241		MS <i>m/z</i> 716,4 (<i>M</i> + 1)
242		MS <i>m/z</i> 772,4 (<i>M</i> + 1)

	Estrutura	Dados físicos ¹ H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) e/ou MS (<i>m/z</i>)
243		MS <i>m/z</i> 750,4 (<i>M</i> + 1)
244		MS <i>m/z</i> 778,4 (<i>M</i> + 1)
245		MS <i>m/z</i> 703,3 (<i>M</i> + 1)
246		MS <i>m/z</i> 701,4 (<i>M</i> + 1)

Exemplos 247

Os Exemplos 247-257 são compostos exemplificativos da invenção tendo a fórmula (1) compreendendo prolina substituídas com 3-alkil ou 3-aril, que podem ser preparados repetindo-se os procedimentos descritos nos exemplos acima, usando materiais de partida aparentes para os especialistas na técnica.

	Estrutura	MS data
247		MS m/z 605,3 (M + 1)
248		MS m/z 667,4 (M + 1)
249		MS m/z 534,3 (M + 1)
250		MS m/z 596,4 (M + 1)
251		MS m/z 746,3 (M + 1)

	Estrutura	MS data
252		MS m/z 698,3 (M + 1)
253		MS m/z 654,4 (M + 1)
254		MS m/z 716,4 (M + 1)
255		MS m/z 744,4 (M + 1)
256		MS m/z 682,4 (M + 1)
257		MS m/z 708,4 (M + 1)

Ensaio

A adequabilidade de um inibidor da protease ativadora de canal tal como um inibidor de prostasina para o tratamento de uma doença mediada pela inibição de uma protease ativadora de canal pode ser testada determinando-se o efeito inibitório de um inibidor da protease ativadora de canal em: (1) protease ativadora de canal nativa, isolada, purificada ou recombinante, usando um formato de ensaio bioquímico adequado, usando o método descrito em Shipway et al.; Biochem. Biophys. Res. Commun. 2004; 324(2):953-63); e/ou (2) a função do canal de íons/transporte de íons em células isoladas adequadas ou epitélio confluyente, usando os métodos descritos em Bridges et al.; Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2001; 281(1):L16-23; e Donaldson et al.; J. Biol. Chem. 2002; 277(10):8338-45.

Ensaio bioquímico

Prostasina e matriptase humanas recombinantes e prostasina de porquinho-da-índia são geradas de acordo com os métodos descritos em Shipway et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 2004; 324(2):953-63). As enzimas recombinantes são incubadas em um tampão de eletrólito contendo os compostos de teste ou veículo em uma placa de ensaio de múltiplos compartimentos adequada tal como uma placa de 96 ou 384 compartimentos. Em um tempo definido depois da mistura da enzima com composto ou veículo, um substrato peptídico fluorescente adequado é adicionado à mistura de ensaio. À medida em que o substrato vai sendo clivado pela enzima ativa, a fluorescência (medida usando uma leitora de placa de fluorescência adequada) aumenta e a taxa de renovação de substrato (isto é, atividade enzimática) pode ser quantificada, e assim o efeito inibitório de qualquer composto de teste. A eficácia dos compostos de teste é expressa como a concentração que induz uma atenuação de 50% na atividade enzimática (K_i).

Em geral, os compostos da invenção podem ter valores de K_i de 0,1 nM a 5 μ M. Em alguns exemplos, os compostos da invenção podem ter valores de K_i de 0,1 nM a 500 nM; de 0,1 nM a 50 nM; de 0,1 nM a 5 nM; ou de 0,1 nM a 0,5 nM. Em exemplos particulares, os compostos da invenção

podem ter valores de K_i de 0,1 nM a 0,5 nM; de 0,5 nM a 5 nM; de 5 nM a 50 nM; de 50 nM a 500 nM; ou de 500 nM a 5 μ M. Em ainda outros exemplos, os compostos podem ter valores de K_i inferiores a 0,1 nM ou superiores a 5 μ M.

5 Transporte de íons epiteliais

Células epiteliais brônquicas humanas são cultivadas de acordo com métodos descritos em Danahay et al., Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2002; 282(2):L226-36). Quando adequadamente diferenciadas (dias 14-21 depois do estabelecimento da interface apical-ar) as células epiteliais são tratadas seja com veículo, aprotinina (200 μ g/ml) ou composto de teste por 90 minutos. Os epitélios são introduzidos, usando Chambers como descrito em Danahay et al., Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2002; 282(2):L226-36) mantendo a concentração de veículo, aprotinina ou composto de teste no lado apical dos epitélios. A corrente de curto-circuito (ISC) é então medida fixando a voltagem dos epitélios em zero milivolt. A ISC sensível à amilorida é então medida pela adição de amilorida (10 μ M) à superfície apical dos epitélios. A potência do composto de teste é expressa como a concentração que induz uma inibição de 50% do componente sensível a aprotinina total da ISC sensível à amilorida.

Em geral, os compostos da invenção podem ter valores de IC_{50} de 1 nM a 10 μ M. Em alguns exemplos, os compostos da invenção podem ter valores de IC_{50} de 1 nM a 1 μ M; ou mais particularmente de 1 nM a 100 nM. Em ainda outros exemplos, os compostos da invenção podem ter valores de IC_{50} de 100 nM a 1 μ M, ou de 1 μ M to a μ M. Em ainda outros exemplos, os compostos podem ter valores de IC_{50} inferiores a 1 nM ou superiores a 10 μ M.

Diferença de potencial traqueal (in vivo)

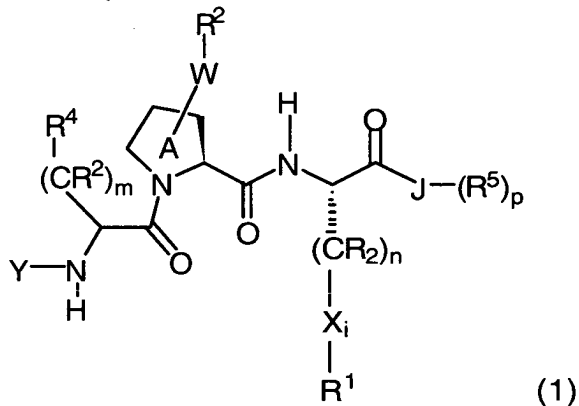
Porquinhos-da-índia são anestesiados usando uma anestesia por inalação de curta duração tal como halotano e N_2O . enquanto sob anestesia de curta duração, uma agulha de gavagem oral é inserida na traquéia pela via orofaríngea. Uma vez na traquéia, um pequeno volume (50 - 200 μ l) de veículo ou composto de teste, em um diluente aquoso adequado, é insti-

lado nas vias aéreas. Os animais então se recuperam e ficam totalmente ambulantes. Alternativamente, os compostos de teste podem ser administrados aos animais, usando aplicação aerosol ou de pó seco. No tempo definido após a aplicação, os animais são cirurgicamente anestesiados, usando uma anestesia adequada tal como cetamina e xilazina. A traquéia é então exposta e um eletrodo de ponto de ágar plástico é inserido no lúmen traqueal. Um eletrodo de referência também é inserido nas camadas de músculo no pescoço do animal. A diferença de potencial traqueal é então medida, usando um voltímetro de alta impedância adequado da maneira descrita em Takahashi et al., *Toxicol Appl Pharmacol.* 1995; 131(1):31-6. A potência do composto de teste é expressa como a dose que induz uma redução de 50% no componente sensível da diferença de potencial traqueal.

Fica entendido que os exemplos e as modalidades descritos neste relatório são apenas ilustrativos, e que várias modificações ou alterações à luz dos mesmo serão sugeridas aos especialistas na técnica e estão incluídas no espírito e âmbito deste pedido e no escopo das reivindicações anexas. Todas as publicações, patentes, e pedidos de patente citados neste relatório estão aqui incorporados a título de referência para todos os fins.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (1):



e sais farmacologicamente aceitáveis, hidratos, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, onde:

5 J é um anel carbocíclico monocíclico ou fundido de 5 - 12 mem-
bros, aril, heteroaril ou um anel heterocíclico contendo N, O e/ou S;

R¹ é $-(\text{CR}_2)_f\text{-NR}_2$, $-(\text{CR}_2)_f\text{-NRC(=NR)-NR}_2$, $-(\text{CR}_2)_f\text{-C(=NR)-NR}_2$ ou um anel heterocíclico não aromático contendo nitrogênio de 5 - 7 membros;

10 W-R² é um substituinte em qualquer posição no anel A;

W é $-O(CR_2)_k-$, $-S(CR_2)_k-$, $-S(O)(CR_2)_k-$, $-SO_2(CR_2)_k-$ ou $-OC(O)(CR_2)_k-$;

R^2 é C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquinil, R^8 , $-CR^{10}=CR^{10}-R^8$,
ou $—CR=C$ , onde o anel E é um anel carbocíclico ou heterocíclico

15 monocíclico ou fundido de 5 - 7 membros opcionalmente substituído; ou W-
R² juntos formam C₁₋₆ alquil, um aril de 5 - 7 membros ou

$$-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7;$$

Y é SO_2R^3 , $-(\text{CO})-\text{NR}-\text{R}^3$, $-(\text{CO})-\text{O}-\text{R}^3$, $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ ou C_{1-6} alquil;

20 R^3 é C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquinil, $-(CR_2)_1-C_{3-7}$ cicloalquil
ou $-(CR_2)_1-R^8$;

R^4 é H, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, $-CR^{10}=CR^{10}-R^8$, $-CR[(CR_2)_l-R^8]_2$, C_{2-6} alquinil,

$-\text{O}-(\text{CR}_2)_l-\text{R}^9$, NR^6R^7 , $-\text{CR}=\text{C} \begin{array}{c} \text{E} \end{array}$, ou um anel carbocíclico de 5 - 7 membros opcionalmente substituído, um anel heterocíclico, aril ou heteroaril; ou R^4 junto com Y formam um anel heterocíclico não aromático de 5 - 12 membros opcionalmente substituído;

5 R^5 é halo, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcóxi, OR^9 ou R^9 ;

R^6 e R^7 são independentemente H, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquinil ou $-(\text{CR}_2)_l-\text{R}^8$; ou R^6 e R^7 junto com N podem formar um anel heterocíclico monocíclico ou fundido de 5 - 7 membros opcionalmente substituído;

10 X, R^8 e R^9 são independentemente um anel carbocíclico de 5 - 7 membros opcionalmente substituído, um anel heterocíclico, aril ou heteroaril; ou R^9 pode ser H ou C_{1-6} alquil;

R^{10} é H ou C_{1-6} alquil;

15 cada R é H, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, ou C_{2-6} alquinil, onde um carbono pode ser opcionalmente substituído por ou com NR, O ou S;

i é 0-1;

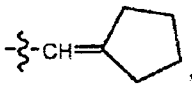
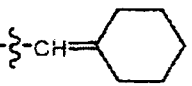
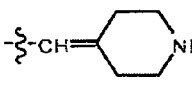
k, l e m são independentemente 0-6;

n é 1-6; e

p é 0-3.

20 2. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde R^1 é $-(\text{CH}_2)_l-\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_l-\text{NHC}(=\text{NH})-\text{NH}_2$ ou $-(\text{CH}_2)_l-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2\text{NH}_2$, onde cada l é 0-1; ou R^1 é piperidinil.

25 3. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde W é $-\text{O}(\text{CR}_2)_k-$, $-\text{S}(\text{CR}_2)_k-$, $-\text{S}(\text{O})(\text{CR}_2)_k-$, $-\text{SO}_2(\text{CR}_2)_k-$ ou $-\text{OC}(\text{O})(\text{CR}_2)_k-$; e k é 1.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde R^2 é um fenil, tienil, C_{5-7} cicloalquil, furanil, piperidinil, metilenociclohexil, ,  ou  opcionalmente substituídos.

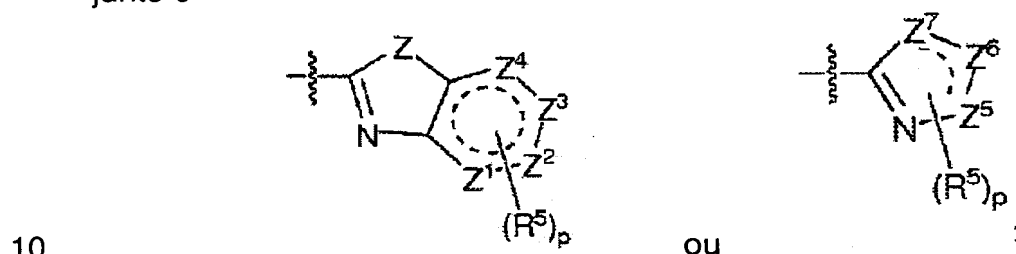
30 5. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde Y é SO_2R^3 , $-(\text{CO})-\text{NH}-\text{R}^3$ ou $-(\text{CO})-\text{O}-\text{R}^3$; R^3 é C_{1-6} alquil, $-(\text{CR}_2)_l$ -ciclopropil ou

$-(CR_2)_l-R^8$ onde R^8 é um fenil opcionalmente substituído.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde R^4 é H, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, $-NH_2$, ou um fenil, fenóxi, piperidinil, C_{5-7} cicloalquil, ciclohexanol, imidazolil, tienil,

5 opcionalmente substituídos; ou R^4 junto com Y formam um pirrolidinil, pirrolidinonil, tetrahydroisoquinolinil ou tetrahydronaftalenil opcionalmente substituídos.

7. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde $-J-(R^5)_p$ junto é



Z é O ou S;

Z^1, Z^2, Z^3 ou Z^4 são independentemente N, CH, ou C quando ligado a R^5 ;

15 Z^5, Z^6 ou Z^7 são independentemente N, O, S, CH, ou C quando ligado a R^5 ;

p é 0-1; e

R^5 é halo ou C_{1-6} alquil.

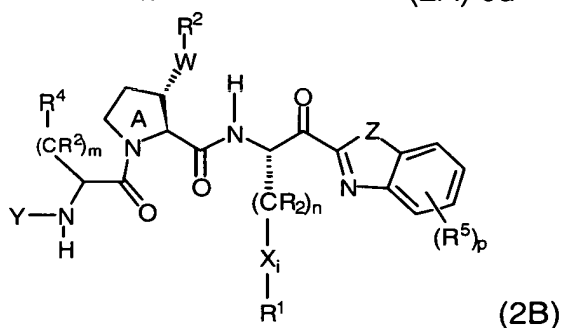
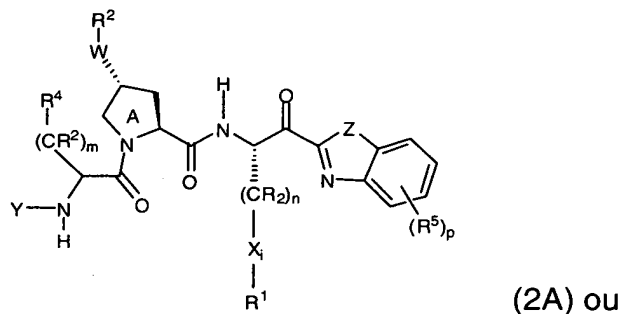
8. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde R^8 é um fenil, C_{5-7} cicloalquil, piperidinil, ciclohexanol, imidazolil, tienil, furanil,

20 $-\zeta-CH=$, opcionalmente substituídos.

9. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde i é 1; e X é um ciclohexil, fenil ou piperidinil opcionalmente substituídos.

25 10. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde J é benzo-tiazolil, benzoxazolil, tiazolil, ou oxadiazolil.

11. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde o referido composto tem a fórmula (2A) ou (2B):



onde Z é O ou S;

R^1 é NH_2 , $-NHC(=NH)-NH_2$ ou $-C(=NH)-NH_2$;

W é $-O(CH_2)_k-$ ou $-S(O)(CH_2)_k-$;

R^2 é um fenil opcionalmente substituído, ou W- R^2 juntos formam

5 C_{1-6} alquil ou um fenil opcionalmente substituído;

Y é SO_2R^3 ou $-(CO)-O-R^3$;

R^3 é C_{1-6} alquil, $-(CH_2)_l-$ ciclopropil ou $-(CH_2)_l-R^8$ onde R^8 é um fenil opcionalmente substituído;

R^4 é um fenil, piperidinil, C_{5-7} cicloalquil, ciclohexanol, imidazolil,

10 tienil, , , ou ; opcionalmente substituídos;

i e p são 0;

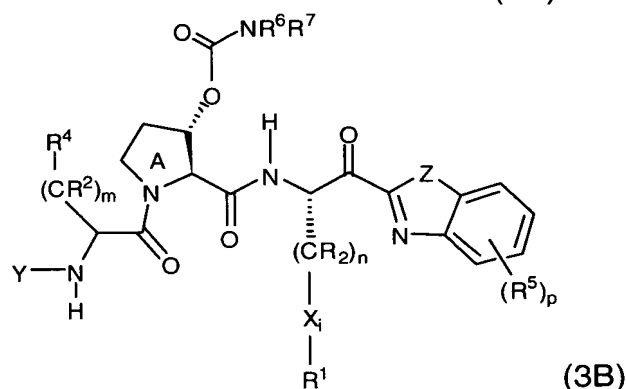
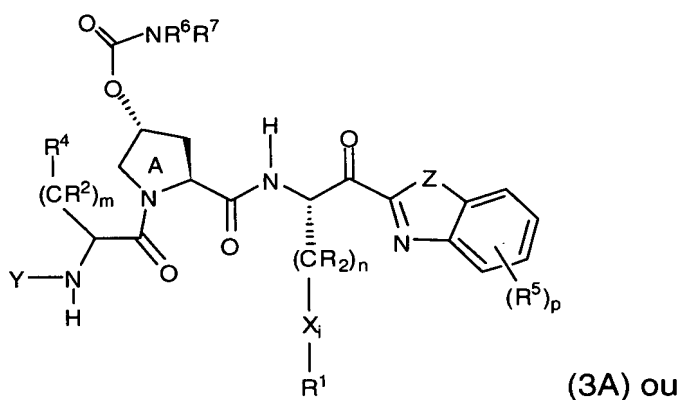
k é 1;

l é 0-1; e

15 m e n são independentemente 1-4.

12. Composto de acordo com a reivindicação 11, onde R^4 é piperidinil.

13. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde o referido composto tem a fórmula (3A) ou (3B):



onde R^6 e R^7 são independentemente H, C_{1-6} alquil ou $-(CR_2)_l-R^8$; ou R^6 e R^7 junto com N formam um pirrolidinil, piperidinil, morfolino, piperazinil ou diazepanil opcionalmente substituídos;

R^8 é um fenil, furanil, tetrahydrofuranil, piperidinil ou tienil opcionalmente substituídos; e

i e p são 0.

14. Composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com a reivindicação 1 e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

15. Método para modular uma protease ativadora de canal, compreendendo administrar a um sistema ou a um indivíduo com necessidade da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com a reivindicação 1 ou de sais farmacêuticamente aceitáveis ou de composições farmacêuticas do mesmo, modulando assim a referida protease ativadora de canal.

16. Método de acordo com a reivindicação 15, onde a referida protease ativadora de canal é prolasina, PRSS22, TMPRSS11 (*por exem-*

plo, TMPRSS11B, TMPRSS11E), TMPRSS2, TMPRSS3, TMPRSS4 (MTSP-2), matriptase (MTSP-1), CAP2, CAP3, tripsina, catepsina A, ou elastase de neutrófilo.

17. Método de acordo com a reivindicação 16, onde a referida protease ativadora de canal é prostasina.

18. Método de acordo com a reivindicação 15, compreendendo administrar um composto de acordo com a reivindicação 1 ou sais farmacologicamente aceitáveis ou composições farmacêuticas do mesmo, a células ou a um sistema tecidual, ou a um indivíduo humano ou animal.

19. Método de acordo com a reivindicação 18, onde as referidas células são células epiteliais brônquicas.

20. Método para melhorar uma condição mediada por uma protease ativadora de canal, compreendendo administrar a um sistema ou a um indivíduo com necessidade de tal tratamento uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a reivindicação 1, ou de sais farmacologicamente aceitáveis ou composições farmacêuticas do mesmo, e opcionalmente em combinação com um segundo agente terapêutico, dessa forma tratando a referida condição.

21. Método de acordo com a reivindicação 20, onde a referida protease ativadora de canal é prostasina, PRSS22, TMPRSS11 (*por exemplo*, TMPRSS11B, TMPRSS11E), TMPRSS2, TMPRSS3, TMPRSS4 (MTSP-2), matriptase (MTSP-1), CAP2, CAP3, tripsina, catepsina A, ou elastase de neutrófilo.

22. Método de acordo com a reivindicação 21, onde a referida protease ativadora de canal é prostasina.

23. Método de acordo com a reivindicação 20, onde a referida condição é associada ao movimento de líquido através de epitélios transportadores de íons ou ao acúmulo de muco e esputo em tecidos respiratórios, ou uma combinação dos mesmos.

24. Método de acordo com a reivindicação 20, onde a referida condição é fibrose cística, discinesia ciliar primária, carcinoma pulmonar, bronquite crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma ou uma infec-

ção do trato respiratório.

25. Método de acordo com a reivindicação 20, onde o referido segundo agente terapêutico é um antiinflamatório, broncodilatador, anti-histamina, antitussígeno, antibiótico ou DNase.

5 26. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 1, ou sais farmaceuticamente aceitáveis ou composições farmacêuticas dos mesmos, e opcionalmente em combinação com um segundo agente terapêutico, para modular uma protease ativadora de canal.

10 27. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 1, ou sais farmaceuticamente aceitáveis ou composições farmacêuticas dos mesmos, e opcionalmente em combinação com um segundo agente terapêutico, na produção de um medicamento para tratar uma condição mediada por uma protease ativadora de canal.

RESUMO

Patente de Invenção: "COMPOSTOS E COMPOSIÇÕES COMO INIBIDORES DA PROTEASE ATIVADORA DE CANAL".

A presente invenção refere-se a compostos e composições farmacêuticas dos mesmos, que são úteis para modular proteases ativadoras de canal, e métodos para, usando tais compostos, tratar, melhorar ou prevenir uma condição associada a uma protease ativadora de canal, incluindo, porém sem limitação, prostasina, PRSS22, TMPRSS11 (*por exemplo*, TMPRSS11B, TMPRSS11E), TMPRSS2, TMPRSS3, TMPRSS4 (MTSP-2),
 5 matriptase (MTSP-1), CAP2, CAP3, tripsina, catepsina A, ou elastase de
 10 neutrófilo.