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

(21) **PI 0714074-6 A2**

BRPI0714074A2

(22) Data de Depósito: 26/06/2007
(43) Data da Publicação: 18/12/2012
(RPI 2189)

(51) Int.Cl.:
A61K 31/4965

(54) Título: INIBIDORES DE SERINA PROTEASE DE VÍRUS DE HEPATITE C MACROCÍCLICO QUINOXALINILA

(30) Prioridade Unionista: 26/06/2006 US 60/872.442

(73) Titular(es): Enanta Pharmaceuticals, INC

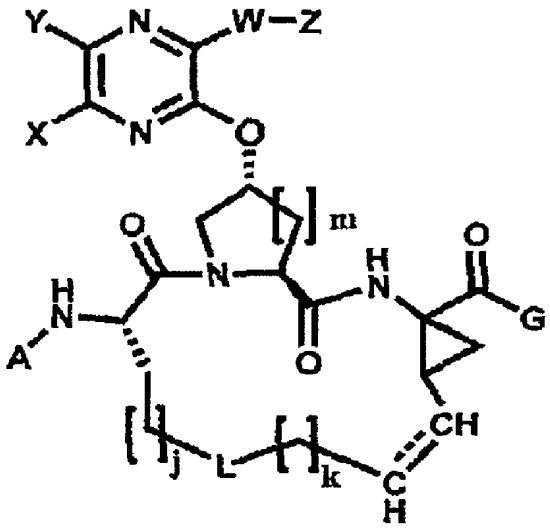
(72) Inventor(es): Datong Tang, Deqiang Niu, Dong Liu, Guoyou Xu, Joel D. Moore, Yat Sun Or, Ying Sun, Yonghua Gai, Zhe Wang

(74) Procurador(es): Ricardo Pinho

(86) Pedido Internacional: PCT US2007072140 de 26/06/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/002924de 03/01/2008

(57) Resumo: INIBIDORES DE SERINA PROTEASE DE VÍRUS DE HEPATITE C MACROCÍCLICO QUINOXALINILA A presente invenção se refere aos compostos, incluindo compostos da Fórmula 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável, éster, ou pró-droga, destes, que inibem atividade de serina protease, particularmente uma atividade de vírus da hepatite C (HCV) de protease NS3-NS4A. Consequentemente, os compostos da presente invenção interferem com o ciclo de vida do vírus da hepatite C e são também úteis como agentes antiviral. A presente invenção também se refere às composições farmacêuticas compreendendo aos compostos acima mencionados para administração para um sofrimento de individuo de infecção de HCV. A invenção também se refere a métodos de tratar uma infecção de HCV em um individuo administrando-se uma composição farmacêutica compreendendo os compostos da presente invenção.



"INIBIDORES DE SERINA PROTEASE DE VÍRUS DE HEPATITE C MACROCÍCLICO QUINOXALINILA"

Pedido Relacionado

Este pedido reivindica o benefício do Pedido Provisional U.S. No. 60/872,442, depositado em 26 de junho de 2006. Os ensinos inteiros dos pedidos acima ou incorporados aqui por referência.

Campo Técnico

A presente invenção se refere a macrociclos novo tendo atividade contra o vírus da hepatite C (HCV) e útil no tratamento de infecções de HCV. Mais particularmente, a invenção se refere as composições de macrocíclico, composições contendo tais compostos métodos para empregar o mesmo, bem como processos para fazer tais compostos.

Antecedente da Invenção

HCV é a causa principal de hepatite não A, não B e é um problema de saúde pública crescentemente severo ambos no mundo desenvolvido e desenvolve. É estimado que o vírus infectam mais de 200 milhões de pessoas no mundo, ultrapassando o número de indivíduos infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) aproximadamente cinco vezes. Os pacientes infectados de HCV, devido à porcentagem elevada de indivíduos infligidos com infecções crônicas, estão a um risco elevado de desenvolvimento de cirrose do fígado, carcinoma hepatocelular subseqüente e doença do fígado terminal. HCV é a causa mais prevalecente de câncer hepatocelular e causa de pacientes requerendo transplantações de fígado no mundo ocidental.

Há barreiras consideráveis ao desenvolvimento de terapêuticas anti-HCV, que incluir, porém não são limitadas a, a persistência do vírus, a diversidade genética do vírus durante replicação no hospedeiro, a taxa incidente elevada dos mutantes resistentes a droga de desenvolvimento de vírus, e a falta de sistemas de cultura infecciosos reproduzível e modelos de animais pequenos para replicação de HCV e patogênese. Em uma maioria de casos, determina o curso moderado da infecção e a biologia complexa do fígado, consideração cuidadosa deve ser determinada a drogas antivirais, que são prováveis para ter efeitos colaterais significantes.

Somente duas terapias aprovadas para infecção de HCV são atualmente disponíveis. O regime de tratamento original geralmente envolve um curso de 3-12 meses de interferon-α (IFN-α) intravenoso, ao mesmo tempo em que um tratamento de segunda geração aprovada recentemente envolve co-tratamento com IFN-α e o mímicos de nucleosídeo de antiviral geral como ribavirina. Ambos estes tratamentos sofrem de interferon relacionando efeitos colaterais bem como baixa eficácia contra infecções de HCV. Nesse ponto existe uma necessidade pelo desenvolvimento de agentes antiviralis eficaz para tratamento de infecção de HCV devido à tolerabilidade pobre e eficácia desapontando de terapias existen-

tes.

Em uma população de paciente onde a maioria dos indivíduos é cronicamente infetada e assintomática e os prognósticos são desconhecidos, uma droga efetiva preferivelmente possui significativamente menos efeitos colaterais que os tratamentos disponíveis atualmente. A hepatite C não estrutural de proteína-3 (NS3) é uma enzima proteolítica requerida para processo do poliproteína viral e replicação viral conseqüentemente. Apesar do número enorme de associado de variantes virais com infecção de HCV, o sítio ativo da protease NS3 permanece altamente conservado desse modo tornando-se sua inibição um modo atraente de intervenção. O sucesso recente no tratamento de HIV com apoios de inibidores de protease o conceito que a inibição de NS3 é um alvo fundamental na batalha contra HCV.

HCV é um vírus de RNA de tipo de flaviridae. O genoma de HCV é envolvido e contém um composto de molécula RNA de filamento único de aproximadamente 9600 pares de base. Codifica um polipeptídeo compreende aproximadamente 3010 aminoácidos.

O poliproteína de HCV é processado através de peptidase hospedeiro e viral em 10 peptídeos discretos que serve uma variedade de funções. Há três proteínas estruturais, C, El e E2. A proteína P7 é de função desconhecida e é compreendida de uma seqüência altamente variável. Há seis proteínas não estruturais. NS2 é um zinco dependente de metaloproteinase que funciona junto com uma porção da proteína NS3. NS3 incorpora duas funções catalíticas (separada de sua associação com NS2): um serina protease a extremidade terminal de N, que requer NS4A como um co-fator e uma função de helicase dependendo de ATP-ase ao terminal de carboxila. NS4A é um associado rigorosamente porém co-fatou Não covalente da serina protease.

A protease NS3.4A é responsável para sítios de quatro clivagem na poliproteína viral. A clivagem de NS3-NS4A é autocatalítica, ocorrido em cis. As três hidrólises restantes, NS4A-NS4B, NS4B-NS5A e NS5A-NS5B todas ocorrem em trans. NS3 é um serina protease que é estruturalmente classificado como um quimiotripsina como protease. Ao mesmo tempo em que a atividade de proteolítica possuir serina protease NS por si só, a enzima de protease HCV não é uma enzima eficiente em termos de clivagem de poliproteína catalisado. Foi mostrado que uma região hidrofóbica central da proteína NS4A é requerida para este realce. A formação complexa da proteína NS3 com NS4A parece necessária aos eventos de procedimento, realça a eficácia de proteolítica em todos os sítios.

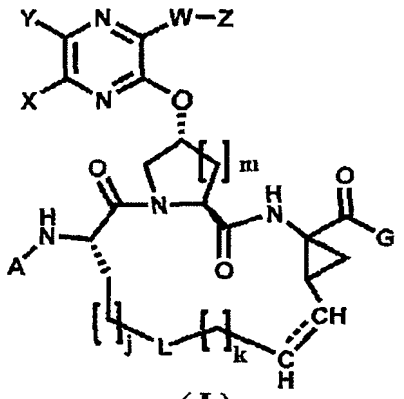
Uma estratégia geral para o desenvolvimento de agentes antivirais é para enzimas codificadas viralmente inativa, incluindo NS3, que são essenciais para a replicação dos vírus. Os esforços atuais esta voltada a descrição de inibidores de protease NS3 foram revisados por S. Tan, A. Pause, Y. Shi, N. Sonenberg, Hepatitis C Therapeutics: Estado Atual e Estratégias Emergindo, *Nature Ver. Drug Discov*, 1, 867-881 (2002). Outras patentes des-

critas descrevem a síntese de inibidores de protease HCV são: WO 00/59929 (2000); WO 99/07733 (1999); WO 00/09543 (2000); WO 99/50230 (1999); US5861297 (1999); US6410531; US7176208; US7125845; Pedidos U.S. 20050153877, e 20050261200.

Sumário da Invenção

A presente invenção se refere aos compostos inibidores de HCV protease nova, e sais farmaceuticamente aceitáveis, ésteres, ou pró-drogas destes, que inibem atividade de serina protease, particularmente a atividade de vírus da hepatite C (HCV) protease NS3 - NS4A. Consequentemente, os compostos da presente invenção interferem com o ciclo de vida do vírus da hepatite C e são também úteis como agentes antivirais. A presente invenção também se refere as composições farmacêuticas compreendendo os compostos acima mencionado, sais, ésteres ou pró-drogas para administração para um sofrimento do paciente de infecção de HCV. A presente invenção também característica composições farmacêuticas compreendendo um composto da presente invenção (ou um sal farmaceuticamente aceitável, éster ou pró-droga destes) e outro agente anti-HCV, tal como interferon (por exemplo, alfa-interferon, beta-interferon, interferon de consensos, interferon de pegilado, ou albumina ou outro interferon conjugado), ribavirina, amantadina, outro inibidor de protease HCV, ou um polimerase de HCV, helicase ou ribossoma entrada de inibidor de sítio. A invenção também se refere os métodos de tratar uma infecção de HCV em um paciente administrando-se uma composição farmacêutica da presente invenção.

Em uma modalidade da invenção presente são compostos descritos representados pela Fórmula I, ou sais farmaceuticamente aceitáveis, ésteres, ou pró-drogas destes:



(I)

bem como os sais farmaceuticamente aceitáveis, ésteres e pró-drogas destes,

onde:

A é selecionado de H, - (C=O)-O-R_1, - (C=O)-R_2, - C(O)-NH-R_2, ou - $S(O)_2$-R_1, - $S(O)_2NHR_2$;

cada R_1 é selecionado independentemente do grupo consistindo em:

(i) arila; arila substituída; heteroarila; heteroarila substituída;

(ii) heterocicloalquila ou heterocicloalquila substituída;

(iii) -C_1-C_8 alquila, -C_2-C_8 alquenila, ou -C_2-C_8 alquinila cada contendo 0, 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionado de O, S, ou N; -C1-C8 aquila substituída, C_2-C_8 - alquenila substituída, ou -C_2-C_8 alquinila substituída cada contendo 0, 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionado O, S ou N; -C_3-C_{12} cicloalquila; ou -C_3-C_{12} cicloalquila substituída; -C_3-C_{12} cicloalquenila, ou -C_3-C_{12} cicloalquenila substituída;

cada R_2 é selecionado independentemente do grupo consistindo em:

(i) hidrogênio;

(ii) arila; arila substituída; heteroarila; heteroarila substituída;

(iii) heterocicloalquila ou heterocicloalquila substituída;

(iv) -C_1-C_8 alquila, -C_2-C_8 alquenila, ou -C_2-C_8 alquinila cada contendo 0, 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionado de O, S, ou N; -C1-C8 aquila substituída, -C_2-C_8 alquenila substituída, ou -C_2-C_8 alquinila substituída cada contendo 0, 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionados de O, S ou N; -C_3-C_{12} cicloalquila, ou -C_3-C_{12} cicloalquila substituída; -C_3-C_{12} Cicloalquenila, ou -C_3-C_{12} cicloalquenila substituída;

G é selecionado de -$NHS(O)_2$-R_3 ou - $NH(SO_2)NR_4R_5$; onde cada R_3 é selecionado independentemente de:

(i) arila; arila substituída; heteroarila; heteroarila substituída

(ii) heterocicloalquila ou heterocicloalquila substituída; e

(iii) -C_1-C_8 alquila, -C_2-C_8 alquenila, ou -C_2-C_8 alquinila cada contendo 0, 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionados de O, S ou N, -C1-C8 aquila substituída, -C_2-C_8 alquenila substituída, ou -C_2-C_8 alquinila substituída cada contendo 0, 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionados de O, S ou N; -C_3-C_{12} cicloalquila, ou -C_3-C_{12} cicloalquila substituída; -C_3-C_{12} cicloalquenila, ou -C_3-C_{12} cicloalquenila substituída;

com uma condição que R_3 não é -CH_2Ph ou -CH_2CH_2Ph; cada R_4 e R_5 são selecionados independentemente de:

(i) hidrogênio;

(ii) arila; arila substituída; heteroarila; heteroarila substituída;

(iii) heterocicloalquila ou heterocicloalquila substituída; e

(iv) –C_1-C_8 alquila, -C_2-C_8 alquenila, ou -C_2-C_8 alquinila cada contendo 0, 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionados de O, S, ou N; -C1-C8 aquila substituída, -C_2-C_8 alquenila substituída, ou -C_2-C_8 alquinila substituída cada contendo 0, 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionados de O, S ou N; -C_3-C_{12} cicloalquila, ou -C_3-C_{12} cicloalquila substituída; -C_3-C_{12} cicloalquenila, ou -C_3-C_{12} cicloalquenila substituída;

L é selecionado de -CH_2-, -O-, -S-, ou -$S(O)_2$ -;

X e Y considerados juntos com os átomos de carbono a qual estão ligados para

formar uma porção cíclica selecionadas de arila, arila substituída, heteroarila, ou heteroarila substituída;

W é ausente, ou selecionado de -O-, -S-, -NH-, -N(Me)-, -C(O)NH-, ou -C(O)N(Me)-; alternativamente, W pode ser -C_2-C_4 alquileno-, -C_2-C_4 alquileno- substituído;

Z é selecionado dos grupos consistindo de:

(i) hidrogênio;

(ii) -CN;

(iii) -N_3;

(iv) halógeno;

(v) -NH-N=CH(R_2), onde R_2 é como previamente definido acima;

(vi) arila, arila substituída;

(vii) heteroarila, heteroarila substituída;

(viii) -C_3-C_{12} cicloalquila, -C_3-C_{12} cicloalquila substituída, heterocicloalquila, heterocicloalquila substituída;

(ix) –C_1-C_6 alquila contendo 0, 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionado de O, S, ou N, opcionalmente substituído com um ou mais substituinte selecionados de halógeno, arila, arila substituída, heteroarila, ou heteroarila substituída;

(x) -C_2-C_6 alquenila contendo 0, 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionados de O, S, ou N, opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados de halógeno, arila, arila substituída, heteroarila, ou heteroarila substituída;

(xi) -C_2-C_6 alquinila contendo 0, 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionados de O, S, ou N, opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados de halógeno, arila, arila substituída, heteroarila, ou heteroarila substituída;

J = O, 1, 2, 3, ou 4;

k= 1, 2, ou 3;

m = 0, 1, ou 2; e

== denotar a ligação dupla de carbono-carbono ou única.

Em outra incorporação, a presente invenção caracteriza composições farmacêuticas compreendendo um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável, éster ou pró-droga destes. Ainda em outra modalidade da presente invenção é descrevem composições farmacêuticas compreendendo uma quantidade efetiva terapeuticamente de um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável, éster ou pró-droga destes, em combinação com um veículo farmaceuticamente aceitável ou excipiente. Ainda em outra modalidade da invenção são métodos de tratar uma infecção de hepatite C em um individuo em necessidade de tal tratamento com as referidas composições farmacêuticas.

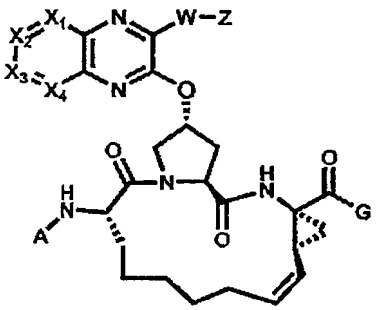
Descrição Detalhada da Invenção

Uma primeira incorporação da invenção é um composto representado pela Fórmula

I como descrito acima, ou um sal farmaceuticamente aceitável, éster ou pró-droga destes, só ou em combinação com um veículo farmaceuticamente aceitável ou excipiente.

Em outras incorporações da invenção são compostos representados pelas Fórmulas II-V como descrito aqui, ou sais farmaceuticamente aceitáveis, ésteres ou pró-drogas destes, só ou em combinação com um veículo farmaceuticamente aceitável ou excipiente.

Um composto da Fórmula II:



(II)

Onde cada de X_1, X_2, X_3 e X_4 são selecionados independentemente de $-CR_6$ e N, onde R_6 é selecionado independentemente de:

(i) hidrogênio; halógeno; $-NO_2$; - CN;

(ii) -M-R_4, M é O, S, NH onde R_4 é como definido previamente;

(iii) NR_4R_5 onde R_4 e R_5 são como definidos previamente;

(iv) $-C_1$-C_8 alquila, $-C_2$-C_8 alquenila, ou $-C_2$-C_8 alquinila cada contendo 0, 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionados de O, S, ou N; -C1-C8 aquila substituída, $-C_2$-C_8 alquenila substituída, ou $-C_2$-C_8 alquinila substituída cada contendo 0, 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionados de O, S ou N; $-C_3$-C_{12} cicloalquila, ou $-C_3$-C_{12} cicloalquila substituída; $-C_3$-C_{12} cicloalquenila, ou $-C_3$-C_{12} cicloalquenila substituída;

(v) arila; arila substituída; heteroarila; heteroarila substituída;

(vi) heterocicloalquila ou heterocicloalquila substituída;

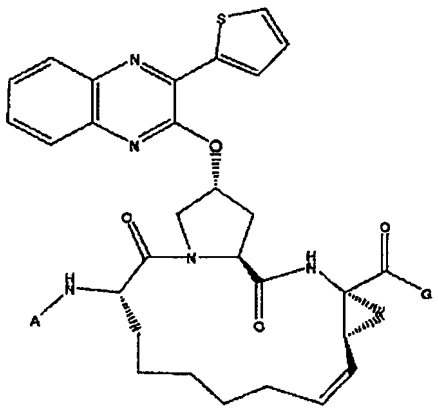
onde A, G, W, Z são como definido pela Fórmula I.

Em um exemplo, W é ausente, $-C_2$-C_4-alquileno, ou $-C_2$-C_4-alquileno substituída. Z é heteroarila, heteroarila substituída, arila, ou arila substituída. A é selecionado do grupo consistindo em -C(O)-R_2, -C(O)-O-R_2, - $S(O)_2NHR_2$ e -C(O)-NH-R_2, onde R_2 é selecionado de arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heterocíclico, heterocíclico substituído, $-C_1$-C_8 alquila, $-C_2$-C_8 alquenila, $-C_2$-C_8 alquinila, -C1-C8 aquila substituída, $-C_2$-C_8 alquenila substituída, $-C_2$-C_8 alquinila substituída, $-C_3$-C_{12} cicloalquila, $-C_3$-C_{12} cicloalquenila, $-C_3$-C_{12} cicloalquila substituída, ou $-C_3$-C_{12} cicloalquenila substituída. G pode ser -NH-SO_2-NH-R_3 ou -$NHSO_2$-R_3 onde R_3 é selecionado $-C_1$-C_8 alquila, $-C_2$-C_8 alquenila, $-C_2$-C_8 alquinila, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heterocíclico, heterocíclico substituído, $-C_3$-C_{12} cicloalquila, $-C_3$-C_{12} cicloalquenila, $-C_3$-C_{12} cicloalquila substituída, ou $-C_3$-C_{12} cicloalquenila substituída.

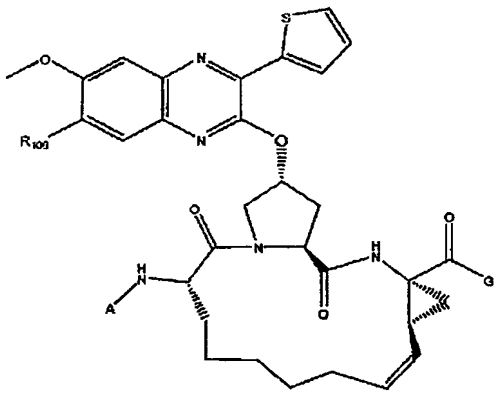
Em outro exemplo, W é ausente, -C_2-C_4 alquileno-, ou -C_2-C_4 alquileno- substituído. Z é heteroarila, heteroarila substituída, arila, ou arila substituída. A é -C(O)-O-R_2, -$S(O)_2NHR_2$ ou -C(O)-NH-R_2, onde R_2 é –C_1-C_8 alquila, -C_2-C_8 alquenila, -C_2-C_8 alquinila, -C1-C8 aquila substituída, -C_2-C_8 alquenila substituída, -C_2-C_8 alquinila substituída, -C_3-C_{12} cicloalquila, -C_3-C_{12} cicloalquenila, -C_3-C_{12} cicloalquila substituída, ou -C_3-C_{12} cicloalquenila substituída. G é -$NHSO_2$-R_3 onde R_3 é selecionado –C_1-C_8 alquila, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heterocíclico, heterocíclico substituído, -C_3-C_{12} cicloalquila, -C_3-C_{12} cicloalquenila, -C_3-C_{12} cicloalquila substituída, ou -C_3-C_{12} cicloalquenila substituída.

Em outro exemplo, W é ausente. Z é heteroarila, heteroarila substituída, arila, ou arila substituída. A é -C(O)-O-R_1, onde R_1 é -C_1-C_8 alquila, -C_3-C_{12} cicloalquila, -C_3-C_{12} cicloalquila substituída, heteroarila, ou heteroarila substituída. G é -$NHSO_2$-R_3 onde R_3 é selecionado -C_3-C_{12} cicloalquila ou -C_3-C_{12} cicloalquila substituída.

Em um exemplo preferido, W é ausente. Z é heteroarila ou heteroarila substituída. A é -C(O)-O-R_1, onde R_1 é –C_1-C_8 alquila, -C_3-C_{12} cicloalquila, -C_3-C_{12} cicloalquila substituída, heteroarila, ou heteroarila substituída. G é -$NHSO_2$-R_3 onde R_3 é selecionado -C_3-C_{12} cicloalquila ou -C_3-C_{12} cicloalquila substituída. Em outro exemplo preferido, W é ausente. Z é 2-tiofenila. A é -C(O)-O-R_1 onde R_1 é -C_1-C_8 alquila, -C_3-C_{12} cicloalquila, -C_3-C_{12} cicloalquila substituída, heteroarila, ou heteroarila substituída. G é -$NHSO_2$-R_3 onde R_3 é selecionado -C_3-C_{12} cicloalquila ou -C_3-C_{12} cicloalquila substituída. Ainda em outro exemplo preferido, um composto da Fórmula II tem uma fórmula selecionada das Fórmulas II' ou II":



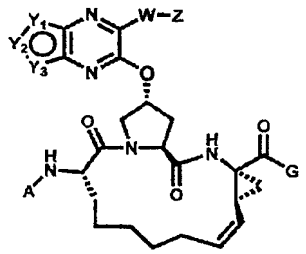
II'



II''

Onde A é -C(O)-O-R_1, e R_1 é –C_1-C_8 alquila, -C_3-C_{12} cicloalquila, -C_3-C_{12} cicloalquila substituída, heterocicloalquila ou heterocicloalquila substituída. G é -$NHSO_2$-R_3, e R_3 é selecionado de -C_3-C_{12} cicloalquila (por exemplo, ciclopropil) ou -C_3-C_{12} cicloalquila substituída. R_{100} é hidrogênio ou -O-CH_3.

Um composto da Fórmula III:



(III)

Onde cada um de Y_1, Y_2, e Y_3 é independentemente selecionado de CR_6, N, NR_6, S e O; onde A, G, W, Z são como definido pela Fórmula I e R_6 é como definido pela Fórmula II.

Em um exemplo, W é ausente, -C_2-C_4 alquileno-, ou -C_2-C_4 alquileno- substituído. Z é heteroarila, heteroarila substituída, arila, ou arila substituída. A é selecionado do grupo consistindo em -C(O)-R_2, -C(O)-O-R_2, -$S(O)_2NHR_2$ e -C(O)-NH-R_2, onde R_2 é selecionado de arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heterocíclico, heterocíclico substituído, -C_1-C_8 alquila, -C_2-C_8 alquenila, -C_2-C_8 alquinila, -C1-C8 aquila substituída, -C_2-C_8 alquenila substituída, -C_2-C_8 alquinila substituída, -C_3-C_{12} cicloalquila, -C_3-C_{12} cicloalquenila, -C_3-C_{12} cicloalquila substituída, ou -C_3-C_{12} cicloalquenila substituída. G pode ser -NH-SO_2-NH-R_3 ou -$NHSO_2$-R_3 onde R_3 é selecionado –C_1-C_8 alquila, -C_2-C_8 alquenila, -C_2-C_8 alquinila, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heterocíclico, heterocíclico substituído, -C_3-C_{12} cicloalquila, -C_3-C_{12} cicloalquenila, -C_3-C_{12} cicloalquila substituída, ou -C_3-C_{12} cicloalquenila substituída.

Ainda em outro exemplo, W é ausente, -C_2-C_4 alquileno-, ou -C_2-C_4 alquileno- substituída. Z é heteroarila, heteroarila substituída, arila, ou arila substituída. A é -C(O)-O-R_2, -$S(O)_2NHR_2$ ou -C(O)-NH-R_2, onde R_2 é –C_1-C_8 alquila, -C_2-C_8 alquenila, -C_2-C_8 alquinila, -C1-C8 aquila substituída, -C_2-C_8 alquenila substituída, -C_2-C_8 alquinila substituída, -C_3-C_{12} cicloalquila, -C_3-C_{12} cicloalquenila, -C_3-C_{12} cicloalquila substituída, ou -C_3-C_{12} cicloalquenila substituída. G é -$NHSO_2$-R_3 onde R_3 é selecionado –C_1-C_8 alquila, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heterocíclico, heterocíclico substituído, -C_3-C_{12} cicloalquila, -C_3-C_{12} cicloalquenila, -C_3-C_{12} cicloalquila substituída, ou -C_3-C_{12} cicloalquenila substituída.

Ainda em outro exemplo, W é ausente. Z é heteroarila, heteroarila substituída, arila, ou arila substituída. A é -C(O)-O-R_1, onde R_1 é –C_1-C_8 alquila, -C_3-C_{12} cicloalquila, -C_3-C_{12} cicloalquila substituída, heteroarila, ou heteroarila substituída. G é -$NHSO_2$-R_3 onde R_3 é selecionado -C_3-C_{12} cicloalquila ou -C_3-C_{12} cicloalquila substituída.

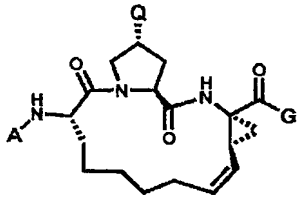
Ainda em outro exemplo, W é ausente. Z é heteroarila, heteroarila substituída. A é -C(O)-O-R_1, onde R_1 é –C_1-C_8 alquila, -C_3-C_{12} cicloalquila, -C_3-C_{12} cicloalquila substituída, heteroarila, ou heteroarila substituída. G é -$NHSO_2$-R_3 onde R_3 é selecionado -C_3-C_{12} cicloalquila ou -C_3-C_{12} cicloalquila substituída.

Em outro exemplo, W é ausente. Z tem 2-tiofenila anos. A é -C(O)-O-R_1, onde R_1 é

-C_1-C_8 alquila, -C_3-C_{12} cicloalquila, -C_3-C_{12} cicloalquila substituída, heteroarila, ou heteroarila substituída. G é -$NHSO_2$-R_3 onde R_3 é selecionado -C_3-C_{12} cicloalquila ou -C_3-C_{12} cicloalquila substituída.

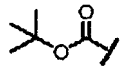
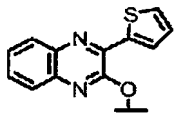
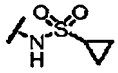
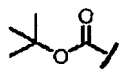
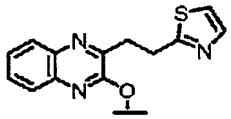
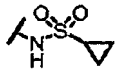
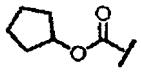
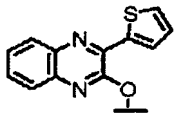
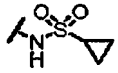
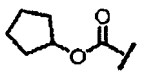
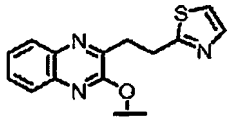
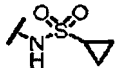
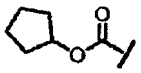
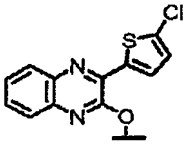
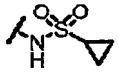
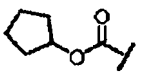
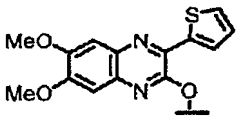
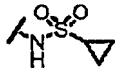
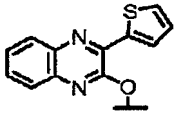
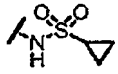
Ainda em outro exemplo, W é ausente. Z pode ser, sem limitação, 2 - tiofenila. A é -C(O)-O-R_1, onde R_1 é –C_1-C_8 alquila, -C_3-C_{12} cicloalquila, -C_3-C_{12} cicloalquila substituída, heterociclila, ou heterociclila substituída. G é -$NHSO_2$-R_3 onde R_3 é selecionado -C_3-C_{12} cicloalquila ou -C_3-C_{12} cicloalquila substituída.

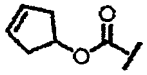
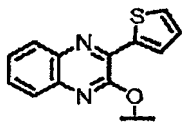
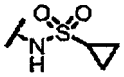
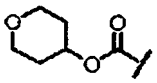
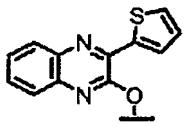
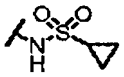
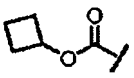
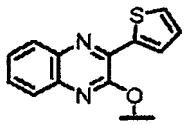
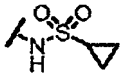
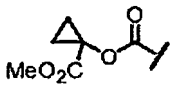
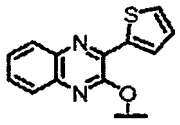
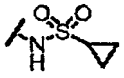
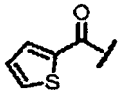
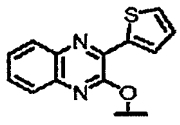
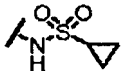
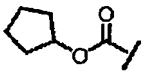
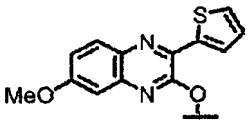
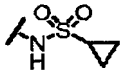
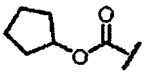
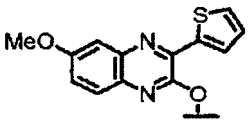
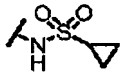
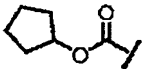
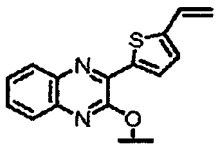
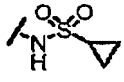
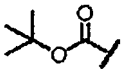
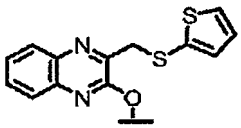
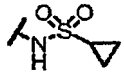
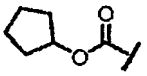
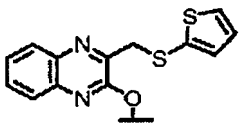
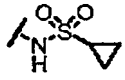
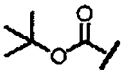
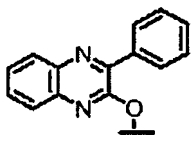
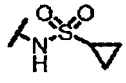
Os compostos representativos da invenção incluem, porém não são limitados a, os compostos seguintes (Tabela 1-4) de acordo com a Fórmula IV:

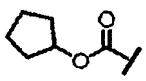
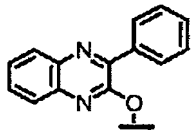
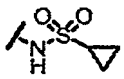
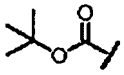
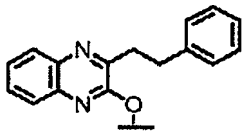
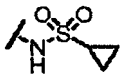
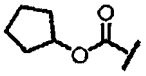
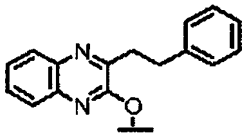
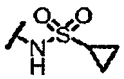
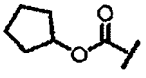
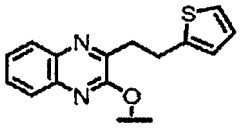
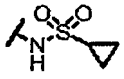
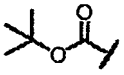
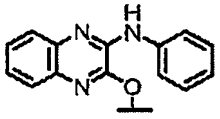
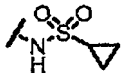
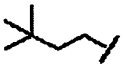
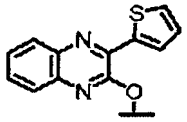
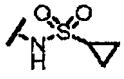
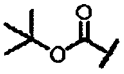
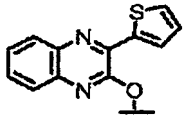
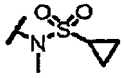
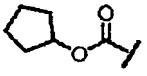
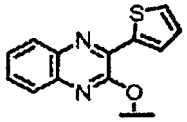
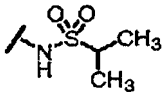
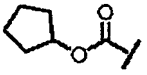
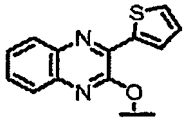
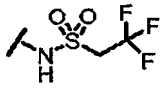
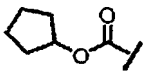
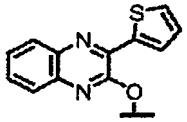
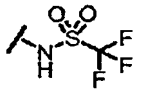
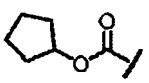
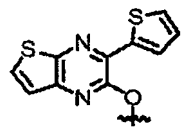
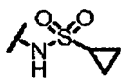


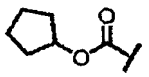
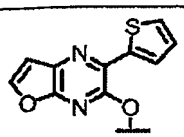
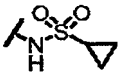
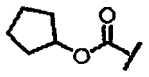
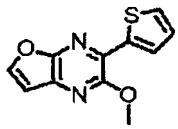
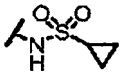
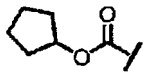
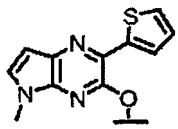
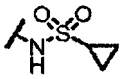
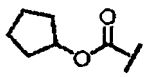
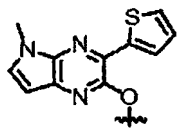
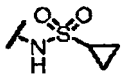
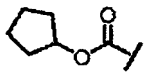
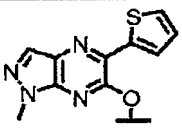
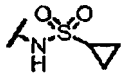
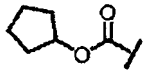
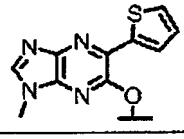
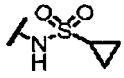
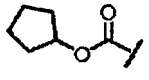
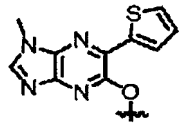
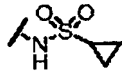
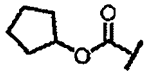
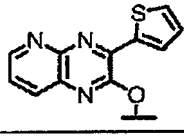
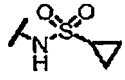
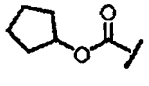
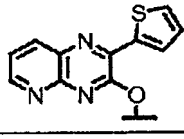
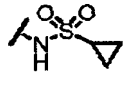
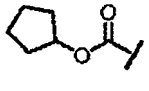
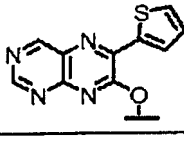
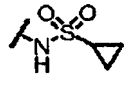
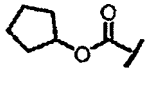
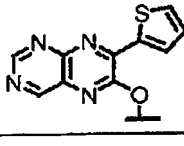
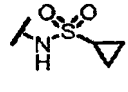
(IV)

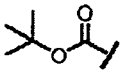
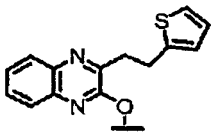
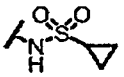
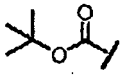
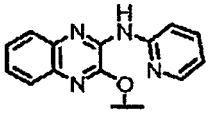
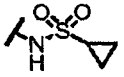
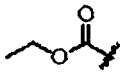
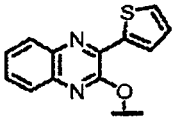
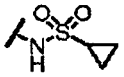
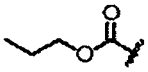
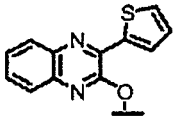
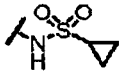
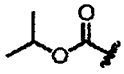
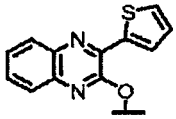
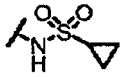
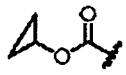
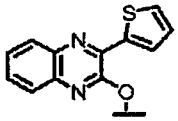
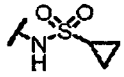
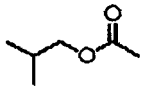
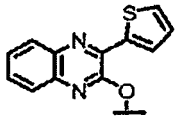
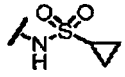
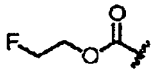
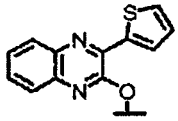
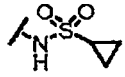
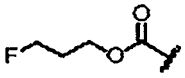
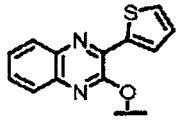
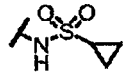
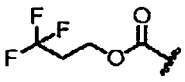
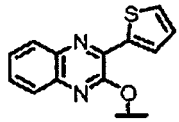
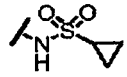
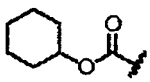
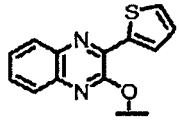
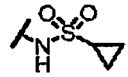
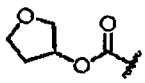
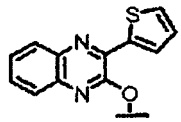
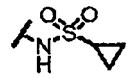
Tabela 1

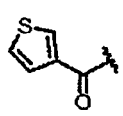
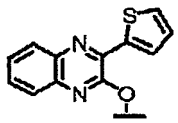
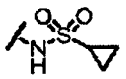
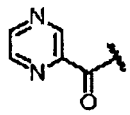
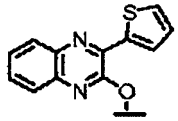
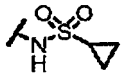
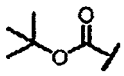
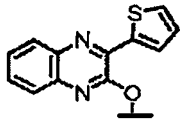
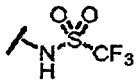
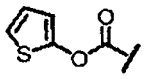
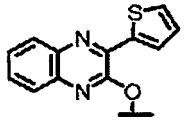
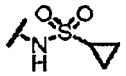
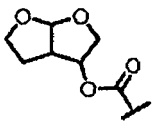
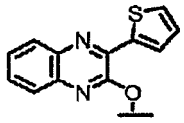
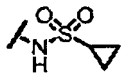
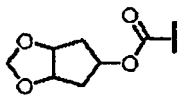
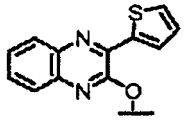
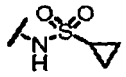
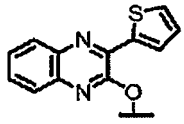
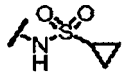
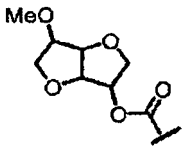
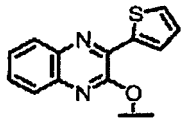
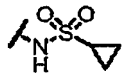
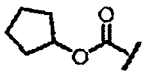
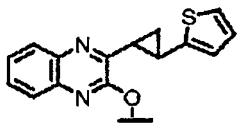
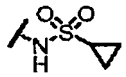
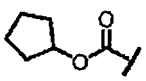
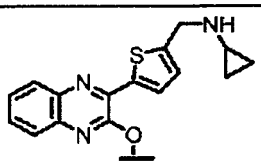
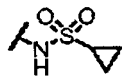
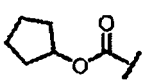
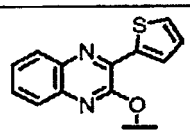
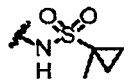
Exemplo Nº	A	Q	G
46			
47			
48			
49			
50			
51			
52	-H		

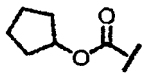
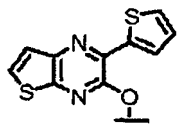
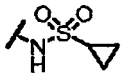
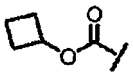
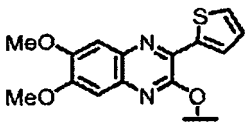
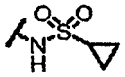
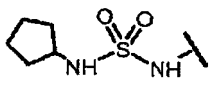
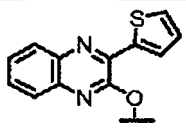
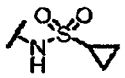
53			
54			
55			
56			
57			
58			
59			
60			
61			
62			
63			

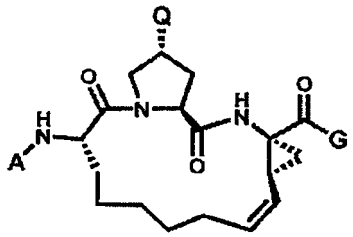
64			
65			
66			
67			
68			
69			
70			
71			
72			
73			
74			

75			
76			
77			
78			
79			
80			
81			
82			
83			
84			
85			

86			
87			
88			
89			
90			
91			
92			
93			
94			
95			
96			
97			

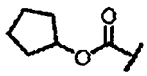
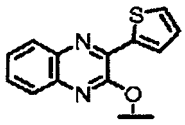
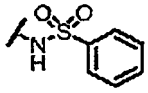
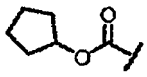
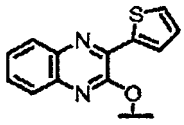
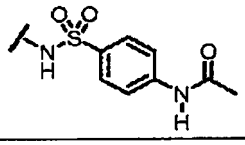
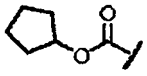
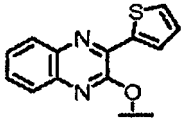
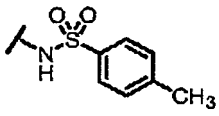
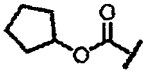
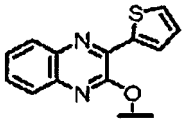
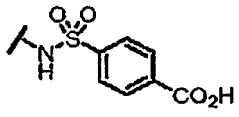
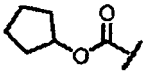
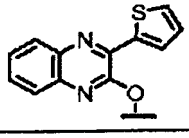
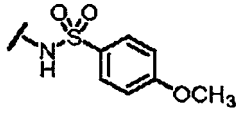
98			
99			
100			
101			
102			
103			
104			
105			
106			
107			
108			

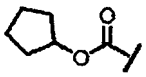
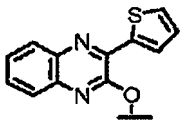
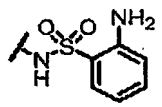
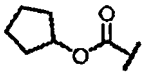
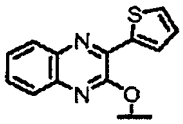
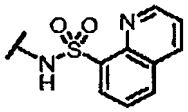
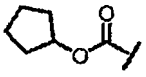
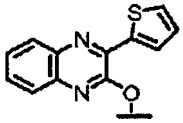
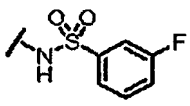
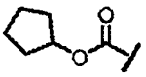
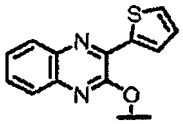
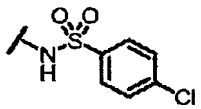
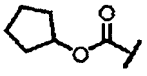
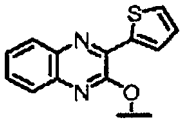
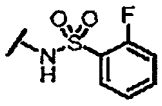
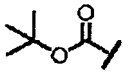
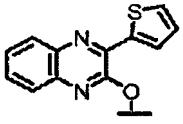
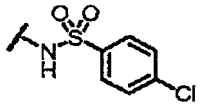
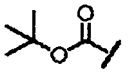
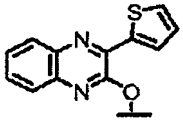
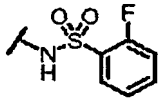
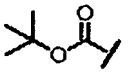
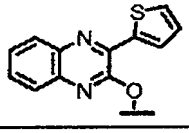
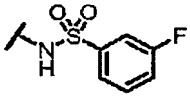
109			
109a			
109b			

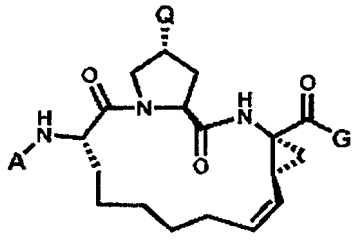


(IV)

Tabela 2

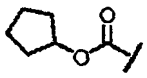
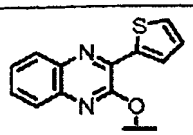
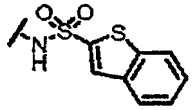
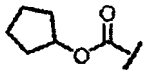
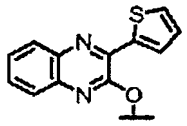
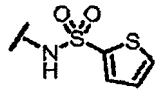
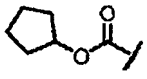
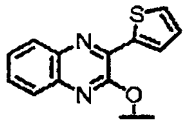
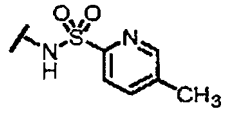
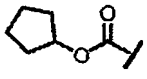
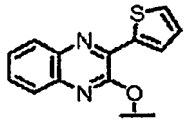
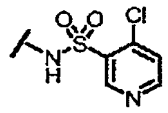
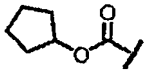
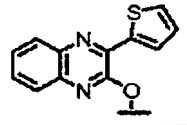
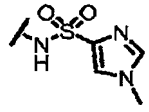
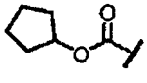
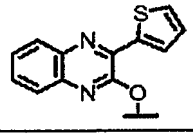
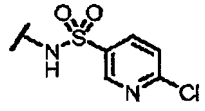
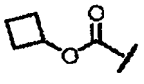
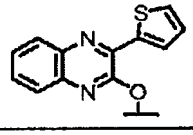
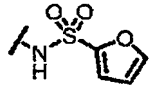
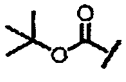
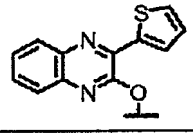
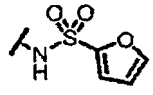
Exemplo Nº	A	Q	G
110			
111			
112			
113			
114			

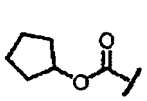
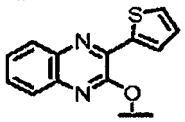
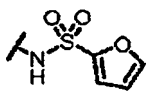
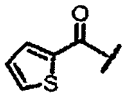
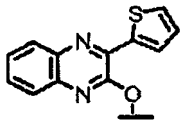
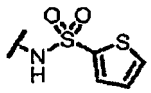
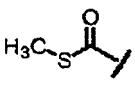
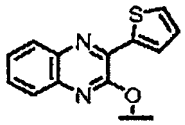
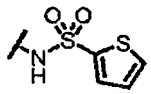
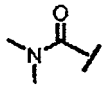
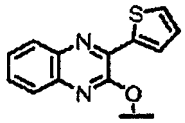
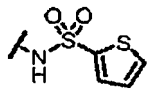
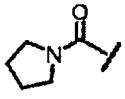
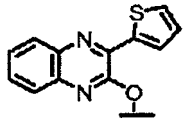
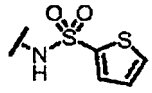
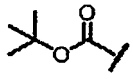
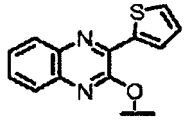
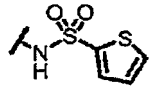
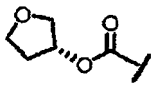
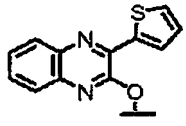
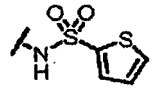
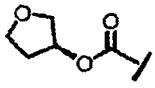
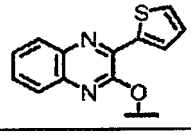
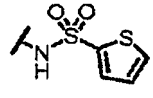
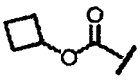
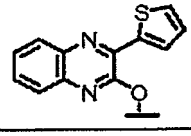
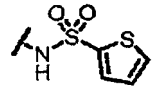
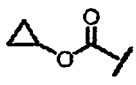
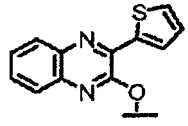
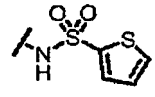
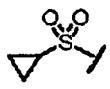
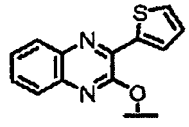
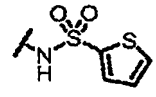
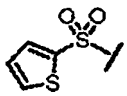
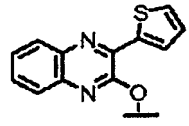
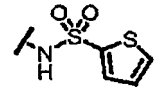
115			
116			
117			
118			
119			
120			
121			
122			

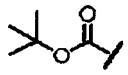
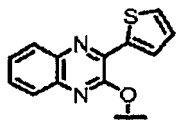
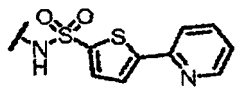
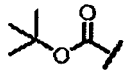
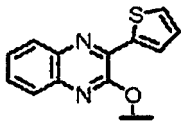
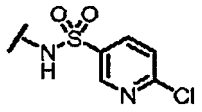


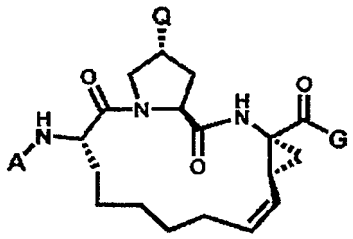
(IV)

Tabela 3

Exemplo Nº	A	Q	G
123			
124			
125			
126			
127			
128			
129			
130			

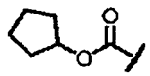
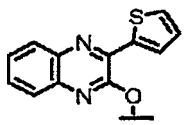
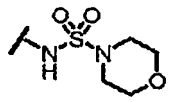
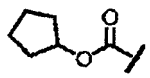
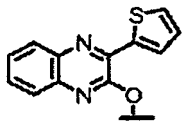
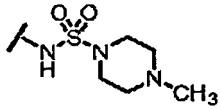
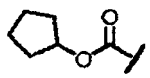
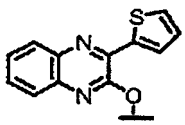
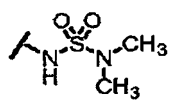
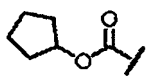
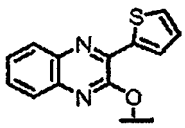
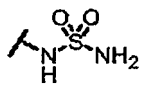
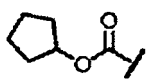
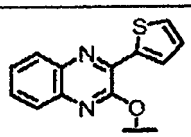
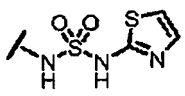
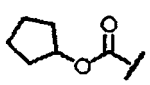
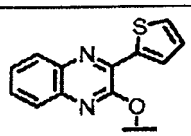
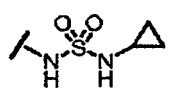
131			
132			
133			
134			
135			
136			
137			
138			
139			
140			
141			
142			

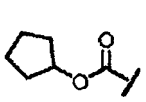
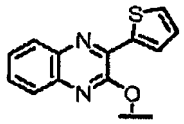
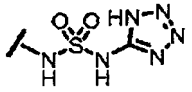
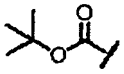
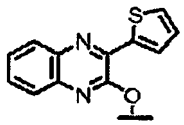
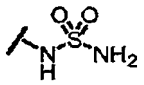
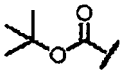
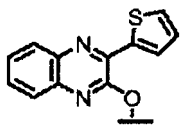
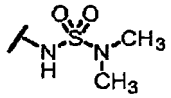
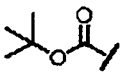
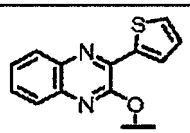
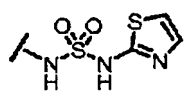
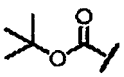
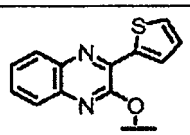
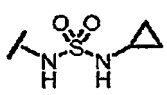
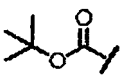
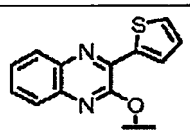
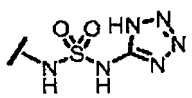
143			
144			



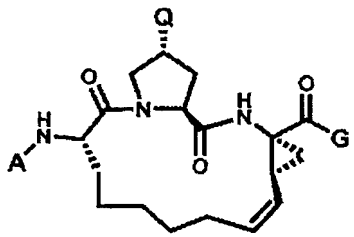
(IV)

Tabela 4

Exemplo Nº	A	Q	G
145			
146			
147			
148			
149			
150			

151			
152			
153			
154			
155			
156			

Os compostos adicionais da invenção são esses da Fórmula IV:



(IV)

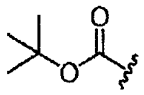
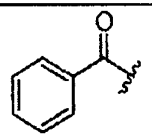
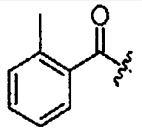
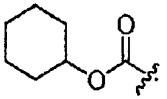
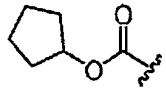
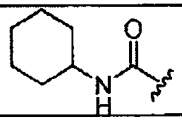
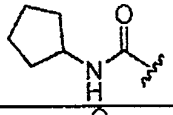
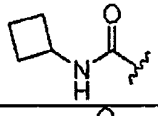
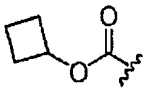
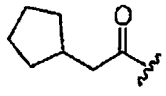
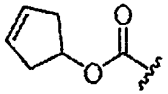
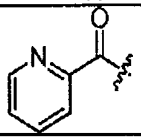
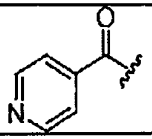
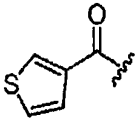
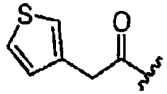
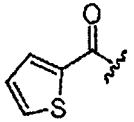
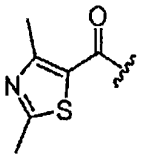
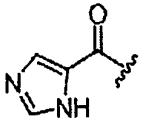
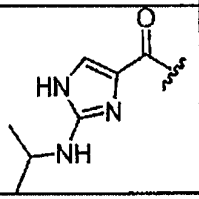
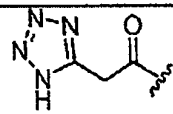
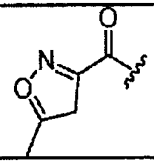
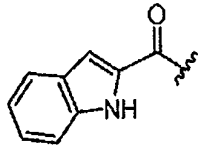
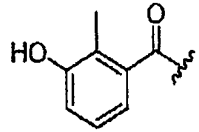
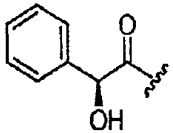
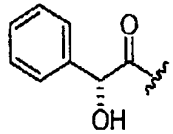
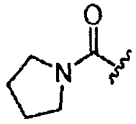
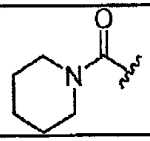
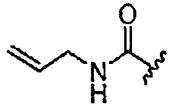
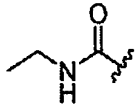
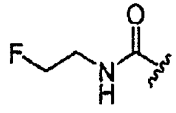
Onde A, Q e G são como definido nas Tabelas matriz A, matriz Q e matriz G (Tabelas 5-7). As tabelas da matriz A, matriz Q e matriz G abaixo apresentam substituintes presente na estrutura de anel do núcleo mostrada na fórmula (IV) o qual quando um substituinte A é selecionado da matriz A, um substituinte Q é selecionado da matriz Q e um substituinte G é selecionado da matriz G, um composto adicional da invenção é descrita. Os compostos são formadas selecionando-se qualquer elemento da matriz A com qualquer elemento da matriz Q com qualquer elemento da matriz G para chegar em um macrociclo substituído por A, Q, G- da fórmula IV. Por exemplo, um Composto da Fórmula IV, onde A= (copiar a fórmula da página), Q= (copiar a fórmula da página), G= OH é elemento AOL da matriz A, Q é elemento Q01 da matriz Q, e G é elemento G02 da Matriz G é designada pelo número

A01Q01G02.

Desse modo, a invenção incluir compostos da fórmula IV e os sais farmaceuticamente aceitáveis, onde A é qualquer elemento na matriz A, Q é qualquer elemento da matriz Q e G é qualquer elemento da matriz G.

Os compostos específicos incluem, porém não são limitados a, o seguinte: A01Q01G02; A01Q02G02; A01Q03G02; A01Q38G02; A01Q48G02; A01Q49G02; A01Q61G02; A05Q01G03; A01Q02G03; A05Q03G05; A09Q38G02; A30Q48G02; A01Q49G03; A05Q01G20; A05Q01G24; A05Q01G05; A05Q61G11; A05Q01G11; A30Q01G11; A05Q38G24; A05Q38G02; A05Q49G05; A30Q02G03; A09Q01G02; A09Q02G02; A09Q03G02; A095Q38G02; A09Q48G02; A09Q61G03; A30Q03G02; A30Q03G03; A30Q05G09; A30Q61G02; A05Q03G09; A05Q03G09; A01Q38G02; A01Q49G24; A05Q61G20; A09Q38G20; A30Q48G24; A30Q48G20; A30Q49G24; A05Q38G09; A05Q17G09; A05Q09G09; A05Q04G09; A05Q08G11; A05Q01G06; A05Q16G02; A05Q17G02; A05Q25G02; A03Q01G02; A06Q01G02; A16Q01G02.

Tabela 5: matriz A

A-01 	A-02 	A-03 	A-04 	A-05 
A-06 	A-07 	A-08 	A-09 	A-10 
A-11 	A-12 	A-13 	A-14 	A-15 
A-16 	A-17 	A-18 	A-19 	A-20 
A-21 	A-22 	A-23 	A-24 	A-25 
A-26 	A-27 	A-28 	A-29 	A-30 

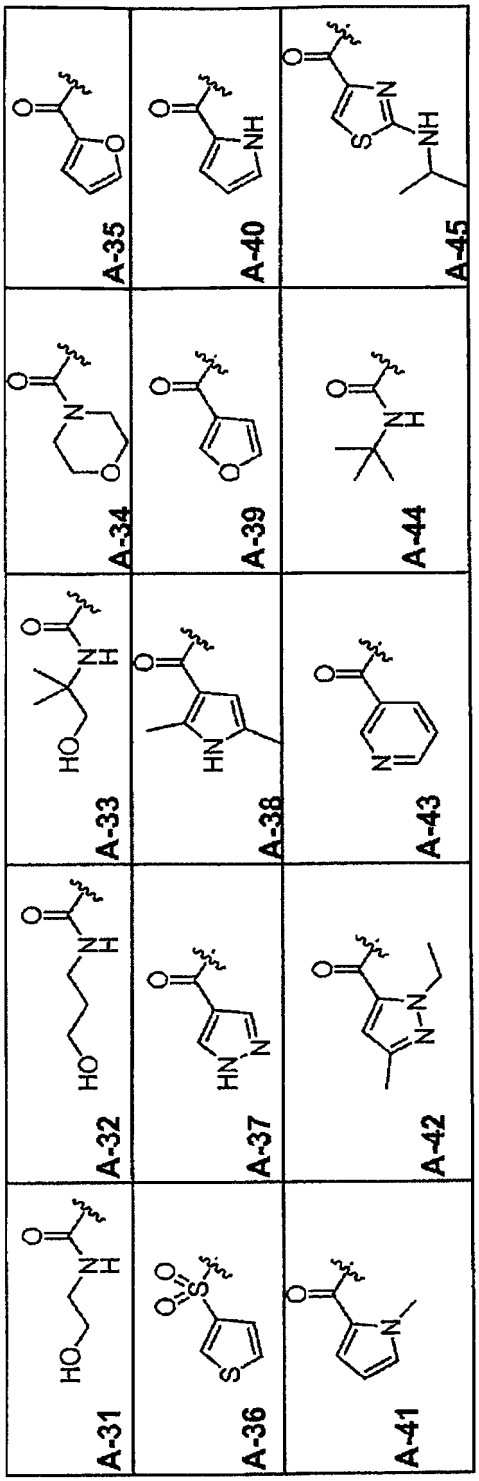
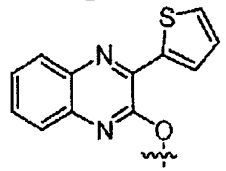
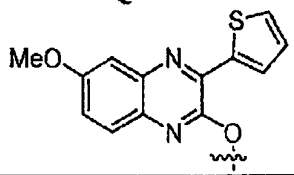
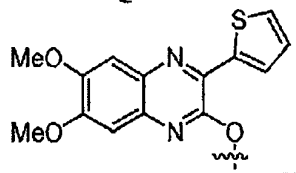
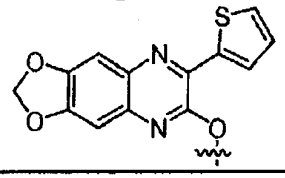
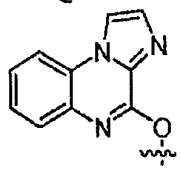
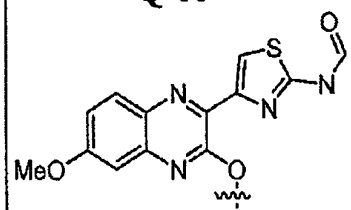
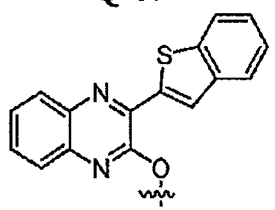
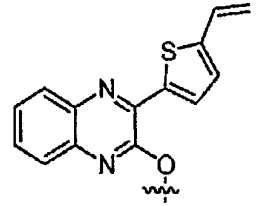
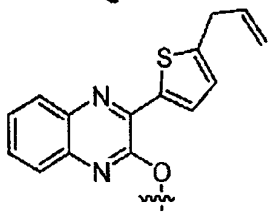
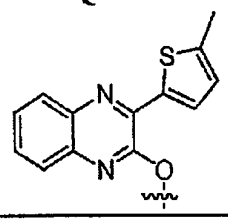
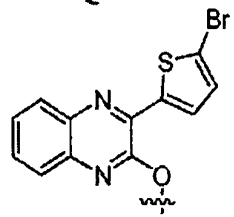
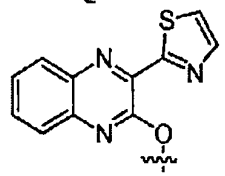
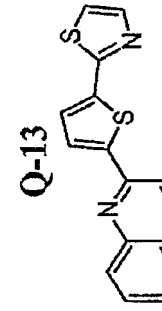
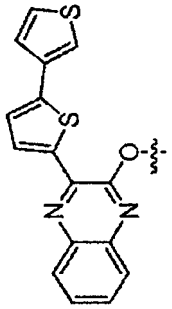
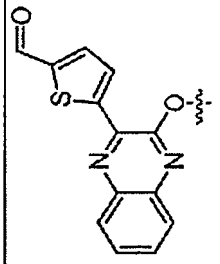
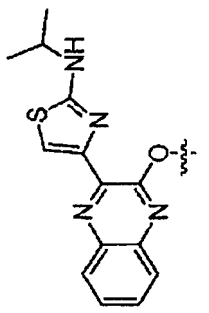
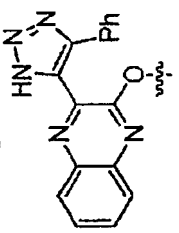
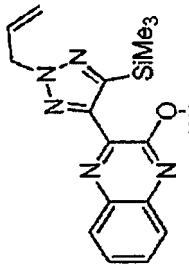
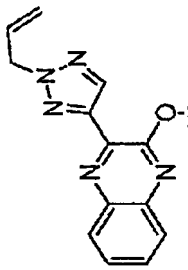
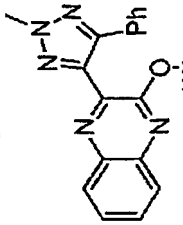
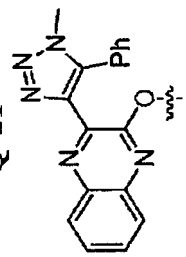
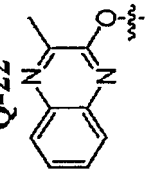
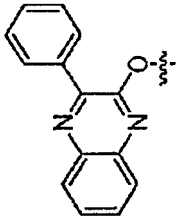
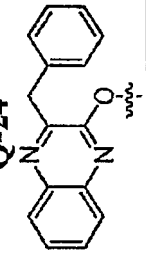
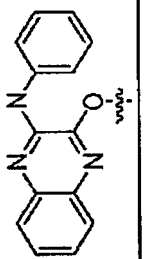
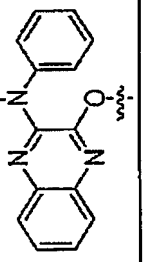
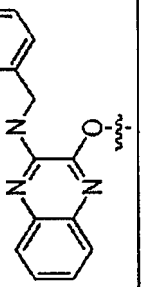
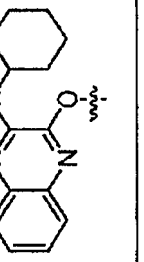
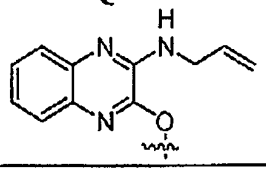
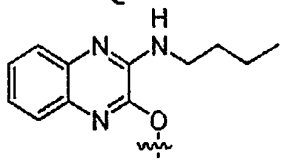
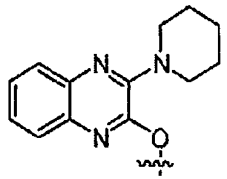
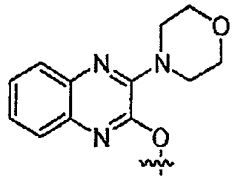
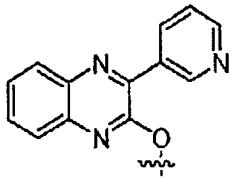
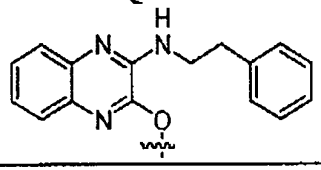
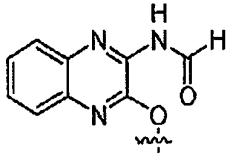
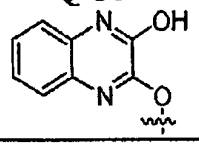
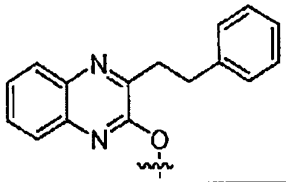
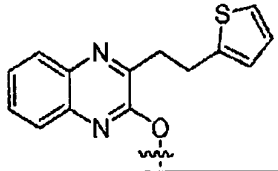
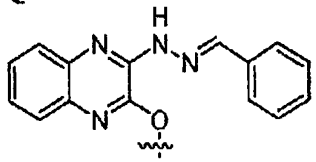
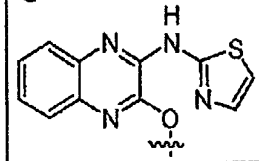
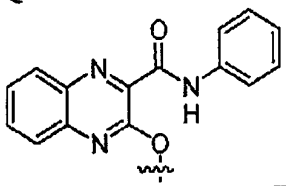
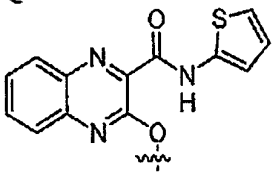
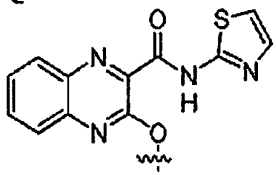
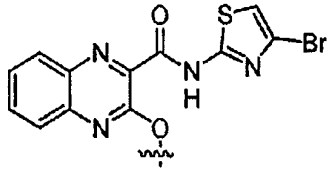
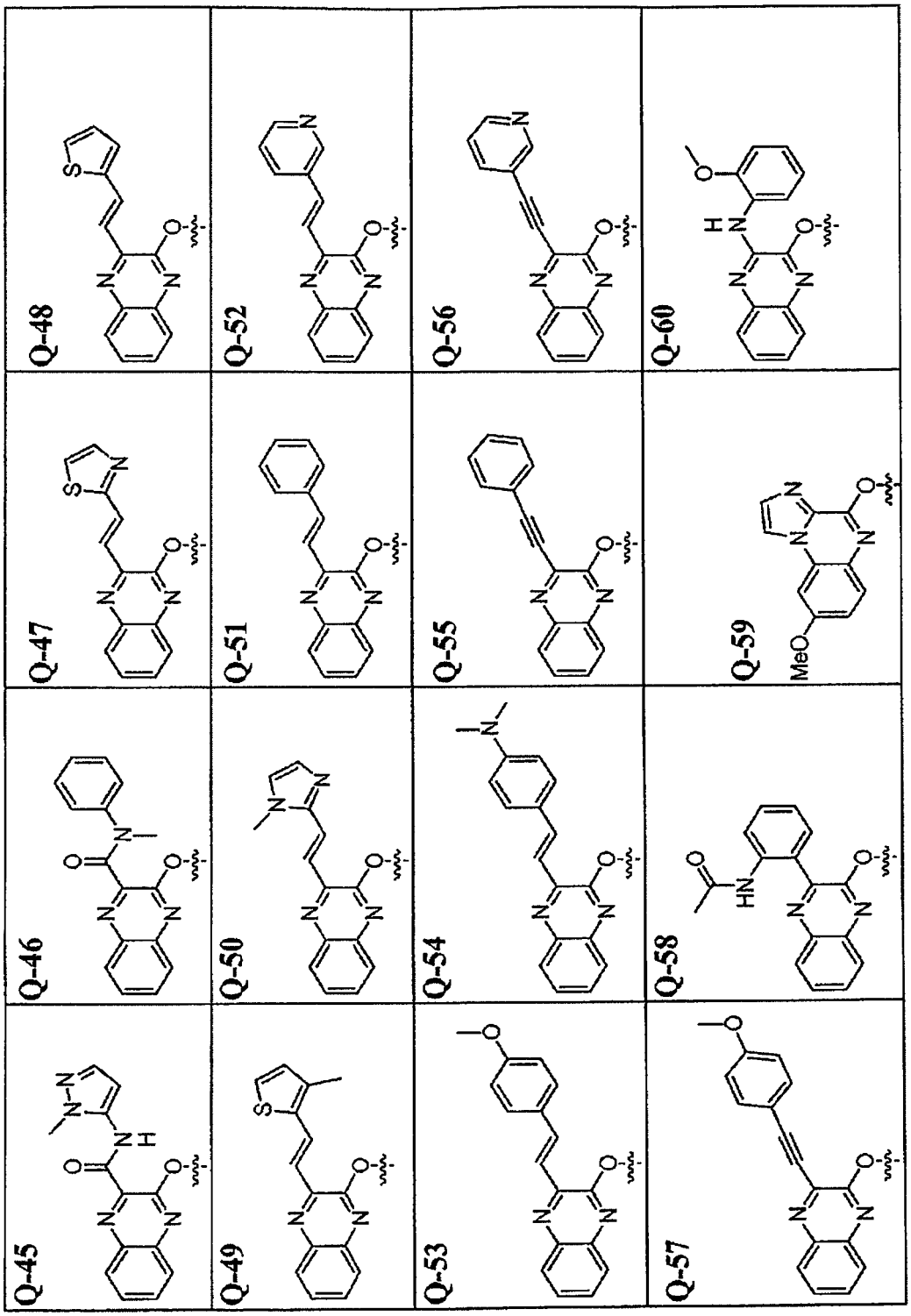

A-31
A-32
A-33
A-34
A-35
A-36
A-37
A-38
A-39
A-40
A-41
A-42
A-43
A-44
A-45

Tabela 6: matriz Q

Q-01 	**Q-02** 	**Q-03** 	**Q-04** 
Q-05 	**Q-06** 	**Q-07** 	**Q-08** 
Q-09 	**Q-10** 	**Q-11** 	**Q-12** 

Q-13 	Q-14 	Q-15 	Q-16 
Q-17 	Q-18 	Q-19 	Q-20 
Q-21 	Q-22 	Q-23 	Q-24 
Q-25 	Q-26 	Q-27 	Q-28 

Q-29 	Q-30 	Q-31 	Q-32 
Q-33 	Q-34 	Q-35 	Q-36 
Q-37 	Q-38 	Q-39 	Q-40 
Q-41 	Q-42 	Q-43 	Q-44 


Q-45
Q-46
Q-47
Q-48
Q-49
Q-50
Q-51
Q-52
Q-53
Q-54
Q-55
Q-56
Q-57
Q-58
Q-59
MeO
Q-60

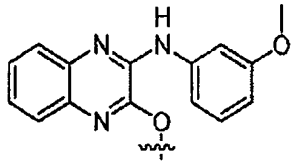
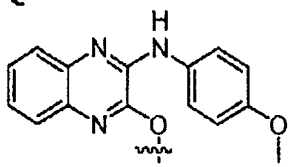
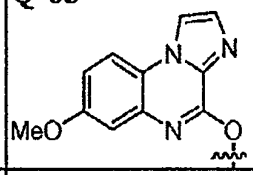
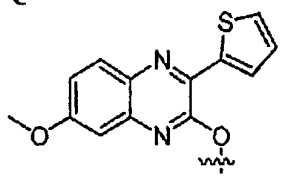
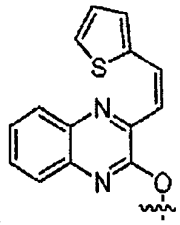
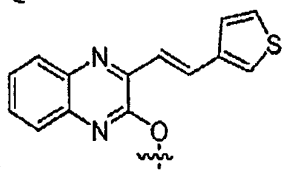
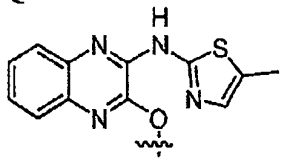
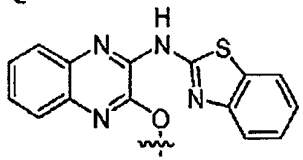
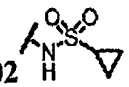
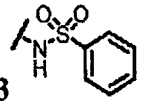
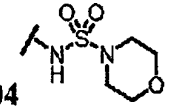
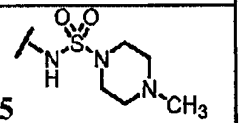
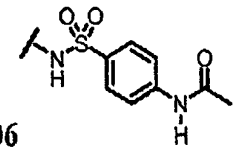
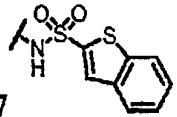
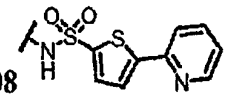
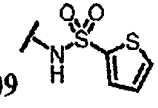
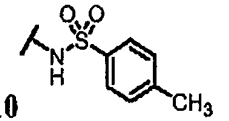
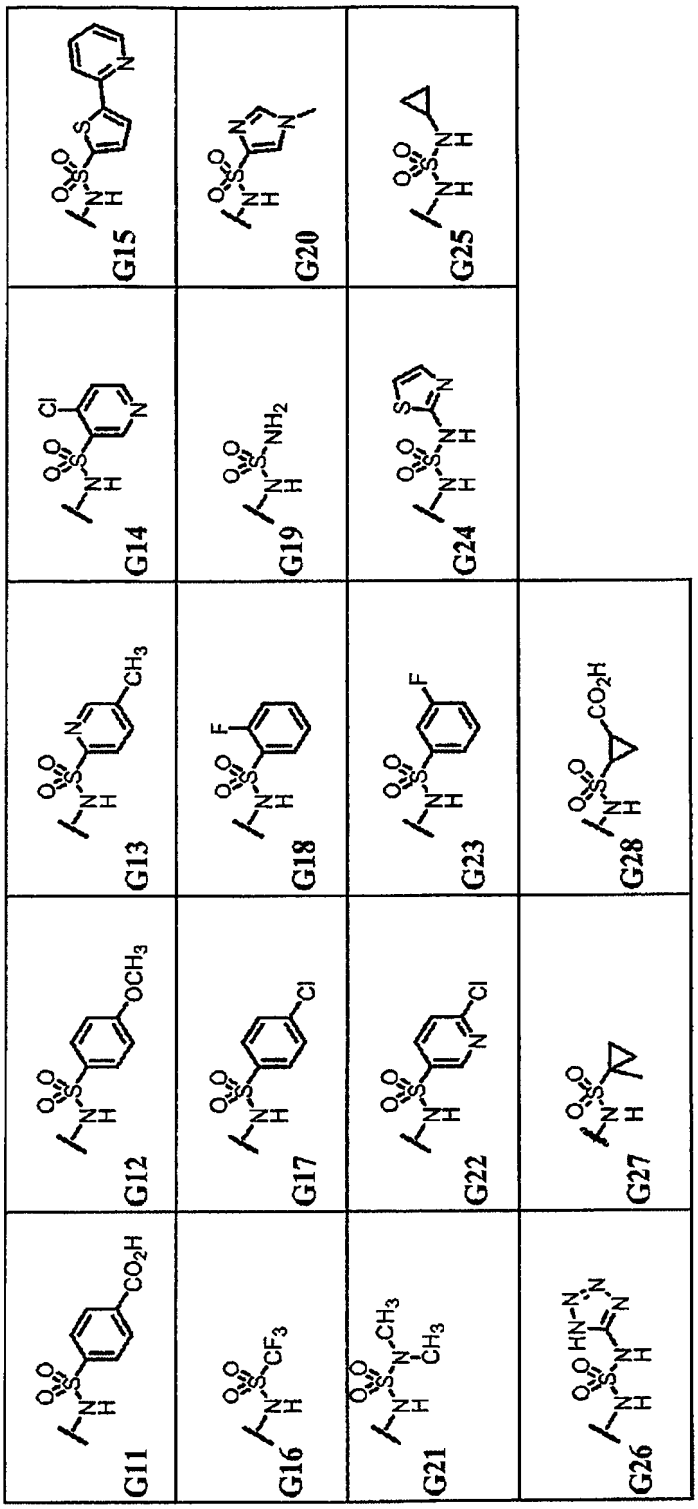
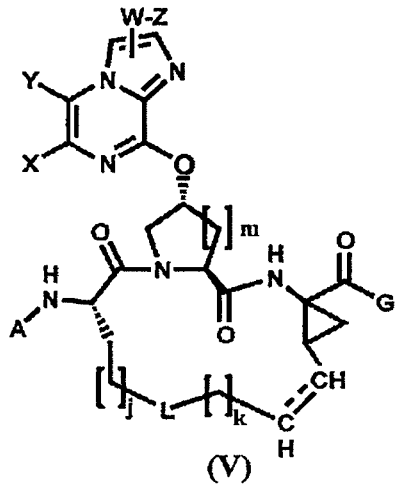
Q-61 	Q-62 	Q-63 	Q-64 
Q-65 	Q-66 	Q-67 	Q-68 

Tabela 7: matriz G				
G01-OH	G02 	G03 	G04 	G05 
G06 	G07 	G08 	G09 	G10 



Em um aspecto adicional, a invenção fornece compostos da Fórmula V

Um composto da Fórmula V:



(V)

na qual

A selecionada de H, -(C=O)-O-R_1, -(C=O)-R_2, -C(O)-NH-R_2, ou -$S(O)_2$-R_1, -$S(O)_2NHR_2$;

cada R_1 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: (i) arila; arila substituída; heteroarila; heteroarila substituída;

(ii) heterocicloalquila ou heterocicloalquila substituída;

(iii) –C_1-C_8 alquila, -C_2-C_8 alquenila, ou -C_2-C_8 alquinila cada contendo 0, 1 , 2, ou 3 heteroátomos selecionado de O, S, ou N; -C1-C8 aquila substituída, -C_2-C_8 alquenila substituída, ou -C_2-C_8 alquinila substituída cada contendo 0, 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionado de O, S ou N; -C_3-C_{12} cicloalquila, ou -C_3-C_{12} cicloalquila substituída; -C_3-C_{12} cicloalquenila, ou -C_3-C_{12} cicloalquenila substituída; cada R_2 é independentemente selecionado do grupo consistindo em:

(i) hidrogênio;

(ii) arila; arila substituída; heteroarila; heteroarila substituída;

(iii) heterocicloalquila ou heterocicloalquila substituída;

(iv) –C_1-C_8 alquila, -C_2-C_8 alquenila, ou -C_2-C_8 alquinila cada consistindo em 0, 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionado de O, S, ou N; -C1-C8 aquila substituída, -C_2-C_8 alquenila substituída, ou -C_2-C_8 alquinila substituída cada contendo 0, 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionado de O, S ou N; -C_3-C_{12} cicloalquila, ou -C_3-C_{12} cicloalquila substituída; -C_3-C_{12} cicloalquenila, ou -C_3-C_{12} cicloalquenila substituída; G é selecionado de -OH, -$NHS(O)_2$-R_3, -$NH(SO_2)NR_4R_5$; cada R_3 é independentemente selecionado de:

(i) arila; arila substituída; heteroarila; heteroarila substituída

(ii) heterocicloalquila ou heterocicloalquila substituída;

(iii) -C_1-C_8 alquila, -C_2-C_8 alquenila, ou -C_2-C_8 alquinila cada contendo 0, 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionado de O, S ou N, -C1-C8 aquila substituída, -C_2-C_8 alquenila substituída, ou -C_2-C_8 alquinila substituída cada contendo 0, 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionado

de O, S ou N; -C_3-C_{12} cicloalquila, ou -C_3-C_{12} cicloalquila substituída; -C_3-C_{12} cicloalquenila, ou -C_3-C_{12} cicloalquenila substituída; cada R_4 e R_5 é independentemente selecionado de:

(i) hidrogênio;

(ii) arila; arila substituída; heteroarila; heteroarila substituída;

(iii) heterocicloalquila ou heterocicloalquila substituída;

(iv) –C_1-C_8 alquila, -C_2-C_8 alquenila, ou -C_2-C_8 alquinila cada contendo 0, 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionado de O, S, ou N; -C1-C8 aquila substituída, -C_2-C_8 alquenila substituída, ou -C_2-C_8 alquinila substituída cada contendo 0, 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionado de O, S ou N; -C_3-C_{12} cicloalquila, ou -C_3-C_{12} cicloalquila substituída; -C_3-C_{12} cicloalquenila, ou -C3-C12 cicloaquenila substituída;

L é selecionado de -CH_2-, -O-, -S-, ou -$S(O)_2$-;

X e Y considerados junto com os átomos de carbono para os quais eles são ligados para formar uma porção cíclica selecionada de arila, arila substituída, heteroarila, ou heteroarila substituída;

W é ausente, ou selecionado de -O-, -S-, -NH-, -N(Me)-, -C(O)NH-, ou -C(O)N(Me)-;

Z é selecionado dos grupos consistindo de:

(i) hidrogênio;

(ii) -CN;

(iii) -N_3;

(iv) halogênio;

(v) -NH-N=CH(R_2), onde R_2 é como definido acima;

(vi) arila, arila substituída;

(vii) heteroarila, heteroarila substituída;

(viii) -C_3-C_{12} cicloalquila, -C_3-C_{12} cicloalquila substituída, heterocicloalquila, heterocicloalquila substituída;

(ix) –C_1-C_6 alquila contendo 0, 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionado de O, S, ou N, opcionalmente substituído com um ou mais substituinte selecionado de halogênio, arila, arila substituída, heteroarila, ou heteroarila substituída;

(x) -C_2-C_6 alquenila contendo 0, 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionado de O, S, ou N, opcionalmente substituída com um ou mais substituinte selecionado de halogênio, arila, arila substituída, heteroarila, ou heteroarila substituída;

(xi) -C_2-C_6 alquinila contendo 0, 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionado de O, S, ou N, opcionalmente substituído com um ou mais substituinte selecionado de halogênio, arila, arila substituída, heteroarila, ou heteroarila substituída;

j = 0, 1, 2, 3, ou 4;

k= 1, 2, ou 3;

m = 0, 1, ou 2;e

==/ denotar a ligação dupla de carbono-carbono ou única.

Em um exemplo, L é $-CH_2-$, j é 2, e k é 1. A é selecionado do grupo consistindo em $-C(O)-R_2$, $-C(O)-O-R_2$, $-S(O)_2NHR_2$ e $-C(O)-NH-R_2$, onde R_2 é selecionado de arila, arila substituído, heteroarila, heteroarila substituída, heterocíclico, heterocíclico substituído, $-C_1-C_8$ alquila, $-C_2-C_8$ alquenila, $-C_2-C_8$ alquinila, -C1-C8 aquila substituída, $-C_2-C_8$ alquenila substituída, $-C_2-C_8$ alquinila substituída, $-C_3-C_{12}$ cicloalquila, $-C_3-C_{12}$ cicloalquenila, -C3-C12 cicloalquila substituída, ou $-C_3-C_{12}$ cicloalquenila substituída. G pode ser $-NH-SO_2-NH-R_3$ ou $-NHSO_2-R_3$ onde R_3 é selecionado C_1-C_8 alquila, $-C_2-C_8$ alquenila, $-C_2-C_8$ alquinila, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heterocíclico, heterocíclico substituída, $-C_3-C_{12}$ cicloalquila, $-C_3-C_{12}$ cicloalquenila, $-C_3-C_{12}$ cicloalquila substituída, ou $-C_3-C_{12}$ cicloalquenila substituída.

Ainda em outro exemplo, L é $-CH_2-$, j é 2, e k é 1. A é $-C(O)-O-R_2$, $-S(O)_2NHR_2$ ou $-C(O)-NH-R_2$, onde R_2 é $-C_1-C_8$ aquila, $-C_2-C_8$ aquenila, $-C_2-C_8$ aquinila, $-C_1-C_8$ aquila substituída, $-C_2-C_8$ alquenila substituída, $-C_2-C_8$ alquinila substituída, $-C_3-C_{12}$ cicloalquila, $-C_3-C_{12}$ cicloalquenila, $-C_3-C_{12}$ cicloalquila substituída, ou $-C_3-C_{12}$ cicloalquenila substituída. G é $-NHSO_2-R_3$ onde R_3 é selecionado $-C_1-C_8$ aquila, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heterocíclico, heterocíclico substituído, $-C_3-C_{12}$ cicloalquila, $-C_3-C_{12}$ cicloalquenila, $-C_3-C_{12}$ cicloaquila substituída, ou $-C_3-C_{12}$ cicloalquenila substituída.

Ainda em outro exemplo, L é $-CH_2-$, j é 2, e k é1. W é ausente. Z é heteroarila, heteroarila substituída, arila, ou arila substituída. A é $-C(O)-O-R_1$, onde R_1 é $-C_1-C_8$ aquila, $-C_3-C_{12}$ cicloalquila, $-C_3-C_{12}$ cicloalquila substituída, heteroarila, ou heteroarila substituída. G é $-NHSO_2-R_3$ onde R_3 é selecionado $-C_3-C_{12}$ cicloalquila ou $-C_3-C_{12}$ cicloalquila substituída.

Ainda em outro exemplo, L é $-CH_2-$, j é 2, e k é1. W é ausente. Z é heteroarila, heteroarila substituída. A é $-C(O)-O-R_1$, onde R_1 é $-C_1-C_8$ aquila, $-C_3-C_{12}$ cicloalquila, $-C_3-C_{12}$ cicloalquila substituída, heteroarila, ou heteroarila substituída. G é $-NHSO_2-R_3$ onde R_3 é selecionado $-C_3-C_{12}$ cicloalquila ou $-C_3-C_{12}$ cicloaquila substituída.

A presente invenção também caracteriza composições farmacêuticas compreendendo um composto da invenção (por exemplo, um composto da Fórmula I, II, III, IV, ou V, como descrito acima), ou um sal farmaceuticamente aceitável, ésteres ou pró-droga destes.

De acordo com uma modalidade alternativa, as composições farmacêuticas da presente invenção podem conter outros agentes anti-HCV, ou pode ser administrado (sequencialmente ou consecutivamente) com outros agentes anti-HCV, por exemplo, como parte de uma terapia de combinação. Os exemplos de agentes anti-HCV incluem, porém não são limitados a, α-interferon, β-interferon, ribavirina, e amantadina. Para detalhes adicionais veja S. Tan, A. Pause, Y. Shi, N., Sonenberg, Hepatitis C Therapeutics: Estado Atual e Estratégias Emergindo, Nature Rev. Drug Discov., 1, 867-881 (2002); WO 00/59929 (2000); WO 99/07733 (1999); WO 00/09543 (2000); WO 99/50230 (1999); US5861297 (1999); e

US2002/0037998 (2002) que são incorporados aqui por referência na sua totalidade.

De acordo com uma modalidade adicional, as composições farmacêuticas da presente invenção podem conter outros inibidores de protease HCV.

De acordo com ainda outra modalidade, as composições farmacêuticas da presente invenção podem também compreende inibidores de outros alvos no ciclo de vida de HCV, incluindo, porém não limitado a, helicase, polimerase, metaloprotease, e sítio de entrada de ribossoma interno (IRES).

De acordo com uma modalidade adicional, a presente invenção inclui métodos de tratar infecções de hepatite C em um individuo em necessidade de tal tratamento administrando-se o referido individuo uma quantidade efetiva viralmente de anti-HCV ou uma quantidade de inibidora das composições farmacêuticas da presente invenção.

Uma modalidade adicional da presente invenção inclui métodos de tratar amostras biológicas contatando as amostras biológicas com os compostos da presente invenção, por exemplo, para reduzir o potencial para infecção por HCV que pode estar presente na amostra.

Ainda um outro aspecto da presente invenção é um processo de fazer qualquer dos compostos delineado aque empregando qualquer dos meios sintéticos delineado aqui.

Definições

Os listados abaixo são definições de vários termos empregados para descrever esta invenção. Estas definições aplicadas aos termos como eles são empregadas ao longo desta especificação e reivindicações, a menos que limitado de outra forma nos exemplos específicos, ou individualmente ou como parte de um grupo maior.

O termo "C_1-C_6 alquila", ou "C_1-C_8 alquila", como empregado aqui, referindo-se saturada, radicais de hidrocarboneto de cadeia ramificada ou linear contendo entre um e seis, ou um e oito átomos de carbono, respectivamente. Os exemplos de radicais de C_1-C_6 alquila incluir, porém não são limitados a, metila, etila, propila, isopropila, n-butila, terc-butila, neopentila, os radicais de n-hexila; e exemplos de radicais de C_1-C_8 alquila incluem, porém não são limitados a, radicais de metila, etila, propila, isopropila, n-butila, terc-butila, neopentila, n-hexila, heptila, octila.

O termo "C_2-C_6 alquenila", ou "C_2-C_8 alquenila" como empregado aqui, denota um grupo monovalente derivado de uma porção de hidrocarboneto pela remoção de um único átomo de hidrogênio onde a porção de hidrocarboneto contém de dois a seis, ou dois a oito, átomos de carbono, respectivamente, e pelo menos uma ligação dupla de carbono-carbono. Os grupos de alquenila incluem, porém não são limitados a, por exemplo, etenila, propenila, butenila, 1-metil-2-buteno-1-il, heptenila, octenila e outros.

O termo "C_2-C_6 alquinila", ou "C_2-C_8 alquinila", como empregado aqui, denota um grupo monovalente derivado de uma porção de hidrocarboneto pela remoção de um único

átomo de hidrogênio onde a porção de hidrocarboneto contém de dois a seis, ou dois a oito, átomos de carbono, respectivamente, e tem uma ligação tripla de carbono-carbono. Os grupos de alquinila representativas incluem, porém não são limitados a, por exemplo, etinila, 1-propinila, 1-butinila, heptinila, octinila e outros.

O termo "C_3-C_8-cicloalquila", ou "C_3-C_{12}-cicloalquila", como empregado aqui, denota um grupo monovalente derivado de um composto de anel de carbocíclico saturado monocíclico ou policíclico pela remoção de um único átomo de hidrogênio onde o anel de carbocíclico tendo de 3 a 8 átomos de anel, ou de 3 a 12 átomos de anel, respectivamente. Os exemplos de C_3-C_8-cicloalquila incluem, porém não limitado a, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, ciclopentila e ciclooctila; e exemplos de C_3-C_{12}-cicloalquila incluem, porém não limitado a, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, biciclo [2.2.1] heptila, e biciclo [2.2.2] octila.

O termo "C_3-C_8-cicloalquenila", ou "C_3-C_{12}-cicloalquenila" como empregado aqui, denota um grupo monovalente derivado de um composto de anel de carbocíclico policíclico ou monocíclico pela remoção de um único átomo de hidrogênio onde o anel de carbocíclico tendo pelo menos uma ligação dupla de carbono-carbono e contém de 3 a 8 átomos de anel, ou de 3 a 12 átomos de anel, respectivamente. Os exemplos de C_3-C_8-cicloalquenila incluem, porém não limitado a, ciclopropenila, ciclobutenila, ciclopentenila, cicloexenila, cicloeptenila, ciclooctenila, e outros; e exemplos de C_3-C_{12}-cicloalquenila incluem, porém não limitado a, ciclopropenila, ciclobutenila, ciclopentenila, cicloexenila, cicloeptenila, ciclooctenila, e outros.

O termo "arila", como empregado aqui, se refere a um sistema de anel mono - ou carbocíclico bicíclico tendo um ou dois anéis aromáticos incluindo, porém não limitado a, fenila, naftila, tetraidronaftila, indanil, idenila e outros.

O termo "arilalquila" como empregado aqui, se refere a uma ligação de resíduo de C_1-C_3 alquila ou C_1-C_6 alquila a um anel de arila. Os exemplos incluem, porém não são limitados a, benzila, fenetila e outros.

O termo "heteroarila," como empregado aqui, se refere a um radical aromático mono -, bi -, ou tri-cíclico ou anel tendo de cinco a dez átomos de anel do um átomo de anel é selecionado de S, O e N; zero, um ou dois átomos de anel são heteroátomos adicionais independentemente selecionados de S, O e N; e os átomos de anel restantes são carbonos. A heteroarila inclui, porém não são limitados a, piridinila, pirazinila, pirimidinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, tiazolila, oxazolila, isoxazolila, tiadiazolila, oxadiazolila, tiofenila, furanila, quinolinila, isoquinolinila, benzimidazolila, benzoxazolila, quinoxalinila, e outros.

O termo "heteroarilalquila", como empregado aqui, se refere a uma ligação de resíduo de C_1-C_3 alquila ou C_1-C_6 alquila a um anel de heteroarila. Os exemplos incluem, porém não são limitados a, piridinilametila, pirimidinilaetila e outros.

O termo "heterocicloalquila", como empregado aqui, se refere a um grupo de anel não aromático 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-membros ou um sistema fundido de bi - ou tri-cíclico, onde (i) cada anel contém entre um e três heteroátomos indepedentemente selecionados de oxigênio, enxofre e nitrogênio, (ii) cada anel de 5-membros tem 0 a 1 ligações dupla e cada anel de 6-membros tem 0 a 2 ligações dupla, (iii) o nitrogênio e heteroátomos de enxofre podem opcionalmente ser oxidado, (iv) o heteroátomo de nitrogênio podem opcionalmente ser quaternizado, e (iv) qualquer dos anéis acima pode ser fundido a um anel de benzeno. Os grupos de heterocicloalquila representativos incluem, porém não são limitados a, [l,3]dioxolano, pirrolidinila, pirazolinila, pirazolidinila, imidazolinila, imidazolidinila, piperidinila, piperazinila, oxazolidinila, isoxazolidinila, morfolinila, tiazolidinila, isotiazolidinila, e tetraidrofurila.

O termo "substituída" como empregado aqui, se refere a substituição independente de um, dois, ou três ou mais dos átomos de hidrogênio com substituintes incluir, porém não limitado a, C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, C_2-C_6 alquinila, -COOH, -C(O)O-C_1-C_6 alquila, -C(O)O-C_2-C_6 alquenila, -C(O)O-C_2-C_6 alquinila, -C(O)O-arila, -C(O)O-arila substituída, -C(O)O-heteroarilarila, -C(O)O-heteroarila substituída, -C(O)O-C_3-C_{12}-cicloalquila, -C(O)O-heterocicloalquila, -C(O)H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, hidróxi protegido, -NO_2, -CN, -NH_2, amino protegido, oxo, tioxo, -NH -C_1-C_{12}-alquila, -NH -C_2-C_{12}-alquenila, -NH -C_2-C_{12}-alquenila, -NH -C_3-C_{12}-cicloalquila, -NH -arila, -NH -heteroarila, -NH -heterocicloalquila, -dialquilaamino, -diarilamino, -dieteroarilamino, -O-C_1-C_{12}-alquila, -O-C_2-C_{12}-alquenila, -O-C_2-C_{12}-alquenila, -O-C_3- C_{12}-cicloalquila, -O-arila, -O-heteroarila, -O-heterocicloalquila, -C(O)- C_1-C_{12}-alquila, -C(O)- C_2-C_{12}-alquenila, -C(O)- C_2-C_{12}-alquenila, -C(O)-C_3-C_{12}-cicloalquila, -C(O)-arila, -C(O)-heteroarila, -C(O)-heterocicloalquila, -$CONH_2$, -CONH- C_1-C_{12}-alquila, -CONH- C_2-C_{12}-alquenila, -CONH- C_2-C_{12}-alquenila, -CONH-C_3-C_{12}-cicloalquila, -CONH-arila, -CONH-heteroarila, -CONH-heterocicloalquila, -OCO_2- C_1-C_{12}-alquila, -OCO_2- C_2-C_{12}-alquenila, -OCO_2- C_2-C_{12}-alquenila, -OCO_2-C_3-C_{12}-cicloalquila, -OCO_2-arila, -OCO_2- heteroarila, -OCO_2-heterocicloalquila, -$OCONH_2$, -OCONH- C_1-C_{12}-alquila, -OCONH- C_2-C_{12}-alquenila, -OCONH- C_2-C_{12}-alquenila, -OCONH- C_3-C_{12}-cicloalquila, -OCONH- arila, -OCONH- heteroarila, -OCONH- heterocicloalquila, -NHC(O)H, -NHC(O)- C_1-C_{12}-alquila, -NHC(O)-C_2-C_{12}-alquenila, -NHC(O)-C_2-C_{12}-alquenila, -NHC(O)-C_3-C_{12}- cicloalquila, -NHC(O)-arila, -NHC(O)-heteroarila, -NHC(O)-heterocicloalquila, - $NHCO_2$- C_1-C_{12}-alquila, -$NHCO_2$- C_2-C_{12}-alquenila, -$NHCO_2$- C_2-C_{12}-alquenila, - $NHCO_2$- C_3-C_{12}-cicloalquila, -$NHCO_2$- arila, -$NHCO_2$- heteroarila, -$NHCO_2$- heterocicloalquila, -$NHC(O)NH_2$, -NHC(O)NH- C_1-C_{12}-alquila, -NHC(O)NH-C_2-C_{12}-alquenila, -NHC(O)NH-C_2-C_{12}-alquenila, -NHC(O)NH-C_3-C_{12}-cicloalquila, - NHC(O)NH-arila, - NHC(O)NH-heteroarila, -NHC(O)NH-heterocicloalquila, $NHC(S)NH_2$, -NHC(S)NH- C_1-C_{12}-alquila, -NHC(S)NH-C_2-C_{12}-alquenila, - NHC(S)NH-C_2-C_{12}-alquenila, -NHC(S)NH-C_3-C_{12}-cicloalquila, -NHC(S)NH-arila, - NHC(S)NH-heteroarila, -NHC(S)NH-heterocicloalquila, -

$NHC(NH)NH_2$, - NHC(NH)NH- C_1-C_{12}-alquila, -NHC(NH)NH-C_2-C_{12}-alquenila, -NHC(NH)NH-C_2-C_{12}-alquenila, -NHC(NH)NH-C_3-C_{12}-cicloalquila, -NHC(NH)NH-arila, -NHC(NH)NH- heteroarila, -NHC(NH)NH-heterocicloalquila, -NHC(NH)-C_1-C_{12}-alquila, -NHC(NH)- C_2-C_{12}-alquenila, -NHC(NH)-C_2-C_{12}-alquenila, -NHC(NH)-C_3-C_{12}-cicloalquila, - NHC(NH)-arila, - NHC(NH)-heteroarila, -NHC(NH)-heterocicloalquila, -C(NH)NH- C_1-C_{12}-alquila, -C(NH)NH-C_2-C_{12}-alquenila, -C(NH)NH-C_2-C_{12}-alquenila, -C(NH)NH- C_3-C_{12}-cicloalquila, -C(NH)NH-arila, -C(NH)NH-heteroarila, -C(NH)NH- heterocicloalquila, -S(O)-C_1-C_{12}-alquila, - S(O)-C_2-C_{12}-alquenila, - S(O)-C_2-C_{12}-alquenila, - S(O)-C_3-C_{12}-cicloalquila, -S(O)-arila, - S(O)-heteroarila, - S(O)-heterocicloalquila - SO_2NH_2, -SO_2NH- C_1-C_{12}-alquila, -SO_2NH- C_2-C_{12}-alquenila, -SO_2NH- C_2-C_{12}-alquenila, -SO_2NH- C_3-C_{12}-cicloalquila, -SO_2NH- arila, -SO_2NH-heteroarila, -SO_2NH- heterocicloalquila, -$NHSO_2$-C_1-C_{12}-alquila, -$NHSO_2$-C_2-C_{12}-alquenila, -$NHSO_2$-C_2-C_{12}- alquenila, -$NHSO_2$-C_3-C_{12}-cicloalquila, -$NHSO_2$-arila, -$NHSO_2$-heteroarila, -$NHSO_2$- heterocicloalquila, -CH_2NH_2, -$CH_2SO_2CH_3$, -arila, -arilalquila, -heteroarila, - heteroarilaalquila, -heterocicloalquila, -C_3-C_{12}-cicloalquila, polialcoxialquila, polialcóxi, -metoximetoxi, -metoxietoxi, -SH, -S-C_1-C_{12}-alquila, -S-C_2-C_{12}-alquenila, -S-C_2-C_{12}-alquenila, -S-C_3-C_{12}-cicloalquila, -S-arila, -S-heteroarila, -S- heterocicloalquila, metiltiometil, -Si(alquila)$_3$, ou -Si(arila)$_3$. É pretendido que as arilas, heteroarilas, alquilas, e outros pode ser também substituída. Em alguns casos, cada substituinte em uma porção substituída é substituída adicionalmente opcionalmente com um ou mais grupos, cada grupo sendo selecionado independentemente de -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NO_2, -CN, ou -NH_2.

De acordo com a invenção, qualquer das arilas, arilas substituídas, heteroarilas e heteroarila substituídas descritas aqui, podem ser quaisquer grupos aromáticos. Os grupos aromáticos podem ser substituídos ou não substituídos.

É pretendido que qualquer porção de alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila e cicloalquenila descrito aqui pode também ser substituída por um grupo alifático, um grupo alicíclico ou um grupo de heterocíclico. Um "grupo alifático" é porção não aromática que pode conter qualquer combinação de átomos de carbono, átomos de hidrogênio, átomos de halógeno, oxigênio, nitrogênio ou outros átomos, e opcionalmente contêm um ou mais unidades de não saturado, por exemplo, ligação dupla ou tripla. Um grupo alifático pode ser cadeia linear, ramificada, ou cíclica e preferivelmente contém entre cerca de 1 e cerca de 24 átomos de carbono, mais tipicamente entre cerca de 1 e cerca de 12 átomos de carbono. Além dos grupos de hidrocarboneto alifático, grupos alifáticos incluem, por exemplo, polialcoxialquilas, tal como polialquileno glicóis, poliaminas, e poliminos, por exemplo. Tais grupos alifáticos podem ser também substituídos. É pretendido que grupos alifáticos podem ser empregados no lugar dos grupos de alquila, alquenila, alquinila, alquileno, alquenileno, e alquinileno descritos aqui.

O termo "alicíclico", como empregado aqui, denota um grupo monovalente derivado

de um composto de anel de carbocíclico saturado de monocíclico ou policíclico pela remoção de um único átomo de hidrogênio. Os exemplos incluem, porém não limitado a, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, biciclo [2.2.1] heptila, e biciclo [2.2.2] octila. Tais grupos alicíclicos podem ser também substituídos.

Os termos "halo" e "halógeno", como empregado aqui, se refere a um átomo selecionado de flúor, cloro, bromo e iodo.

Os compostos descritos aqui contêm um ou mais centros assimétricos e desse modo dão origem a enantiômeros, diastereomers, e outras formas estereoisoméricas que podem ser definidas, em termos de estereoquímica absoluta, como (R)- ou (S)-, ou como (D)- ou (L)- para aminoácidos. A presente invenção é pretendida incluir todos tais possíveis isômeros, bem como as formas puras opticamente ou racêmicas. Os isômeros ópticos podem estar preparados dos seus precursores ativos opticamente respectivos pelos procedimentos descritos acima, ou por resolução as misturas racêmicas. A resolução pode ser realizada na presença de um agente de resolução, através de cromatografia ou através de cristalização repetida ou através de alguma combinação destas técnicas que são conhecidas para aqueles versados na técnica. Os detalhes adicionais relativo a resoluções podem ser encontrados em Jacques, e outros, Enantiomers, Racemates, e Resolutions (John Wiley & Sons, 1981). Quando os compostos descritos aqui contem ligação dupla de olefínica ou outros centros de assimetria geométrica, e a menos que especificado de outra forma, é pretendido que os compostos incluem E e Z isômeros geométricos. Também, todas as formas de tautomérica são também entendidas para ser incluídas. A configuração de qualquer aparecimento de ligação dupla de carbono-carbono aqui é selecionada para conveniência somente e não é pretendido para designa uma configuração particular a menos que o texto assim declara; desse modo uma ligação dupla de carbono-carbono arbitrariamente descrita aqui como trans pode ser cis, trans, ou uma mistura dos dois em qualquer proporção.

O termo "individuo" como empregado aqui se refere a um mamífero. Um individuo portanto se refere a, por exemplo, cachorros, gatos, cavalos, vacas, porcos, cobaia, e outros. Preferivelmente o individuo é um humano. Quando o individuo é um humano, o individuo pode referido aqui como um paciente.

Como empregado aqui, o termo "sal farmaceuticamente aceitável" se refere a esses sais dos compostos formados pelo processo da presente invenção que estão, dentro do escopo de diagnóstico médico seguro, adequado para uso em contato com os tecidos de humanos e animais inferiores sem toxicidade indevida, irritação, resposta alérgica e outros, e são comensuráveis com uma relação benefícia/risco razoável. Os sais farmaceuticamente aceitáveis são bem conhecidos na técnica. Por exemplo, S. M. Berge, e outros, descrevem sais aceitáveis farmaceuticamente em detalhes em J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977). Os sais podem ser preparados *in situ* durante o isolamento final e purificação dos

compostos da invenção, ou separadamente reagindo-se a função de base livre com um ácido orgânico adequado. Os exemplos de farmaceuticamente aceitável incluir, porém não são limitados a, sais de adição ácida não toxixo são sais de um grupo amino formados com ácidos inorgânicos tal como ácido hidroclorico, ácido hidrobrômico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico e ácido perclórico ou com ácidos orgânicos tal como ácido acético, ácido maléico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido sucínico ou ácido malônico ou empregando-se outros métodos empregados na técnica tal como permuta de ínos. Outros sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, porém não são limitados a, sais de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzenossulfonato, benzoato, bissulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digliconato, dodecilsulfato, etanossulfonato, formato, fumarato, glicoeptonato, glicerofosfato, gliconato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, hidroiodeto, 2-hidróxi-etanossulfonato, lactobionato, lactato, laurato, sulfato de laurila, malato, maleato, malonato, metanossulfonato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, sucinato, sulfato, tartarato, tiocianato, p-toluenossulfonato, undecanoato, que valerato, e outros. O álcali representativo ou sais de metal de terra alcalino incluem sódio, lítio, potássio, cálcio, magnésio, e outros. Os sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, quando apropriado, amônio não tóxico, amônio quaternário, e cations de amina formada empregando contra-íons tal como halide, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquila tendo 1 a 6 átomos de carbono, sulfonato e sulfonato de arila.

Como empregado aqui, o termo "éster farmaceuticamente aceitável" se refere a ésteres dos compostos formados pelo processo da presente invenção hidrolisar *in vivo* e inclui aqueles que rompem facilmente no corpo humano para deixar o composto origem ou um sal destes. Os grupos de éster adequado, por exemplo, esses derivados de ácidos carboxílicos de alifático farmaceuticamente aceitáveis, particularmente ácidos alcanóico, alquenóico, ácidos de cicloalcanóico e alcanodióico, na qual cada porção de alquila ou alquenila vantajosamente não tem mais de 6 átomos de carbono. Os exemplos de ésteres particulares incluem, porém não são limitados a, formatos, acetato, propionatos, butiratos, acrilatos e etilsucinatos.

O termo "pró-drogas farmaceuticamente aceitável" como empregado aqui se refere a essas pró-drogas dos compostos formados pelo processo da presente invenção que são, dentro do escopo de diagnóstico médico seguro, adequado para uso em contato com os tecidos de humanos e animais inferiores com toxicidade indevida, irritação, resposta alérgica, e outros, comensurável com uma relação benefícia/risco razoável, e efetiva para seu uso pretendido, bem como as a forma híbrido, onde possível, dos compostos da presente invenção. "Pró-droga", como empregado aqui meios um composto que é conversível *in vivo* através de meios metabólicos (por exemplo, através de hidrólise) para permitir qualquer com-

posto delineado pelas fórmulas da invenção presente. As várias formas de pró-drogas são conhecidas na técnica, por exemplo, como discrito em Bundgaard, (ed.), Design of Prodrugs, Elsevier (1985); Widder, e outros. (ed.), Methods in Enzymology, vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, e outros, (ed). "Design and Application of Prodrug, Textbook of Drug Design and Development, Capítulo 5, 113-191 (1991); Bundgaard, e outros, Journal of Drug Deliver Reviews, 8:1-38(1992); Bundgaard, J., of Pharmaceutical Sciences, 77:285 e sequencia (1988); Higuchi e Stella (eds.) Pró-drogas como Novel Drug Delivery Systems, American Chemical Society (1975); e Bernard Testa & Joachim o Mayer, "Hidrólise In Drug And Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry", John Wiley e Sons, Ltd. (2002).

As combinações de substituintes e variáveis previstas por esta invenção são somente esse aquele resultado na formação de compostos estáveis. O termo "estavel", como empregado aqui, se refere um composto que possuem estabilidade suficiente para permitir manufatura e que mantém a integridade do composto durante um período suficiente de tempo para ser útil para os propósitos detalhados aqui (por exemplo, administração terapêutica ou profiláctica a um individuo).

Os compostos sintetizados podem ser separados de uma mistura de reação e também purificados por um método tal como cromatografia de coluna, cromatografia líquida de pressão elevada, ou recristalização. Como pode ser observado pelo técnico versado, métodos adicionais de sintetizar os compostos das fórmulas aqui serão evidentes para aqueles de experiência ordinária na técnica na visão da presente invenção. Adicionalmente, as várias etapas sintéticas podem ser realizadas em uma seqüência alternada ou para dar os compostos desejados. Além disso, os solventes, temperaturas, durações de reação, etc. delineado aqui são para propósitos de ilustração somente e aquele de experiência ordinária na técnica reconhecerá aquela variação das condições de reação pode produzir os produtos de macrocíclico em ponte desejados da presente invenção. As transformações químicas sintéticas e metodologias de grupo de proteção (proteção e desproteção) útil em sintetizar os compostos descritos são conhecidas na técnica e inclui, por exemplo, esses tal como descrito em R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T.W. Greene e P. G. M. Wuts, Protective Grups in Organic Synthesis, 2d. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); e L. Paquette, ed, Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995).

Os compostos desta invenção podem ser modificados anexando-se várias funcionalidades através de quaisquer meios sintéticos delineada aqui para realçar propriedades biológicas seletivas. Tais modificações são conhecidas na técnica e incluem esses que aumento penetração biológica em um determinado sistema biológico (por exemplo, sangue, sistema linfático, sistema nervoso central), aumento de disponibilidade oral, solubilidade de

aumento para permitir administração através de injeção, metabolismo aterado e taxa alterado de excreção.

Composições Farmacêuticas

As composições farmacêuticas da presente invenção compreendem uma quantidade efetiva terapeuticamente de um composto da presente invenção formulada junto com um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis. Como empregado aqui, o termo "veiculo farmaceuticamente aceitável" quer dizer um sólido não tóxico, inerte, semi-sólido ou carga líquida, diluente, material de encapsulamento ou formulação auxiliar de qualquer tipo. Alguns exemplos de materiais que podem servir como veiculo farmaceuticamente aceitáveis são açúcares tal como lactose, glicose e sacarose; amido tal como amido de milho e amido de batata; celulose e seus derivados tais como celulose de carboximetil de sódio, celulose de etila e acetato de celulose; tragacanto pulverizado; malte; gelatina; talco; excipientes tal como manteiga de cacau e cera de supositório; óleos tal como óleo de amendoim, óleo de caroço de algodão; óleo de açafroa; óleo de gergelim; azeite de oliva; óleo de milho e óleo soja; glicóis; tal um propileno glicol; ésteres tal como oleato de etila e laurato de etila; ágar; agentes de tamponamento tal como hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio; ácido algínico; água sem pirogênio; salina isotônica; solução de Ringer; álcool de etila, e soluções de tamponamento de fosfato, bem como outros lubrificantes compatíveis não tóxicos tal como sulfato de laurila de sódio e estearato de magnésio, bem como agentes corantes, agentes de liberação, agentes de revestimento, adoçante, agentes aromatizantes e perfumante, preservativos e antioxidantes pode também estar presente na composição, de acordo com o julgamento do formulator. As composições farmacêuticas desta invenção podem ser administradas aos humanos e outros aminais oralmente, retalmente, parenteralmente, intracisternalmente, intravaginalmente, intraperitonealmente, topicamente (como por pós, ungüentos, ou gotas), bucalmente, ou como um spray oral ou nasal.

As formas de dosagem líquida para administração oral incluir emulsões farmaceuticamente aceitáveis, microemulsions, soluções, suspensões, xaropes e elixires. Além dos compostos ativos, as formas de dosagem líquidas podem conter diluentes inertes geralmente empregados na técnica tal como além, por exemplo, água ou outros solventes, agentes solubilizante e emulsificadores tal como álcool de etila, álcool de isopropila, carbonato de etila, acetato de etila, álcool de benzila, benzoato de benzila, propileno glicol, 1,3-butileno glicol, dimetilformamida, óleos (em particular, óleo de caroço de algodão, amendoim, milho, germe, olivera, rícino, e gergelim), glicerol, álcool de tetrahidrofurfurila, polietileno glicóis e ésteres de ácido graxo de sorbitan, e misturas destes. Além disso, diluentes inertes, as composições orais pode também incluir adjuvantes tal como agentes umectante, agentes emulsificante e suspensão, adoçante, agentes aromatizante, e perfumante.

As preparações injetáveis, por exemplo, suspensões aquosas injetáveis estéreis ou

oleaginosas podem ser formuladas de acordo com a técnica conhecida empregando agentes umectantes ou dispersantes adequados e agentes de suspensão. A preparação injetável estéril pode também ser uma solução injetável estéril, suspensão ou emulsão em um parenteralmente não tóxico aceitável ou solvente, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol. Entre os veículos aceitáveis e solventes que podem ser empregados são água, solução de Ringer, U.S.P. e solução de cloreto de sódio isotônica. Além disso, estéreis, óleos fixos são convencionalmente empregado como um solvente ou suspensão médio. Para este propósito qualquer óleo fixo suave pode ser empregado incluindo mono- ou diglicerídeos sintético. Além disso, ácidos graxos tais como ácido oléico são empregados na preparação de injetáveis.

As formulações injetáveis podem ser esterilizadas, por exemplo, filtrando-se através de um filtro de retenção de bactérias, ou incorporando-se agentes de esterilização na forma de composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas ou dispersadas em água estéril ou outro médio injetável estéril antes do uso.

Para prolongar o efeito de uma droga, é freqüentemente desejável para reduzir a absorção da droga de injeção subcutânea ou intramuscular. Isto pode ser realizado pelo uso de uma suspensão líquida de material cristalino ou amorfo com má solubilidade me água. A taxa de absorção da droga então depende de sua taxa de dissolução que, por sua vez, pode depender de tamanho de cristal e forma cristalina. Alternativamente, absorção prolongada de uma forma de droga parenteralmente administrada é realizada dissolvendo-se ou suspendendo a droga em um veículo de óleo. As formas de depósito injetável são feitas formando-se matrizes de microencapsular da droga em polímeros biodegradáveis tal como polilactídeo-poliglicolídeo. Dependendo da relação de droga para polímero e a natureza do polímero particular empregado, a taxa de liberação de droga pode ser controlada. Os exemplos de outros polímeros biodegradáveis incluem poli(ortoésteres) e poli(anidridos). As formulações injetáveis depositadas são também preparadas capturando-se a droga em lipossomas ou microemulsões que são compatíveis com tecidos corporais.

As composições para administração retal ou vaginal são preferivelmente supositórios que podem ser preparados misturando-se os compostos desta invenção com excipientes não irritante adequados ou transportando tal como manteiga de cacau, polietileno glicol ou uma cera de supositório que são sólido em temperatura ambiente porém líquido em temperatura corporal e então derretem no reto ou cavidade vaginal e libertam a combinação ativa.

As formas de dosagem sólida para administração oral incluir cápsulas, comprimidos, pílulas, pós, e grânulos. Em tais formas de dosagem sólida, o composto ativo é misturado com pelo menos um inerte, excipiente farmaceuticamente aceitável ou transportado tal como citrato de sódio ou fosfato de dicálcio e/ou: a) cargas ou extensores tal como anido,

lactose, sacarose, glicose, manitol, e ácido silícico, b) aglutinantes tal como, por exemplo, carboximetilcelulose, alginato, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarose, e acácia, c) umectante tal como glicerol, d) agentes desintegrante tal como ágar-ágar, carbonato de cálcio, anido de tapioca batata, ácido algínico, silicatos certo, e carbonato de sódio, e) agente retardante de solução tal como parafina, f) aceleradores de absorção tal como compostos de amônio quaternárias, g) agentes umectantes tal como, por exemplo, álcool cetílico e monoestearato de glicerol, h) absorventes tal como argila de caulim e bentonita, e i) lubrificantes tal como talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, sólidos de polietileno glicol, sulfato de laurila de sódio, e misturas destes. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, a forma de dosagem pode também compreende agentes de tamponamento.

As composições sólidas de um tipo similar podem também ser empregadas como cargas em cápsulas de gelatina macias e duras carregada empregando tais excipientes como lactose ou açúcar de leite bem como polietileno glicóis de peso moleculares elevados e outros.

Os compostos ativos podem também ser em forma de micro-encapsulada com um ou mais excipientes como observado acima. As formas de dosagem sólida de comprimidos, drágeas, cápsulas, pílulas, e grânulos podem ser preparados com revestimentos e cascas tal como revestimentos entéricos, revestimentos de controle de liberação e outros revestimentos bem conhecidos na técnica de formulação farmacêutica. Em tais formas de dosagem sólida o composto ativo pode ser misturado com pelo menos um diluente inerte tal como sacarose, lactose ou amido. Tais formas de dosagem podem também compreende, como é prática normal, substâncias adicionais diferente de diluentes inertes, por exemplo, lubrificantes de tabletagem e outros auxiliares de tabletagem tal um estearato de magnésio e celulose de microcristalino. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, as formas de dosagem podem também compreende agentes de proteção. Eles podem opcionalmente contêm os agentes opacificantes e podem também ser de uma composição que eles libertam os ingredientes ativos somentes, ou preferencialmente, em certa parte do trato intestinal, opcionalmente, de uma maneira prolongada. Os exemplos de composições de inclusões que podem ser empregadas incluem substâncias poliméricas e ceras.

As formas de dosagem para administração tópica ou transdermal de um composto desta invenção incluem ungüentos, pastas, cremes, loções, géis, pós, soluções, sprays, inalantes ou emplastos. O componente ativo é misturado sob condições estéreis com um veículo farmaceuticamente aceitável e quaisquer necessidades preservativas ou tamponadas como pode ser requerido. A formulação oftálmica, gotas otológicas, pomada oftálmica, pós e soluções são também contempladas como estando dentro do escopo desta invenção.

Os ungüentos, pastas, cremes e géis podem conter, além de um composto ativo desta invenção, os excipientes tal como gordura animal e vegetal, óleos, ceras, parafinas,

anido, tragacanto, derivados de celulose, polietileno glicol, silicones, bentonitas, ácido silícico, talco e óxido de zinco, ou misturas destes.

Pós e sprays podem conter, além dos compostos desta invenção, excipientes tal como lactose, talco, ácido silícico, hidróxido de alumínio, silicatos de cálcio e pó de poliamida, ou misturas substâncias destes. Os sprays podem adicionalmente conter propelentes habituais tal como clorofluorohidrocarbonetos.

Os emplatros transdermais têm a vantagem adicionada de fornecer liberação controlada de um composto ao corpo. Tais formas de dosagem podem ser feitas dissolvendo-se ou dispensando o composto no próprio médio. Os realçadores de absorção podem também ser empregados para aumentar o fluxo do composto através da pele. A taxa pode ser controlada ou fornecendo uma taxa de membrana controlada ou dispersando o composto em uma matriz de polímero ou gel.

É pretendido, entretanto, que o uso diário total dos compostos e composições da presente invenção será determinado pelo médico atendente dentro do escopo de diagnóstico médico seguro. O nível de dose efetiva terapeuticamente específica para qualquer paciente particular dependerá de uma variedade de fatores incluindo o distuirio sendo tratado e a severidade do distúrbio; a atividade do composto específico empregado; a composição específica empregada; a idade, peso corporal, saúde geral, sexo e dieta do paciente; o tempo de administração, rotina de administração, e taxa de excreção do composto específico empregado; a duração do tratamento; drogas empregadas em combinação ou contemporaneamente com o composto específico empregado; e como fatores bem conhecidos nas técnicas médicas.

A dose diária total dos compostos desta invenção administrada a um humano ou outro animal em doses únicas ou divididas pode estar em quantidades, por exemplo, de 0,01 a 50 mg/kg peso corporal ou mais normalmente de 0,1 a 25 mg/kg peso corporal. As composições de dose única podem conter tais quantidades ou submultiplos destes para faze para prepara a dose diária. Geralmente, os regimes de tratamento de acordo com a presente invenção compreendem administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento de cerca de 10 mg a cerca de 1000 mg dos compoundos desta invenção por dia em doses únicas ou múltiplas.

As doses mais baixas ou mais elevadas que esses relatados acima podem ser requeridos. As dosagens específicas e regimes de tratamento para qualquer paciente particular dependerão de uma variedade de fatores, incluindo a atividade do composto específico empregado, a idade, peso corporal, estado de saúde geral, sexo, dieta, tempo de administração, taxa de excreção, combinação de droga, a severidade e curso da doença, condição ou sintomas, a disposição do paciente para a doença, condição ou sintomas, e o julgamento do médico de tratamento.

Atividade Antiviral

Uma quantidade inibidora ou dose dos compostos da presente invenção podem percorrer de cerca de 0,1 mg/Kg a cerca de 500 mg/Kg, alternativamente de cerca de 1 a cerca de 50 mg/Kg. As quantidades Inibidora ou doses também variará dependendo da rotina de administração, bem como a possibilidade de co-empregado com outros agentes.

De acordo com os métodos de tratamento da presente invenção, infecções virais são tratadas ou prevenidas em um individuo tal como um humano ou mamífero mais baixo administrando-se ao individuo uma quantidade efetica viralmente anti-hepatite C ou uma quantidade inibidora de um composto da presente invenção, em tais quantidades e para tal durante de tempo como é necessário para obter o resultado desejado. Um método adicional da presente invenção é o tratamento de amostras biológicas com uma quantidade inibidora de um composto de composição da presente invenção em tal quantidade e para tal durante de tempo como é necessário para obter alcançar o resultado desejado.

O termo "quantidade efetiva viralmente de anti-hepatite" de um composto da invenção, como empregado aqui, significa uma quantidade suficiente do composto para diminuir a carga viral em uma amostra biológica ou em um individuo. Bem como entendido nas técnicas médicas, uma quantidade efetiva viralmente de anti-hepatite C da invenção estará em uma relação benefícia/risco razoável aplicável para qualquer tratamento médico.

O termo "quantidade inibidora" de um composto da presente invenção significa uma quantidade suficiente para diminuir a carga viral de hepatite C em uma amostra biológica ou um individuo. É entendido que quando a referida quantidade inibidora de um composto da presente invenção é administrada a um individuo estará em uma relação benefícia/risco razoável aplicável para qualquer tratamento médico como determinado por um médico. O termo "amostra biológico", como empregado aqui, siginifica uma substância de origem biológica pretendida para administração a um individuo. Os exemplos de amostras biológicas incluem, porém não são limitados a, sangue e componentes destes tais como plasma, plaquetas, subpopulações de células sangüínea e outros; órgãos tal como rim, fígado, coração, pulmão, e outros; esperma e óvulos; medula óssea e componentes destes; ou células-tronco. Desse modo, outra modalidade da presente invenção é um método de tratamento uma amostra biológica contatando-se a referida amostra biológica com uma quantidade inibidora de um composto ou composição farmacêutica da presente invenção.

Em melhoria da condição de um individuo, uma dose de manutenção de um composto, composição ou combinação desta invenção pode ser administrada, se necessário. Subseqüentemente, a dosagem ou freqüência de administração, ou ambos, pode ser reduzido, como uma função dos sintomas, para um nível ao qual a condição melhorada é retida quando os sintomas foram aliviados ao nível desejado, tratamento deveria cessar. O individuo pode, entretanto, requerer tratamento intermitente em uma base de longa duração em

qualquer retorno de sintomas de doença.

Um método adicional da presente invenção é o tratamento de amostras biológicas com uma quantidade inibidora de um composto da presente invenção em tais quantidades e durante tal tempo como é necessário para replicação viral inibir e/ou carga viral reduzida. O termo "quntidade inibidora" significa uma quantidade suficiente para replicação viral inibir e/ou diminuir a carga viral de hepatite C em uma amostra biológica. O termo "amostra biológico" como empregado aqui significa uma substância de origem biológica pretendendida para administração a um individuo. Os exemplos de amostras biológicas incluem, porém não são limitados a sangue e componentes destes tais como plasma, plaquetas, subpopulações de células sangüíneas e outros; órgãos tal como rim, fígado, coração, pulmão, e outros; esperma e óvulos; medula óssea e componentes destes; ou células-tronco. Desse modo outra modalidade da presente invenção é um método de tratamento uma amostra biológica contatando-se a referida amostra biológica com uma quantidade inibidora de um composto ou composição farmacêutica da presente invenção.

A menos que definido de outra forma, todos os termos técnicos e científicos empregados aqui estão de acordo com o significado geral conhecido por aquele de experiência ordinária na técnica. Todos os pedidos, patentes, pedidos de patente publicados, e outras referências mencionadas aqui estão incorporados aqui por referência na sua totalidade.

Abreviações

As abreviações que foram empregadas nas descrições dos esquemas e os exemplos seguindom são:

ACN para acetonitrilo;

BME para 2-mercaptoetanol;

BOP para hexafluorofosfato de benzotriazol-l-iloxi-tris(dimetilamino)fosfônio;

COD para ciclooctadieno;

DAST para trifluoreto de dietilaminosulfur;

DABCYL para 6-(N-4'-carboxi-4-(dimetilamino)azobenzeno)-aminoexila-1-O-(2-cianoetil)-(N,N-diisopropila)-fosforamidita;

DCM para diclorometano;

DIAD para azodicarboxilato de diisopropila;

DIBAL-H para hidreto de diisobutilalumínio;

DIEA para etilamina de diisopropila;

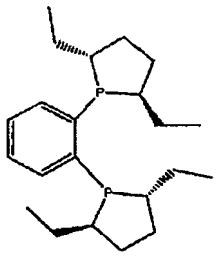
DMAP para N,N-dimetilaminopiridina;

DME para éter de dimetila de etileno glicol;

DMEM para Meio de Eagle modificado de Dulbecco;

DMF para N,N-dimetilformamida;

DMSO para dimetilsulfóxido;

DUPHOS para  ;

EDANS para ácido 5 - (2-amino-etilamino)-naftalina-1-sulfônico;

EDCI ou EDC para hidrocloreto de 1-(3-dietilaminopropila)-3-etilcarbodiimida;

EtOAc para acetato de etila;

HATU para hexafluorofosfato de O (7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio;

KHMDS é potássio de bis(trimetilsilila) amida;

Ms para mesila;

NMM para N-4-metilmorfolina

PyBrOP para hexafluorofosfato de Bromo-tri-pirolidino-fosfônio;

Ph para fenila;

RCM para metátese de fechamento de anel;

RT para transcrição reversa;

RT-PCR para cadeia de reação de transcrição polimerase reversa;

TEA para amina de trietila;

TFA para ácido de trifluoroacético;

THF para tetraidrofurano;

TLC para cromatografia em camada fina;

TPP ou PPh_3 para trifenilfosfina;

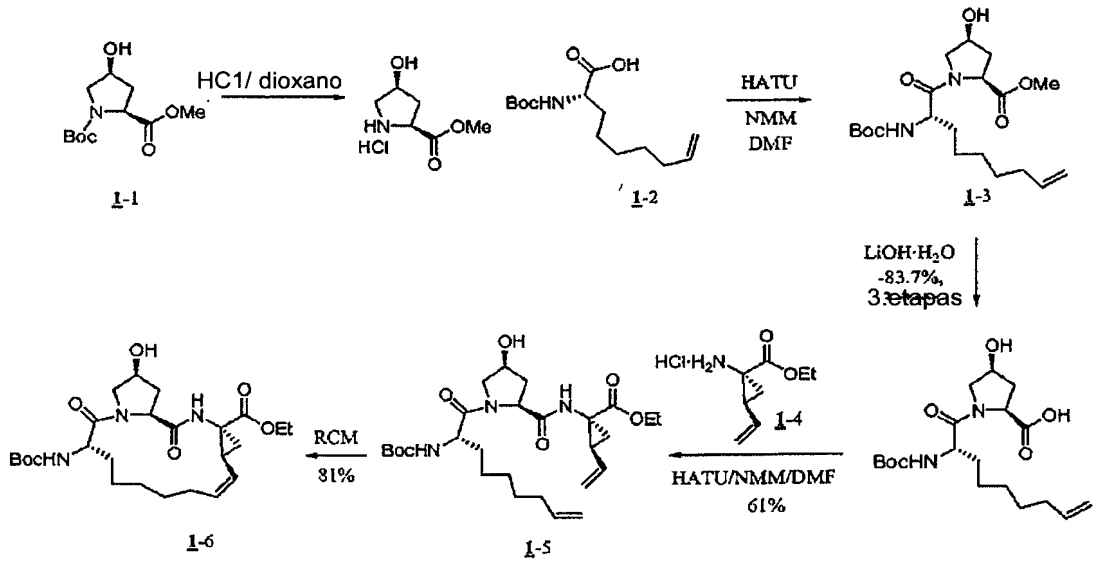
tBOC ou Boc para carbonila de terc-butilaoxi; e

Xantfos para 4,5-bis-difenilfosfanil-9,9-dimetil-9H-xanteno.

Métodos Sintéticos

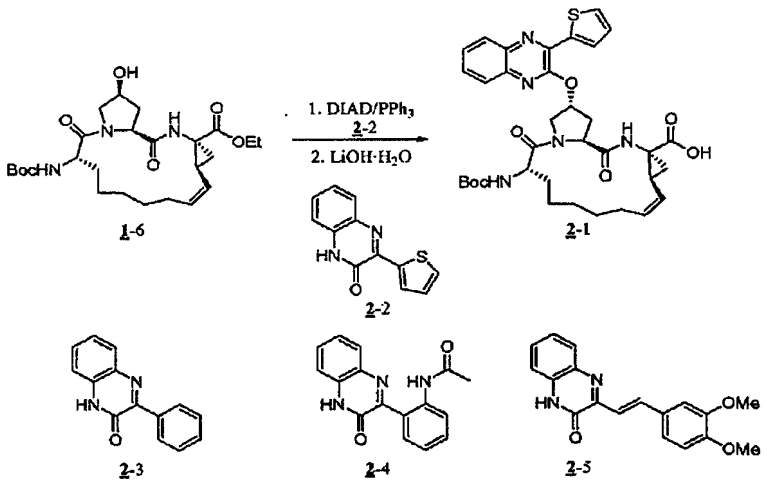
Os compostos e processos da presente invenção será melho entendido em conexão com os esquemas sintéticos seguintes que ilustram os métodos pelos quais os compostos da invenção podem ser preparados.

Esquema 1



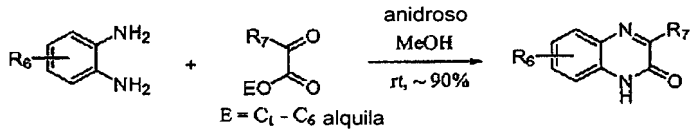
Tudos dos análogos de quinoxalina foram preparados do intermediário 1-6 comum. A síntese de composto 1-6 é resumido no Esquema 1. A desproteção de Boc-hidróxiproline 1-1 comercialmente disponível com HCl em dioxana seguida por acoplamento com ácido 1-2 empregando HATU, fornecendo intermediário 1-3. Outros derivados de aminoácido contendo um alqueno pode ser empregado no lugar de 1-2 para gerar estruturas de macrocíclico variados (para detalhes adicionais veja WO/0059929). A hidrólise de 1-3 com LiOH seguido por acoplamento de peptídeo subseqüente com ciclopropila contendo amina 1- 4 produzindo tri-peptídeo 1-5. Finalmente, metátese de fechamento de anel com um catalisador com base em rutênio tal como dicloro(o - isopropoxifenilmetileno) (tricicloexilafosfina)rutênio(II) determina o intermediário 1-6 chave desejado (para detalhes adicionais em metátese de fechamento de anel veja recentes revisões: Grubbs e outros, Acc. Chem. Res, 1995, 28, 446; Shrock e outros., Tetrahedron 1999, 55, 8141; Furstner, A., Angew. Chem. Int. Ed. 2000, 39, 3012; Trnka e outros., Acc. Chem. Res. 2001, 34, 18; e Hoveyda e outros., Chem. Eur. J. 2001, 7, 945).

Esquema 2



Os análogos de quinoxalina da presente invenção foram preparados por várias rotinas sintéticas diferentes. O método mais simples, mostrado no Esquema 2, foi para condensar comercialmente disponível análogos de 1H-quinoxalina-2-ona incluindo, porém não limitado a, compostos 2-2 – 2-5 com intermediário 1-6 chave empregando-se condições de Mitsunobu seguidas por hidrólise com LiOH. A literatura existente prediz produto de Mistonobu de formação ao nitrogênio de posição 1, entretanto ligação ao oxigênio de carbonila foi observado para formar composto 2-1. Uma descrição detalhada da identificação e caracterização do oxo inesperado apresentar produto de adição de Mitosunobu nos exemplos aqui. Para detalhes adicionais na reação de Mitsunobu, veja o O. Mitsunobu, Síntese 1981, 1-28; o D. L. Hughes, Org. React. 29, 1-162 (1983); D. L. Hughes, Organic Preparations e Procedures Int. 28, 127-164 (1996); e J. A. Dodge, S. A. Jones, Recent Res. Dev. Org. Chem. 1, 273-283 (1997).

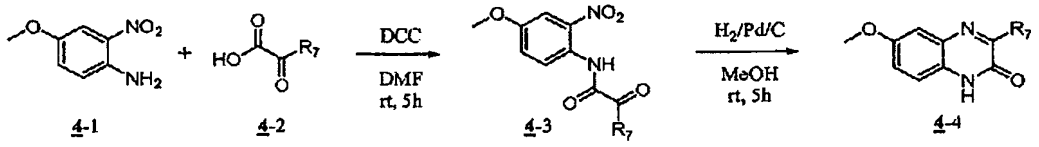
Esquema 3



3-1 3-2 3-3

Vários derivados de quinoxalina da fórmula 3-3 podem ser feitos através da condensação de diaminas de fenila da fórmula 3-1, onde R_6 é previamente definido, com ácidos ceto ou ésteres da fórmula 3-2, onde R_7 é W-Z como previamente definido, em metanol de anidroso em temperatura ambiente (veja Bekerman e outros, J. Heterocycl. Chem. 1992, 29, 129-133 para detalhes adicionais desta reação). Os exemplos de diaminas de fenila adequada para derivados de quinoxalina criação da fórmula 3-3 incluir, porém não são limitados a, 1,2-diamino-4-nitrobenze, o -fenilanediamina, 3,4-diaminotolueno, 4 -cloro-1,2-fenilanediamina, metil-3,4-diaminobenzoato, benzo[1,3]dioxol-5,6-diamina, dioxibenzeno de l,2-diamino-4,5-metileno, 4-cloro-5-(trifluorometil) - 1 ,2-benzenodiamina, e outros. Os exemplos de ácidos ceto a dequado para a reação descrita no Esquema 3 incluir, porém não são limitados a, ácido de benzoilafórmico, ácido de fenilapirúvico, ácido de indol-3-glioxílico, ácido de indol-3-pirúvico, ácido de nitrofenilapirúvico, ácido de (2-furila)glioxílico, e outros. Os exemplos de ésteres ceto adequados para a reação descrita no Esquema 3 incluir, porém não são limitados a etila tiofeno-2-glioxilato, etila 2-oxo-4-fenilabutirato, glioxilato de etila 2-(formilamino)-4-tiazolila, glioxilato de etila-2-amino-4-tiozolila, etila-2-oxo-4-fenilbutirato, etila-(5-bromotiena-2-il)glioxilato, etila-3-indolilglioxilato, formato de etila-2-metilbenzoíla, formato de etila-3-etilbenzoíla, formato de etila-3-etilbenzoíla, etila-4-ciano-2-oxobutirato, metil(l-metilindolil)-3-glioxilato, e outros.

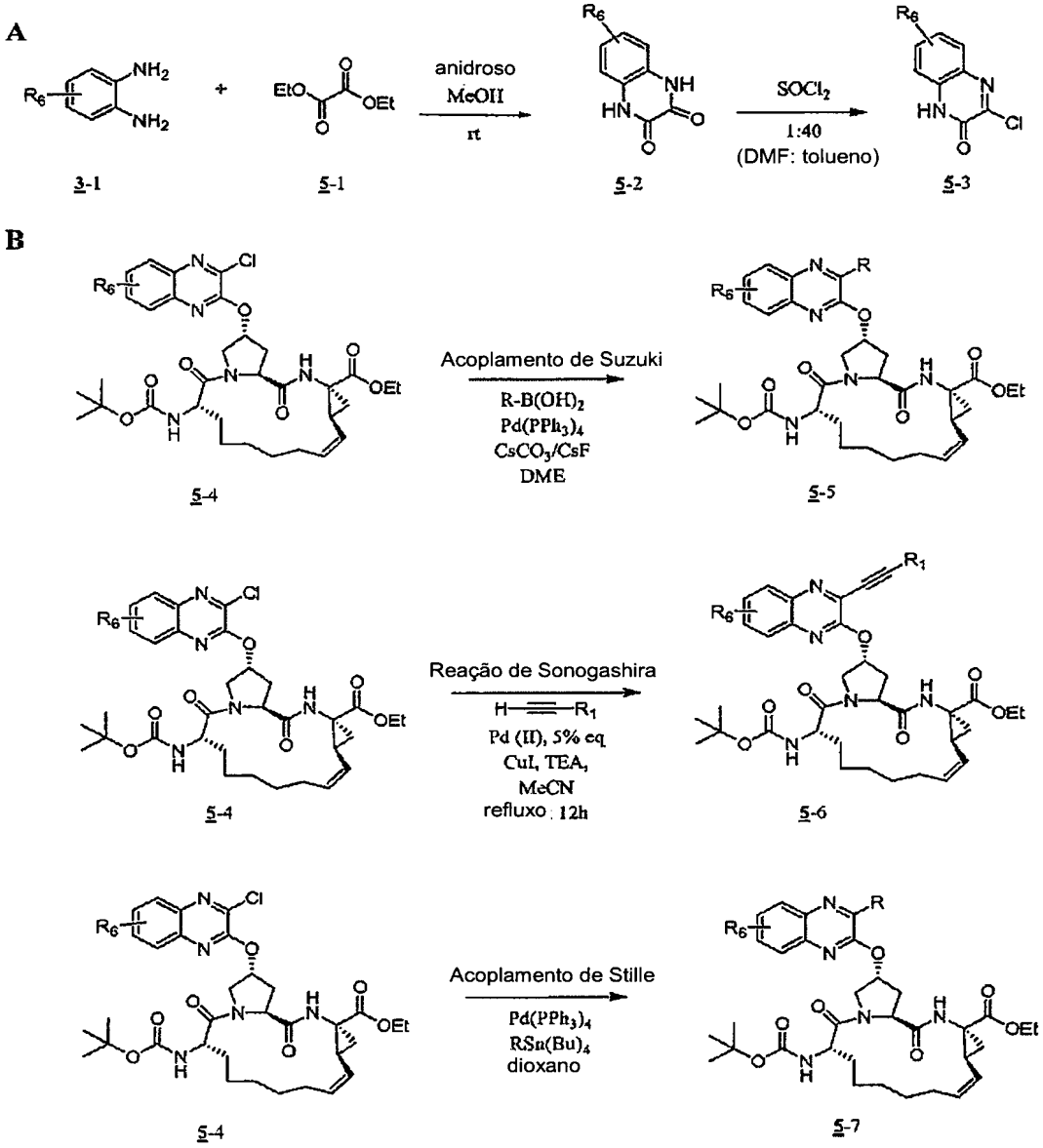
Esquema 4



4-1 4-2 4-3 4-4

3,6-substituído por 4 quinoxalina-2-onas da fórmula 4-4, onde R_7 é W-Z como previamente definido, pode ser feito de uma maneira de regiosseletivo para favorecer a substituição de 6-posição inicial com a amida acoplado de anilina 4-1 de 4-metoxi-2-nitro e ácido 4-2 glioxílico substituído para produzir composto 4-3. O 3,6-substituído por quinoxalina-2-ona 4-4 foi criado através de redução catalítica do nitro de composto 4-3 seguidos por condensação. Outros substituintes podem ser introduzidos em 4-4 através do uso de outro 2-nitroanilinas. Os exemplos de ácidos ceto adequado para a reação descrita no Esquema 4 incluir, porém não são limitados a, ácido de benzoilafórmico, ácido de fenilpirúvico, ácido de indol-3-glioxílico, ácido de indol-3-pirúvico, ácido de nitrofenilpirúvico, ácido de (2-furila)glioxílico, e outros. Os exemplos de anilinas de 2-nitro adequado para a reação descrita no Esquema 4 incluir, porém não são limitados a, 4-etóxi-2-nitroanilina, 4-amino-3-nitrobenzotrifluoreto, 4,5-dimetil-2-nitroanilina, 4-fluoro-2-nitroanilina, 4-cloro-2-nitroanilina, 4-amino-3-nitrometilbenzoato, 4-benzoíla-2-nitroanilina, 3-bromo-4-metóxi-2-nitroanilina, 3'-amino-4'-metil-2-nitroacetofenona, 5-etóxi-4-fluoro-2-nitroanilina, 4-bromo-2-nitroanilina, 4-(trifluorometóxi)-2-nitroanilina, etilo-4-amino3-nitrobenzoato, 4-bromo-2-metil-6-nitroanilina, 4-propóxi-2-nitroanilina, 5-(propilatio)-2-nitroanilina, e outros.

Esquema 5



A. Um intermediário chave, 3-cloro-1H-quinoxalina-2-ona 5-3, pode ser sintetizado em duas etapas inicinado com a condensação de diaminas de fenila da fórmula 3-1, como previamente definido, e éster de dietila de ácido oxálico 5-1 sob condições similares como descrito no Esquema 3 (veja Bekerman e outros, *J. Heterocycl. Chem.* 1992, 29, 129- 133). O l,4-diidro-quinoxalina-2,3-diona 5-2 resultante foi então tratado com $SOCl_2$ (1,7 equivalente) em 1 :40 DMF:tolueno (veja Loev e outros, *J, Med. Chem.* (1985), 28, 363-366 para detalhes adicionais) para permitir o intermediário 5-3 desejado.

B. A chave de 3-cloro-quinoxalina-2-ona 5-3 foi adicionado ao de precursor 1-6 de macrocíclico através de condições de Mitsunobu, adicionado através do oxigênio de carbonila no lugar do nitrogênio de 1-posição esperad, para produzir o intermedioario de macrocícli-

co da fórmula 5-4. Este intermediário facilita a introdução de vário substituintes as 3-posição da quinoxalina.

Acoplamento de Suzuki

Os compostos da fórmula 5-5, onde R_6 é previamente definido e R é um arila, arila substituída, heteroarila ou heteroarila substituída como previamente definido, pode ser sintetizado através da reação de acoplamento de Suzuki com um arila, arila substituída, heteroarila, ou ácido borônico de heteroarila substituída em DME na presença de $Pd(PPh_3)_4$, e Cs_2CO_3. Para detalhes adicionais relativo a reação de acoplamento de Suzuki veja: A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.* 1991, 63, 419-422 e A. R. Martin, Y. Yang, Acta Chem. Scand. 1993, 47, 221-230. Os exemplos de ácidos borônico adequados para acoplamento de Suzuki para intermediário 5-5 chave de macrocíclico incluir, porém não são limitados a, tiofeno de 2-bromo, ácido de fenilborônico, ácido 5-bromotiofeno-3-borônico, ácido 4-cianofenilborônico, ácido 4-trifluormetoxifenilborônico, e outros.

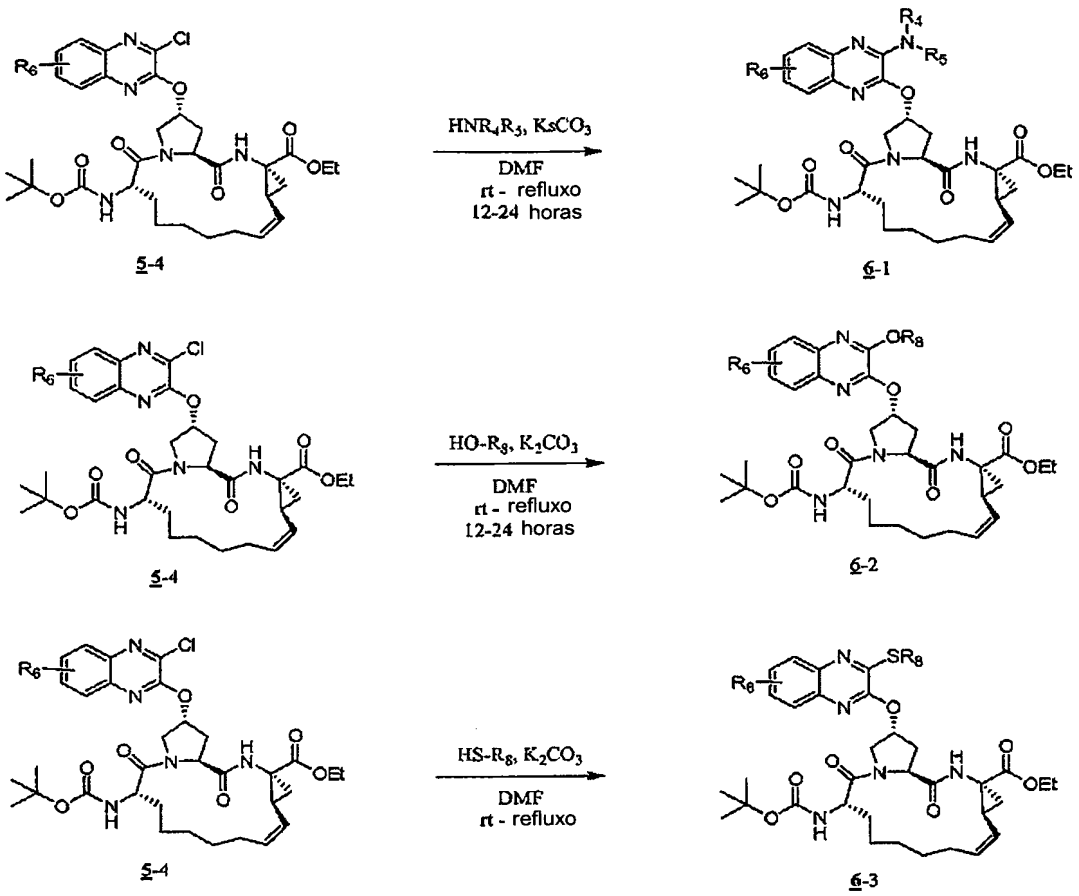
Reação de Sonogashira

Os compostos da fórmula 5-6, onde R_1 é como previamente definido e R_6 é como previamente definido, pode ser sintetizado através da reação de Sonagashira com o intermediário chave de macrocíclico e um alquino terminal em acetonitrilo na presença de trietilamina, $PdCl_2(PPh_3)_2$, e CuI às 90°C durante 12 horas. Para detalhes adicionais da reação de Sonogashira veja: Sonogashira, Comprehensive Organic Synthesis, Volume 3, Capítulos 2,4 e Sonogashira, *Synthesis* 1977, 777. Os alquenos terminal adequados para a reação de Sonogashira com intermediário 5-5 de macrocíclico chave incluir, porém não são limitados a, etinilabenzeno, 4-ciano-etinilabenzeno, propargilbenzeno, e outros.

Acoplamento de Stille

Os compostos da fórmula 5-7, onde R_6 está previamente definido e R é um arila, arila substituída, heteroarila ou heteroarila substituída como previamente definido, pode ser sintetizado através da reação de acoplamento de Stille com intermediário chave macrocíclico da fórmula 5-4 e estananos de arila em dioxana na presença de $Pd(PPh_3)_4$. Para detalhes adicionais da reação de acoplamento de Stille veja: J. K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed.* 1986, 25, 508-524, M, Pereyre e outros, Tin in Organic Synthesis (Butterworths, Boston, 1987) pp 185-207 *passim*, e uma revisão de aplicações sintéticas em T. N. Mitchell, *Synthesis* 1992, 803-815. Organoestananos adequado para acoplamento de Stille com intermediário 5-4 macrocíclico chave incluem, porém não são limitados a, cianeto de tributilestanho, alila-tri-n-butilestanho, 2-tributilestanho-piridina, furano de 2-tri-*n*-butilestanho, tiofeno de 2-tri-n-butilestanho, 2,3-diidrono-5-(tri-*n*-butilestanho)benzofurano, e outros.

Esquema 6



5-4 6-1

5-4 6-2

5-4 6-3

Pelo intermediário 5-4de 3-cloro-quinoxalinila de macrocíclico chave, três classes adicionais de substituintes podem ser introduzidos a 3-posição do anel de quinoxalina. Entre os vários grupos que podem ser introduzidos são mono- substituído por amino, di-substituído por amino, éteres, e tio-éteres.

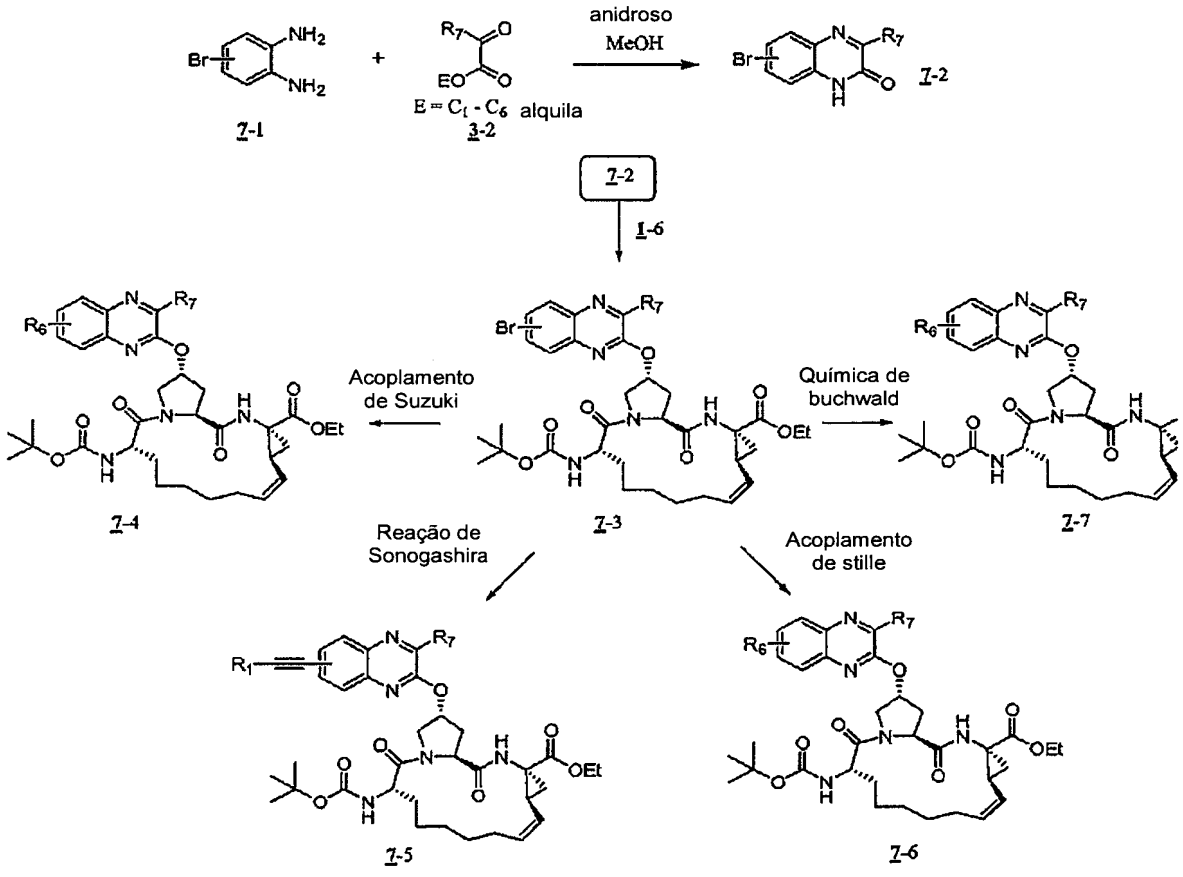
A quinoxalina 6-1 substituída por amino, onde R_4, R_5, R_6 estão previamente definidos e R_8 é Z como previamente definido (veja, por exemplo, Fórmula I), pode ser através de adição K_2CO_3 (2,0 equivalente) e HNR_4R_5 (1,2 equivalente) para uma Solução 0,1M de intermediario 5-4 de quinoxalinila de macrocíclico em 10ml DMF, e agitando a mistura de reação resultante em temperatura ambiente durante 5-12 horas. As aminas adequadas para estas condições incluir, porém não são limitados a, amina de etila, amina de etila de 2-fenila, amina de cicloexila, amina de etilametila, amina de diisopropila, amina de benziletila, amina de 4-pentenila, amina de propargila e outros.

Para aminas da fórmula HNR_4R_5 onde R_4 é H e R_5 é arila, arila substituída, heteroarila, ou heteroarila substituída, uma série diferente de condições deve ser empregada para gerar o composto 6-1 correspondente. Alem de NaH (2,0 equivalente) e HNR_4R_5 (1,2 equivalente) a uma solução 0,1M do intermediario 5-4 de quinoxalinila de macrocíclico em THF e agitando a mistura de reação resultante durante 5-12 horas, permitindo o composto 6-

1substituído por anilina. As aminas adequadas para estas condições são anilinas, 4-metóxi anilina, 2-amino-piridina, e outros.

A introdução de éteres a 3-posição do anel de quinoxalina pode ser obtida através de tratamento uma solução 0,1 M de intermediário 5-4 de quinoxalinila de macrocíclico em DMF com K_2CO_3 (2,0 equivalente) e HOR_8 (1,2 equivante), onde R_8 = Z como previamente definido. A mistura de reação resultante pode então ser agitada durante 5-12 horas em temperatura ambiente para gerar a porção de éter desejado a 3-posição. Os álcoóis adequados para estas condições incluir, porém não são limitados a, etanol, propanol, isobutanol, trifluorometanol, fenol, 4-metoxifenol, piridina-3-ol, e outros. Os tioésteres podem ser feito pelo mesmo procedimento, por exemplo, por reação do intermediário 5-4 de quinoxalinila de macrocíclico com um reagente da forma $HS-R_8$.

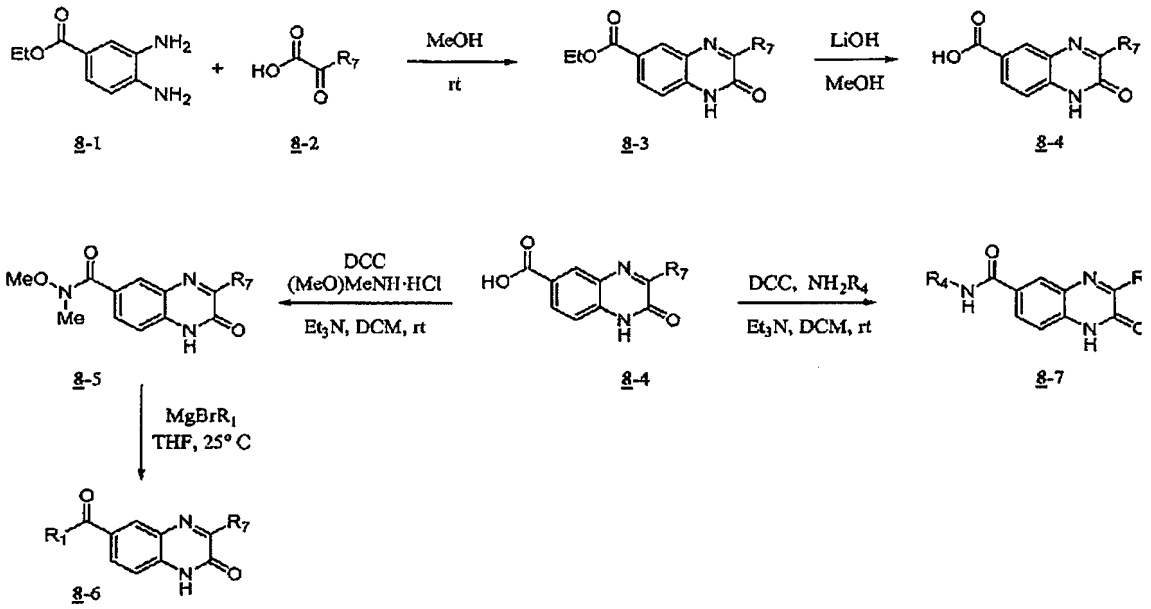
Esquema 7



Derivação da porção de benzo do anel de quinoxalina pode ser obtido através da quinoxalina substituída por halógeno da fórmula 7-2. A quinoxalina da fórmula 7-2 pode ser formada pela condensação de fenildiamina 7-1 substituída por bromo com um composto de diceto da fórmula 3-2, onde R_7 = W-Z como previamente definido, em metanol de anidroso como previamente detalhado. O intermediário 7-3 foi formado sob condições de Mitsunobu

com precursor 7-6 de macrocíclico e quinoxalina 7-2 substituída por bromo. O intermediário 7-3 pode então sofrer reações de acoplamento de Suzuki, reações de Sonogashira, ou acoplamento de Stille à posição ocupada pelo bromo. Veja descrição prévia de acoplamentos de Suzuki, reações de Sonogashira, e acoplamentos de Stille para detalhes adicionais. A reação de Buchwald permite a substituição de aminas, ambos primário e secundário, bem como heterociclos de *1H*-nitrogênio ao brometo de arila. Para detalhes adicionais da reação de Buchwald veja J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, 37, 2046-2067.

Esquema 8



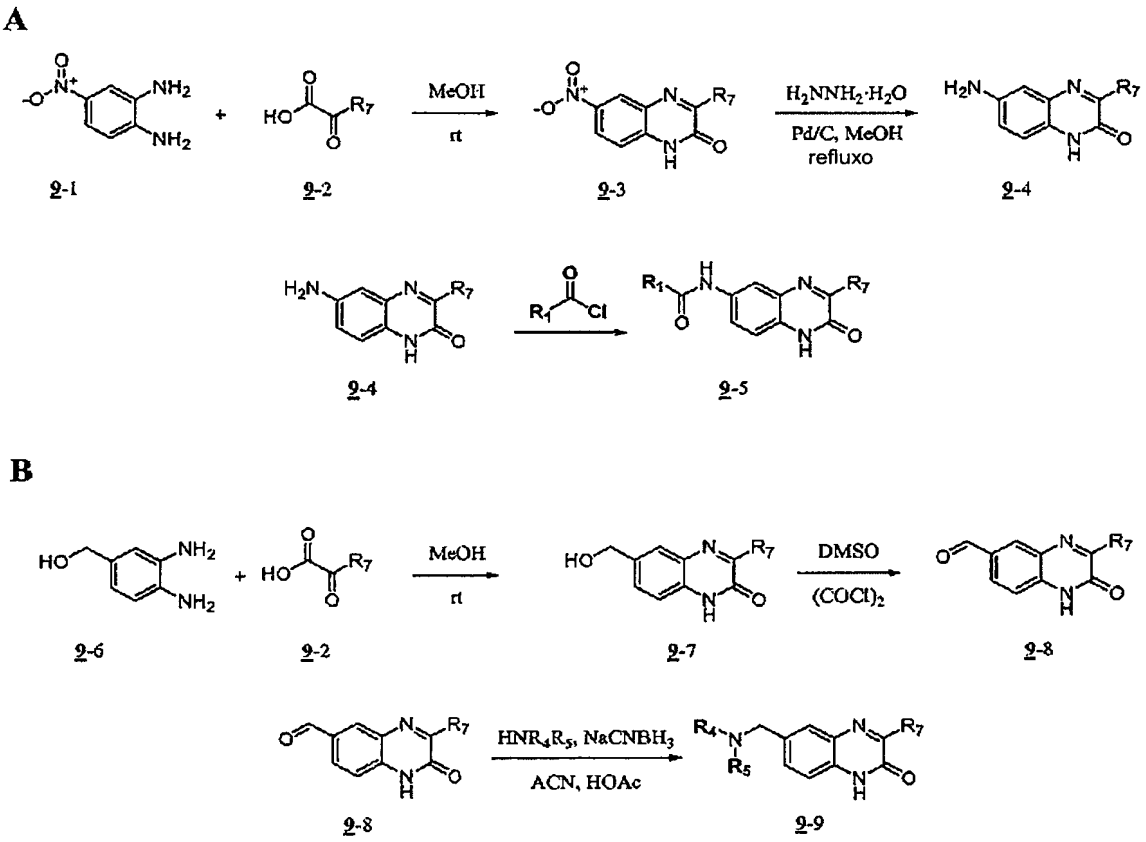
O intermediário 8-4 de ácido 3-substituído por 2-oxo-l,2-diidro-quinoxalina-6-carboxílico pode ser formado através de condensação de etila 3,4-diaminobenzoato (8-1) com ácido acético de oxo da fórmula 8-2, onde R_7 = W-Z como previamente definido, empregando o método previamente descrito no Esquema 3 (veja Bekerman e outros, *J. Heterocycl. Chem.* 1992, 29, 129-133 para detalhes adicionais). A éster 8-3 de etila resultante foi então hidrolisado com LiOH em MeOH em temperatura ambiente para produzir intermediário 8-4 de ácido de carboxílico.

O ácido 8-4 de carboxílico então pode ser convertido para cetona 8-6 substituída (onde R_1 é como previamente definido) através da amida 8-5 de Weinreb e tratamento subseqüente com vários Reagentes de Grignard (veja Weinreb e outros *Tetrahedron Lett.* 1977, 33, 4171; Weinreb e outros, *Synth. Commun.* 1982, 12, 989 para detalhes da formação e uso do amida de Weinreb; e veja B. S. Furniss, A.J. Hannaford, PWG. Smith, A.R. Tatchell, Vogel Textbook de Practical Organic Chemistry, 5º ed., Longman, 1989). A adição foi realizada em um solvente inerte, geralmente a baixas temperaturas. Os solventes adequados

incluem, porém não são limitados a, tetraidrofurano, dietiléter, 1,4-dioxana, 1, 2-dimetóxietano, e hexana. Preferivelmente o solvente foi tetraidrofurano ou dietiléter. Preferivelmente a reação foi realizada a -78°C a 0°C.

Alternativamente, ácido 8-4 de carboxílico pode ser empregado para formar várias amidas da fórmula 8-7, onde R_4 é como previamente definido, de certo modo geralmente descrito no Esquema 8. Todos os vários compostos de quinoxalina-2-ona descrito no Esquema 8 são acoplamentos adicionais ao precursor de macrocíclico através das condições de Mitsunobu descritas acima.

Esquema 9



Os compostos 6-substituídos por quinoxalina-2-um adicionais pode ser feito através dos procedimentos geral no Esquema 9.

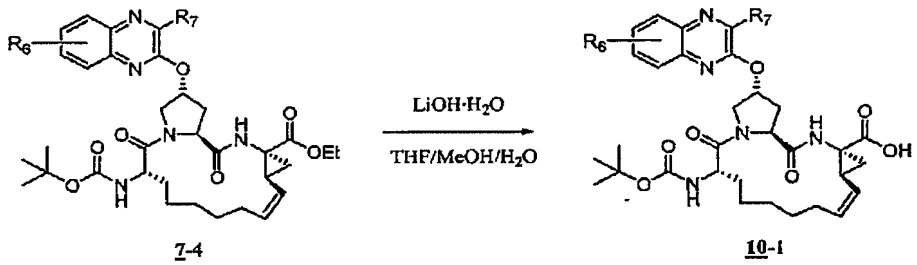
A. Redução de 6-nitro e Formação Amida

6-nitro-1H-quinoxalina-2-ona (9-3) pode ser formado à maneira previamente descrita de 3,4-diaminonitrobenzeno e o ácido acético de oxo da fórmula 9-2, onde R_7 = W-Z como é previamente descrito. A redução do grupo de nitro a 6-posição pode ser obtida através do Pd/C com $H_2NNH_2*H_2O$ em MeOH refluxante. A 6-posição de amina 9-4 então pode ser tratada com uma disposição amplo de cloretos ácidos para produzir várias amidas da fórmula 9-5 onde R_1 é como previamente definido.

B. Oxidação de álcool de Benzila e Animação de Redutiva

Quinoxalina-2-ona da fórmula 9-7 pode ser formado através da condensação de álcool 3,4-diaminobenzila e vários ácidos acéticos de oxo da fórmula 9-2, onde R_7 = W-Z como é previamente descrito. O álcool de benzila resultante 9-7 pode então ser oxidado sob condições de Swern, ou quaisquer outras condições de oxidação, para gerar aldeído da fórmula 9-8. Para detalhes adicionais relativo à reação de Swern veja A. J. Mancuso, D. Swern, Synthesis 1981, 165-185 *passim*; T. T. Tidwell, *Org. React.* 1990, 39, 297-572 *passim*. Para outras condições de oxidação veja B. S. Furniss, A.J. Hannaford, P.W.G. Smith, A.R. Tatchell, Vogel Textbook de Practical Organic Chemistry, 5° ed., Longman, 1989. As reações de aminação redutiva subseqüentes com aminas primária ou secundária na presença de $NaCNBH_3$ e ácido acético podem produzir compostos da fórmula 9-9 onde R_4 e R_5 são como previamente definidos.

Esquema 10



7-4 10-1

Hidrólise dos compostos de macrocíclico de quinoxalinila precedente foi realizada em modelo padrão. Uma solução do éster 7-4 de etila em THF/MeOH/H_2O foi tratado com LiOH*H_2O para permitir diretamente o ácido livre correspondente onde R_6 é como previamente definido e R_7 = W-Z como previamente definido.

Esquema 11



10-1 11-1

As sulfonamidas 11-1 foram preparadas dos ácidos correspondentes 10-1 sujeitando-se ao ácido a um reagente de acoplamento (isto é, CDI, HATU, DCC, EDC e outros) em RT ou em temperatura elevada, com a adição subseqüente do sulfonamida correspondente R_3-$S(O)_2$-NH_2 na presença de base onde R_3, R_6 e R são como previamente definidos e R_7 =

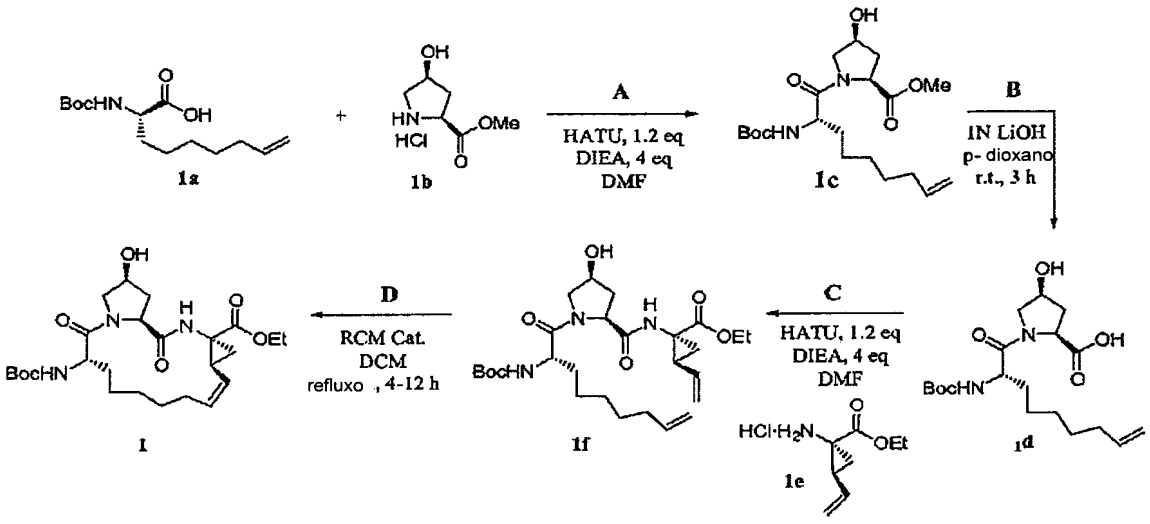
W-Z como previamente definido.

Todas as referências citada aqui, em impressão, eletrônico, meios de armazenamento legíveis computador ou outra forma, são expressamente incorporado através da referência na sua totalidade, incluindo porém não limitado a, abstratos, artigos, diários, publicações, textos, tratados, sites da web de internet, bancos de dados, patentes, e pedidos de patentes.

Exemplos

Os compostos e processod da presente invenção será melho entendido com relação aos exemplos seguintes, que são pretendidos como uma ilustração somente e não limitar ao escopo da invenção. Várias alterações e modificações para as modalidades descritas será evidante para aqueles versados na técnica e tais alterações e modificações incluindo, sem limitação, esses relativo às estruturas químicas, substituintes, derivado, formulações e/ou métodos da invenção pode ser feita sem afastar do espírito da invenção e o escopo das reivindicações anexadas.

Exemplo 1. <u>Síntese do precursor de peptídeo cíclico</u>:

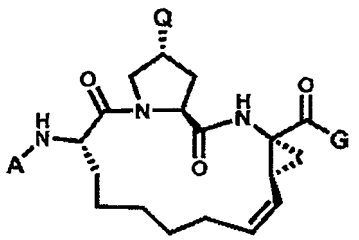


1A. Para uma solução de ácido Boc-L-2-amino-8-nonenoic 1a (1,36g, 5 mol) e o éster de metil de cis-L-hidróxiprolina comercialmente disponível 1b (1,09g, 6 mmol) em 15 ml DMF, DIEA (4 ml, 4equivalente) e HATU (4g, 2equivalente) foram adicionados. O acoplamento foi realizado a0°C durante um período de 1 hora. A mistura de reação foi diluída com 100 mL EtOAc, e lavado diretamente com 5% de ácido cítrico (2x 20 ml), água (2x 20 ml), 1M $NaHCO_3$ (4x 20 ml) e salmoura (2x 10 ml). A fase orgânica foi secada em anidroso Na_2SO_4, filtrado, e então concentrado *in vacuo*, permitir o dipeptídeo 1c (1,91g, 95,8%) que foi identificado por HPLC (tempo de Retenção = 8,9 minutos, 30-70%, 90%B), e MS (encontrado 421,37, $M+Na^+$).

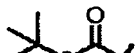
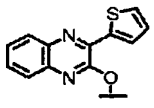
1B. Dipeptídeo 1c (1,91g) foi dissolvido em 15 mL de dioxana e 15 mL de 1 N LiOH solução aquosa, e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. A mistura de reação foi acidificada através de 5% de ácido cítrico e extraído com 100 mL EtOAc. A porção orgânica foi então lavada com água (2x 20 ml), 1M $NaHCO_3$ (2x 20 ml) e salmoura (2x 20 ml). A fase orgânica foi secada sob anidroso Na_2SO_4, filtrada, e então concentrada *in vacuo*, produzindo o composto 1d de ácido carboxílico livre (1,79g, 97%), que foi empregado diretamente sem a necessidade por purificação adicional.

1C. Para uma solução do ácido livre obtida acima (1,77, 4.64 mmol) em 5 ml DMF, éster de etila de aminoácido de ciclopropano de D-β-vinil 1e (0,95g, 5 mmol), DIEA (4 ml, 4equivalente) e HATU (4g, 2equivalente) foi adicionado. O acoplamento foi realizado a 0°C durante um período de 5 horas. A mistura de reação foi diluída com 80 mL EtOAc, e lavada com 5% ácido cítrico (2x 20 ml), água (2x 20 ml), 1M $NaHCO_3$ (4x 20 ml), e salmoura (2x 10 ml). A fase orgânica foi secada sob anidroso Na_2SO_4, foi filtrada, e então foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel empregando eluição gradiente com hexana: EtOAc (5:1 → 3:1 → 1 :1 → 1 :2 → 1 :5). O tripeptídeo linear 1f foi isolado como um óleo (1,59g, 65,4%) e identificado por HPLC (tempo de Retenção = 11,43 minutos) e MS (encontrado 544,84, $M+Na^+$).

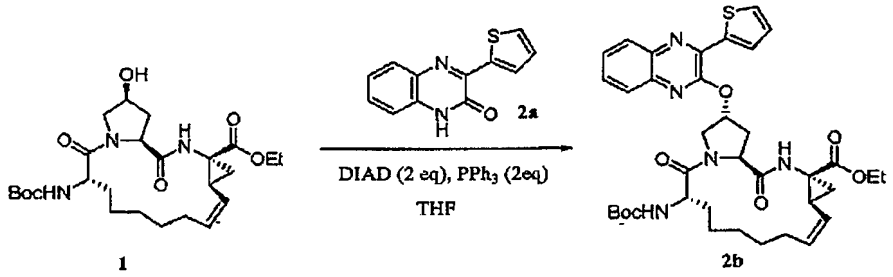
1D. Metátese de Fechamento de Anel (RCM). Uma solução do tripeptídeo linear 1f (1,5 lg, 2,89 mmol) em 200 ml de DCM seco foi desoxigenada por borbulhamento N2. Um catalisador para metátese de fechamento de anel (RCM), (por exemplo, catalisador de Grubbs, catalisador de Nolan, ou catalisador de Hoveyda, etc.) (por exemplo, 5 mol% equivalente) foi então adicionado como um sólido. A reação foi refluxada sob atmosfera de N2 durante 12 horas. O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel empregando eluição gradiente com hexanos:EtOAc (9:1 → 5:1 → 3:1 → 1:1→ 1 :2 →1 :5). O precursor 1 de peptídeo cíclico foi isolado como um pó branco (1,24g, 87%), e identificado por HPLC (tempo de Retenção = 7,84 minutos, 30-70%, 90%B), e MS (encontrado 516,28, $M+Na^+$). Para detalhes adicionais dos métodos sintéticos empregados para produzir o precursor 1 de peptídeo cíclico, veja WO 00/059929 (2000).



(IV)

Exemplo 2. Composto da Fórmula IV, onde A=  , Q=  , G= OH.

Etapa 2A.



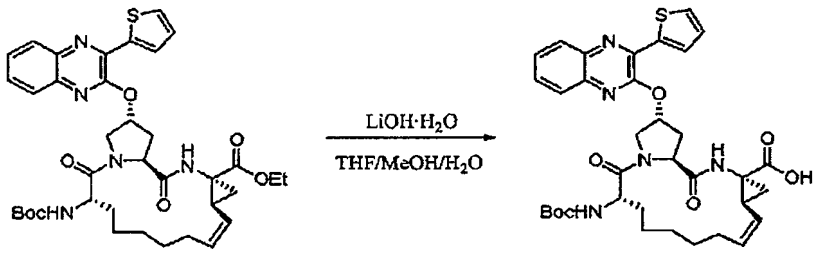
1 2b

Para uma mistura resfriada de precursor 1 de macrocíclico, 3-(tiofeno-2-il)-1H - quinoxalina-2-ona 2a (1,1 equivalente), e trifenilfosfina (2 equivalente) em THF foi adicionado DIAD (2 equivalente) gota a gota a 0°C. A mistura resultante foi mantida a 0°C durante 15 minutos antes de ser quecido em temperatura ambiente. Após 18 horas, a mistura foi concentrada sob vácuo e o resíduo foi purificado por eluição de cromatografia com 60% EtOAc em hexana para produzir 2b como um óleo transparente (35mg, 99%).

MS (encontrado): 704,4 (M+H).

H^1-NMR [$CDCl_3$, δ (ppm)]: 8,6 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,2 (t, 1H), 7,0 (brs, 1H), 6,0 (brt, 1H), 5,5 (m, 1H), 5,3 (brd, 1H), 5,2 (t, 1H), 5,0 (m, 1H), 4,6 (brt, 1H), 4,1-4,3 (m, 3H), 3,1 (m, 1H), 5,3 (m, 1H), 2,1-2,3 (m, 2H), 1,3 (brs, 9H), 1,2 (t, 3H).

Etapa 2B.



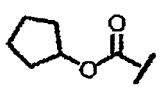
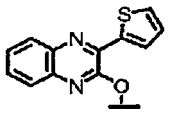
Uma solução do composto 2b e hidróxido de lítio (10 equivalente) em THF/MeOH/H_2O (2:1 :0,5) foi agitado em temperatura ambiente durante 20 horas. Os solventes de excesso foram evaporados *in vacuo*, e o resíduo resultante foi diluído com água e acidificado a pH ~5. A mistura foi extraída com EtOAc (2x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados uma vez com salmoura, secado ($MgSO_4$), filtrado e concentrado *in vacuo* para produzir um resíduo oleoso, que foi purificado através de eluição de cromatografia

de coluna com 2-10% de metanol-clorofórmio (87%).

MS (encontrado): 676,3

^{1}H-NMR [CD_3OD, δ (ppm)]: 8,14 (1H), 7,96 (1H), 7,86 (1H), 7,65 (1H), 7,62 (1H), 7,59 (1H), 7,19 (1H), 6,07 (1H), 5,53 (1H), 5,52 (1H), 4,81 (1H), 4,75 (1H), 4,23 (1H), 4,12 (1H), 2,65-2,75 (2H), 2,52 (1H), 2,21 (1H), 1,97 (1H), 1,80 (1H), 1,62 (2H), 1,54 (1H), 1,47 (2H), 1,44 (2H), 1,41 (2H), 1,09 (9H).

^{13}C-NMR [CD_3OD, δ (ppm)]: 176,2, 174,1, 173,4, 156,0, 152,9, 141,0, 139,6, 138,9, 138,6, 131,5, 130,6, 130,0, 129,3, 128,1, 127,8, 127,1, 126,6, 78,6, 76,1, 59,8, 53,3, 52,3, 41,4, 34,5, 32,3, 30,0, 27,5, 27,4, 27,2 (3C), 26,1, 22,6, 22,4.

Exemplo 3. Composto da Fórmula IV, onde A= , Q= , G= OH.

Etapa 3A - desproteção de Amina.

O composto título da etapa 2A (82 mg, 0,116 mmol) foi tratado com HCl (4 M em dioxana, 3 mL, 12 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h até que LCMS mostra o consumo completo do material de partida. O solvente foi removido *in vacuo*.

Etapa 3B - Reagente de Cloroformiato

O reagente cloroformiato 3b foi preparado dissolvendo-se 0,22mmol de ciclopentanol em THF (5 ml) e adicionado 0,45 mmol de fosgênio em tolueno (20%). A mistura de reação resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas e o solvente foi removido *in vacuo*. Para o resíduo foi adicionado DCM e subseqüentemente concentrou duas vezes a seco *in vacuo* produzindo reagente de cloroformiato 3b.

Etapa 3C - formação de Carbamate

O resíduo resultante da etapa 3a foi dissolvido em DCM (3 mL) então tratado com cloroformiato de ciclopentila preparado na etapa 3b (0,22mmol) e *i*Pr_2NEt (0,35 mL, 2 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 2,5h. O acetato de etila (15 mL) foi adicionado à solução. A mistura foi lavada com solução $NaHCO_3$ aquosa saturada, Água e salmoura consequentemente. A camada orgânica foi secada sob sulfato de sódio anidroso. A fase orgânica foi então filtrada, concentrada *in vacuo* e subseqüentemente purificada através de cromatografia de flash (Etilo acetato/hexanos 1 :2) para produzir 60,0 mg do éster. MS (ESI) m/z 716,31 $(M+H)^+$.

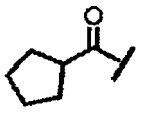
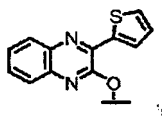
Etapa 3D - Hidrólise do éster

O éster da etapa 3c foi hidrolisado pelo procedimento apresentado no Exemplo 2 para produzir o composto título (42,0 mg 55% durante 3 etapas).

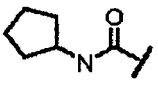
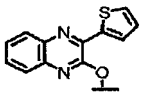
MS (ESI) m/z 688,37 $(M+H)^+$.

^{13}C-NMR (125 MHz, CD_3OD): δ 174,6, 173,5, 173,0, 156,7, 152,9, 141,1, 140,0,

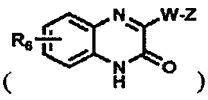
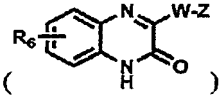
139,2, 138,8, 133,4, 130,8, 130,1, 129,3, 128,0, 127,2, 126,7, 126,3, 77,5, 76,2, 59,7, 53,3, 52,6, 40,3, 34,8, 34,4, 32,4, 32,2, 32,1, 30,8, 27,5, 27,4, 26,4, 23,6, 23,3, 23,0, 22,3.

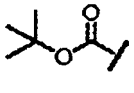
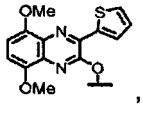
Exemplo 4. Composto da Fórmula IV, onde A=  , Q=  , G= OH.

O composto título foi preparado com o composto da etapa 2A em 4ml de uma solução 4M de HCl em dioxana e agitando a mistura de reação durante 1 hora. O resíduo de reação foi concentrado *in vacuo*. Para este resíduo, 4ml de THF e 0,045mmol de TEA foi adicionada, a mistura foi resfriada a 0°C, para qual foi adicionada 0,045mmol do cloreto ácido de ciclopentila. A mistura de reação resultante foi agitada durante 2 horas a 0°C. A mistura de reação foi então extraída com EtOAc, lavado com 1M de bicarbonato de sódio, água e salmoura, secada sob $MgSO_4$ e concentrado a seca *in vacuo*. O composto bruto foi purificado por coluna de sílica e o éster de etila foi hidrolisado subseqüentemente pelo procedimento apresentado no Exemplo 2.

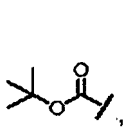
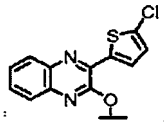
Exemplo 5. Composto da Fórmula IV, onde A=  , Q=  , G= OH.

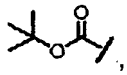
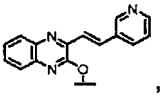
O composto título foi preparado com o composto 2b em 4ml de uma solução de 4M de HCl em dioxana e agitada durante 1 hora. O resíduo de reação resultante foi concentrado *in vacuo*, dissolvido em 4ml THF, e resfriado a 0°C. Para a solução 0°C foi adicionada 0,045mmol de isocianato de ciclopentila e a mistura de reação resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. A solução foi então extraída com EtOAc, lavada com 1% HCl, água e salmoura, secada sob $MgSO_4$, e concentrado *in vacuo* para seca. O composto bruto foi purificado por coluna de sílica e o éster de etila foi hidrolisado subseqüentemente pelo procedimento apresentado no Exemplo 2.

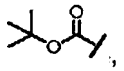
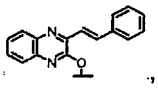
Exemplos 6-14, Fórmula IV onde A = tBOC, são feitas reagindo-se o composto título da Exemplo 1 com um uma 1H-quinoxalina-2-ona apropriada () sob as condições de Mitsunobu no Exemplo 2, seguido pela hidrólise do éster de etila através do tratamento com LiOH como elucidado no Exemplo 2. A 1H-quinoxalina-2-onas () empregado nos exemplos ou estão comercialmente disponíveis ou podem ser feitos de materiais de partidas disponíveis prontamente através de métodos sintéticos descritos nos Esquemas 3-9, ou por métodos sintéticos bem conhecidos por aqueles de experiência ordinária na técnica.

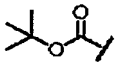
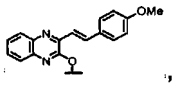
Exemplo 6. Composto da Fórmula IV, onde A=  , Q=  , G= OH.

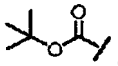
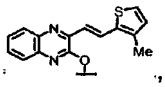
MS (ESI) m/z 736,18 $(M+H)^+$.

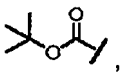
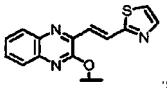
Exemplo 7. Composto da Fórmula IV, onde A= , Q= , G= OH.
MS (ESI) m/z 710,22 (M+H)+.

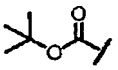
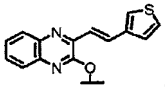
Exemplo 8. Composto da Fórmula IV, onde A= , Q= , G= OH.
MS (ESI) m/z 697,4 $(M+H)^+$.

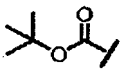
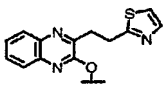
Exemplo 9. Composto da Fórmula IV, onde A= , Q= , G= OH.
MS (ESI) m/z 696,4 $(M+H)^+$

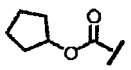
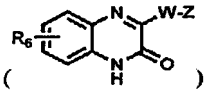
Exemplo 10. Composto da Fórmula IV, onde A= , Q= , G= OH.
MS (ESI) m/z 726,2 $(M+H)^+$.

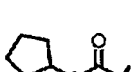
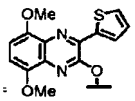
Exemplo 11. Composto da Fórmula IV, onde A= , Q= , G= OH.
MS (ESI) m/z 716,2 $(M+H)^+$.

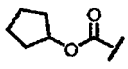
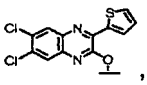
Exemplo 12. Composto da Fórmula IV, onde A= , Q= , G= OH.
MS (ESI) m/z 703,1 $(M+H)^+$.

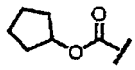
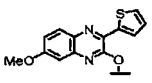
Exemplo 13. Composto da Fórmula IV, onde A= , Q= , G= OH.
MS (ESI) m/z 702,0 $(M+H)^+$.

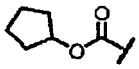
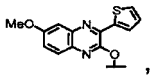
Exemplo 14. Composto da Fórmula IV, onde A= , Q= , G= OH.
MS (ESI) m/z 705,50 $(M+H)^+$.

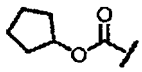
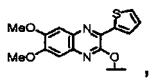
Exemplos 15-25, Fórmula que IV onde A= , são feitos reagindo-se o composto título do Exemplo 1 com um 1H-quinoxalina-2-ona corresponder () sob as condições de Mitsunobu descrita na etapa 2A, então seguido pelos procedimentos descritos no Exemplo 3.

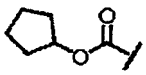
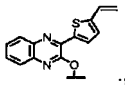
Exemplo 15. Composto da Fórmula IV, onde A= , Q= , G= OH.
MS (ESI) m/z 748,30 $(M+H)^+$.

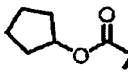
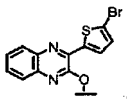
Exemplo 16. Composto da Fórmula IV, onde A= , Q= , G= OH.
MS (ESI) m/z 756,10 $(M+H)^+$

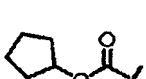
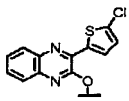
Exemplo 17. Composto da Fórmula IV, onde A= , Q= , G= OH.
MS (ESI) m/z 718,11 $(M+H)^+$.

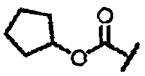
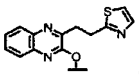
Exemple 18. Composto da Fórmula IV, onde A= , Q= , G= OH.
MS (ESI) m/z 718,11 (M+H)+.

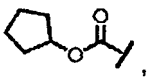
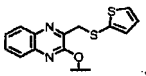
Exemplo 19. Composto da Fórmula IV, onde A= , Q= , G= OH.
MS (ESI) m/z 748,20 $(M+H)^+$.

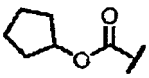
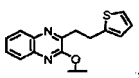
Exemplo 20. Composto da Fórmula IV, onde A= , Q= ., G= OH.
MS (ESI) m/z 714,26 $(M+H)^+$.

Exemplo 21. Composto da Fórmula IV, onde A= , Q= , G= OH.
MS (ESI) m/z 766,15 $(M+H)^+$.

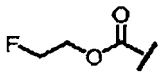
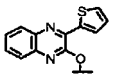
Exemplo 22. Composto da Fórmula IV, onde A= , Q= , G= OH.
MS (ESI) m/z 722,2 $(M+H)^+$.

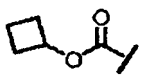
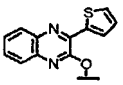
Exemplo 23. Composto da Fórmula IV, onde A= , Q= , G= OH.
MS (ESI) m/z 717,24 $(M+H)^+$.

Exemplo 24. Composto da Fórmula IV, onde A= , Q= , G= OH.
MS (ESI) m/z 734,17 $(M+H)^+$.

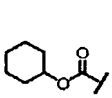
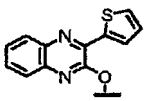
Exemplo 25. Composto da Fórmula IV, onde A= , Q= , G= OH.
MS (ESI) m/z 716,30 $(M+H)^+$.

Os Exemplos 26-28 são feitos seguindo os procedimentos descritos no Exemplo 3 empregando-se reagentes de cloroformato apropriados.

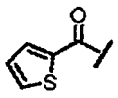
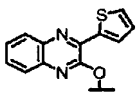
Exemplo 26. Composto da Fórmula IV, onde A= , Q= , G= OH.
MS (ESI) m/z 666,29 $(M+H)^+$.

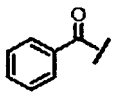
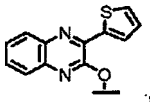
Exemplo 27. Composto da Fórmula IV, onde A= , Q= , G= OH.

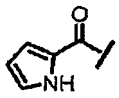
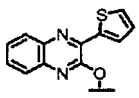
MS (ESI) m/z 674,19 $(M+H)^+$.

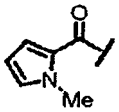
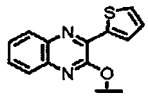
Exemplo 28. Composto da Fórmula IV, onde A= , Q= , G= OH.
MS (ESI) m/z 702,27 $(M+H)^+$.

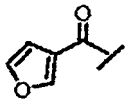
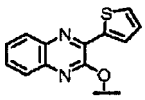
Os Exemplos 29-39 são feitos seguindo os procedimentos descritos no Exemplo 4 empregando-se os derivados de ácidos ativados correspondendo:

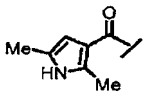
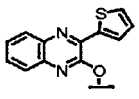
Exemplo 29. Composto da Fórmula IV, onde A= , Q= , G= OH.
MS (ESI) m/z 686,28 $(M+H)^+$.

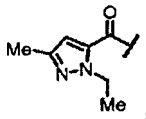
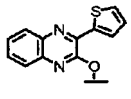
Exemplo 30. Composto da Fórmula IV, onde A= , Q= , G= OH.
MS (ESI) m/z 680,35 $(M+H)^+$.

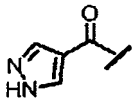
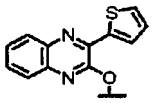
Exemplo 31. Composto da Fórmula IV, onde A= , Q= , G= OH.
MS (ESI) m/z 669,35 $(M+H)^+$.

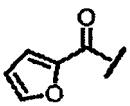
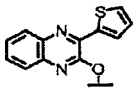
Exemplo 32. Composto da Fórmula IV, onde A= , Q= , G= OH.
MS (ESI) m/z 683,37 $(M+H)^+$.

Exemplo 33. Composto da Fórmula IV, onde A= , Q= , G= OH.
MS (ESI) m/z 670,33 $(M+H)^+$.

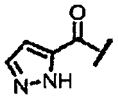
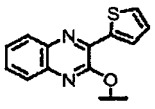
Exemplo 34. Composto da Fórmula IV, onde A= , Q= , G= OH.
MS (ESI) m/z 697,37 $(M+H)^+$.

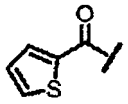
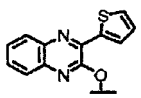
Exemplo 35. Composto da Fórmula IV, onde A= , Q= , G= OH.
MS (ESI) m/z 712,39 $(M+H)^+$.

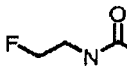
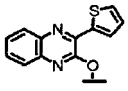
Exemplo 36. Composto da Fórmula IV, onde A= , Q= , G= OH.
MS (ESI) m/z 670,34 $(M+H)^+$.

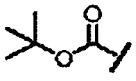
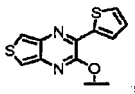
Exemplo 37. Composto da Fórmula IV, onde A= , Q= , G= OH.

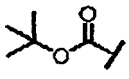
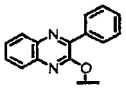
MS (ESI) m/z 670,31 $(M+H)^+$.

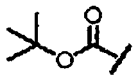
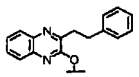
Exemplo 38. Composto da Fórmula IV, onde A= , Q= , G= OH.
MS (ESI) m/z 670,09 $(M+H)^+$.

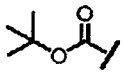
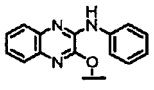
Exemplo 39. Composto da Fórmula IV, onde A= , Q= , G= OH.
MS (ESI) m/z 712,38 $(M+H)^+$.

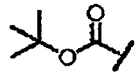
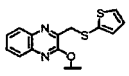
Exemplo 40. Composto da Fórmula IV, onde A= , Q= , G= OH.
O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 5.
MS (ESI) m/z 665,25 $(M+H)^+$.

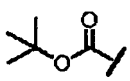
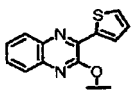
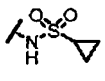
Exemplo 41. Composto da Fórmula IV, onde A= , Q= , G= OH.
O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 2.
MS (ESI) m/z 682,08 $(M+H)^+$.

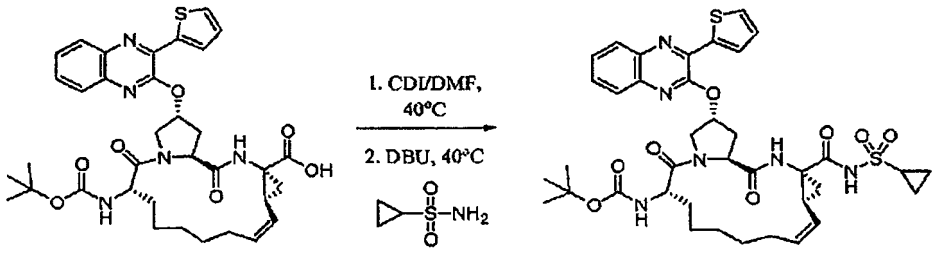
Exemplo 42. Composto da Fórmula IV, onde A= , Q= , G= -OH.
MS (ESI) m/z 670,33 $(M+H)^+$.

Exemplo 43. Composto da Fórmula IV, onde A= , Q= , G= -OH.
MS (ESI) m/z 698,41 $(M+H)^+$.

Exemplo 44. Composto da Fórmula IV, onde A= , Q= , G= -OH.
MS (ESI) m/z 685,43 $(M+H)^+$.

Exemplo 45. Composto da Fórmula IV, onde A= , Q= , G= -OH.
MS (ESI) m/z 722,14$(M+H)^+$.

Exemplo 46. Composto da Fórmula IV, onde A= , Q= , G= .



Etapa 46a: Cloreto de ciclopropilassulfonila (1,4g, 10 mmol) foi dissolvido em 0,5 M de amônio em dioxana (50 ml, 25 mmol) a RT. A reação foi mantida em RT durante 3 dias. A quantidade ampla de precipitação foi filtrada e foi descartada. O filtrado transparente foi evaporado *in vacuo* e o resíduo branco foi seca à vácuo durante 24 horas para produzir o ciclopropilassulfonamida (0,88 g, 74%). ^{1}H-NMR (500 MHz, CD_3Cl): δ 4,62 (2H, s), 2,59 (1H, m), 1,20 (2H, m), 1,02 (2H, m).

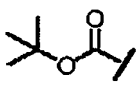
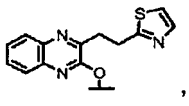
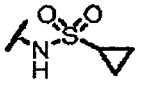
Etapa 46b: O composto título do Exemplo 2 (21,0 mg, 0,031 mmol) e carboniladiimidazol (6,0 mg, 0,037 mmol) foram dissolvidos em 0,7 ml anidroso de DMF e a solução resultante foi aquecido a 40°C durante 1 hora.

Ciclopropilassulfonamida (8,0 mg, 0,06 mmol) foi adicionado à reação seguida por DBU (7,0 mg, 0,046 mmol). A mistura de reação foi agitada às 40°C durante 10 hora. LCMS mostrou a formação do produto desejado. A reação foi resfriada e 10 ml de acetato de etila foi adicionado à solução. A mistura foi lavada com solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada, água e salmoura. A camada orgânica foi secada sob sulfato de sódio anidroso. A fase orgânica foi então filtrada, concentrada *in vacuo* e purificada subseqüentemente através de cromatografia de flash (etilo acetato/hexanos 1:1) para produzir 17,0 mg (71%) do composto título.

MS (ESI) m/z 779,2 $(M+H)^+$.

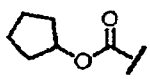
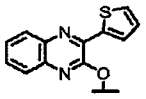
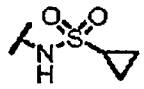
^{1}H-NMR (500 MHz, CD_3Cl): δ 10,24 (1H, s), 8,10 (1H, s), 8,00 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,82 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,60 (2H, m), 7,49 (1H, d, J=5.0 Hz), 7,16 (1H, s), 6,91 (IH, s), 6,09 (1H, s), 5,67 (1H, m), 5,12 (1H, m), 4,98 (1H, t, J=8,0 Hz), 4,70 (1H, t, J=8,0 Hz), 4.62 (2H, s), 4,33 (1H, m), 4.10 (1H, m), 2,92 (1H, m), 2,75 (2H, m), 2,58 (2H, m), 2,28 (1H, m), 1,91 (2H, m), 1,60 – 0,80 (20 H, m).

^{13}C-NMR (125 MHz, CD_3Cl, região 200-40 ppm): δ 177,1, 173,5, 168,1, 155,2, 152,5, 140,7, 139,8, 139,1, 136,5, 130,5, 130,4, 129,7, 128,7, 128,3, 127,6, 127,1, 124,8, 80,1, 75,8, 59,7, 53,5, 52,3, 44,8.

Exemplo 47. Composto da Fórmula IV, onde A= , Q= , G= .

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 46 partindo-se com o composto título do Exemplo 14.

MS (ESI): m/z 808,22 $(M+H)^+$.

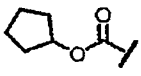
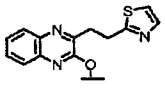
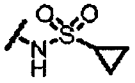
Exemplo 48. Composto da Fórmula IV, onde A= , Q= , G= .

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 46 partindo-se com o composto título do Exemplo 3.

MS (ESI) m/z 791,2 $(M+H)^+$.

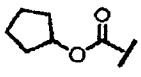
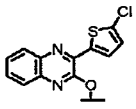
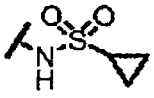
^{1}H-NMR (500 MHz, CD_3Cl): δ 10,3 (1H, s), 8,10 (1H, d, J=3.5 Hz), 8,00 (1H, d, J=8,0Hz), 7,83 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,66-7.59 (2H, m), 7,48 (1H, d, J=5,0 Hz), 7,31 (1H, s), 7,14 (1H, t, J=4,2 Hz), 6,10 (1H, s), 5,60 (1H, m), 5,42 (1H, d, J=8,0 Hz), 4,92 (1H, t, J=8,0 Hz), 4,89 (3H, m), 4.71 (1H, t, J=8,0 Hz), 4.64 (1H, d, J=11,5 Hz), 4.39 (1H, m), 4,10 (1H, m), 2,88 (1H, m), 2,69 (2H, m), 2,58 (2H, m), 2.24 (1H, m), 1,95-0,80 (20 H, m).

^{13}C-NMR (125 MHz, CD_3Cl): δ 177,4, 173,3, 168,4, 156,0, 152,5, 140,7, 140,0, 139,1, 136,5, 130,7, 130,3, 129,8, 128,7, 128,4, 127,6, 127,1, 124,7, 78,1, 75,9, 59,7, 53,5, 52,5, 44,7, 33,1, 32,7, 32,6, 31,3, 30,0, 27,5, 27,3, 26,3, 23,8, 22,4, 21,0, 6,9, 6,4, 6,3.

Exemplo 49. Composto da Fórmula IV, onde A= , Q= , G= .

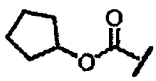
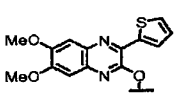
O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 46 partindo-se com o composto título do Exemplo 23 e ciclopropilsulfonamida.

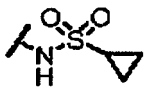
MS (ESI): m/z 820,22 $(M+H)^+$.

Exemplo 50. Composto da Fórmula IV, onde A= , Q= , G= .

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 46 partindo-se com o composto do exemplo 22 e ciclopropilsulfonamida.

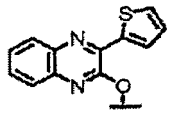
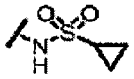
MS (ESI) m/z 825,17 $(M+H)^+$.

Exemplo 51. Composto da Fórmula IV, onde A= , Q= , G=



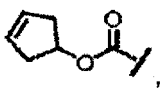
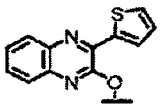
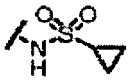
O composto título foi preparado seguido o procedimento descrito no Exemplo 46 partindo-se com o ácido de carboxílico do exemplo 19 e ciclopropilsulfonamida.

MS (ESI) m/z 851,33 $(M+H)^+$.

Exemplo 52. Composto da Fórmula IV, onde A= -H, Q= , G= .

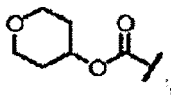
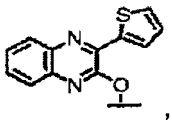
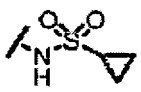
O composto título do Exemplo 46 (164 mg, 0,21 mmol) foi tratado com HCl (4 M em dioxana, 3 mL, 12 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 0,5 h até LCMS mostrou o consumo completo do material de partida. O solvente foi removido *in vacuo*. CH_2Cl_2 (15 mL) foi adicionado então removido *in vacuo* (repetido 3 vezes) para produzir amina título.

MS (ESI) m/z 679,36 $(M+H)^+$.

Exemplo 53. Composto da Fórmula IV, onde A= , Q= , G= .

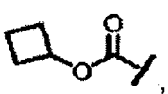
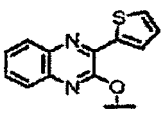
O composto título foi preparado do composto do Exemplo 52 seguindo os procedimentos descritos na etapa 3b e etapa 3c, empregado-se ciclopent-3-enol.

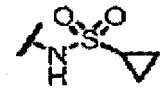
MS (ESI) m/z 789,29 $(M+H)^+$.

Exemplo 54. Composto da Fórmula IV, onde A= , Q= , G= .

O composto título foi preparado do composto do Exemplo 52 seguindo os procedimentos descritos na etapa 3b e etapa 3c, empregando-se tetraidro-piran-4-ol.

MS (ESI) m/z 807,40 $(M+H)^+$.

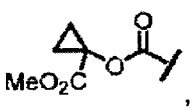
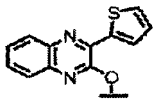
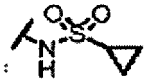
Exemplo 55. Composto da Fórmula IV, onde A= , Q= , G=



O composto título foi preparado do composto do exemplo 52 seguindo os procedimentos descritos na etapa 3b e etapa 3c, empregando-se ciclobutanol.

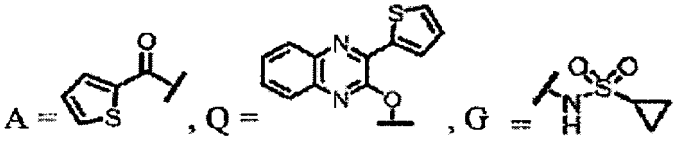
MS (ESI) m/z 777,29 $(M+H)^+$.

^{13}C-NMR (125 MHz, CD_3Cl): δ 177,3, 173,4, 168,4, 155,4, 152,5, 140,7, 139,7, 139,1, 136,5, 130,7, 130,3, 129,8, 128,7, 128,3, 127,7, 127,1, 124,7, 110,0, 75,7, 69,4, 59,8, 53,6, 52,5, 44,7, 34,9, 33,0, 31,3, 30,8, 30,2, 29,9, 27,4, 27,3, 26,3, 22,4, 14,4, 13,3, 6,9, 6,4.

Exemplo 56. Composto da Fórmula IV, onde A= , Q= , G= .

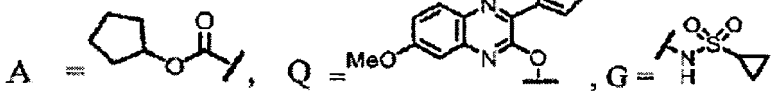
O composto título foi preparado do composto do exemplo 52 seguindo os procedimentos descritos na etapa 3b e etapa 3c, empregando-se metil 1-hidroxiciclopropanocarboxilato.

MS (ESI) m/z 821,13 $(M+H)^+$.

Exemplo 57. Composto da Fórmula IV, onde A= .

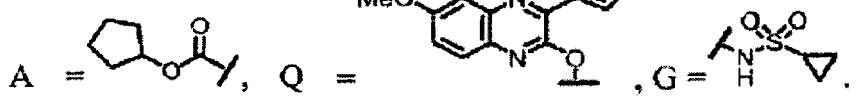
O composto título foi preparado do composto do exemplo 52 seguindo os procedimentos descritos no Exemplo 4.

MS (ESI) m/z 789,15 $(M+H)^+$.

Exemplo 58. Composto da Fórmula IV, onde A = .

O composto título foi preparado seguido o procedimento descrito no Exemplo 46 partindo-se com o composto título do Exemplo 17 e ciclopropilsulfonamida.

MS (ESI): m/z 821,43 $(M+H)^+$.

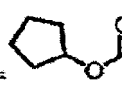
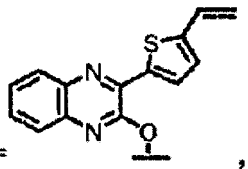
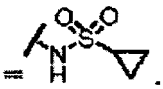
Exemplo 59. Composto da Fórmula IV, onde A = .

O composto título foi preparado seguido o procedimento descrito no Exemplo 46

partindo-se com o composto título do Exemplo 18 e ciclopropilsulfonamida.

MS (ESI): m/z 821,44 $(M+H)^+$.

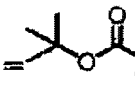
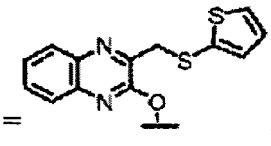
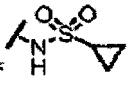
Exemplo 60. Composto da Fórmula IV, onde

A = , Q = , G = .

O composto título foi preparado seguido o procedimento descrito no Exemplo 46 partindo-se com o composto título do Exemplo 20 e ciclopropilsulfonamida.

MS (ESI): m/z 817,44 $(M+H)^+$.

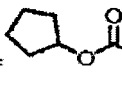
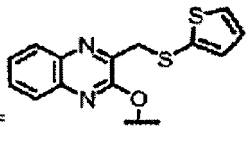
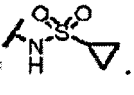
Exemplo 61. Composto da Fórmula IV, onde

A = , Q = , G = .

O composto título foi preparado seguido o procedimento descrito no Exemplo 46 partindo-se com o composto título do Exemplo 45 e ciclopropilsulfonamida.

MS (ESI): m/z 825,32 $(M+H)^+$.

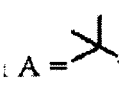
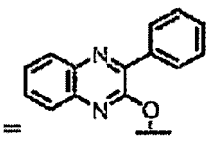
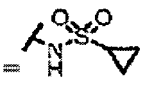
Exemplo 62. Composto da Fórmula IV, onde

A = , Q = , G = .

O composto título foi preparado seguido o procedimento descrito no Exemplo 46 partindo-se com o composto título do Exemplo 24 e ciclopropilsulfonamida.

MS (ESI): m/z 837,40 $(M+H)^+$.

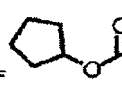
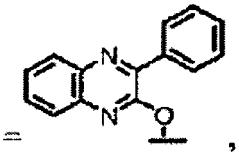
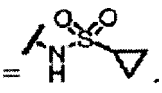
Exemplo 63. Composto da Fórmula IV, onde

A = , Q = , G = .

O composto título foi preparado seguido o procedimento descrito no Exemplo 46 partindo-se com o composto título do Exemplo 42 e ciclopropilsulfonamida.

MS (ESI): m/z 773,54 $(M+H)^+$.

Exemplo 64. Composto da Fórmula IV, onde

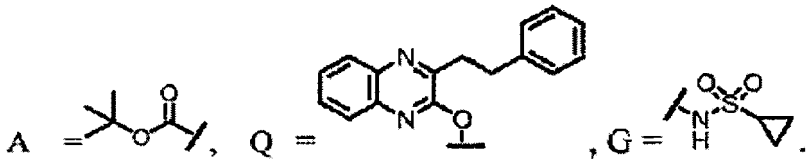
A = , Q = , G = .

O composto título foi preparado seguido o procedimento descrito no Exemplo 3 par-

tindo-se com o composto título do Exemplo 63.

MS (ESI): m/z 785,40 $(M+H)^+$.

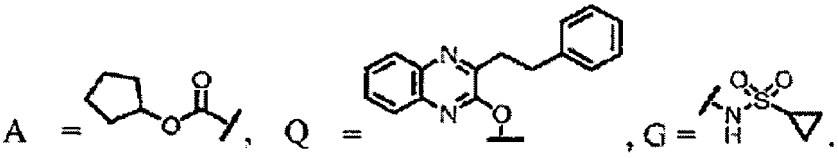
Exemplo 65. Composto da Fórmula IV, onde



O composto título foi preparado seguido o procedimento descrito no Exemplo 46 partindo-se com o composto título do Exemplo 43 e ciclopropilsulfonamida.

MS (ESI): m/z 801,46 $(M+H)^+$.

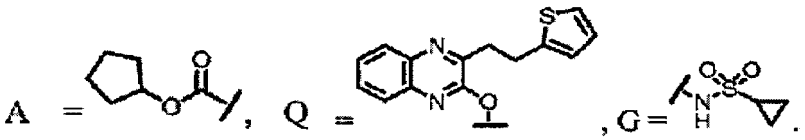
Exemplo 66. Composto da Fórmula IV, onde



O composto título foi preparado seguido o procedimento descrito no Exemplo 3 partindo-se com o composto título do Exemplo 65.

MS (ESI): m/z 813,52 $(M+H)^+$.

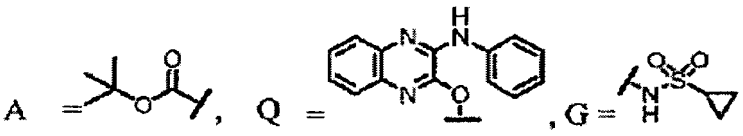
Exemplo 67. Composto da Fórmula IV, onde



O composto título foi preparado seguido o procedimento descrito no Exemplo 46 partindo-se com o composto título do Exemplo 25 e ciclopropilsulfonamida.

MS (ESI): m/z 819,45 $(M+H)^+$.

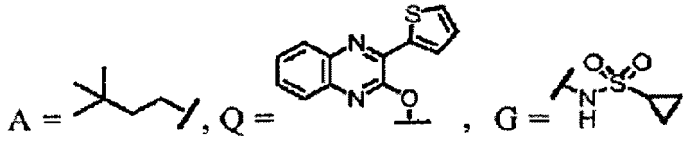
Exemplo 68. Composto da Fórmula IV, onde



O composto título foi preparado seguido o procedimento descrito no Exemplo 46 partindo-se com o composto título do Exemplo 44 e ciclopropilsulfonamida.

MS (ESI): m/z 788,48 $(M+H)^+$.

Exemplo 69. Composto da Fórmula IV, onde A=

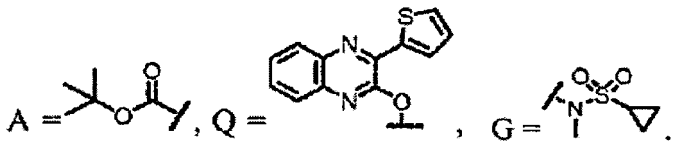


O composto título foi preparado tratando-se o composto do Exemplo 52 com 3,3-

Dimetil-butiraldeído e $NaBH_3CN$ em acetonitrilo.

MS (ESI): m/z 763,41 $(M+H)^+$.

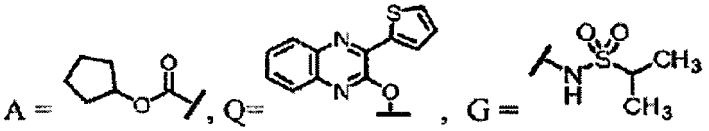
Exemplo 70. Composto da Fórmula IV, onde



O composto título foi preparado tratando-se o composto do Exemplo 46 com Iodo-metano, K2CO3 em DMF.

MS (ESI): m/z 793,40 $(M+H)^+$.

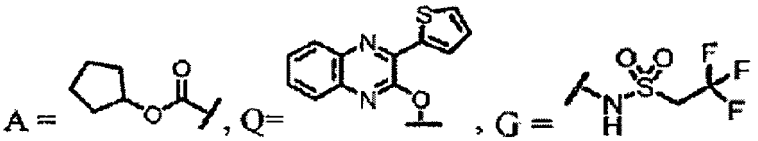
Exemplo 71. Composto da Fórmula IV, onde



O composto título foi preparado seguido o procedimento descrito no Exemplo 46 partindo-se com o composto título do Exemplo 3 e isopropilsulfonamida.

MS (ESI) m/z 793,5 $(M+H)^+$.

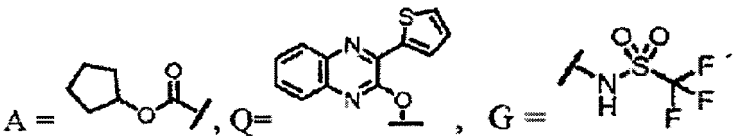
Exemplo 72. Composto da Fórmula IV, onde



O composto título foi preparado seguido o procedimento descrito no Exemplo 46 partindo-se com o composto título do Exemplo 3 e amida de ácido 2,2,2-Trifluoro-etanossulfônico.

MS (ESI) m/z 833,1 $(M+H)^+$.

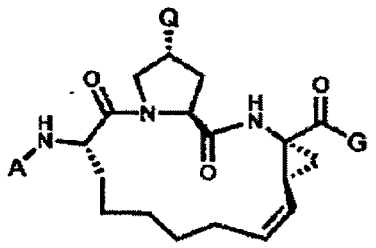
Exemplo 73. Composto da Fórmula IV, onde



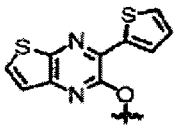
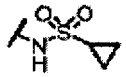
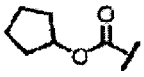
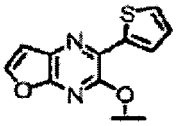
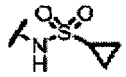
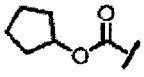
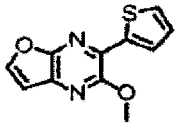
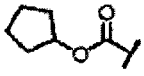
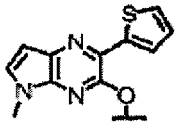
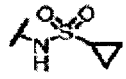
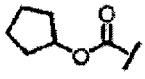
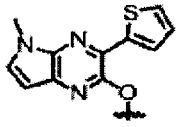
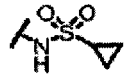
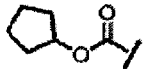
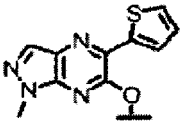
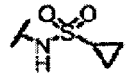
O composto título foi preparado seguido o procedimento descrito no Exemplo 46 partindo-se com o composto título do Exemplo 3 e Trifluoro-metanossulfonamida.

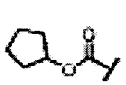
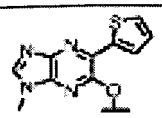
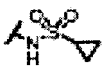
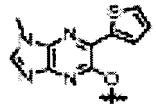
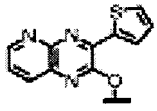
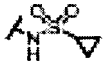
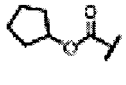
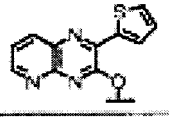
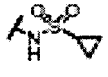
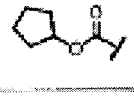
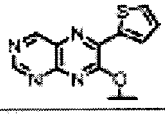
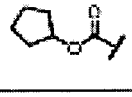
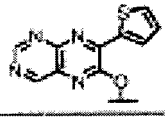
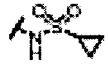
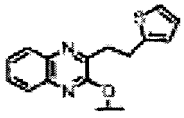
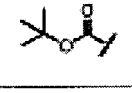
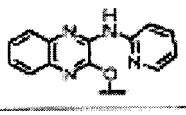
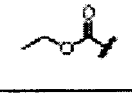
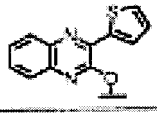
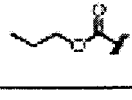
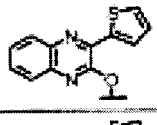
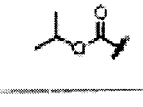
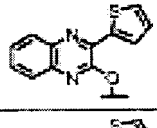
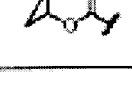
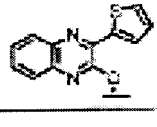
MS (ESI) m/z 819,2 $(M+H)^+$.

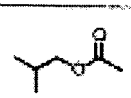
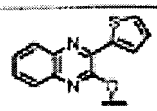
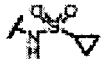
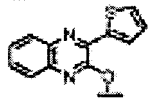
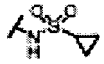
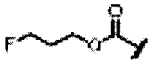
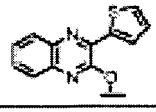
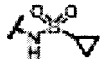
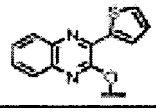
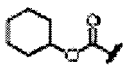
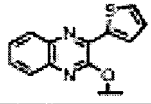
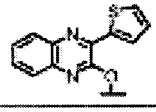
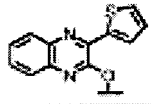
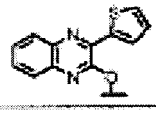
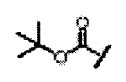
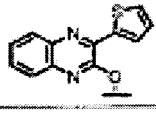
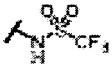
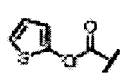
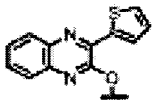
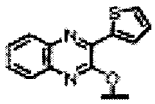
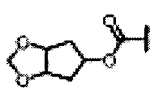
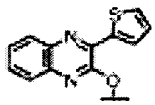
Exemplo 74 a Exemplo 109 (Fórmula IV) pode ser feito seguindo os procedimentos descritos nos exemplos 2, 3, 4, 5, 46, ou 52.

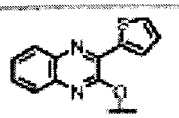
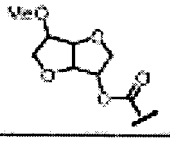
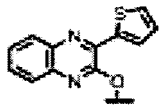
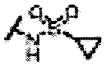
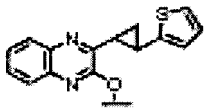
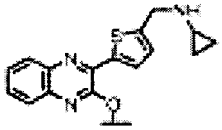
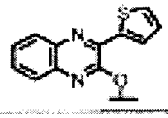
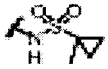
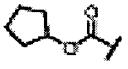
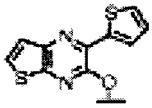


(IV)

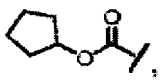
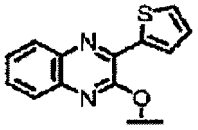
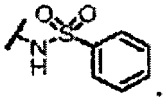
Exemplo Nº	A	Q	G
74			
75			
76			
77			
78			
79			

80			
81			
82			
83			
84			
85			
86			
87			
88			
89			
90			
91			

92			
93			
94			
95			
96			
97			
98			
99			
100			
101			
102			
103			

104			
105			
106			
107			
108			
109			

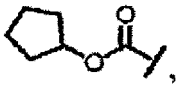
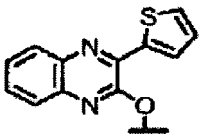
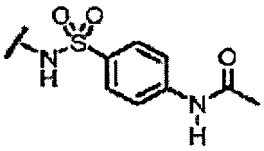
Exemplo 110. Composto da Fórmula IV, onde

A = , Q=  G = .

O composto título foi preparado seguido o procedimento descrito no Exemplo 46 partindo-se com o composto título do Exemplo 3 e fenilsulfonamida.

MS (ESI) m/z 827,3 $(M+H)^+$.

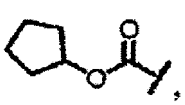
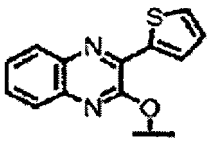
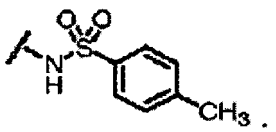
Exemplo 111. Composto da Fórmula IV, onde

A = , Q=  G = .

O composto título foi preparado seguido o procedimento descrito no Exemplo 46 partindo-se com o composto título do Exemplo 3 e 4-acetamidobenzenossulfonamida.

MS (ESI) m/z 884,5 $(M+H)^+$.

Exemplo 112. Composto da Fórmula IV, onde

A = , Q=  G = .

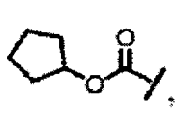
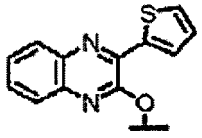
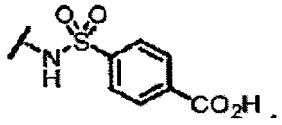
O composto título foi preparado seguido o procedimento descrito no Exemplo 46

partindo-se com o composto título do Exemplo 3 e 4-metilfenilsulfonamida.

MS (ESI) m/z 841,3 $(M+H)^+$.

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 10,49 (1H, s), 8,09 (1H, d, J=3,5 Hz), 8,01 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,87 (2H, d, J=8,5), 7,85 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,66-7,58 (2H, m), 7,48 (IH, m), 7,27 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,12 (1H, m), 6,66 (1H, s), 6,16 (1H, s), 5,43 (1H, m), 5,30 (1H, m), 5,13 (1H, m), 4,93 (1H, m), 4,78 (1H, m), 4,53-4,49 (1H, m), 4,38-4,35 (1H, m), 4,13-4,11 (1H, m), 3,66-3,40 (2H, m), 2,81-2,72 (2H, m), 2,42 (3H, s), 2,00-0,80 (19H, m).

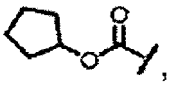
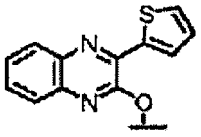
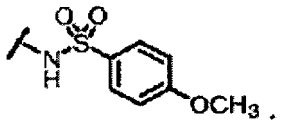
Exemplo 113. Composto da Fórmula IV, onde

A = , Q=  G = .

O composto título foi preparado seguido o procedimento descrito no Exemplo 46 partindo-se com o composto título do Exemplo 3 e 4-carboxifenilsulfonamida.

MS (ESI) m/z 871,2 $(M+H)^+$.

Exemplo 114. Composto da Fórmula IV, onde

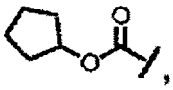
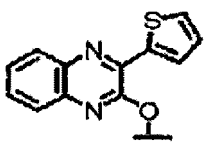
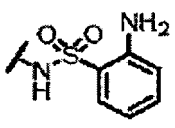
A = , Q=  G = .

O composto título foi preparado seguido o procedimento descrito no Exemplo 46 partindo-se com o composto título do Exemplo 3 e 4-metoxifenilsulfonamida.

MS (ESI) m/z 857,2 $(M+H)^+$.

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 10,48 (1H, s), 8,09 (1H, d, J=3,5 Hz), 8.01 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,92 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,85 (1H, dd, J=8,0, 1,0 Hz), 7,66-7,58 (2H, m), 7,48 (1H, d, J=4,5 Hz), 7,11 (1H, t, J=4,5 Hz), 6,93 (2H, d, J=8,5 Hz), 6,75 (1H, s), 6,14 (1H, s), 5,30 (1H, dd, J=18,0, 9,0 Hz), 5,16 (1H, d, J=8,0 Hz), 4,77 (1H, m), 4,65 (2H, dd, J=16,5, 8,0 Hz), 4,49 (1H, t, J=9,0 Hz), 4,36 (1H, ddd, J=11,0, 11,0, 3,5 Hz), 4,13-4,10 (1H, m), 3,86 (3H, s), 2,81-2,72 (2H, m), 2,44-2,37 (1H, m), 2,17 (1H, dd, J=17,5, 8,5 Hz) 1,82-0,8 (19H, m).

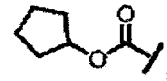
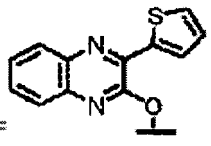
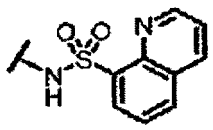
Exemplo 115. Composto da Fórmula IV, onde

A = , Q=  G = .

O composto título foi preparado seguido o procedimento descrito no Exemplo 46 partindo-se com o composto título do Exemplo 3 e 2-amino-benzenossulfonamida.

MS (ESI) m/z 842,24 $(M+H)^+$.

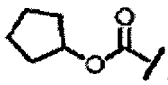
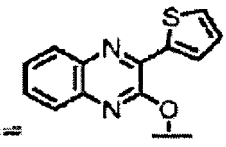
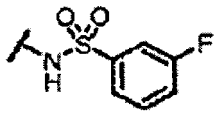
Exemplo 116. Composto da Fórmula IV, onde

A = , Q= , G = 

O composto título foi preparado seguido o procedimento descrito no Exemplo 46 partindo-se com o composto título do Exemplo 3 e amida ácido Quinolina-8-sulfônico.

MS (ESI) m/z 878,3 $(M+H)^+$.

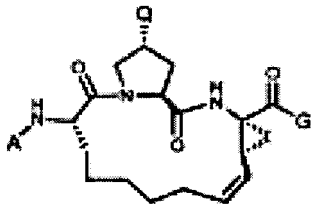
Exemplo 117. Composto da Fórmula IV, onde

A = , Q= , G = 

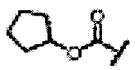
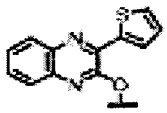
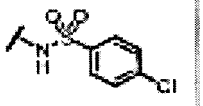
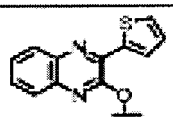
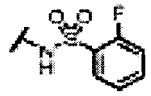
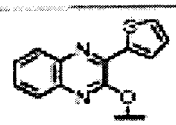
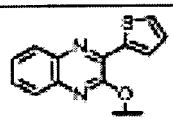
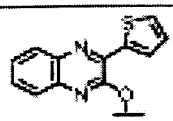
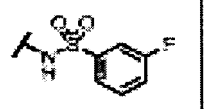
O composto título foi preparado seguido o procedimento descrito no Exemplo 46 partindo-se com o composto título do Exemplo 3 e 3-Fluoro-benzenosulfonamida.

MS (ESI) m/z 845,2 $(M+H)^+$.

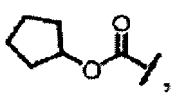
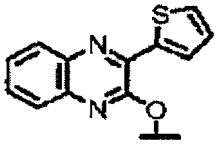
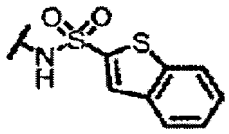
Exemplo 118 para Exemplo 122 (Fórmula IV) pode ser seguindo os procedimentos descritos nos exemplos 2, 3, 4, 5, 46, ou 52.



(IV)

Exemplo Nº	A	Q	G
118			
119			
120			
121			
122			

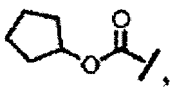
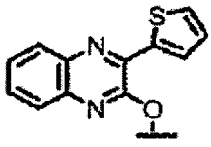
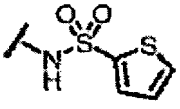
Exemplo 123. Composto da Fórmula IV, onde

A = , Q=  G = .

O composto título foi preparado seguido o procedimento descrito no Exemplo 46 partindo-se com o composto título do Exemplo 3 e Benzo[b]tiofeno-2-sulfonamida.

MS (ESI) m/z 883,3 $(M+H)^+$.

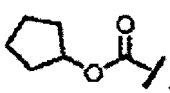
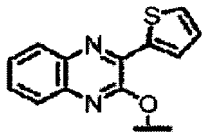
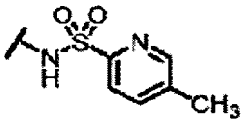
Exemplo 124. Composto da Fórmula IV, onde

A = , Q=  G = .

O composto título foi preparado seguido o procedimento descrito no Exemplo 46 partindo-se com o composto título do Exemplo 3 e 2-tiofenossulfonamida.

MS (ESI) m/z 833,4 $(M+H)^+$.

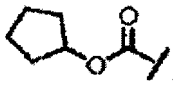
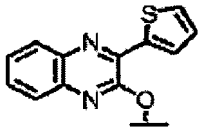
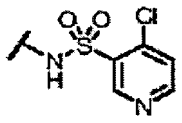
Exemplo 125. Composto da Fórmula IV, onde

A = , Q=  G = .

O composto título foi preparado seguido o procedimento descrito no Exemplo 46 partindo-se com o composto título do Exemplo 3 e 5-metil-2-piridinassulfonamida.

MS (ESI) m/z 842,2 $(M+H)^+$.

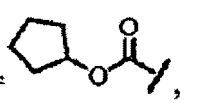
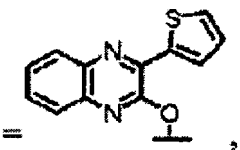
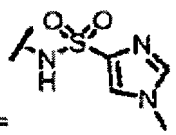
Exemplo 126. Composto da Fórmula IV, onde

A = , Q=  G = .

O composto título foi preparado seguido o procedimento descrito no Exemplo 46 partindo-se com o composto título do Exemplo 3 e 4-cloro-3-piridinassulfonamida.

MS (ESI) m/z 862,2 $(M+H)^+$.

Exemplo 127. Composto da Fórmula IV, onde

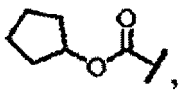
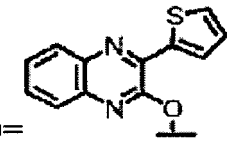
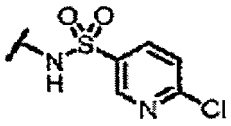
A = , Q =  , G = .

O composto título foi preparado seguido o procedimento descrito no Exemplo 46 partindo-se com o composto título do Exemplo 3 e 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida.

MS (ESI) m/z 831,2 $(M+H)^+$.

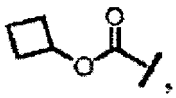
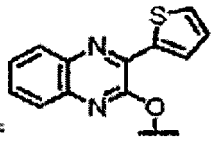
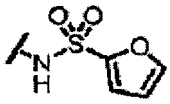
Exemplo 128 a Exemplo 142 (Fórmula IV) foram feitos seguindos os procedimentos descritos no exemplo 46 partindo-se com o composto título do Exemplo 3 e o sulfonamidas correspondente:

Exemplo 128. Composto da Fórmula IV, onde

A = , Q= , G = 

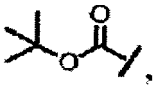
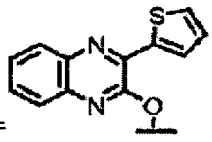
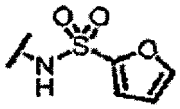
MS (ESI) m/z 862,4 $(M+H)^+$.

Exemplo 129. Composto da Fórmula IV, onde

A = , Q= , G = 

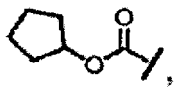
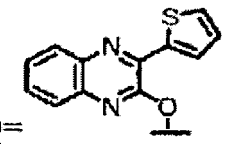
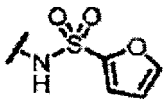
MS (ESI) m/z 803,3 $(M+H)^+$.

Exemplo 130. Composto da Fórmula IV, onde

A = , Q= , G = 

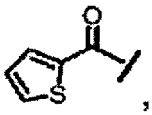
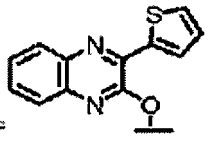
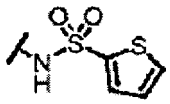
MS (ESI) m/z 805,3 $(M+H)^+$.

Exemplo 131. Composto da Fórmula IV, onde

A = , Q= , G = 

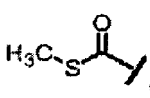
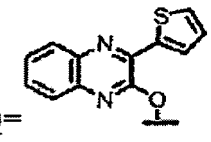
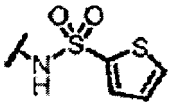
MS (ESI) m/z 817,3 $(M+H)^+$.

Exemplo 132. Composto da Fórmula IV, onde

A = , Q= , G = 

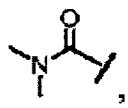
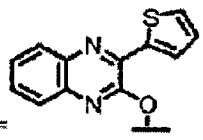
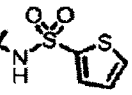
MS (ESI) m/z 831,3 $(M+H)^+$.

Exemplo 133. Composto da Fórmula IV, onde

A = , Q= , G = 

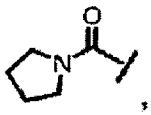
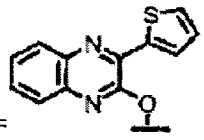
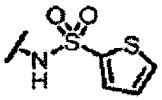
MS (ESI) m/z 795,2 $(M+H)^+$.

Exemplo 134. Composto da Fórmula IV, onde

A = , Q= , G = 

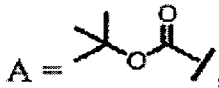
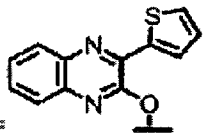
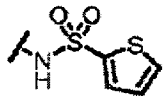
MS (ESI) m/z 792,2 $(M+H)^+$.

Exemplo 135. Composto da Fórmula IV, onde

A = , Q= , G = 

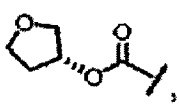
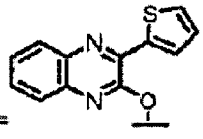
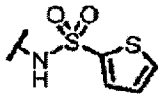
MS (ESI) m/z 818,3 $(M+H)^+$.

Exemplo 136. Composto da Fórmula IV, onde

A = , Q= , G = 

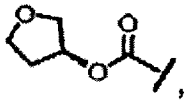
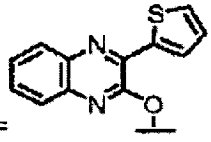
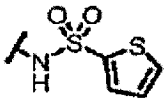
MS (ESI) m/z 821,2 $(M+H)^+$.

Exemplo 137. Composto da Fórmula IV, onde

A = , Q= , G = 

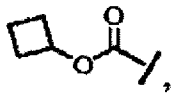
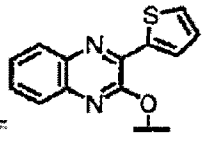
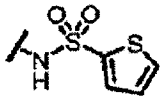
MS (ESI) m/z 835,1 $(M+H)^+$.

Exemplo 138. Composto da Fórmula IV, onde

A = , Q= , G = 

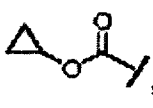
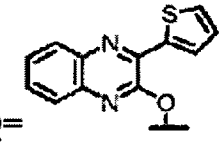
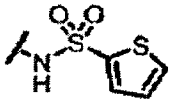
MS (ESI) m/z 835,1 $(M+H)^+$.

Exemplo 139. Composto da Fórmula IV,

A = , Q= , G = 

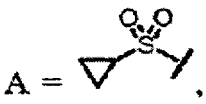
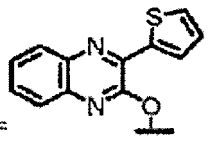
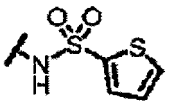
MS (ESI) m/z 819,4 $(M+H)^+$.

Exemplo 140. Composto da Fórmula IV, onde

A = , Q= , G = 

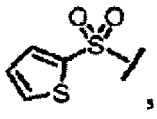
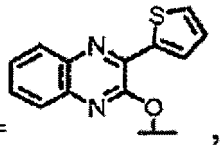
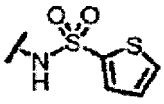
MS (ESI) m/z 805,2 $(M+H)^+$.

Exemplo 141. Composto da Fórmula IV, onde

A = , Q= , G = 

MS (ESI) m/z 825,4 $(M+H)^+$.

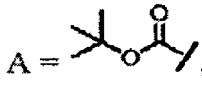
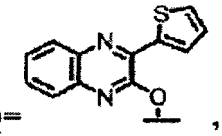
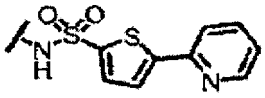
Exemplo 142. Composto da Fórmula IV, onde

A = , Q= , G = 

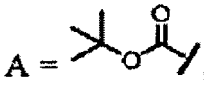
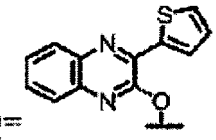
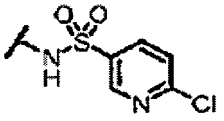
MS (ESI) m/z 867,4 $(M+H)^+$.

Exemplo 143 e 144 (Fórmula IV) pode ser feito seguindo os procedimentos descritoa no Exemplo 46 partindo-se com o composto título do Exemplo 2 e o sulfonamidas correspondente:

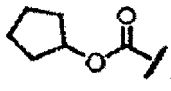
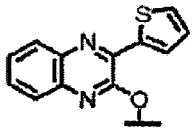
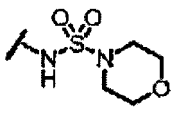
Exemplo 143. Composto da Fórmula IV, onde

A = , Q= , G = 

Exemplo 144. Composto da Fórmula IV, onde

A = , Q= , G = 

Exemplo 145. Composto da Fórmula IV, onde

A = , Q=  G = .

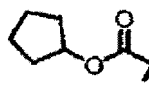
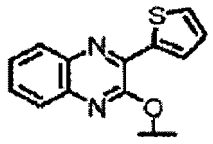
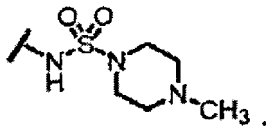
O composto título foi preparado seguido o procedimento descrito no Exemplo 46 partindo-se com o composto título do Exemplo 3 e 4-morfolinassulfonamida.

MS (ESI) m/z 836,3 $(M+H)^+$.

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 10,05 (1H, s), 8,09 (1H, d, J=3,5 Hz), 8,01 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,83 (1H, dd, J=8,0, 1,5 Hz), 7,66-7,58 (2H, m), 7,50 (1H, d, J=5,0 Hz), 7,14 (1H, t, J=4,0 Hz), 6,74 (1H, s), 6,13 (1H, s), 5,79 (1H, dd, J=18,0, 9,0 Hz), 5,12 (1H, m), 5,05 (1H, t, J=9,5 Hz), 4,76 (1H, m), 4,68 – 4,65 (2H, m), 4,38-4,33 (2H, m), 4,09 (1H, dd, J=11,5, 3,5 Hz), 3,79 (2H, t, 3,6 Hz), 3,76-3,67 (2H, m), 3,38-3,28 (2H, m), 3,17 (2H, t, 3,6 Hz), 2,76 –

2,70 (2H, m), 2,59 (1H, m), 2,28 (1H, dd, J=6,4, 3,6 Hz) 1,93-1,78 (2H, m), 1,57-0,80 (16H, m).

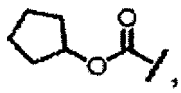
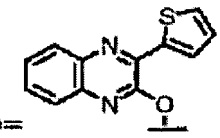
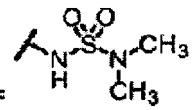
Exemplo 146. Composto da Fórmula IV, onde

A = , Q=  G = .

O composto título foi preparado seguido o procedimento descrito no Exemplo 46 partindo-se com o composto título do Exemplo 3 e 4-metil-1piperazinassulfonamida.

MS (ESI) m/z 849,3 $(M+H)^+$.

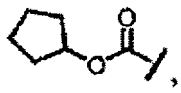
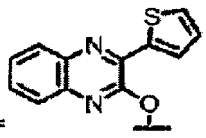
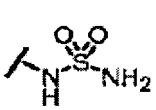
Exemplo 147. Composto da Fórmula IV, onde

A = , Q= , G = 

O composto título foi preparado seguido o procedimento descrito no Exemplo 46 partindo-se com o composto título do Exemplo 3 e amida ácido Dimetilamino-sulfônico.

MS (ESI) m/z 794,3 $(M+H)^+$.

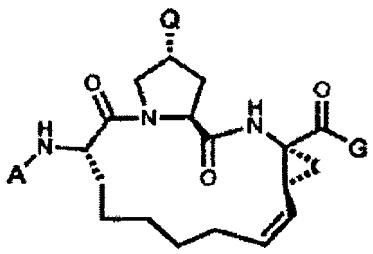
Exemplo 148. Composto da Fórmula IV, onde

A = , Q= , G = 

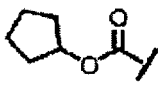
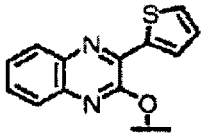
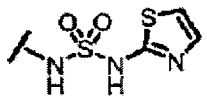
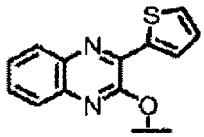
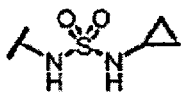
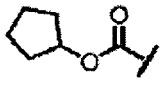
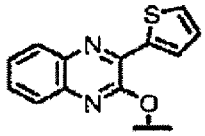
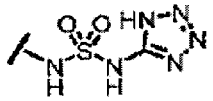
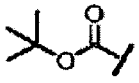
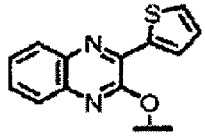
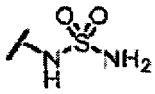
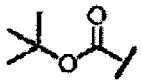
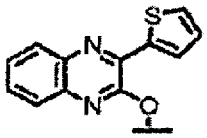
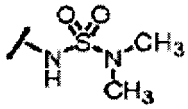
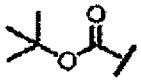
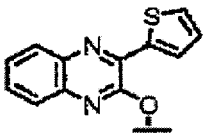
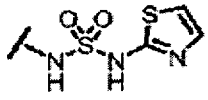
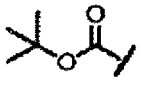
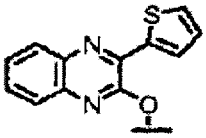
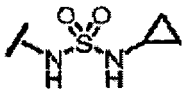
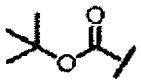
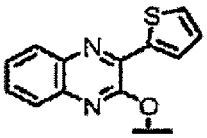
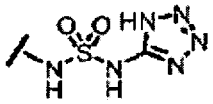
O composto título foi preparado seguido o procedimento descrito no Exemplo 46 partindo-se com o composto título do Exemplo 3 e diamidas de Sulfonila.

MS (ESI) m/z 766,4 $(M+H)^+$.

Exemplo 149 a Exemplo 156 (Fórmula IV) pode ser feito seguindo os procedimentos descritos nos Exemplos 2, 3, 4, 5, 42, ou 59.



(IV)

Exemplo Nº	A	Q	G
149			
150			
151			
152			
153			
154			
155			
156			

Os compostos da presente invenção exibem propriedades inibidoras contra a protease HCV NS3. Os exemplos seguintes descrevem ensaios nos quais os compostos da presente invenção podem ser testados para efeitos de anti-HCV.

Exemplo 157. Análise de Enzima de Protease NS3/NS4a

A atividade de protease HCV e inibição é analisada empregando um substrato de fluorogênico extinguido. Um grupo de DABCYL e um EDANS são obtidos a extremidade opostas de um peptídeo curto. A extinção da fluorescência de EDANS pelo grupo de DABCYL é aliviada em clivagem de proteolítica. A fluorescência é medida com um Fluoromax de Dispositivos Moleculares (ou equivalente) empregando um comprimento de onda de

excitação de 355 nm e um comprimento de onda de emissão de 485 nm.

A análise é ciclo em mater placas de 96 cavidades de meia área branca (VWR 29444-312 [mantendo 3693]) com protease 1b NS3 HCV de tamanho natural ligado com co-fator de NS4A (concentração de enzima final 1 a 15 NM). O tampao de análise é complementado com co-fator 10 μM de NS4A Pep 4 A (Anaspec 25336 ou em-casa, MW 1424.8). RET S1 (Ac-Asp-Glu-Asp(EDANS)-Glu-Glu-Abu - [COO] Ala-Ser-Lys-(DABCYL)-NH_2, AnaSpec 22991, MW 1548,6) é empregado como o substrato de peptídeo de fluorogênico. O tampão de análise contém 50 mM Hepes a pH 7,5, 30 mM NaCl e 10 mM BME. A reação de enzima é seguida durante um período de tempo de 30 minutos decorre em temperatura ambiente na ausência e presença de inibidores.

Os inibidores de peptídeo HCV Inh 1 (Anaspec 25345, MW 796.8) Ac-Asp-Glu -Met-Glu-Glu-Cys-OH, [-20°C] e HCV Inh 2 (Anaspec 25346, MW 913,1) Ac-Asp-Glu-Dif-Cha-Cys-OH, é empregado como compostos de referência.

Os valores IC50 são calculados empregando XLFit em ActivityBase (IDBS) empregando equação 205: y=A+((B-A)/(1+((C/x)^D))).

Exemplo 158. Análise de Réplicon Baseada em Célula

A quantificação Licon de HCV réplicon de RNA (análise baseada em célula HCV) é realizado empregando Huh 11-7 de linhagem de célula (Lohmann, e outros Science 285:110-113, 1999). As células seladas às $4x10^3$ células/cavidades em placas de 96 cavidades e meio alimentar contendo DMEM (glicose elevada), 10% soro de bezerro fetal, penicilina-estreptomicina e aminoácidos não essenciais. As células são incubadas em uma incubadora 7,5% CO_2 às 37°C. Ao término do período de incubação, é extraído e purificado de células empregando Ambion RNAqueous 96 Kit (Catálogo No. AM1812). Para amplificar o HCV RNA de forma que material suficiente pode ser detectado por uma sonda específica de HCV (abaixo), indicadores específico para HCV (abaixo) mediada ambos a transcrição reversa do HCV RNA e a amplificação do cDNA através de reação de cadeia polimerase (PCR) empregando o Kit de mistura principal TaqMan One-Step (Biossistemas Aplicados catalado no. 4309169). As seqüências nucleotídeo dos indicadores de RT-PCR, que são localizados na região de NS5B do genoma de HCV são a seguir:

HCV indicador Dianteiro "RBNS5bfor"

5'GCTGCGGCCTGTCGAGCT (SEQ ID NO: 1):

HCV indicador reveso "RBNS5Brev"

5' CAAGGTCGTCTCCGCATAC (SEQ ID NO: 2).

A detecção do produto de RT-PCR é realizada empregando as Biossistemas Aplicados (ABI) Sistema de Detecção de Seqüência Prisma 7500 (SDS) que detectam a fluorescência que é emitida quando a sonda, que é rotulado com uma tintura de repórter de fluorescência e uma tintura extinguir, é degradada durante a reação de PCR. O aumento na

quantidade de fluorescência é medido durante cada ciclo de PCR e refletem a quantidade aumentando de produto de RT-PCR. Especificamente, quantificação está com base no ciclo de limiar, onde o cruzamento de plotagem de amplificação um limiar de fluorescência definido. A comparação dos ciclos de limiar da amostra com um conhecimento padrão fornece uma medida altamente sensível de concentração de modelo relativo em amostras diferentes (ABI User Bulletin No 2 em 11 de dezembro de 1997). Os dados é analizado empregando o programa ABI SDS versão 1,7. A concentração de modelo relativa pode ser convertida a números de cópia RNA empregando-se uma curva padrão de HCV RNA padrões com número de cópia conhecido (ABI User Bulletin No 2 em 11 de dezembro de 1997).

O produto de RT-PCR foi detectado empregando a sonda rotulada seguinte:

5' FAM-CGAAGCTCCAGGACTGCACGATGCT-TAMRA (SEQ ID NO: 3)

FAM = tintura de repórter de Fluorescência.

TAMRA := tintura extinguida.

A reação de RT é realizada às 48°C durante 30 minutos seguidos por PCR. Os parâmetros de ciclos térmicos empregados para a reação de PCR no Sistema de Detcção de Seqüência Prisma 7500 de ABI são: um ciclo às 95°C, 10 minutos seguidos por 40 ciclos cada dos quais inclui uma incubação às 95°C durante 15 segundos e uma segunda incubação para 60°C durante 1 minuto.

Para normalizar os dados para uma molécula de controle interno dentro do RNA celular, RT-PCR é realizado no mensageiro celular RNA de desidrogenase de gliceraldeído-3-fosfato (GAPDH). O número de copiar GAPDH é muito estável nas linhagens de células empregadas. GAPDH RT-PCR é realizado na mesma amostra de RNA da qual o número de copia de HCV é determinado. Os indicadores de GAPDH e probesare contido no Kit de análise TaqMan Pré-Desenvolvido de ABI (catálogo no. 4310884E). A relação de HCV/GAPDH RNA é empregada para calcular a atividade de compostos avaliados para inibição de replicação de HCV RNA.

<u>Atividade de compostos como inibidores de replicação de HCV (análise baseada em células) em réplicon contendo linhagens de células Huh-7</u>.

O efeito de um composto antiviral específico em níveis de RNA réplicon de HCV em células Huh-11-7 é determinado comparando-se a quantidade de HCV RNA normalizada a GAPDH (por exemplo, a relação de HCV/GAPDH) nas células expostas ao composto versus células expostas ao veículo de DMSO (controle negativo). Especificamente, as células são seladas a 4x 10^3 células/ cavidades em uma placa de 96 cavidade e são incubados com: 1) media contendo 1% DMSO (0% controle de inibição), ou 2) media/1% DMSO contendo uma concentração fixa de ccomposto. As placas de 96 cavidades como descrito acima são então incubada às 37°C durante 4 dias (determinação de EC50). A inibição de por cento está definida como:

% Inibição = 100-100*S/C1

onde

S = a relação de número de cópia de HCV RNA/número cópia de GAPDH RNA na amostra;

C1 = a relação de número cópia de HCV RNA/ número cópia de GAPDH RNA no 0% controle de inibição (media/1% DMSO).

A curva de dose-resposta do inibidor é geralmente adicionado-se composto em série, diluições de três-vezes durante três troncos para cavidades padrões com a concentração mais elevada de um composto específico a 1,5 uM e terminando com a concentração mais baixa de 0,23 NM. Além das séries de diluição (500 NM a 0,08 NM por exemplo) é realizado se o valor de EC50 não é posicionado bem na curva. EC50 é determinado com o programa de Base de Atividade IDBS "XL Fit" empregando um 4-paramater, ajustamento de regressão não linear (modelo No 205 em versão 4.2.1, construir 16).

Na análise acima, os compostos representativos da presente invenção foram encontrados para ter atividade inibidora de replicação de HCV e atividade inibidora de protease HCV NS3. Por exemplo, os compostos representativos da fórmula II, como descrito acima, mostram atividade inibidora de replicação de HCV significante. Estes compostos foram também efetivos em protease de HCV NS3 inibindo de genótipos de HCV diferentes incluindo genótipos 1, 2, 3 e 4. Como um exemplo não limitando, os compostos representativos nos exemplos preferidos da fórmula II mostrando EC50s na faixa de menos do que 0.2 NM a cerca de 2nM empregando análise de réplicon baseada em células. Os compostos representativos destes exemplos preferidos também inibndo protease de HCV NS3 de genótipos de HCV diferentes, tal como genótipos 1a, 1b, 2a, 2b, e 4a, com IC50s na faixa menos do que 0,2 NM a cerca de 50 NM.

Os compostos representativos da fórmula II foram encontrados para possuir pelo menos 10 x melhorias em potência como comparado aos seus derivados ácidos correspondentes na análise de atividade inibidora de protease HCV NS3.

A análise farmacocinética dos compostos representa mostra de níveis de droga de fígado elevados. A relação de concentração de figado/plasma foram encontradas a ser cerca de 50 a 500 para estes compostos.

A análise farmacocinética de compostos representando mostrando níveis de droga de fígado elevados e protoplasma baixo e níveis de droga de coração. Para uma única dose oral de 20 mg/kg em rato, os compostos das fórmulas II' e II" mostra uma relação de concentração de droga de fígado/concentração de plasma de ~100 a ~300 a 3 horas após a dose. Além disso, o composto da fórmula II' produz concentrações no fígado a 24 horas pós dose que foi 600-vezes mais do que seu valor de réplicon EC50. A 20 mg/kg em rato, um composto da fórmula II' também exibi menos concentração de droga em coração que em

plasma com uma relação de Cmax de concentração de droga de coração / protoplasma às 0,15.

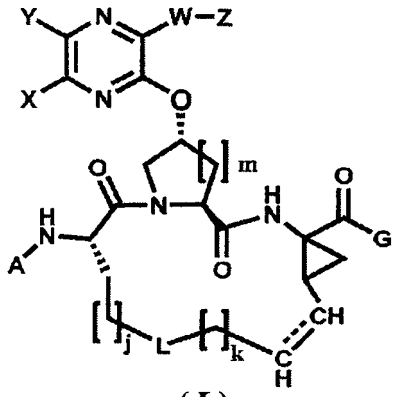
Os compostos da invenção mostraram nenhuma inibição significante de Citocromo de enzimas P450.

A análise farmacocinética de compostos representando mostrando níveis de droga de fígado elevados. A relação de concentração de fígado/plasma foi encontrada a ser cerca de 50 a 500 para estes compostos.

Embora a invenção foi descrita com respeito a várias modalidades preferidas, não é pretendido a ser limitado a ele, porém de preferência aquele versado na técnica reconhecerá que variações e modificações podem ser feitas aqui que estão dentro do espírito da invenção e o escopo das reivindicações anexadas.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a Fórmula I:



(I)

bem como o sais farmaceuticamente aceitáveis, ésteres e pró-drogas destes, onde:

A é selecionado H, -(C=O)-O-R_1, -(C=O)-R_2, -C(O)-NH-R_2, ou -$S(O)_2$-R_1, -$S(O)_2NHR_2$;

cada R_1 é selecionado independentemente do grupo consistindo em:

(i) arila; arila substituída; heteroarila; heteroarila substituída;

(ii) heterocicloalquila ou heterocicloalquila substituída;

(iii) -C_1-C_8 alquila, -C_2-C_8 alquenila, ou -C_2-C_8 alquinila cada contendo 0, 1, 2, ou 3 heteroátomos de selecionado de O, S, ou N; -C_1-C_8 alquila substituída, -C_2-C_8 alquenila substituída, ou -C_2-C_8 alquinila substituída cada contendo 0, 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionado de O, ou de S N; -C_3-C_{12} Cicloalquila, ou -C_3-C_{12} cicloalquila substituída; -C_3-C_{12} Cicloalquenila, ou -C_3-C_{12} cicloalquenila substituída;

cada R_2 é selecionado independentemente do grupo consistindo em:

(i) hidrogênio;

(ii) arila; arila substituída; heteroarila; heteroarila substituída;

(iii) heterocicloalquila ou heterocicloalquila substituída;

(iv) -C_1-C_8 alquila, -C_2-C_8 alquenila, ou -C_2-C_8 alquinila cada contendo 0, 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionado de O, S, ou N; -C_1-C_8 alquila substituída, -C_2-C_8 alquenila substituída, ou -C_2-C_8 alquinila substituída cada contendo 0, 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionado de O, ou de S N; -C_3-C_{12} Cicloalquila, ou -C_3-C_{12} cicloalquila substituída; -C_3-C_{12} Cicloalquenila, ou -C_3-C_{12} cicloalquenila substituída;

G é selecionado de-$NHS(O)_2$-R_3 ou -$NH(SO_2)NR_4R_5$; onde cada R_3 é selecionado independentemente:

(i) arila; arila substituída; heteroarila; heteroarila substituída

(ii) heterocicloalquila ou heterocicloalquila substituída; e

(iii) -C_1-C_8 alquila, -C_2-C_8 alquenila, ou -C_2-C_8 alquinila cada contendo 0, 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionado de O, ou de S N, -C_1-C_8 alquila substituída, -C_2-C_8 alquenila substituída, ou -C_2-C_8 alquinila substituída cada contendo 0, 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionado de O, ou de S N; -C_3-C_{12} Cicloalquila, ou -C_3-C_{12} cicloalquila substituída; -C_3-C_{12} Cicloalquenila, ou -C_3-C_{12} cicloalquenila substituída;

com uma condição que R_3 não é -CH_2Ph ou -CH_2CH_2Ph;

cada R_4 e R_5 são selecionado independentemente:

(i) hidrogênio;

(ii) arila; arila substituída; heteroarila; heteroarila substituída;

(iii) heterocicloalquila ou heterocicloalquila substituída; e

(iv) -C_1-C_8 alquila, -C_2-C_8 alquenila, ou -C_2-C_8 alquinila cada contendo 0, 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionado de O, S, ou N; -C_1-C_8 alquila substituída, -C_2-C_8 alquenila substituída, ou -C_2-C_8 alquinila substituída cada contendo 0, 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionado de O, S ou N; -C_3-C_{12} Cicloalquila, ou -C_3-C_{12} cicloalquila substituída; -C_3-C_{12} Cicloalquenila, ou -C_3-C_{12} cicloalquenila substituída;

L é de de selecionado -CH_2 -, -O-, -S-, ou -$S(O)_2$-;

X e Y considerado junto com os átomos de carbono para os quais eles são ligados para formar uma porção cíclica selecionada de arila, arila substituída, heteroarila, ou heteroarila substituída;

W está ausente, ou selecionado -O-, -S-, -NH-, -N(Me)-, -C(O)NH-, ou -C(O)N(Me)-; alternativamente, W pode ser -C_2-C_4 alquileno-, -C_2-C_4 alquileno- substituída;

Z é selecionado dos grupos consistindo em:

(i) hidrogênio;

(ii) -CN;

(iii) -N3;

(iv) halogênio;

(v) -NH-N=CH(R_2), onde R_2 é como previamente definido acima;

(vi) arila, arila substituída;

(vii) heteroarila, heteroarila substituída;

(viii) -C_3-C_{12} cicloalquila, -C_3-C_{12} cicloalquila substituída, heterocicloalquila, heterocicloalquila substituída;

(ix) -C_1-C_6 alquila contendo 0, 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionado de O, S, ou N, opcionalmente substituída com um ou mais substituinte selecionado de halogênio, arila, arila substituída, heteroarila, ou heteroarila substituída;

(x) -C_2-C_6 alquenila contendo 0, 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionado de O, S, ou N, opcionalmente substituída com um ou mais substituinte selecionado de halogênio, arila, arila

substituída, heteroarila, ou heteroarila substituída;

(xi) -C_2-C_6 alquinila contendo 0, 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionado de O, S, ou N, opcionalmente substituída com um ou mais substituinte selecionado de halogênio, arila, arila substituída, heteroarila, ou heteroarila substituída;

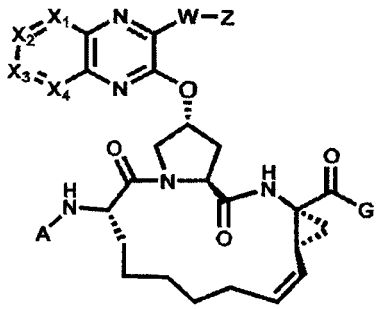
j = 0, 1, 2, 3, ou 4;

k= 1, 2, ou 3;

m = 0, 1, ou 2; e

——— denotar um ligação dupla de carbono-carbono ou única.

2. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a Fórmula II:



(II)

bem como os sais farmaceuticamente aceitáveis, ésteres e pró-drogas destes, onde cada de X_1, X_2, X_3 e X_4 são selecionados independentemente de -CR_6 e N, onde R_6 é selecionado independentemente de:

(i) hidrogênio; halógeno; -NO_2; -CN;

(ii) - M-R_4, M é O, S, NH onde R_4 é como previamente definido;

(iii) NR_4R_5 onde R_4 e R_5 são como previamente definidos;

(iv) -C_1-C_8 alquila, -C_2-C_8 alquenila, ou -C_2-C_8 alquinila cada contendo 0, 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionados de O, S, ou N; -C_1-C_8 alquila substituída, -C_2-C_8 alquenila substituída, de ou -C_2-C_8 alquinila substituída cada contendo 0, 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionados de O, ou de S N; -C_3-C_{12} cicloalquila, ou -C_3-C_{12} cicloalquila substituída; -C_3-C_{12} Cicloalquenila, ou -C_3-C_{12} cicloalquenila substituída;

(v) arila; arila substituída; heteroarila; heteroarila substituída;

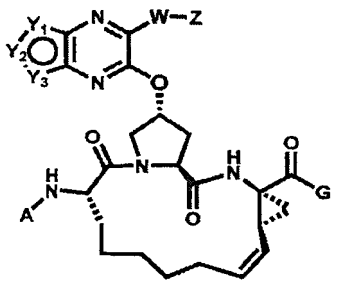
(vi) heterocicloalquila ou heterocicloalquila substituída; onde A, G, W, Z são como definido na reivindicação 1.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que W é ausente, -C_2-C_4 alquileno -, -C_2-C_4 alquileno- substituído. Z é heteroarila, heteroarila substituída, arila, arila substituída. A é selecionado do grupo consistindo em -C(O)-R_2, -C(O)-O-R_2, -$S(O)_2NHR_2$ e -C(O)-NH-R_2, onde R_2 é selecionado de arila, arila substituída,

C_2-C_8 alquenila, -C_2-C_8 aquinila, -C_1-C_8 alquila substituída, -C_2-C_8 alquenila substituída, -C_2-C_8 alquinila substituída, -C_3-C_{12} cicloalquila, -C_3-C_{12} cicloalquenila, -C_3-C_{12} cicloalquila substituída, ou -C_3-C_{12} cicloalquenila substituída. G pode ser -NH-SO_2-NH-R_3 ou -NHSO_2-R_3 onde R_3 selecionado de -C_1-C_8 alquila, -C_2-C_8 aquenila, -C_2-C_8 aquinila, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heterocíclico, heterocíclico substituído, -C_3-C_{12} cicloalquila, -C_3-C_{12} cicloalquenila, -C_3-C_{12} cicloalquila substituída, ou -C_3-C_{12} cicloalquenila substituída.

4. Composto, de acordo com reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que W é ausente. Z é 2-tiofenila. A é -C(O)-O-R_1, onde R_1 é -C_1-C_8 alquila, -C_3-C_{12} cicloalquila ou -C_3-C_{12} cicloalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída. G é -NHSO_2-R_3 onde R_3 é selecionado de C_3-C_{12} cicloalquila ou -C_3-C_{12} cicloalquila substituída.

5. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a Fórmula III:



(III)

bem como os sais farmaceuticamente aceitáveis, ésteres e pró-drogas destes,

Onde:

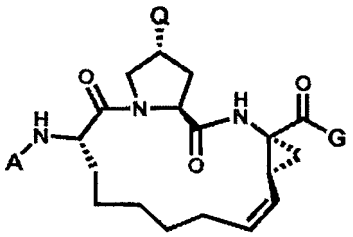
cada de Y_1, Y_2 e Y_3 são selecionados independentemente de CR_6, N, NR_6, S e O;

onde R_6, A, G, W, Z são como definido nas reivindicações 1 e 2.

6. Composto, de acordo com reivindicação 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que W é ausente, -C_2-C_4 alquileno -, -C_2-C_4 alquileno- substituída. Z é heteroarila, heteroarila substituída, arila, arila substituída. A é selecionado do grupo consistindo em -C(O)-R_2, -C(O)-O-R_2, -$S(O)_2NHR_2$ e -C(O)-NH-R_2, onde R_2 é selecionado de arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heterocíclico, heterocíclico substituído, -C_1-C_8 alquila, -C_2-C_8 aquenila, -C_2-C_8 aquinila, -C_1-C_8 alquila substituída, -C_2-C_8 alquenila substituída, -C_2-C_8 alquinila substituída, -C_3-C_{12} cicloalquila, -C_3-C_{12} cicloalquenila, -C_3-C_{12} cicloalquila substituída, ou -C_3-C_{12} cicloalquenila substituída. G pode ser -NH-SO_2-NH-R_3 ou -NHSO_2-R_3 onde R_3 é selecionado de -C_1-C_8 alquila, -C_2-C_8 aquenila, -C_2-C_8 aquinila, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heterocíclico, heterocíclico substituído, -C_3-C_{12} cicloalquila, -C_3-C_{12} cicloalquenila, -C_3-C_{12} cicloalquila substituída, ou -C_3-C_{12} cicloalquenila substituída.

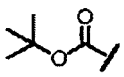
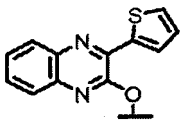
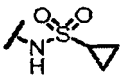
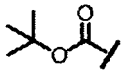
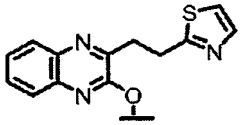
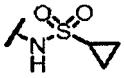
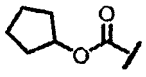
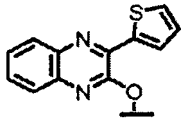
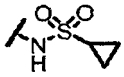
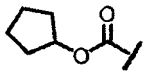
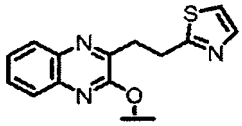
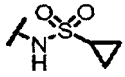
7. Composto, de acordo com reivindicação 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que W é ausente. Z é 2-tiofenila. A é -C(O)-O-R_1, onde R_1 é -C_1-C_8 alquila, -C_3-C_{12} cicloalquila ou -C_3-C_{12} cicloalquila substituída, heteroarila, heteroarila substituída. G é -$NHSO_2$-R_3, onde R_3 é selecionado de -C_3-C_{12} cicloalquila ou -C_3-C_{12} cicloalquila substituída.

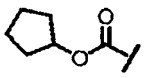
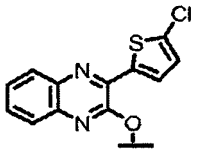
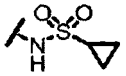
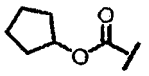
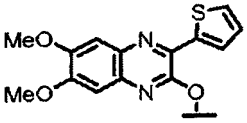
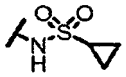
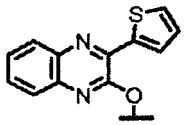
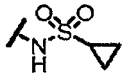
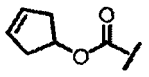
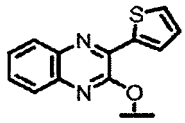
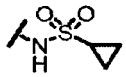
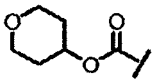
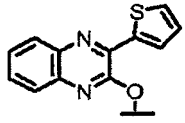
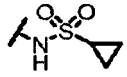
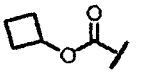
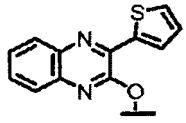
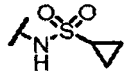
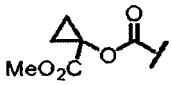
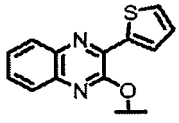
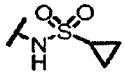
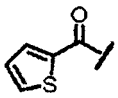
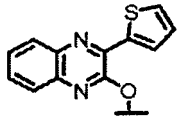
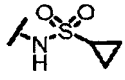
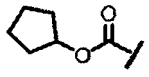
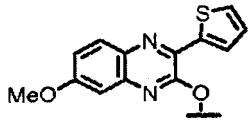
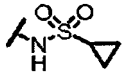
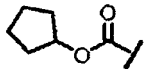
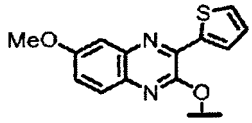
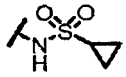
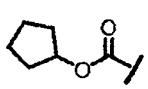
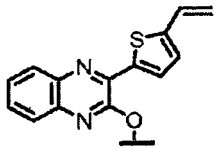
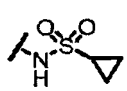
8. Composto, de acordo com reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é selecionado dos compostos da Fórmula IV, onde A, Q e G são delineados nas tabelas 1-4:

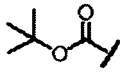
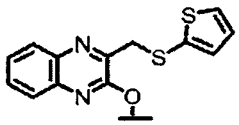
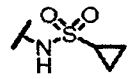
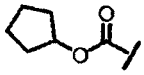
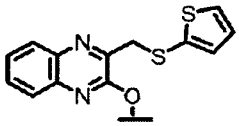
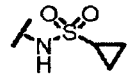
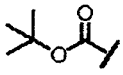
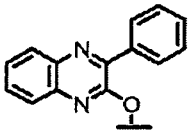
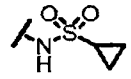
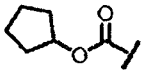
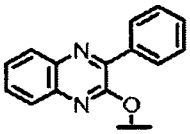
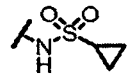
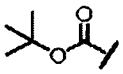
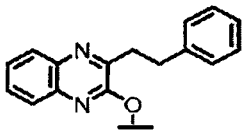
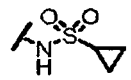
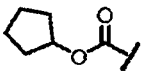
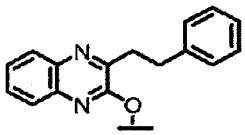
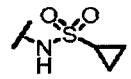
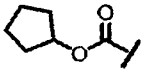
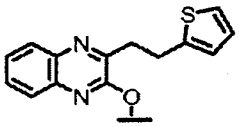
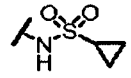
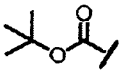
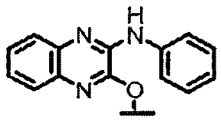
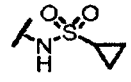
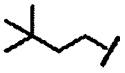
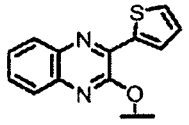
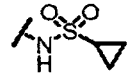
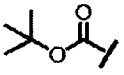
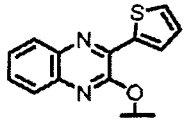
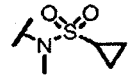
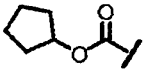
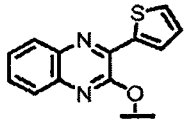
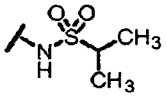


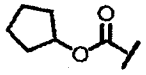
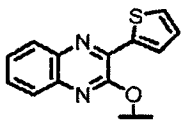
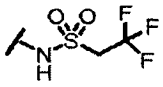
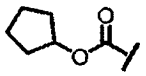
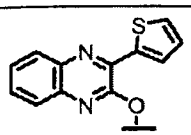
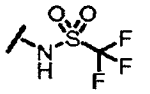
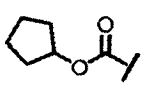
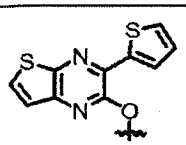
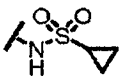
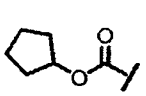
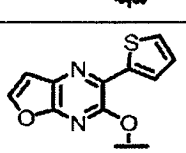
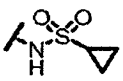
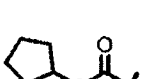
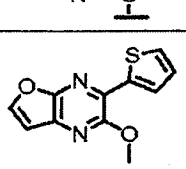
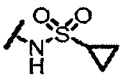
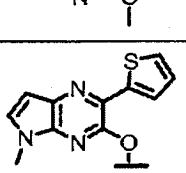
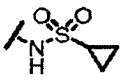
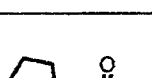
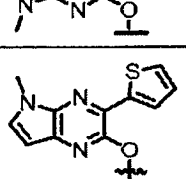
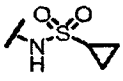
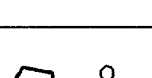
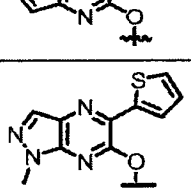
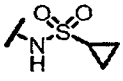
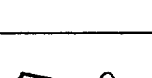
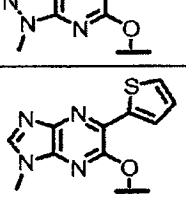
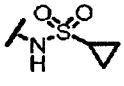
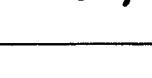
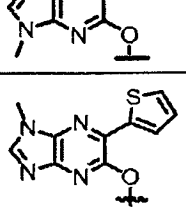
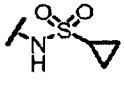
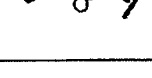
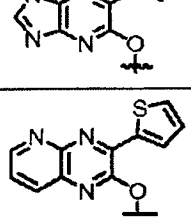
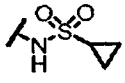
(IV)

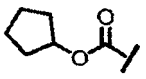
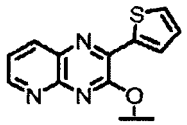
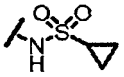
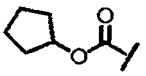
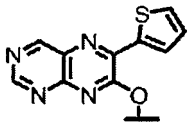
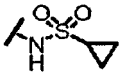
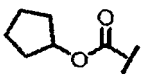
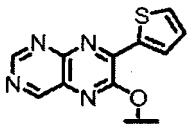
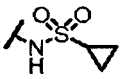
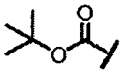
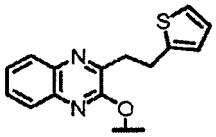
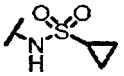
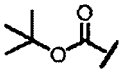
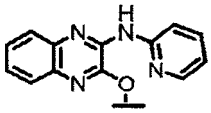
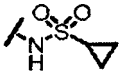
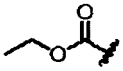
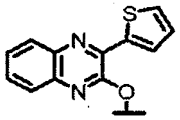
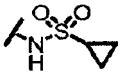
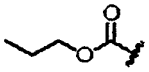
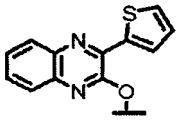
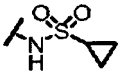
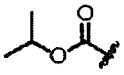
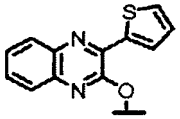
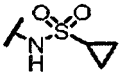
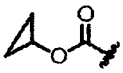
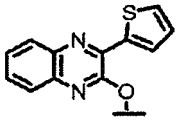
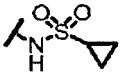
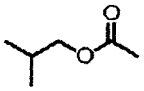
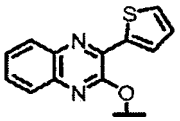
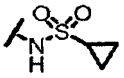
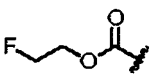
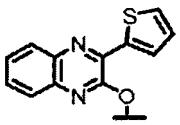
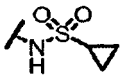
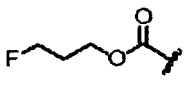
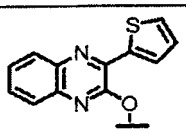
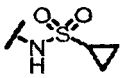
Tabela I

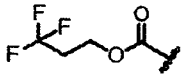
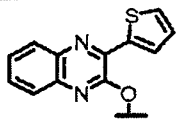
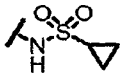
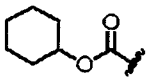
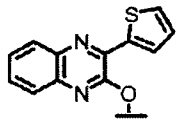
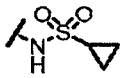
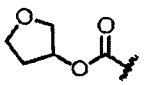
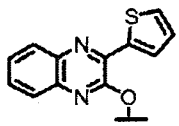
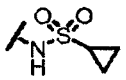
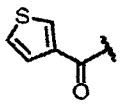
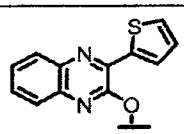
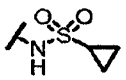
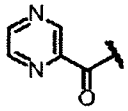
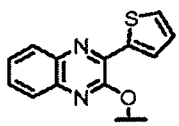
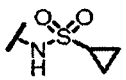
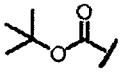
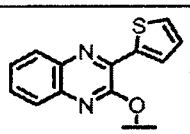
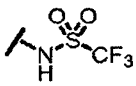
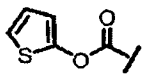
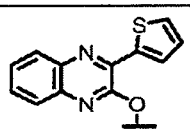
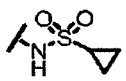
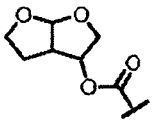
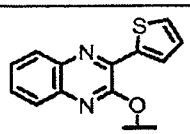
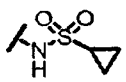
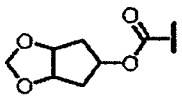
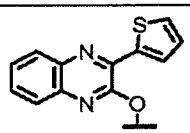
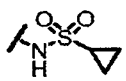
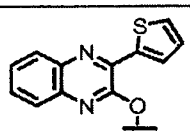
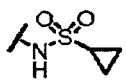
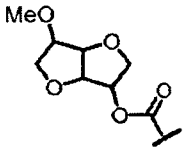
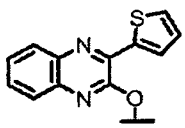
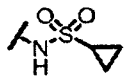
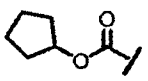
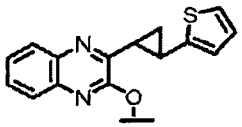
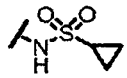
Exemplo Nº	A	Q	G
46			
47			
48			
49			

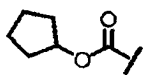
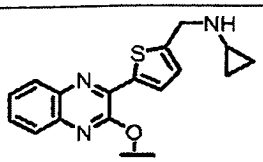
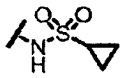
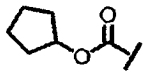
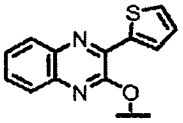
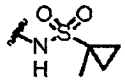
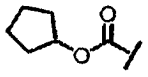
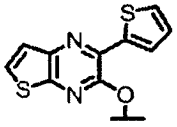
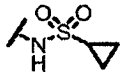
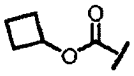
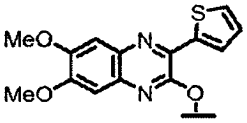
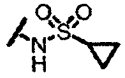
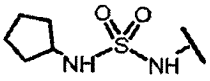
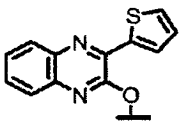
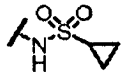
50			
51			
52	-H		
53			
54			
55			
56			
57			
58			
59			
60			

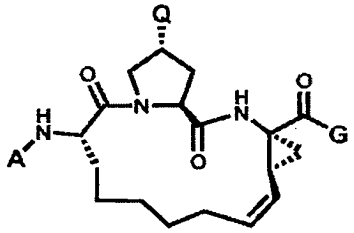
61			
62			
63			
64			
65			
66			
67			
68			
69			
70			
71			

72			
73			
74			
75			
76			
77			
78			
79			
80			
81			
82			

83			
84			
85			
86			
87			
88			
89			
90			
91			
92			
93			
94			

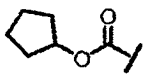
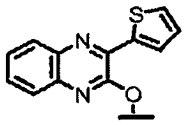
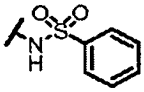
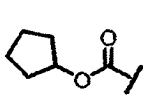
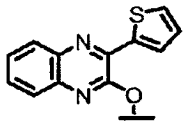
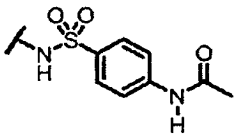
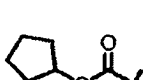
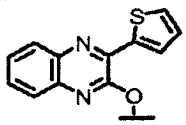
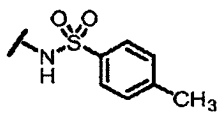
95			
96			
97			
98			
99			
100			
101			
102			
103			
104			
105			
106			

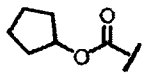
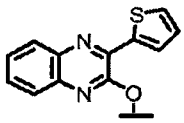
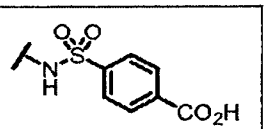
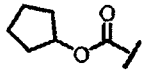
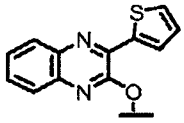
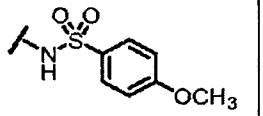
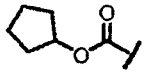
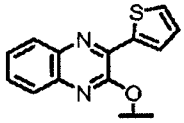
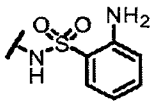
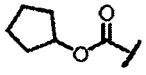
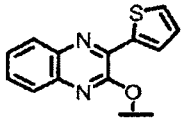
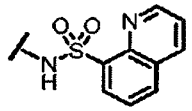
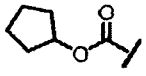
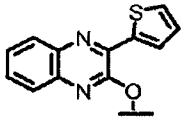
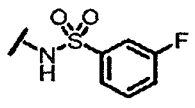
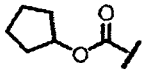
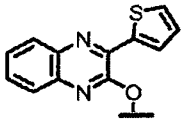
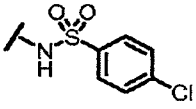
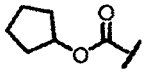
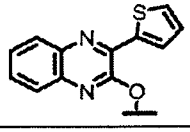
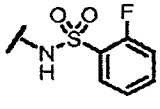
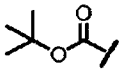
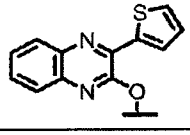
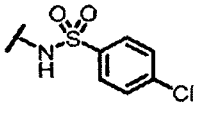
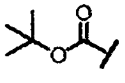
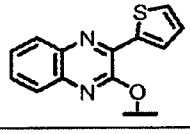
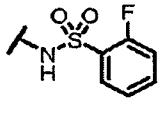
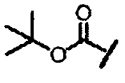
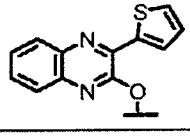
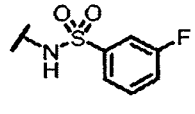
107			
108			
109			
109a			
109b			

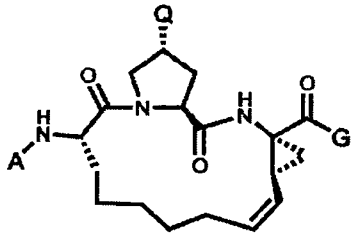


(IV)

Tabela 2

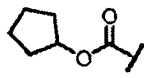
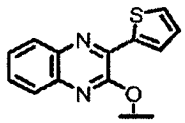
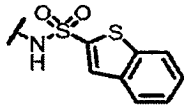
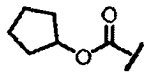
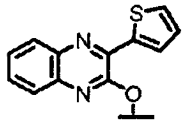
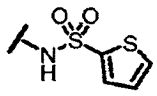
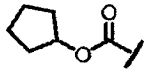
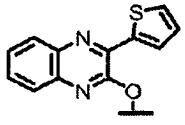
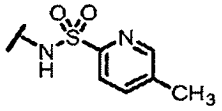
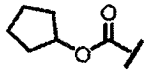
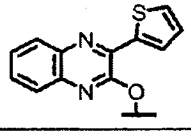
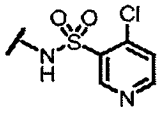
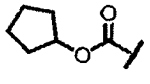
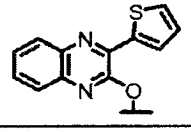
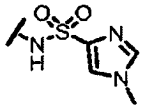
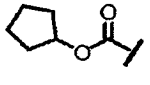
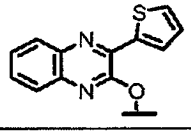
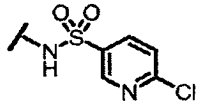
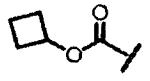
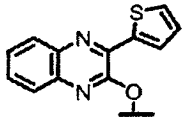
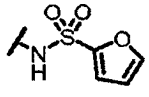
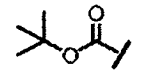
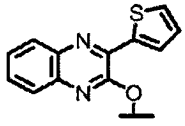
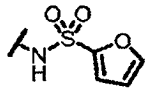
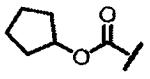
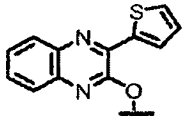
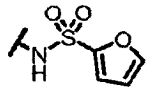
Exemplo Nº	A	Q	G
110			
111			
112			

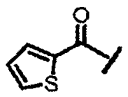
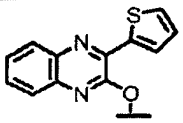
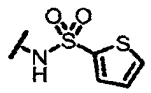
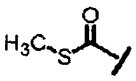
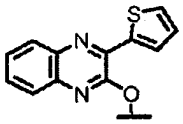
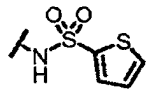
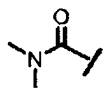
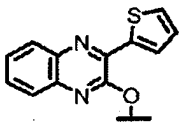
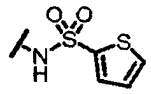
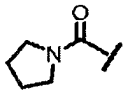
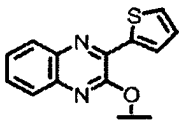
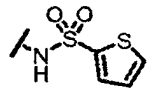
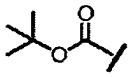
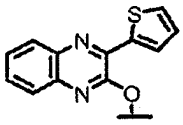
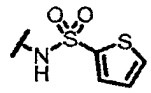
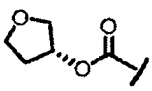
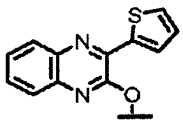
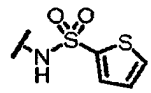
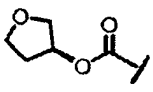
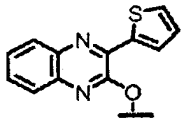
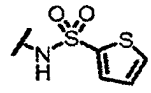
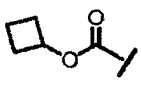
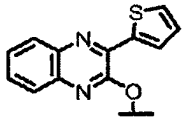
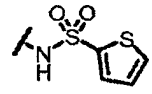
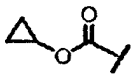
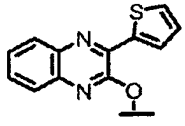
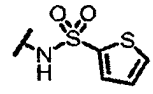
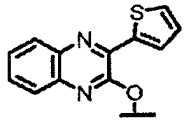
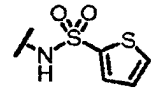
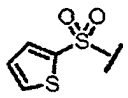
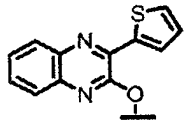
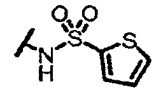
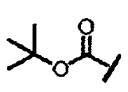
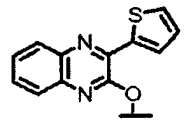
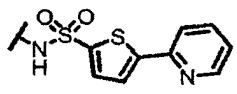
113			
114			
115			
116			
117			
118			
119			
120			
121			
122			

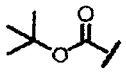
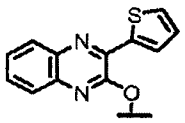
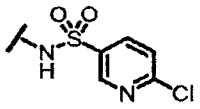


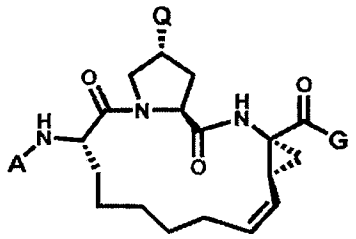
(IV)

Tabela 3

Exemplo Nº	A	Q	G
123			
124			
125			
126			
127			
128			
129			
130			
131			

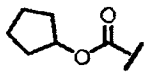
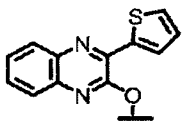
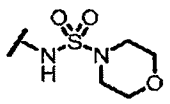
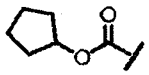
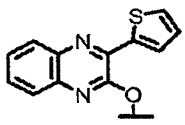
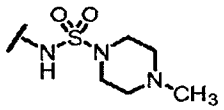
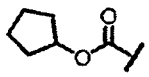
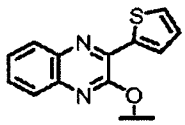
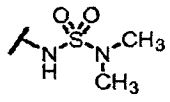
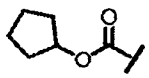
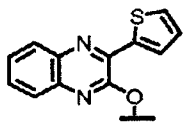
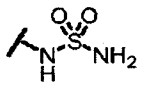
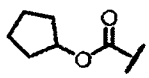
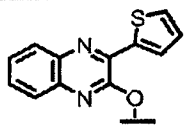
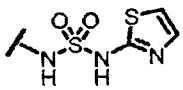
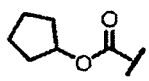
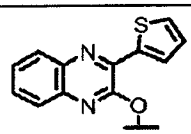
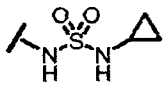
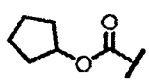
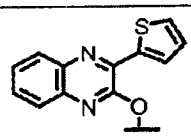
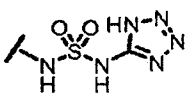
132			
133			
134			
135			
136			
137			
138			
139			
140			
141			
142			
143			

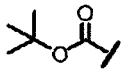
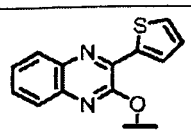
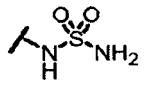
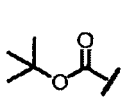
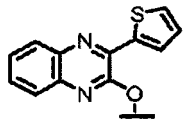
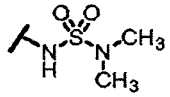
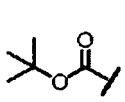
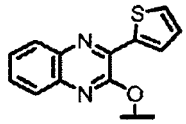
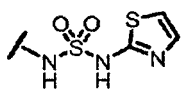
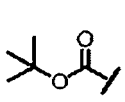
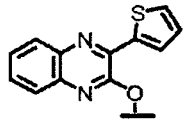
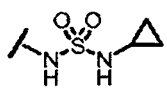
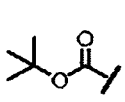
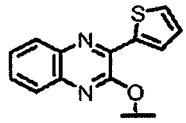
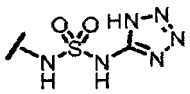
144			



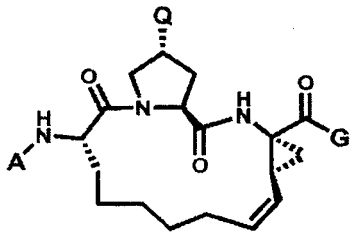
(IV)

Tabela 4

Exemplo Nº	A	Q	G
145			
146			
147			
148			
149			
150			
151			

152			
153			
154			
155			
156			

9. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a Fórmula IV:



(IV)

onde A, Q e G são como definidos nas Tabelas de A-matriz, Q-matriz e G-matriz aqui (Tabelas 5-7).

10. Composto, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que selecionado dos números de composto, porém não são limitados a seguinte: A01Q01G02; A01Q02G02; A01Q03G02; A01Q38G02; A01Q48G02; A01Q49G02; A01Q61G02; A05Q01G03; A01Q02G03; A05Q03G05; A09Q38G02; A30Q48G02; A01Q49G03; A05Q01G20; A05Q01G24; A05Q01G05; A05Q61G11; A05Q01G11; A30Q01G11; A05Q38G24; A05Q38G02; A05Q49G05; A30Q02G03; A09Q01G02; A09Q02G02; A09Q03G02; A095Q38G02; A09Q48G02; A09Q61G03; A30Q03G02; A30Q03G03; A30Q05G09; A30Q61G02; A05Q03G09; A05Q03G09; A01Q38G02; A01Q49G24; A05Q61G20; A09Q38G20; A30Q48G24; A30Q48G20; A30Q49G24; A05Q38G09; A05Q17G09; A05Q09G09; A05Q04G09; A05Q08G11; A05Q01G06; A05Q16G02; A05Q17G02; A05Q25G02; A03Q01G02; A06Q01G02; A16Q01G02.

11. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende uma quantidade inibidora de um composto de acordo com um das reivindicações 1-10 somente ou em combinação com um veículo farmaceuticamente aceitável ou excipiente.

12. Método de tratar uma infecção viral de hepatite C em um indivíduo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar ao individuo uma quantidade inibidora de uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 11.

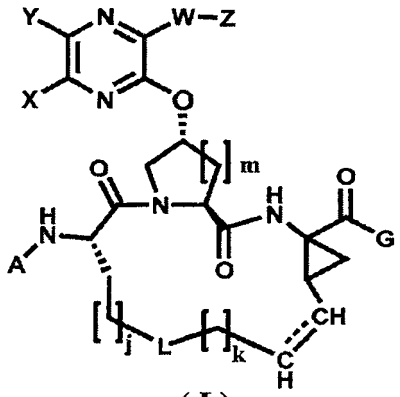
13. Método de inibir a replicação de vírus de hepatite C, o método **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende fornecendo uma quantidade inibidora de protease NS3 viral da hepatite C da composição farmacêutica da reivindicação 11.

14. Método, de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que adicionalmente compreende administrar simultaneamente um agente de vírus de anti-hepatite C adicional.

15. Método, de acordo com a reivindicação 14, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o referido agente de vírus de anti-hepatite C adicional é selecionado do grupo consistindo em: α-interferon, β-interferon, ribavarin, e adamantino.

16. Método, de acordo com a reivindicação 14, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o referido agente de vírus de anti-hepatite C adicional é um inibidor de helicase vírus de hepatite C, polimerase, metaloprotease, ou IRES.

17. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a fórmula I:



(I)

bem como os sais farmaceuticamente aceitáveis, ésteres e pró-drogas destes, onde:

A é selecionado de H, -(C=O)-O-R_1, -(C=O)-R_2, -C(O)-NH-R_2, ou -$S(O)_2$-R_1, -$S(O)_2NHR_2$;

cada R_1 é independentemente selecionado do grupo consistindo em:

(i) arila; arila substituída; heteroarila; heteroarila substituída;

(ii) heterocicloalquila ou heterocicloalquila substituída;

(iii) -C_1-C_8 alquila, -C_2-C_8 alquenila, ou -C_2-C_8 alquinila cada contendo 0, 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionado de O, S, ou N; -C_1-C_8 alquila substituída, -C_2-C_8 alquenila substituída, ou -C_2-C_8 alquinila substituída cada contendo O, 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionado de O, S ou N; -C_3-C_{12} Cicloalquila, ou -C_3-C_{12} cicloalquila substituída; -C_3-C_{12} Cicloalquenila, ou -C_3-C_{12} cicloaquenila substituída;

cada R_2 é independentemente selecionado do grupo consistindo em:

(i) hidrogênio;

(ii) arila; arila substituída; heteroarila; heteroarila substituída;

(iii) heterocicloalquila ou heterocicloalquila substituída;

(iv) –C_1-C_8 alquila, -C_2-C_8 alquenila, ou -C_2-C_8 alquinila cada contendo 0, 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionado de O, S, ou N; -C_1-C_8 alquila substituída, -C_2-C_8 alquenila substituída, ou -C_2-C_8 alquinila substituída cada contendo 0, 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionado de O, S ou N; -C_3-C_{12} Cicloalquila, ou -C_3-C_{12} cicloalquila substituída; -C_3-C_{12} Cicloalquenila, ou -C_3-C_{12} cicloaquenila substituída;

G é selecionado de-$NHS(O)_2$-R_3 ou -$NH(SO_2)NR_4R_5$; onde cada R_3 é independentemente selecionado de:

(i) arila; arila substituída; heteroarila; heteroarila substituída

(ii) heterocicloalquila ou heterocicloalquila substituída; e

(iii) -C_1-C_8 alquila, -C_2-C_8 alquenila, ou -C_2-C_8 alquinila cada contendo 0, 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionado de O, S ou N; -C_3-C_{12} Cicloalquila, ou -C_3-C_{12} cicloalquila substituída; -C_3-C_{12} Cicloalquenila, ou -C_3-C_{12} cicloalquenila substituída;

cada R_4 e R_5 são independentemente selecionado de:

(i) hidrogênio;

(ii) arila; arila substituída; heteroarila; heteroarila substituída;

(iii) heterocicloalquila ou heterocicloalquila substituída; e

(iv) -C_1-C_8 alquila, -C_2-C_8 alquenila, ou -C_2-C_8 alquinila cada contendo 0, 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionado de O, S, ou N; -C_1-C_8 alquila substituída, -C_2-C_8 alquenila substituída, ou -C_2-C_8 alquinila substituída cada contendo 0, 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionado de O, S ou N; -C_3-C_{12} Cicloalquila, ou -C_3-C_{12} cicloalquila substituída; -C_3-C_{12} Cicloalquenila, ou -C_3-C_{12} cicloalquenila substituída;

L é selecionado de -CH_2-, -O-, -S-, ou -$S(O)_2$-;

X e Y considerado junto com os átomos de carbono para os quais eles são ligadas para formar uma porção cíclicas porção selecionada de arila, arila substituída, heteroarila, ou heteroarila substituída;

W é ausente, ou selecionado de -O-, -S-, -NH-, -N(Me)-, -C(O)NH-, ou -C(O)N(Me)-; alternativamente, W pode ser -C_2-C_4 alquileno -, -C_2-C_4 alquileno- substituída;

Z é é selecionado dos grupos consisitindo em:

(i) hidrogênio;

(ii) -CN;

(iii) $-N_3$;

(iv) halogênio;

(v) $-NH-N=CH(R_2)$, onde R_2 é como previamente definido acima;

(vi) arila, arila substituída;

(vii) heteroarila, heteroarila substituída;

(viii) $-C_3-C_{12}$ cicloalquila, $-C_3-C_{12}$ cicloalquila substituída, heterocicloalquila, heterocicloalquila substituída;

(ix) $-C_1-C_6$ alquila contendo 0, 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionado de O, S, ou N, substituída opcionalmente com um ou mais substituinte selecionado de halogênio, arila, arila substituída, heteroarila, ou heteroarila substituída;

(x) $-C_2-C_6$ alquenila contendo 0, 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionado de O, S, ou N, opcionalmente substituída com um ou mais substituinte selecionado de halogênio, arila, arila substituída, heteroarila, ou heteroarila substituída;

(xi) $-C_2-C_6$ alquinila contendo 0, 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionado de O, S, ou N, opcionalmente substituída com um ou mais substituinte selecionado de halogênio, arila, arila substituída, heteroarila, ou heteroarila substituída;

j = 0, 1, 2, 3, ou 4;

k= 1, 2, ou 3;

m = 0, 1, ou 2; e

$\overline{\quad\quad}$ denotar um ligação dupla de carbono-carbono ou única.

18. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a Fórmula V, ou um sal farmaceuticamente aceitável, éster ou pró-droga do referido composto.

19. Processo, **CARACTERIZADO** pelo fato de fazer um composto com uma fórmula selecionada das Fórmulas, I, II, III, IV, ou V de acordo com um esquema, método ou processo descritos aqui.

RESUMO

"INIBIDORES DE SERINA PROTEASE DE VÍRUS DE HEPATITE C MACROCÍCLICO QUINOXALINILA"

A presente invenção se refere aos compostos, incluindo compostos da Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável, éster, ou pró-droga, destes, que inibem atividade de serina protease, particularmente uma atividade de vírus da hepatite C (HCV) de protease NS3-NS4A. Consequentemente, os compostos da presente invenção interferem com o ciclo de vida do vírus da hepatite C e são também úteis como agentes antiviral. A presente invenção também se refere às composições farmacêuticas compreendendo aos compostos acima mencionados para administração para um sofrimento de individuo de infecção de HCV. A invenção também se refere a métodos de tratar uma infecção de HCV em um individuo administrando-se uma composição farmacêutica compreendendo os compostos da presente invenção.