



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

(21) **PI0615922-2 A2**

(22) Data de Depósito: 01/09/2006  
(43) Data da Publicação: 31/05/2011  
(RPI 2108)



(51) *Int.Cl.:*  
A61K 31/5513 2006.01  
A61P 31/14 2006.01

(54) Título: **BENZODIAZEPINAS COMO INIBIDORES DE HCV**

(30) Prioridade Unionista: 02/09/2005 EP 05 108058.8,  
10/11/2005 EP 05 110606.0

(73) Titular(es): TIBOTEC PHARMACEUTICALS LTD.

(72) Inventor(es): ANNE-SOPHIE HELENE MARIE REBSTOCK,  
CARLO WILLY MAURICE BOUTTON, FRÉDÉRIC MARC MAURICE  
DOUBLET, JEAN-FRANÇOIS BONFANTI, ORIGÈNE NYANGUILE,  
PIERRE JEAN-MARIE BERNARD RABOISSON

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006065938 de 01/09/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/026024 de 08/03/2007

(57) Resumo: BENZODIAZEPINAS COMO INIBIDORES DE HCV.  
A presente invenção refere-se ao uso de benzodiazepinas como inibidores de replicação de HCV bem como seu uso em composições farmacêuticas alvejadas para tratar ou combater infecções por HCV. Além disso, a presente invenção refere-se aos compostos de benzodiazepina per se e seu uso como medicamentos. A presente invenção também diz respeito aos processos para a preparação de tais compostos, composição farmacêuticas compreendendo-os, e combinações dos referidos compostos com outros agentes anti-HCV.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para: "**BENZODIAZEPINAS COMO INIBIDORES DE HCV**".

A presente invenção refere-se ao uso de benzodiazepinas como inibidores de replicação de HCV bem como seu uso em composições farmacêuticas alvejadas para tratar ou combater infecções por HCV. Além disso, a presente invenção refere-se aos compostos por si próprios. A presente invenção também diz respeito aos processos para a preparação de tais compostos, composições farmacêuticas compreendendo-os, e combinações dos referidos compostos com outros agentes anti-HCV.

Seguindo sua descoberta em 1989 como o agente implicado na maioria das hepatites não A, não B virais (Choo e outro, *Science* 244, 359-362, 1989), o vírus da hepatite C (HCV) tornou-se um foco de pesquisa médica considerável (Lauer, G.M e Walquer, B.D., *New Eng. J Med.* 345, 41-52, 2001). HCV é um membro da família *Flaviviridae* de viroses no gênero *hepacivirus*, e está intimamente relacionado ao gênero *flavivirus*, que inclui várias viroses implicadas em doença humana, tal como vírus da dengue e vírus da febre amarela, e à família *pestivirus* animal, que inclui vírus da diarreia viral bovina (BVDV). HCV é um vírus de RNA de filamento único, de sentido positivo, com um genoma de cerca de 9.600 bases. O genoma compreende ambas as regiões 5' e 3' não transladas que adotam estruturas secundárias de RNA, e uma estrutura de leitura aberta central que codifica uma poliproteína única de cerca de 3.010-3.030 aminoácidos. A poliproteína codifica dez produtos de gene que são gerados da poliproteína precursora por uma série orquestrada de clivagens endoproteolíticas co- e pós-translacionais mediadas por ambas as proteases hospedeiras e virais. As proteínas estruturais virais incluem a proteína de nucleocapsídeo de núcleo, e duas glicoproteínas envelope E1 e E2. As proteínas não estruturais (NS) codificam algumas funções enzimáticas virais essenciais (helicase, polimerase, protease), bem como proteínas de função desconhecida. A replicação do genoma viral é mediada por uma RNA polimerase dependente de RNA, codificada por proteína 5b não estrutural (NS5b). Em adição à polimerase, as funções de helicase e protease virais, ambas codificadas na proteína NS3 bifuncional, fo-

ram mostradas ser essenciais para replicação de HCV RNA em modelos de chimpanzé de infecção (Kolykhalov, A.A., Mihalik, K., Feinstone, S.M., e Rice, C.M. *J Virol.* 74, 2046-2051, 2000). Além da NS3 serina protease, HCV também codifica uma metaloproteinase na região NS2.

5                   HCV replica-se preferencialmente em hepatócitos porém não é diretamente citopático, levando à infecção persistente. Em particular, a falta de uma resposta de linfócito T vigorosa e a propensão elevada do vírus mu-  
tar-se parece promover uma taxa elevada de infecção crônica. Existem 6  
10                   genótipos de HCV principais e mais do que 50 subtipos, que são diferente-  
mente distribuídos geograficamente. HCV tipo 1 é o genótipo predominante  
nos Estados Unidos e Europa. Por exemplo, HCV tipo 1 é responsável por  
70 a 75 por cento de todas as infecções por HCV nos Estados Unidos. A he-  
terogeneidade genética extensa de HCV tem implicações diagnósticas e clí-  
nicas importantes, talvez explicando as dificuldades no desenvolvimento de  
15                   vacina e a falta de resposta à terapia. Estimou-se que 170 milhões de pes-  
soas mundialmente são infectadas com o vírus da hepatite C (HCV). Se-  
guindo a infecção aguda inicial, a maioria dos indivíduos infectados desen-  
volveu hepatite crônica, o que pode progredir para fibrose hepática resultan-  
do em cirrose, doença hepática em estágio terminal, e HCC (carcinoma he-  
20                   patocelular) (National Institutes of Health Consensus Development Confe-  
rence Statement: Management of Hepatitis C. *Hepatology*, 36, 5 Supl. S3-  
S20, 2002). Cirrose hepática devido à infecção por HCV é responsável por  
cerca de 10.000 mortes por ano somente nos E.U.A., e é a causa indutora  
para transplantes de fígado. A transmissão de HCV pode ocorrer através de  
25                   contato com produtos do sangue ou sangue contaminado, por exemplo se-  
guindo a transfusão sangüínea ou uso de fármaco intravenoso. A introdução  
de testes diagnósticos usados em análise sangüínea tem induzido a uma  
tendência descendente em incidência por HCV após transfusão. Entretanto,  
devido à lenta progressão para a doença hepática em estágio terminal, as  
30                   infecções existentes continuarão a apresentar um sério desafio médico e  
econômico durante décadas (Kim, W.R. *Hepatology*, 36, 5 Supl. S30-S34,  
2002).

O tratamento desta doença crônica é uma necessidade clínica inadequada, uma vez que a terapia atual é apenas parcialmente eficaz e limitada por efeitos colaterais indesejáveis.

Terapias de HCV atuais são baseadas em interferon-alfa (IFN- $\alpha$ ) (pegilado) em combinação com ribavirina. Esta terapia de combinação produz uma resposta virológica sustentada em mais do que 40% dos pacientes infectados por viroses de genótipo 1 e cerca de 80% daqueles infectados por genótipos 2 e 3. Em comparação com a eficácia limitada em HCV tipo 1, a terapia de combinação tem efeitos colaterais significantes e é pobremente tolerada em muitos pacientes. Por exemplo, em experiências de registro de interferon pegilado e ribavirina, os efeitos colaterais significantes resultaram em descontinuação do tratamento em aproximadamente 10 a 14 por cento dos pacientes. Os efeitos colaterais principais da terapia de combinação incluem sintomas similares à influenza, anormalidades hematológicas, e sintomas neuropsiquiátricos. O desenvolvimento de tratamentos mais eficazes, convenientes e tolerados é um objetivo de saúde pública principal.

Alguma área de particular foco tem sido a pesquisa para inibidores da RNA polimerase dependente de RNA NS5b referidos acima como homólogos estruturais próximos desta polimerase que não existem dentro da célula hospedeira não infectada e tais inibidores fornecerão um método mais específico de ação. Inibidores que estão atualmente sob investigação podem ser classificados como inibidores nucleosídeos (NIs) ou inibidores não nucleosídeos (NNIs). NIs diretamente competem com substratos de nucleotídeo para ligarem-se aos sítios ativos altamente conservados. Especificidade maior pode ser obtida por NNIs, que podem interagir fora do sítio ativo altamente conservado em um sítio alostérico único comum apenas às polimerases estruturalmente relacionada. Ensaios clínicos preliminares resultaram em uma taxa de fracasso elevada, desse modo realçando a necessidade de prosseguir a pesquisa para novos inibidores de NS5b.

Desse modo, há uma necessidade médica elevada para compostos de baixo peso molecular que levam a uma inibição de replicação de HCV.

Foi surpreendentemente descoberto que certos derivados de benzodiazepina exibem atividade antiviral em mamíferos infectados com HCV. Estes compostos são portanto úteis no tratamento ou combate de infecções por HCV.

5 WO00/66106 descreve os compostos 1,4-benzodiazepina-2-ona e 1,4-benzodiazepina-2,5-diona, enantiômeros, sais farmaceuticamente aceitáveis, pró-fármacos ou derivados dos compostos de benzodiazepina. Estes compostos de benzodiazepina podem ser usados para tratar uma variedade de distúrbios desreguladores relacionados à morte celular, tais como distúrbios autoimunes, condições inflamatórias, condições hiperproliferativas, infecções virais, e aterosclerose.

WO99/58117 refere-se ao uso de compostos para redução de apoptose. Os referidos compostos são ligandos de receptor periférico de benzodiazepina.

15 WO00/12547 refere-se às 1,4-benzodiazepinas ou 1,4-benzotiazepinas derivatizadas com um peptídeo que pode inibir a interação entre anexina e proteínas de ligação à anexina, em particular, a interação entre anexina e proteínas virais que se ligam às anexinas tais como a proteína HBsAg de HBV, glicoproteína B do citomegalovírus ou qualquer proteína de ligação à anexina do vírus *influenza*. Estes derivados de 1,4-benzodiazepinas ou 1,4-benzotiazepinas podem ser usados para prevenir ou tratar doenças nas quais as interações entre os membros da família de anexina e proteínas de ligação à anexina estão envolvidas tais como infecções por HBV e/ou infecções por HDV, infecções por citomegalovírus ou infecções por vírus *influenza*.

EP0574781 descreve 2-amino-5-heterocíclico-substituído-1,4-benzodiazepinas e seu uso no tratamento de AIDS e doenças relacionadas com AIDS.

30 Cortés E C e outro: "Efficient synthesis and spectral determination of 11-[(o-; m-; and p-substituted)-phenyl]-8-chloro-3,3-dimethyl-2,3,4,5,10,11-hexahydro-1H-dibenzo[b,e] [1,4]diazepin-1-ones". Journal of Heterocyclic Chemistry 2004, 41(2), 277-280. Esta publicação descreve a

síntese de 11-aryl-8-cloro-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-onas, com possível atividade farmacológica no sistema nervoso central.

Cortés E e outro: "Synthesis e spectral properties of 11-[(o-; and  
5 p-substituted)-phenyl]-8-[(o-; m-; p-methoxy)phenylthio]-3,3-dimethyl-2,3,4,5,10,11-hexahydro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ones". Journal of Heterocyclic Chemistry 2002, 39(1), 55-59. Esta publicação descreve a preparação de doze 2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-onas que têm propriedades farmacológicas potencialmente úteis; por condensação e ciclização entre 3-[[4-(o-; m-; p-metoxi)-feniltio]-1,2-fenilenodiamina]-  
10 5,5-dimetil-2-cicloexenona com (o-; e p-substituído)benzaldeído.

Matsuo K e outro: "Synthesis and reactions of 11-substituted 3,3-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ones". Chemical & Pharmaceutical Bulletin 1985, 33(9), 4057-62. Esta publicação descreve  
15 3,3-dimetil-2,3,4,5-tetraidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-onas 11-substituídos que são preparados por ciclização desidratativa de 3-(2-acilaminoanilino)-5,5-dimetil-2-cicloexen-1-onas com ácido polifosfórico, exibindo atividade analgésica moderada em camundongos em 50 mg/kg.

WO 04/001058 descreve certos derivados de 2,3,4,5,10,11-hexaidro-3,3-dimetil-1H-dibenzo-[b,e][1,4]diazepin-1-ona como agentes de  
20 modulação de transcrição úteis como agentes anti-infecciosos.

US 2005/123906 descreve certos derivados de 2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]-diazepin-1-ona como agentes de modulação de proteína.

25 WO 05/007141 descreve certos derivados de 2,3,4,5,10,11-hexaidro-3,3-dimetil-1H-dibenzo-[b,e][1,4]diazepin-1-ona como inibidores de ubiquitina ligases de domínio RING.

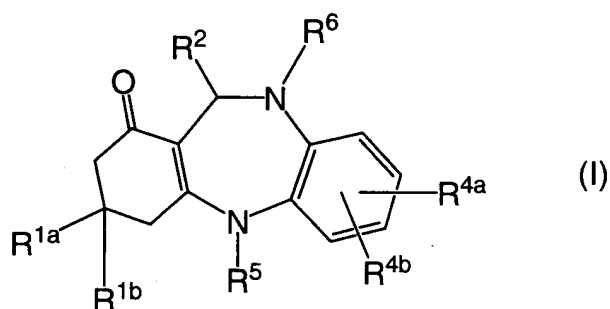
US 2003/229065 descreve certos derivados de 2,3,4,5,10,11-hexaidro-3,3-dimetil-1H-dibenzo-[b,e][1,4]diazepin-1-ona como agentes de  
30 modulação de transcrição úteis como agentes anti-infecciosos.

Outros derivados de 2,3,4,5,10,11-hexaidro-3,3-dimetil-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona são descritos nas seguintes referências, ge-

ralmente sem referência a qualquer utilidade farmacêutica específica:

- Chemistry of Heterocyclic Compounds (Nova Iorque, NY, Estados Unidos) (Translation of Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii) (2004), 40(7), 949-955;
- 5 Journal of Heterocyclic Chemistry (2004), 41(2), 277-280; Rigas Tehniskas Universitates Zinatniskie Raksti, Serija 1:  
Materialzinatne un Lietiska Kimija (2002), 4, 84-88; Rigas Tehniskas Universitates Zinatniskie Raksti, Serija 1:  
Materialzinatne un Lietiska Kimija (2001), (3), 24-27;
- 10 Journal of Heterocyclic Chemistry (2002), 39(1), 55-59;  
THEOCHEM (1999), 489(1), 7-17;  
Heterocyclic Communications (1996), 2(1), 47-50;  
Alexandria Journal of Pharmaceutical Sciences (1993), 7(2), 137-9;  
Journal of the Chinese Chemical Society (Taipei, Taiwan) (1993), 40(2), 189-15 94 ;  
Journal of the Indian Chemical Society (1992), 69(9), 596-8;  
Bulletin des Societes Chimiques Belges (1992), 101(9), 801-6;  
Chemistry Express (1992), 7(2), 133-6;  
Journal of the Indian Chemical Society (1990), 67(7), 609-10;
- 20 Acta Crystallographica, Section C: Crystal Structure Communications (1987), C43(6), 1161-3;  
Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1985), 33(9), 4057-62;  
Journal of Heterocyclic Chemistry (1982), 19(2), 321-6;  
JP 47029385; e
- 25 Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1972), 20(7), 1588-9.

A presente invenção desse modo refere-se ao uso dos compostos da fórmula (I) para a fabricação de um medicamento útil para inibir a atividade de HCV em um mamífero infectado com HCV, os referidos compostos sendo benzodiazepinas da fórmula (I):



e os sais, formas estereoisoméricas, e misturas racêmicas destes em que  $R^{1a}$  e  $R^{1b}$  são independentemente, hidrogênio;  $C_{3-7}$  cicloalquila; arila; Het; ou  $C_{1-6}$  alquila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo,  $C_{1-6}$  alcóxi, arila e Het; ou com um

5 ciano, polihalo $C_{1-6}$  alcóxi ou  $C_{3-7}$  cicloalquila;

$R^2$  é hidrogênio;

$C_{1-6}$  alquila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo,  $C_{1-6}$  alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihalo $C_{1-6}$  alcóxi ou  $C_{3-7}$  cicloalquila;

10  $C_{3-7}$  cicloalquila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo,  $C_{1-6}$  alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihalo $C_{1-6}$  alcóxi ou  $C_{3-7}$  cicloalquila,

$C_{3-7}$ cicloalquil $C_{1-6}$ alquila opcionalmente substituído independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo,  $C_{1-6}$  alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihalo $C_{1-6}$  alcóxi ou  $C_{3-7}$  cicloalquila;

15 arila e Het; ou com um ciano, polihalo $C_{1-6}$  alcóxi ou  $C_{3-7}$  cicloalquila;

$C_{2-6}$  alquenila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo,  $C_{1-6}$  alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihalo $C_{1-6}$  alcóxi ou  $C_{3-7}$  cicloalquila;

$C_{4-7}$  cicloalquenila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo,  $C_{1-6}$  alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihalo $C_{1-6}$  alcóxi ou  $C_{3-7}$  cicloalquila;

20 com um, dois ou três substituintes selecionados de halo,  $C_{1-6}$  alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihalo $C_{1-6}$  alcóxi ou  $C_{3-7}$  cicloalquila;

$C_{4-8}$ cicloalquenil $C_{1-6}$ alquila opcionalmente substituído independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo,  $C_{1-6}$  alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihalo $C_{1-6}$  alcóxi ou  $C_{3-7}$  cicloalquila;

25 arila<sup>2</sup>; ou

Het<sup>2</sup>;

$R^6$  é hidrogênio;

C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente substituída com carboxila, C<sub>1-6</sub> alquil-carbonila, C<sub>1-6</sub> alcoxi-carbonila, Het-C<sub>1-6</sub> alquilaminocarbonila;

5     -C(=O)-C<sub>1-7</sub> alquila, a C<sub>1-7</sub>alquila sendo opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila, Het, ciano, polihaloC<sub>1-6</sub> alcóxi, C<sub>3-7</sub> cicloalquila, e carboxila;

          -C(=O)-C<sub>2-6</sub> alquenila;

10     -C(=O)-C<sub>3-7</sub> cicloalquila, a C<sub>3-7</sub>cicloalquila sendo opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila, Het, ciano, polihaloC<sub>1-6</sub> alcóxi, e C<sub>3-7</sub> cicloalquila;

          -C(=O)-arila;

          -C(=O)-Het;

          -C(=O)-NR<sup>12a</sup>R<sup>12b</sup>,

15     em que cada R<sup>12a</sup> e R<sup>12b</sup> é, independentemente, hidrogênio, C<sub>3-7</sub> cicloalquila, arila, Het, ou C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila, Het, ciano, polihaloC<sub>1-6</sub> alcóxi, e C<sub>3-7</sub> cicloalquila;

          -C(=O)-OR<sup>13a</sup>,

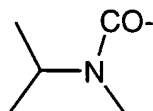
20     em que R<sup>13</sup> é hidrogênio, C<sub>2-6</sub> alquenila, C<sub>3-7</sub> cicloalquila, Het, ou C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente substituída com uma C<sub>3-7</sub> cicloalquila ou Het;

          -C(=O)-C<sub>1-6</sub>alquiloxicarbonilC<sub>1-6</sub>alquila;

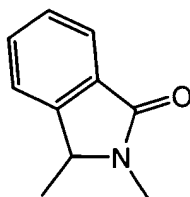
          -C(=O)-Het-tioC<sub>1-6</sub>alquila; ou

          -C(=O)-Het-oxiC<sub>1-6</sub>alquila; ou

25     R<sup>2</sup> e R<sup>6</sup>, juntamente com o grupamento intermediário na fórmula (I) de subfórmula:



formam um anel de fórmula:



- $R^{4a}$  e  $R^{4b}$  são independentemente hidrogênio; halo; ciano;  $C_{1-6}$  alquila opcionalmente substituída com halo, hidróxi, Het,  $-OR^{14a}$ , ou  $-NR^{14a}R^{14b}$ ;  $C_{1-6}$  alcóxi opcionalmente substituído com amino, hidróxi,  $C_{1-6}$  alcóxi, hidroxicarbonila, arila, ou Het; arilóxi; Het-óxi; carboxila;  $C_{1-6}$  alquilcarbonilóxi;  $C_{1-6}$  alcoxicarbonila; arilcarbonila;  $-NR^{14a}R^{14b}$ ; ou  $-C(=O)-NR^{14a}R^{14b}$ ;
- em que cada  $R^{14a}$  e  $R^{14b}$  é, independentemente, hidrogênio;  $C_{3-7}$  cicloalquila; arila; Het; ou  $C_{1-6}$  alquila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo,  $C_{1-6}$  alcóxi, mono- ou di- $C_{1-6}$  alquilamino, arila, Het, ciano, polihalo- $C_{1-6}$  alcóxi, e  $C_{3-7}$  cicloalquila;
- $R^5$  é hidrogênio;  $C_{3-7}$  cicloalquila; ou  $C_{1-6}$  alquila opcionalmente substituída com uma  $C_{3-7}$  cicloalquila, arila, Het,  $-C(=O)NR^{15a}R^{15b}$ ,  $-NR^{15a}R^{15b}$ ,  $-C(=O)R^{17}$ ,  $-NR^{15a}C(=O)R^{17}$ ,  $-NR^{15a}SO_pR^{18}$ ,  $-SO_pR^{18}$ ,  $-SO_pNR^{15a}R^{15b}$ ,  $-C(=O)OR^{16}$ , ou  $-NR^{15a}C(=O)OR^{16a}$  em que
- $p$  é 0, 1 ou 2;
- cada  $R^{15a}$  e  $R^{15b}$  é, independentemente, hidrogênio;  $C_{3-7}$  cicloalquila; arila; Het; ou  $C_{1-6}$  alquila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo,  $C_{1-6}$  alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihalo- $C_{1-6}$  alcóxi ou  $C_{3-7}$  cicloalquila;
- $R^{16}$  é hidrogênio;  $C_{2-6}$  alquenila;  $C_{3-7}$  cicloalquila; Het; ou  $C_{1-6}$  alquila opcionalmente substituída com uma  $C_{3-7}$  cicloalquila ou Het;
- $R^{16a}$  é  $C_{2-6}$  alquenila;  $C_{3-7}$  cicloalquila; Het; ou  $C_{1-6}$  alquila opcionalmente substituída com uma  $C_{3-7}$  cicloalquila ou Het;
- $R^{17}$  é hidrogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{3-7}$  cicloalquila ou arila;
- $R^{18}$  é hidrogênio; polihalo- $C_{1-6}$ alquila;  $C_{3-7}$  cicloalquila; arila; Het; ou  $C_{1-6}$  alquila opcionalmente substituída com uma  $C_{3-7}$  cicloalquila, arila ou Het;
- arila como um grupo ou parte de um grupo é fenila, naftila, indanila, ou 1,2,3,4-tetraidro-naftila, cada dos quais pode ser opcionalmente independentemente substituído com

- (a) um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alquila, polihaloC<sub>1-6</sub>alquila, hidróxi, trifluorometila, alquilenodióxi, C<sub>1-6</sub> alcóxi, C<sub>1-6</sub>alquiltio, polihalo-C<sub>1-6</sub> alcóxi, C<sub>1-6</sub>alcoxiC<sub>1-6</sub>alquila, carboxila, C<sub>1-6</sub> alquilcarbonila, ciano, cianoC<sub>1-6</sub> alquila, nitro, amino, mono- ou diC<sub>1-6</sub> alquilamino, azido, mercapto, C<sub>3-7</sub> cicloalquila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4-C<sub>1-6</sub>alquilpiperazinila, 4-C<sub>1-6</sub>alquilcarbonil-piperazinila, e morfolinila; ou
- (b) fenil- ou naftil-alcóxi opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes definidos para (a) acima; ou
- (c) fenil- ou naftil-carbonilóxi opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes definidos para (a) acima; e
- Het como um grupo ou parte de um grupo é um anel heterocíclico saturado, parcialmente insaturado ou completamente insaturado de 5 ou 6 membros contendo 1 a 4 heteroátomos cada qual independentemente selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre, sendo opcionalmente condensado com um ou dois anéis de benzeno, e no qual o grupo Het como um todo pode ser opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes cada qual independentemente selecionado do grupo consistindo em halo, C<sub>1-6</sub> alquila, polihaloC<sub>1-6</sub>alquila, hidróxi, arila, C<sub>1-6</sub> alcóxi, polihaloC<sub>1-6</sub> alcóxi, C<sub>1-6</sub>alcoxiC<sub>1-6</sub>alquila, carboxila, C<sub>1-6</sub> alquilcarbonila, ciano, nitro, amino, mono- ou diC<sub>1-6</sub> alquilamino, aminocarbonila, C<sub>3-7</sub> cicloalquila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4-C<sub>1-6</sub>alquilpiperazinila, 4-C<sub>1-6</sub>alquilcarbonil-piperazinila, e morfolinila; arila<sup>2</sup> como um grupo ou parte de um grupo é fenila, naftila, indanila, ou 1,2,3,4-tetraidro-naftila, cada dos quais pode ser opcionalmente independentemente substituído com um, dois ou três substituintes selecionados de
- (a) halo, C<sub>1-6</sub> alquila, polihaloC<sub>1-6</sub>alquila, hidróxi, trifluorometila, alquilenodióxi, C<sub>1-6</sub> alcóxi, C<sub>1-6</sub> alquiltio, polihalo-C<sub>1-6</sub> alcóxi, C<sub>1-6</sub> alquilcarbonilóxi, C<sub>1-6</sub>alcoxiC<sub>1-6</sub>alquila, carboxila, C<sub>1-6</sub> alquilcarbonila, ciano, nitro, amino, mono- ou diC<sub>1-6</sub>alquilamino, azido, mercapto, C<sub>3-7</sub> cicloalquila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4-C<sub>1-6</sub>alquilpiperazinila, 4-C<sub>1-6</sub>alquilcarbonil-piperazinila, morfolinila; fenil- ou naftil-alcóxi opcionalmente substituído com halogênio; fenil- ou naftil-carbonilóxi opcionalmente substituído com halogênio, polihaloC<sub>1-6</sub> alcóxi, C<sub>1-6</sub>alcoxiC<sub>1-6</sub>alquila, carboxila, C<sub>1-6</sub> alquilcarbonila,

ciano, nitro, amino, mono- ou diC<sub>1-6</sub> alquilamino, azido, mercapto, C<sub>3-7</sub> cicloalquila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4-C<sub>1-6</sub>alquilpiperazinila, 4-C<sub>1-6</sub>alquilcarbonil-piperazinila, morfolinila; ou

(b) (b) um radical de fórmula  $-(X)_n$ -arila ou  $-(X)_n$ -Het em que n é 0

5 ou 1 e

X é -C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, C<sub>1-6</sub>alcenodiil-, -NR<sup>20</sup>-, -NR<sup>20</sup>-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, -NR<sup>20</sup>-CO-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, -CO-NR<sup>20</sup>-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, -O-, -CO-NR<sup>20</sup>-, -NR<sup>20</sup>-CO-, -NR<sup>20</sup>-SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>20</sup>-, -O-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, -O-CO-, -CO-, -O-CO-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, -S- ou -S-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-

10 em que R<sup>20</sup> é hidrogênio, C<sub>3-7</sub> cicloalquila, arila, Het, C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila, Het, ciano, polihaloC<sub>1-6</sub> alcóxi, e C<sub>3-7</sub> cicloalquila;

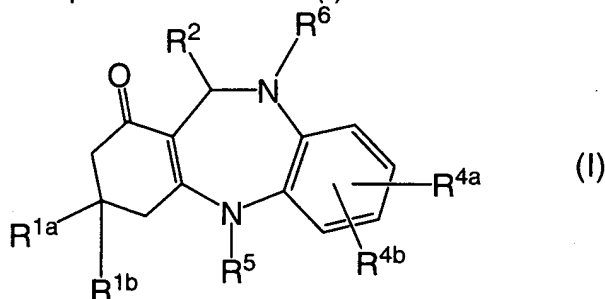
Het<sup>2</sup> como um grupo ou parte de um grupo é um anel heterocíclico saturado, 15 parcialmente insaturado ou completamente insaturado de 5 ou 6 membros contendo 1 a 4 heteroátomos cada qual independentemente selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre, sendo opcionalmente condensado com um ou dois anéis de benzeno, e no qual o grupo Het como um todo pode ser opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes cada qual independentemente selecionado do grupo consistindo em halo, C<sub>1-6</sub> alquila, polihaloC<sub>1-6</sub>alquila, hidróxi, oxo, arila, C<sub>1-6</sub> alcóxi, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi, C<sub>1-6</sub>alcoxiC<sub>1-6</sub>alquila, carboxila, C<sub>1-6</sub> alquilcarbonila, ciano, nitro, amino, mono- ou diC<sub>1-6</sub>alquilamino, cicloalquila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4-C<sub>1-6</sub>alquilpiperazinila, 4-C<sub>1-6</sub>alquilcarbonil-piperazinila, morfolinila; ou Het<sup>2</sup> é 20 substituído com um radical de fórmula  $-(X)_n$ -arila ou  $-(X)_n$ -Het em que n é 0 ou 1 e

X é -C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, C<sub>1-6</sub>alcenodiil-, -NR<sup>21</sup>-, -NR<sup>21</sup>-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, -NR<sup>21</sup>-CO-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, -CO-NR<sup>21</sup>-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, -O-, -O-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, -O-CO-, -O-CO-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, -S-, ou -S-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-

30 em que R<sup>21</sup> é hidrogênio, C<sub>3-7</sub> cicloalquila, arila, Het, C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcoxiarila e Het; ou com um ciano, polihaloC<sub>1-</sub>

alcóxi ou C<sub>3-7</sub> cicloalquila.

Em uma modalidade, a invenção refere-se ao uso dos compostos de fórmula (I) para a fabricação de um medicamento útil para inibir a atividade de HCV em um mamífero infectado com HCV, os referidos compostos sendo benzodiazepinas da fórmula (I):



e os sais, formas estereoisoméricas, e misturas racêmicas destes em que R<sup>1a</sup> e R<sup>1b</sup> são independentemente, hidrogênio; C<sub>3-7</sub> cicloalquila; arila; Het; ou C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi ou C<sub>3-7</sub> cicloalquila;

R<sup>2</sup> é hidrogênio;

C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi ou C<sub>3-7</sub> cicloalquila;

C<sub>3-7</sub> cicloalquila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi ou C<sub>3-7</sub> cicloalquila,

C<sub>3-7</sub>cicloalquilC<sub>1-6</sub>alquila opcionalmente substituído independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi ou C<sub>3-7</sub> cicloalquila;

C<sub>2-6</sub>alquenila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi ou C<sub>3-7</sub> cicloalquila;

C<sub>4-7</sub> cicloalquenila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi ou C<sub>3-7</sub> cicloalquila;

C<sub>4-8</sub>cicloalquenilC<sub>1-6</sub>alquila opcionalmente substituído indepen-

dentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi ou C<sub>3-7</sub> cicloalquila;

arila<sup>2</sup>; ou

Het<sup>2</sup>;

5 R<sup>6</sup> é hidrogênio;

C<sub>1-6</sub> alquila;

–C(=O)-C<sub>1-7</sub>alquila, a C<sub>1-7</sub> alquila sendo opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila, Het, ciano, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi, C<sub>3-7</sub> cicloalquila, e carboxila;

10

–C(=O)-C<sub>3-7</sub>cicloalquila, a C<sub>3-7</sub> cicloalquila sendo opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila, Het, ciano, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi, e C<sub>3-7</sub> cicloalquila;

15 –C(=O)-arila;

–C(=O)-Het;

–C(=O)-NR<sup>12a</sup>R<sup>12b</sup>,

em que cada R<sup>12a</sup> e R<sup>12b</sup> é, independentemente, hidrogênio, C<sub>3-7</sub> cicloalquila, arila, Het, ou C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi ou C<sub>3-7</sub> cicloalquila;

20

–C(=O)-OR<sup>13a</sup>,

em que R<sup>13</sup> é hidrogênio, C<sub>2-6</sub> alquenila, C<sub>3-7</sub> cicloalquila, Het, ou C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente substituída com uma C<sub>3-7</sub> cicloalquila ou Het;

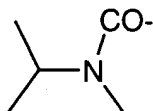
25

–C(=O)-C<sub>1-6</sub>alquiloxicarbonilC<sub>1-6</sub>alquila;

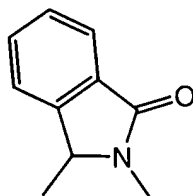
–C(=O)-Het-tioC<sub>1-6</sub>alquila; ou

–C(=O)-Het-oxiC<sub>1-6</sub>alquila; ou

R<sup>2</sup> e R<sup>6</sup>, juntamente com o grupamento intermediário na fórmula (I) de subfórmula:



30 formam um anel de fórmula:



- $R^{4a}$  e  $R^{4b}$  são independentemente hidrogênio, halo, ciano,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  alcóxi, arilcarbonila ou  $-NR^{14a}R^{14b}$ ;  
em que cada  $R^{14a}$  e  $R^{14b}$  é, independentemente, hidrogênio;  $C_{3-7}$  cicloalquila; arila; Het; ou  $C_{1-6}$  alquila opcionalmente substituída independentemente com
- 5 um, dois ou três substituintes selecionados de halo,  $C_{1-6}$  alcóxi, arila, Het, ciano, polihalo- $C_{1-6}$ alcóxi, e  $C_{3-7}$  cicloalquila;
- $R^5$  é hidrogênio;  $C_{3-7}$  cicloalquila; ou  $C_{1-6}$  alquila opcionalmente substituída com uma  $C_{3-7}$  cicloalquila, arila, Het,  $-C(=O)NR^{15a}R^{15b}$ ,  $-NR^{15a}R^{15b}$ ,  $-C(=O)R^{17}$ ,  $-NR^{15a}C(=O)R^{17}$ ,  $-NR^{15a}SO_pR^{18}$ ,  $-SO_pR^{18}$ ,
- 10  $SO_pNR^{15a}R^{15b}$ ,  $-C(=O)OR^{16}$ , ou  $-NR^{15a}C(=O)OR^{16a}$   
em que  
 $p$  é 0, 1 ou 2;  
cada  $R^{15a}$  e  $R^{15b}$  é, independentemente, hidrogênio;  $C_{3-7}$  cicloalquila; arila; Het; ou  $C_{1-6}$  alquila opcionalmente substituída independentemente com um,
- 15 dois ou três substituintes selecionados de halo,  $C_{1-6}$  alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihalo $C_{1-6}$ alcóxi ou  $C_{3-7}$  cicloalquila;
- $R^{16}$  é hidrogênio;  $C_{2-6}$  alquenila;  $C_{3-7}$  cicloalquila; Het; ou  $C_{1-6}$  alquila opcionalmente substituída com uma  $C_{3-7}$  cicloalquila ou Het;
- $R^{16a}$  é  $C_{2-6}$  alquenila;  $C_{3-7}$  cicloalquila; Het; ou  $C_{1-6}$  alquila opcionalmente
- 20 substituída com uma  $C_{3-7}$  cicloalquila ou Het;
- $R^{17}$  é hidrogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{3-7}$  cicloalquila ou arila;
- $R^{18}$  é hidrogênio; polihalo $C_{1-6}$ alquila;  $C_{3-7}$  cicloalquila; arila; Het; ou  $C_{1-6}$  alquila opcionalmente substituída com uma  $C_{3-7}$  cicloalquila, arila ou Het;
- arila como um grupo ou parte de um grupo é fenila, naftila, indanila, ou
- 25 1,2,3,4-tetraidro-naftila, cada dos quais pode ser opcionalmente independentemente substituído com
- (a) um, dois ou três substituintes selecionados de halo,  $C_{1-6}$  alquila, polihalo $C_{1-6}$ alquila, hidróxi, trifluorometila, alquilenodióxi,  $C_{1-6}$  alcóxi,  $C_{1-6}$  alquiltio, polihalo- $C_{1-6}$ alcóxi,  $C_{1-6}$ alcoxi $C_{1-6}$ alquila, carboxila,  $C_{1-6}$  alquilcarbonila,

ciano, nitro, amino, mono- ou diC<sub>1-6</sub>alquilamino, azido, mercapto, C<sub>3-7</sub> cicloalquila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4-C<sub>1-6</sub>alquilpiperazinila, 4-C<sub>1-6</sub>alquilcarbonil-piperazinila, e morfolinila; ou

(b) fenil- ou naftil-alcóxi opcionalmente substituído com um, dois ou  
5 três substituintes definidos para (a) acima; ou

(c) fenil- ou naftil-carbonilóxi opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes definidos para (a) acima; e

Het como um grupo ou parte de um grupo é um anel heterocíclico saturado, parcialmente insaturado ou completamente insaturado de 5 ou 6 membros  
10 contendo 1 a 4 heteroátomos cada qual independentemente selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre, sendo opcionalmente condensado com um ou dois anéis de benzeno, e no qual o grupo Het como um todo pode ser opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes cada qual independentemente selecionado do grupo consistindo em halo, C<sub>1-6</sub> alquila, polihaloC<sub>1-6</sub>alquila, hidróxi, arila, C<sub>1-6</sub> alcóxi, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi, C<sub>1-6</sub>alcoxiC<sub>1-6</sub>alquila, carboxila, C<sub>1-6</sub> alquilcarbonila, ciano, nitro, amino, mono- ou diC<sub>1-6</sub>alquilamino, C<sub>3-7</sub> cicloalquila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4-C<sub>1-6</sub>alquilpiperazinila, 4-C<sub>1-6</sub>alquilcarbonil-piperazinila, e morfolinila;  
15

arila<sup>2</sup> como um grupo ou parte de um grupo é fenila, naftila, indanila, ou  
20 1,2,3,4-tetraidro-naftila, cada dos quais pode ser opcionalmente independentemente substituído com

(c) (c) um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alquila, polihaloC<sub>1-6</sub>alquila, hidróxi, trifluorometila, alquilenodióxi, C<sub>1-6</sub> alcóxi, C<sub>1-6</sub> alquiltio, polihalo-C<sub>1-6</sub>alcóxi, C<sub>1-6</sub>alcoxiC<sub>1-6</sub>alquila, carboxila, C<sub>1-6</sub> alquilcarbonila, ciano, nitro, amino, mono- ou diC<sub>1-6</sub>alquilamino, azido, mercapto, C<sub>3-7</sub> cicloalquila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4-C<sub>1-6</sub>alquilpiperazinila, 4-C<sub>1-6</sub>alquil-carbonil-piperazinila, morfolinila; fenil- ou naftil-alcóxi opcionalmente substituído com halogênio; fenil- ou naftil-carbonilóxi opcionalmente substituído com halogênio, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi, C<sub>1-6</sub>alcoxiC<sub>1-6</sub>alquila, carboxila, C<sub>1-6</sub> alquilcarbonila, ciano, nitro, amino, mono- ou diC<sub>1-6</sub>alquilamino, azido, mercapto, C<sub>3-7</sub> cicloalquila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4-C<sub>1-6</sub>alquilpiperazinila, 4-C<sub>1-6</sub>alquilcarbonil-piperazinila, morfolinila; ou  
25  
30

(d) (d) um radical de fórmula  $-(X)_n$ -arila ou  $-(X)_n$ -Het em que n é 0 ou 1 e

X é  $-C_{1-6}$ alcanodiil-,  $C_{1-6}$ alcenodiil-,  $-NR^{20}$ -,  $-NR^{20}-C_{1-6}$ alcanodiil-,  $-NR^{20}-CO-$   
 $C_{1-6}$ alcanodiil-,  $-CO-NR^{20}-C_{1-6}$ alcanodiil-,  $-O-$ ,  $-O-C_{1-6}$ alcanodiil-,  $-O-CO-$ ,  $-O-$   
 5  $CO-C_{1-6}$ alcanodiil-,  $-S-$  ou  $-S-C_{1-6}$ alcanodiil-

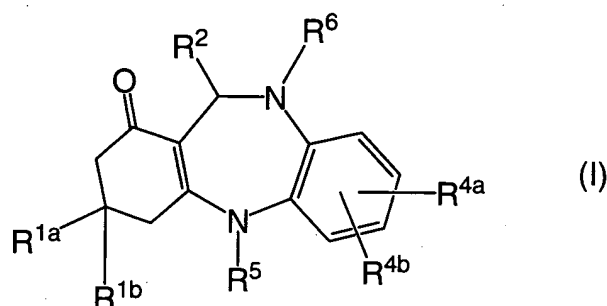
em que  $R^{20}$  é hidrogênio,  $C_{3-7}$  cicloalquila, arila, Het,  $C_{1-6}$  alquila opcional-  
 mente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes  
 selecionados de halo,  $C_{1-6}$  alcóxi, arila, Het, ciano, polihalo $C_{1-6}$ alcóxi, e  $C_{3-7}$   
 cicloalquila;

10 Het<sup>2</sup> como um grupo ou parte de um grupo é um anel heterocíclico saturado,  
 parcialmente insaturado ou completamente insaturado de 5 ou 6 membros  
 contendo 1 a 4 heteroátomos cada qual independentemente selecionado de  
 nitrogênio, oxigênio e enxofre, sendo opcionalmente condensado com um ou  
 dois anéis de benzeno, e no qual o grupo Het como um todo pode ser opcio-  
 15 nalmente substituído com um, dois ou três substituintes cada qual indepen-  
 dentemente selecionado do grupo consistindo em halo,  $C_{1-6}$  alquila, polihalo-  
 $C_{1-6}$ alquila, hidróxi, oxo, arila,  $C_{1-6}$  alcóxi, polihalo $C_{1-6}$ alcóxi,  $C_{1-6}$ alcóxi $C_{1-6}$   
 $C_{1-6}$ alquila, carboxila,  $C_{1-6}$  alquilcarbonila, ciano, nitro, amino, mono- ou di $C_{1-6}$   
 $C_{1-6}$ alquilamino, cicloalquila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4- $C_{1-6}$   
 20  $C_{1-6}$ alquilpiperazinila, 4- $C_{1-6}$ alquilcarbonil-piperazinila, morfolinila; ou Het<sup>2</sup> é  
 substituído com um radical de fórmula  $-(X)_n$ -arila ou  $-(X)_n$ -Het em que n é 0  
 ou 1 e

X é  $-C_{1-6}$ alcanodiil-,  $C_{1-6}$ alcenodiil-,  $-NR^{21}$ -,  $-NR^{21}-C_{1-6}$ alcanodiil-,  
 $-NR^{21}-CO-C_{1-6}$ alcanodiil-,  $-CO-NR^{21}-C_{1-6}$ alcanodiil-,  $-O-$ ,  $-O-C_{1-6}$ alcanodiil-, -  
 25  $O-CO-$ ,  $-O-CO-C_{1-6}$ alcanodiil-,  $-S-$ , ou  $-S-C_{1-6}$ alcanodiil-

em que  $R^{21}$  é hidrogênio,  $C_{3-7}$  cicloalquila, arila, Het,  $C_{1-6}$  alquila opcional-  
 mente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes  
 selecionados de halo,  $C_{1-6}$  alcóxiarila e Het; ou com um ciano, polihalo $C_{1-6}$   
 $C_{1-6}$ alcóxi ou  $C_{3-7}$  cicloalquila.

30 Em uma outra modalidade, a presente invenção refere-se aos  
 seguintes novos compostos de fórmula (I) por si próprios,



e os sais, formas estereoisoméricas, e misturas racêmicas destes em que  $R^{1a}$  e  $R^{1b}$  são independentemente, hidrogênio, arila, Het, ou  $C_{1-6}$  alquila;

$R^2$  é  $C_{2-6}$  alquenila opcionalmente substituída independentemente com um ou dois substituintes selecionados de halo, e arila;

5                      arila<sup>2</sup>; ou

Het<sup>2</sup>;

$R^6$  é hidrogênio;

$C_{1-6}$  alquila opcionalmente substituída com carboxila,  $C_{1-6}$  alquil-carbonila,  $C_{1-6}$  alcóxicarbonila, Het- $C_{1-6}$  alquilaminocarbonila;

10                     $-C(=O)-C_{1-7}$ alquila, a  $C_{1-7}$ alquila sendo opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, arila, e ciano;

$-C(=O)-C_{2-6}$ alquenila;

$-C(=O)$ -arila;

15                     $-C(=O)$ -Het;

$-C(=O)-NR^{12a}R^{12b}$ ,

em que cada  $R^{12a}$  e  $R^{12b}$  é, independentemente, hidrogênio, arila, ou  $C_{1-6}$  alquila opcionalmente substituída independentemente com um ou dois substituintes selecionados de arila e Het;

20                     $R^{4a}$  e  $R^{4b}$  são independentemente hidrogênio; halo; ciano;  $C_{1-6}$  alquila opcionalmente substituída com halo, hidróxi, Het,  $-OR^{14a}$ , ou  $-NR^{14a}R^{14b}$ ;  $C_{1-6}$  alcóxi opcionalmente substituído com amino, hidróxi,  $C_{1-6}$  alcóxi, hidroxicarbo-  
nila, arila, ou Het; arilóxi; Het-óxi; carboxila;  $C_{1-6}$  alquilcarbonilóxi;  $C_{1-6}$  alcóxi-carbonila;  $-NR^{14a}R^{14b}$ ; ou  $-C(=O)-NR^{14a}R^{14b}$ ;

25                    em que cada  $R^{14a}$  e  $R^{14b}$  é, independentemente, hidrogênio; ou  $C_{1-6}$  alquila opcionalmente substituída independentemente com um ou dois substituintes selecionados de mono- ou di $C_{1-6}$ alquilamino, e Het;

R<sup>5</sup> é hidrogênio; ou C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente substituída com arila; arila como um grupo ou parte de um grupo é fenila ou naftila, cada dos quais pode ser opcionalmente independentemente substituído com

(a) um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alquila, trifluorometila, C<sub>1-6</sub> alcóxi, carboxila, C<sub>1-6</sub> alquilcarbonila, ciano, cianoC<sub>1-6</sub> alquila, nitro, mono- ou diC<sub>1-6</sub> alquilamino; ou

(b) fenil-alcóxi opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes definidos para (a) acima;

Het como um grupo ou parte de um grupo é um anel heterocíclico saturado, parcialmente insaturado ou completamente insaturado de 5 ou 6 membros contendo 1 a 4 heteroátomos cada qual independentemente selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre, sendo opcionalmente condensado com um ou dois anéis de benzeno, e no qual o grupo Het como um todo pode ser opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes cada qual independentemente selecionado do grupo consistindo em C<sub>1-6</sub> alquila, e aminocar-

bonila;  
arila<sup>2</sup> como um grupo ou parte de um grupo é fenila ou naftila, cada dos quais pode ser opcionalmente independentemente substituído com um, dois ou três substituintes selecionados de

(a) halo, C<sub>1-6</sub> alquila, hidróxi, trifluorometila, C<sub>1-6</sub> alcóxi, polihaloC<sub>1-6</sub> alcóxi, C<sub>1-6</sub> alquilcarbonilóxi, carboxila, nitro, mono- ou diC<sub>1-6</sub> alquilamino; ou

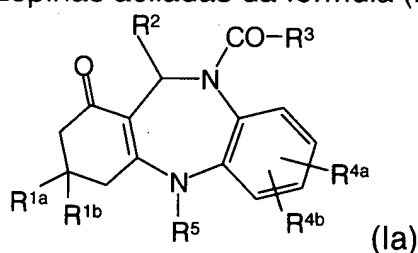
(b) um radical de fórmula -(X)<sub>n</sub>-arila ou -(X)<sub>n</sub>-Het em que n é 1 e

X é -O-, -CO-NH-, -NH-CO-, -NH-SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-NH-, -O-C<sub>1-6</sub> alcanodiil-, -O-CO-, -CO-;

Het<sup>2</sup> como um grupo ou parte de um grupo é um anel heterocíclico saturado, parcialmente insaturado ou completamente insaturado de 5 ou 6 membros contendo 1 a 4 heteroátomos cada qual independentemente selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre, sendo opcionalmente condensado com um ou dois anéis de benzeno, e no qual o grupo Het como um todo pode ser opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes cada qual indepen-

dentemente selecionado do grupo consistindo em halo, C<sub>1-6</sub> alquila, arila, e nitro.

Em uma modalidade, a invenção refere-se ao uso dos compostos de fórmula (Ia) para a fabricação de um medicamento útil para inibir a atividade de HCV em um mamífero infectado com HCV, os referidos compostos sendo benzodiazepinas aciladas da fórmula (Ia):



e os sais, formas estereoisoméricas, e misturas racêmicas destes em que R<sup>1a</sup> e R<sup>1b</sup> são independentemente, hidrogênio; C<sub>3-7</sub> cicloalquila; arila; Het; ou C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi ou C<sub>3-7</sub> cicloalquila;

R<sup>2</sup> é hidrogênio;

C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi ou C<sub>3-7</sub> cicloalquila;

C<sub>3-7</sub> cicloalquila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi ou C<sub>3-7</sub> cicloalquila,

C<sub>3-7</sub>cicloalquilC<sub>1-6</sub>alquila opcionalmente substituído independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi ou C<sub>3-7</sub> cicloalquila;

C<sub>2-6</sub> alquenila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi ou C<sub>3-7</sub> cicloalquila;

C<sub>4-7</sub> cicloalquenila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi ou C<sub>3-7</sub> cicloalquila;

C<sub>4-8</sub>cicloalquenilC<sub>1-6</sub>alquila opcionalmente substituída indepen-

dentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi ou C<sub>3-7</sub> cicloalquila;

arila<sup>2</sup>; ou

Het<sup>2</sup>;

- 5 R<sup>3</sup> é C<sub>1-7</sub> alquila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila, e Het; ou com um ciano, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi, C<sub>3-7</sub> cicloalquila ou carboxila;

-C(=O)-C<sub>2-6</sub>alquenila;

C<sub>3-7</sub> cicloalquila opcionalmente substituída independentemente

- 10 com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi, C<sub>3-7</sub> cicloalquila,

arila;

Het;

-NR<sup>12a</sup>R<sup>12b</sup>, OR<sup>13a</sup>,

- 15 em que cada R<sup>12a</sup> e R<sup>12b</sup> é, independentemente, hidrogênio, C<sub>3-7</sub> cicloalquila, arila, Het, ou C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi ou C<sub>3-7</sub> cicloalquila;

R<sup>13</sup> é hidrogênio, C<sub>2-6</sub> alquenila, C<sub>3-7</sub> cicloalquila, Het, ou C<sub>1-6</sub> al-

- 20 quila opcionalmente substituída com uma C<sub>3-7</sub> cicloalquila ou Het;

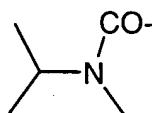
C<sub>1-6</sub>alquiloxicarbonilC<sub>1-6</sub>alquila;

Het-tioC<sub>1-6</sub>alquila; ou

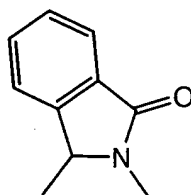
Het-oxiC<sub>1-6</sub>alquila; ou

R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup>, juntamente com o grupamento intermediário na fórmula (I) de sub-

- 25 fórmula:



formam um anel de fórmula:



- $R^{4a}$  e  $R^{4b}$  são independentemente hidrogênio; halo; ciano;  $C_{1-6}$  alquila opcionalmente substituída com halo, hidróxi, Het,  $-OR^{14a}$ , ou  $-NR^{14a}R^{14b}$ ;  $C_{1-6}$  alcóxi opcionalmente substituído com amino, hidróxi,  $C_{1-6}$  alcóxi, hidroxicarbonila, arila, ou Het; arilóxi; Het-óxi; carboxila;  $C_{1-6}$  alquilcarbonilóxi;  $C_{1-6}$  alcoxicarbonila; arilcarbonila;  $-NR^{14a}R^{14b}$ ; ou  $-C(=O)-NR^{14a}R^{14b}$ ;
- 5 em que cada  $R^{14a}$  e  $R^{14b}$  é, independentemente, hidrogênio;  $C_{3-7}$  cicloalquila; arila; Het; ou  $C_{1-6}$  alquila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo,  $C_{1-6}$  alcóxi, mono- ou di- $C_{1-6}$ alquilamino, arila, Het, ciano, polihalo- $C_{1-6}$ alcóxi, e  $C_{3-7}$  cicloalquila;
- 10  $R^5$  é hidrogênio;  $C_{3-7}$  cicloalquila; ou  $C_{1-6}$  alquila opcionalmente substituída com uma  $C_{3-7}$  cicloalquila, arila, Het,  $-C(=O)NR^{15a}R^{15b}$ ,  $-NR^{15a}R^{15b}$ ,  $-C(=O)R^{17}$ ,  $-NR^{15a}C(=O)R^{17}$ ,  $-NR^{15a}SO_pR^{18}$ ,  $-SO_pR^{18}$ ,  $-SO_pNR^{15a}R^{15b}$ ,  $-C(=O)OR^{16}$ , ou  $-NR^{15a}C(=O)OR^{16a}$  em que
- 15  $p$  é 0, 1 ou 2; cada  $R^{15a}$  e  $R^{15b}$  é, independentemente, hidrogênio;  $C_{3-7}$  cicloalquila; arila; Het; ou  $C_{1-6}$  alquila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo,  $C_{1-6}$  alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihalo- $C_{1-6}$ alcóxi ou  $C_{3-7}$  cicloalquila;
- 20  $R^{16}$  é hidrogênio;  $C_{2-6}$  alquenila;  $C_{3-7}$  cicloalquila; Het; ou  $C_{1-6}$  alquila opcionalmente substituída com uma  $C_{3-7}$  cicloalquila ou Het;  $R^{16a}$  é  $C_{2-6}$  alquenila;  $C_{3-7}$  cicloalquila; Het; ou  $C_{1-6}$  alquila opcionalmente substituída com uma  $C_{3-7}$  cicloalquila ou Het;  $R^{17}$  é hidrogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{3-7}$  cicloalquila ou arila;
- 25  $R^{18}$  é hidrogênio; polihalo- $C_{1-6}$ alquila;  $C_{3-7}$  cicloalquila; arila; Het; ou  $C_{1-6}$  alquila opcionalmente substituída com uma  $C_{3-7}$  cicloalquila, arila ou Het; arila como um grupo ou parte de um grupo é fenila, naftila, indanila, ou 1,2,3,4-tetraidronaftila, cada dos quais pode ser opcionalmente independentemente substituído com
- 30 (a) um, dois ou três substituintes selecionados de halo,  $C_{1-6}$  alquila, polihalo- $C_{1-6}$ alquila, hidróxi, trifluorometila, alquilenodióxi,  $C_{1-6}$  alcóxi, polihalo- $C_{1-6}$ alcóxi,  $C_{1-6}$ alcoxi- $C_{1-6}$ alquila, carboxila,  $C_{1-6}$  alquilcarbonila, ciano, cia-

noC<sub>1-6</sub>alquila, nitro, amino, mono- ou diC<sub>1-6</sub>alquilamino, azido, mercapto, C<sub>3-7</sub>cicloalquila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4-C<sub>1-6</sub>alquilpiperazinila, 4-C<sub>1-6</sub>alquilcarbonil-piperazinila, e morfolinila; ou

(b) fenil- ou naftil-alcóxi opcionalmente substituído com um, dois ou  
5 três substituintes definidos para (a) acima; ou

(c) fenil- ou naftil-carbonilóxi opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes definidos para (a) acima; e

Het como um grupo ou parte de um grupo é um anel heterocíclico saturado, parcialmente insaturado ou completamente insaturado de 5 ou 6 membros  
10 contendo 1 a 4 heteroátomos cada qual independentemente selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre, sendo opcionalmente condensado com um anel de benzeno, e no qual o grupo Het como um todo pode ser opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes cada qual independentemente selecionado do grupo consistindo em halo, C<sub>1-6</sub> alquila, polihaloC<sub>1-6</sub>alquila,  
15 hidróxi, arila, C<sub>1-6</sub> alcóxi, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi, C<sub>1-6</sub>alcoxiC<sub>1-6</sub>alquila, carboxila, C<sub>1-6</sub> alquilcarbonila, ciano, nitro, amino, mono- ou diC<sub>1-6</sub>alquilamino, amino-carbonila, C<sub>3-7</sub> cicloalquila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4-C<sub>1-6</sub>alquilpiperazinila, 4-C<sub>1-6</sub>alquilcarbonil-piperazinila, e morfolinila;

arila<sup>2</sup> como um grupo ou parte de um grupo é fenila, naftila, indanila, ou  
20 1,2,3,4-tetraidronaftila, cada dos quais pode ser opcionalmente substituída com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alquila, polihaloC<sub>1-6</sub>alquila, hidróxi, trifluorometila, alquilenodióxi, C<sub>1-6</sub> alcóxi, fenil- ou naftil-alcóxi opcionalmente substituído com halogênio; mono- ou di-alquilamino; C<sub>1-6</sub> alquilcarbonilóxi; nitro; polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi; fenil- ou naftil-carbonilóxi op-  
25 cionalmente substituído com halogênio, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi, C<sub>1-6</sub>alcoxiC<sub>1-6</sub>alquila, carboxila, C<sub>1-6</sub> alquilcarbonila, mono ou dialquilamino, ciano, nitro, amino, mono- ou diC<sub>1-6</sub>alquilamino, azido, mercapto, C<sub>3-7</sub> cicloalquila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4-C<sub>1-6</sub>alquilpiperazinila, 4-C<sub>1-6</sub>alquilcarbonil-piperazinila, morfolinila; ou arila<sup>2</sup> é substituído com um radical de fórmula –  
30 (X)<sub>n</sub>-arila ou -(X)<sub>n</sub>-Het em que n é 0 ou 1 e

X é -C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, -NR<sup>20</sup>-, -NR<sup>20</sup>-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, -NR<sup>20</sup>-CO-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, -CO-NR<sup>20</sup>-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, -O-, -CO-NR<sup>20</sup>-, -NR<sup>20</sup>-CO-, -NR<sup>20</sup>-

SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>20</sup>-, -O-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, -O-CO-, -CO-, -O-CO-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-,  
-S- ou -S-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-

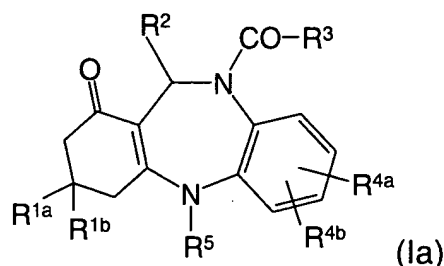
em que R<sup>20</sup> é hidrogênio, C<sub>3-7</sub> cicloalquila, arila, Het, C<sub>1-6</sub> alquila opcional-  
mente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes  
5 selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila, Het, ciano, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi, e C<sub>3-7</sub>  
cicloalquila;

Het<sup>2</sup> como um grupo ou parte de um grupo é um anel heterocíclico saturado,  
parcialmente insaturado ou completamente insaturado de 5 ou 6 membros  
contendo 1 a 4 heteroátomos cada qual independentemente selecionado de  
10 nitrogênio, oxigênio e enxofre, sendo opcionalmente condensado com um anel  
de benzeno, e no qual o grupo Het como um todo pode ser opcionalmente  
substituído com um, dois ou três substituintes cada qual independentemente  
selecionado do grupo consistindo em halo, C<sub>1-6</sub> alquila, polihaloC<sub>1-6</sub>alquila,  
hidróxi, arila, C<sub>1-6</sub> alcóxi, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi, C<sub>1-6</sub>alcoxiC<sub>1-6</sub>alquila, carboxila,  
15 C<sub>1-6</sub> alquilcarbonila, ciano, nitro, amino, mono- ou diC<sub>1-6</sub>alquilamino, cicloal-  
quila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4-C<sub>1-6</sub>alquilpiperazinila, 4-C<sub>1-6</sub>  
alquilcarbonil-piperazinila, morfolinila; ou Het<sup>2</sup> é substituído com um radical  
de fórmula -(X)<sub>n</sub>-arila ou -(X)<sub>n</sub>-Het em que n é 0 ou 1 e

X é -C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, -NR<sup>21</sup>-, -NR<sup>21</sup>-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-,  
20 -NR<sup>21</sup>-CO-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, -CO-NR<sup>21</sup>-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, -O-, -O-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, -  
O-CO-, -O-CO-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, -S-, -S-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-

em que R<sup>21</sup> é hidrogênio, C<sub>3-7</sub> cicloalquila, arila, Het, C<sub>1-6</sub> alquila opcional-  
mente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes  
selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxiarila e Het; ou com um ciano, polihaloC<sub>1-6</sub>  
25 alcóxi ou C<sub>3-7</sub> cicloalquila.

Em uma modalidade, a invenção refere-se ao uso dos compos-  
tos de fórmula (Ia) para a fabricação de um medicamento útil para inibir a  
atividade de HCV em um mamífero infectado com HCV, os referidos com-  
postos sendo benzodiazepinas aciladas da fórmula (Ia):



e os sais, formas estereoisoméricas, e misturas racêmicas destes em que  $R^{1a}$  e  $R^{1b}$  são independentemente, hidrogênio;  $C_{3-7}$  cicloalquila; arila; Het; ou  $C_{1-6}$  alquila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo,  $C_{1-6}$  alcóxi, arila e Het; ou com um

5 ciano, polihalo $C_{1-6}$ alcóxi ou  $C_{3-7}$  cicloalquila;

$R^2$  é hidrogênio;

$C_{1-6}$  alquila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo,  $C_{1-6}$  alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihalo $C_{1-6}$ alcóxi ou  $C_{3-7}$  cicloalquila;

10  $C_{3-7}$  cicloalquila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo,  $C_{1-6}$  alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihalo $C_{1-6}$ alcóxi ou  $C_{3-7}$  cicloalquila,

$C_{3-7}$ cicloalquil $C_{1-6}$ alquila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo,  $C_{1-6}$  alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihalo $C_{1-6}$ alcóxi ou  $C_{3-7}$  cicloalquila;

15

$C_{2-6}$  alquenila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo,  $C_{1-6}$  alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihalo $C_{1-6}$ alcóxi ou  $C_{3-7}$  cicloalquila;

$C_{4-7}$  cicloalquenila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo,  $C_{1-6}$  alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihalo $C_{1-6}$ alcóxi ou  $C_{3-7}$  cicloalquila;

20

$C_{4-8}$ cicloalquenil $C_{1-6}$ alquila opcionalmente substituído independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo,  $C_{1-6}$  alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihalo $C_{1-6}$ alcóxi ou  $C_{3-7}$  cicloalquila;

25 arila<sup>2</sup>; ou  
Het<sup>2</sup>;

$R^3$  é  $C_{1-7}$  alquila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo,  $C_{1-6}$  alcóxi, arila, e Het;

ou com um ciano, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi, C<sub>3-7</sub> cicloalquila ou carboxila;

C<sub>3-7</sub> cicloalquila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi, C<sub>3-7</sub> cicloalquila,

5 arila;

Het;

-NR<sup>12a</sup>R<sup>12b</sup>, OR<sup>13a</sup>;

em que cada R<sup>12a</sup> e R<sup>12b</sup> é, independentemente, hidrogênio, C<sub>3-7</sub> cicloalquila, arila, Het, ou C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi ou C<sub>3-7</sub> cicloalquila;

10 R<sup>13</sup> é hidrogênio, C<sub>2-6</sub> alquenila, C<sub>3-7</sub> cicloalquila, Het, ou C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente substituída com uma C<sub>3-7</sub> cicloalquila ou Het;

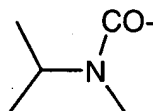
C<sub>1-6</sub>alquiloxycarbonilC<sub>1-6</sub>alquila;

15 C<sub>1-6</sub>alquiloxycarbonilC<sub>1-6</sub>alquila;

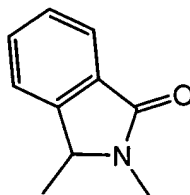
Het-tioC<sub>1-6</sub>alquila; ou

Het-oxiC<sub>1-6</sub>alquila; ou

R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup>, juntamente com o grupamento intermediário na fórmula (I) de subfórmula:



formam um anel de fórmula:



20 R<sup>4a</sup> e R<sup>4b</sup> são independentemente hidrogênio, halo, ciano, C<sub>1-6</sub> alquila, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arilcarbonila ou -NR<sup>14a</sup>R<sup>14b</sup>;

em que cada R<sup>14a</sup> e R<sup>14b</sup> é, independentemente, hidrogênio; C<sub>3-7</sub> cicloalquila; arila; Het; ou C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila, Het, ciano, polihalo-C<sub>1-6</sub>alcóxi, e C<sub>3-7</sub> cicloalquila;

25 R<sup>5</sup> é hidrogênio; C<sub>3-7</sub> cicloalquila; ou C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente

R<sup>5</sup> é hidrogênio; C<sub>3-7</sub> cicloalquila; ou C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente

substituída com uma C<sub>3-7</sub> cicloalquila, arila, Het, -C(=O)NR<sup>15a</sup>R<sup>15b</sup>, -NR<sup>15a</sup>R<sup>15b</sup>, -C(=O)R<sup>17</sup>, -NR<sup>15a</sup>C(=O)R<sup>17</sup>, -NR<sup>15a</sup>SO<sub>p</sub>R<sup>18</sup>, -SO<sub>p</sub>R<sup>18</sup>, -SO<sub>p</sub>NR<sup>15a</sup>R<sup>15b</sup>, -C(=O)OR<sup>16</sup>, ou -NR<sup>15a</sup>C(=O)OR<sup>16a</sup>

em que

- 5 p é 0, 1 ou 2;  
cada R<sup>15a</sup> e R<sup>15b</sup> é, independentemente, hidrogênio; C<sub>3-7</sub> cicloalquila; arila; Het; ou C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi ou C<sub>3-7</sub> cicloalquila;
- 10 R<sup>16</sup> é hidrogênio; C<sub>2-6</sub> alquenila; C<sub>3-7</sub> cicloalquila; Het; ou C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente substituída com uma C<sub>3-7</sub> cicloalquila ou Het;  
R<sup>16a</sup> é C<sub>2-6</sub> alquenila; C<sub>3-7</sub> cicloalquila; Het; ou C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente substituída com uma C<sub>3-7</sub> cicloalquila ou Het;  
R<sup>17</sup> é hidrogênio, C<sub>1-6</sub> alquila, C<sub>3-7</sub> cicloalquila ou arila;
- 15 R<sup>18</sup> é hidrogênio; polihaloC<sub>1-6</sub>alquila; C<sub>3-7</sub> cicloalquila; arila; Het; ou C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente substituída com uma C<sub>3-7</sub> cicloalquila, arila ou Het;  
arila como um grupo ou parte de um grupo é fenila, naftila, indanila, ou 1,2,3,4-tetraidronaftila, cada dos quais pode ser opcionalmente independentemente substituído com
- 20 (a) um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alquila, polihaloC<sub>1-6</sub>alquila, hidróxi, trifluorometila, alquilenodióxi, C<sub>1-6</sub> alcóxi, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi, C<sub>1-6</sub>alcóxiC<sub>1-6</sub>alquila, carboxila, C<sub>1-6</sub> alquilcarbonila, ciano, nitro, amino, mono- ou diC<sub>1-6</sub>alquilamino, azido, mercapto, C<sub>3-7</sub> cicloalquila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4-C<sub>1-6</sub>alquilpiperazinila, 4-C<sub>1-6</sub>alquilcarbonil-
- 25 piperazinila, e morfolinila; ou  
(b) fenil- ou naftil-alcóxi opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes definidos para (a) acima; ou  
(c) fenil- ou naftil-carbonilóxi opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes definidos para (a) acima; e
- 30 Het como um grupo ou parte de um grupo é um anel heterocíclico saturado, parcialmente insaturado ou completamente insaturado de 5 ou 6 membros contendo 1 a 4 heteroátomos cada qual independentemente selecionado de

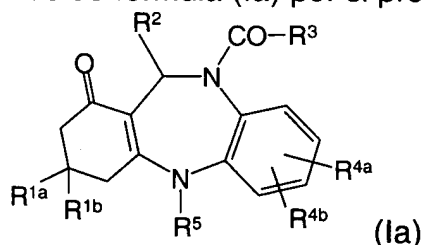
- nitrogênio, oxigênio e enxofre, sendo opcionalmente condensado com um anel de benzeno, e no qual o grupo Het como um todo pode ser opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes cada qual independentemente selecionado do grupo consistindo em halo, C<sub>1-6</sub> alquila, polihaloC<sub>1-6</sub>alquila, 5 hidróxi, arila, C<sub>1-6</sub> alcóxi, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi, C<sub>1-6</sub>alcoxiC<sub>1-6</sub>alquila, carboxila, C<sub>1-6</sub> alquilcarbonila, ciano, nitro, amino, mono- ou diC<sub>1-6</sub>alquilamino, C<sub>3-7</sub> cicloalquila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4-C<sub>1-6</sub>alquilpiperazinila, 4-C<sub>1-6</sub>alquilcarbonil-piperazinila, e morfolinila;
- arila<sup>2</sup> como um grupo ou parte de um grupo é fenila, naftila, indanila, ou 10 1,2,3,4-tetraidronaftila, cada dos quais pode ser opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alquila, polihaloC<sub>1-6</sub>alquila, hidróxi, trifluorometila, alquilenodióxi, C<sub>1-6</sub> alcóxi, fenil- ou naftil-alcóxi opcionalmente substituído com halogênio; mono- ou di-alquilamino; fenil- ou naftil-carbonilóxi opcionalmente substituído com halogênio, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi, C<sub>1-6</sub>alcóxiC<sub>1-6</sub>alquila, carboxila, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonila, mono ou di-alquilamino, ciano, nitro, amino, mono- ou diC<sub>1-6</sub>alquilamino, azido, mercapto, C<sub>3-7</sub> cicloalquila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 15 4-C<sub>1-6</sub>alquilpiperazinila, 4-C<sub>1-6</sub>alquilcarbonil-piperazinila, morfolinila; ou arila<sup>2</sup> é substituída com um radical de fórmula -(X)<sub>n</sub>-arila ou -(X)<sub>n</sub>-Het em que n é 0 ou 1 e
- 20 X é -C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, -NR<sup>20</sup>-, -NR<sup>20</sup>-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, -NR<sup>20</sup>-CO-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, -CO-NR<sup>20</sup>-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, -O-, -O-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, -O-CO-, -O-CO-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, -S- ou -S-C<sub>1-6</sub>alcanodiil- em que R<sup>20</sup> é hidrogênio, C<sub>3-7</sub> cicloalquila, arila, Het, C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila, Het, ciano, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi, e C<sub>3-7</sub> cicloalquila;
- 25 Het<sup>2</sup> como um grupo ou parte de um grupo é um anel heterocíclico saturado, parcialmente insaturado ou completamente insaturado de 5 ou 6 membros contendo 1 a 4 heteroátomos cada qual independentemente selecionado de 30 nitrogênio, oxigênio e enxofre, sendo opcionalmente condensado com um anel de benzeno, e no qual o grupo Het como um todo pode ser opcionalmente

substituído com um, dois ou três substituintes cada qual independentemente selecionado do grupo consistindo em halo, C<sub>1-6</sub> alquila, polihaloC<sub>1-6</sub>alquila, hidróxi, arila, C<sub>1-6</sub> alcóxi, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi, C<sub>1-6</sub>alcóxiC<sub>1-6</sub>alquila, carboxila, C<sub>1-6</sub> alquilcarbonila, ciano, nitro, amino, mono- ou diC<sub>1-6</sub>alquilamino, cicloal-  
 5 quila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4-C<sub>1-6</sub>alquilpiperazinila, 4-C<sub>1-6</sub>alquilcarbonil-piperazinila, morfolinila; ou Het<sup>2</sup> é substituído com um radical de fórmula -(X)<sub>n</sub>-arila ou -(X)<sub>n</sub>-Het em que n é 0 ou 1 e

X é -C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, C<sub>1-6</sub>alcenodiil-, -NR<sup>21</sup>-, -NR<sup>21</sup>-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, -NR<sup>21</sup>-CO-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, -CO-NR<sup>21</sup>-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, -O-, -O-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, -  
 10 O-CO-, -O-CO-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, -S-, -S-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-

em que R<sup>21</sup> é hidrogênio, C<sub>3-7</sub> cicloalquila, arila, Het, C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxiarila e Het; ou com um ciano, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi ou C<sub>3-7</sub> cicloalquila.

15 Em uma outra modalidade, a presente invenção refere-se aos seguintes novos compostos de fórmula (Ia) por si próprios,



e os sais, formas estereoisoméricas, e misturas racêmicas destes em que R<sup>1a</sup> e R<sup>1b</sup> são independentemente, hidrogênio, arila, Het, ou C<sub>1-6</sub> alquila;  
 R<sup>2</sup> é C<sub>2-6</sub> alquenila opcionalmente substituída independentemente  
 20 com um ou dois substituintes selecionados de halo, e arila;

arila<sup>2</sup>; ou

Het<sup>2</sup>;

R<sup>3</sup> é C<sub>1-7</sub> alquila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, arila, e ciano;

25 C<sub>2-6</sub> alquenila;

arila;

Het;

-NR<sup>12a</sup>R<sup>12b</sup>,

em que cada  $R^{12a}$  e  $R^{12b}$  é, independentemente, hidrogênio, arila, ou  $C_{1-6}$  alquila opcionalmente substituída independentemente com um ou dois substituintes selecionados de arila e Het;

- 5  $R^{4a}$  e  $R^{4b}$  são independentemente hidrogênio; halo; ciano;  $C_{1-6}$  alquila opcionalmente substituída com halo, hidróxi, Het,  $-OR^{14a}$ , ou  $-NR^{14a}R^{14b}$ ;  $C_{1-6}$  alcóxi opcionalmente substituído com amino, hidróxi,  $C_{1-6}$  alcóxi, hidroxicarbonila, arila, ou Het; arilóxi; Het-óxi; carboxila;  $C_{1-6}$  alquilcarbonilóxi;  $C_{1-6}$  alcóxi-carbonila;  $-NR^{14a}R^{14b}$ ; ou  $-C(=O)-NR^{14a}R^{14b}$ ;

- 10 em que cada  $R^{14a}$  e  $R^{14b}$  é, independentemente, hidrogênio; ou  $C_{1-6}$  alquila opcionalmente substituída independentemente com um ou dois substituintes selecionados de mono- ou di- $C_{1-6}$ alquilamino, e Het;

$R^5$  é hidrogênio; ou  $C_{1-6}$  alquila opcionalmente substituída com arila; arila como um grupo ou parte de um grupo é fenila ou naftila, cada dos quais pode ser opcionalmente independentemente substituído com

- 15 (a) um, dois ou três substituintes selecionados de halo,  $C_{1-6}$  alquila, trifluorometila,  $C_{1-6}$  alcóxi, carboxila,  $C_{1-6}$  alquilcarbonila, ciano, ciano- $C_{1-6}$ alquila, nitro, mono- ou di- $C_{1-6}$ alquilamino; ou

(b) fenil-alcóxi opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes definidos para (a) acima;

- 20 Het como um grupo ou parte de um grupo é um anel heterocíclico saturado, parcialmente insaturado ou completamente insaturado de 5 ou 6 membros contendo 1 a 4 heteroátomos cada qual independentemente selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre, sendo opcionalmente condensado com um ou dois anéis de benzeno, e no qual o grupo Het como um todo pode ser opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes cada qual independentemente selecionado do grupo consistindo em  $C_{1-6}$  alquila, e aminocarbonila;

- 25 arila<sup>2</sup> como um grupo ou parte de um grupo é fenila ou naftila, cada dos quais pode ser opcionalmente independentemente substituído com um, dois ou três substituintes selecionados de

30 (c) (c) halo,  $C_{1-6}$  alquila, hidróxi, trifluorometila,  $C_{1-6}$  alcóxi,  $C_{1-6}$  alquilcarbonilóxi, polihalo- $C_{1-6}$ alcóxi, nitro, mono- ou di- $C_{1-6}$ alquilamino; ou

(d) (d) um radical de fórmula  $-(X)_n$ -arila ou  $-(X)_n$ -Het em que n é 1 e

X é -O-, -CO-NH-, -NH-CO-, -NH-SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-NH-, -O-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, -O-CO-, -CO-;

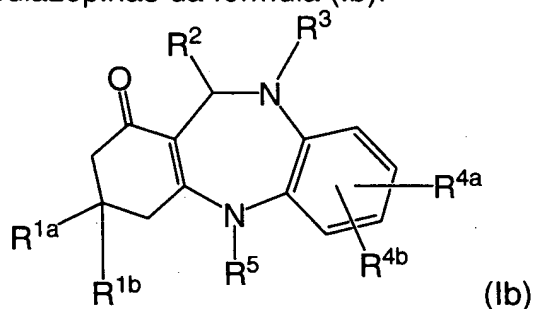
- 5 Het<sup>2</sup> como um grupo ou parte de um grupo é um anel heterocíclico saturado, parcialmente insaturado ou completamente insaturado de 5 ou 6 membros contendo 1 a 4 heteroátomos cada qual independentemente selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre, sendo opcionalmente condensado com um ou dois anéis de benzeno, e no qual o grupo Het como um todo pode ser opcio-
- 10 nalmente substituído com um, dois ou três substituintes cada qual independentemente selecionado do grupo consistindo em halo, C<sub>1-6</sub> alquila, arila, e nitro.

Em uma outra modalidade, a presente invenção refere-se aos seguintes novos compostos de fórmula (Ia) por si próprios, isto é Compostos

15 N<sup>os</sup>. 101, 128, 129, 131, 132, 134, 210, 223 e 224, referidos nas Tabelas abaixo, e os sais, formas estereoisoméricas, e misturas racêmicas destes.

Em uma modalidade, a invenção refere-se ao uso dos compostos de fórmula (Ib) para a fabricação de um medicamento útil para inibir a atividade de HCV em um mamífero infectado com HCV, os referidos com-

20 postos sendo benzodiazepinas da fórmula (Ib):



e os sais, formas estereoisoméricas, e misturas racêmicas destes em que R<sup>1a</sup> e R<sup>1b</sup> são independentemente, hidrogênio; C<sub>3-7</sub> cicloalquila; arila; Het; ou C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila e Het; ou com um

25 ciano, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi ou C<sub>3-7</sub> cicloalquila;

R<sup>2</sup> é hidrogênio;

C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente substituída independentemente com

um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi ou C<sub>3-7</sub> cicloalquila;

- C<sub>3-7</sub> cicloalquila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi ou C<sub>3-7</sub> cicloalquila,

C<sub>3-7</sub>cicloalquilC<sub>1-6</sub>alquila opcionalmente substituído independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi ou C<sub>3-7</sub> cicloalquila;

- C<sub>2-6</sub> alquenila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi ou C<sub>3-7</sub> cicloalquila;

C<sub>4-7</sub> cicloalquenila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi ou C<sub>3-7</sub> cicloalquila;

- C<sub>4-8</sub>cicloalquenilC<sub>1-6</sub>alquila opcionalmente substituído independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi ou C<sub>3-7</sub> cicloalquila;

arila<sup>2</sup>; ou

Het<sup>2</sup>;

- R<sup>3</sup> é hidrogênio; ou C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente substituída com carboxila, C<sub>1-6</sub> alquilcarbonila, C<sub>1-6</sub> alcóxicarbonila, ou Het-C<sub>1-6</sub>alquilaminocarbonila;

R<sup>4a</sup> e R<sup>4b</sup> são independentemente hidrogênio; halo; ciano; C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente substituída com halo, hidróxi ou -NR<sup>14a</sup>R<sup>14b</sup>; C<sub>1-6</sub> alcóxi; carboxila;

- C<sub>1-6</sub> alcóxicarbonila; arilcarbonila; ou -NR<sup>14a</sup>R<sup>14b</sup>;

em que cada R<sup>14a</sup> e R<sup>14b</sup> é, independentemente, hidrogênio; C<sub>3-7</sub> cicloalquila; arila; Het; ou C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila, Het, ciano, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi, e C<sub>3-7</sub> cicloalquila;

- R<sup>5</sup> é hidrogênio; C<sub>3-7</sub> cicloalquila; ou C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente substituída com uma C<sub>3-7</sub> cicloalquila, arila, Het, -C(=O)NR<sup>15a</sup>R<sup>15b</sup>, -NR<sup>15a</sup>R<sup>15b</sup>, -C(=O)R<sup>17</sup>, -NR<sup>15a</sup>C(=O)R<sup>17</sup>, -NR<sup>15a</sup>SO<sub>p</sub>R<sup>18</sup>, -SO<sub>p</sub>R<sup>18</sup>, -

$\text{SO}_p\text{NR}^{15a}\text{R}^{15b}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{16}$ , ou  $-\text{NR}^{15a}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{16a}$

em que

$p$  é 0, 1 ou 2;

cada  $\text{R}^{15a}$  e  $\text{R}^{15b}$  é, independentemente, hidrogênio;  $\text{C}_{3-7}$  cicloalquila; arila;

- 5 Het; ou  $\text{C}_{1-6}$  alquila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo,  $\text{C}_{1-6}$  alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihalo $\text{C}_{1-6}$ alcóxi ou  $\text{C}_{3-7}$  cicloalquila;

$\text{R}^{16}$  é hidrogênio;  $\text{C}_{2-6}$  alquenila;  $\text{C}_{3-7}$  cicloalquila; Het; ou  $\text{C}_{1-6}$  alquila opcionalmente substituída com uma  $\text{C}_{3-7}$  cicloalquila ou Het;

- 10  $\text{R}^{16a}$  é  $\text{C}_{2-6}$  alquenila;  $\text{C}_{3-7}$  cicloalquila; Het; ou  $\text{C}_{1-6}$  alquila opcionalmente substituída com uma  $\text{C}_{3-7}$  cicloalquila ou Het;

$\text{R}^{17}$  é hidrogênio,  $\text{C}_{1-6}$  alquila,  $\text{C}_{3-7}$  cicloalquila ou arila;

$\text{R}^{18}$  é hidrogênio; polihalo $\text{C}_{1-6}$ alquila;  $\text{C}_{3-7}$  cicloalquila; arila; Het; ou  $\text{C}_{1-6}$  alquila opcionalmente substituída com uma  $\text{C}_{3-7}$  cicloalquila, arila ou Het;

- 15 arila como um grupo ou parte de um grupo é fenila, naftila, indanila, ou 1,2,3,4-tetraidronaftila, cada dos quais pode ser opcionalmente independentemente substituído com

(a) um, dois ou três substituintes selecionados de halo,  $\text{C}_{1-6}$  alquila, polihalo $\text{C}_{1-6}$ alquila, hidróxi, trifluorometila, alquilenodióxi,  $\text{C}_{1-6}$  alcóxi,  $\text{C}_{1-6}$  alquiltio, polihalo- $\text{C}_{1-6}$ alcóxi,  $\text{C}_{1-6}$ alcóxi $\text{C}_{1-6}$ alquila, carboxila,  $\text{C}_{1-6}$  alquilcarbonila, ciano, nitro, amino, mono- ou di $\text{C}_{1-6}$ alquilamino, azido, mercapto,  $\text{C}_{3-7}$  cicloalquila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4- $\text{C}_{1-6}$ alquilpiperazinila, 4- $\text{C}_{1-6}$ alquilcarbonil-piperazinila, e morfolinila; ou

- 20 (b) fenil- ou naftil-alcóxi opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes definidos para (a) acima; ou

(c) fenil- ou naftil-carbonilóxi opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes definidos para (a) acima; e

Het como um grupo ou parte de um grupo é um anel heterocíclico saturado, parcialmente insaturado ou completamente insaturado de 5 ou 6 membros

- 30 contendo 1 a 4 heteroátomos cada qual independentemente selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre, sendo opcionalmente condensado com um ou dois anéis de benzeno, e no qual o grupo Het como um todo pode ser opcio-

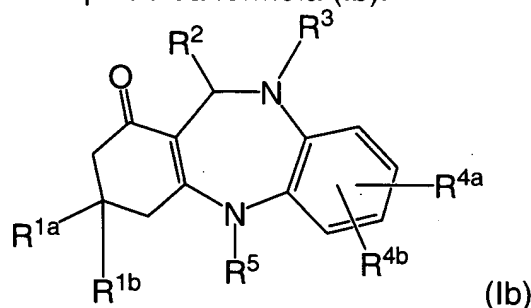
- nalmente substituído com um, dois ou três substituintes cada qual independentemente selecionado do grupo consistindo em halo, C<sub>1-6</sub> alquila, polihaloC<sub>1-6</sub>alquila, hidróxi, arila, C<sub>1-6</sub> alcóxi, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi, C<sub>1-6</sub>alcóxiC<sub>1-6</sub>alquila, carboxila, C<sub>1-6</sub> alquilcarbonila, ciano, nitro, amino, mono- ou diC<sub>1-6</sub>alquilamino, C<sub>3-7</sub> cicloalquila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4-C<sub>1-6</sub>alquilpiperazinila, 4-C<sub>1-6</sub>alquilcarbonil-piperazinila, e morfolinila;
- arila<sup>2</sup> como um grupo ou parte de um grupo é fenila, naftila, indanila, ou 1,2,3,4-tetraidronaftila, cada dos quais pode ser opcionalmente independentemente substituído com um, dois ou três substituintes selecionados de
- (e) (e) halo, C<sub>1-6</sub> alquila, polihaloC<sub>1-6</sub>alquila, hidróxi, trifluorometila, alquilenodióxi, C<sub>1-6</sub> alcóxi, C<sub>1-6</sub> alquiltio, polihalo-C<sub>1-6</sub>alcóxi, C<sub>1-6</sub>alcóxiC<sub>1-6</sub>alquila, carboxila, C<sub>1-6</sub> alquilcarbonila, ciano, nitro, amino, mono- ou diC<sub>1-6</sub>alquilamino, azido, mercapto, C<sub>3-7</sub> cicloalquila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4-C<sub>1-6</sub>alquilpiperazinila, 4-C<sub>1-6</sub>alquilcarbonil-piperazinila e morfolinila;
- ou
- (f) (f) um radical de fórmula  $-(X)_n$ -arila ou  $-(X)_n$ -Het em que n é 0 ou 1 e
- X é -C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, C<sub>1-6</sub>alcenodiil-, -NR<sup>20</sup>-, -NR<sup>20</sup>-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, -NR<sup>20</sup>-CO-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, -CO-NR<sup>20</sup>-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, -O-, -CO-NR<sup>20</sup>-, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>20</sup>-, -O-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, -O-CO-, -CO-, -O-CO-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, -S- ou -S-C<sub>1-6</sub>alcanodiil- em que R<sup>20</sup> é hidrogênio, C<sub>3-7</sub> cicloalquila, arila, Het, C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila, Het, ciano, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi, e C<sub>3-7</sub> cicloalquila;
- Het<sup>2</sup> como um grupo ou parte de um grupo é um anel heterocíclico saturado, parcialmente insaturado ou completamente insaturado de 5 ou 6 membros contendo 1 a 4 heteroátomos cada qual independentemente selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre, sendo opcionalmente condensado com um ou dois anéis de benzeno, e no qual o grupo Het como um todo pode ser opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes cada qual independentemente selecionado do grupo consistindo em halo, C<sub>1-6</sub> alquila, polihaloC<sub>1-6</sub>alquila, hidróxi, oxo, arila, C<sub>1-6</sub> alcóxi, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi, C<sub>1-6</sub>alcóxiC<sub>1-</sub>

6alquila, carboxila, C<sub>1-6</sub> alquilcarbonila, ciano, nitro, amino, mono- ou diC<sub>1-6</sub> alquilamino, cicloalquila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4-C<sub>1-6</sub> alquilpiperazinila, 4-C<sub>1-6</sub> alquilcarbonil-piperazinila, morfolinila; ou Het<sup>2</sup> é substituído com um radical de fórmula -(X)<sub>n</sub>-arila ou -(X)<sub>n</sub>-Het em que n é 0 ou 1 e

X é -C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, -NR<sup>21</sup>-, -NR<sup>21</sup>-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, -NR<sup>21</sup>-CO-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, -CO-NR<sup>21</sup>-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, -O-, -O-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, -O-CO-, -O-CO-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, -S-, ou -S-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-

em que R<sup>21</sup> é hidrogênio, C<sub>3-7</sub> cicloalquila, arila, Het, C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxiarila e Het; ou com um ciano, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi ou C<sub>3-7</sub> cicloalquila.

Em uma modalidade, a invenção refere-se ao uso dos compostos de fórmula (Ib) para a fabricação de um medicamento útil para inibir a atividade de HCV em um mamífero infectado com HCV, os referidos compostos sendo benzodiazepinas da fórmula (Ib):



e os sais, formas estereoisoméricas, e misturas racêmicas destes em que R<sup>1a</sup> e R<sup>1b</sup> são independentemente, hidrogênio; C<sub>3-7</sub> cicloalquila; arila; Het; ou C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi ou C<sub>3-7</sub> cicloalquila;

R<sup>2</sup> é hidrogênio;

C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi ou C<sub>3-7</sub> cicloalquila;

C<sub>3-7</sub> cicloalquila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila e

Het; ou com um ciano, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi ou C<sub>3-7</sub> cicloalquila,

C<sub>3-7</sub>cicloalquilC<sub>1-6</sub>alquila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi ou C<sub>3-7</sub> cicloalquila;

- 5 C<sub>2-6</sub> alquenila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi ou C<sub>3-7</sub> cicloalquila;

C<sub>4-7</sub> cicloalquenila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi ou C<sub>3-7</sub> cicloalquila;

- 10 C<sub>4-8</sub>cicloalquenilC<sub>1-6</sub>alquila opcionalmente substituído independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi ou C<sub>3-7</sub> cicloalquila;

arila<sup>2</sup>; ou

- 15 Het<sup>2</sup>;

R<sup>3</sup> é hidrogênio ou C<sub>1-6</sub> alquila;

R<sup>4a</sup> e R<sup>4b</sup> são independentemente hidrogênio, halo, ciano, C<sub>1-6</sub> alquila, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arilcarbonila ou -NR<sup>14a</sup>R<sup>14b</sup>;

em que cada R<sup>14a</sup> e R<sup>14b</sup> é, independentemente, hidrogênio; C<sub>3-7</sub> cicloalquila;

- 20 arila; Het; ou C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila, Het, ciano, polihalo-C<sub>1-6</sub>alcóxi, e C<sub>3-7</sub> cicloalquila;

R<sup>5</sup> é hidrogênio; C<sub>3-7</sub> cicloalquila; ou C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente substituída com uma C<sub>3-7</sub> cicloalquila, arila, Het, -C(=O)NR<sup>15a</sup>R<sup>15b</sup>, -

- 25 NR<sup>15a</sup>R<sup>15b</sup>, -C(=O)R<sup>17</sup>, -NR<sup>15a</sup>C(=O)R<sup>17</sup>, -NR<sup>15a</sup>SO<sub>p</sub>R<sup>18</sup>, -SO<sub>p</sub>R<sup>18</sup>, -SO<sub>p</sub>NR<sup>15a</sup>R<sup>15b</sup>, -C(=O)OR<sup>16</sup>, ou -NR<sup>15a</sup>C(=O)OR<sup>16a</sup>

em que

p é 0, 1 ou 2;

cada R<sup>15a</sup> e R<sup>15b</sup> é, independentemente, hidrogênio; C<sub>3-7</sub> cicloalquila; arila;

- 30 Het; ou C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi ou C<sub>3-7</sub> cicloalquila;

- $R^{16}$  é hidrogênio;  $C_{2-6}$  alquenila;  $C_{3-7}$  cicloalquila; Het; ou  $C_{1-6}$  alquila opcionalmente substituída com uma  $C_{3-7}$  cicloalquila ou Het;
- $R^{16a}$  é  $C_{2-6}$  alquenila;  $C_{3-7}$  cicloalquila; Het; ou  $C_{1-6}$  alquila opcionalmente substituída com uma  $C_{3-7}$  cicloalquila ou Het;
- 5  $R^{17}$  é hidrogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{3-7}$  cicloalquila ou arila;
- $R^{18}$  é hidrogênio; polihalo $C_{1-6}$ alquila;  $C_{3-7}$  cicloalquila; arila; Het; ou  $C_{1-6}$  alquila opcionalmente substituída com uma  $C_{3-7}$  cicloalquila, arila ou Het;
- arila como um grupo ou parte de um grupo é fenila, naftila, indanila, ou 1,2,3,4-tetraidronaftila, cada dos quais pode ser opcionalmente independentemente substituído com
- 10 (a) um, dois ou três substituintes selecionados de halo,  $C_{1-6}$  alquila, polihalo $C_{1-6}$ alquila, hidróxi, trifluorometila, alquilenodióxi,  $C_{1-6}$  alcóxi,  $C_{1-6}$  alquiltio, polihalo- $C_{1-6}$ alcóxi,  $C_{1-6}$ alcóxi $C_{1-6}$ alquila, carboxila,  $C_{1-6}$  alquilcarbonila, ciano, nitro, amino, mono- ou di $C_{1-6}$ alquilamino, azido, mercapto,  $C_{3-7}$  ciclo-
- 15 alquila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4- $C_{1-6}$ alquilpiperazinila, 4- $C_{1-6}$ alquilcarbonil-piperazinila, e morfolinila; ou
- (b) fenil- ou naftil-alcóxi opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes definidos para (a) acima; ou
- (c) fenil- ou naftil-carbonilóxi opcionalmente substituído com um,
- 20 dois ou três substituintes definidos para (a) acima; e
- Het como um grupo ou parte de um grupo é um anel heterocíclico saturado, parcialmente insaturado ou completamente insaturado de 5 ou 6 membros contendo 1 a 4 heteroátomos cada qual independentemente selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre, sendo opcionalmente condensado com um ou
- 25 dois anéis de benzeno, e no qual o grupo Het como um todo pode ser opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes cada qual independentemente selecionado do grupo consistindo em halo,  $C_{1-6}$  alquila, polihalo $C_{1-6}$ alquila, hidróxi, arila,  $C_{1-6}$  alcóxi, polihalo $C_{1-6}$ alcóxi,  $C_{1-6}$ alcóxi $C_{1-6}$ alquila, carboxila,  $C_{1-6}$  alquilcarbonila, ciano, nitro, amino, mono- ou di $C_{1-6}$ alquilamino,  $C_{3-7}$  cicloalquila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4- $C_{1-6}$ alquilpiperazinila, 4- $C_{1-6}$ alquilcarbonil-piperazinila, e morfolinila;
- 30 arila<sup>2</sup> como um grupo ou parte de um grupo é fenila, naftila, indanila, ou

1,2,3,4-tetraidronaftila, cada dos quais pode ser opcionalmente independentemente substituído com

(g) (g) um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alquila, polihaloC<sub>1-6</sub>alquila, hidróxi, trifluorometila, alquilenodióxi, C<sub>1-6</sub> alcóxi, C<sub>1-6</sub> alquiltio, polihalo-C<sub>1-6</sub>alcóxi, C<sub>1-6</sub>alcóxiC<sub>1-6</sub>alquila, carboxila, C<sub>1-6</sub> alquilcarbonila, ciano, nitro, amino, mono- ou diC<sub>1-6</sub>alquilamino, azido, mercapto, C<sub>3-7</sub> cicloalquila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4-C<sub>1-6</sub>alquilpiperazinila, 4-C<sub>1-6</sub>alquilcarbonil-piperazinila e morfolinila; ou

(h) (h) um radical de fórmula -(X)<sub>n</sub>-arila ou -(X)<sub>n</sub>-Het em que n é 0 ou 1 e

X é -C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, C<sub>1-6</sub>alcenodiil-, -NR<sup>20</sup>-, -NR<sup>20</sup>-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, -NR<sup>20</sup>-CO-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, -CO-NR<sup>20</sup>-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, -O-, -O-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, -O-CO-, -O-CO-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, -S- ou -S-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-

em que R<sup>20</sup> é hidrogênio, C<sub>3-7</sub> cicloalquila, arila, Het, C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila, Het, ciano, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi, e C<sub>3-7</sub> cicloalquila;

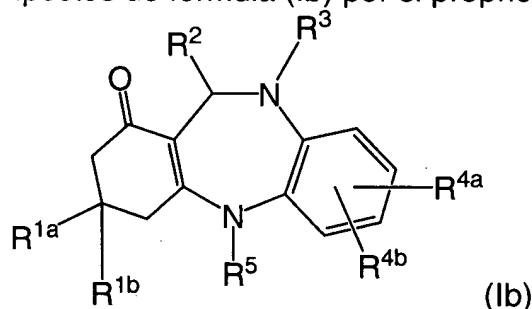
Het<sup>2</sup> como um grupo ou parte de um grupo é um anel heterocíclico saturado, parcialmente insaturado ou completamente insaturado de 5 ou 6 membros contendo 1 a 4 heteroátomos cada qual independentemente selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre, sendo opcionalmente condensado com um ou dois anéis de benzeno, e no qual o grupo Het como um todo pode ser opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes cada qual independentemente selecionado do grupo consistindo em halo, C<sub>1-6</sub> alquila, polihaloC<sub>1-6</sub>alquila, hidróxi, oxo, arila, C<sub>1-6</sub> alcóxi, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi, C<sub>1-6</sub>alcóxiC<sub>1-6</sub>alquila, carboxila, C<sub>1-6</sub> alquilcarbonila, ciano, nitro, amino, mono- ou diC<sub>1-6</sub>alquilamino, cicloalquila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4-C<sub>1-6</sub>alquilpiperazinila, 4-C<sub>1-6</sub>alquilcarbonil-piperazinila, morfolinila; ou Het<sup>2</sup> é substituído com um radical de fórmula -(X)<sub>n</sub>-arila ou -(X)<sub>n</sub>-Het em que n é 0 ou 1 e

X é -C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, C<sub>1-6</sub>alcenodiil-, -NR<sup>21</sup>-, -NR<sup>21</sup>-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, -NR<sup>21</sup>-CO-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, -CO-NR<sup>21</sup>-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, -O-, -O-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, -

O-CO-, -O-CO-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-, -S-, ou -S-C<sub>1-6</sub>alcanodiil-

em que R<sup>21</sup> é hidrogênio, C<sub>3-7</sub> cicloalquila, arila, Het, C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcoxiarila e Het; ou com um ciano, polihaloC<sub>1-6</sub>alcóxi ou C<sub>3-7</sub> cicloalquila.

Em uma outra modalidade, a presente invenção refere-se aos seguintes novos compostos de fórmula (Ib) por si próprios,



e os sais, formas estereoisoméricas, e misturas racêmicas destes em que R<sup>1a</sup> e R<sup>1b</sup> são independentemente, hidrogênio, arila, ou C<sub>1-6</sub> alquila;

R<sup>2</sup> é C<sub>2-6</sub> alquenila opcionalmente substituída independentemente com um ou dois substituintes selecionados de halo, e arila;

arila<sup>2</sup>; ou

Het<sup>2</sup>;

R<sup>3</sup> é hidrogênio;

C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente substituída com carboxila, C<sub>1-6</sub> alquil-carbonila, C<sub>1-6</sub> alcóxicarbonila, Het-C<sub>1-6</sub>alquilaminocarbonila;

R<sup>4a</sup> e R<sup>4b</sup> são independentemente hidrogênio; halo; ciano; C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente substituída com halo, hidróxi, ou -NR<sup>14a</sup>R<sup>14b</sup>; C<sub>1-6</sub> alcóxi opcionalmente substituído com C<sub>1-6</sub> alcóxi; carboxila; ou -NR<sup>14a</sup>R<sup>14b</sup>;

em que cada R<sup>14a</sup> e R<sup>14b</sup> é, independentemente, hidrogênio; ou C<sub>1-6</sub> alquila;

R<sup>5</sup> é hidrogênio;

arila como um grupo ou parte de um grupo é fenila ou naftila, cada dos quais pode ser opcionalmente independentemente substituído com

(a) um, dois ou três substituintes selecionados de halo, e C<sub>1-6</sub> alcóxi;

ou

(b) fenil-alcóxi opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes definidos para (a) acima;

Het como um grupo ou parte de um grupo é um anel heterocíclico saturado, parcialmente insaturado ou completamente insaturado de 5 ou 6 membros contendo 1 a 4 heteroátomos cada qual independentemente selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre, sendo opcionalmente condensado com um ou  
5 dois anéis de benzeno;

arila<sup>2</sup> como um grupo ou parte de um grupo é fenila ou naftila, cada dos quais pode ser opcionalmente independentemente substituído com um, dois ou três substituintes selecionados de

a) a) halo, hidróxi, polihalo-C<sub>1-6</sub>alcóxi, carboxila, nitro; ou

10 b) b) um radical de fórmula -(X)<sub>n</sub>-arila em que n é 1 e

X é -O-, -CO-NH-, -SO<sub>2</sub>-NH-, -O-C<sub>1-6</sub>alcanodil-, -O-CO-, -CO-;

Het<sup>2</sup> como um grupo ou parte de um grupo é um anel heterocíclico saturado, parcialmente insaturado ou completamente insaturado de 5 ou 6 membros contendo 1 a 4 heteroátomos cada qual independentemente selecionado de  
15 nitrogênio, oxigênio e enxofre, sendo opcionalmente condensado com um ou dois anéis de benzeno, e no qual o grupo Het como um todo pode ser opcionalmente substituído com um, dois ou três halos.

Em uma outra modalidade, a presente invenção refere-se aos seguintes novos compostos de fórmula (Ib) por si próprios, isto é Compostos  
20 N<sup>os</sup>. 94, 95, 96, 97, 98, 124, 154, 156, 157, 158 e 159, referidos nas Tabelas abaixo,

e os sais, formas estereoisoméricas, e misturas racêmicas destes.

O termo "C<sub>1-6</sub> alquila" como um grupo ou parte de um grupo define radicais de hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada tendo  
25 de 1 a 6 átomos de carbono, tais como, por exemplo metila, etila, propila, butila, 2-metil-propila, pentila, 2-metilbutila, hexila, 3-metilpentila e assim por diante.

O termo "C<sub>1-7</sub> alquila" como um grupo ou parte de um grupo define radicais de hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada tendo  
30 de 1 a 7 átomos de carbono, tais como, por exemplo metila, etila, propila, butila, 2-metil-propila, pentila, 2-metilbutila, hexila, 3-metilpentila, heptila e assim por diante.

O termo " $C_{1-6}$  alcóxi" significa  $C_{1-6}$  alquilóxi em que  $C_{1-6}$  alquila é como definido acima.

O termo " $C_{3-7}$  cicloalquila" como um grupo ou parte de um grupo define radicais de hidrocarboneto saturado cíclico tendo de 3 a 7 átomos de carbono, tais como, por exemplo ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila e cicloeptila.

O termo " $C_{2-6}$  alquenila" como um grupo ou parte de um grupo define radicais de hidrocarboneto de cadeia linear e ramificada tendo pelo menos uma ligação dupla, e de 2 a 6 átomos de carbono, tais como, por exemplo, etenila, prop-1-enila, but-1-enila, but-2-enila, pent-1-enila, pent-2-enila, hex-1-enila, hex-2-enila, hex-3-enila, 1-metil-pent-2-enila e assim por diante. Preferidas são  $C_{2-6}$  alquenilas tendo uma ligação dupla.

O termo " $C_{4-8}$  cicloalquenila" como um grupo ou parte de um grupo define radicais de hidrocarboneto cíclico tendo pelo menos uma ligação dupla, e de 4 a 8 átomos de carbono, tais como, por exemplo ciclobutenila, ciclopentenila, cicloexenila ou cicloeptenila e assim por diante, e incluindo substituição de alquila no anel, tais como por exemplo 2,2-dimetil-3-metil-ciclopent-3-enila. Preferidas são  $C_{4-8}$  cicloalquenilas tendo uma ligação dupla.

O termo " $C_{1-6}$  alcanodiila" como um grupo ou parte de um grupo define radicais de hidrocarboneto de cadeia linear e ramificada bivalente tendo de 1 a 6 átomos de carbono tais como, por exemplo, metanodiila, 1,2-etanodiila, ou 1,1-etanodiila, 1,3-propanodiila, 1,3-butanodiila, 1, 4-butanodiila, 1,3 -pentanodiila, 1,5-pentanodiila, 1,4-hexanodiila, 1,6-hexanodiila, e assim por diante.

O termo "halo" é genérico a fluoro, cloro, bromo ou iodo.

Como usado nos anteriores e a seguir "polihalo $C_{1-6}$ alquila" como um grupo ou parte de um grupo é definido como  $C_{1-6}$  alquila mono- ou polihalossustituída, por exemplo, 1,1,1-trifluoroetila, 1,1-difluoro-etila, os grupos polihalometila mencionados a seguir, e assim por diante. Um subgrupo preferido de polihalo $C_{1-6}$  alquila é polihalometila, em que o último como um grupo ou parte de um grupo é definido como metila mono- ou polihalo-

substituída, em particular metila com um ou mais átomos de fluoro, por exemplo, difluorometila ou trifluorometila. No caso mais do que um átomo de halogênio é ligado a um grupo alquila dentro da definição de polihalometila ou polihaloC<sub>1-4</sub>alquila, eles podem ser os mesmos ou diferentes.

5 Deve também ser observado que as posições de radical em qualquer porção molecular usada nas definições, a menos que indicado de outra maneira, podem ser em qualquer lugar em tal porção contanto que seja quimicamente estável. Por exemplo piridila inclui 2-piridila, 3-piridila e 4-piridila; pentila inclui 1-pentila, 2-pentila e 3-pentila.

10 Quando qualquer variável (*por exemplo* halogênio ou C<sub>1-4</sub> alquila) ocorre mais do que uma vez em qualquer constituinte, cada definição é independente.

As formas de *N*-óxido dos presentes compostos pretendem compreender qualquer um dos compostos da presente invenção em que um  
15 ou diversos átomos de nitrogênio são oxidados no *N*-óxido assim chamado.

Para uso terapêutico, os sais dos compostos da presente invenção são aqueles em que o contra-íon é farmacologicamente ou fisiologicamente aceitável. Entretanto, sais tendo um contra-íon farmacologicamente inaceitável podem também encontrar uso, por exemplo, na preparação ou  
20 purificação de um composto farmacologicamente aceitável de fórmula (I). Todos os sais, quer farmacologicamente aceitáveis ou não, são incluídos no âmbito da presente invenção.

As formas de sal de adição farmacologicamente aceitáveis ou fisiologicamente toleráveis, que os compostos da presente invenção são ca-  
25 pazes de formar, podem convenientemente ser preparadas empregando-se os ácidos apropriados, tais como, por exemplo, ácidos inorgânicos tais como ácidos hidroálicos, por exemplo ácido hidrocloreico ou hidrobromico, ácidos sulfúrico, hemissulfúrico, nítrico, fosfórico e assim por diante; ou ácidos orgânicos tais como, por exemplo, ácidos acético, aspártico, dodecil-sulfúrico,  
30 heptanóico, hexanóico, benzoico, nicotínico, propanóico, hidroxiaacético, láctico, pirúvico, oxálico, malônico, succínico, maléico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metano-sulfônico, etanossulfônico, benzenossulfônico,

*p*-toluenosulfônico, ciclâmico, salicílico, *p*-amino-salicílico, pamóico e assim por diante.

Inversamente as referidas formas de sal de adição de ácido podem ser convertidas por tratamento com uma base apropriada na forma de base livre.

Os compostos de fórmula (I) contendo um próton ácido podem também ser convertidos em sua forma de sal de base de adição de amina ou metal não tóxica por tratamento com bases orgânicas e inorgânicas apropriadas. Formas de sal de base apropriadas compreendem, por exemplo, os sais de amônio, os sais de metal de álcali e metal alcalino terroso, por exemplo os sais de lítio, sódio, potássio, magnésio, cálcio e assim por diante, sais com bases orgânicas, *por exemplo* os sais de benzetina, N-metil-D-glucamina, hidrabamina, e sais com aminoácidos tais como, por exemplo, arginina, lisina e assim por diante. Alternativamente, quando uma porção de carboxila está presente no composto de fórmula (I), o composto pode também ser fornecido como um sal com um cátion farmacologicamente aceitável.

Inversamente as referidas formas de sal de adição de base podem ser convertidas por tratamento com um ácido apropriado na forma de ácido livre.

O termo "sais" também compreende os hidratos e as formas de adição de solvente que os compostos da presente invenção são capazes de formar. Exemplos de tais formas são *por exemplo* hidratos, alcoolatos e assim por diante.

No evento em que qualquer um dos substituintes de fórmula (I) contém centros quirais, como alguns, de fato, contém, os compostos de fórmula (I) incluem todas as formas estereoisoméricas destes, tanto como estereoisômeros isolados quanto misturas destas formas estereoisoméricas.

O termo formas estereoquimicamente isoméricas de compostos da presente invenção, como usado anteriormente, define todos os possíveis compostos preparados dos mesmos átomos ligados pela mesma sequência de ligações porém tendo diferentes estruturas tri-dimensionais que não são

alternáveis, os quais os compostos da presente invenção podem possuir. A menos que de outra maneira mencionado ou indicado, a designação química de um composto abrange a mistura de todas as possíveis formas estereoquimicamente isoméricas que o referido composto pode possuir. A referida  
5 mistura pode conter todos os diastereômeros e/ou enantiômeros da estrutura molecular básica do referido composto. Todas as formas estereoquimicamente isoméricas dos compostos da presente invenção igualmente em forma pura ou em mistura uma com a outra destinam-se a ser abrangidas no escopo da presente invenção.

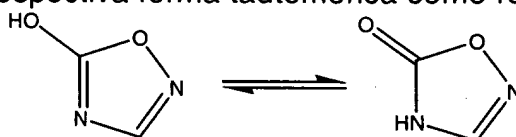
10 Formas estereoisoméricas puras dos compostos como mencionado aqui são definidas como isômeros substancialmente livres de outras formas enantioméricas ou diastereoméricas da mesma estrutura molecular básica dos referidos compostos ou intermediários. Em particular, o termo 'estereoisomericamente puro' diz respeito aos compostos ou intermediários  
15 tendo um excesso estereoisomérico de pelo menos 80% (isto é mínimo de 90% de um isômero e máximo de 10% dos outros possíveis isômeros) até um excesso estereoisomérico de 100% (isto é 100% de um isômero e nada dos outros), mais em particular, compostos ou intermediários tendo um excesso estereoisomérico de 90% até 100%, ainda mais em particular tendo  
20 um excesso estereoisomérico de 94% até 100% e mais em particular tendo um excesso estereoisomérico de 97% até 100%. Os termos 'enantiomericamente puro' e 'diastereomericamente puro' devem ser entendidos de uma maneira similar, mas por outro lado levando em consideração o excesso enantiomérico, respectivamente o excesso diastereomérico da mistura em  
25 questão.

Formas estereoisoméricas puras dos compostos desta invenção podem ser obtidas pela aplicação dos procedimentos conhecidos da técnica. Por exemplo, enantiômeros podem ser separados um do outro pela cristalização seletiva de seus sais diastereoméricos com bases ou ácidos opticamente ativos. Exemplos destes são ácido tartárico, ácido dibenzoil-tartárico,  
30 ácido ditoluoiltartárico e ácido canfossulfônico. Alternativamente, os enantiômeros podem ser separados por técnicas cromatográficas empregando-se

fases estacionárias quirais. As referidas formas estereoquimicamente isoméricas puras podem também ser derivadas das formas estereoquimicamente isoméricas puras correspondentes dos materiais de partida apropriados, contanto que a reação ocorra estereoespecificamente. Preferivelmente, se  
 5 um estereoisômero específico for desejado, o referido composto será sintetizado por métodos estereoespecíficos de preparação. Estes métodos vantajosamente empregarão materiais de partida enantiomericamente puros.

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

Os presentes compostos podem também existir em suas formas tautoméricas. Tais formas, embora não explicitamente indicado na fórmula acima são pretendidas ser incluídas no escopo da presente invenção. Por  
 15 exemplo, dentro da definição de Het, por exemplo um 1,2,4-oxadiazol pode ser substituído com um grupo hidróxi na posição 5, desse modo estando em equilíbrio com sua respectiva forma tautomérica como representada abaixo.



O termo "pró-fármaco" como empregado em todo este texto significa os derivados farmacologicamente aceitáveis tais como ésteres, amidas  
 20 e fosfatos, de modo que o produto de biotransformação *in vivo* resultante do derivado seja o fármaco ativo como definido nos compostos de fórmula (I). A referência por Goodman e Gilman (The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8<sup>a</sup> ed, McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, "Biotransformation of Drugs", p 13–15) que descreve pró-fármacos geralmente é aqui incorporada. Pró-  
 25 fármacos de um composto da presente invenção são preparados por modificação de grupos funcionais presentes no composto de uma tal maneira em que as modificações sejam clivadas, por manipulação de rotina ou *in vivo*, para o composto origem. Por exemplo, um substituinte contendo sulfidrila pode ser acoplado a um portador que torna o composto biologicamente inativo até ser removido por enzimas endógenas ou, por exemplo, por enzimas  
 30

alvejadas para uma localização ou receptor particular no indivíduo.

Pró-fármacos são caracterizados por excelente solubilidade aquosa, biodisponibilidade aumentada e são facilmente metabolizados nos inibidores ativos *in vivo*.

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

10                   Quando usado posteriormente, o termo "compostos de fórmula (I)", ou termo similar destina-se a incluir compostos de fórmula geral (I), (Ia), (Ib), seus *N*-óxidos, sais, formas estereoisoméricas, misturas racêmicas, pró-fármacos e ésteres. Um subgrupo de interesse dos compostos da presente invenção ou qualquer subgrupo destes são os *N*-óxidos, sais e todas as formas estereoisoméricas destes.

15                   Exemplos de compostos de fórmula (I) incluem aqueles em que o grupo arila ou arila<sup>2</sup> é fenila ou naftila opcionalmente substituída com halogênio; alcóxi; fenil- ou naftil-óxi opcionalmente substituído com halo; mono- ou di C<sub>1-6</sub>alquilamino; nitro; hidróxi; ou fenil- ou naftil-carbonilóxi opcionalmente substituído com halo. Substituintes especialmente preferidos incluem halo tais como fluoro, cloro, bromo; alcóxi tais como metóxi, etóxi, isopropóxi, *n*-butóxi ou *n*-pentóxi; e mono- ou di C<sub>1-6</sub>alquilamino tais como dimetilamino ou dietilamino.

20                   Exemplos de compostos de fórmula (I) incluem aqueles em que o grupo Het ou Het<sup>2</sup> é um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros contendo 1, 2 ou 3, preferivelmente 1 ou 2 heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre, por exemplo, furanila, tienila, pirrolila, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, tiomorfolinila, piperazinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazinolila, isotiazinolila, tiazolila, isotiazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, triazolila (incluindo 1,2,3-triazolila, 1,2,4-triazolil), tetrazolila, piridila, pirimidila, piridazinila, pirazolila, triazinila, e assim por diante. Tais grupos Het ou Het<sup>2</sup> podem ser opcionalmente substituídos com halogênio, C<sub>1-6</sub> al-

quila, nitro ou arila opcionalmente substituída com halo. Nos compostos de fórmula (Ib), tais grupos heterocíclicos podem ser opcionalmente condensados com um ou dois anéis de benzeno para formar por exemplo um grupo carbazolila, indolila ou cromenila.

5 Os grupos acima que podem ser opcionalmente substituídos com um, dois ou três substituintes são geralmente preferivelmente não substituídos ou substituídos com um ou dois substituintes.

Outras modalidades da presente invenção incluem compostos de fórmula (I) ou qualquer subgrupo destes, em que pelo menos um de  $R^{1a}$  e  $R^{1b}$  é hidrogênio, halo,  $C_{1-6}$  alquila, arila ou Het. Em uma modalidade preferida, ambos  $R^{1a}$  e  $R^{1b}$  são metila. Em outra modalidade preferida,  $R^{1a}$  é hidrogênio e  $R^{1b}$  é arila substituída com um ou dois substituintes selecionados de  $C_{1-6}$  alcóxi e fenil $C_{1-6}$ alcóxi. Em particular,  $R^{1a}$  é hidrogênio e  $R^{1b}$  é fenila substituída com um ou dois substituintes selecionados de metóxi, etóxi, e  
10  
15 fenilmetóxi.

Outras modalidades da presente invenção incluem compostos de fórmula (I) ou qualquer subgrupo destes, em que  $R^2$  é hidrogênio;  $C_{2-6}$  alquenila opcionalmente substituída com arila ou halo;  $C_{4-8}$ cicloalquenil $C_{1-6}$ alquila; arila<sup>2</sup>; ou Het<sup>2</sup>. Em uma modalidade preferida,  $R^2$  é arila<sup>2</sup> substituída com um ou dois substituintes selecionados de halo,  $C_{1-6}$  alcóxi, e  $-(X)_n$ -arila, em que n é 1 e X é  $-O-C_{1-6}$ alcanodiila. Em particular,  $R^2$  é fenila substituída com dois substituintes selecionados de halo, metóxi, 1-metil-propóxi, e  $-(X)_n$ -fenila, em que n é 1 e X é  $-O$ -metanodiila. Em outra modalidade preferida,  $R^2$  é  $C_{2-6}$  alquenila substituída com arila e halo, em particular etenila substituída com halo e fenila.  
20  
25

Outras modalidades da presente invenção incluem compostos de fórmula (Ia) ou qualquer subgrupo destes, em que  $R^3$  é  $C_{1-7}$  alquila opcionalmente substituída com halo, arila ou carboxila;  $C_{3-7}$  cicloalquila; arila; Het; Het-tio $C_{1-6}$ alquila; ou  $-NR^{12a}R^{12b}$ . Em uma modalidade preferida dos compostos de fórmula (Ia) ou qualquer subgrupo destes,  $R^3$  é  $C_{1-6}$  alquila ou polihalo $C_{1-6}$ alquila, em particular metila, pentila, ou trifluorometila.  
30

Outras modalidades da presente invenção incluem compostos

de fórmula (Ib) ou qualquer subgrupo destes, em que  $R^3$  é hidrogênio. Em uma modalidade preferida dos compostos de fórmula (Ib) ou qualquer subgrupo destes,  $R^3$  é hidrogênio ou  $C_{1-6}$  alquila, em particular propila.

- 5 Outras modalidades da presente invenção incluem compostos de fórmula (Ia) ou qualquer subgrupo destes, em que pelo menos um de  $R^{4a}$  e  $R^{4b}$  é hidrogênio ou arilcarbonila.

- Outras modalidades da presente invenção incluem compostos de fórmula (Ib) ou qualquer subgrupo destes, em que pelo menos um de  $R^{4a}$  e  $R^{4b}$  é hidrogênio, halo,  $C_{1-6}$  alquila ou arilcarbonila. Em uma modalidade preferida, ambos  $R^{4a}$  e  $R^{4b}$  são hidrogênio.
- 10

Outras modalidades da presente invenção incluem compostos de fórmula (I) ou qualquer subgrupo destes, em que  $R^5$  é hidrogênio.

- Outras modalidades da presente invenção incluem compostos de fórmula (Ia) ou qualquer subgrupo destes, em que pelo menos um de  $R^{1a}$  e  $R^{1b}$  é hidrogênio, cloro; metila; fenila opcionalmente substituída com halo,  $C_{1-6}$  alcóxi (por exemplo metóxi, etóxi ou n-propóxi), nitro ou mono- ou di- $C_{1-6}$ alquilamino; ou pelo menos um de  $R^{1a}$  e  $R^{1b}$  é furanila ou tienila.
- 15

- Outras modalidades da presente invenção incluem compostos de fórmula (Ib) ou qualquer subgrupo destes, em que pelo menos um de  $R^{1a}$  e  $R^{1b}$  é hidrogênio, cloro; metila; fenila opcionalmente substituída com halo, alquilenodióxi,  $C_{1-6}$  alcóxi (por exemplo metóxi, etóxi ou n-propóxi), nitro, mono- ou di- $C_{1-6}$ alquilamino ou benzilóxi; ou pelo menos um de  $R^{1a}$  e  $R^{1b}$  é furanila ou tienila.
- 20

- Outras modalidades da presente invenção incluem compostos de fórmula (Ia) ou qualquer subgrupo destes, em que ambos de  $R^{1a}$  e  $R^{1b}$  são hidrogênio.
- 25

Outras modalidades da presente invenção incluem compostos de fórmula (Ib) ou qualquer subgrupo destes, em que ambos de  $R^{1a}$  e  $R^{1b}$  são hidrogênio ou ambos são metila.

- 30 Outras modalidades da presente invenção incluem compostos de fórmula (Ia) ou qualquer subgrupo destes, em que  $R^2$  é hidrogênio, fenila opcionalmente substituída com halo,  $C_{1-6}$  alquila, polihalo- $C_{1-6}$ alquila,  $C_{1-6}$

alcóxi, alquilenodióxi, nitro, hidróxi, mono- ou di- $C_{1-6}$ alquilamino ou com benzilóxi opcionalmente substituído com halo (por exemplo fluoro), ou  $R^2$  é fenila opcionalmente substituída com benzoilóxi opcionalmente substituído com halo (por exemplo cloro), ou  $R^2$  é furanila, tienila ou pirrolila opcionalmente substituída com halo,  $C_{1-6}$  alquila, nitro, ou  $R^2$  é  $C_{2-6}$ alquenila opcionalmente substituída com arila especialmente fenila, ou com arila, especialmente fenila, e halogênio, especialmente bromo; ou  $R^2$  é ciclopentenilmetila opcionalmente substituída no anel de ciclopentenila com  $C_{1-6}$  alquila por exemplo metila, especialmente ciclopent-3-enila, substituído por exemplo com 1, 2 ou 3 grupos metila especialmente 2,2,3-trimetila.

Outras modalidades da presente invenção incluem compostos de fórmula (Ib) ou qualquer subgrupo destes, em que  $R^2$  é hidrogênio, fenila opcionalmente substituída com halo,  $C_{1-6}$  alquila, polihalo $C_{1-6}$ alquila,  $C_{1-6}$  alcóxi,  $C_{1-6}$  alquiltio, alquilenodióxi, nitro, hidróxi, mono- ou di- $C_{1-6}$ alquilamino ou com benzilóxi opcionalmente substituído com halo (por exemplo fluoro), ou  $R^2$  é fenila ou naftila, cada opcionalmente substituída com benzoilóxi opcionalmente substituído com halo (por exemplo cloro), ou  $R^2$  é piridila, tienila, carbazoila, indolila ou cremenila, cada opcionalmente substituída com  $C_{1-6}$  alquila; ou  $R^2$  é  $C_{2-6}$  alquenila opcionalmente substituída com arila especialmente fenila, ou com arila, especialmente fenila, e halogênio, especialmente bromo.

Outras modalidades da presente invenção incluem compostos de fórmula (Ia) ou qualquer subgrupo destes, em que  $R^3$  é metila, etila, isopropila, n-butila, sec-butila, pentila, heptila; polihalometila; ciclopropila; fenila opcionalmente substituída com halo por exemplo fluoro ou com carbóxi; benzila opcionalmente substituída com halo por exemplo fluoro; ou  $R^3$  é ariamino por exemplo diclorofenilamino; ou benzotiazoliltio-alquila (por exemplo -metila) opcionalmente substituído com  $C_{1-6}$  alcóxi por exemplo metóxi.

Outras modalidades da presente invenção incluem compostos de fórmula (I) ou qualquer subgrupo destes, em que pelo menos um de  $R^{4a}$  e  $R^{4b}$  é hidrogênio, por exemplo em que  $R^{4a}$  e  $R^{4b}$  são ambos hidrogênio.

Outras modalidades da invenção incluem compostos de fórmula

(Ia) ou qualquer subgrupo destes, contendo um ou mais dos seguintes grupos:

$R^{1a}$  e  $R^{1b}$  são ambos metila;

$R^2$  é 2,4-diclorofenila, 3-metóxi-4-benzilóxi-fenila ou 1-bromo-2-feniletênica;

5  $R^3$  é metila, fenila, trifluorometila ou ciclopropila;

$R^{4a}$  e  $R^{4b}$  são ambos hidrogênio; e

$R^5$  é hidrogênio.

Outras modalidades da invenção incluem compostos de fórmula (Ib) ou qualquer subgrupo destes, contendo um ou mais dos seguintes grupos:

10

$R^{1a}$  e  $R^{1b}$  são ambos metila ou um de  $R^{1a}$  e  $R^{1b}$  é hidrogênio e o outro é fenila substituída com um ou dois substituintes de  $C_{1-6}$  alcóxi ou por um substituinte de benzilóxi;

15

$R^2$  é fenila substituída com um ou dois substituintes de halo ou  $C_{1-6}$  alcóxi ou com um substituinte de benzilóxi ou nitro;

$R^3$  é hidrogênio;

$R^{4a}$  e  $R^{4b}$  são ambos hidrogênio ou um de  $R^{4a}$  e  $R^{4b}$  é hidrogênio e o outro é benzoíla; e

$R^5$  é hidrogênio.

20

Exemplos de compostos específicos de fórmula (Ia) de acordo com a invenção incluem os Compostos N<sup>os</sup>. 35, 38, 42, 45, 48, 51, 53 e 193, referidos nas Tabelas abaixo, e os sais, formas estereoisoméricas, e misturas racêmicas destes.

25

Exemplos de compostos específicos de fórmula (Ib) de acordo com a invenção incluem os Compostos N<sup>os</sup>. 78, 97, 108, 116, 156 e 157 referidos nas Tabelas abaixo, e os sais, formas estereoisoméricas, e misturas racêmicas destes.

### Farmacologia

30

Devido às suas propriedades antivirais favoráveis, como ficará evidente a partir dos exemplos, os compostos da presente invenção são úteis no tratamento de indivíduos infectados por HCV e para a profilaxia destes indivíduos. Em geral, os compostos da presente invenção podem ser

úteis no tratamento de animais de sangue quente infectados com flaviviruses. Condições que podem ser prevenidas ou tratadas com os compostos da presente invenção, especialmente condições associadas com HCV e outras flavivirose patogênicas, tais como febre amarela, febre por dengue (tipos 1-4), encefalite de St. Louis, encefalite Japonesa, encefalite de Murray valley, vírus West Nile e vírus Kunjin. As condições associadas com HCV incluem fibrose hepática progressiva, inflamação e necrose levando à cirrose, doença hepática em estágio terminal, e HCC; e para as outras flavivirose patogênicas as condições incluem febre amarela, febre por dengue, febre hemorrágica e encefalite.

Os compostos da presente invenção ou qualquer subgrupo destes podem portanto ser usados como medicamentos contra as condições mencionadas acima. O referido uso como um medicamento ou método de tratamento compreende a administração sistêmica aos indivíduos infectados por HCV de uma quantidade eficaz para combater as condições associadas com HCV e outras flavivirose patogênicas. Conseqüentemente, os compostos da presente invenção podem ser usados na fabricação de um medicamento útil para tratar condições associadas com HCV e outras flavivirose patogênicas.

Em uma modalidade, a invenção refere-se ao uso de um composto de fórmula (I) ou qualquer subgrupo deste como definido aqui na fabricação de um medicamento para tratar ou combater a infecção ou doença associada com infecção por HCV em um mamífero. A invenção também refere-se a um método de tratar uma infecção flaviviral, em particular uma infecção por HCV, ou uma doença associada com infecção por *flavivirus* compreendendo administrar a um mamífero em necessidade deste uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I) ou um subgrupo deste como definido aqui.

Em outra modalidade, a presente invenção refere-se ao uso de fórmula (I) ou qualquer subgrupo deste como definido aqui para a fabricação de um medicamento útil para inibir a atividade de HCV em um mamífero infectado com flavivirose, em particular HCV.

Em outra modalidade, a presente invenção refere-se ao uso de fórmula (I) ou qualquer subgrupo deste como definido aqui para a fabricação de um medicamento útil para inibir a atividade de HCV em um mamífero infectado com flaviviruses, em que o referido HCV é inibido em sua replicação.

5           Em um outro aspecto, a presente invenção diz respeito a uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um novo composto de fórmula (I) como especificado aqui, e um portador farmacêuticamente aceitável. Uma quantidade terapeuticamente eficaz neste contexto é uma quantidade suficiente para profilaticamente agir  
10   contra, para estabilizar ou reduzir a infecção viral, e em particular infecção viral por HCV, em indivíduos infectados ou indivíduos estando em risco de ser infectados. Em ainda um outro aspecto, esta invenção refere-se a um processo de preparação de uma composição farmacêutica como especificado aqui, que compreende intimamente misturar um portador farmacêuticamente  
15   mente aceitável com uma quantidade terapeuticamente eficaz do referido composto de fórmula (I), como especificado aqui.

Portanto, os compostos da presente invenção podem ser formulados em várias formas farmacêuticas para propósitos de administração. Como composições apropriadas neste contexto podem ser citadas todas as  
20   composições usualmente empregadas para sistemicamente administrar fármacos. Para preparar as composições farmacêuticas desta invenção, uma quantidade eficaz do composto particular, opcionalmente em forma de sal de adição ou complexo de metal, como o ingrediente ativo é combinada em mistura íntima com um portador farmacêuticamente aceitável, cujo portador  
25   pode tomar uma ampla variedade de formas dependendo da forma de preparação desejada para administração. Estas composições farmacêuticas são desejáveis em forma de dosagem unitária adequada, particularmente, para administração oralmente, retalmente, percutaneamente, ou por injeção parenteral. Por exemplo, na preparação das composições em forma de do-  
30   sagem oral, quaisquer dos meios farmacêuticos usuais podem ser empregados tais como, por exemplo, água, glicóis, óleos, álcoois e assim por diante no caso de preparações líquidas orais tais como suspensões, xaropes, elixi-

res, emulsões e soluções; ou portadores sólidos tais como amidos, açúcares, caolina, lubrificantes, aglutinantes, agentes desintegrantes e assim por diante no caso de pós, pílulas, cápsulas, e comprimidos. Por causa de sua facilidade de administração, comprimidos e cápsulas representam as formas unitárias de dosagem oral mais vantajosas, em cujo caso portadores farmacêuticos sólidos são obviamente empregados. Para composições parenterais, o portador usualmente compreenderá água estéril, pelo menos em grande parte, embora outros ingredientes, por exemplo, para ajudar a solubilidade, possam ser incluídos. Soluções injetáveis, por exemplo, podem ser preparadas nas quais o portador compreende solução de salina, solução de glicose ou uma mistura de solução de salina e glicose. Suspensões injetáveis podem também ser preparadas em cujo caso portadores líquidos apropriados, agentes de suspensão e assim por diante podem ser empregados. Também inclusas são preparações de forma sólida que se destinam a ser convertidas, concisamente antes do uso, em preparações de forma líquida. Nas composições adequadas para administração percutânea, o portador opcionalmente compreende um agente de realce de penetração e/ou um agente umectante adequado, opcionalmente combinado com aditivos adequados de qualquer natureza em menores proporções, cujos aditivos não introduzem um efeito deletério significativo na pele.

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

Desse modo, a presente invenção também fornece uma composição farmacêutica adaptada para administração por inalação ou insuflação através da boca compreendendo um composto de fórmula (I) e um portador

farmaceuticamente aceitável. Preferivelmente, os compostos da presente invenção são administrados por meio de inalação de uma solução em doses nebulizadas ou aerosolizadas.

É especialmente vantajoso formular as composições farmacêuticas anteriormente mencionadas em forma de dosagem única para facilidade de administração e uniformidade da dosagem. Forma de dosagem única como usado aqui refere-se às unidades fisicamente distintas adequadas como dosagens unitárias, cada unidade contendo uma quantidade pré-determinada de ingrediente ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado em associação com o portador farmacêutico requerido. Exemplos de tais formas de dosagem única são comprimidos (incluindo comprimidos marcados ou revestidos), cápsulas, pílulas, supositórios, pacotes de pó, *wafers*, suspensões ou soluções injetáveis e assim por diante, e múltiplos segregados destes.

As dosagens dos compostos da invenção dependerão de vários fatores que variarão de paciente para paciente. Entretanto, acredita-se que geralmente, a dosagem oral diária utilizará 0,001-100 mg/kg de peso corporal total, preferivelmente de 0,01-50 mg/kg e mais preferivelmente cerca de 0,01 mg/kg-10 mg/kg. O regime de dose variará, entretanto, dependendo das condições a serem tratadas e do diagnóstico do médico.

Deve ser observado que os compostos da invenção podem ser administrados como ingredientes ativos individuais, ou como misturas de diversas modalidades desta fórmula. Além disso, os compostos da invenção podem ser usados como agentes terapêuticos simples ou em combinação com outros agentes terapêuticos.

Além disso, a combinação de composto anti-HCV previamente conhecido, tal como, por exemplo, interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), interferon pegilado- $\alpha$  e/ou ribavirina, e um composto da presente invenção pode ser usada como um medicamento em uma terapia de combinação. O termo "terapia de combinação" refere-se a um produto contendo obrigatoriamente (a) um composto da presente invenção, e (b) opcionalmente outro composto anti-HCV, como uma preparação combinada para uso simultâneo, separado ou seqüên-

cial no tratamento de infecções por HCV, em particular, no tratamento de infecções com HCV tipo 1. Desse modo, para combater ou tratar infecções por HCV, os compostos desta invenção podem ser co-administrados em combinação com por exemplo, interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), interferon pegilado- $\alpha$  5 e/ou ribavirina, bem como produtos terapêuticos baseados em anticorpos alvejados contra epítomos de HCV, RNA de interferência pequena (Si RNA), ribozimas, DNazimas, RNA antisentido, antagonistas de molécula pequena de por exemplo NS3 protease, NS3 helicase e NS5B polimerase.

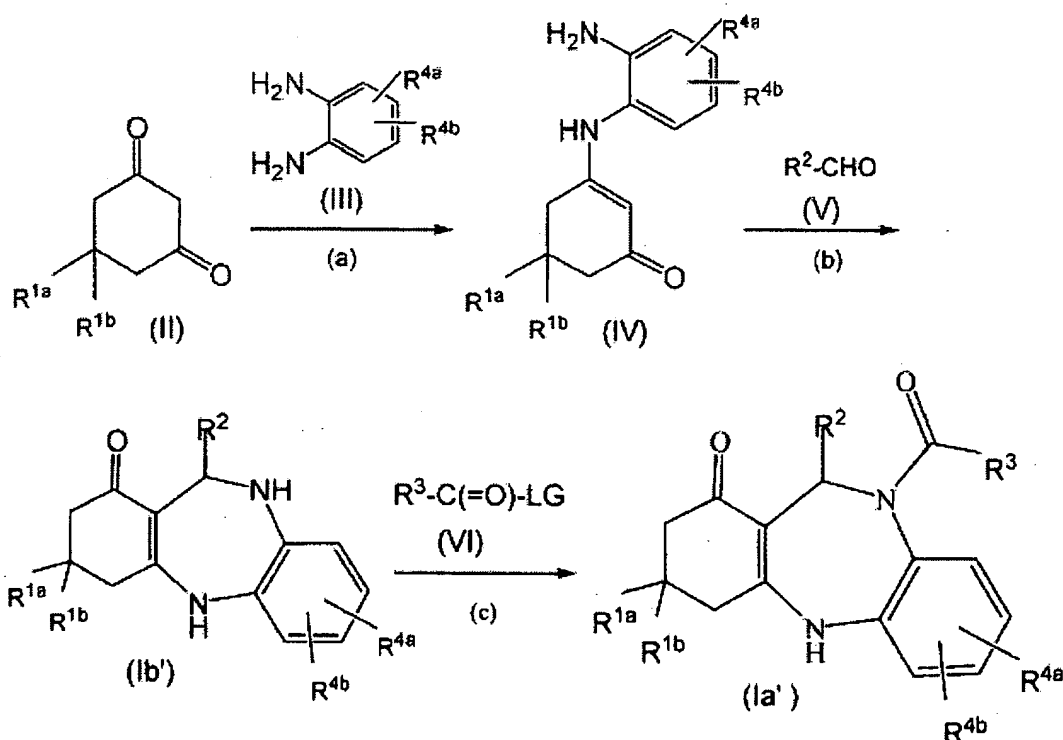
Conseqüentemente, a presente invenção refere-se ao uso de um 10 composto de fórmula (I) ou qualquer subgrupo deste como definido acima para a fabricação de um medicamento útil para inibir a atividade de HCV em um mamífero infectado com viroses por HCV, em que o referido medicamento é usado em uma terapia de combinação, a referida terapia de combinação preferivelmente compreendendo um composto de fórmula (I) e IFN- $\alpha$  (pegi- 15 lado) e/ou ribavirina.

#### Preparação

Os compostos de acordo com a invenção são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com procedimentos convencionais por exemplo como descrito na patente e referências de literatura 20 identificadas acima ou de acordo com as rotinas sintéticas descritas abaixo.

Compostos de fórmulas (Ia) e (Ib) em que R<sup>5</sup> é hidrogênio, representados pelas fórmulas (Ia') e (Ib') abaixo, podem ser preparados de acordo com a rotina sintética estabelecida no Esquema 1 abaixo:

Esquema 1



Etapa (a): um cicloexano-1,3-diona de fórmula (II) é reagido com um o-fenileno-diamina de fórmula (III), para fornecer um aduzido de fórmula (IV); a reação sendo geralmente realizada em um solvente orgânico por exemplo tolueno por exemplo em refluxo.

- 5 Etapa (b): um aduzido de fórmula (IV) é reagido com um aldeído de fórmula (V) por exemplo em um solvente orgânico anidro tal como etanol sob condições ácidas por exemplo na presença de ácido acético, vantajosamente em uma temperatura elevada por exemplo 40°C a 130°C preferivelmente em 75°C durante cerca de 5 horas.
- 10 Etapa (c): um composto de fórmula (Ib') é reagido com um agente de acilação de fórmula (VI), isto é  $R^3$ -C(=O)-LG, em que LG representa um grupo de partida; exemplos de tais agentes de acilação incluem haletos de acila por exemplo cloretos de acila e anidridos de acila, a reação de acilação sendo realizada em um solvente orgânico básico tal como piridina por exemplo em
- 15 uma temperatura de -20°C a 50°C preferivelmente cerca de 0°C.

Compostos de fórmula (Ia') em que  $R^5$  é diferente de hidrogênio podem ser preparados por reação de um composto correspondente de fórmula (Ia') em que  $R^5$  é hidrogênio com um composto de fórmula  $R^{5a}$ -LG<sup>1</sup> em que  $R^{5a}$  é como definido para  $R^5$  exceto hidrogênio e LG<sup>1</sup> é um grupo de par-

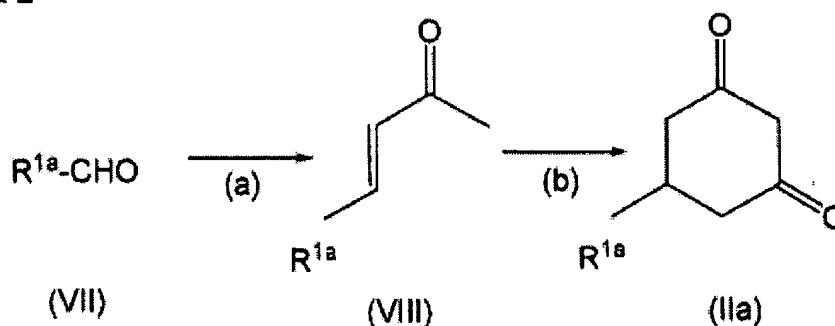
tida, tal como um átomo de halogênio, a reação sendo geralmente realizada na presença de uma base tal como hidreto de sódio, e em um solvente orgânico apropriado por exemplo tetraidrofurano ou dimetilformamida.

Compostos de fórmula (Ib) em que  $R^3$  é  $C_{1-6}$  alquila podem ser preparados de um composto correspondente de fórmula (Ib) em que  $R^3$  é hidrogênio por tratamento com um agente de alquilação por exemplo um haleto de  $C_{1-6}$  alquila por exemplo um iodeto, geralmente na presença de uma base tal como carbonato de potássio, e em um solvente apropriado tal como acetona, convenientemente em temperatura ambiente.

Compostos de fórmula (I) em que  $R^5$  é diferente de hidrogênio podem ser preparados por reação de um composto correspondente de fórmula (I), (Ia) ou (Ib) em que  $R^5$  é hidrogênio com um composto de fórmula  $R^{5a}$ -LG<sup>1</sup> em que  $R^{5a}$  é como definido para  $R^5$  exceto hidrogênio e LG<sup>1</sup> é um grupo de partida, tal como um átomo de halogênio, a reação sendo geralmente realizada na presença de uma base tal como hidreto de sódio, e em um solvente orgânico apropriado por exemplo tetraidrofurano ou dimetilformamida.

Os materiais de partida de fórmula (II) são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com procedimentos convencionais. Por exemplo compostos de fórmula (II) em que  $R^{1b}$  é H, representados pela fórmula (IIa) abaixo podem ser preparados de acordo com a rotina sintética estabelecida no Esquema 2 abaixo:

Esquema 2



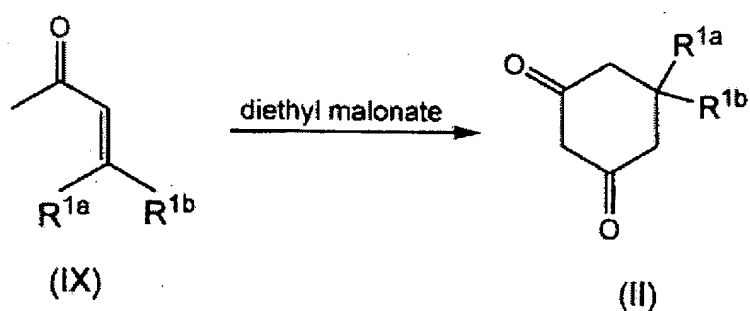
Etapa a): um aldeído de fórmula (VII) é reagido com acetona, na presença de uma base tal como hidróxido de sódio aquoso, para fornecer uma cetona de fórmula (VIII);

Etapa b): uma cetona de fórmula (VIII) é ciclizada no cicloexano-1,3-diona correspondente de fórmula (IIa) por reação com malonato de dietila na presença de uma base, tal como *tert*-butóxido de potássio em um solvente apropriado tal como etanol.

- 5            Outros materiais de partida de fórmula (II) são comercialmente disponíveis por exemplo o composto de fórmula (II) em que  $R^{1a}$  e  $R^{1b}$  são ambos metila é amplamente disponível sob o nome de dimedona.

10           Alternativamente os compostos de fórmula (II) podem ser preparados de um alfa alceno cetona de fórmula (IX) por condensação com malonato de dietila de acordo com o Esquema 3 abaixo:

Esquema 3



Conseqüentemente, uma cetona de fórmula (IX) pode reagir com um equivalente ou um excesso de dietilmalonato, opcionalmente na presença de um solvente tal como etanol ou isopropanol.

- 15           A presente invenção também inclui os novos compostos de fórmula (IV) e (Ib') por exemplo para uso como intermediários na preparação dos compostos de fórmula (Ia). A presente invenção também inclui os novos compostos de fórmula (IV) por exemplo para uso como intermediários na preparação dos compostos de fórmula (Ib).

## 20    EXEMPLOS

Os seguintes Exemplos destinam-se a ilustrar, porém não limitar, a presente invenção.

Alguns dos compostos preparados nos Exemplos foram analisados por LC/MS em um dos seguintes equipamentos:

- 25    •        LCT: método XterraGradPOS@V1002V1003.olp  
          Ionização por eletrovaporização em modo positivo, método de

varredura de 100 a 900 amu.

Xterra MS C18 (Waters, Milford, MA) 5  $\mu$ m, 3,9 x 150 mm); Taxa de fluxo 1 ml/min. Duas fases móveis (fase móvel A: 85% de 6,5mM de acetato de amônio + 15% de acetonitrilo; fase móvel B: 20% de 6,5 mM de acetato de amônio + 80% de acetonitrilo) foram empregadas para atingir um gradiente de 100 % de A durante 3 minutos a 100% de B em 5 minutos, 100% de B durante 6 minutos a 100 % de A em 3 minutos, e equilibradas novamente com 100 % de A durante 3 minutos).

- ZQ: método Xterra\_15cm@V2001V2001.olp

10 Ionização por eletrovaporização em varredura de modo tanto positivo quanto negativo (pulsado) de 100 a 1000 amu.

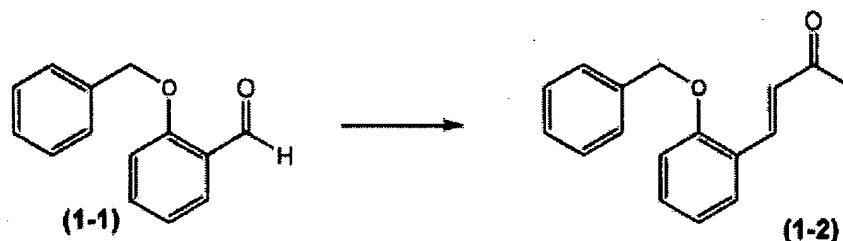
Xterra RP C18 (Waters, Milford, MA) 5  $\mu$ m, 3,9 x 150 mm); Taxa de fluxo 1 ml/min. Duas fases móveis (fase móvel A: 85% de 6,5mM de acetato de amônio + 15% de acetonitrilo; fase móvel B: 20% de 6,5 mM de acetato de amônio + 80% de acetonitrilo) foram empregadas para atingir uma condição de gradiente de 100 % de A durante 3 minutos a 100% de B em 5 minutos, 100% de B durante 6 minutos a 100 % de A em 3 minutos, e equilibradas novamente com 100 % de A durante 3 minutos).

Nos Exemplos as seguintes abreviações são usadas:

20 (M+H)<sup>+</sup>: íon molecular; Å: Angstrom ( $10^{-10}$  m); Ac<sub>2</sub>O: anidrido de ácido acético; AcOH: ácido acético; Et<sub>2</sub>O: éter de dietila; EtOAc: acetato de etila; EtOH: etanol; *i*-Pr<sub>2</sub>O: éter de diisopropila; M: molar; mol•L<sup>-1</sup>; *m/z*: relação de massa para carga; MeOH: metanol; N: normal; TLC: Cromatografia de Camada Fina; DIPE: Éter de diisopropila; THF: tetraidrofurano; DMAP: piridina de 4-dimetilamino; DMF: dimetilformamida; EDCI: hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; HOBT: 1-hidroxibenzotriazol; DMA: N,N-dimetilanilina.

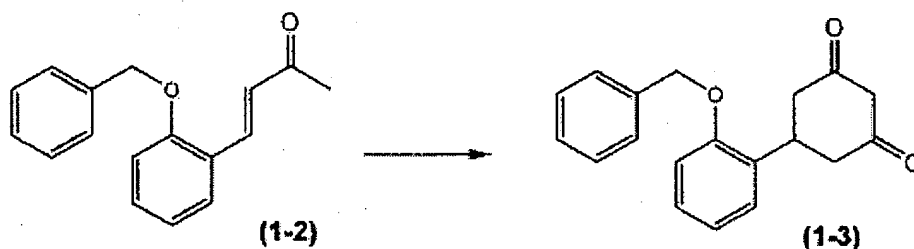
#### Exemplo 1:

30 10-Acetil-3-(2-benziloxifenil)-11-(2,4-diclorofenil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto N<sup>o</sup>. 186 diastereômero A Etapa A



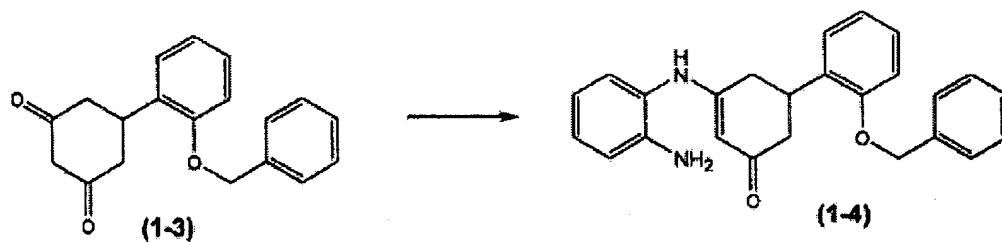
2-Benziloxibenzaldeído (30 g, 141,3 mmol) (Intermediário (1-1)) foi agitado durante 1 semana em uma mistura de 80 mL de acetona e 500 mL de uma solução a 5% de NaOH aquosa. O precipitado branco foi filtrado, cuidadosamente lavado com água e secado, produzindo 35,2 gramas  
 5 (98,9%) de Intermediário (1-2):  $m/z = 253 (M+H)^+$ .

#### Etapa B



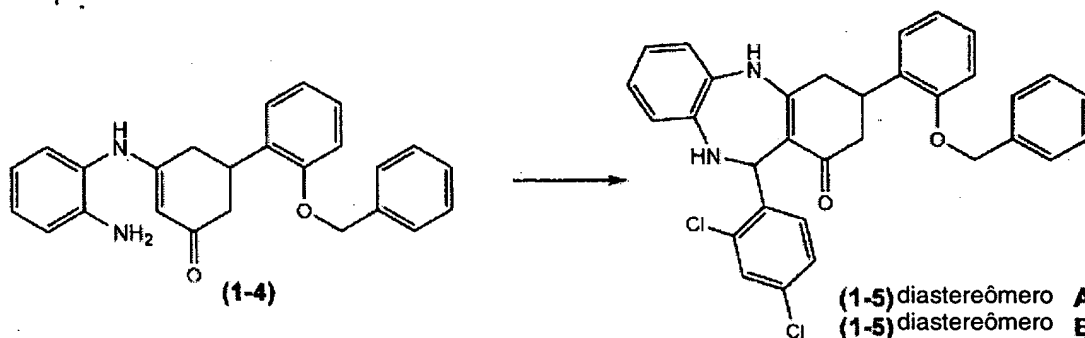
*Terc*-butóxido de potássio (2,22 g, 19,8 mmol) e malonato de dietila (3,01 mL, 19,8 mmol) foram adicionados a 50 mL de EtOH (secado em peneiras moleculares de 3 Å). A esta mistura, Intermediário (1-2) (5 g, 19,8 mmol) e mais 10 mL de EtOH seco foram adicionados. A mistura de  
 10 reação foi refluxada durante a noite. O EtOH foi evaporado, e o resíduo foi refluxado em 100 mL de 2M de NaOH durante 2 horas. A solução foi resfriada em um banho de gelo, 100 mL de 5M de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> foram adicionados, e a mistura foi refluxada durante 4 horas. Duas camadas foram formadas, e a  
 15 camada aquosa foi decantada da camada oleosa. O óleo solidificou-se após resfriamento para a temperatura ambiente e foi extraído com Et<sub>2</sub>O. A camada de Et<sub>2</sub>O foi secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e evaporada para fornecer 4,21 g (72,2%) de Intermediário (1-3):  $m/z = 295 (M+H)^+$ .

#### Etapa C



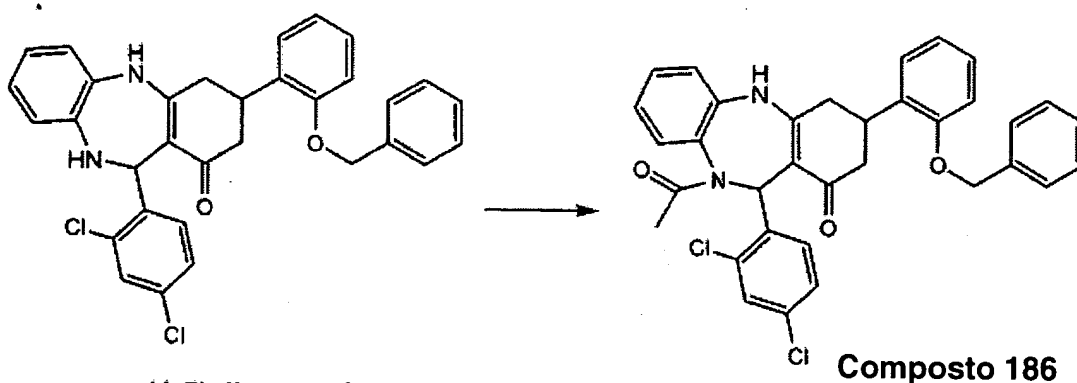
Uma mistura de Intermediário (1-3) (3,47 g, 11,78 mmol) e *o*-fenilenodiamina (1,27 g, 11,74 mmol) em 100 mL de tolueno seco foi reagida em um aparato Dean-Stark durante a noite. A reação foi resfriada para a temperatura ambiente e o tolueno foi evaporado. O resíduo foi agitado em *i*-Pr<sub>2</sub>O e filtrado para produzir 4,26 g (77,6%) de Intermediário (1-4).

#### Etapa D



Uma solução de Intermediário (1-4) (200 mg, 0,520 mmol) e 2,4-diclorobenzaldeído (91 mg, 0,520 mmol) em 10 mL de EtOH seco e 1 mL de AcOH foi aquecida a 75 °C durante 5 horas. Os solventes foram evaporados. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e agitado durante 1,5 hora com NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado, e secado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Dois diastereômeros foram obtidos, e purificados por cromatografia de coluna *flash* de sílica (elução de gradiente de heptano / EtOAc de 4:1 a 2:1) para fornecer o Intermediário (1-5) diastereômero A, (produção: 118 mg, 41,1%):  $m/z = 542$  (M+H)<sup>+</sup>, e o Intermediário (1-5) diastereômero B (produção: 57 mg, 20,2%):  $m/z = 542$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### Etapa E



Anidrido acético (211  $\mu\text{L}$ ) foi adicionado a  $0^\circ\text{C}$  a uma solução de Intermediário (1-5) diastereômero A (52 mg, 0,096 mmol) em piridina (3 mL). A mistura foi agitada a  $0^\circ\text{C}$  durante 3 dias. Em seguida, água foi adicionada à mistura de reação e o sólido foi filtrado e lavado com água. Purificação por

5 TLC preparativa (Gradiente de EtOAc/Heptano de 2:1 a 3:1; seguido por  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  de 9:1) forneceu 41 mg (73,2%) do Composto N°. 186 final:  $m/z = 583$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

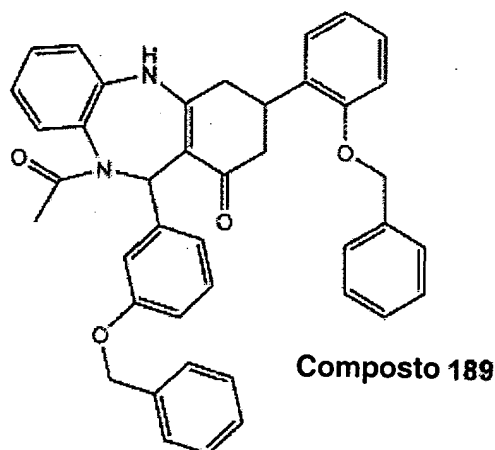
#### Exemplo 2:

10 10-Acetil-3-(2-benziloxifenil)-11-(2,4-diclorofenil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto N°. 187 diastereômero B.

O produto título foi preparado de Intermediário (1-5) diastereômero B (52 mg, 0,096 mmol) seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1.

#### Exemplo 3

15 10-Acetil-3,11-bis-(2-benziloxifenil)-11-(3-benziloxifenil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto N°.189 diastereômero A



O produto título foi preparado de Intermediário (1-4) (300 mg,

0,780 mmol) e 3-benziloxibenzaldeído (199 mg, 0,938 mmol) seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1.

#### Exemplo 4

10-Acetil-3,11-bis-(2-benziloxifenil)-11-(3-benziloxifenil)-2,3,4,5,10,11-

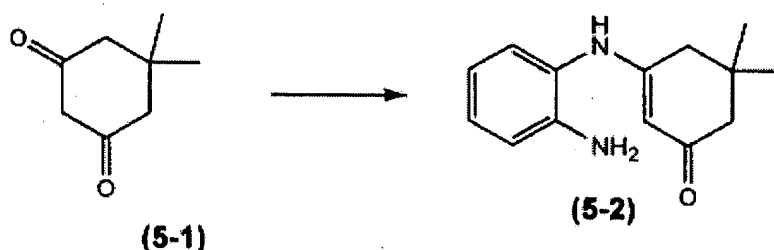
5 hexaidro-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto 190 diastereômero B.

O produto título foi preparado de Intermediário (1-4) e 3-benziloxibenzaldeído seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1.

#### Exemplo 5

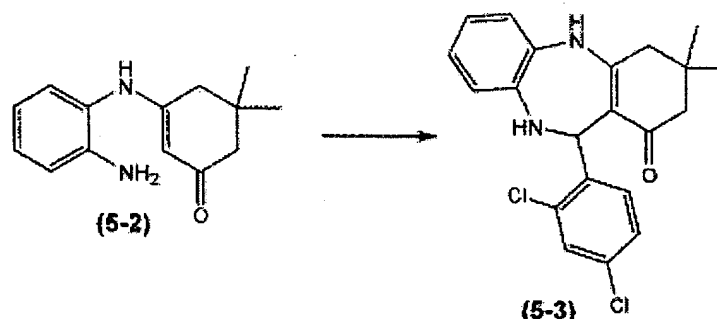
10-Acetil-11-(2,4-diclorofenil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-3,3-dimetil-1H-

10 dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto N<sup>o</sup>. 38 e enantiômero de um composto N<sup>o</sup>.36 e enantiômero B Composto N<sup>o</sup>. 35 Etapa A



Uma solução de dimedona (Intermediário (5-1)), 5,0 g, 35,67 mmol) e *o*-fenilenodiamina (3,86 g, 35,69 mmol) em 150 mL de tolueno seco foi refluxada durante a noite em uma armadilha Dean-Stark. Após 24 horas, o solvente foi evaporado para fornecer o Intermediário (5-2) como uma espuma laranja que foi usada sem outra purificação na próxima Etapa.

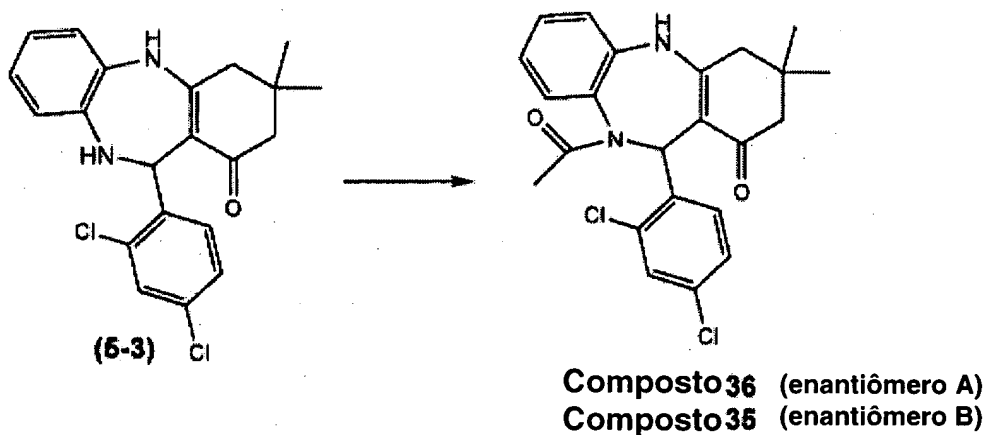
#### Etapa B



Uma solução de Intermediário (5-2) (35,7 mmol) e 2,4-diclorobenzaldeído (6,24 g, 35,65 mmol) em uma mistura de 100 mL de EtOH seco e 10 mL de AcOH foi aquecida a 75°C durante a noite. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente e os solventes evapora-

dos. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e agitado com NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado durante 1,5 hora. Em seguida, a camada de água foi removida em um funil de separação e a camada orgânica foi filtrada, o filtrado foi lavado duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas foram secadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), evaporadas e o resíduo secado sob vácuo elevado, produzindo 9,45 g (68,4%) de Intermediário (5-3):  $m/z = 387$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### Etapa C



Intermediário (5-3) (1,0 g, 2,582 mmol) foi dissolvido em 25 mL de Piridina, resfriado para 0°C, e 1 mL de anidrido acético foi adicionado. A temperatura foi deixada aquecer para a temperatura ambiente. Após 12 horas, a mistura de reação foi resfriada para 0°C, e mais 1 mL de anidrido acético foi adicionado. Após 12 horas, a mistura de reação foi filtrada, lavada com água e secada durante a noite a 40°C sob vácuo elevado. Em seguida, o material foi agitado durante 1 hora em 0,5 N de KHSO<sub>4</sub> e extraído com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A camada orgânica foi lavada com 0,5 N de KHSO<sub>4</sub>, secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e evaporada. O produto foi finalmente sonificado em *i*-Pr<sub>2</sub>O, filtrado e secado para fornecer 834 mg (75,2%) do Composto N<sup>o</sup>. 38 como mistura de Composto N<sup>o</sup>. 36 enantiômero A e Composto N<sup>o</sup>. 35 enantiômero B.

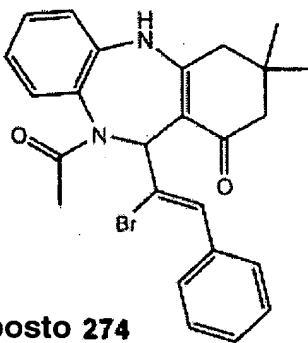
Etapa D: Separação do Composto N<sup>o</sup>. 36 enantiômero A e Composto N<sup>o</sup>. 35 enantiômero B.

Composto N<sup>o</sup>. 36 enantiômero A e Composto N<sup>o</sup>. 35 enantiômero B obtidos acima em mistura foram separados por HPLC quiral empregando-se um aparato detector de UV Knauer K2501, Berger Minigram SFC, equipado com uma coluna Daicel AD-H 4,6 x 250 mm. A fase móvel foi 80% de CO<sub>2</sub>/20%

- de MeOH, o fluxo de 5mL/min e a pressão de 100 bars. A detecção foi realizada em 220 nm. Várias injeções de 100 microL de uma solução a 5 mg/mL foram realizadas. Composto N<sup>o</sup>. 36 enantiômero A ou o "enantiômero dianteiro" é o enantiômero que foi eluído da primeira coluna seguido pelo Com-
- 5 posto N<sup>o</sup>. 35 enantiômero B ou o "enantiômero posterior", que foi o enantiômero que foi eluído da segunda coluna:  $m/z = 430 (M+H)^+$ .

**Exemplo 6:**

10-Acetil-11-(1-bromo-2-fenilvinil)-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-  
dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto N<sup>o</sup>. 274.

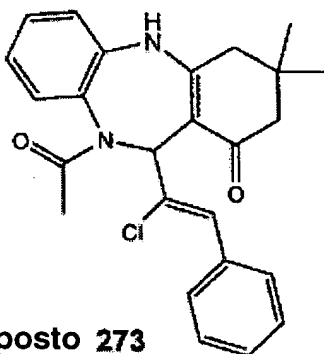


**Composto 274**

- 10 O composto título foi preparado de Intermediário (5-2) e 2-bromo-3-fenilacroleína seguindo o procedimento descrito no Exemplo 5  $m/z = 466 (M+H)^+$ .

**Exemplo 7**

- 10-Acetil-11-(1-cloro-2-fenilvinil)-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-  
15 dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto N<sup>o</sup>. 273

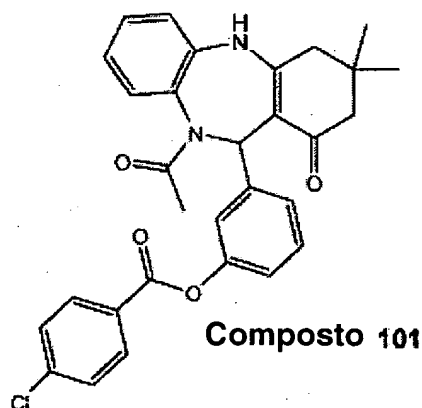


**Composto 273**

- O composto título foi preparado de Intermediário (5-2) e 2-cloro-3-fenilacroleína seguindo o procedimento descrito no Exemplo 5  $m/z = 421 (M+H)^+$ .

**Exemplo 8**

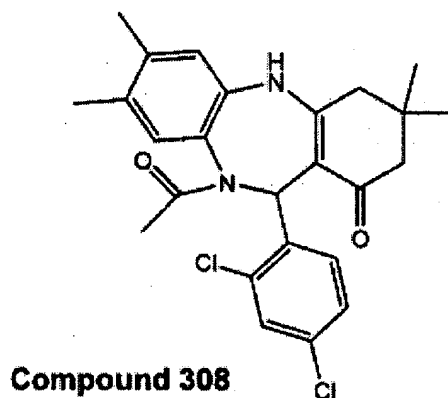
10-Acetil-3,3-dimetil-11-[3-(4-clorobenzoilóxi)fenil]-2,3,4,5,10,11-hexaidro-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto Nº. 101



O composto título foi preparado de Intermediário (5-2) e 3-[(4-clorobenzoil)oxi]benzaldeído seguindo o descrito no Exemplo 5:  $m/z = 515$   $(M+H)^+$ .

**Exemplo 9**

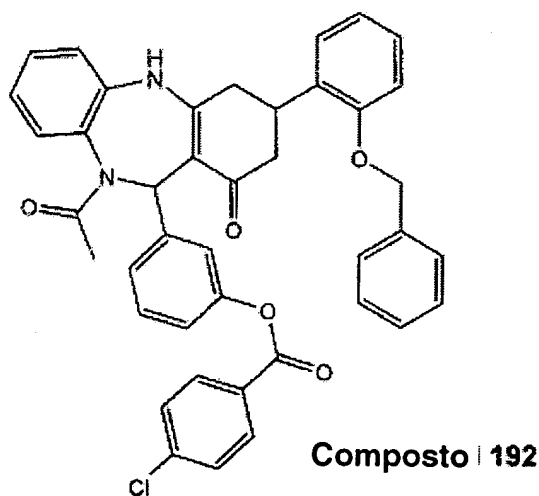
10-Acetil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3,7,8-tetrametil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto Nº. 308.



O composto título foi preparado de 4,5-dimetil-o-fenilenodiamina e 2,4-diclorobenzaldeído seguindo o procedimento descrito no Exemplo 5  $m/z = 457$   $(M+H)^+$ .

**Exemplo 10**

10-Acetil-3-(2-benziloxifenil)-11-[3-(4-clorobenzoilóxi)fenil]-2,3,4,5,10,11-hexaidro-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto Nº. 192 diastereômero A



O composto título foi preparado de Intermediário (1-4) e 3-[(4-clorobenzoil)oxi]benzaldeído seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1:  $m/z = 669$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### Exemplo 11

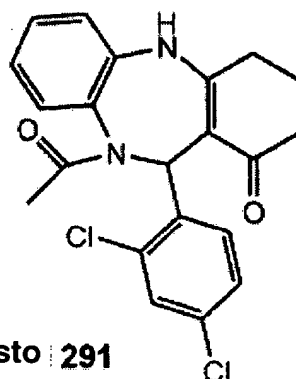
- 5 10-Acetil-3-(2-benziloxifenil)-11-[3-(4-clorobenzoilóxi)fenil]-2,3,4,5,10,11-hexaidro-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona – Composto Nº. 191 diastereômero B

O composto título foi preparado de Intermediário (1-4) e 3-[(4-clorobenzoil)óxi]benzaldeído seguindo o procedimento descrito no Exemplo

- 10 2  $m/z = 669$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### Exemplo 12

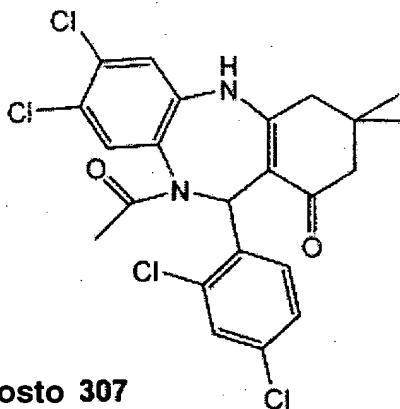
10-Acetil-11-(2,4-diclorofenil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto Nº. 291.



- 15 O composto título foi preparado de cicloexan-1,3-dianona, *o*-fenilenodiamina e 2,4-diclorobenzaldeído seguindo o procedimento descrito no Exemplo 5:  $m/z = 401$  (M+H)<sup>+</sup>.

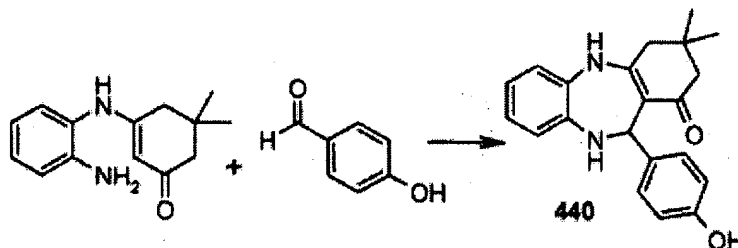
**Exemplo 13:**

10-Acetil-7,8-dicloro-11-(2,4-diclorofenil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-3,3-dimetil-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto N<sup>o</sup>. 307.

**Composto 307**

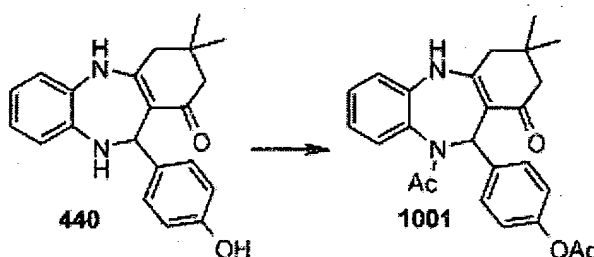
O composto título foi preparado de 4,5-dicloro-*o*-fenilenodiamina e 2,4-diclorobenzaldeído seguindo o procedimento descrito no Exemplo 5  
5  $m/z = 497 (M+H)^+$ .

Exemplo 14: 3,3-dimetil-11-(4-hidroxifenil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto N<sup>o</sup>. 440.



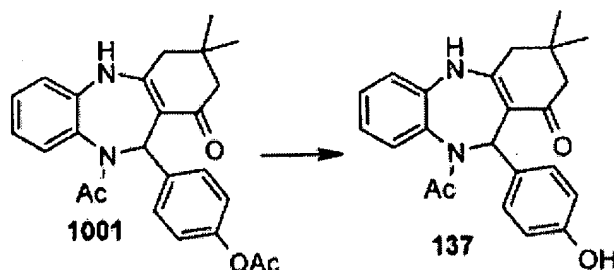
O composto título foi preparado de Intermediário 5-2 e 4-  
10 hidroxibenzaldeído seguindo o procedimento descrito para 11-(2,4-diclorofenil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-3,3-dimetil-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona 5-3:  $m/z = 335 (M+H)^+$ .

Exemplo 15: 11-(4-acetoxifenil)-10-acetil-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto N<sup>o</sup>. 1001.



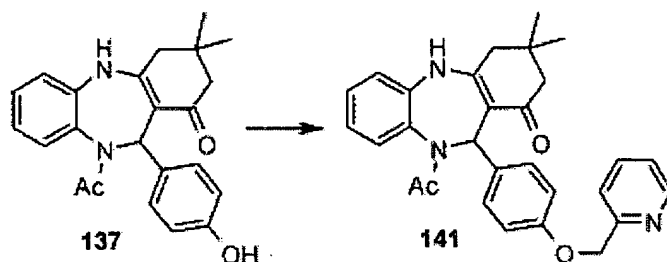
Ac<sub>2</sub>O (5 mL) foi adicionado a 0 °C a uma solução de 3,3-dimetil-11-(4-hidroxifenil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona 440 em piridina (50 mL). Após 7 dias, a mistura de reação foi saciada com água (250 mL). Em seguida, o sólido foi filtrado e lavado com água. O sólido  
 5 foi sucessivamente re-dissolvido em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, lavado com 0,5 N de KHSO<sub>4</sub> (duas vezes), secado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e evaporado. O resíduo foi sonificado em Et<sub>2</sub>O e filtrado para fornecer 4,36 g (71 %) do composto alvo 1001: *m/z* = 419 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 16: 10-acetil-11-(4-hidroxifenil)-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto N<sup>o</sup>. 137.  
 10



Uma solução de hidrato de hidróxido de lítio (672 mg) em água (5 mL) foi adicionada a uma suspensão agitada de 11-(4-acetoxifenil)-10-acetil-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona 1001 (4,26 g, 10,2 mmol) em MeOH/THF/H<sub>2</sub>O 2,5:0,5:1 (70 mL). Após 30  
 15 minutos, 1N de HCl (20 mL) foi adicionado. Em seguida, a mistura de reação foi diluída com água (100 mL) e concentrada sob pressão reduzida. O precipitado foi sucessivamente filtrado, lavado com água e secado para fornecer 3,70 g (97 %) do produto título 137 como um pó branco: *m/z* = 377 (M+H)<sup>+</sup>.

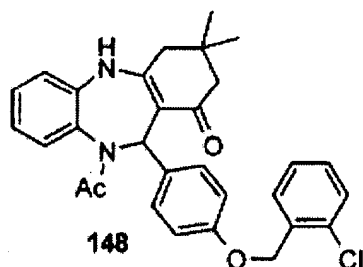
Exemplo 17: 10-acetil-3,3-dimetil-11-[4-(2-piridilmetóxi)fenil]-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto N<sup>o</sup>. 141.  
 20



Uma mistura de 10-acetil-3,3-dimetil-11-(4-hidroxifenil)-

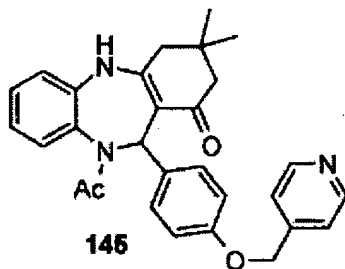
2,3,4,5,10,11-hexaidro-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona 137 (250 mg, 0,664 mmol), hidrocloreto de 2-picolilcloreto (109 mg, 1 equivalente), carbonato de cézio (476 mg, 2,2 equivalentes) em DMF seco (10 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 78 horas. Em seguida, a mistura de reação foi diluída com água (300 mL) e o precipitado foi sucessivamente filtrado, lavado com água, secado e triturado em isopropiléter para fornecer 79 mg do produto alvo 141:  $m/z = 468$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

Exemplo 18: 10-acetil-11-[4-(2-clorobenzilóxi)fenil]-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto N<sup>o</sup>. 148.



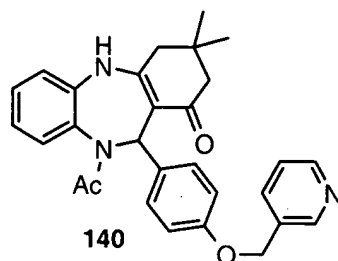
O composto título foi preparado de 10-acetil-11-(4-hidroxifenil)-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona 137 e 2-clorobenzilbrometo seguindo o procedimento descrito para o exemplo 17:  $m/z = 501$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Exemplo 19: 10-acetil-3,3-dimetil-11-[4-(4-piridilmetóxi)fenil]-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto N<sup>o</sup>. 145.



O composto título foi preparado de 10-acetil-11-(4-hidroxifenil)-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona 137 e hidrocloreto de 4-picolilcloreto seguindo o procedimento descrito para o exemplo 17:  $m/z = 468$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

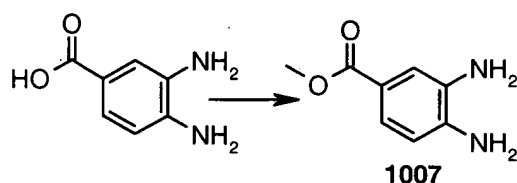
Exemplo 20: 10-acetil-3,3-dimetil-11-[4-(3-piridilmetóxi)fenil]-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto N<sup>o</sup>. 140.



O composto título foi preparado de 10-acetil-11-(4-hidroxifenil)-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona 137 e hidrocloreto de 3-picolilcloro seguindo o procedimento descrito para o exemplo 17:  $m/z = 468 (M+H)^+$ .

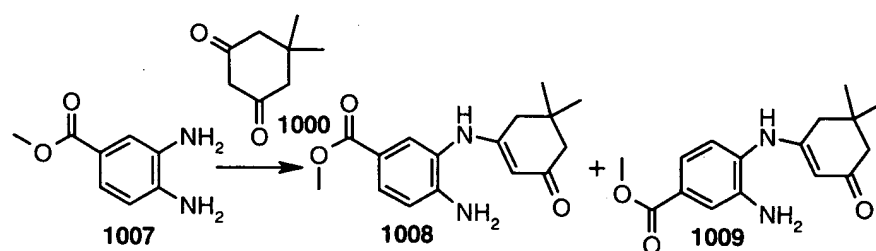
- 5 Exemplo 21: éster de metila de ácido 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-1-oxo-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepina-7-carboxílico Composto Nº. 520

Etapas A.



- 10 Cloreto de tionila (16,0 mL, 220 mmol) foi adicionado a uma suspensão de ácido 3,4-diaminobenzóico (16,8 g, 110 mmol) em MeOH seco (200 mL). A mistura resultante foi aquecida em refluxo. Após 12 horas, a solução foi sucessivamente resfriada até a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi triturado em NaHCO<sub>3</sub> diluído. Em seguida, o precipitado foi filtrado e secado para fornecer 10,1 g (55 %) do
- 15 composto alvo 1007.

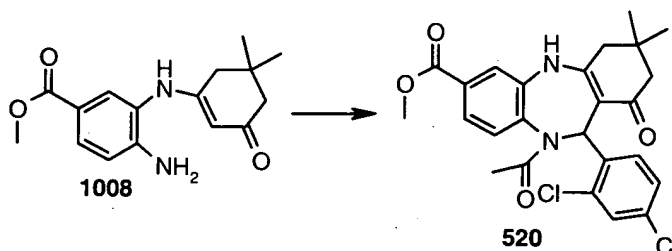
Etapas B.



Os intermediários 1008 e 1009 foram preparados de éster de metila de ácido 3,4-diaminobenzóico 1007 e dimedona 1000 seguindo o procedimento (Etapas A) descrito para a síntese de 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-

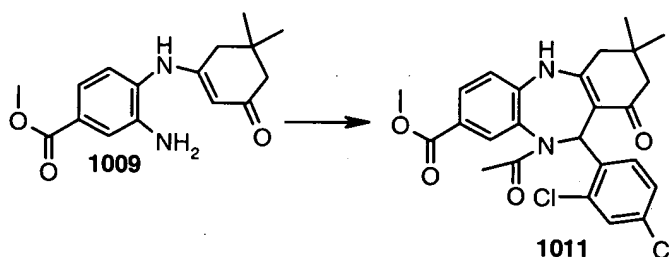
2,3,4,5,10,11-hexaidro-3,3-dimetil-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona (Composto Nº. 38).

Etapa C.



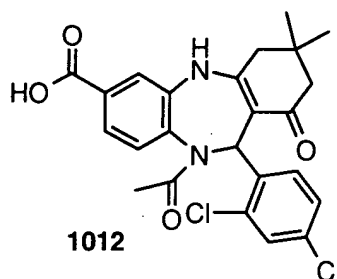
O composto título 520 foi preparado de 1008 e 2,4-diclorobenzaldeído seguindo o procedimento descrito para 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-3,3-dimetil-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona (Composto Nº. 38):  $m/z = 487$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

**Exemplo 22:** éster de metila de ácido 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-1-oxo-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina-8-carboxílico Composto Nº. 521



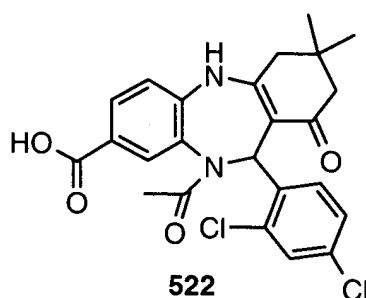
O composto título 521 foi preparado de 1009 e 2,4-diclorobenzaldeído seguindo o procedimento descrito para 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-3,3-dimetil-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona (Composto Nº. 38):  $m/z = 487$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

**Exemplo 23:** ácido 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-1-oxo-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina-7-carboxílico Composto Nº. 1012.



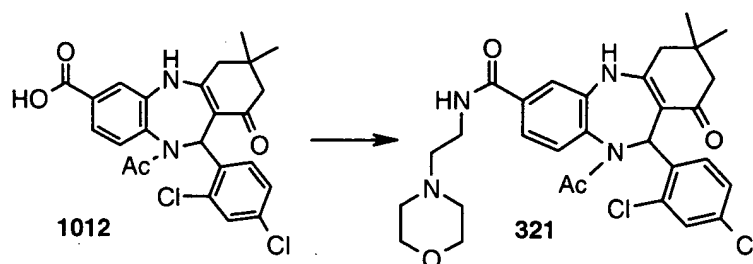
Uma solução de hidrato de hidróxido de lítio (354 mg, 8,2 mmol) foi adicionada a uma suspensão de éster de metila de ácido 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-1-oxo-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina-7-carboxílico 520 (2,0 g, 4,10 mmol) em água (25 mL) e THF (25 mL). Após 12 horas, o pH da mistura de reação foi ajustado para 3 com 1 N de HCl. O precipitado foi coletado por filtração, em seguida lavado com água e secado para fornecer 1,87 g (96,4 %) do produto título 1012:  $m/z = 473$  (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplo 24:** ácido 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-1-oxo-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina-8-carboxílico Composto N<sup>o</sup>. 522.



O composto título 522 foi preparado de éster de metila de ácido 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-1-oxo-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina-8-carboxílico 521 seguindo o procedimento descrito para a preparação de ácido 10 acetil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-1-oxo-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina-7-carboxílico 1012:  $m/z = 473$  (M+H)<sup>+</sup>.

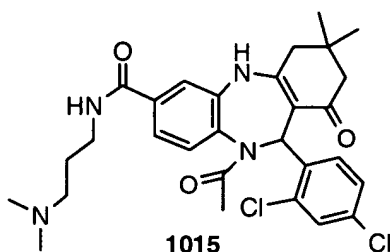
**Exemplo 25:** 10-acetil-N-(morfolin-4-iletil)-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-1-oxo-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina-7-carboxamida Composto N<sup>o</sup>. 321.



Uma solução de ácido 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-

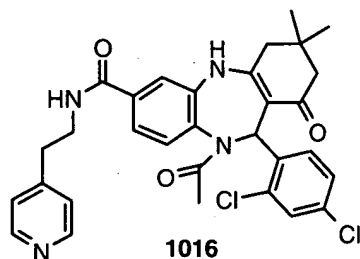
1-oxo-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina-7-carboxílico 1012 (250 mg, 0,53 mmol), 4-(2-aminoetil)morfolina, EDCI.HCl (203 mg, 1,06 mmol), HOAT (144 mg, 1,06 mmol), e DIPEA (185 µL, 1,06 mmol) em DMF seco (5 mL) foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. Em seguida, a mistura de reação foi diluída com água (75 mL), e o precipitado formado foi coletado por filtração, em seguida lavado com água e secado para fornecer 120 mg (39%) do produto título 321:  $m/z = 585$  (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 26: 10-acetil-*N*-(*N,N*-dimetilaminopropil)-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-1-oxo-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina-7-carboxamida Composto Nº. 1015.



O composto título 1015 foi preparado em 73% de produção de ácido 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-1-oxo-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina-7-carboxílico 1012 e 3-(*N,N*-dimetilamino)propilamina seguindo o procedimento relatado para a preparação de *N*-(morfolin-4-iletal)-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-1-oxo-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina-7-carboxamida 321:  $m/z = 557$  (M+H)<sup>+</sup>.

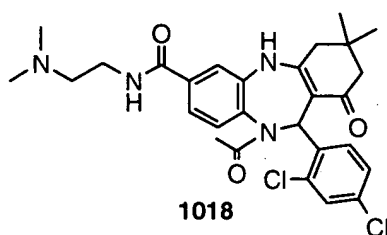
Exemplo 27: 10-acetil-*N*-(4-piridiletal)-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-1-oxo-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina-7-carboxamida Composto Nº. 1016.



O composto título 1016 foi preparado em 53% de produção de ácido 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-1-oxo-2,3,4,5,10,11-hexaidro-

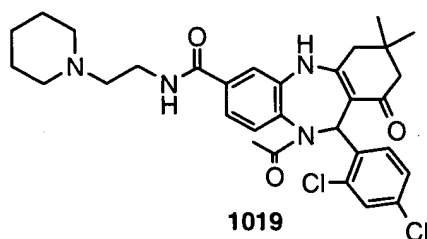
1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepina-7-carboxílico 1012 e 4-piridiletilamina seguindo o procedimento relatado para a preparação de 10-acetil-*N*-(morfolin-4-iletil)-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-1-oxo-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepina-7-carboxamida 321:  $m/z = 577$  (M+H)<sup>+</sup>.

- 5 Exemplo 28: 10-acetil-*N*-(*N,N*-dimetilaminoetil)-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-1-oxo-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepina-7-carboxamida Composto Nº. 1018.



- O composto título 1018 foi preparado de ácido 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-1-oxo-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepina-7-carboxílico 1012 e 2-(*N,N*-dimetilamino)etilamina seguindo o procedimento relatado para a preparação de 10-acetil-*N*-(morfolin-4-iletil)-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-1-oxo-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepina-7-carboxamida 321:  $m/z = 543$  (M+H)<sup>+</sup>.

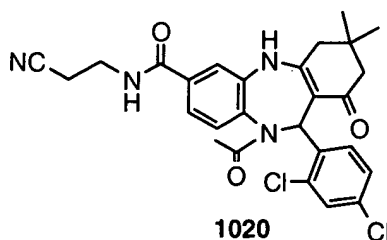
- 15 Exemplo 29: 10-acetil-*N*-(2-piperidin-1-iletil)-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-1-oxo-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepina-7-carboxamida Composto Nº. 1019.



- O composto título 1019 foi preparado de ácido 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-1-oxo-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepina-7-carboxílico 1012 e 2-(piperidin-1-il)etilamina seguindo o procedimento relatado para a preparação de 10-acetil-*N*-(morfolin-4-iletil)-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-1-oxo-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepina-7-carboxamida 321:  $m/z = 583$

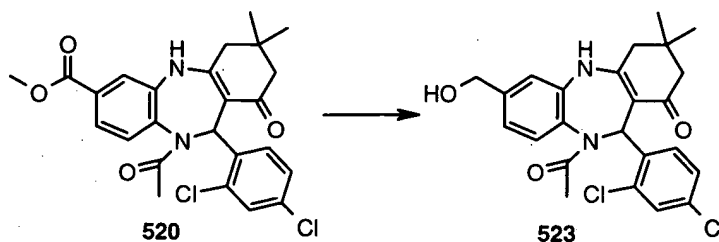
(M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplo 30:** 10-acetil-*N*-(2-cianoetil)-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-1-oxo-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepina-7-carboxamida Composto N<sup>o</sup>. 1020.



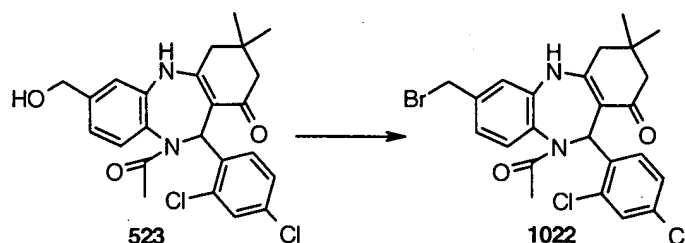
- 5 O composto título 1020 foi preparado de ácido 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-1-oxo-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepina-7-carboxílico 1012 e 2-cianoetilamina seguindo o procedimento relatado para a preparação de 10-acetil-*N*-(morfolin-4-iletil)-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-1-oxo-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1*H*-
- 10 dibenzo[b,e][1,4]diazepina-7-carboxamida 321:  $m/z = 525$  (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplo 31:** 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-7-hidroximetil-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto N<sup>o</sup>. 523



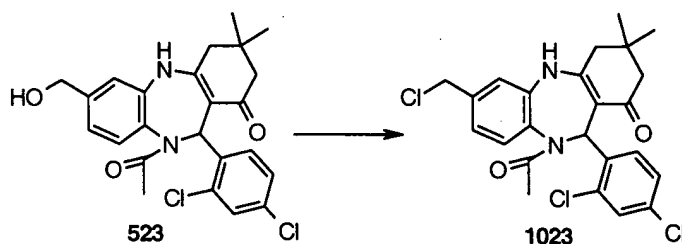
- 15 Boroidreto de sódio (824 mg, 21,8 mmol) foi adicionado em porções a uma solução de éster de metila de ácido 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-1-oxo-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepina-7-carboxílico 520 (5,3 g, 10,9 mmol) em etanol absoluto (100 mL). Após 24 horas, boroidreto de sódio (824 mg, 21,8 mmol) foi adicionado à mistura de reação. Esta operação foi repetida 3 vezes (total:
- 20 14 equivalentes de NaBH<sub>4</sub> foram usados). A mistura de reação foi adicionada em gotas a uma solução de 2N de HCl (500 mL). O precipitado foi coletado por filtração, lavado com água e secado para fornecer 3,83 g (77%) do produto título 523 como um pó branco:  $m/z = 459$  (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 32: 10-acetil-7-bromometil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto Nº. 1022.



Tribrometo fosforoso (118  $\mu$ L, 1,25 mmol) foi gradualmente adicionado sob nitrogênio a 0°C a uma solução agitada de 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-7-hidroximetil-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona 523 em DCE (2 mL). A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Em seguida, uma solução aquosa diluída de bicarbonato de sódio foi adicionada. A mistura de reação foi extraída com AcOEt, secada ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e evaporada para fornecer 157 mg (68 %) do produto título 1022:  $m/z = 522$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

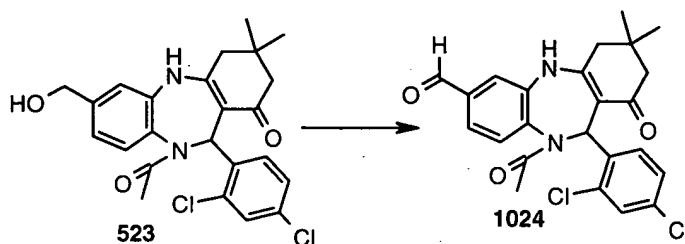
Exemplo 33: 10-acetil-7-clorometil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto Nº. 1023.



Tionilcloroeto (238  $\mu$ L, 3,26 mmol) foi adicionado em gotas sob nitrogênio a 0°C a uma solução agitada de 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-7-hidroximetil-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona 523 (500 mg, 1,09 mmol) em DCE (10 mL). A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Em seguida, água gelada foi adicionada. A mistura de reação foi extraída com DCM, secada ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e evaporada para fornecer 410 mg (79 %) do produto título 1023:  $m/z = 477$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

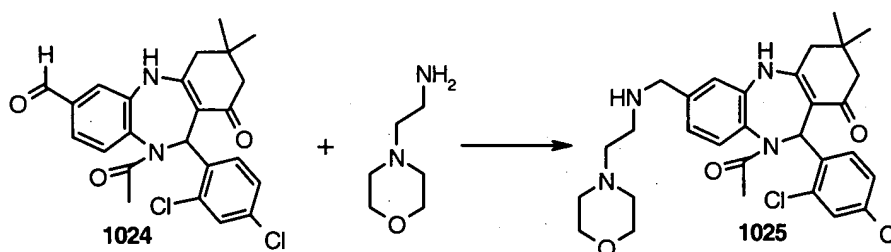
Exemplo 34: 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-1-oxo-2,3,4,5,10,11-

hexaidro-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepina-7-carboxaldeído Composto N<sup>o</sup>. 1024.



Óxido de manganês (IV) foi adicionado a uma solução agitada de 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-7-hidroximetil-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona 523 em acetona (10 mL). A solução resultante foi aquecida até o refluxo. Após 2 dias, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, filtrada sobre diatomito, e evaporada para fornecer 400 mg (40 %) do produto título 1024:  $m/z = 457$  (M+H)<sup>+</sup>.

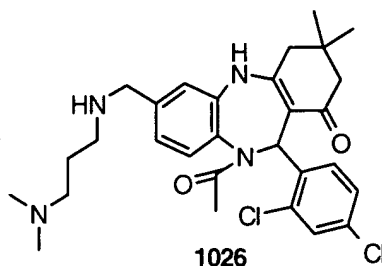
Exemplo 35: 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-7-(2-morfolin-4-iletilaminometil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto N<sup>o</sup>. 1025.



Uma solução de 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-1-oxo-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepina-7-carboxaldeído 1024 (200 mg, 0,44 mmol) e 4-(2-aminoetil)morfolina (53  $\mu$ L, 0,40 mmol) em DCM (5 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Em seguida, NaBH(OAc)<sub>3</sub> (122 mg, 0,57 mmol) e ácido acético (26,3  $\mu$ L, 1,2 equivalentes) foram adicionados. A mistura de reação resultante foi agitada durante a noite em temperatura ambiente, em seguida saciada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio, extraída com AcOEt, secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e evaporada para fornecer 190 mg (87%) do produto título 1025:  $m/z = 571$  (M+H)<sup>+</sup>.

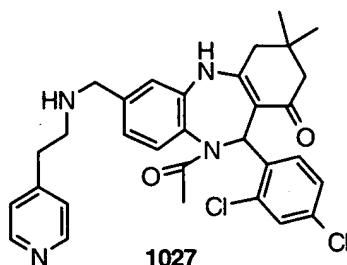
Exemplo 36: 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-7-[3-(*N,N*-dimetilamino)propilaminometil]-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1*H*-

dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto Nº. 1026.



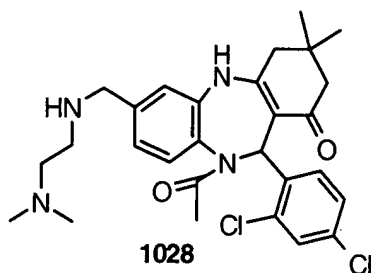
O composto título 1026 foi preparado de 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-1-oxo-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina-7-carboxaldeído 1024 e 3-(N,N-dimetilamino)propilamina seguindo o procedimento relatado para a preparação de 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-7-(2-morfolin-4-iletilaminometil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4] diazepin-1-ona 1025:  $m/z = 543$  (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 37: 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-7-[2-(4-piridil)etilaminometil]-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto Nº. 1027.



O composto título 1027 foi preparado de 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-1-oxo-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina-7-carboxaldeído 1024 e 4-piridiletilamina seguindo o procedimento relatado para a preparação de 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-7-(2-morfolin-4-iletilaminometil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona 1025:  $m/z = 563$  (M+H)<sup>+</sup>.

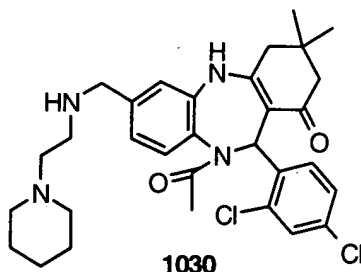
Exemplo 38: 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-7-[2-(N,N-dimetilamino)etilaminometil]-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto Nº. 1028.



O composto título 1028 foi preparado de 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-1-oxo-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina-7-carboxaldeído 1024 e 2-(N,N-dimetilamino)etilamina seguindo o procedimento relatado para a preparação de 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-7-(2-morfolin-4-iletilaminometil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona 1025:  $m/z = 529$  (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 39: 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-7-[2-(piperidin-1-il)etilaminometil]-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona

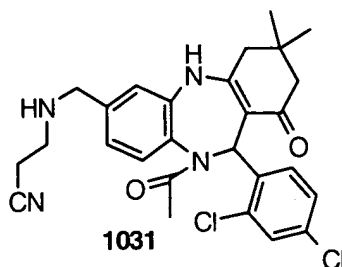
10 Composto Nº. 1030.



O composto título 1030 foi preparado de 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-1-oxo-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina-7-carboxaldeído 1024 e 2-(piperidin-1-il)etilamina seguindo o procedimento relatado para a preparação de 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-7-(2-morfolin-4-iletilaminometil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4] diazepin-1-ona 1025:  $m/z = 569$  (M+H)<sup>+</sup>.

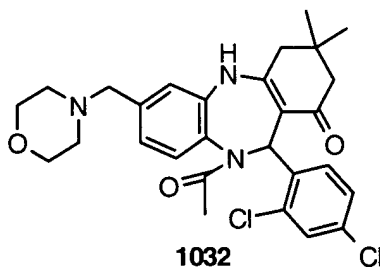
Exemplo 40: 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-7-(2-cianoetilaminometil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona

Composto Nº. 1031.



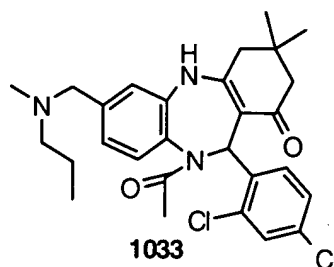
O composto título 1031 foi preparado de 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-1-oxo-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina-7-carboxaldeído 1024 e 2-cianoetilamina seguindo o procedimento relatado para a preparação de 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-7-(2-morfolin-4-iletilaminometil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona 1025:  $m/z = 511$  (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 41: 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-7-(morfolin-4-ilmetil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona  
Composto Nº. 1032.



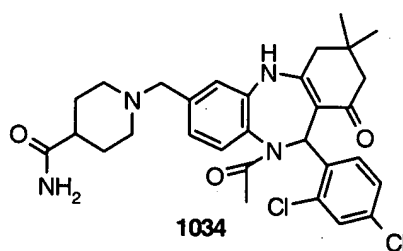
O composto título 1032 foi preparado de 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-1-oxo-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina-7-carboxaldeído 1024 e morfolina seguindo o procedimento relatado para a preparação de 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-7-(2-morfolin-4-iletilaminometil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona 1025:  $m/z = 528$  (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 42: 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-7-(N-metil-N-propilaminometil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona  
Composto Nº. 1033.



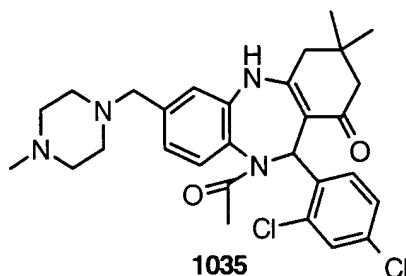
O composto título 1033 foi preparado de 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-1-oxo-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina-7-carboxaldeído 1024 e *N*-metilpropilamina seguindo o procedimento relatado para a preparação de 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-7-(2-morfolin-4-iletilaminometil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona 1025:  $m/z = 514$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Exemplo 43: 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-7-[4-(aminocarbonil)piperidin-1-ilmetil]-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto Nº. 1034.



O composto título 1034 foi preparado de 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-1-oxo-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina-7-carboxaldeído 1024 e 4-(aminocarbonil)piperidina seguindo o procedimento relatado para a preparação de 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-7-(2-morfolin-4-iletilaminometil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona 1025:  $m/z = 569$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

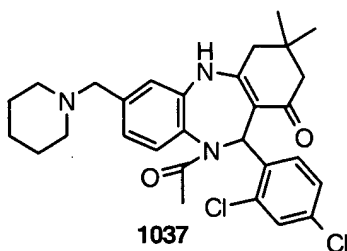
Exemplo 44: 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-7-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto Nº. 1035.



O composto título 1035 foi preparado de 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-1-oxo-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina-7-carboxaldeído 1024 e 4-metilpiperazina seguindo o procedimento relatado para a preparação de 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-7-(2-morfolin-4-iletilaminometil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona 1025:  $m/z = 541$  (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 45: 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-7-(piperidin-1-ilmetil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona

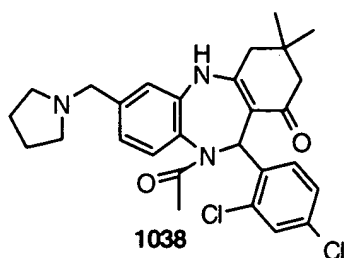
Composto Nº. 1037.



O composto título 1037 foi preparado de 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-1-oxo-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina-7-carboxaldeído 1024 e piperidina seguindo o procedimento relatado para a preparação de 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-7-(2-morfolin-4-iletilaminometil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona 1025:  $m/z = 526$  (M+H)<sup>+</sup>.

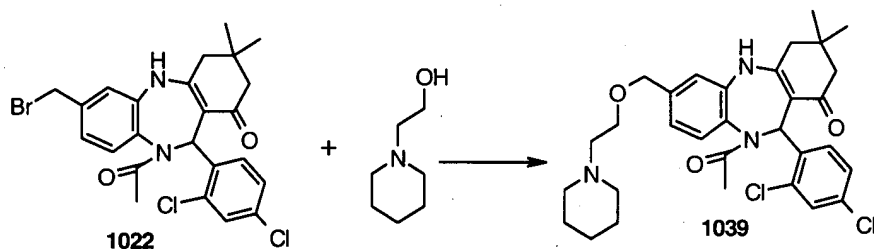
Exemplo 46: 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-7-(pirrolidin-1-il-metil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona

Composto Nº. 1038.



O composto título 1038 foi preparado de 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-1-oxo-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]diazepina-7-carboxaldeído 1024 e pirrolidina seguindo o procedimento relatado para a preparação de 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-7-(2-morfolin-4-iletilaminometil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]diazepin-1-ona 1025:  $m/z = 512$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Exemplo 47: 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-7-[2-(piperidin-1-il)etoximetil]-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]diazepin-1-ona  
Composto N<sup>o</sup>. 1039.

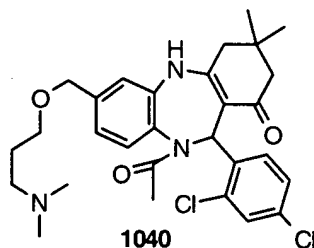


Hidreto de sódio (17 mg, 60% em óleo mineral, 0,42 mmol) foi adicionado a 0°C sob argônio a uma solução de *N*-piperidinaetanol (53 µL, 0,4 mmol) em DMF seco (4 mL). A solução resultante foi adicionada a 0 °C sob argônio a uma solução de 10-acetil-7-bromometil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1*H*-dibenzo-*[b,e]*[1,4]diazepin-1-ona 1022 (200 mg, 0,38 mmol) em DMF seco (2 mL). Após 2 horas, a mistura de reação foi diluída com água gelada (70 mL). O pH da solução resultante foi ajustado para 7 com 2N de NaOH aquoso. Em seguida, a mistura de reação foi sucessivamente extraída com AcOEt (3 vezes), THF (3 vezes). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e evaporados. O resíduo foi triturado em tolueno, em seguida evaporado. O resíduo foi triturado em DCM e metanol, filtrado e concentrado sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em alumina

(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, gradiente de 1:0 a 92:8) para fornecer 85 mg (39%) do composto alvo 1039:  $m/z = 570$  (M+H)<sup>+</sup>.

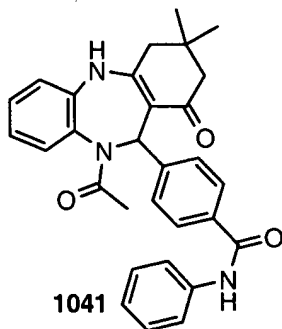
Exemplo 48: 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-7-[3-(*N,N*-dimetilamino)propoximetil]-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona

5 Composto Nº. 1040.



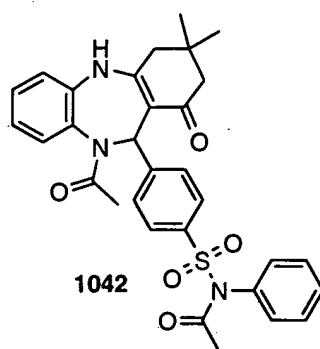
O composto título 1040 foi preparado de 10-acetil-7-bromometil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona 1022 e 3-(*N,N*-dimetilamino)propanol seguindo o procedimento relatado para a preparação de 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-7-[2-(piperidin-1-il)etoximetil]-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona 1039:  $m/z = 544$  (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 49: 10-acetil-11-[4-(fenilaminocarbonil)fenil]-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto Nº. 1041.



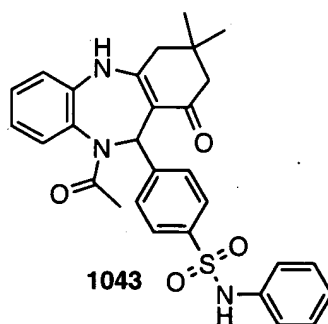
15 O composto título 1041 foi preparado de 4-(fenilaminocarbonil)benzaldeído seguindo o procedimento relatado para a síntese de 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-3,3-dimetil-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona (Composto Nº. 38):  $m/z = 480$  (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 50: 10-acetil-11-[4-(*N*-acetil-*N*-fenilaminosulfonil)fenil]-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto Nº. 1042.



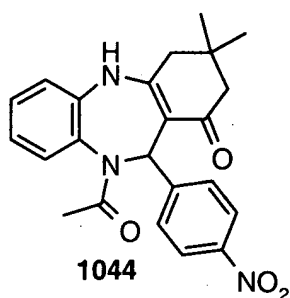
O composto título 1042 foi preparado de 4-(*N*-fenilaminosulfonyl)benzaldeído seguindo o procedimento relatado para a síntese de 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-3,3-dimetil-1*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]diazepin-1-ona (Composto Nº. 38):  $m/z = 558$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

- 5 Exemplo 51: 10-acetil-11-[4-(*N*-fenilaminosulfonyl)fenil]-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]diazepin-1-ona Composto Nº. 1043.



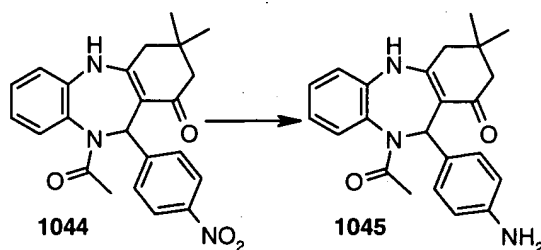
- Uma solução de hidrato de hidróxido de lítio (11 mg, 0,26 mmol) em água (0,5 mL) foi adicionada a 0 °C a uma solução agitada de 10-acetil-11-[4-(*N*-acetil-*N*-fenilaminosulfonyl)fenil]-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]diazepin-1-ona 1042 (133 mg, 0,26 mmol). Após 12 horas em temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com uma solução saturada de cloreto de amônio, extraída duas vezes com AcOEt, lavada com salmoura, secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e evaporada para fornecer 100 mg do produto título:  $m/z = 516$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Exemplo 52: 10-acetil-11-(4-nitrofenil)-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]diazepin-1-ona Composto Nº. 1044.



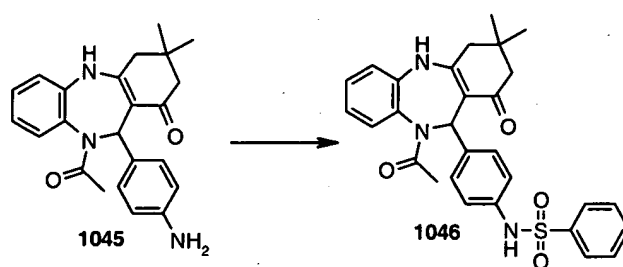
O composto título 1044 foi preparado de Intermediário 5-2 e 4-nitrobenzaldeído seguindo o procedimento descrito para 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-3,3-dimetil-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona (Composto Nº. 38):  $m/z = 406$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

- 5 Exemplo 53: 10-acetil-11-(4-aminofenil)-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto Nº. 1045.



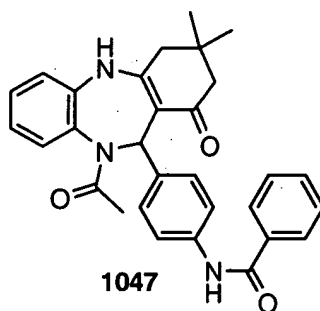
- Uma solução de 10-acetil-11-(4-nitrofenil)-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona 1044 (862 mg, 2,13 mmol) em MeOH (3 mL) e THF (3 mL) foi adicionada a uma suspensão de ferro (476 mg, 8,52 mmol) e cloreto de amônio (460 mg, 8,52 mmol) em água (3 mL). A mistura resultante foi aquecida a 70 °C. Após 2 horas, a mistura de reação foi filtrada sobre diatomito e extensivamente lavada com AcOEt. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, em seguida secados ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e evaporados para fornecer 272 mg (35%) do produto título 1045:  $m/z = 376$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.
- 15

Exemplo 54: 10-acetil-11-[4-(fenilsulfonilamino)fenil]-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto Nº.1046.



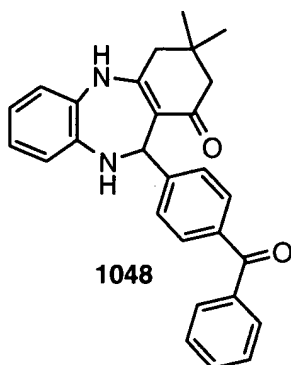
Uma solução de 10-acetil-11-(4-aminofenil)-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona 1045 (127 mg, 0,34 mmol), cloreto de benzensulfonila (45,5  $\mu$ L, 0,36 mmol) em piridina (2 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 12 horas. A mistura de reação foi sucessivamente adicionada em gotas a 10 mL de água, extraída com AcOEt, lavada com salmoura, secada ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e evaporada para fornecer 78 mg do produto título 1046:  $m/z = 516$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Exemplo 55: 10-acetil-11-[4-(fenilcarbonilamino)fenil]-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto N $^{\circ}$ . 1047.



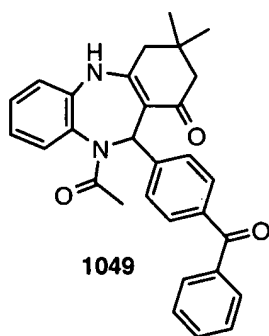
O composto título 1047 foi preparado de 10-acetil-11-(4-aminofenil)-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona 1045 e cloreto de benzoíla seguindo o procedimento descrito para 10-acetil-11-[4-(fenilsulfonilamino)fenil]-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona 1046:  $m/z = 480$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Exemplo 56: 11-[4-(fenilcarbonil)fenil]-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto N $^{\circ}$ . 1048.



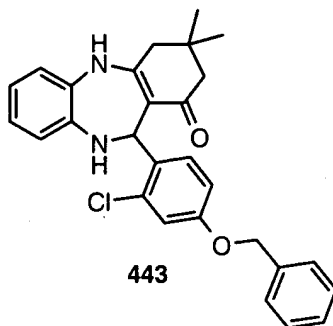
O composto título foi preparado de Intermediário 5-2 e 4-(fenilcarbonil)-benzaldeído seguindo o procedimento descrito para 11-(2,4-diclorofenil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-3,3-dimetil-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona 5-3:  $m/z = 423$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

- 5 Exemplo 57: 10-acetil-11-[4-(fenilcarbonil)fenil]-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto N<sup>o</sup>. 1049.



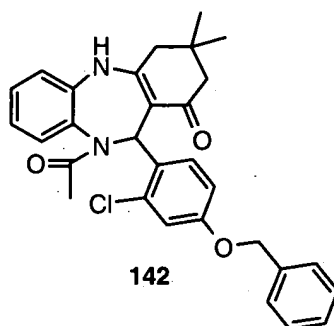
- O composto título 1049 foi preparado de 11-[4-(fenilcarbonil)fenil]-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona 1048 seguindo o procedimento descrito para
- 10 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-3,3-dimetil-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona (Composto N<sup>o</sup>. 38):  $m/z = 465$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Exemplo 58: 11-[4-benziloxycarbonil-2-clorofenil]-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto N<sup>o</sup>. 443.



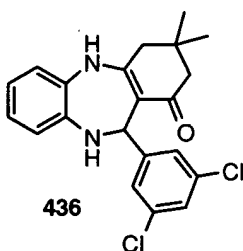
O composto título 443 foi preparado de Intermediário 5-2 e 4-benzilóxi-2-clorobenzaldeído seguindo o procedimento descrito para 11-(2,4-diclorofenil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-3,3-dimetil-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona 5-3:  $m/z = 459$  (M+H)<sup>+</sup>.

- 5 Exemplo 59: 10-acetil-11-[4-benziloxycarbonil-2-clorofenil]-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto Nº. 142.



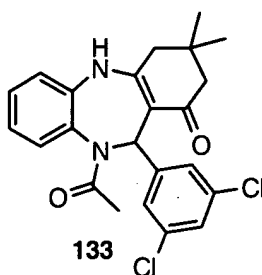
- O composto título 142 foi preparado de 11-[4-benziloxycarbonil-2-clorofenil]-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona 443 seguindo o procedimento descrito para 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-3,3-dimetil-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona (Composto Nº. 38):  $m/z = 501$  (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 60: 11-[3,5-diclorofenil]-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto Nº. 436.



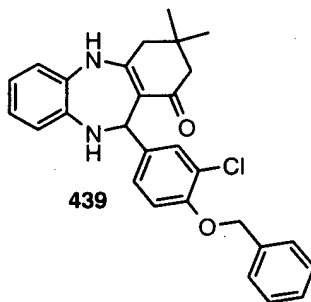
- O composto título 436 foi preparado de Intermediário 5-2 e 2,5-diclorobenzaldeído seguindo o procedimento descrito para 11-(2,4-diclorofenil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-3,3-dimetil-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona 5-3:  $m/z = 387$  (M+H)<sup>+</sup>.

- Exemplo 61: 10-acetil-11-[3,5-diclorofenil]-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto Nº. 133.



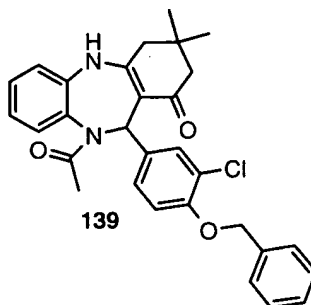
O composto título 133 foi preparado de 11-[3,5-diclorofenil]-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona 436 seguindo o procedimento descrito para 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-3,3-dimetil-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona (Composto Nº. 38):  $m/z = 429$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Exemplo 62: 11-[4-benzilóxi-3-clorofenil]-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto Nº. 439.



O composto título 439 foi preparado de Intermediário 5-2 e 3-cloro-4-benziloxibenzaldeído seguindo o procedimento descrito para 11-(2,4-diclorofenil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-3,3-dimetil-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona 5-3:  $m/z = 459$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

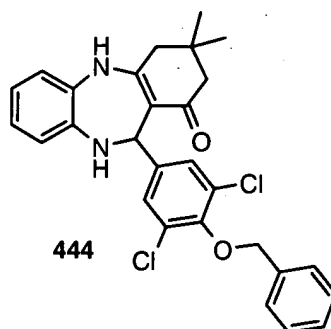
Exemplo 63: 10-acetil-11-[4-benzilóxi-3-clorofenil]-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto Nº. 139.



O composto título 139 foi preparado de 11-[4-benzilóxi-3-clorofenil]-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-

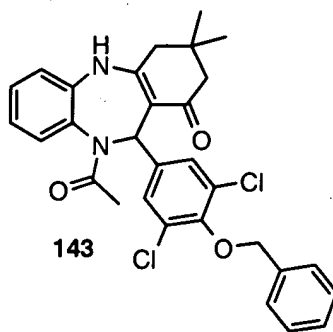
ona 439 seguindo o procedimento descrito para 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-3,3-dimetil-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona (Composto Nº. 38):  $m/z = 501$  (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 64: 11-[4-benzilóxi-3,5-diclorofenil]-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto Nº. 444.



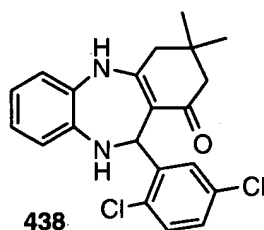
O composto título 444 foi preparado de Intermediário 5-2 e 3,5-dicloro-4-benziloxibenzaldeído seguindo o procedimento descrito para 11-(2,4-diclorofenil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-3,3-dimetil-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona 5-3:  $m/z = 493$  (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 65: 10-acetil-11-[4-benzilóxi-3,5-diclorofenil]-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto Nº. 143.



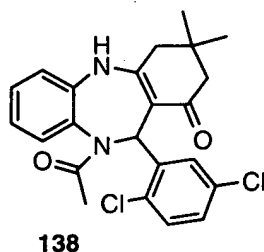
O composto título 143 foi preparado de 11-[4-benzilóxi-3,5-diclorofenil]-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona 444 seguindo o procedimento descrito para 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-3,3-dimetil-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona (Composto Nº. 38):  $m/z = 535$  (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 66: 11-[2,5-diclorofenil]-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto Nº. 438.



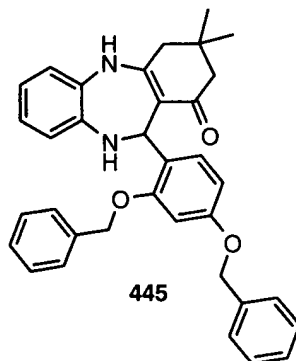
O composto título 438 foi preparado de Intermediário 5-2 e 2,5-diclorobenzaldeído seguindo o procedimento descrito para 11-(2,4-diclorofenil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-3,3-dimetil-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona 5-3:  $m/z = 387$  (M+H)<sup>+</sup>.

- 5 Exemplo 67: 10-acetil-11-[2,5-diclorofenil]-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto Nº. 138.



- O composto título 138 foi preparado de 11-[2,5-diclorofenil]-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona 438 seguindo o procedimento descrito para 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-3,3-dimetil-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona (Composto Nº. 38):  $m/z = 429$  (M+H)<sup>+</sup>.

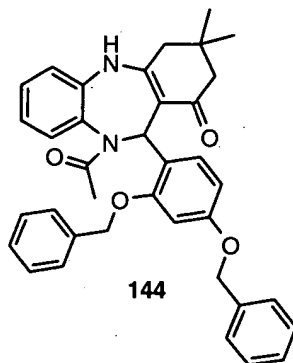
Exemplo 68: 11-[2,4-dibenziloxifenil]-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto Nº. 445.



- O composto título 445 foi preparado de Intermediário 5-2 e 2,4-dibenziloxibenzaldeído seguindo o procedimento descrito para 11-(2,4-diclorofenil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-3,3-dimetil-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-

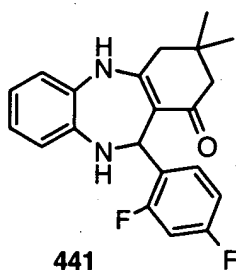
1-ona 5-3:  $m/z = 531$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

**Exemplo 69:** 10-acetil-11-[2,4-dibenziloxifenil]-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto Nº. 144.



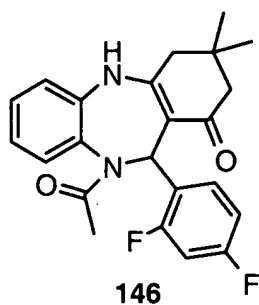
O composto título 144 foi preparado de 11-[2,4-dibenziloxifenil]-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona seguindo o procedimento descrito para 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-3,3-dimetil-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona (Composto Nº. 38):  $m/z = 573$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

**Exemplo 70:** 11-(2,4-difluorofenil)-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto Nº. 441.



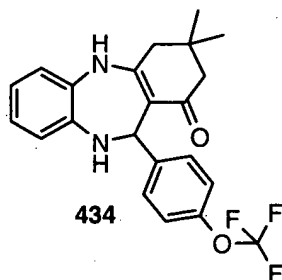
O composto título 441 foi preparado de Intermediário 5-2 e 2,4-difluorobenzaldeído seguindo o procedimento descrito para 11-(2,4-diclorofenil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-3,3-dimetil-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona 5-3:  $m/z = 355$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

**Exemplo 71:** 10-acetil-11-(2,4-difluorofenil)-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto Nº. 146.



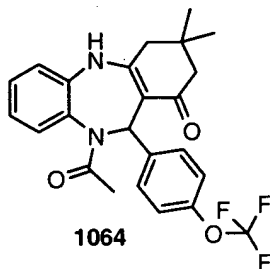
O composto título 146 foi preparado de 11-(2,4-difluorofenil)-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona 441 seguindo o procedimento descrito para 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-3,3-dimetil-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona (Composto Nº. 38):  $m/z = 397$  (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 72: 11-(4-trifluorometiloxifenil)-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto Nº. 434.



O composto título 434 foi preparado de Intermediário 5-2 e 4-trifluorometiloxibenzaldeído seguindo o procedimento descrito para 11-(2,4-diclorofenil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-3,3-dimetil-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona 5-3:  $m/z = 403$  (M+H)<sup>+</sup>.

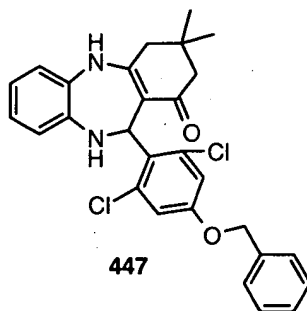
Exemplo 73: 10-acetil-11-(4-trifluorometiloxifenil)-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto Nº. 1064.



O composto título 1064 foi preparado de 11-(4-trifluorometiloxifenil)-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona 434 seguindo o procedimento descrito para

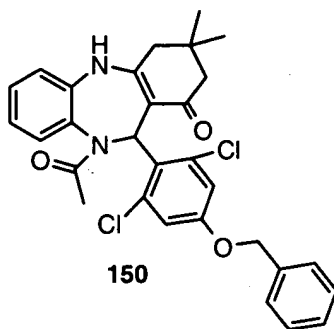
10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-3,3-dimetil-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona (Composto Nº. 38):  $m/z = 445$  (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 74: 11-(4-benzilóxi-2,6-diclorofenil)-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto Nº. 447.



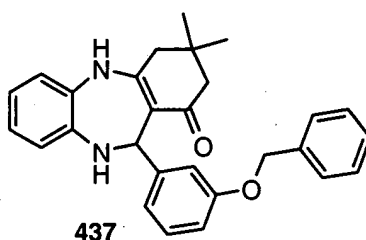
5 O composto título 447 foi preparado de Intermediário 5-2 e 4-benzilóxi-2,6-diclorobenzaldeído seguindo o procedimento descrito para 11-(2,4-diclorofenil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-3,3-dimetil-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona 5-3:  $m/z = 493$  (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 75: 10-acetil-11-(4-benzilóxi-2,6-diclorofenil)-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto Nº. 150.



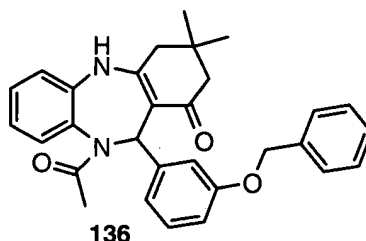
O composto título 150 foi preparado de 11-(4-benzilóxi-2,6-diclorofenil)-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona 447 seguindo o procedimento descrito para 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-3,3-dimetil-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona (Composto Nº. 38):  $m/z = 535$  (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 76: 11-(3-benziloxifenil)-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto Nº. 437.



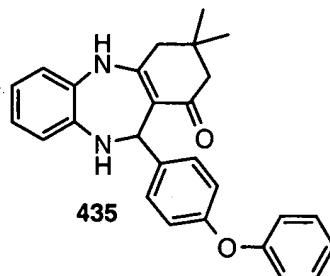
O composto título 437 foi preparado de Intermediário 5-2 e 3-benziloxibenzaldeído seguindo o procedimento descrito para 11-(2,4-diclorofenil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-3,3-dimetil-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona 5-3:  $m/z = 425$  (M+H)<sup>+</sup>.

- 5 Exemplo 77: 10-acetil-11-(3-benziloxifenil)-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto N<sup>o</sup>. 136.



- O composto título 136 foi preparado de 11-(3-benziloxifenil)-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona 437 seguindo o procedimento descrito para 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-3,3-dimetil-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona (Composto N<sup>o</sup>. 38):  $m/z = 467$  (M+H)<sup>+</sup>.

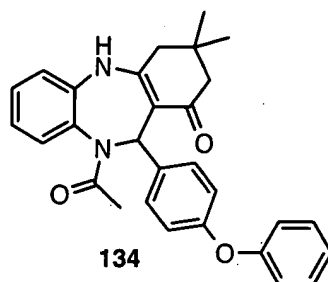
- Exemplo 78: 11-(4-fenoxifenil)-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto N<sup>o</sup>. 435.



- O composto título 435 foi preparado de Intermediário 5-2 e 4-fenoxibenzaldeído seguindo o procedimento descrito para 11-(2,4-diclorofenil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-3,3-dimetil-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona 5-3:  $m/z = 411$  (M+H)<sup>+</sup>.

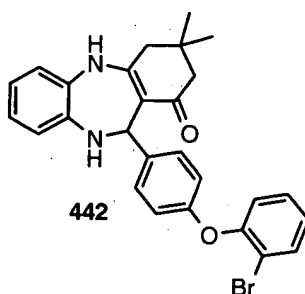
- Exemplo 79: 10-acetil-11-(4-fenoxifenil)-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-

1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto Nº. 134.



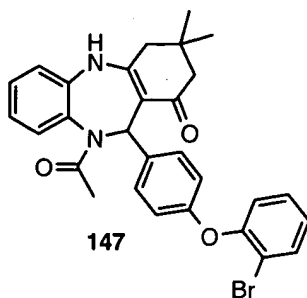
O composto título 134 foi preparado de 11-(4-fenoxifenil)-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona 435 seguindo o procedimento descrito para 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-3,3-dimetil-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona (Composto Nº. 38):  $m/z = 453$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Exemplo 80: 11-[4-(2-bromofenóxi)fenil]-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto Nº. 442.



O composto título 442 foi preparado de Intermediário 5-2 e 4-(2-bromofenóxi)benzaldeído seguindo o procedimento descrito para 11-(2,4-diclorofenil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-3,3-dimetil-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona 5-3:  $m/z = 490$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

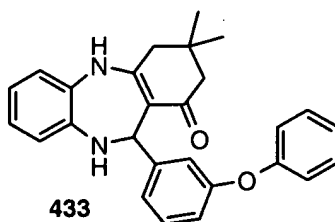
Exemplo 81: 10-acetil-11-[4-(2-bromofenóxi)fenil]-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto Nº. 147.



O composto título 147 foi preparado de 11-[4-(2-bromofenóxi)fenil]-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-

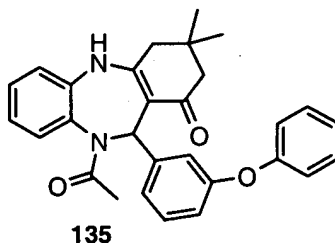
ona 442 seguindo o procedimento descrito para 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-3,3-dimetil-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona (Composto Nº. 38):  $m/z = 532$  (M+H)<sup>+</sup>.

5 Exemplo 82: 11-(3-fenoxifenil)-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto Nº. 433.



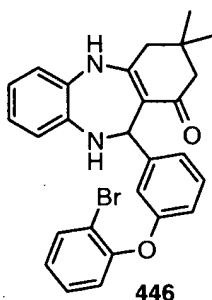
O composto título 433 foi preparado de Intermediário 5-2 e 3-fenoxibenzaldeído seguindo o procedimento descrito para 11-(2,4-diclorofenil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-3,3-dimetil-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona 5-3:  $m/z = 411$  (M+H)<sup>+</sup>.

10 Exemplo 83: 11-(3-fenoxifenil)-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto Nº. 135.



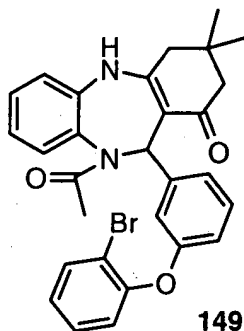
15 O composto título 135 foi preparado de 11-(3-fenoxifenil)-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona 433 seguindo o procedimento descrito para 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-3,3-dimetil-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona (Composto Nº. 38):  $m/z = 453$  (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 84: 11-[3-(2-bromofenóxi)fenil]-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto Nº. 446.



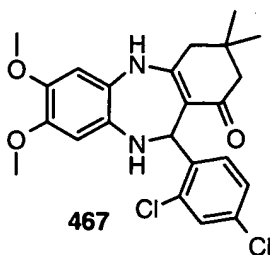
O composto título 446 foi preparado de Intermediário 5-2 e 3-(2-bromofenóxi)-benzaldeído seguindo o procedimento descrito para 11-(2,4-diclorofenil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-3,3-dimetil-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona 5-3:  $m/z = 490$  (M+H)<sup>+</sup>.

- 5 Exemplo 85: 10-acetil-11-[3-(2-bromofenóxi)fenil]-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto Nº. 149.



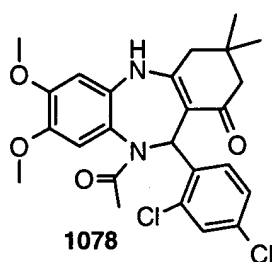
- O composto título 149 foi preparado de 11-[3-(2-bromofenóxi)fenil]-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona 446 seguindo o procedimento descrito para 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-3,3-dimetil-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona (Composto Nº. 38):  $m/z = 532$  (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 86: 7,8-dimetóxi-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto Nº. 467.



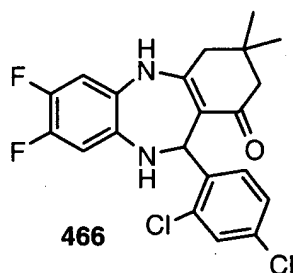
- O composto título 467 foi preparado de 2,4-diclorobenzaldeído seguindo o procedimento descrito para 11-(2,4-diclorofenil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-3,3-dimetil-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona 5-3:  $m/z = 447$  (M+H)<sup>+</sup>.

- Exemplo 87: 10-acetil-7,8-dimetóxi-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto Nº. 309.



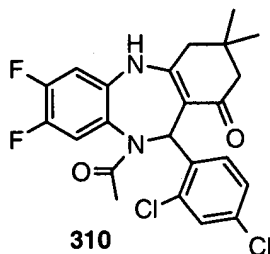
O composto título 309 foi preparado de 7,8-dimetóxi-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona 467 seguindo o procedimento descrito para 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-3,3-dimetil-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona (Composto Nº. 38):  $m/z = 489$  (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 88: 7,8-difluoro-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto Nº. 466.



O composto título 466 foi preparado de 2,4-diclorobenzaldeído seguindo o procedimento descrito para 11-(2,4-diclorofenil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-3,3-dimetil-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona 5-3:  $m/z = 423$  (M+H)<sup>+</sup>.

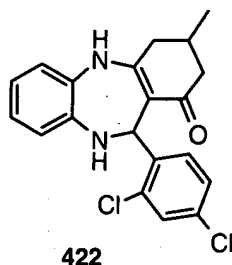
Exemplo 89: 10-acetil-7,8-difluoro-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto Nº. 310.



O composto título 310 foi preparado de 7,8-difluoro-11-(2,4-diclorofenil)-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona 466 seguindo o procedimento descrito para 10-acetil-11-(2,4-

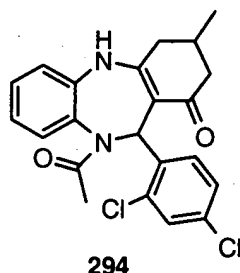
diclorofenil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-3,3-dimetil-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona (Composto N<sup>o</sup>. 38):  $m/z = 465$  (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 90: 11-(2,4-diclorofenil)-3-metil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto N<sup>o</sup>. 422.



- 5 O composto título 422 foi preparado de 2,4-diclorobenzaldeído seguindo o procedimento descrito para 11-(2,4-diclorofenil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-3,3-dimetil-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona 5-3:  $m/z = 373$  (M+H)<sup>+</sup>.

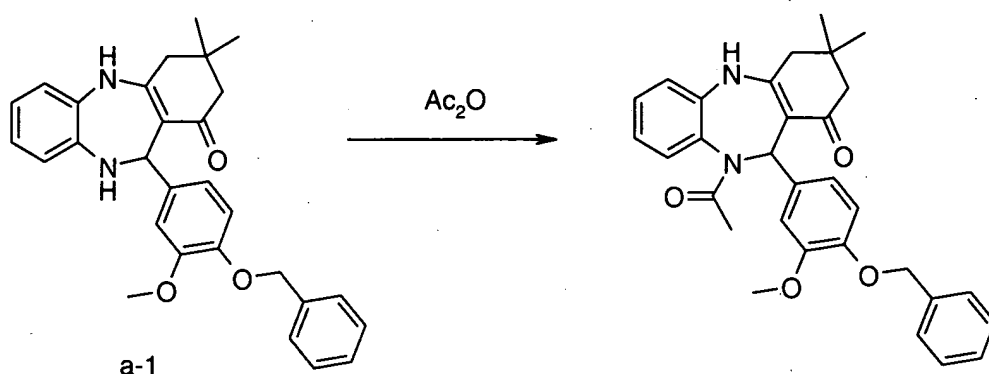
- Exemplo 91: 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-3-metil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto N<sup>o</sup>. 294.



- O composto título 294 foi preparado de 11-(2,4-diclorofenil)-3-metil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona 442 seguindo o procedimento descrito para 10-acetil-11-(2,4-diclorofenil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-3,3-dimetil-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona (Composto N<sup>o</sup>. 38):  $m/z = 415$  (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 92

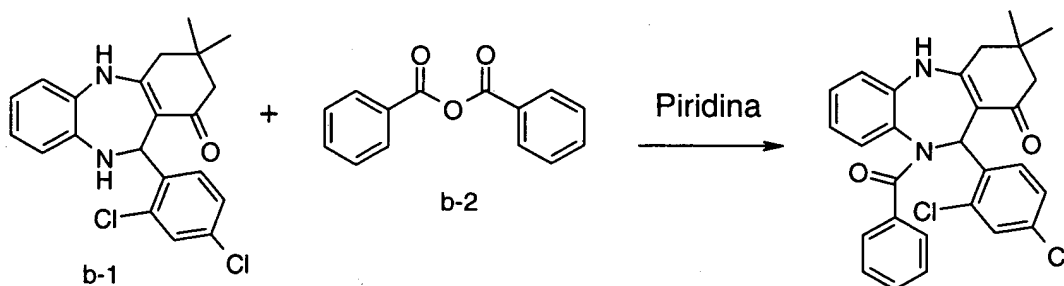
Esquema A



### Composto N° 48

Uma mistura de a-1 (0,0022 mol) em  $\text{Ac}_2\text{O}$  (10 ml) foi agitada e refluxada durante 1 hora. Um *tip spat* de DMAP foi adicionado. A mistura foi agitada durante 1 hora.  $\text{H}_2\text{O}$  foi adicionada. A mistura foi extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A camada orgânica foi separada, secada (sobre  $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e o solvente foi evaporado até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica gel (eluente: 99/1/0,05 de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ ). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi cristalizado de 2-propanona (pouco)/éter de dietila /EtOH. O precipitado foi filtrado e secado, produzindo: 0,352 g do Composto N° 48 (ponto de fusão:  $216^\circ\text{C}$ ).

### Esquema B

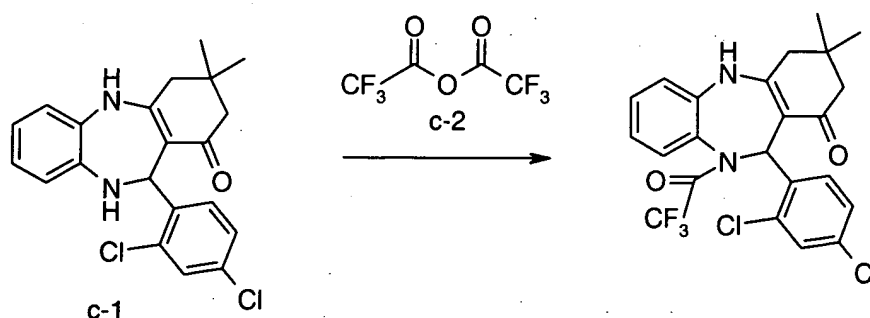


### Composto N° 45

b-2 (0,024 mol, 0,54 g) foi adicionado a  $0^\circ\text{C}$  a uma solução de b-1 (0,0006 mol) em piridina (6 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 12 horas. b-2 (0,0024 mol, 0,54 g) foi adicionado novamente a  $0^\circ\text{C}$ . A mistura foi agitada durante 24 horas, em seguida evaporada até a secura. O resíduo foi apreendido em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A camada orgânica foi lavada com  $\text{H}_2\text{O}$ , secada (sobre  $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica gel (eluente: 98/2

de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ ). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi cristalizado de 2-propanona/éter de dietila. O precipitado foi filtrado e secado, produzindo: 0,089 g do Composto N°. 45 (ponto de fusão  $> 250^\circ\text{C}$ ).

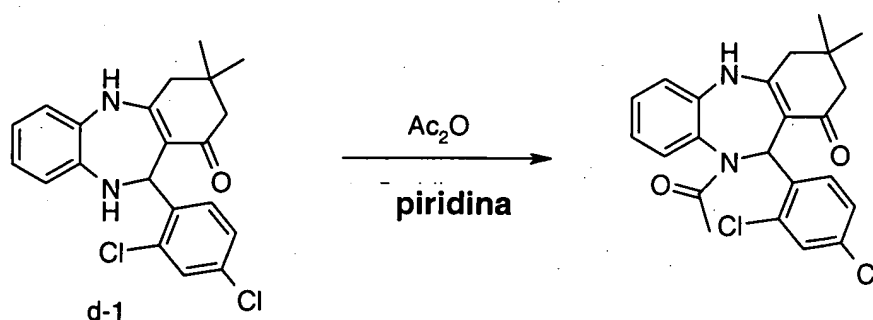
## 5 Esquema C



## Composto N°. 107

Uma mistura de c-1 (0,0003 mol) em c-2 (5 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 12 horas, em seguida resfriada com um banho de gelo.  $\text{H}_2\text{O}$  foi adicionada em gotas. A mistura foi apreendida em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A camada orgânica foi separada, secada (sobre  $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e o solvente foi evaporado até a secura. O resíduo (0,165 g) foi cristalizado de  $\text{CH}_3\text{CN}$ . O precipitado foi filtrado e secado, produzindo: 0,089 g do Composto N°. 107 (74%) (ponto de fusão  $> 260^\circ\text{C}$ ).

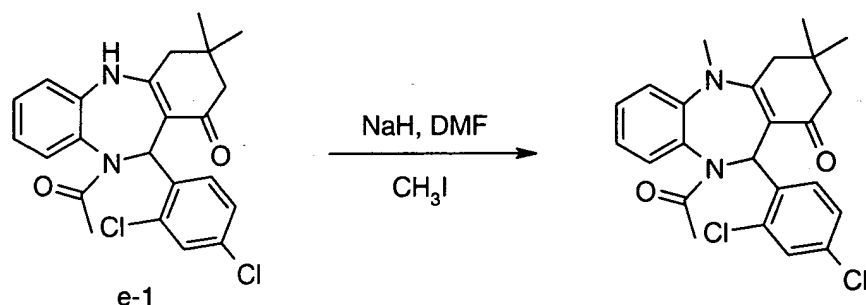
## Esquema D



## 15 Composto N°. 38

$\text{Ac}_2\text{O}$  (2 ml) foi adicionado em gotas a  $0^\circ\text{C}$  a uma solução de d-1 (0,0052 mol) em Piridina (50 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 12 horas.  $\text{Ac}_2\text{O}$  (2 ml) foi adicionado novamente a  $0^\circ\text{C}$ . A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 12 horas. O precipitado foi filtrado, lavado com  $\text{H}_2\text{O}$  e secado, produzindo: 1,67 g do Composto N°. 38 (75%) (ponto de fusão  $> 260^\circ\text{C}$ ).

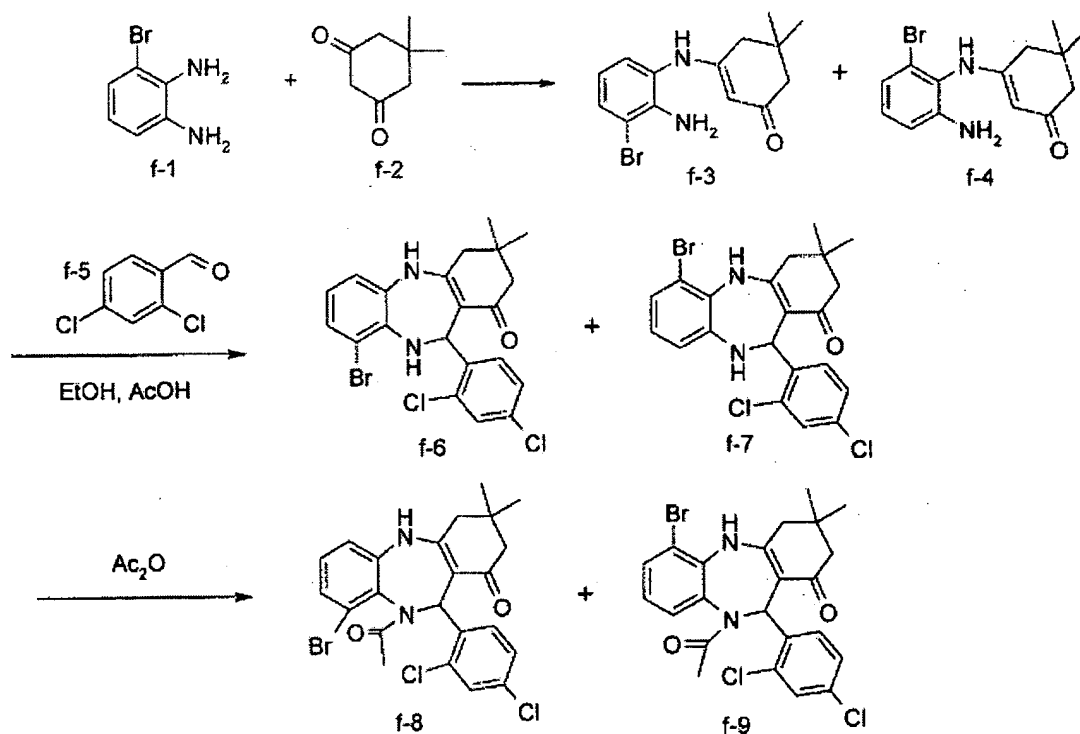
## Esquema E

Composto N<sup>o</sup>. 322 (TMC430057)

Uma mistura de e-1 (0,0004 mol) e NaH (0,0004 mol) em DMF (2 ml) foi agitada durante 10 minutos. CH<sub>3</sub>I (0,0004 mol) foi em seguida adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 12 horas e evaporada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica gel (eluente: 99/1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH; 10µm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi cristalizado de 2-propanona/éter de dietila. O precipitado foi filtrado e secado, produzindo:

0,037 g do Composto N<sup>o</sup>. 322 (20%) (ponto de fusão: 145°C).

## Esquema F



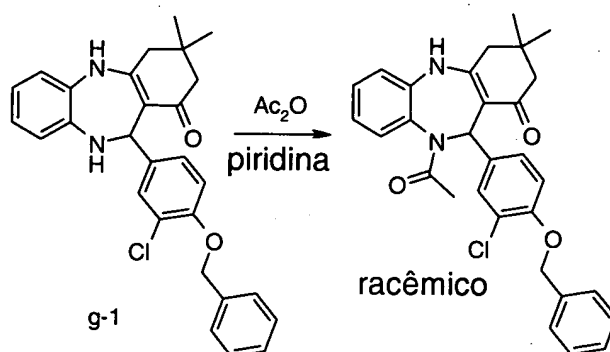
Uma mistura de f-1 (0,0057 mol) e f-2 (0,0057 mol) em tolueno (20 ml) foi agitada e refluxada durante 12 horas, em seguida concentrada

sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica gel (eluente: 96/4/0,2 de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ ). Duas frações foram coletadas e o solvente foi evaporado até a secura, produzindo uma mistura de f-3 e f-4 (71%).

5 Uma mistura de f-3 + f-4 (0,004 mol) e f-5 (0,004 mol) em EtOH (10 ml) e AcOH (10 ml) foi agitada a 75°C durante 12 horas, em seguida e-  
vaporada até a secura. O resíduo foi apreendido em EtOAc. NaHCO<sub>3</sub> satu-  
rado foi adicionado. A mistura foi agitado durante 1 hora e 30 minutos, em  
seguida filtrada e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, se-  
cada (sobre MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado até a secura. O re-  
10 síduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica gel (eluente:  
99,5/0,5 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH). Três frações foram coletadas e o solvente foi  
evaporado, produzindo: 0,2 g de f-7, 1 g de uma mistura de f-6 + f-7 e 0,1 g  
de f-6 (ponto de fusão: 170°C).

15 Uma mistura de f-6 + f-7 (0,0004 mol) em Ac<sub>2</sub>O (5 ml) foi agitada e refluxada durante 4 horas, em seguida concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica gel (eluente: 97/3/0,1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH). Duas frações foram coletadas e o sol-  
20 vende foi evaporado, produzindo: 0,065 g de f-9 e 0,09 g de f-8. Uma parte de f-8 foi cristalizada de éter de dietila/2-propanona. O precipitado foi filtrado e secado, produzindo: 0,03 g (ponto de fusão > 260°C).

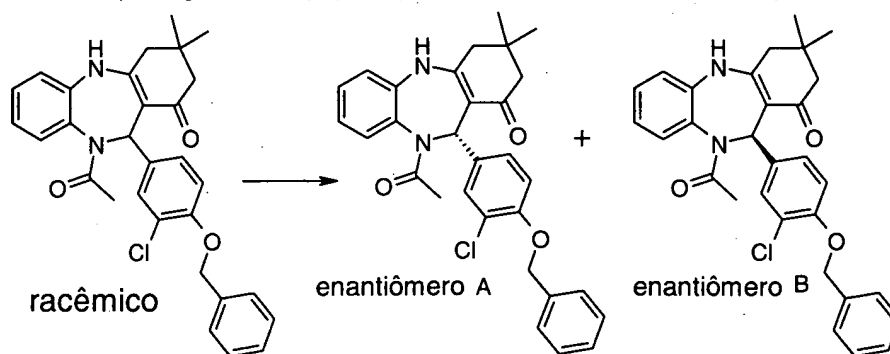
### Esquema G



### Composto N<sup>o</sup>. 139

O composto título Nº. 139 foi preparado de Intermediário (5-2) e 4-benzilóxi-3-clorobenzaldeído seguindo o procedimento descrito no Exemplo 5;  $m/z = 501$  (M+H)<sup>+</sup>.

## Separação dos (R)- e (S)- enantiômeros do Composto Nº. 139.



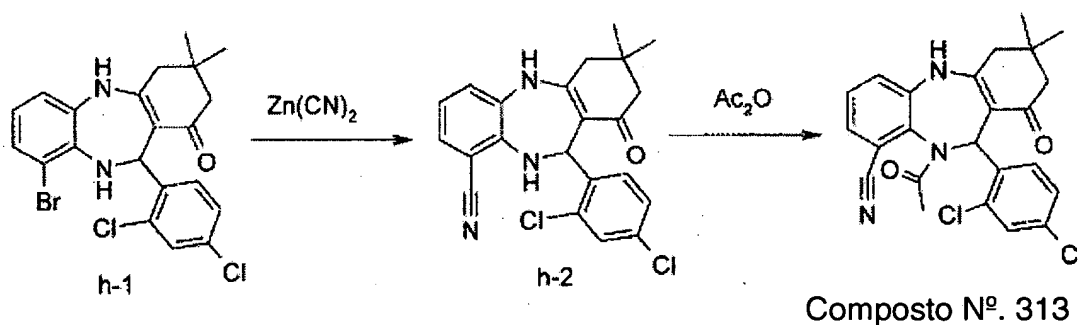
Composto Nº. 139

Composto Nº. 303

Composto Nº. 304

Os dois enantiômeros foram separados por SFC com uma coluna quiral (eluente: 40/60 de  $\text{CO}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ ). Duas frações foram coletadas e o solvente foi evaporado, produzindo: 0,085 g do enantiômero A e 0,085 g do enantiômero B. Ambas as frações foram cristalizadas de DIPE/2-propanona. O precipitado foi filtrado e secado, produzindo: 0,042 g do Composto Nº. 303 (enantiômero A) (ponto de fusão:  $130^\circ\text{C}$ ) e 0,055 g do Composto Nº. 304 (enantiômero B) (ponto de fusão:  $130^\circ\text{C}$ ).

## 10 Esquema H



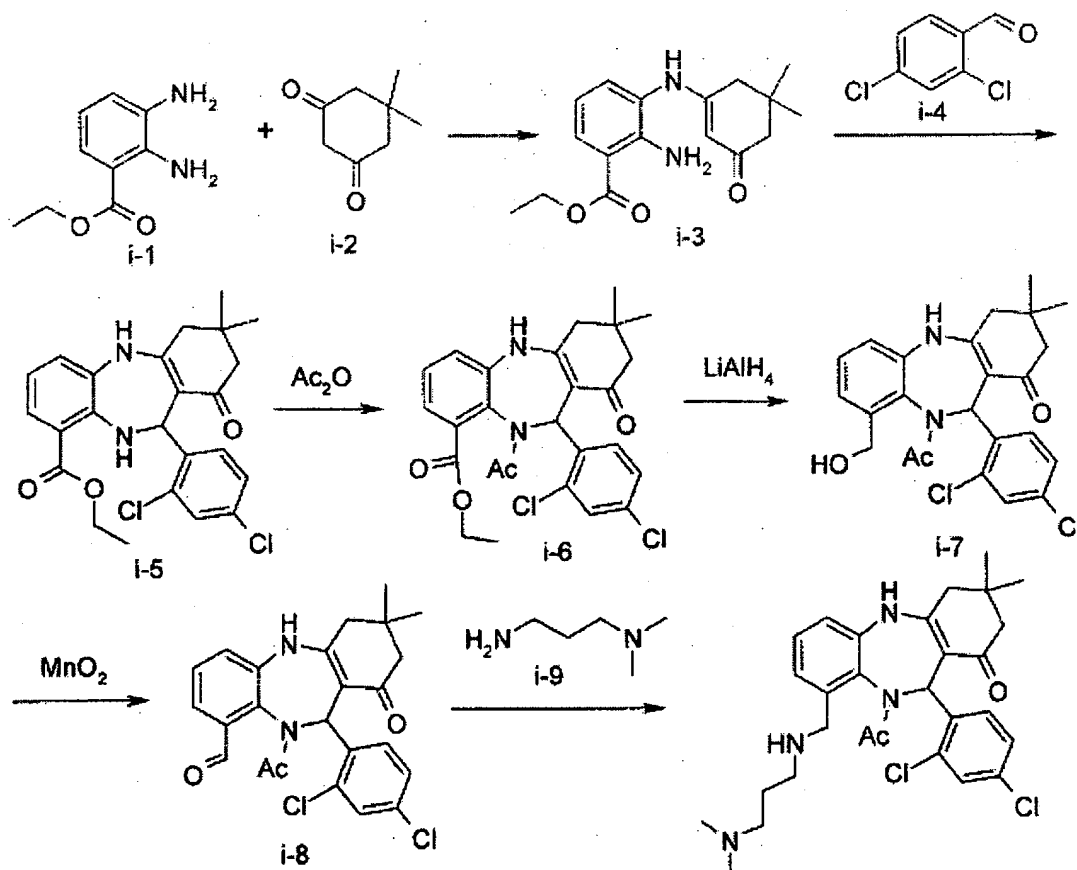
Composto Nº. 313

Uma mistura de h-1 (0,0004 mol),  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (0,0007 mol),  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  (0,022 g), dppf (0,033 g), Zn (0,0002 mol) e  $\text{Zn}(\text{OAc})_2$  (0,0002 mol) em DMA (2 ml) foi agitada a  $130^\circ\text{C}$  em um forno de microondas durante 30 minutos, em seguida derramada em  $\text{H}_2\text{O}$  e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com  $\text{H}_2\text{O}$ , secada (sobre  $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e o solvente foi evaporado até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica gel (eluente: 95/5 de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ ). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,14 g) foi cristalizado de  $\text{CH}_3\text{CN}$ . O precipitado foi filtrado e secado, produzindo: 0,06 g de h-2 (ponto

de fusão: 225°C).

Uma mistura de h-2 (0,0002 mol) em  $\text{Ac}_2\text{O}$  (4 ml) foi agitada e refluxada durante 12 horas e em seguida evaporada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica gel (eluente: 98/2 de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ ). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,07 g) foi cristalizado de 2-propanona/éter de dietila. O precipitado foi filtrado e secado. Produzindo: 0,025 g do Composto Nº. 313 (ponto de fusão: 248°C).

Esquema I



#### 10 Composto Nº. 514

Uma mistura de i-1 (0,0094 mol) e i-2 (0,0094 mol) em tolueno (50 ml) foi agitada e refluxada durante 12 horas em um aparato Dean Stark, em seguida resfriada até a temperatura ambiente. O precipitado foi filtrado e secado, produzindo: 2,3 g de i-3 (76%).

Uma mistura de i-3 (0,0044 mol) e i-4 (0,0044 mol) em EtOH (12,44 ml) e AcOH (1,23 ml) foi agitada a 75°C durante 12 horas, em segui-

da evaporada até a secura. O resíduo foi apreendido em EtOAc/NaHCO<sub>3</sub> a 10% aquoso. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora e 30 minutos, em seguida filtrada e secada. O resíduo (0,4 g) foi lavado com EtOAc, secado (sobre MgSO<sub>4</sub>), filtrado e o solvente foi evaporado até a secura. O resíduo (1,77 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica gel (eluente: 98,5/1,5/0,1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado, produzindo: 1 g de i-5 (52%). Uma pequena fração foi cristalizada de CH<sub>3</sub>CN/DIPE (ponto de fusão: 208°C). A fração restante de i-5 foi usada na próxima etapa de reação.

10 Uma mistura de i-5 (0,0008 mol) em Ac<sub>2</sub>O (60 ml) foi agitada e refluxada durante 4 horas, em seguida evaporada até a secura, produzindo: 0,46 g de i-6 (100%).

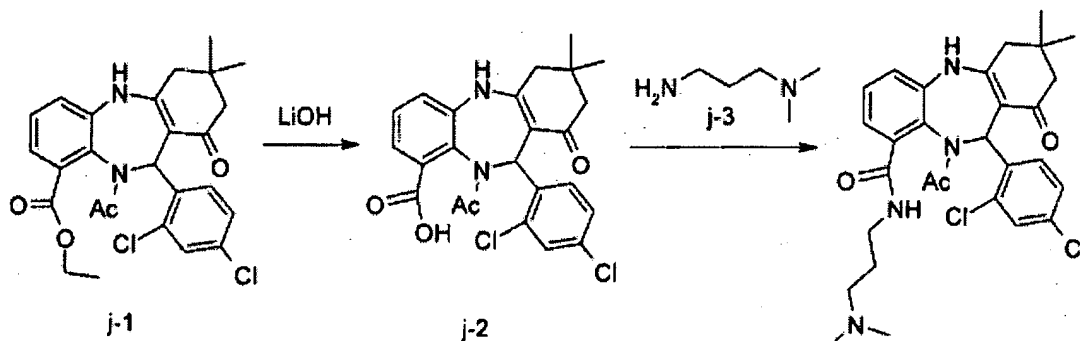
i-6 (0,0059 mol) foi adicionado a 0°C a uma suspensão de LiAlH<sub>4</sub> (0,0018 mol) em THF (4 ml) sob fluxo de N<sub>2</sub>. A mistura foi agitada a 0°C durante 3 horas. EtOAc e em seguida gelo foram adicionados. A mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, secada (sobre MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado até a secura. O resíduo (0,175 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica gel (eluente: 95/5/0,5 a 93/7/0,7 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado, produzindo: 0,032 g de i-7 (12%) (ponto de fusão 200°C).

25 Uma mistura de i-7 (0,0005 mol) e MnO<sub>2</sub> (1,5 g) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas, em seguida filtrada sobre celita e lavada com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. O filtrado foi evaporado até a secura. O resíduo foi cristalizado de CH<sub>3</sub>CN/DIPE. O precipitado foi filtrado e secado, produzindo: 0,12 g de i-8 (48%).

30 Uma mistura de i-8 (0,0001 mol), i-9 (0,0001 mol), BH<sub>3</sub>CN- sobre suporte sólido (0,0001 mol) e AcOH (5 gotas) em CH<sub>3</sub>OH (5 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 5 horas. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica gel (eluente: 94/6/0,6 a 82/18/1,8 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,035 g) foi cristalizado de CH<sub>3</sub>CN. O precipitado foi

filtrado e secado. Produzindo: 0,022 g do Composto Nº. 514 (31%) (ponto de fusão: 258°C).

#### Esquema J



#### Composto Nº. 515

5 Uma mistura de j-1 (0,0004 mol) e LiOH (0,0009 mol) em THF (20 ml) e H<sub>2</sub>O (20 ml) foi agitada a 50°C durante 36 horas. THF foi evaporado. A mistura foi acidificada com 1N de HCl até o pH ser estabelecido em 7. O precipitado foi filtrado. O filtrado foi basificado com 10% de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. A camada aquosa foi acidificada com 1N de HCl. O precipitado foi filtrado e se-

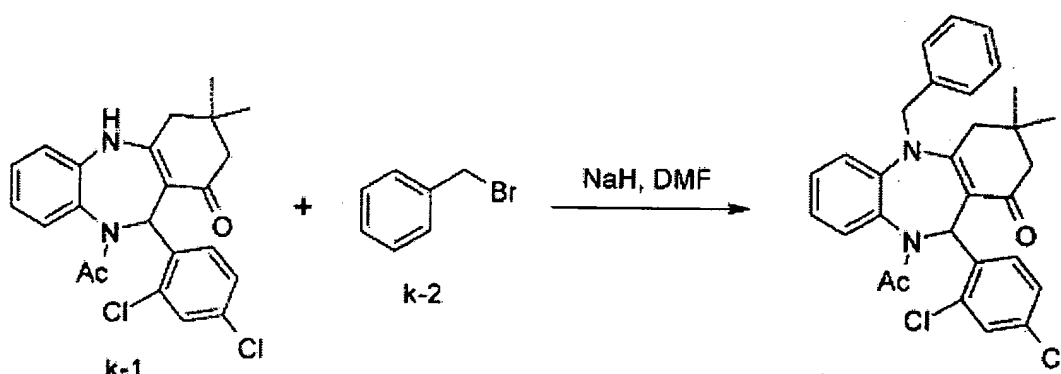
10 cado, produzindo: 0,092 g de j-2 (60%).

Uma mistura de j-2 (0,0001 mol), j-3 (0,0003 mol), EDCI (0,0003 mol) e HOBT (0,0003 mol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml) e THF (2 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 6 horas, derramada em H<sub>2</sub>O e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A camada orgânica foi separada, secada (sobre MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o

15 solvente foi evaporado até a secura. O resíduo (0,1 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica gel (eluente: 92/8/0,8 a 78/20/2 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,054 g) foi cristalizado de CH<sub>3</sub>CN/DIPE. O precipita-

20 do foi filtrado e secado, produzindo: 0,048 g do Composto Nº. 515 (ponto de fusão: 226°C).

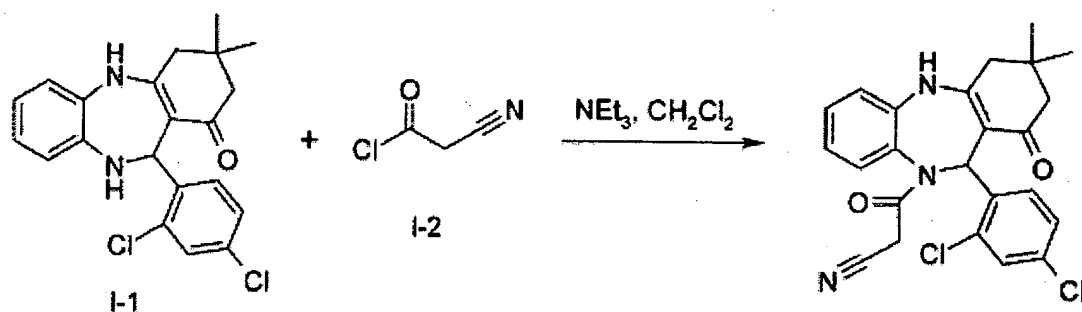
#### Esquema K



## Composto Nº. 323

NaH (0,0001 mol) foi adicionado a uma solução de k-1 (0,0005 mol) em DMF (2,5 ml). A mistura foi agitada durante 10 minutos. k-2 (0,0001 mol) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 12 horas, em seguida evaporada até a secura. O resíduo (0,45 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica gel (eluente: 98/2 de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ ). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,2 g) foi cristalizado de 2-propanona. O precipitado foi filtrado e secado, produzindo: 0,043 g do Composto Nº. 323 (ponto de fusão: 235°C).

## Esquema L

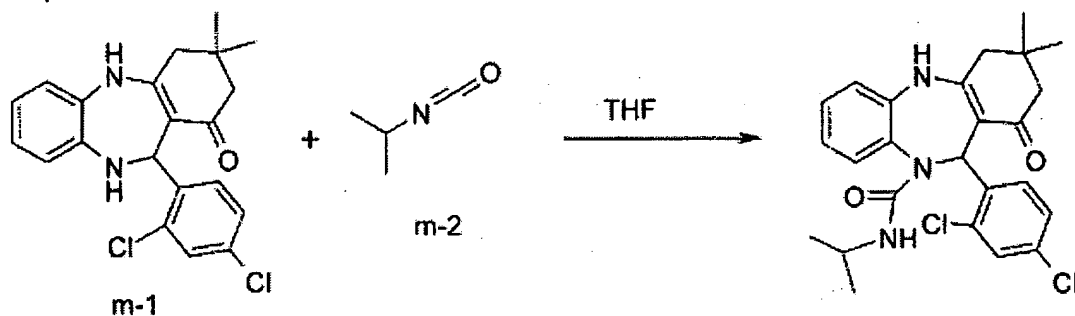


## Composto Nº. 151

Uma mistura de I-1 (0,0003 mol), I-2 (0,0004 mol) e  $\text{NEt}_3$  (0,065 ml) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 48 horas. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 12 horas, em seguida derramada em  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A camada orgânica foi separada, secada (sobre  $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,13 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica gel (eluente: 99/1/0,1 a 94/6/0,6 de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ ). As frações puras foram coletadas e o

solvente foi evaporado. O resíduo (0,05 g) foi cristalizado de CH<sub>3</sub>CN/DIPE. O precipitado foi filtrado e secado, produzindo: 0,041 g do Composto N<sup>o</sup>. 151 (23%) (ponto de fusão > 260°C).

#### Esquema M

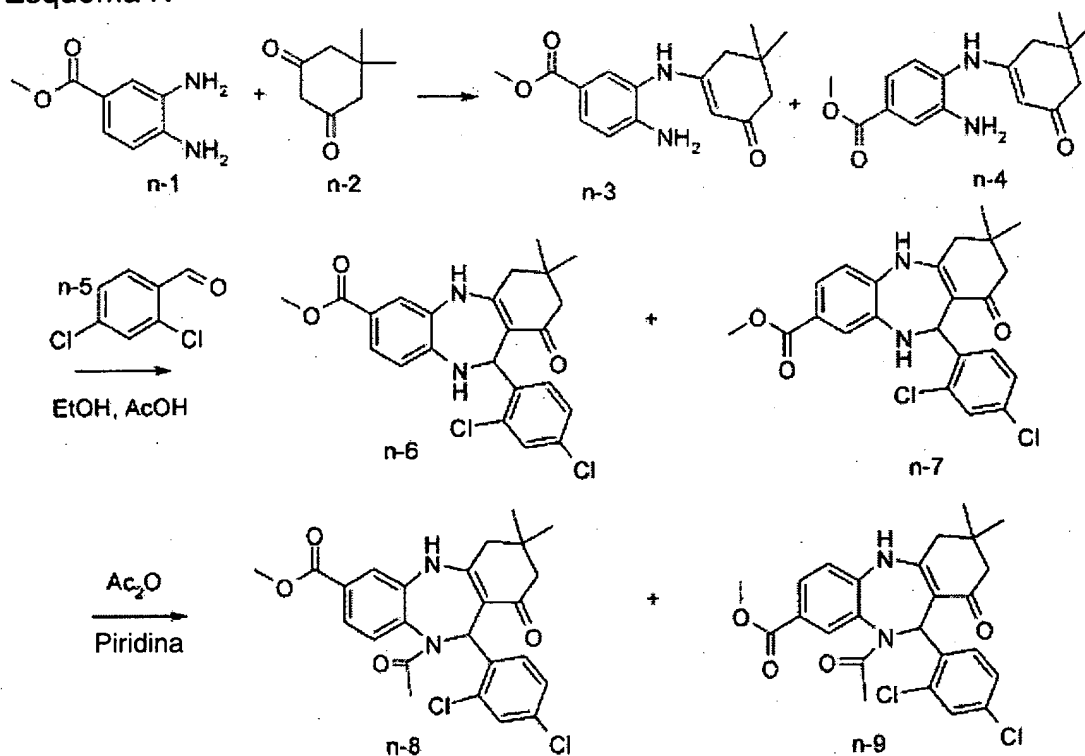


#### 5 Composto N<sup>o</sup>. 156

Uma mistura de m-1 (0,0002 mol) e m-2 (0,0003 mol) em THF (5 ml) foi agitada e refluxada durante 1 hora e 30 minutos, em seguida apreendida em H<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A camada orgânica foi separada, secada (sobre MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado até a secura.

10 O resíduo foi cristalizado de CH<sub>3</sub>CN/DIPE (pouco). O precipitado foi filtrado e secado, produzindo: 0,064 g do Composto N<sup>o</sup>. 156 (53%) (ponto de fusão > 260°C).

#### Esquema N

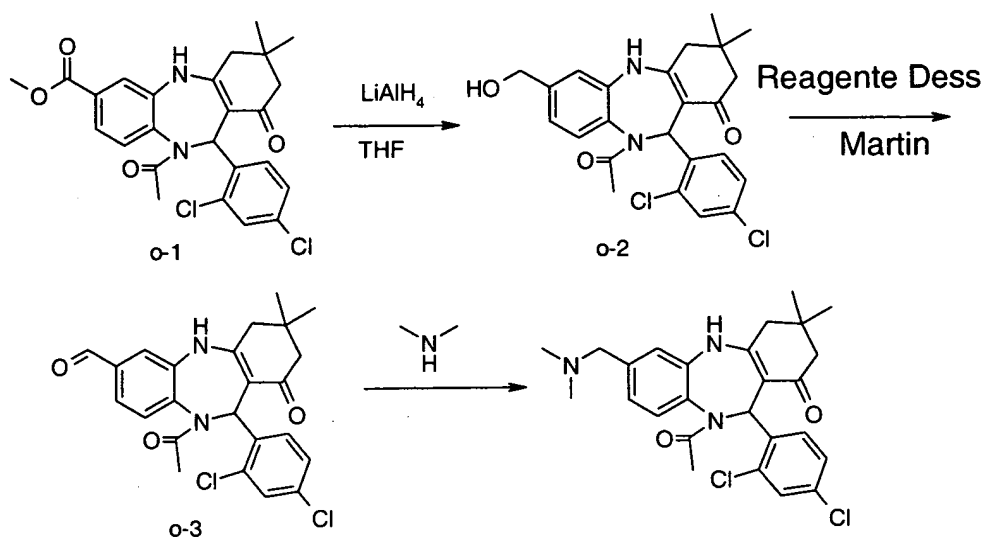


Uma mistura de n-1 (0,01 mol) e n-2 (0,01 mol) em tolueno (20 ml) foi agitada e refluxada em um aparato Dean Stark durante 12 horas, em seguida evaporada até a secura, produzindo: 3 g de n-3 + n-4. Esta mistura do produto foi usada diretamente na próxima etapa de reação.

- 5 Uma mistura de n-3 + n-4 (0,01 mol) e n-5 (0,01 mol) em EtOH (25 ml) e AcOH (25 ml) foi agitada a 75°C durante 12 horas, em seguida evaporada até a secura. O resíduo foi apreendido em EtOAc e solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>. A mistura foi agitada durante 1 hora e 30 minutos, e em seguida filtrada. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, secada (sobre MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado.
- 10 O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica gel (eluente: 100 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado, produzindo: 1,25 g de n-6 + n-7.

- Ac<sub>2</sub>O (1 ml) foi adicionado a uma solução de n-6 + n-7 (0,0012 mol) em piridina (10 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 12 horas, em seguida evaporada até a secura. O resíduo (0,54 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica gel (eluente: 98/2/0,2 a 92/8/0,8 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH). Duas frações foram coletadas e o solvente foi evaporado, produzindo: 0,14 g de F1 (24%) e 0,15 g de F2 (25%).
- 20 Cada fração foi cristalizada de 2-propanona/éter de dietila. O precipitado foi filtrado e secado. Produzindo: n-8 (ponto de fusão > 250°C) e n-9 (ponto de fusão > 250°C).

#### Esquema O



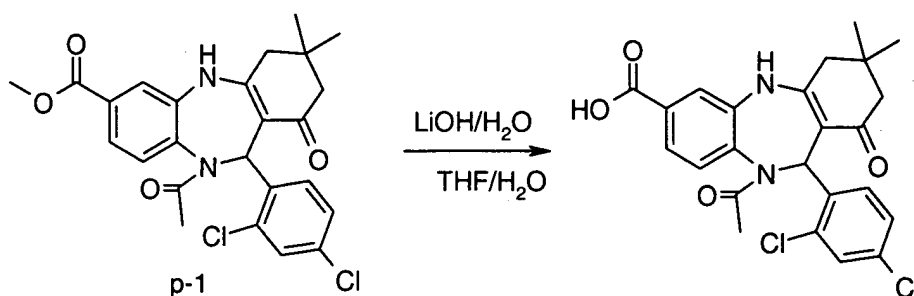
## Composto Nº. 516

Uma mistura de o-1 (0,003 mol) e  $\text{LiAlH}_4$  (0,012 mol) em THF (60 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas.  $\text{H}_2\text{O}$  e 3M de NaOH foram em seguida adicionados cuidadosamente. A mistura foi agitada durante 1 hora. A mistura foi extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  (pouco). A camada orgânica foi separada, secada (sobre  $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e o solvente foi evaporado até a secura. O resíduo foi lavado com  $\text{H}_2\text{O}$  e secado, produzindo: 1,54 g de o-2 (100%). Uma pequena parte (0,07 g) foi purificada por cromatografia de coluna sobre sílica gel (eluente: 98/2/0,2 a 92/8/0,8 de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ ). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado, produzindo: 0,022 g. O produto restante foi usado na próxima etapa de reação.

O reagente Dess Martin (13,34 ml) foi adicionado em temperatura ambiente de o-2 (0,0031 mol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (11,6 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora.  $\text{NaHCO}_3$  saturado e  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  foram adicionados. A mistura foi extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A camada orgânica foi separada, secada (sobre  $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e o solvente foi evaporado até a secura. O resíduo foi cristalizado de  $\text{CH}_3\text{CN}$ . O precipitado foi filtrado e secado, produzindo: 1,3 g de o-3.

Uma mistura de o-3 (0,0002 mol), dimetilamina (0,0006 mol),  $\text{BH}_3\text{CN}^-$  sobre suporte sólido (0,0006 mol) e AcOH (4 gotas) em  $\text{CH}_3\text{OH}$  (5 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 12 horas. Dimetilamina (0,5 eq) e  $\text{BH}_3\text{CN}^-$  sobre suporte sólido (0,5eq) foram adicionados novamente. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 12 horas, em seguida filtrada. O filtrado foi evaporado. A mistura foi apreendida em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ . A camada orgânica foi separada, secada (sobre  $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica gel (eluente: 97/3/0,5 de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ ). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,085 g) foi cristalizado de  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{DIPE}$ . O precipitado foi filtrado e secado, produzindo: 0,056 g do Composto Nº. 516(52%) (ponto de fusão > 260°C).

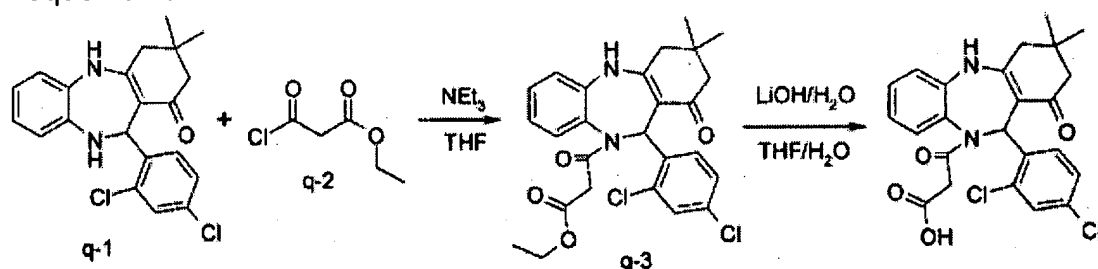
Esquema P



### Composto Nº. 517

Uma mistura de p-1 (0,0001 mol) e LiOH/H<sub>2</sub>O (0,0004 mol) em THF/H<sub>2</sub>O (1/1) (10 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 12 horas, e em seguida concentrada sob pressão reduzida. A camada aquosa foi lavada com éter de dietila, tornada acídica com 1N de HCl e filtrada. O precipitado foi secado, produzindo: 0,045 g do Composto Nº. 517 (ponto de fusão > 250°C).

### Esquema Q



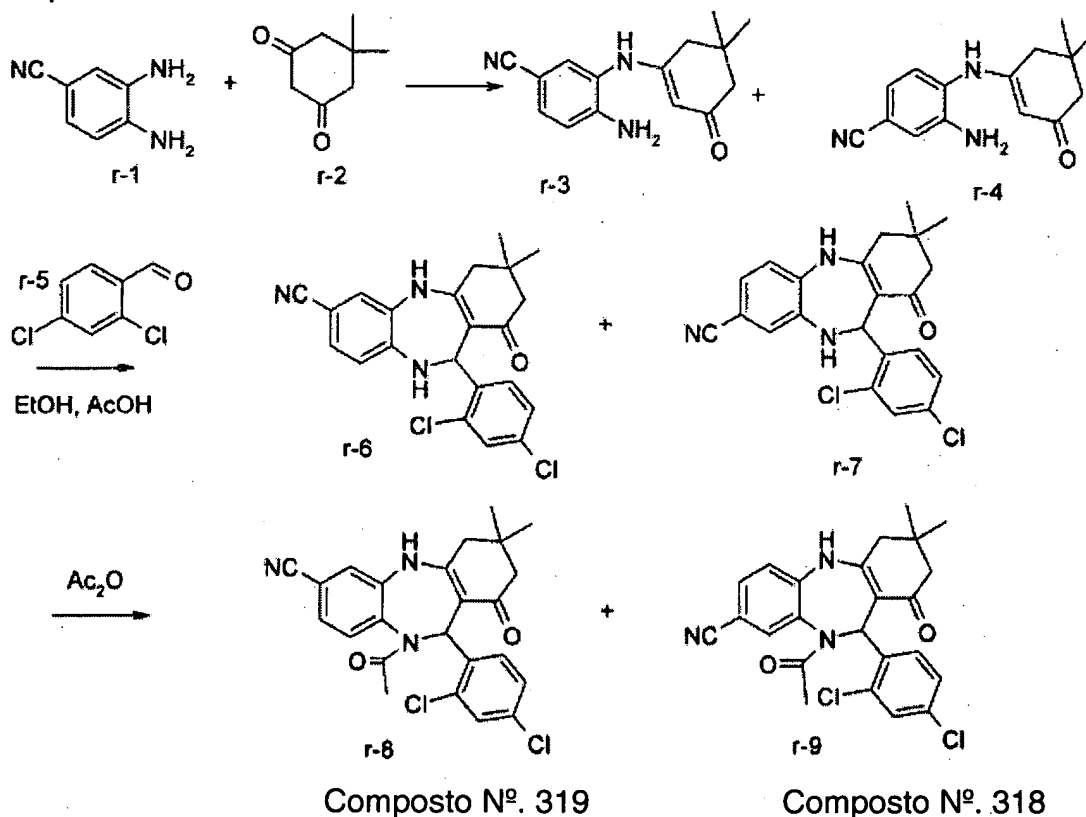
### Composto Nº. 518

q-2 (0,0012 mol) foi adicionado em gotas a uma mistura de q-1 (0,001 mol) e NEt<sub>3</sub> (0,0012 mol) em THF (5 ml). A mistura foi agitada e refluxada durante 12 horas, em seguida resfriada até a temperatura ambiente. O precipitado foi filtrado, lavado com THF. O filtrado foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica gel (eluente: 98/2/0,2, 93/7/0,7 em seguida 94/6/0,6 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,09 g, 18%) foi cristalizado de 2-propanona. O precipitado foi filtrado e secado. Produzindo: q-3 (ponto de fusão: 190°C).

Uma mistura de q-3 (0,0001 mol) e LiOH/H<sub>2</sub>O (0,0002 mol) em THF (5 ml) e H<sub>2</sub>O (5 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. THF foi evaporado. O resíduo foi extraído com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A camada aquosa foi tornada acídica com 3N de HCl. A mistura foi filtrada e secada, produ-

zindo: 0,055 g do Composto Nº. 518 (83%) (ponto de fusão: 200°C).

### Esquema R



Uma mistura de r-1 (0,02 mol) e r-2 (0,02 mol) em tolueno (100

5 ml) foi agitada e refluxada durante 12 horas em um aparato Dean Stark. A solução foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica gel (eluente: 95/5/0,5 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado, produzindo 2,04 g da mistura de r-3 + r-4.

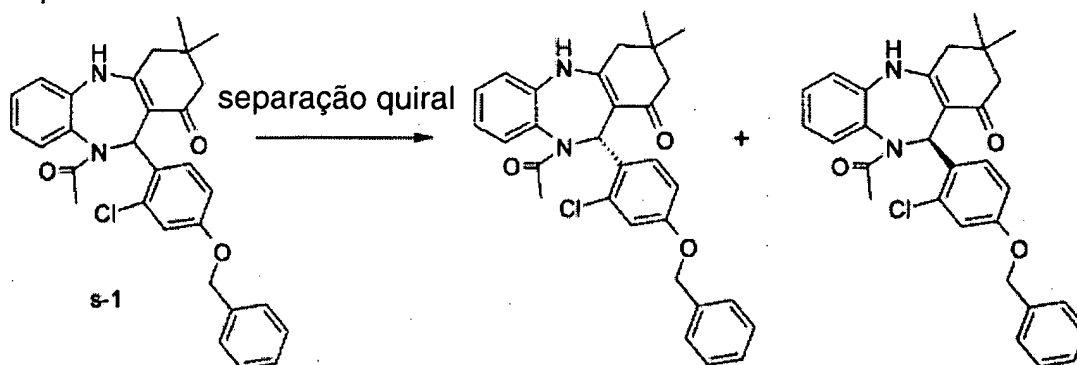
10 Uma mistura de r-3 + r-4 (0,0063 mol) e r-5 (0,0035 mol) em EtOH (30 ml) e AcOH (3 ml) foi agitada a 75°C durante 12 horas, em seguida evaporada até a secura. O resíduo foi apreendido em EtOAc e solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>. A mistura foi agitada durante 1 hora e 30 minutos, filtrada e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, secada (sobre Mg-

15 SO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica gel (eluente: 98,5/1,5/0,1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado, produzindo 0,072 g da mistura de r-6 + r-7.

Uma mistura de r-6 + r-7 (0,0004 mol) em C (5 ml) foi agitada e

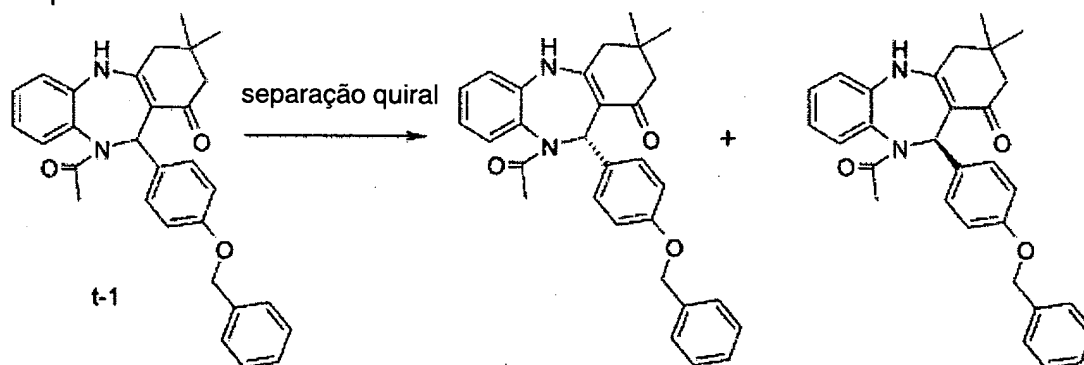
- refluxada durante 2 horas, em seguida evaporada até a secura. O resíduo (0,2 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica gel (eluente: 90/10/0,5 de tolueno/iPrOH/NH<sub>4</sub>OH). Duas frações foram coletadas e o solvente foi evaporado. Produzindo: 0,125 g de F1 e 0,037 g de F2. Cada fração foi cristalizada de 2-propanona/éter de dietila. O precipitado foi filtrado e secado, produzindo: 0,034 g do Composto N<sup>o</sup>. 319 (r-8) (ponto de fusão > 250°C) e 0,008 g do Composto N<sup>o</sup>. 318 (r-9) (ponto de fusão > 250°C).

## Esquema S



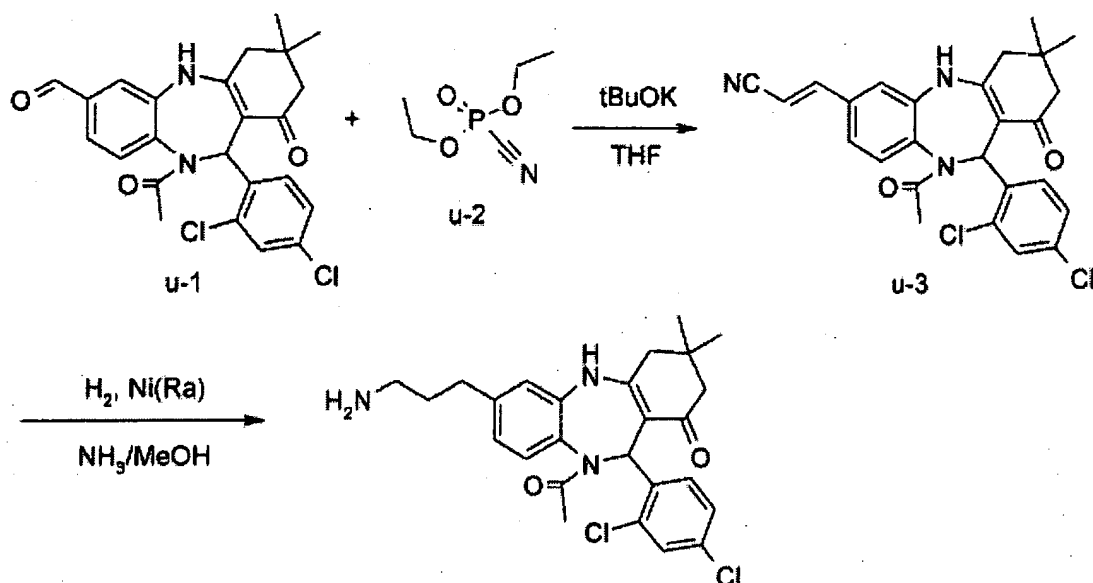
- s-1** (0,0001 mol) foi purificado por SFC com uma coluna quiral (eluente: 65/35 de CO<sub>2</sub>/iPrOH). Duas frações foram coletadas e o solvente foi evaporado, produzindo: 0,02 g do Composto N<sup>o</sup>. 306 (enantiômero A) e 0,018 g do Composto N<sup>o</sup>. 305 (enantiômero B).

## Esquema T



- t-1** (0,1 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre Chiracel pack OD (eluente: EtOH/2-propanol 50/50), produzindo 0,054 g do Composto N<sup>o</sup>. 302 (enantiômero A) e 0,044 g do Composto N<sup>o</sup>. 301 (enantiômero B).

## Esquema U

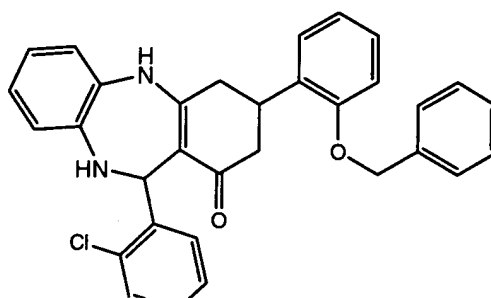


tBuOK (0,00044 mol) foi adicionado em porções a uma solução de u-2 (0,00044 mol) em THF (5 ml) a 0°C. A mistura foi agitada nesta temperatura durante 15 minutos e u-1 (0,00022 mol) foi em seguida adicionado.

- 5 A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas e derramada em água. A solução foi acidificada empregando-se 3N de HCl e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A camada orgânica foi secada (sobre MgSO<sub>4</sub>), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica gel (eluente: 95/5/0,5 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH). As frações
- 10 puras foram coletadas e o solvente foi evaporado, produzindo 0,1 g de u-3 (95%).

- Uma mistura de u-3 (0,1 g), Níquel Raney (0,1 g) em uma solução de NH<sub>3</sub>/7 N de MeOH (10 ml) foi hidrogenada sob uma pressão de 3 bars em temperatura ambiente durante 8 horas. A solução foi em seguida
- 15 filtrada através de uma almofada de celita empregando-se MeOH e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica gel (eluente: 85/15/1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado, produzindo 0,024 g. O resíduo foi cristalizado de CH<sub>3</sub>CN/DIPE, produzindo 0,013 g do Composto
- 20 Nº. 519 (TMC533774) (13%) (ponto de fusão 242°C).

Exemplo 93: 3-(2-Benziloxifenil)-11-(2,4-diclorofenil)-2,3,4,5,10,11-hexaidrodibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona: Composto 417 (diastereômero A) e Com-

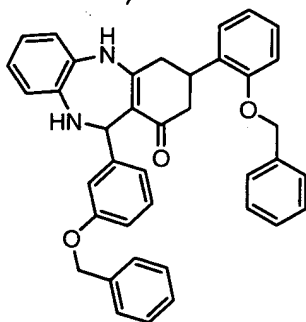
**Composto 417** 417**Diastereômero A** r A**Composto 419** 419**Diastereômero B** r B

posto 419 (diastereômero B)

Uma solução de Intermediário (1-4) (200 mg, 0,520 mmol) e 2,4-diclorobenzaldeído (91 mg, 0,520 mmol) em 10 mL de EtOH seco e 1 mL de AcOH foi aquecida a 75 °C durante 5 horas. Os solventes foram evaporados.

- 5 O resíduo foi dissolvido em EtOAc e agitado durante 1,5 hora com NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado, e secado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Dois diastereômeros foram obtidos, e purificados por cromatografia de coluna *flash* de sílica (elução de gradiente de heptano / EtOAc 4:1 a 2:1) para fornecer o Composto N<sup>o</sup>. 417 final diastereômero A, (produção: 118 mg, 41,1%):  $m/z = 542$  (M+H)<sup>+</sup>, e o Composto N<sup>o</sup>. 419 final diastereômero B (produção: 57 mg, 20,2%):  $m/z = 542$  (M+H)<sup>+</sup>.
- 10

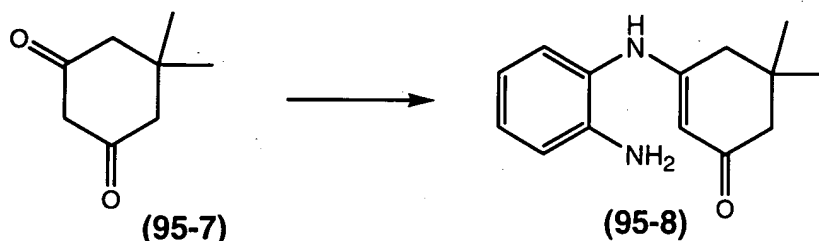
**Exemplo 94:** 3-(2-Benziloxifenil)-11-(3-benziloxifenil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto N<sup>o</sup>. 418 (diastereômero A) e Composto N<sup>o</sup>. 420 (diastereômero B).



- Os compostos títulos foram preparados e separados de Intermediário (1-4) e 3-benziloxibenzaldeído seguindo o procedimento relatado para os Compostos Nos. 417 e 419:  $m/z = 580$  (M+H)<sup>+</sup>.
- 15

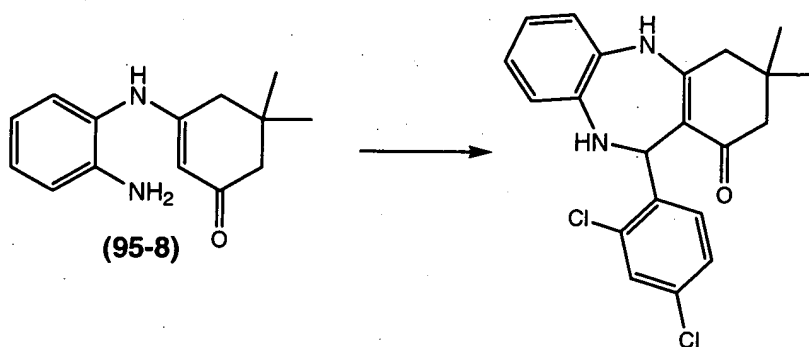
**Exemplo 95:** 11-(2,4-diclorofenil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-3,3-dimetil-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto N<sup>o</sup>. 423.

Etapa A.



Uma solução de dimedona (95-7, 5,0 g, 35,67 mmol) e *o*-fenilenodiamina (3,86 g, 35,69 mmol) em 150 mL de tolueno seco foi refluxada durante a noite em uma armadilha Dean-Stark. Após 24 horas, o solvente foi evaporado para fornecer o Intermediário (95-8) como uma espuma laranja que foi usado sem outra purificação na próxima Etapa.

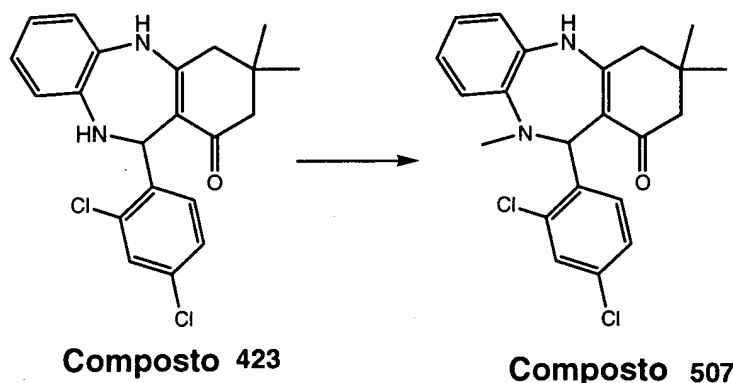
#### Etapa B.



#### **Composto 423**

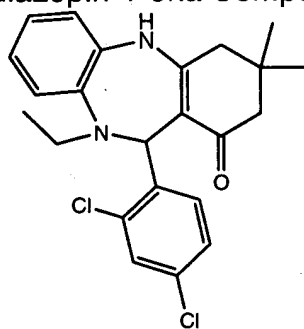
Uma solução de Intermediário (95-8) (35,7 mmol) e 2,4-diclorobenzaldeído (6,24 g, 35,65 mmol) em uma mistura de 100 mL de EtOH seco e 10 mL de AcOH foi aquecida a 75°C durante a noite. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente e os solventes evaporados. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e agitado com NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado durante 1,5 hora. Em seguida, a camada de água foi removida em um funil de separação e a camada orgânica foi filtrada, o filtrado foi lavado duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas foram secadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), evaporadas e o resíduo secado sob vácuo elevado, produzindo 9,45 g (68,4%) do Composto N<sup>o</sup>. 423 final:  $m/z = 387$  (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 96: 11-(2,4-Diclorofenil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-3,3,10-trimetil-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto N<sup>o</sup>. 507.



Iodeto de metila (97  $\mu\text{L}$ , 1,555 mmol) foi adicionado a uma solução do Composto N<sup>o</sup>. 423 (0,50 g, 1,291 mmol) e  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (214 mg, 1,55 mmol) em acetona. O tubo foi selado e agitado em temperatura ambiente durante a noite. Iodeto de metila adicional (146  $\mu\text{L}$ , 2,34 mmol) foi adicionado e o tubo selado foi agitado durante 2 dias. A mistura de reação foi gotejada em água e o sólido foi filtrado e secado. Purificação por TLC preparativa (1:1 de EtOAc / heptano) seguida por sonicação em *i*-Pr<sub>2</sub>O e filtração forneceu o Composto N<sup>o</sup>. 507 final:  $m/z = 401$  (M+H)<sup>+</sup>.

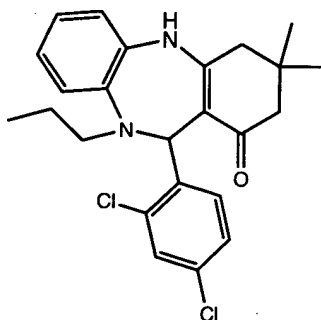
Exemplo 97: 11-(2,4-diclorofenil)-10-etil-2,3,4,5,10,11-*hexaidro*-3,3-dimetil-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto N<sup>o</sup>. 508.



**Composto 508**

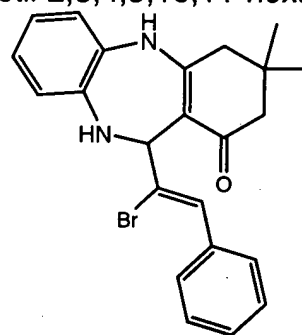
O composto título foi preparado do Composto N<sup>o</sup>. 423 e iodeto de etila (1 mL, 12,5 mmol) seguindo o procedimento relatado para o Composto N<sup>o</sup>. 507  $m/z = 415$  (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 98: 11-(2,4-Diclorofenil)-2,3,4,5,10,11-*hexaidro*-3,3-dimetil-10-propil-1*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto N<sup>o</sup>. 509.

**Composto 509**

O composto título foi preparado do Composto Nº. 423 e iodeto de propila (1,26 mL, 12,9 mmol) seguindo o procedimento relatado para o Composto Nº. 507  $m/z = 429$  (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 99: 11-(1-Bromo-2-fenilvinil)-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-

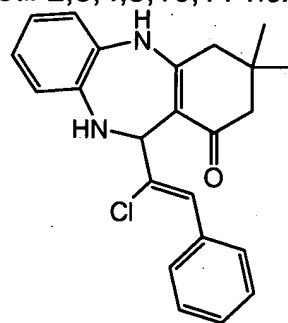
**Composto**

dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto Nº. 500.

**Compound 500**

O composto título foi preparado de Intermediário (95-8) (11,9 mmol) e 2-bromo-3-fenilacroleína (2,51 g, 11,9 mmol) seguindo o procedimento relatado para o Composto Nº. 423:  $m/z = 424$  (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 100: 11-(1-Cloro-2-fenilvinil)-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-

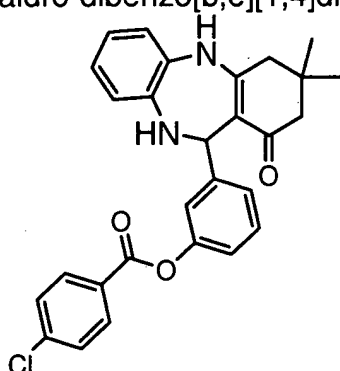
**Composto**

dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto Nº. 506.

**Compound 506**

O composto título foi preparado de Intermediário (95-8) (11,9 mmol) e 2-cloro-3-fenilacroleína (1,98 g, 11,88 mmol) seguindo o procedimento relatado para o Composto Nº. 423:  $m/z = 380$  (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 101: 11-[3-(4-Clorobenzoilóxi)fenil]-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexaidro-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto N<sup>o</sup>.

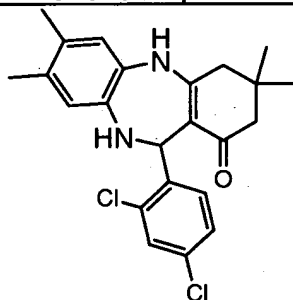


**Composto**

431. **Compound 431**

O composto título foi preparado de Intermediário (95-8) (3,9 mmol) e 3-[(4-clorobenzoil)oxi]benzaldeído (1,03 g, 3,95 mmol) seguindo o procedimento relatado para o Composto N<sup>o</sup>. 423:  $m/z = 474$  (M+H)<sup>+</sup>.

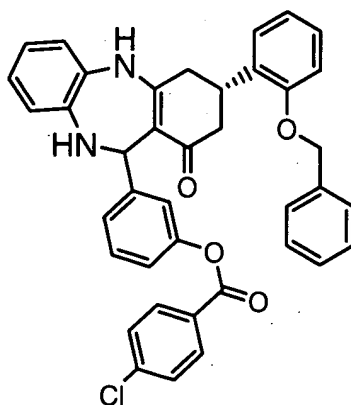
Exemplo 102: 11-(2,4-Diclorofenil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-3,3,7,8-tetrametil-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto N<sup>o</sup>. 464.



**Composto 464**

O composto título foi preparado de 4,5-dimetil-o-fenilenodiamina (2,48 g, 18,21 mmol), e 2,4-diclorobenzaldeído (3,19 g, 18,23 mmol) seguindo o procedimento relatado para o Composto N<sup>o</sup>. 423:  $m/z = 416$  (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 103: 11-[3-(4-Clorobenzoilóxi)fenil]-3-(2-benziloxifenil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto N<sup>o</sup>. 512 diastereômero A



**Composto 512**  
**Diastereomer A**

O composto foi preparado de Intermediário (93-4) (300 mg, 0,780 mmol) e 3-[(4-clorobenzoil)oxi]benzaldeído (244 mg, 0,936 mmol) seguindo o procedimento relatado para o Composto N<sup>o</sup>. 417 :  $m/z = 628$  (M+H)<sup>+</sup>.

- 5 Exemplo 104: 3-(2-benziloxifenil)-11-[3-(4-clorobenzoilóxi)fenil]-2,3,4,5,10,11-hexaidro-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona –Composto N<sup>o</sup>. 513 diastereômero B

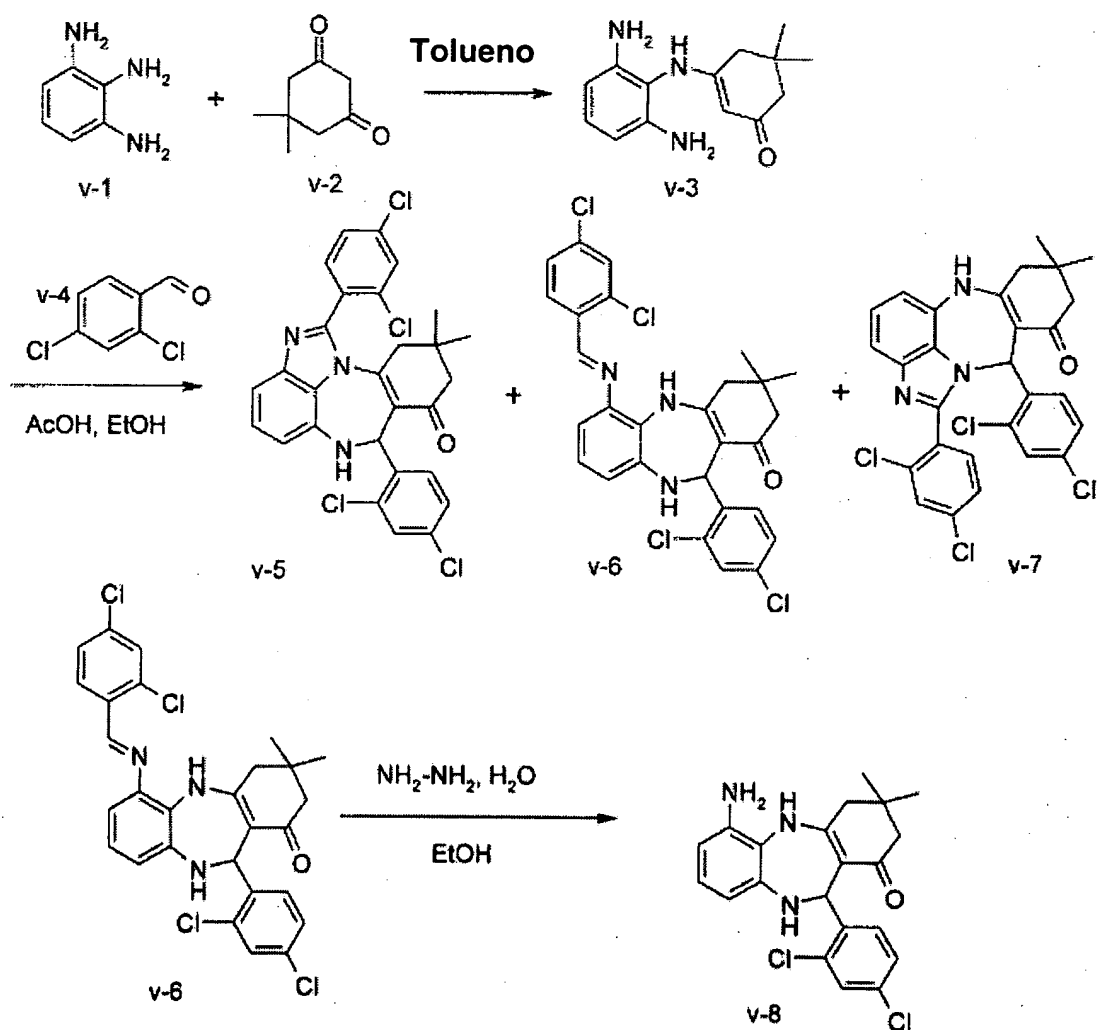
- 10 O composto foi preparado de Intermediário (93-4) (300 mg, 0,780 mmol) e 3-[(4-clorobenzoil)oxi]benzaldeído (244 mg, 0,936 mmol) seguindo o procedimento relatado para o Composto N<sup>o</sup>. 419:  $m/z = 628$  (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 105: 7,8-Dicloro-11-(2,4-diclorofenil)-2,3,4,5,10,11-hexaidro-3,3-dimetil-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ona Composto N<sup>o</sup>. 465

- 15 O composto título foi preparado de 4,5-dicloro-o-fenilenodiamina, e 2,4-diclorobenzaldeído seguindo o procedimento relatado para o Composto N<sup>o</sup>. 423:  $m/z = 455$  (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 106

Esquema V

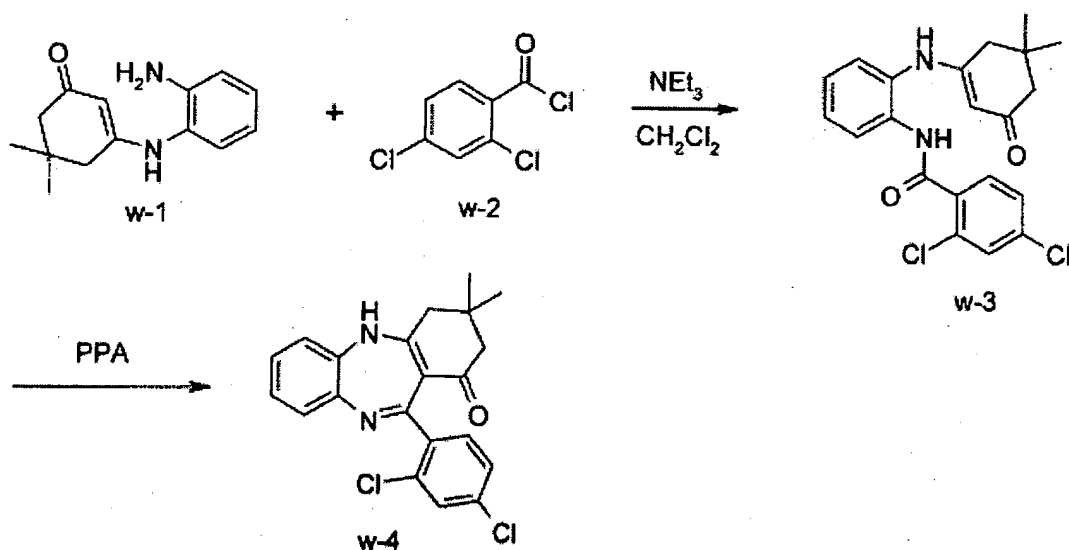


Uma mistura de v-1 (0,0089 mol) e v-2 (0,0089 mol) em tolueno (50 ml) foi agitada e refluxada durante 12 horas em um aparato Dean Starck, em seguida resfriada para a temperatura ambiente. O precipitado foi filtrado, lavado com éter de dietila e secado, produzindo: 2 g de v-3 (100%).

- 5 Uma mistura de v-3 (0,0106 mol) e v-4 (0,0106 mol) em AcOH (2,6 ml) e EtOH (50 ml) foi agitada a 75°C durante 24 horas, em seguida resfriada para a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi apreendido em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A camada orgânica foi lavada com 10% de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, secada (sobre MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (5,7 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica gel (eluente: 100/0/0 a 99/1/0,1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH). Três frações foram coletadas e o solvente foi evaporado, produzindo: 0,27 g de v-5 (4,5%) (ponto de fusão > 260°C), 0,4 g de v-6 (6,7%) e 0,34 g de v-7 (5,7%) (ponto de fusão > 260°C).
- 10

Uma mistura de v-6 (0,0006 mol) e  $\text{NH}_2\text{-NH}_2/\text{H}_2\text{O}$  (0,003 mol) em EtOH (20 ml) foi agitada e refluxada durante 6 horas, em seguida concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi cristalizado de  $\text{CH}_3\text{CN}$ . O precipitado foi filtrado e secado, produzindo: 0,12 g (50%). Parte desta fração (0,04 g) foi cristalizada de  $\text{CH}_3\text{CN}$ . O precipitado foi filtrado e secado, produzindo: 0,03 g de v-8 (ponto de fusão:  $248^\circ\text{C}$ ).

#### Esquema W



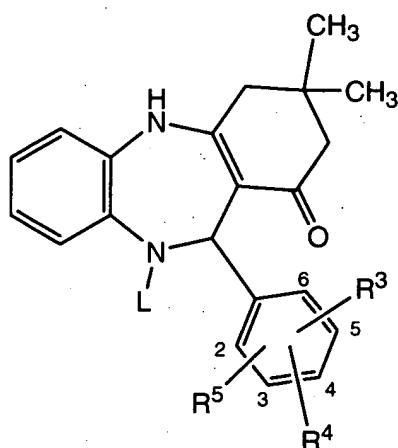
w-2 (0,0024 mol) foi adicionado a  $5^\circ\text{C}$  a uma solução de w-1 (0,0021 mol) e  $\text{NEt}_3$  (0,0032 mol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 ml). A mistura foi agitada a  $5^\circ\text{C}$  durante 2 horas, em seguida agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. O precipitado foi filtrado, lavado com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e secado, produzindo: 0,15 g de w-3 (17%) (ponto de fusão:  $240^\circ\text{C}$ ).

Uma mistura de w-3 (0,0001 mol) e PPA (1,4 g) foi agitada a  $130^\circ\text{C}$  durante 3 horas, em seguida resfriada para a temperatura ambiente e apreendida em 10% de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . O precipitado foi filtrado, lavado com  $\text{H}_2\text{O}$  e apreendido em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A camada orgânica foi separada, secada (sobre  $\text{MgSO}_4$ ), filtrada, lavada com  $\text{H}_2\text{O}$  e o solvente foi evaporado até a secura. O resíduo foi cristalizado de  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{DIPE}$ . O precipitado foi filtrado e secado, produzindo: 0,032 g de w-4 (44%) (ponto de fusão:  $252^\circ\text{C}$ ).

Compostos de acordo com a invenção são listados nas Tabelas abaixo incluindo os compostos que foram preparados de acordo com os Exemplos 1-106 acima. Os compostos restantes listados na Tabela podem ser

- preparados de uma maneira análoga àquela descrita nos Exemplos. Nestas Tabelas o sufixo A junto a um número do composto denota um diastereômero A, isto é o diastereômero que foi eluído primeiro do sistema de cromatografia; o sufixo B junto a um número do composto denota um diastereômero B, isto é o diastereômero que foi eluído em segundo lugar do sistema de cromatografia. De outra maneira os compostos são misturas de formas estereoisoméricas.

Tabela 1



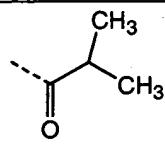
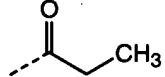
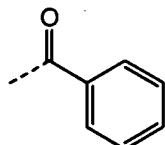
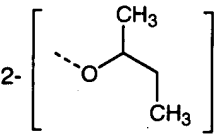
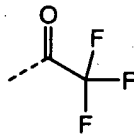
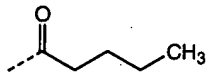
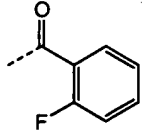
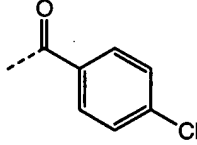
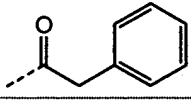
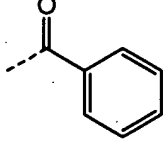
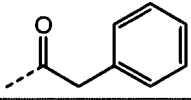
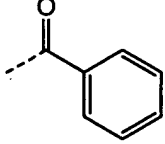
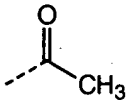
| Com<br>p.Nº. | R <sup>3</sup>                           | R <sup>4</sup>     | R <sup>5</sup> | L |
|--------------|------------------------------------------|--------------------|----------------|---|
| 1            | 2-OCH <sub>3</sub>                       | 4-OCH <sub>3</sub> | H              |   |
| 2            | 4-[-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ] | H                  | H              |   |
| 3            | 2-OCH <sub>3</sub>                       | 5-OCH <sub>3</sub> | H              |   |
| 4            | 4-F                                      | H                  | H              |   |
| 5            | 4-CF <sub>3</sub>                        | H                  | H              |   |
| 6            |                                          | H                  | H              |   |

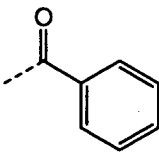
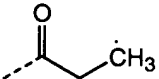
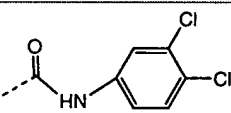
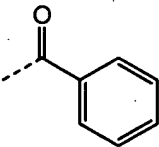
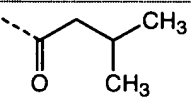
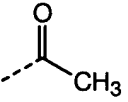
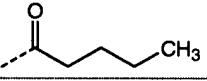
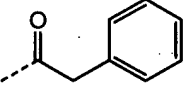
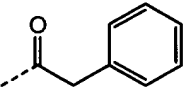
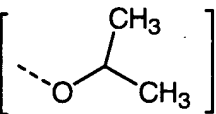
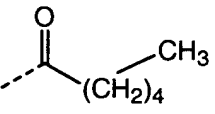
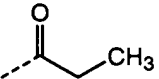
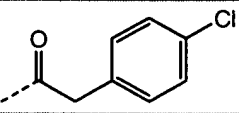
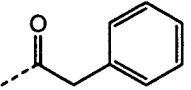
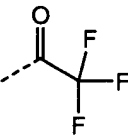
| Com<br>p.Nº. | R <sup>3</sup>                                          | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | L |
|--------------|---------------------------------------------------------|----------------|----------------|---|
| 7            | 4-Cl                                                    | H              | H              |   |
| 8            | 4-[N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]                   | H              | H              |   |
| 9            | 4-Cl                                                    | H              | H              |   |
| 10           | 4-F                                                     | H              | H              |   |
| 11           |                                                         | H              | H              |   |
| 12           | 4-OCH <sub>3</sub>                                      | H              | H              |   |
| 13           | 4-NO <sub>2</sub>                                       | H              | H              |   |
| 14           | 4-[O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub> ] | H              | H              |   |
| 15           | 2-OCH <sub>3</sub>                                      | 3-Cl           | 5-Cl           |   |
| 16           | 2-Cl                                                    | 6-Cl           | H              |   |
| 17           | 2-Cl                                                    | 4-Cl           | H              |   |
| 18           |                                                         | H              | H              |   |
| 19           |                                                         | H              | H              |   |
| 20           | 4-Cl                                                    | H              | H              |   |

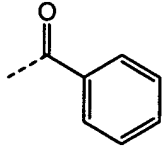
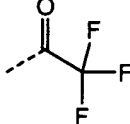
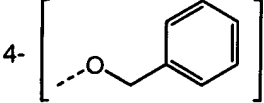
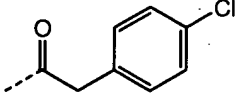
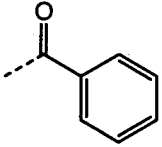
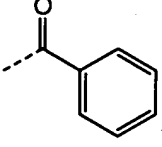
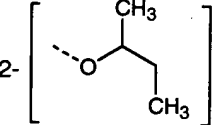
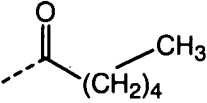
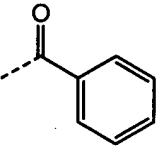
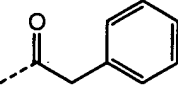
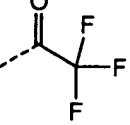
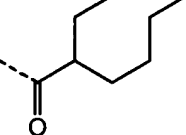
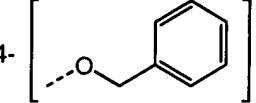
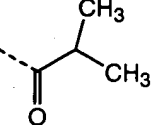
| Com<br>p.Nº. | R <sup>3</sup>     | R <sup>4</sup>     | R <sup>5</sup> | L |
|--------------|--------------------|--------------------|----------------|---|
| 21           | 4-OCH <sub>3</sub> | H                  | H              |   |
| 22           | 2-OCH <sub>3</sub> | 5-OCH <sub>3</sub> | H              |   |
| 23           | 2-F                | H                  | H              |   |
| 24           | 2-Cl               | 6-F                | H              |   |
| 25           | 2-Cl               | 3-Cl               | H              |   |
| 26           | 2-OCH <sub>3</sub> | 3-Cl               | 5-Cl           |   |
| 27           |                    | H                  | H              |   |
| 28           | 2-Cl               | 4-Cl               | H              |   |
| 29           | 2-Cl               | 3-Cl               | H              |   |
| 30           | 2-OCH <sub>3</sub> | 4-OCH <sub>3</sub> | H              |   |
| 31           | 3-Cl               | H                  | H              |   |
| 32           | 4-Cl               | H                  | H              |   |
| 33           | 4-OCH <sub>3</sub> | H                  | H              |   |

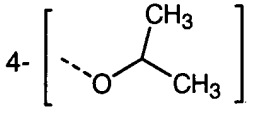
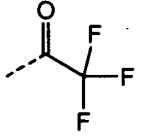
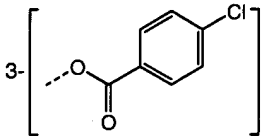
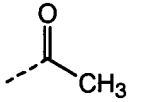
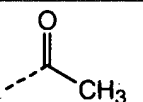
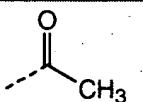
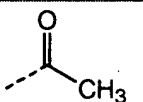
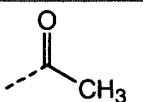
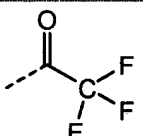
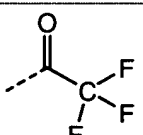
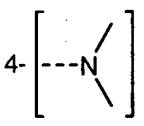
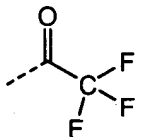
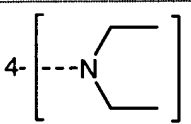
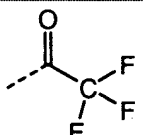
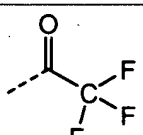
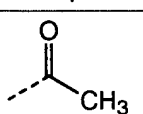
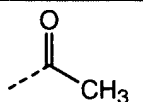
| Comp<br>p.Nº. | R <sup>3</sup>     | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | L |
|---------------|--------------------|----------------|----------------|---|
| 34            | 3-OCH <sub>3</sub> | H              | H              |   |
| 36            | 2-Cl               | 4-Cl           | H              |   |
| 35            | 2-Cl               | 4-Cl           | H              |   |
| 37            | 2-Cl               | 6-F            | H              |   |
| 38            | 2-Cl               | 4-Cl           | H              |   |
| 39            | 3-OH               | H              | H              |   |
| 40            | 2-Cl               | 3-Cl           | H              |   |
| 41            | 4-OCH <sub>3</sub> | H              | H              |   |
| 42            |                    | H              | H              |   |
| 43            | 2-Cl               | 6-F            | H              |   |
| 44            |                    | H              | H              |   |
| 45            | 2-Cl               | 4-Cl           | H              |   |
| 46            | 2-Cl               | 6-Cl           | H              |   |
| 47            | 3-NO <sub>2</sub>  | H              | H              |   |

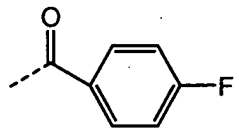
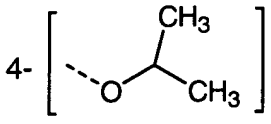
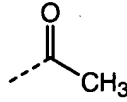
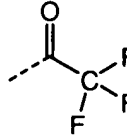
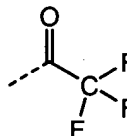
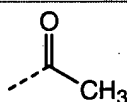
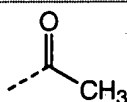
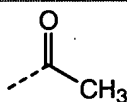
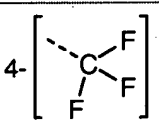
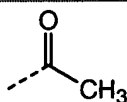
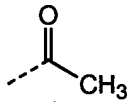
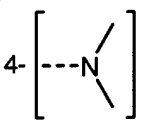
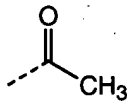
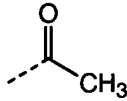
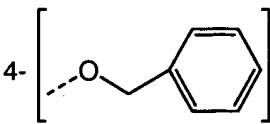
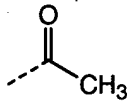
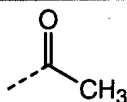
| Com<br>p.Nº. | R <sup>3</sup>                           | R <sup>4</sup>     | R <sup>5</sup> | L |
|--------------|------------------------------------------|--------------------|----------------|---|
| 48           |                                          | 4-OCH <sub>3</sub> | H              |   |
| 49           | 4-F                                      | H                  | H              |   |
| 50           | 2-Cl                                     | 6-Cl               | H              |   |
| 51           |                                          | 4-OCH <sub>3</sub> | H              |   |
| 52           |                                          | H                  | H              |   |
| 53           | 2-Cl                                     | 4-Cl               | H              |   |
| 54           | 4-Cl                                     | H                  | H              |   |
| 55           | 4-CF <sub>3</sub>                        | H                  | H              |   |
| 56           | 4-Cl                                     | H                  | H              |   |
| 57           | 4-[-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ] | H                  | H              |   |
| 58           | 2-OCH <sub>3</sub>                       | 4-OCH <sub>3</sub> | H              |   |
| 59           |                                          | 4-OCH <sub>3</sub> | H              |   |
| 60           | 2-OCH <sub>3</sub>                       | 5-OCH <sub>3</sub> | H              |   |
| 61           |                                          | H                  | H              |   |

| Com<br>p.Nº. | R <sup>3</sup>                                                                       | R <sup>4</sup>     | R <sup>5</sup>     | L                                                                                     |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 62           | 2-OCH <sub>3</sub>                                                                   | 3-Cl               | 5-Cl               |    |
| 63           | 2-[-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ]                             | H                  | H                  |    |
| 64           | 3-[-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ]                                             | 4-OH               | H                  |    |
| 65           | 2-  | H                  | H                  |    |
| 66           | 2-Cl                                                                                 | H                  | H                  |    |
| 67           | 4-[-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub> ]                             | H                  | H                  |   |
| 68           | 3-OCH <sub>3</sub>                                                                   | 4-OCH <sub>3</sub> | H                  |  |
| 69           | 2-Cl                                                                                 | 6-F                | H                  |  |
| 70           | 2-Cl                                                                                 | H                  | H                  |  |
| 71           | 2-OCH <sub>3</sub>                                                                   | 5-OCH <sub>3</sub> | H                  |  |
| 72           | 2-OCH <sub>3</sub>                                                                   | 5-OCH <sub>3</sub> | H                  |  |
| 73           | 3-Cl                                                                                 | 5-Cl               | 6-OCH <sub>3</sub> |  |

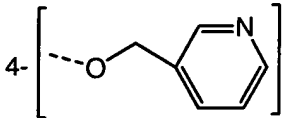
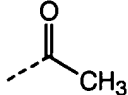
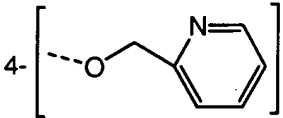
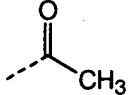
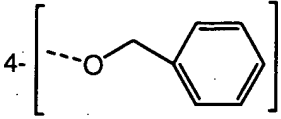
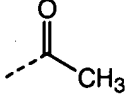
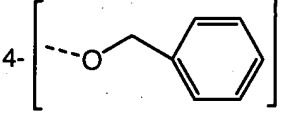
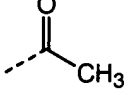
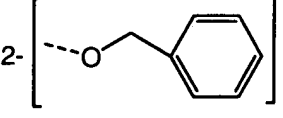
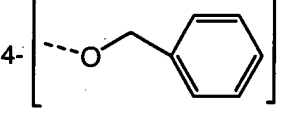
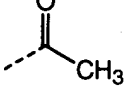
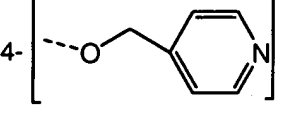
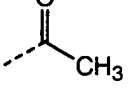
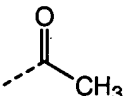
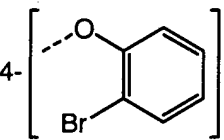
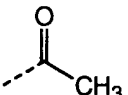
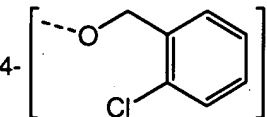
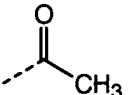
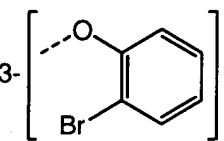
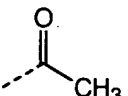
| Com<br>p.Nº. | R <sup>3</sup>                                                                         | R <sup>4</sup>     | R <sup>5</sup> | L                                                                                     |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 74           | 4-Br                                                                                   | H                  | H              |    |
| 75           | 2-OCH <sub>3</sub>                                                                     | 4-OCH <sub>3</sub> | H              |    |
| 76           | 4-[N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]                                                  | H                  | H              |    |
| 77           | 4-F                                                                                    | H                  | H              |    |
| 78           | 3-Cl                                                                                   | 4-Cl               | H              |    |
| 79           | 3-[O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub> ]                                | H                  | H              |   |
| 80           | 3-OCH <sub>3</sub>                                                                     | 4-OCH <sub>3</sub> | H              |  |
| 81           | 2-OCH <sub>3</sub>                                                                     | H                  | H              |  |
| 82           | 3-OCH <sub>3</sub>                                                                     | H                  | H              |  |
| 83           | 4-  | H                  | H              |  |
| 84           | 3-OCH <sub>3</sub>                                                                     | 4-OCH <sub>3</sub> | H              |  |
| 85           | 4-[O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ]                                                | H                  | H              |  |
| 86           | 4-[O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ]                                                | H                  | H              |  |
| 87           | 2-Cl                                                                                   | H                  | H              |  |

| Com<br>p.Nº. | R <sup>3</sup>                                                                         | R <sup>4</sup>     | R <sup>5</sup>     | L                                                                                     |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 88           | 4-Cl                                                                                   | H                  | H                  |    |
| 89           | 4-NO <sub>2</sub>                                                                      | H                  | H                  |    |
| 90           | 4-    | H                  | H                  |    |
| 91           | 4-[-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub> ]                               | H                  | H                  |    |
| 92           | H                                                                                      | H                  | H                  |   |
| 93           | 2-  | H                  | H                  |  |
| 94           | 2-F                                                                                    | H                  | H                  |  |
| 95           | 4-Br                                                                                   | H                  | H                  |  |
| 96           | 2-Br                                                                                   | 3-OCH <sub>3</sub> | 6-OCH <sub>3</sub> |  |
| 98           | 4-[-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ]                               | 3-OCH <sub>3</sub> | H                  |  |
| 99           | 4-  | H                  | H                  |  |

| Com<br>p.Nº. | R <sup>3</sup>                                                                         | R <sup>4</sup>      | R <sup>5</sup> | L                                                                                     |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 100          | 4-    | H                   | H              |    |
| 101          | 3-    | H                   | H              |    |
| 102          | 4-[-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub> ]                               | H                   | H              |    |
| 103          | 3-NO <sub>2</sub>                                                                      | H                   | H              |    |
| 104          | 3-F                                                                                    | H                   | H              |    |
| 105          | 3-O-CH <sub>3</sub>                                                                    | H                   | H              |   |
| 106          | 3-O-CH <sub>3</sub>                                                                    | 4-O-CH <sub>3</sub> | H              |  |
| 107          | 2-Cl                                                                                   | 4-Cl                | H              |  |
| 108          | 4-  | H                   | H              |  |
| 109          | 4-  | H                   | H              |  |
| 110          | 4-O-CH <sub>3</sub>                                                                    | H                   | H              |  |
| 111          | 4-Cl                                                                                   | H                   | H              |  |
| 112          | 2-Cl                                                                                   | H                   | H              |  |

| Com<br>p.Nº. | R <sup>3</sup>                                                                         | R <sup>4</sup>                                                                         | R <sup>5</sup> | L                                                                                     |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 113          | 4-Br                                                                                   | H                                                                                      | H              |    |
| 114          | 4-    | H                                                                                      | H              |    |
| 115          | 4-[-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub> ]                               | H                                                                                      | H              |    |
| 116          | 2-O-CH <sub>3</sub>                                                                    | 3-Cl                                                                                   | 5-Cl           |    |
| 117          | 3-OH                                                                                   | H                                                                                      | H              |   |
| 118          | 2-O-CH <sub>3</sub>                                                                    | 5-O-CH <sub>3</sub>                                                                    | H              |  |
| 119          | 3-O-CH <sub>3</sub>                                                                    | 4-O-CH <sub>3</sub>                                                                    | H              |  |
| 120          | 4-  | H                                                                                      | H              |  |
| 121          | 3-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>                                                   | 4-OH                                                                                   | H              |  |
| 122          | 4-  | H                                                                                      | H              |  |
| 123          | 3-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>                                   | H                                                                                      | H              |  |
| 124          | 3-O-CH <sub>3</sub>                                                                    | 4-  | H              |  |
| 125          | 2-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>                                                   | H                                                                                      | H              |  |

| Com<br>p.Nº. | R <sup>3</sup>                                       | R <sup>4</sup>                                       | R <sup>5</sup> | L |
|--------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------|---|
| 126          | 3-Cl                                                 | H                                                    | H              |   |
| 127          | 4-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub> | H                                                    | H              |   |
| 128          | 2-O-CH <sub>3</sub>                                  | H                                                    | H              |   |
| 129          | 3-O-CH <sub>3</sub>                                  | 4-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> | H              |   |
| 130          | 2-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> | H                                                    | H              |   |
| 131          | 4-                                                   | H                                                    | H              |   |
| 132          | 2-O-CH <sub>3</sub>                                  | 4-O-CH <sub>3</sub>                                  | H              |   |
| 133          | 3-Cl                                                 | 5-Cl                                                 | H              |   |
| 134          | 4-                                                   | H                                                    | H              |   |
| 135          | 3-                                                   | H                                                    | H              |   |
| 136          | 3-                                                   | H                                                    | H              |   |
| 137          | 4-OH                                                 | H                                                    | H              |   |
| 138          | 2-Cl                                                 | 5-Cl                                                 | H              |   |
| 139          | 3-Cl                                                 | 4-                                                   | H              |   |

| Com<br>p.Nº. | R <sup>3</sup>                                                                         | R <sup>4</sup>                                                                         | R <sup>5</sup> | L                                                                                     |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 140          | 4-    | H                                                                                      | H              |    |
| 141          | 4-    | H                                                                                      | H              |    |
| 142          | 2-Cl                                                                                   | 4-    | H              |    |
| 143          | 3-Cl                                                                                   | 4-   | 5-Cl           |   |
| 144          | 2-  | 4-  | H              |  |
| 145          | 4-  | H                                                                                      | H              |  |
| 146          | 2-F                                                                                    | 4-F                                                                                    | H              |  |
| 147          | 4-  | H                                                                                      | H              |  |
| 148          | 4-  | H                                                                                      | H              |  |
| 149          | 3-  | H                                                                                      | H              |  |

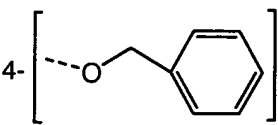
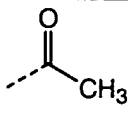
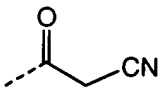
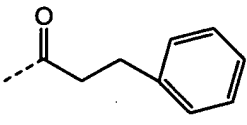
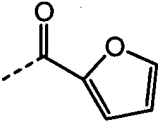
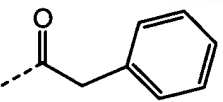
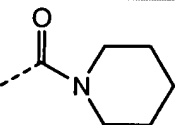
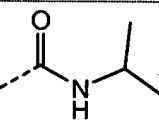
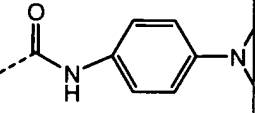
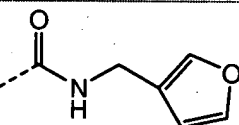
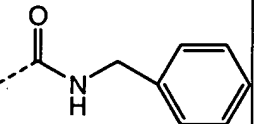
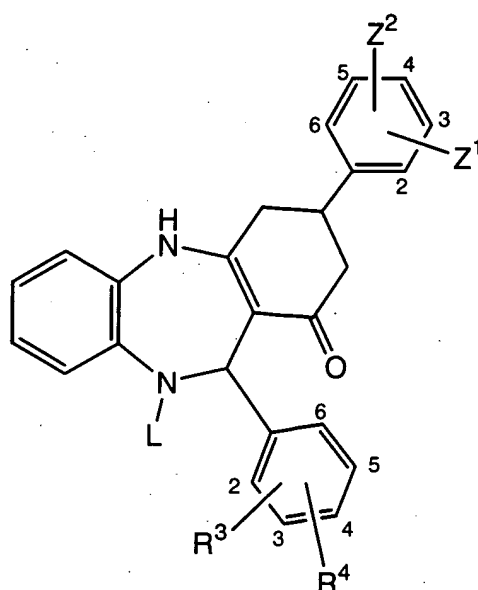
| Com<br>p.Nº. | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup>                                                                       | R <sup>5</sup> | L                                                                                     |
|--------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 150          | 2-Cl           | 4-  | 6-Cl           |    |
| 151          | 2-Cl           | 4-Cl                                                                                 | H              |    |
| 152          | 2-Cl           | 4-Cl                                                                                 | H              |    |
| 153          | 2-Cl           | 4-Cl                                                                                 | H              |    |
| 154          | 2-Cl           | 4-Cl                                                                                 | H              |   |
| 155          | 2-Cl           | 4-Cl                                                                                 | H              |  |
| 156          | 2-Cl           | 4-Cl                                                                                 | H              |  |
| 157          | 2-Cl           | 4-Cl                                                                                 | H              |  |
| 158          | 2-Cl           | 4-Cl                                                                                 | H              |  |
| 159          | 2-Cl           | 4-Cl                                                                                 | H              |  |

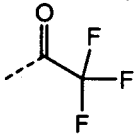
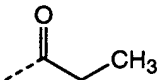
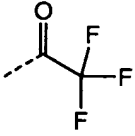
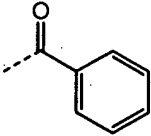
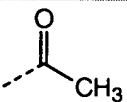
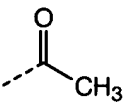
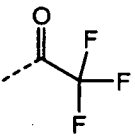
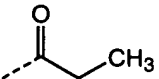
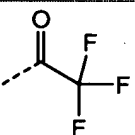
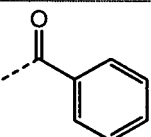
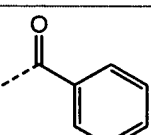
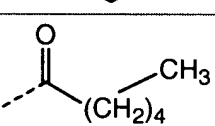
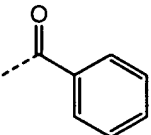
Tabela 2

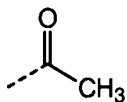
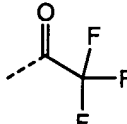
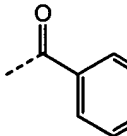
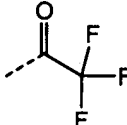
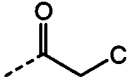
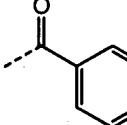
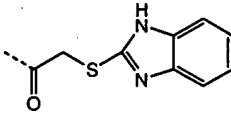
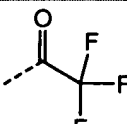
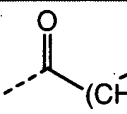
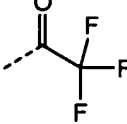
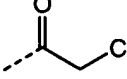
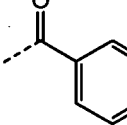
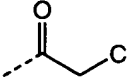


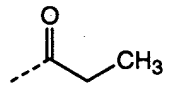
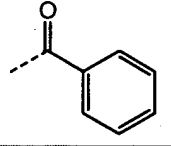
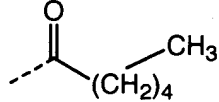
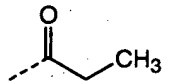
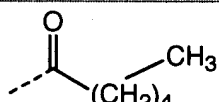
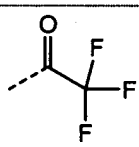
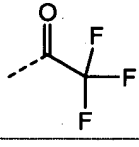
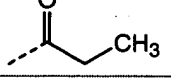
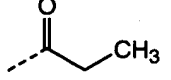
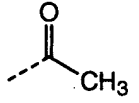
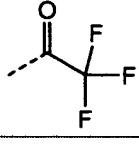
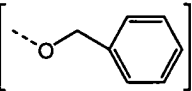
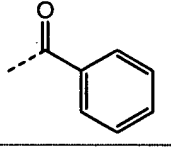
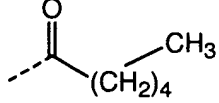
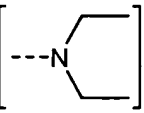
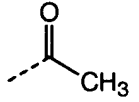
| Comp. №. | Z <sup>1</sup>                                           | Z <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>     | R <sup>4</sup> | L |
|----------|----------------------------------------------------------|----------------|--------------------|----------------|---|
| 160      | 4-Cl                                                     | H              | 4-CH <sub>3</sub>  | H              |   |
| 161      | 4-CH <sub>3</sub>                                        | H              | 4-CH <sub>3</sub>  | H              |   |
| 162      | 2-                                                       | H              | H                  | H              |   |
| 163      | 2-[-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ] |                | 4-OCH <sub>3</sub> | H              |   |
| 164      | 4-Cl                                                     | H              | 4-Cl               | H              |   |
| 165      | 4-OCH <sub>3</sub>                                       | H              | 4-Cl               | H              |   |
| 166      | 2-F                                                      | H              | 4-CH <sub>3</sub>  | H              |   |
| 167      | 4-[-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub> ] | H              | H                  | H              |   |

| Comp. N <sup>o</sup> . | Z <sup>1</sup>                                           | Z <sup>2</sup>     | R <sup>3</sup>                           | R <sup>4</sup>         | L |
|------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------|------------------------|---|
| 168                    | 3-NO <sub>2</sub>                                        | H                  | 4-OCH <sub>3</sub>                       | H                      |   |
| 169                    | 4-CH <sub>3</sub>                                        | H                  | 2-Cl                                     | H                      |   |
| 170                    | 3-OCH <sub>3</sub>                                       | 4-OCH <sub>3</sub> | 4-CH <sub>3</sub>                        | H                      |   |
| 171                    | 4-[-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub> ] | H                  | H                                        | H                      |   |
| 172                    | 3-OCH <sub>3</sub>                                       | 4-OCH <sub>3</sub> | 3-NO <sub>2</sub>                        | H                      |   |
| 173                    | 2-[-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ]                 | H                  | 4-OCH <sub>3</sub>                       | H                      |   |
| 174                    | 3-NO <sub>2</sub>                                        | H                  | 3-OCH <sub>3</sub>                       | 4-OC<br>H <sub>3</sub> |   |
| 175                    | 2-                                                       | H                  | H                                        | H                      |   |
| 176                    | 2-                                                       | H                  | H                                        | H                      |   |
| 177                    | 3-OCH <sub>3</sub>                                       | 4-OCH <sub>3</sub> | 2-                                       | H                      |   |
| 178                    | 3-OCH <sub>3</sub>                                       | 4-OCH <sub>3</sub> | 2-                                       | H                      |   |
| 179                    | 4-OCH <sub>3</sub>                                       | H                  | 2-[-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ] | H                      |   |
| 180                    | 3-NO <sub>2</sub>                                        | H                  | 3-OCH <sub>3</sub>                       | 4-OC<br>H <sub>3</sub> |   |

| Comp.<br>Nº. | Z <sup>1</sup>     | Z <sup>2</sup>     | R <sup>3</sup>     | R <sup>4</sup> | L |
|--------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------|---|
| 181          | 3-OCH <sub>3</sub> | 4-OCH <sub>3</sub> | 3-NO <sub>2</sub>  | H              |   |
| 182          | 4-CH <sub>3</sub>  | H                  | 2-Cl               | H              |   |
| 183          | 3-OCH <sub>3</sub> | 4-OCH <sub>3</sub> | 2-                 | H              |   |
| 184          | 4-OCH <sub>3</sub> | 5-OCH <sub>3</sub> | 2-                 | H              |   |
| 185          | 3-OCH <sub>3</sub> | 4-OCH <sub>3</sub> | 4-Cl               | H              |   |
| 186          | 2-                 | H                  | 2-Cl               | 4-Cl           |   |
| 187          | 2-                 | H                  | 2-Cl               | 4-Cl           |   |
| 188          | 4-CH <sub>3</sub>  | H                  | 4-OCH <sub>3</sub> | H              |   |
| 189          | 2-                 | H                  | 3-                 | H              |   |
| 190          | 2-                 | H                  | 3-                 | H              |   |
| 191          | 2-                 | H                  | 3-                 | H              |   |
| 192          | 2-                 | H                  | 3-                 | H              |   |
| 193          | 4-OCH <sub>3</sub> | 5-OCH <sub>3</sub> | 3-Cl               | H              |   |

| Comp.<br>Nº. | Z <sup>1</sup>     | Z <sup>2</sup>     | R <sup>3</sup>     | R <sup>4</sup>         | L                                                                                     |
|--------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 194          | 4-CH <sub>3</sub>  | H                  | 4-OCH <sub>3</sub> | H                      |    |
| 195          | 4-CH <sub>3</sub>  | H                  | 3-Cl               | H                      |    |
| 196          | 4-OCH <sub>3</sub> | H                  | 4-CH <sub>3</sub>  | H                      |    |
| 197          | 4-CH <sub>3</sub>  | H                  | 3-OCH <sub>3</sub> | 4-OC<br>H <sub>3</sub> |    |
| 198          | 3-OCH <sub>3</sub> | 4-OCH <sub>3</sub> | 3-Cl               | H                      |    |
| 199          | H                  | H                  | 4-CH <sub>3</sub>  | H                      |   |
| 200          | 4-Cl               | H                  | 4-OCH <sub>3</sub> | H                      |  |
| 201          | 4-CH <sub>3</sub>  | H                  | 4-CH <sub>3</sub>  | H                      |  |
| 202          | 4-Cl               | H                  | 3-NO <sub>2</sub>  | H                      |  |
| 203          | 4-Cl               | H                  | 3-Cl               | H                      |  |
| 204          | 4-CH <sub>3</sub>  | H                  | 3-Cl               | H                      |  |
| 205          | 3-OCH <sub>3</sub> | 4-OCH <sub>3</sub> | 3-Cl               | H                      |  |
| 206          | 4-OCH <sub>3</sub> | H                  | 4-CH <sub>3</sub>  | H                      |  |

| Comp.<br>Nº. | Z <sup>1</sup>                                           | Z <sup>2</sup>     | R <sup>3</sup>                           | R <sup>4</sup>         | L                                                                                     |
|--------------|----------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 207          | 3-NO <sub>2</sub>                                        | H                  | 3-OCH <sub>3</sub>                       | 4-OC<br>H <sub>3</sub> |    |
| 208          | 4-Cl                                                     | H                  | 3-Cl                                     | H                      |    |
| 209          | 4-CH <sub>3</sub>                                        | H                  | H                                        | H                      |    |
| 210          | 4-OCH <sub>3</sub>                                       | H                  | 4-Cl                                     | H                      |    |
| 211          | 3-NO <sub>2</sub>                                        | H                  | 4-Cl                                     | H                      |    |
| 212          | 3-NO <sub>2</sub>                                        | H                  | 4-CH <sub>3</sub>                        | H                      |  |
| 213          | 4-F                                                      | H                  | 3-OCH <sub>3</sub>                       | H                      |  |
| 214          | 3-NO <sub>2</sub>                                        | H                  | 4-Cl                                     | H                      |  |
| 215          | 4-Cl                                                     | H                  | 4-OCH <sub>3</sub>                       | H                      |  |
| 216          | 4-OCH <sub>3</sub>                                       | H                  | 2-[-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ] | H                      |  |
| 217          | 4-[-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub> ] | H                  | H                                        | H                      |  |
| 218          | 3-OCH <sub>3</sub>                                       | 4-OCH <sub>3</sub> | 4-Cl                                     | H                      |  |
| 219          | 2-[-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ]                 | H                  | 4-OCH <sub>3</sub>                       | H                      |  |

| Comp. №. | Z <sup>1</sup>                                                                         | Z <sup>2</sup>     | R <sup>3</sup>      | R <sup>4</sup> | L                                                                                     |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 220      | 2-[-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ]                               | H                  | 4-OCH <sub>3</sub>  | H              |    |
| 221      | 3-NO <sub>2</sub>                                                                      | H                  | 4-OCH <sub>3</sub>  | H              |    |
| 222      | 2-[-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ]                               | H                  | 4-OCH <sub>3</sub>  | H              |    |
| 223      | 4-OCH <sub>3</sub>                                                                     | H                  | 4-OCH <sub>3</sub>  | H              |    |
| 224      | H                                                                                      | H                  | 2-F                 | H              |    |
| 225      | 3-Cl                                                                                   | H                  | 4-CH <sub>3</sub>   | H              |   |
| 226      | 3-OCH <sub>3</sub>                                                                     | 4-OCH <sub>3</sub> | 4-Cl                | H              |  |
| 227      | 4-OCH <sub>3</sub>                                                                     | H                  | 4-Cl                | H              |  |
| 228      | 3-OCH <sub>3</sub>                                                                     | 4-OCH <sub>3</sub> | 4-Cl                | H              |  |
| 229      | 2-Cl                                                                                   | H                  | 4-CH <sub>3</sub>   | H              |  |
| 230      | 4-CH <sub>3</sub>                                                                      | H                  | 3-Cl                | H              |  |
| 231      | 2-  | H                  | H                   | H              |  |
| 232      | 4-OCH <sub>3</sub>                                                                     | H                  | 4-Cl                | H              |  |
| 233      | 4-  | H                  | 4-O-CH <sub>3</sub> | H              |  |

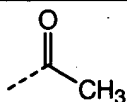
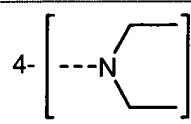
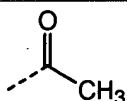
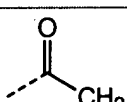
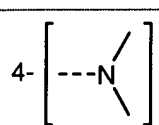
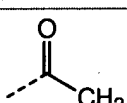
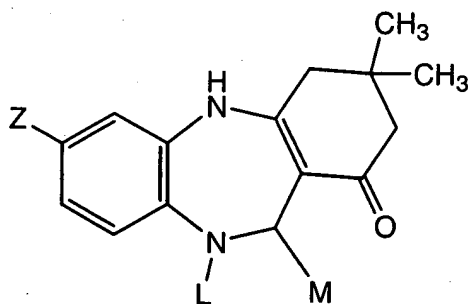
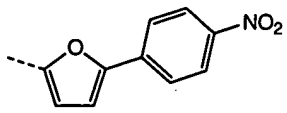
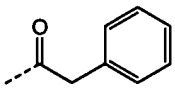
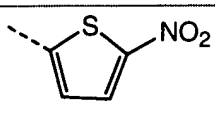
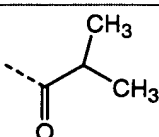
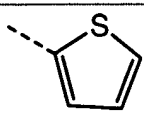
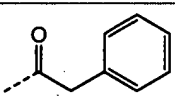
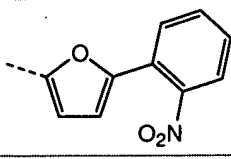
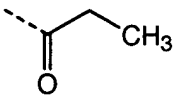
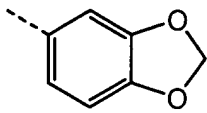
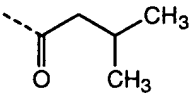
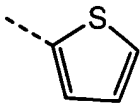
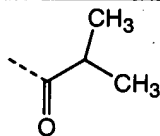
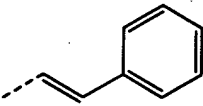
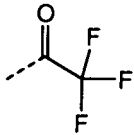
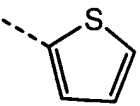
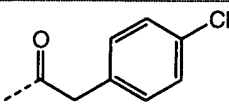
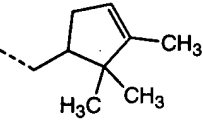
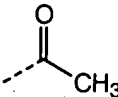
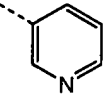
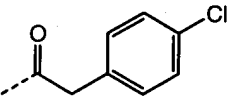
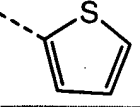
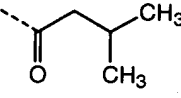
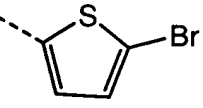
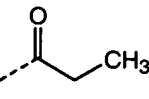
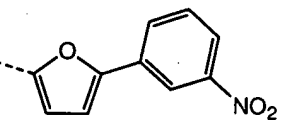
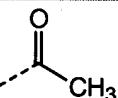
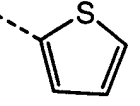
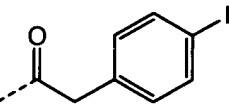
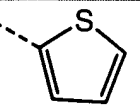
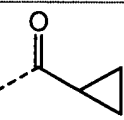
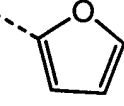
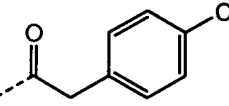
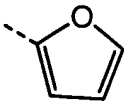
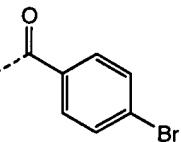
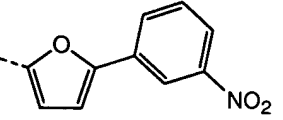
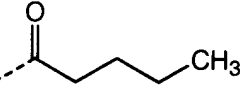
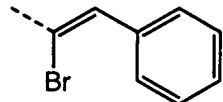
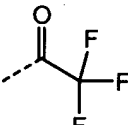
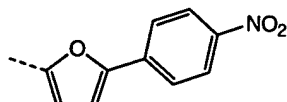
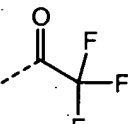
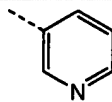
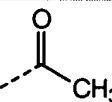
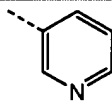
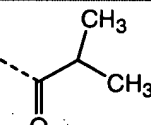
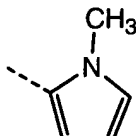
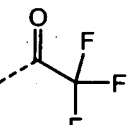
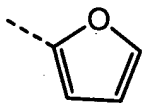
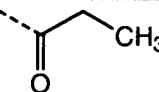
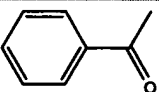
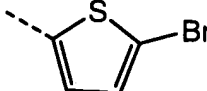
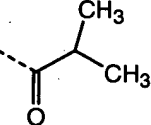
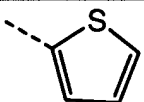
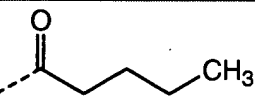
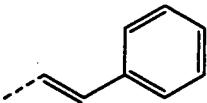
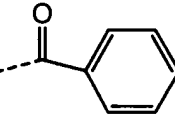
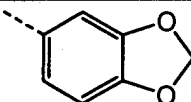
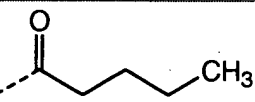
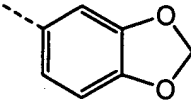
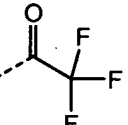
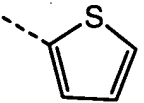
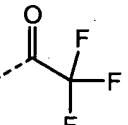
| Comp. N°. | Z <sup>1</sup>                                                                       | Z <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | L                                                                                   |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 234       | 3-NO <sub>2</sub>                                                                    | H              | H              | H              |  |
| 235       | 4-  | H              | H              | H              |  |
| 236       | 2-F                                                                                  | H              | H              | H              |  |
| 237       | 4-  | H              | H              | H              |  |

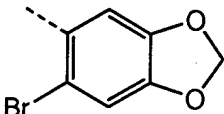
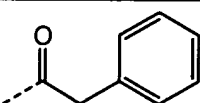
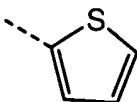
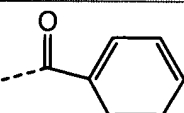
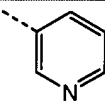
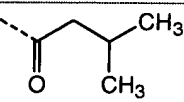
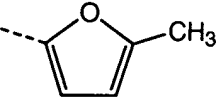
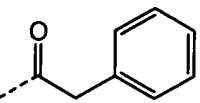
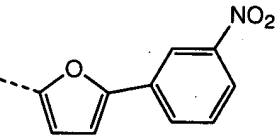
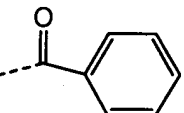
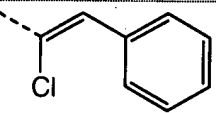
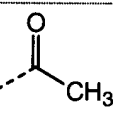
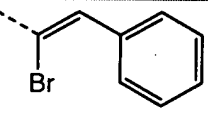
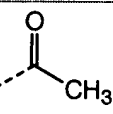
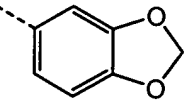
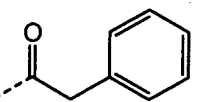
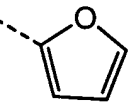
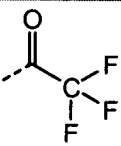
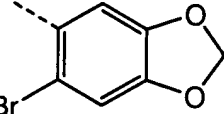
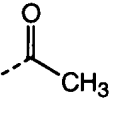
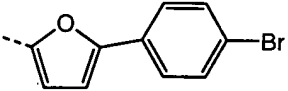
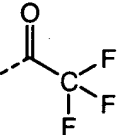
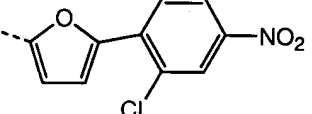
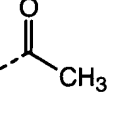
Tabela 3



| Com p.N°. | M                                                                                   | L                                                                                   | Z |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 238       |  |  | H |
| 239       |  |  | H |
| 240       |  |  | H |
| 241       |  |  | H |
| 242       |  |  | H |

| Com<br>p.Nº. | M                                                                                   | L                                                                                   | Z |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 243          |    |    | H |
| 244          |    |    | H |
| 245          |    |    | H |
| 246          |    |    | H |
| 247          |    |    | H |
| 248          |   |   | H |
| 249          |  |  | H |
| 250          |  |  | H |
| 251          |  |  | H |
| 252          |  |  | H |
| 253          |  |  | H |
| 254          |  |  | H |
| 255          |  |  | H |

| Com<br>p.Nº. | M                                                                                   | L                                                                                    | Z                                                                                     |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 256          |    |     | H                                                                                     |
| 257          |    |     | H                                                                                     |
| 258          |    |     | H                                                                                     |
| 259          |    |     | H                                                                                     |
| 260          |   |    | H                                                                                     |
| 261          |  |   |  |
| 262          |  |   | H                                                                                     |
| 263          |  |  | H                                                                                     |
| 264          |  |   | H                                                                                     |
| 265          |  |  | H                                                                                     |
| 266          |  |   | H                                                                                     |
| 267          |  |   | H                                                                                     |

| Com<br>p.Nº. | M                                                                                   | L                                                                                   | Z |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 268          |    |    | H |
| 269          |    |    | H |
| 270          |    |    | H |
| 271          |    |    | H |
| 272          |    |    | H |
| 273          |   |   | H |
| 274          |  |  | H |
| 275          |  |  | H |
| 276          |  |  | H |
| 277          |  |  | H |
| 278          |  |  | H |
| 279          |  |  | H |

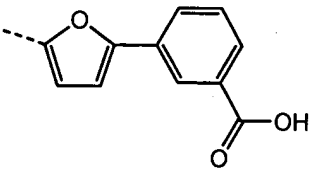
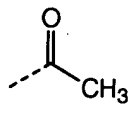
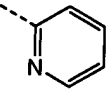
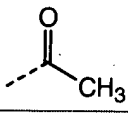
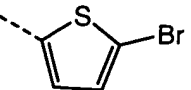
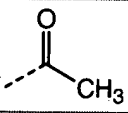
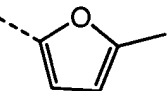
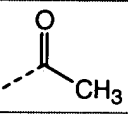
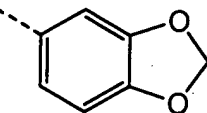
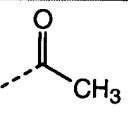
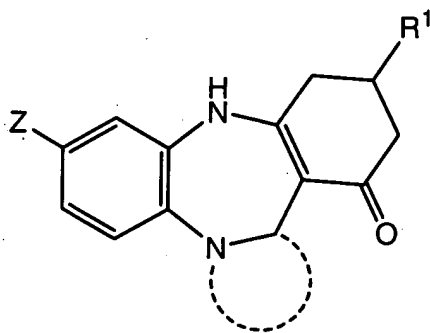
| Com<br>p.Nº. | M                                                                                 | L                                                                                 | Z |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---|
| 280          |  |  | H |
| 281          |  |  | H |
| 282          |  |  | H |
| 283          |  |  | H |
| 284          |  |  | H |

Tabela 4



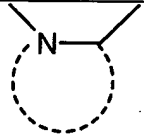
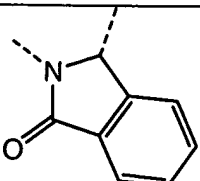
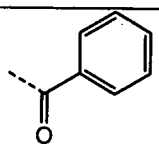
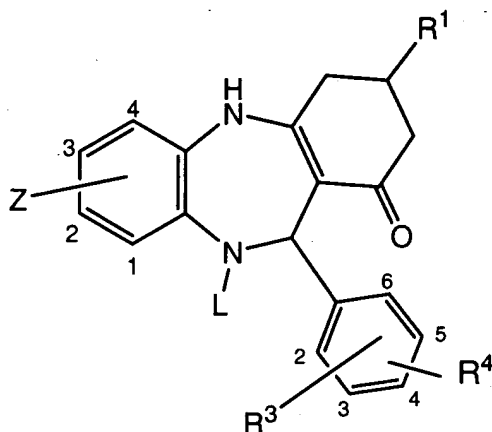
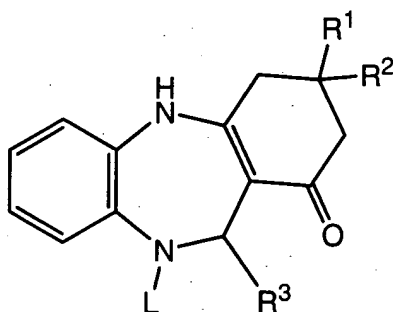
| Comp.Nº. | R¹     |   | Z                                                                                     |
|----------|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 285      | fenila |  |  |

Tabela 5



| Comp.<br>Nº. | R <sup>1</sup>  | R <sup>3</sup>      | R <sup>4</sup>      | L | Z |
|--------------|-----------------|---------------------|---------------------|---|---|
| 286          |                 | 3-NO <sub>2</sub>   | H                   |   | H |
| 287          |                 | 4-OCH <sub>3</sub>  | H                   |   | H |
| 288          |                 | 3-NO <sub>2</sub>   | H                   |   | H |
| 289          |                 | 4-Cl                | H                   |   | H |
| 290          |                 | 3-NO <sub>2</sub>   | H                   |   | H |
| 291          | H               | 2-Cl                | 4-Cl                |   | H |
| 292          |                 | 4-[]                | H                   |   | H |
| 293          |                 | 3-O-CH <sub>3</sub> | 4-O-CH <sub>3</sub> |   | H |
| 294          | CH <sub>3</sub> | 2-Cl                | 4-Cl                |   | H |

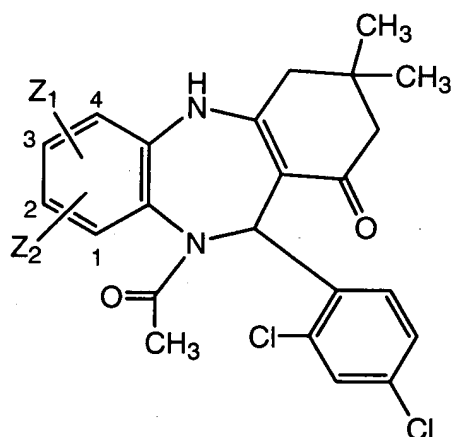
Tabela 6



| Com<br>p.Nº. | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup> | L |
|--------------|-----------------|-----------------|----------------|---|
| 295          |                 | H               |                |   |
| 296          |                 | H               |                |   |
| 297          |                 | H               |                |   |
| 298          |                 | H               |                |   |
| 299          |                 | H               |                |   |
| 300          |                 | H               |                |   |
| 302          | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |                |   |
| 301          | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |                |   |

| Com<br>p.Nº. | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup> | L |
|--------------|-----------------|-----------------|----------------|---|
| 304          | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |                |   |
| 303          | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |                |   |
| 306          | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |                |   |
| 305          | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |                |   |

Tabela 7



| Comp.Nº. | Z <sup>1</sup>                                       | Z <sup>2</sup>      |
|----------|------------------------------------------------------|---------------------|
| 307      | 2-Cl                                                 | 3-Cl                |
| 308      | 2-CH <sub>3</sub>                                    | 3-CH <sub>3</sub>   |
| 309      | 2-O-CH <sub>3</sub>                                  | 3-O-CH <sub>3</sub> |
| 310      | 2-F                                                  | 3-F                 |
| 311      | 1-Br                                                 | H                   |
| 312      | 4-Br                                                 | H                   |
| 313      | 1-CN                                                 | H                   |
| 314      | 1-CH <sub>3</sub>                                    | H                   |
| 315      | 4-CH <sub>3</sub>                                    | H                   |
| 316      | 4-CN                                                 | H                   |
| 317      | 4-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub> | H                   |

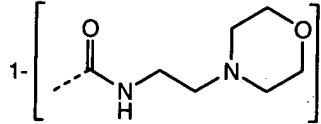
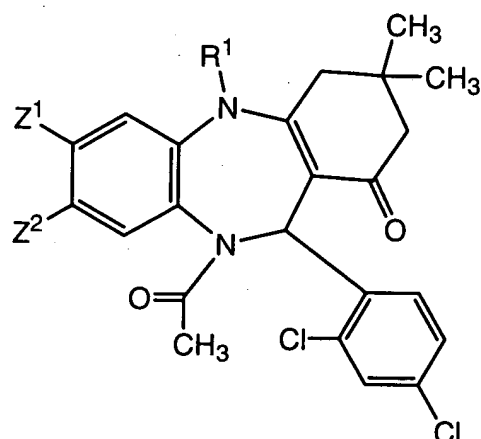
| Comp.Nº. | Z <sup>1</sup>                                                                    | Z <sup>2</sup> |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 318      | 2-CN                                                                              | H              |
| 319      | 3-CN                                                                              | H              |
| 320      | 4-O-CH <sub>3</sub>                                                               | H              |
| 321      |  | H              |

Tabela 8



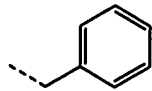
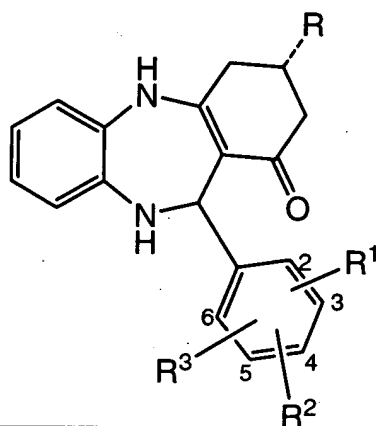
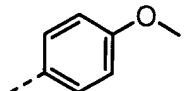
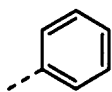
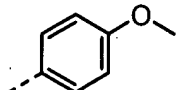
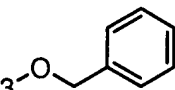
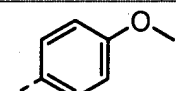
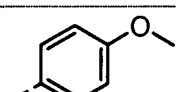
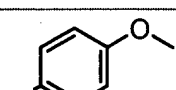
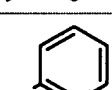
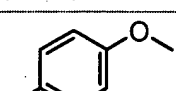
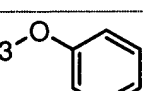
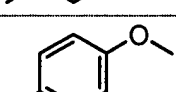
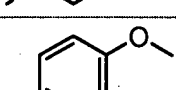
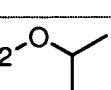
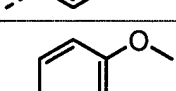
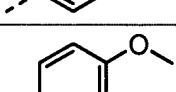
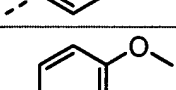
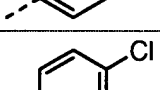
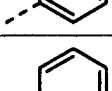
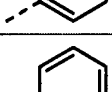
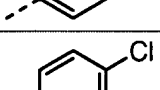
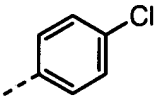
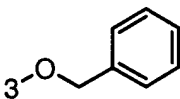
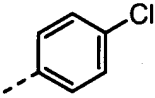
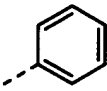
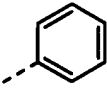
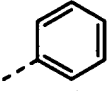
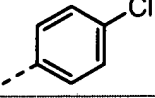
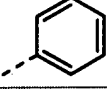
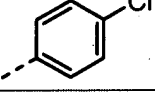
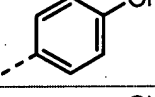
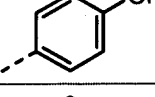
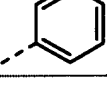
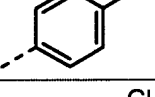
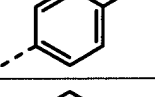
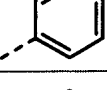
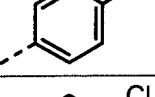
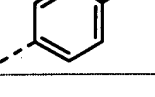
| Comp.Nº. | Z <sup>1</sup> | Z <sup>2</sup> | R <sup>1</sup>                                                                        |
|----------|----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 322      | H              | H              | CH <sub>3</sub>                                                                       |
| 323      | H              | H              |  |

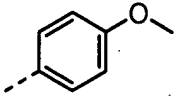
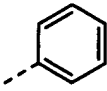
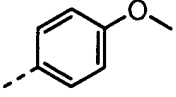
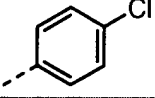
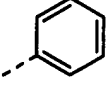
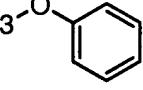
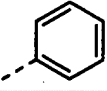
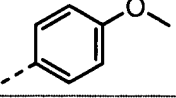
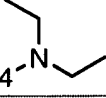
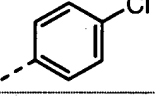
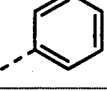
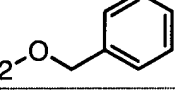
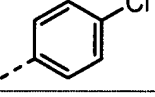
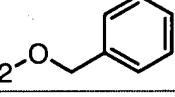
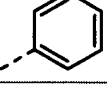
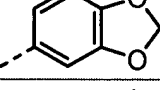
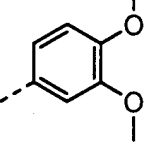
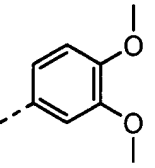
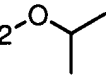
Tabela 9

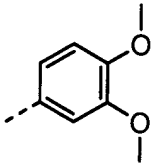
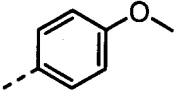
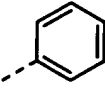
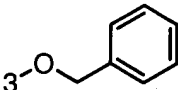
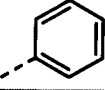
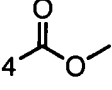
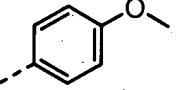
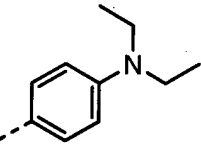
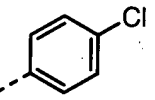
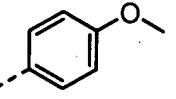
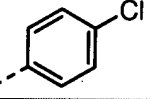
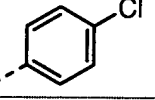
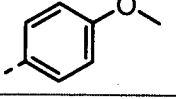
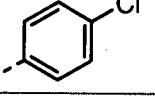
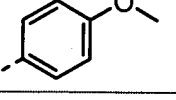
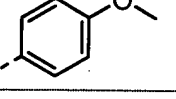


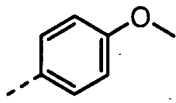
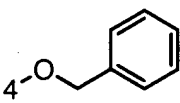
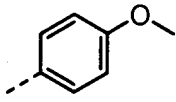
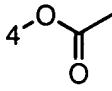
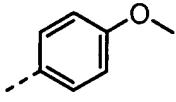
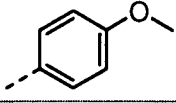
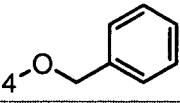
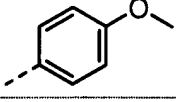
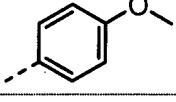
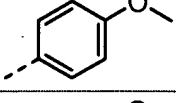
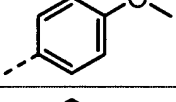
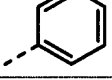
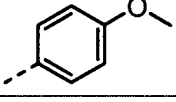
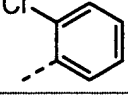
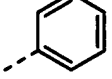
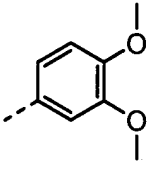
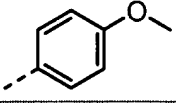
| Comp. No | R                                                                                   | R <sup>1</sup>    | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------|----------------|
| 324      |  | 2-CF <sub>3</sub> | H              | H              |

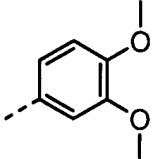
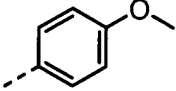
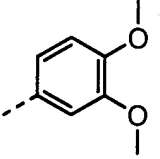
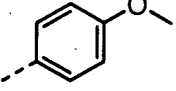
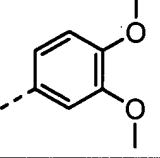
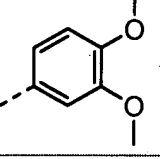
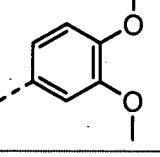
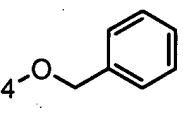
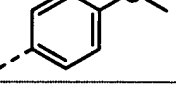
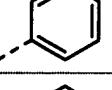
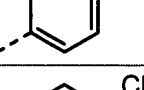
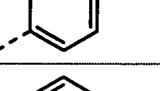
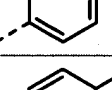
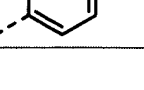
| Comp. No | R                                                                                   | R <sup>1</sup>                                                                      | R <sup>2</sup>      | R <sup>3</sup>      |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|
| 325      |    | 4-Cl                                                                                | H                   | H                   |
| 326      |    |    | H                   | H                   |
| 327      |    | 3-F                                                                                 | H                   | H                   |
| 328      |    |    | H                   | H                   |
| 329      |    | 4-CF <sub>3</sub>                                                                   | H                   | H                   |
| 330      |    | 3-O-CH <sub>3</sub>                                                                 | H                   | H                   |
| 331      |   |   | H                   | H                   |
| 332      |  | 4-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>                                                | H                   | H                   |
| 333      |  |  | H                   | H                   |
| 334      |  | 2-Cl                                                                                | 6-F                 | H                   |
| 335      |  | 2-O-CH <sub>3</sub>                                                                 | 5-Br                | H                   |
| 336      |  | 2-O-CH <sub>3</sub>                                                                 | 5-O-CH <sub>3</sub> | H                   |
| 337      |  | 3-NO <sub>2</sub>                                                                   | H                   | H                   |
| 338      |  | 2-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>                                | H                   | H                   |
| 339      |  | 3-O-CH <sub>3</sub>                                                                 | 4-O-CH <sub>3</sub> | 5-O-CH <sub>3</sub> |
| 340      |  | 2-Cl                                                                                | H                   | H                   |

| Comp. No | R                                                                                   | R <sup>1</sup>                                                                    | R <sup>2</sup>      | R <sup>3</sup>                       |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------------------|
| 341      |    |  | H                   | H                                    |
| 342      |    | 3-Br                                                                              | 4-OH                | 5-O-CH <sub>3</sub>                  |
| 343      |    | 4-CF <sub>3</sub>                                                                 | H                   | H                                    |
| 344      |    | 4-CH <sub>3</sub>                                                                 | H                   | H                                    |
| 345      |    | 2-Br                                                                              | H                   | H                                    |
| 346      |    | 2-Cl                                                                              | 3-Cl                | H                                    |
| 347      |  | 2-O-CH <sub>3</sub>                                                               | 3-O-CH <sub>3</sub> | H                                    |
| 348      |  | 2-O-CH <sub>3</sub>                                                               | 3-O-CH <sub>3</sub> | H                                    |
| 349      |  | 2-CF <sub>3</sub>                                                                 | H                   | H                                    |
| 350      |  | 3-Cl                                                                              | H                   | H                                    |
| 351      |  | 2-O-CH <sub>3</sub>                                                               | 5-O-CH <sub>3</sub> | H                                    |
| 352      |  | 3-O-CH <sub>3</sub>                                                               | 4-O-CH <sub>3</sub> | H                                    |
| 353      |  | 3-Br                                                                              | 4-OH                | 5-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> |
| 354      |  | 3-CH <sub>3</sub>                                                                 | H                   | H                                    |
| 355      |  | 3-Cl                                                                              | 4-Cl                | H                                    |
| 356      |  | 2-O-CH <sub>3</sub>                                                               | 5-O-CH <sub>3</sub> | H                                    |

| Comp. No | R                                                                                   | R <sup>1</sup>                                                                      | R <sup>2</sup>    | R <sup>3</sup> |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------|
| 357      |    | 2-Cl                                                                                | 3-Cl              | H              |
| 358      |    | 3-NO <sub>2</sub>                                                                   | 4-CH <sub>3</sub> | H              |
| 359      |    | 3-NO <sub>2</sub>                                                                   | 4-CH <sub>3</sub> | H              |
| 360      |    | 3-O-CH <sub>3</sub>                                                                 | H                 | H              |
| 361      |    |    | H                 | H              |
| 362      |    | 4-S-CH <sub>3</sub>                                                                 | H                 | H              |
| 363      |  |  | H                 | H              |
| 364      |  |  | H                 | H              |
| 365      |  |  | H                 | H              |
| 366      |  |  | H                 | H              |
| 367      |  |  | H                 | H              |
| 368      |  | 4-S-CH <sub>3</sub>                                                                 | H                 | H              |
| 369      |  | 2-O-CH <sub>3</sub>                                                                 | H                 | H              |
| 370      |  |  | H                 | H              |

| Comp. No | R                                                                                   | R <sup>1</sup>                                                                    | R <sup>2</sup>      | R <sup>3</sup>                       |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------------------|
| 371      |    | 2-O-CH <sub>3</sub>                                                               | 5-O-CH <sub>3</sub> | H                                    |
| 372      |    | 2-O-CH <sub>3</sub>                                                               | 4-O-CH <sub>3</sub> | H                                    |
| 373      |    |  | H                   | H                                    |
| 374      |    |  | H                   | H                                    |
| 375      |    | 2-Cl                                                                              | 5-NO <sub>2</sub>   | H                                    |
| 376      |   | H                                                                                 | H                   | H                                    |
| 377      |  | 4-CF <sub>3</sub>                                                                 | H                   | H                                    |
| 378      |  | 3-Br                                                                              | 4-OH                | 5-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> |
| 379      |  | 3-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>                                              | H                   | H                                    |
| 380      |  | 3-F                                                                               | H                   | H                                    |
| 381      |  | 2-CH <sub>3</sub>                                                                 | H                   | H                                    |
| 382      |  | 4-S-CH <sub>3</sub>                                                               | H                   | H                                    |
| 383      |  | 2-Cl                                                                              | H                   | H                                    |
| 384      |  | 4-CH <sub>3</sub>                                                                 | H                   | H                                    |

| Comp. No | R                                                                                   | R <sup>1</sup>                                                                    | R <sup>2</sup>                                                                     | R <sup>3</sup>      |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 385      |    |  | 3-O-CH <sub>3</sub>                                                                | H                   |
| 386      |    | 3-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>                                              |  | H                   |
| 387      |    | 4-NO <sub>2</sub>                                                                 | H                                                                                  | H                   |
| 388      |    |  | H                                                                                  | H                   |
| 389      |    | 3-NO <sub>2</sub>                                                                 | 4-Cl                                                                               | H                   |
| 390      |   | 2-Br                                                                              | H                                                                                  | H                   |
| 391      |  | 3-CH <sub>3</sub>                                                                 | H                                                                                  | H                   |
| 392      |  | 3-OH                                                                              | H                                                                                  | H                   |
| 393      |  | 2-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>                                              | H                                                                                  | H                   |
| 394      |  | 3-O-CH <sub>3</sub>                                                               | 4-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>                               | H                   |
| 395      |  | 4-CH <sub>3</sub>                                                                 | H                                                                                  | H                   |
| 396      |  | 2-NO <sub>2</sub>                                                                 | H                                                                                  | H                   |
| 397      |  | 3-Br                                                                              | 4-OH                                                                               | 5-O-CH <sub>3</sub> |
| 398      |  | 2-O-CH <sub>3</sub>                                                               | 4-O-CH <sub>3</sub>                                                                | 5-O-CH <sub>3</sub> |

| Comp. No | R                                                                                   | R <sup>1</sup>                                                                      | R <sup>2</sup>      | R <sup>3</sup>                       |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------------------|
| 399      |    | 3-Br                                                                                | 4-OH                | 5-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> |
| 400      |    | 2-Br                                                                                | 4-O-CH <sub>3</sub> | 5-O-CH <sub>3</sub>                  |
| 401      |    | 2-O-CH <sub>3</sub>                                                                 | 3-O-CH <sub>3</sub> | H                                    |
| 402      |    | 3-Br                                                                                | 4-O-CH <sub>3</sub> | 5-O-CH <sub>3</sub>                  |
| 403      |   | 2-O-CH <sub>3</sub>                                                                 | 4-O-CH <sub>3</sub> | 5-O-CH <sub>3</sub>                  |
| 404      |  | 2-O-CH <sub>3</sub>                                                                 | 5-Br                | H                                    |
| 405      |  |  | 3-O-CH <sub>3</sub> | H                                    |
| 406      |  | 3-Br                                                                                | 4-O-CH <sub>3</sub> | 5-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> |
| 407      |  | 2-CF <sub>3</sub>                                                                   | H                   | H                                    |
| 408      |  | 4-CH <sub>3</sub>                                                                   | H                   | H                                    |
| 409      |  | 4-CH <sub>3</sub>                                                                   | H                   | H                                    |
| 410      |  | 3-O-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                 | H                   | H                                    |
| 411      |  | 2-Cl                                                                                | H                   | H                                    |

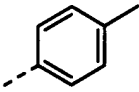
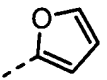
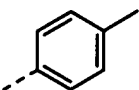
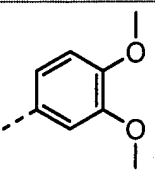
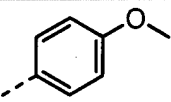
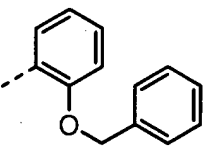
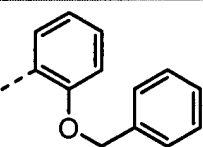
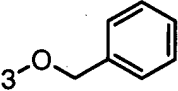
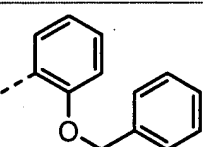
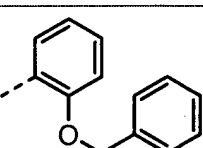
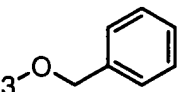
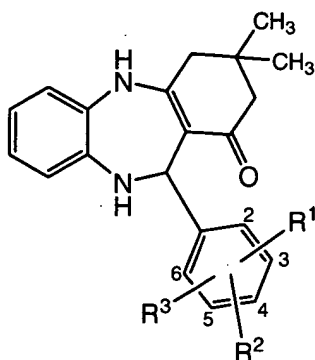
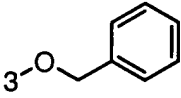
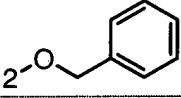
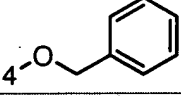
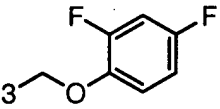
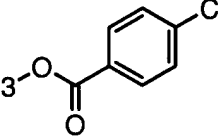
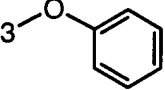
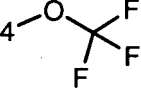
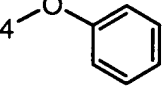
| Comp. No | R                                                                                   | R <sup>1</sup>                                                                      | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|
| 412      |    | 2-F                                                                                 | H              | H              |
| 413      |    | 4-Cl                                                                                | H              | H              |
| 414      |    | H                                                                                   | H              | H              |
| 415      |    | 4-Cl                                                                                | H              | H              |
| 416      |    | 4-Cl                                                                                | H              | H              |
| 417      |   | 2-Cl                                                                                | 4-Cl           | H              |
| 418      |  |  | H              | H              |
| 419      |  | 2-Cl                                                                                | 4-Cl           | H              |
| 420      |  |  | H              | H              |
| 421      | H                                                                                   | 2-Cl                                                                                | 4-Cl           | H              |
| 422      | CH <sub>3</sub>                                                                     | 2-Cl                                                                                | 4-Cl           | H              |

Tabela 10



| Comp. No | R <sup>1</sup>                                                                      | R <sup>2</sup>      | R <sup>3</sup> |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------|
| 423      | 2-Cl                                                                                | 4-Cl                | H              |
| 424      |    | 4-O-CH <sub>3</sub> | H              |
| 425      |   | H                   | H              |
| 426      |  | H                   | H              |
| 427      | 2-Cl                                                                                | 3-Cl                | H              |
| 428      | 2-Cl                                                                                | 6-F                 | H              |
| 429      | 4-CF <sub>3</sub>                                                                   | H                   | H              |
| 430      |  | 4-O-CH <sub>3</sub> | H              |
| 431      |  | H                   | H              |
| 432      | 2-COOH                                                                              | H                   | H              |
| 433      |  | H                   | H              |
| 434      |  | H                   | H              |
| 435      |  | H                   | H              |
| 436      | 3-Cl                                                                                | 5-Cl                | H              |

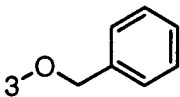
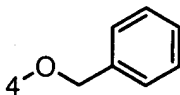
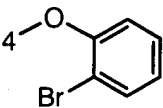
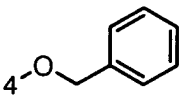
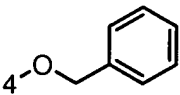
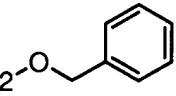
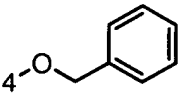
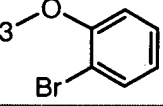
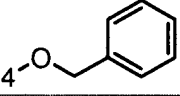
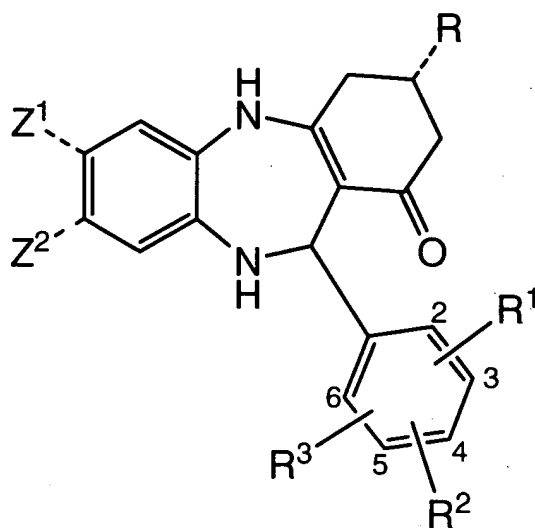
| Comp. No | R <sup>1</sup>                                                                      | R <sup>2</sup>                                                                       | R <sup>3</sup> |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 437      |    | H                                                                                    | H              |
| 438      | 2-Cl                                                                                | 5-Cl                                                                                 | H              |
| 439      | 3-Cl                                                                                |    | H              |
| 440      | 4-OH                                                                                | H                                                                                    | H              |
| 441      | 2-F                                                                                 | 4-F                                                                                  | H              |
| 442      |    | H                                                                                    | H              |
| 443      | 2-Cl                                                                                |    | H              |
| 444      | 3-Cl                                                                                |   | 5-Cl           |
| 445      |  |  | H              |
| 446      |  | H                                                                                    | H              |
| 447      | 2-Cl                                                                                |  | 6-Cl           |
| 448      | 4-NO <sub>2</sub>                                                                   | H                                                                                    | H              |

Tabela 11



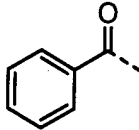
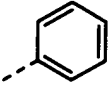
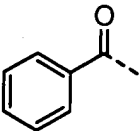
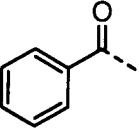
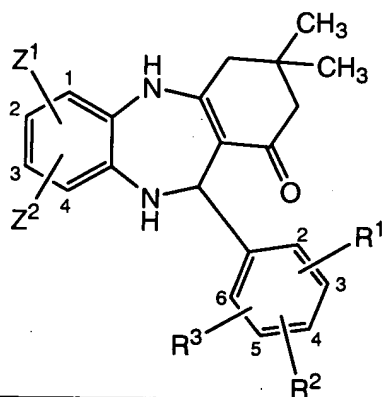
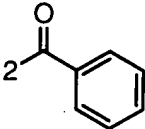
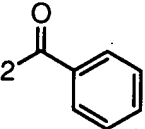
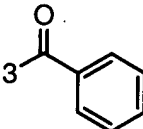
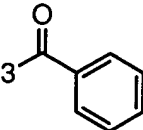
| Comp. No | R                                                                                 | R <sup>1</sup>      | R <sup>2</sup>      | R <sup>3</sup> | Z <sup>1</sup>                                                                      | Z <sup>2</sup>                                                                      |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 449      | H                                                                                 | 3-NO <sub>2</sub>   | H                   | H              | H                                                                                   |  |
| 450      |  | 4-Cl                | H                   | H              |  | H                                                                                   |
| 451      | H                                                                                 | 2-O-CH <sub>3</sub> | 5-O-CH <sub>3</sub> | H              |  | H                                                                                   |

Tabela 12



| Comp. No | R <sup>1</sup>      | R <sup>2</sup>      | R <sup>3</sup> | Z <sup>1</sup>                                                                       | Z <sup>2</sup>                                                                        |
|----------|---------------------|---------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 452      | 3-NO <sub>2</sub>   | 4-Cl                | H              | 2-CH <sub>3</sub>                                                                    | 3-CH <sub>3</sub>                                                                     |
| 453      | 3-O-CH <sub>3</sub> | 4-O-CH <sub>3</sub> | H              |  | H                                                                                     |
| 454      | 2-F                 | 6-F                 | H              | 2-CH <sub>3</sub>                                                                    | 3-CH <sub>3</sub>                                                                     |
| 455      | 3-NO <sub>2</sub>   | H                   | H              |  | H                                                                                     |
| 456      | 3-O-CH <sub>3</sub> | 4-O-CH <sub>3</sub> | H              | H                                                                                    |  |
| 457      | 2-Cl                | H                   | H              | H                                                                                    |  |

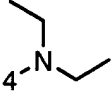
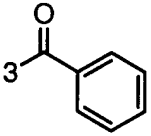
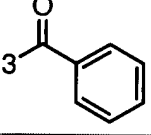
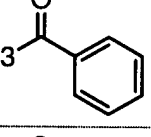
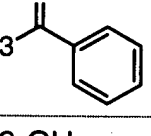
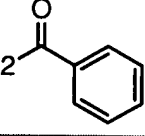
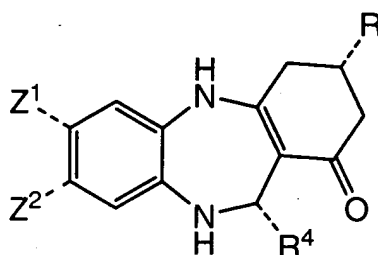
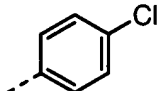
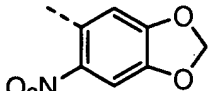
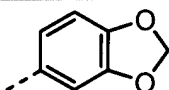
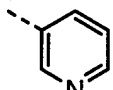
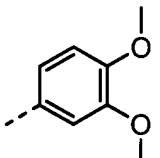
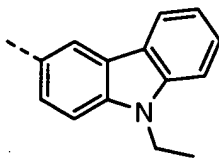
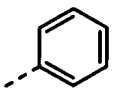
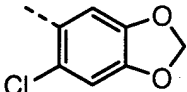
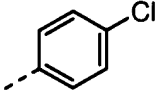
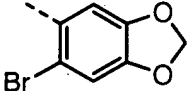
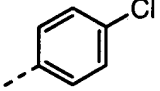
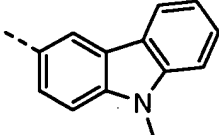
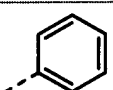
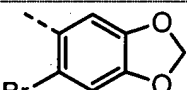
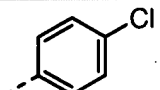
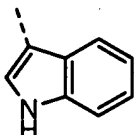
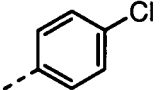
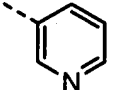
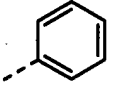
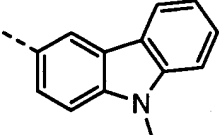
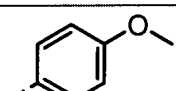
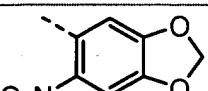
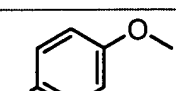
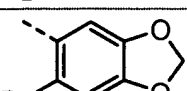
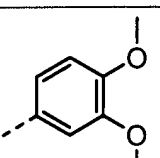
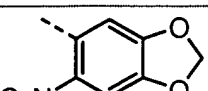
| Comp. No | R <sup>1</sup>                                                                     | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | Z <sup>1</sup>                                                                       | Z <sup>2</sup>                                                                      |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 458      |   | H              | H              | H                                                                                    |  |
| 459      | 4-Cl                                                                               | H              | H              | H                                                                                    |  |
| 460      | 3-Cl                                                                               | H              | H              | H                                                                                    |  |
| 461      | 4-F                                                                                | H              | H              | H                                                                                    |  |
| 462      |  | H              | H              | H                                                                                    | 3-CH <sub>3</sub>                                                                   |
| 463      | 2-Cl                                                                               | H              | H              |  | H                                                                                   |
| 464      | 2-Cl                                                                               | 4-Cl           | H              | 2-CH <sub>3</sub>                                                                    | 3-CH <sub>3</sub>                                                                   |
| 465      | 2-Cl                                                                               | 4-Cl           | H              | 2-Cl                                                                                 | 3-Cl                                                                                |
| 466      | 2-Cl                                                                               | 4-Cl           | H              | 2-F                                                                                  | 3-F                                                                                 |
| 467      | 2-Cl                                                                               | 4-Cl           | H              | 2-O-CH <sub>3</sub>                                                                  | 3-O-CH <sub>3</sub>                                                                 |
| 468      | 2-Cl                                                                               | 4-Cl           | H              | 4-Br                                                                                 | H                                                                                   |
| 469      | 2-Cl                                                                               | 4-Cl           | H              | 4-CH <sub>3</sub>                                                                    | H                                                                                   |
| 470      | 2-Cl                                                                               | 4-Cl           | H              | 4-CN                                                                                 | H                                                                                   |
| 471      | 2-Cl                                                                               | 4-Cl           | H              | 1-CH <sub>3</sub>                                                                    | H                                                                                   |
| 472      | 2-Cl                                                                               | 4-Cl           | H              | 2-CN                                                                                 | H                                                                                   |
| 473      | 2-Cl                                                                               | 4-Cl           | H              | 3-CN                                                                                 | H                                                                                   |
| 474      | 2-Cl                                                                               | 4-Cl           | H              | 1-NH <sub>2</sub>                                                                    | H                                                                                   |

Tabela 13



| Comp. No | R                                                                                   | R <sup>4</sup>                                                                      | Z <sup>1</sup> | Z <sup>2</sup> |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|
| 475      |    |    | H              | H              |
| 476      |    |    | H              | H              |
| 477      |    |    | H              | H              |
| 478      |    |    | H              | H              |
| 479      |    |    | H              | H              |
| 480      |   |   | H              | H              |
| 481      |  |  | H              | H              |
| 482      |  |  | H              | H              |
| 483      |  |  | H              | H              |
| 484      |  |  | H              | H              |
| 485      |  |  | H              | H              |
| 486      |  |  | H              | H              |
| 487      |  |  | H              | H              |

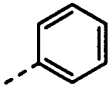
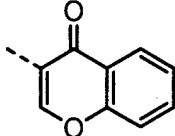
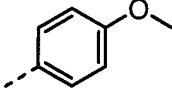
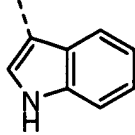
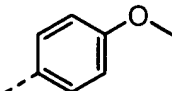
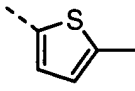
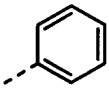
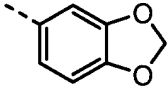
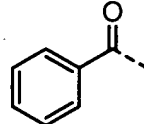
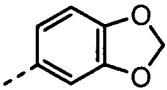
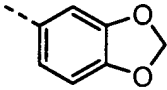
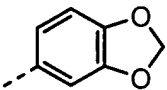
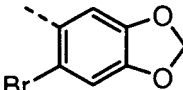
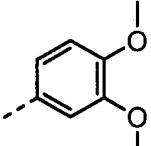
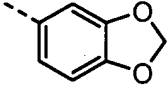
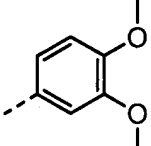
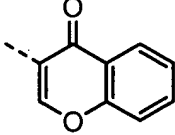
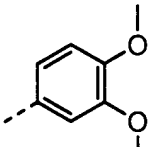
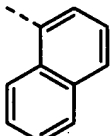
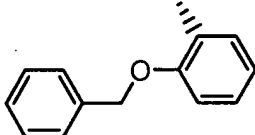
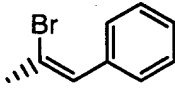
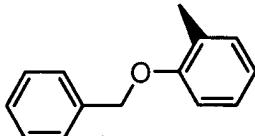
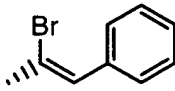
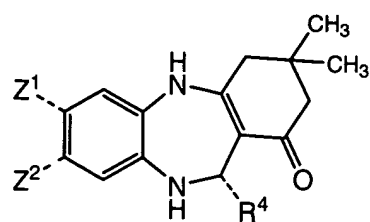
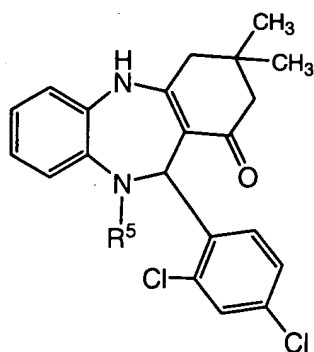
| Comp. No | R                                                                                   | R <sup>4</sup>                                                                      | Z <sup>1</sup>                                                                     | Z <sup>2</sup> |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 488      |    |    | H                                                                                  | H              |
| 489      |    |    | H                                                                                  | H              |
| 490      |    |    | H                                                                                  | H              |
| 491      |    |    |  | H              |
| 492      |    |    | H                                                                                  | H              |
| 493      |  |  | H                                                                                  | H              |
| 494      |  |  | H                                                                                  | H              |
| 495      |  |  | H                                                                                  | H              |
| 496      |  |  | H                                                                                  | H              |
| 497      |  |  | H                                                                                  | H              |
| 498      |  |  | H                                                                                  | H              |

Tabela 14



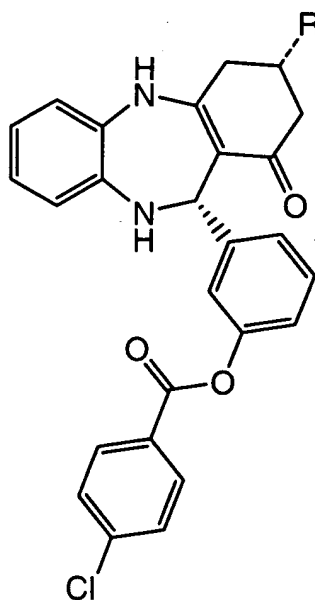
| Comp. No | R <sup>4</sup> | Z <sup>1</sup>  | Z <sup>2</sup>  |
|----------|----------------|-----------------|-----------------|
| 499      |                | H               | H               |
| 500      |                | H               | H               |
| 501      |                | H               | H               |
| 502      |                | H               | H               |
| 503      |                |                 | H               |
| 504      |                | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 505      |                | H               | H               |
| 506      |                | H               | H               |

Tabela 15



| Comp. No | R <sup>5</sup>                                    |
|----------|---------------------------------------------------|
| 507      | CH <sub>3</sub>                                   |
| 508      | CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>                  |
| 509      | CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> |
| 510      |                                                   |
| 511      |                                                   |

Tabela 16



| Comp. No | R |
|----------|---|
| 512      |   |

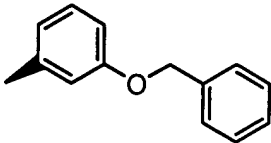
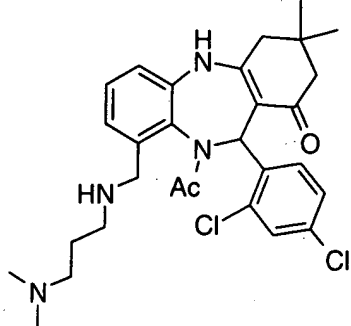
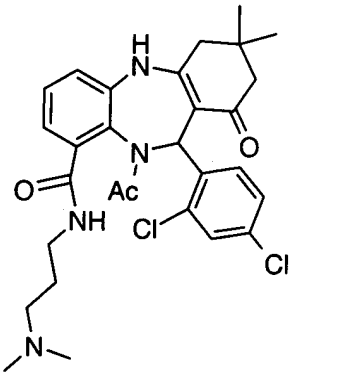
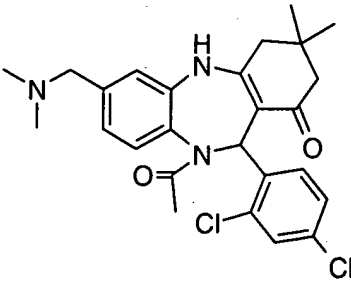
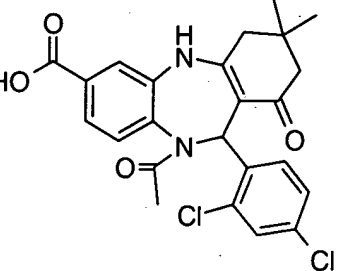
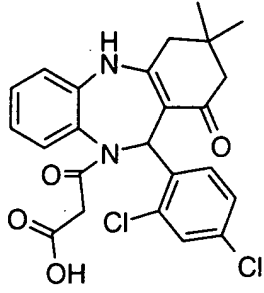
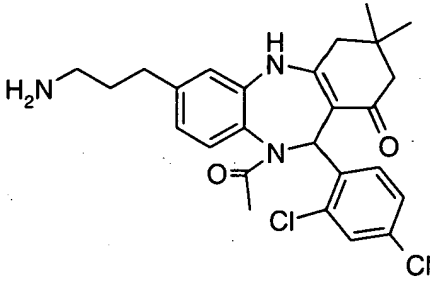
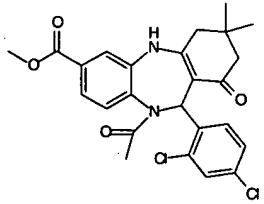
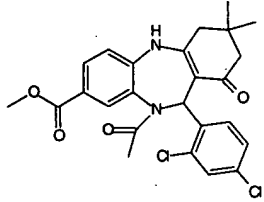
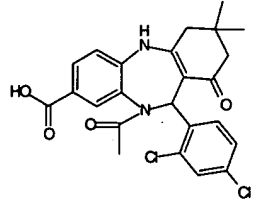
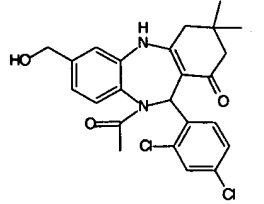
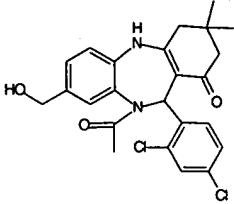
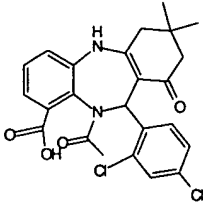
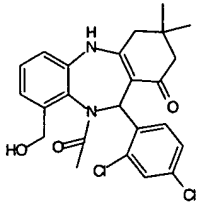
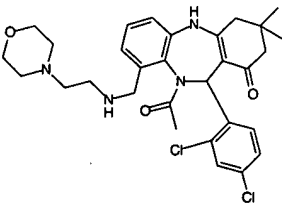
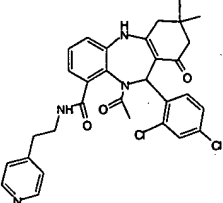
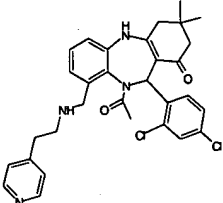
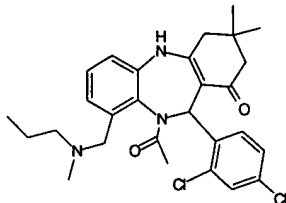
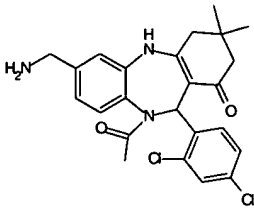
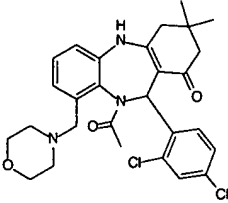
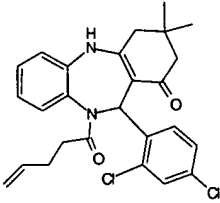
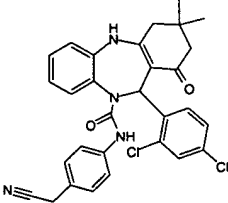
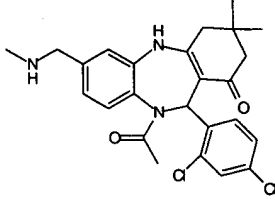
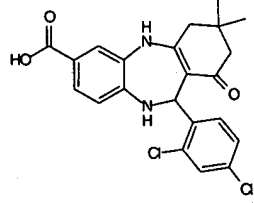
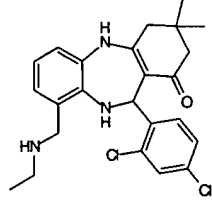
| Comp. No | R                                                                                  |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 513      |  |

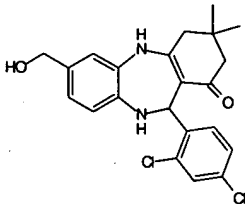
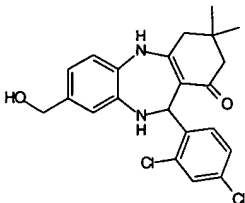
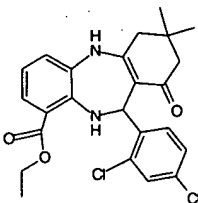
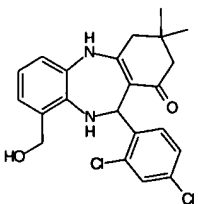
Tabela 17

| Comp. No | Estrutura                                                                            |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 514      |    |
| 515      |   |
| 516      |  |
| 517      |  |

| Comp. No | Estrutura                                                                            |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 518      |    |
| 519      |    |
| 520      |   |
| 521      |  |
| 522      |  |
| 523      |  |

| Comp. No | Estrutura                                                                            |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 524      |    |
| 525      |    |
| 526      |   |
| 527      |  |
| 528      |  |
| 529      |  |
| 530      |  |

| Comp. No | Estrutura                                                                            |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 531      |    |
| 532      |    |
| 533      |   |
| 534      |  |
| 535      |  |
| 536      |  |
| 537      |  |

| Comp. No | Estrutura                                                                            |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 538      |    |
| 539      |    |
| 540      |   |
| 541      |  |

### Teste Antiviral

Os compostos de fórmula (I) foram testados quanto à atividade anti-HCV em um ensaio que determina sua atividade contra NS5b polimerase e em um ensaio de réplicon de HCV.

#### 5 A) Ensaio de NS5b Polimerase

##### a) Purificação de proteína

O cDNA que codifica o aminoácido NS5B 1-570 (HC-J4, genótipo 1b, pCV-J4L6S, número de acesso de genbank AF054247) foi subclonado nos sítios de restrição Nhe I e Xho I de pET-21b. A expressão do NS5B delatado do aminoácido 21 de terminal C rotulado por His subsequente foi realizada como segue:

Seguindo a transformação em células competentes BL21(DE3), as células bacterianas foram desenvolvidas em 22 litros de meios LB/Amp até alcançar  $OD_{600} = 0,4-0,6$ . A expressão de proteína foi induzida por adição de 0,4 mM

de IPTG, suplementada com 10  $\mu$ M de  $MgCl_2$ , e incubada durante 14-16 horas a 20°C. As células foram colhidas, ressuspensas em tampão de lise (20 mM de Tris-HCl pH=7,5, 0,3 M de NaCl, 10% de glicerol, 0,1% de NP40, 4 mM de  $MgCl_2$ , 14 mM de beta-mercaptoetanol, com comprimido de inibidores de coquetel de protease livre de EDTA) e lisadas por sonificação. O lisado celular foi purificado por centrifugação em velocidade alta (20K x g durante 30 minutos), capturado em contas de Ni-NTA durante 70 minutos a 4°C, e eluído com 25 mM de Hepes pH 7,5, 0,5 M de NaCl, 10% de glicerol, 14 mM de BME, 500 mM de imidazol. O eluente foi dialisado junto a 25 mM de Hepes pH 7,5, 10% de glicerol, 50 mM de NaCl, 14 mM de BME, após o que a proteína foi também purificada por cromatografia de heparina empregando-se o mesmo tampão com 1 M de NaCl para eluição. As frações contendo proteína pura foram coletadas, dialisadas junto ao tampão de armazenagem (25 mM de Hepes pH = 7,5, 300 mM de NaCl, 10% de glicerol, 14mM de BME), e congeladas por *flash* em nitrogênio líquido. Este procedimento produziu aproximadamente 40 mg de proteína. A proteína foi julgada ser pelo menos 90% pura por mancha SDS PAGE Coomassie.

#### b) Sequência de Proteína

PDB: 1nb4, forma Apo

20 MASSMSYTWGALITPCAAEESKLPINPLSNSLLRHH  
 NMVYATTSRASLRQKKVTFDRLQVLDDHYRDVLKE  
 MKAKASTVKAKLLSIEEACKLTPPHSAKSKFGYGAK  
 DVRNLSSRAVNHRSVWEDLLEDTETPIDTTIMAKSE  
 VFCVQPEKGGRKPARLIVFPDLGVRVCEKMALYDVV  
 25 STLPQAVMGSSYGFGYSPKQRVEFLVNTWKSCKCP  
 MGFSYDTRCFDSTVTESDIRVEESIYQCCDLAPPEAR  
 QAIRSLTERLYIGGPLTNSKGQNCGYRRRCRASGVLT  
 TSCGNTLTCYLKATAACRAAKLQDCTMLVNGDDLTVV  
 ICESAGTQEDAAALRAFTEAMTRYSAAPPGDPPQPEY  
 30 DLELITSCSSNVSVAHDA SGKRVYYLTRDPTTPLARA  
 AWETARHTPINSWLGNIMYAPTLWARMILMTHFFSI  
 LLAQEQLKALDCQIYGACYSIEPLDLPQIIERLHGLS

AFTLHSYSPGEINRVASCLRKLGVPLRTWRHRARS  
 VRAKLLSQGGRAATCGRYLFWAVRTKLKLTPIPAA  
 SQLDLSGWFWAGYSGGDIYHSLSRARPRAAALEHHH  
 HHH

- 5 Propriedades Moleculares Calculadas 64941,4 g/mol.

c) Ensaio RdRp Bioquímico

- Medição da atividade de polimerização de NS5B de HCV foi realizada por avaliação da quantidade de GTP radiorotulado incorporado pela enzima em um RNA recentemente sintetizado empregando-se iniciador/templato de RNA heteropolimérico. O ensaio RdRp de produtividade elevada foi realizado em placas de 384 cavidades empregando-se 200 nM de enzima, 0,1 µCi de <sup>3</sup>H GTP, 5 mM de MgCl<sub>2</sub>, 600 nM de GTP, 30 nM de Pol-iC, 300 nM de oligo(rG13)/poli(rC) 5'-biotinilado em 20 mM de Tris pH 7,5, 21 mM de KCl, 2,5 mM de DTT, 16,7 mM de NaCl e 0,17 mM de EDTA. Os compostos teste foram dissolvidos em dimetilsulfóxido. Os compostos teste foram adicionados ao complexo de polimerase-templato pré-formado, e incubados em temperatura ambiente (RT) durante 15 minutos antes da adição de NTPs. A reação de 30-µl foi terminada após 2 horas a 25°C sob adição de 30-µl de contas PVT-SPA (Amersham Biosciences RPNQ0009, 5 mg/ml em 0,5 M de EDTA). Após incubação a 25°C durante 30 minutos, a placa foi contada empregando-se uma leitora de microplaca Packard TopCount (30 segundos/cavidade, 1 min de atraso de contagem) e valores EC50 foram calculados.

B) Ensaio de réplicon

- 25 a) Ensaios de célula repórter de réplicon estável:

- Os compostos da presente invenção foram examinados quanto à atividade na inibição de replicação de RNA de HCV em um ensaio celular. O ensaio demonstrou que os presentes compostos exibem atividade contra réplicons de HCV funcionais em uma cultura celular. O ensaio celular foi baseado em uma construção de expressão bicistrônica, como descrito por Lohmann e outro (1999) Science vol. 285 páginas 110-113 com modificações descritas por Krieger e outro (2001) Journal of Virology 75: 4614-4624,

em uma estratégia de avaliação de múltiplos alvos. Em essência, o método foi como segue.

O ensaio utilizou a linhagem celular estavelmente transfectada Huh-7 luc/neo (mais adiante referida como Huh-Luc). Esta linhagem celular alojou um RNA que codifica uma construção de expressão bicistrônica compreendendo as regiões NS3-NS5B tipo silvestre de HCV tipo 1b translado de um Sítio de Entrada de Ribossoma Interno (IRES) de vírus de encefalomiocardite (EMCV), precedido por uma porção repórter (FfL-luciferase), e uma porção marcadora selecionável (neo<sup>R</sup>, neomicina fosfotransferase). A construção foi delimitada por 5' e 3' NTRs (regiões não transladas) de HCV tipo 1b. A continuação da cultura das células de réplicon na presença de G418 (neo<sup>R</sup>) foi dependente da replicação do RNA de HCV. As células de réplicon estavelmente transfectadas que expressaram o RNA de HCV, que replicou-se autonomamente e em níveis elevados, codificando entre outros luciferase, foram usadas para avaliação dos compostos antivirais.

**b) Método Experimental de Ensaio Celular:**

As células de réplicon foram colocadas em placas de 384 cavidades na presença dos compostos teste e controle que foram adicionados em várias concentrações. Seguindo uma incubação de três dias, a replicação de HCV foi medida por ensaio da atividade de luciferase (empregando-se reagentes e substratos de ensaio de luciferase padrão e um imageador de microplaca ultraHTS Perkin Elmer ViewLux<sup>™</sup>). Células de réplicon nas culturas de controle tiveram expressão de luciferase elevada na ausência de qualquer inibidor. A atividade inibitória do composto em atividade de luciferase foi monitorada nas células Huh-Luc, permitindo uma curva de resposta à dose para cada composto teste. Valores IC50 foram em seguida calculados, cujos valores representam a quantidade do composto requerida para diminuir em 50% o nível de atividade de luciferase detectada, ou mais especificamente, a capacidade do RNA de réplicon de HCV geneticamente ligado replicar-se.

As atividades dos compostos testados nos ensaios acima são fornecidas abaixo. Um traço, isto é -, indica que nenhum resultado está dis-

ponível.

Tabela 18

| Composto<br>Nº. | Ensaio de NS5B<br>Polimerase IC <sub>50</sub> (µM) | Ensaio de Réplicon<br>EC <sub>50</sub> (µM) |
|-----------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 245             | > 42,612                                           | = 3,506                                     |
| 33              | > 42,612                                           | = 24,740                                    |
| 254             | > 42,612                                           | = 15,302                                    |
| 251             | > 42,612                                           | = 9,884                                     |
| 250             | > 42,612                                           | = 7,950                                     |
| 22              | > 42,612                                           | = 10,824                                    |
| 40              | > 42,667                                           | > 24,713                                    |
| 26              | > 42,612                                           | = 17,830                                    |
| 48              | = 15,915                                           | = 16,717                                    |
| 30              | > 42,612                                           | = 23,008                                    |
| 13              | > 42,660                                           | = 20,373                                    |
| 88              | = 18,467                                           | = 6,096                                     |
| 45              | = 4,826                                            | = 6,794                                     |
| 74              | > 42,656                                           | > 26,654                                    |
| 20              | > 42,612                                           | = 6,576                                     |
| 248             | > 42,612                                           | = 7,236                                     |
| 95              | > 33,333                                           | -                                           |
| 275             | > 42,658                                           | = 10,085                                    |
| 84              | > 42,677                                           | = 20,852                                    |
| 259             | = 29,507                                           | > 33,046                                    |
| 8               | > 42,666                                           | = 5,652                                     |
| 263             | > 42,670                                           | = 10,392                                    |
| 1               | > 42,659                                           | = 8,527                                     |
| 85              | > 42,671                                           | = 21,418                                    |
| 5               | > 42,661                                           | = 19,866                                    |
| 262             | > 42,667                                           | = 5,538                                     |
| 29              | > 42,662                                           | = 6,795                                     |
| 50              | > 42,662                                           | > 31,996                                    |
| 82              | > 42,675                                           | = 6,804                                     |
| 52              | > 42,667                                           | = 7,444                                     |

| Composto<br>Nº. | Ensaio de NS5B<br>Polimerase IC <sub>50</sub> (µM) | Ensaio de Répicon<br>EC <sub>50</sub> (µM) |
|-----------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| 25              | > 42,674                                           | = 24,634                                   |
| 100             | > 42,663                                           | = 3,595                                    |
| 56              | > 42,663                                           | = 25,337                                   |
| 266             | > 42,663                                           | = 23,975                                   |
| 58              | > 42,661                                           | = 8,783                                    |
| 87              | > 42,663                                           | > 31,997                                   |
| 89              | > 42,662                                           | = 5,323                                    |
| 47              | > 42,662                                           | = 16,405                                   |
| 268             | > 42,660                                           | = 9,041                                    |
| 243             | > 33,333                                           | = 25,540                                   |
| 257             | > 42,659                                           | = 22,403                                   |
| 55              | = 33,253                                           | > 32,007                                   |
| 75              | > 42,677                                           | = 20,485                                   |
| 54              | > 42,659                                           | = 22,348                                   |
| 10              | > 33,333                                           | = 19,511                                   |
| 265             | > 42,674                                           | = 11,344                                   |
| 83              | > 42,676                                           | = 4,161                                    |
| 19              | > 42,669                                           | > 32,001                                   |
| 11              | > 42,672                                           | = 14,661                                   |
| 6               | > 42,664                                           | = 7,321                                    |
| 267             | > 42,678                                           | = 9,391                                    |
| 2               | > 42,659                                           | = 26,500                                   |
| 66              | > 42,667                                           | = 23,012                                   |
| 86              | > 42,678                                           | = 9,693                                    |
| 255             | > 42,663                                           | = 21,784                                   |
| 73              | > 42,667                                           | = 19,936                                   |
| 81              | > 42,675                                           | = 6,720                                    |
| 64              | > 42,664                                           | = 22,852                                   |
| 3               | > 42,661                                           | > 31,996                                   |
| 99              | > 42,658                                           | = 3,690                                    |
| 90              | > 42,667                                           | > 32,000                                   |
| 98              | > 42,674                                           | = 7,333                                    |

| Composto<br>Nº. | Ensaio de NS5B<br>Polimerase IC <sub>50</sub> (µM) | Ensaio de Réplicon<br>EC <sub>50</sub> (µM) |
|-----------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 264             | > 42,673                                           | = 8,865                                     |
| 9               | > 42,667                                           | = 3,614                                     |
| 15              | > 42,667                                           | = 3,094                                     |
| 31              | > 42,667                                           | = 6,364                                     |
| 247             | > 33,333                                           | = 17,296                                    |
| 28              | > 42,667                                           | = 5,524                                     |
| 23              | > 42,667                                           | = 20,314                                    |
| 240             | > 42,667                                           | = 7,729                                     |
| 94              | > 42,667                                           | = 3,395                                     |
| 49              | > 42,667                                           | = 11,194                                    |
| 21              | > 42,667                                           | = 14,234                                    |
| 38              | = 2,844                                            | = 23,797                                    |
| 253             | > 42,667                                           | = 8,698                                     |
| 68              | > 42,667                                           | = 23,134                                    |
| 260             | > 42,667                                           | = 22,501                                    |
| 72              | > 42,667                                           | = 23,610                                    |
| 91              | > 42,667                                           | = 8,139                                     |
| 46              | > 42,667                                           | = 11,148                                    |
| 16              | > 42,667                                           | = 10,570                                    |
| 24              | > 42,667                                           | = 12,961                                    |
| 60              | > 42,667                                           | = 17,884                                    |
| 14              | > 33,333                                           | = 10,584                                    |
| 62              | > 42,667                                           | = 22,629                                    |
| 34              | > 42,667                                           | = 6,810                                     |
| 246             | > 42,667                                           | = 1,876                                     |
| 242             | > 42,667                                           | = 1,766                                     |
| 41              | > 42,667                                           | = 8,444                                     |
| 92              | > 42,667                                           | = 17,569                                    |
| 17              | > 42,667                                           | = 6,595                                     |
| 39              | > 42,667                                           | = 7,420                                     |
| 7               | > 42,667                                           | = 8,310                                     |
| 37              | > 42,667                                           | = 6,928                                     |

| Composto<br>Nº. | Ensaio de NS5B<br>Polimerase IC <sub>50</sub> (µM) | Ensaio de Réplicon<br>EC <sub>50</sub> (µM) |
|-----------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 12              | > 42,667                                           | = 3,110                                     |
| 170             | > 42,667                                           | = 3,748                                     |
| 252             | > 42,667                                           | = 4,759                                     |
| 271             | > 33,333                                           | = 22,883                                    |
| 258             | > 42,667                                           | > 32,000                                    |
| 239             | > 42,667                                           | -                                           |
| 69              | > 42,667                                           | = 4,585                                     |
| 241             | > 42,667                                           | = 17,066                                    |
| 290             | > 42,667                                           | -                                           |
| 288             | > 42,667                                           | = 24,997                                    |
| 172             | > 42,667                                           | = 11,320                                    |
| 176             | = 30,838                                           | = 10,320                                    |
| 163             | > 42,667                                           | = 1,763                                     |
| 212             | > 42,667                                           | = 23,885                                    |
| 167             | > 42,667                                           | = 3,246                                     |
| 295             | > 42,667                                           | = 21,566                                    |
| 219             | > 42,667                                           | = 2,264                                     |
| 211             | > 42,667                                           | -                                           |
| 214             | > 42,667                                           | -                                           |
| 231             | > 42,667                                           | -                                           |
| 217             | > 42,667                                           | = 20,287                                    |
| 296             | > 42,667                                           | = 18,259                                    |
| 168             | > 42,667                                           | = 3,611                                     |
| 175             | > 36,173                                           | = 3,894                                     |
| 173             | > 42,667                                           | = 0,208                                     |
| 221             | > 42,667                                           | = 23,217                                    |
| 174             | > 42,667                                           | = 1,854                                     |
| 222             | > 42,667                                           | = 7,730                                     |
| 199             | > 42,667                                           | = 11,460                                    |
| 171             | > 42,667                                           | = 4,541                                     |
| 162             | > 42,667                                           | > 32,000                                    |
| 220             | > 42,667                                           | = 3,082                                     |

| Composto<br>Nº. | Ensaio de NS5B<br>Polimerase IC <sub>50</sub> (µM) | Ensaio de Réplicon<br>EC <sub>50</sub> (µM) |
|-----------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 244             | > 33,333                                           | = 15,928                                    |
| 77              | > 42,667                                           | = 21,246                                    |
| 249             | > 42,667                                           | = 3,663                                     |
| 166             | > 42,667                                           | = 3,983                                     |
| 43              | > 42,667                                           | = 9,171                                     |
| 53              | = 19,720                                           | > 32,000                                    |
| 57              | > 42,667                                           | = 4,473                                     |
| 42              | = 5,679                                            | = 6,393                                     |
| 79              | > 42,667                                           | = 31,261                                    |
| 59              | > 42,667                                           | = 5,740                                     |
| 61              | > 42,667                                           | = 9,452                                     |
| 63              | > 42,667                                           | = 4,996                                     |
| 223             | > 42,667                                           | = 25,025                                    |
| 297             | > 42,667                                           | = 23,598                                    |
| 179             | > 42,667                                           | = 8,544                                     |
| 65              | > 42,667                                           | = 2,480                                     |
| 44              | > 42,667                                           | = 9,544                                     |
| 67              | > 42,667                                           | = 5,672                                     |
| 93              | > 42,667                                           | = 4,050                                     |
| 286             | > 42,667                                           | = 19,241                                    |
| 229             | > 42,667                                           | = 10,947                                    |
| 225             | > 42,667                                           | -                                           |
| 261             | > 42,667                                           | = 9,304                                     |
| 70              | > 42,667                                           | = 14,626                                    |
| 96              | > 42,667                                           | = 11,418                                    |
| 238             | > 42,667                                           | -                                           |
| 272             | > 42,667                                           | -                                           |
| 27              | > 42,667                                           | = 20,667                                    |
| 216             | > 42,667                                           | = 25,257                                    |
| 180             | > 42,667                                           | = 11,778                                    |
| 4               | > 42,667                                           | > 32,000                                    |
| 76              | > 33,333                                           | = 6,266                                     |

| Composto<br>Nº. | Ensaio de NS5B<br>Polimerase IC <sub>50</sub> (µM) | Ensaio de Réplicon<br>EC <sub>50</sub> (µM) |
|-----------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 270             | > 33,333                                           | = 25,531                                    |
| 161             | = 29,915                                           | > 25,000                                    |
| 160             | > 33,333                                           | > 25,000                                    |
| 165             | > 33,333                                           | = 18,632                                    |
| 177             | > 33,333                                           | = 0,767                                     |
| 164             | > 33,333                                           | = 18,510                                    |
| 285             | > 33,333                                           | = 10,996                                    |
| 80              | > 33,333                                           | = 9,532                                     |
| 195             | > 33,333                                           | = 6,900                                     |
| 287             | > 33,333                                           | = 5,013                                     |
| 205             | > 33,333                                           | = 9,962                                     |
| 181             | > 33,333                                           | = 2,405                                     |
| 269             | > 33,333                                           | = 19,617                                    |
| 227             | > 33,333                                           | = 17,008                                    |
| 178             | > 42,667                                           | = 0,599                                     |
| 215             | > 33,333                                           | = 14,135                                    |
| 185             | > 33,333                                           | = 4,787                                     |
| 232             | > 33,333                                           | = 22,568                                    |
| 188             | > 33,333                                           | = 5,161                                     |
| 182             | > 42,667                                           | = 1,817                                     |
| 197             | > 33,333                                           | = 8,971                                     |
| 256             | -                                                  | = 3,982                                     |
| 202             | > 33,333                                           | = 9,684                                     |
| 218             | > 33,333                                           | = 14,826                                    |
| 200             | > 33,333                                           | = 9,573                                     |
| 169             | > 33,333                                           | = 17,687                                    |
| 224             | > 33,333                                           | = 16,077                                    |
| 213             | > 33,333                                           | = 12,842                                    |
| 184             | > 33,333                                           | = 4,780                                     |
| 210             | > 33,333                                           | = 12,148                                    |
| 201             | > 33,333                                           | = 9,618                                     |
| 183             | > 42,667                                           | = 1,319                                     |

| Composto<br>Nº. | Ensaio de NS5B<br>Polimerase IC <sub>50</sub> (µM) | Ensaio de Répicon<br>EC <sub>50</sub> (µM) |
|-----------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| 289             | > 33,333                                           | = 15,375                                   |
| 193             | > 33,333                                           | = 5,917                                    |
| 203             | > 33,333                                           | = 9,939                                    |
| 196             | > 33,333                                           | = 7,322                                    |
| 208             | > 33,333                                           | = 11,148                                   |
| 206             | > 33,333                                           | = 10,917                                   |
| 228             | > 33,333                                           | = 17,242                                   |
| 198             | > 33,333                                           | = 9,223                                    |
| 209             | > 33,333                                           | = 11,802                                   |
| 204             | > 33,333                                           | = 9,959                                    |
| 230             | > 33,333                                           | = 19,583                                   |
| 194             | > 33,333                                           | = 5,222                                    |
| 51              | -                                                  | = 7,658                                    |
| 78              | > 33,333                                           | = 22,168                                   |
| 226             | > 33,333                                           | = 16,342                                   |
| 186             | = 40,853                                           | = 2,027                                    |
| 36              | > 41,341                                           | = 17,039                                   |
| 35              | = 1,283                                            | = 20,495                                   |
| 189             | > 42,667                                           | = 3,991                                    |
| 191             | > 42,667                                           | = 2,875                                    |
| 190             | > 42,667                                           | = 1,094                                    |
| 192             | > 42,667                                           | = 4,869                                    |
| 102             | > 42,676                                           | > 32,007                                   |
| 103             | > 42,668                                           | > 32,001                                   |
| 104             | > 42,675                                           | > 32,006                                   |
| 105             | > 42,661                                           | > 31,996                                   |
| 106             | > 42,661                                           | > 31,996                                   |
| 107             | > 133,334                                          | = 11,546                                   |
| 108             | > 42,660                                           | > 31,995                                   |
| 109             | > 42,667                                           | > 32,000                                   |
| 110             | > 42,674                                           | = 8,112                                    |
| 111             | > 42,669                                           | > 32,001                                   |

| Composto<br>Nº. | Ensaio de NS5B<br>Polimerase IC <sub>50</sub> (µM) | Ensaio de Réplicon<br>EC <sub>50</sub> (µM) |
|-----------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 112             | > 42,669                                           | > 32,001                                    |
| 113             | > 42,660                                           | > 31,996                                    |
| 114             | > 42,669                                           | > 32,001                                    |
| 115             | > 42,666                                           | = 14,369                                    |
| 116             | > 42,662                                           | > 31,996                                    |
| 117             | > 42,657                                           | > 31,993                                    |
| 118             | > 42,667                                           | > 32,000                                    |
| 119             | > 42,667                                           | > 32,000                                    |
| 120             | > 133,334                                          | = 31,781                                    |
| 121             | > 42,667                                           | > 32,000                                    |
| 122             | > 42,667                                           | > 32,000                                    |
| 123             | > 42,667                                           | > 32,000                                    |
| 124             | = 8,563                                            | = 28,867                                    |
| 125             | > 42,667                                           | > 32,000                                    |
| 126             | > 42,667                                           | > 32,000                                    |
| 127             | > 42,667                                           | = 11,472                                    |
| 128             | > 42,667                                           | > 32,000                                    |
| 129             | > 42,667                                           | > 32,000                                    |
| 130             | > 42,667                                           | > 32,000                                    |
| 131             | > 42,667                                           | > 32,000                                    |
| 132             | > 42,667                                           | = 12,754                                    |
| 133             | > 133,334                                          | = 10,960                                    |
| 134             | = 47,268                                           | = 4,636                                     |
| 135             | = 54,699                                           | = 2,470                                     |
| 136             | > 133,334                                          | = 9,505                                     |
| 137             | > 133,334                                          | > 100                                       |
| 138             | > 133,334                                          | = 26,739                                    |
| 139             | = 1,013                                            | = 2,902                                     |
| 140             | = 19,094                                           | = 7,229                                     |
| 141             | = 7,906                                            | = 16,310                                    |
| 142             | = 0,187                                            | = 4,681                                     |
| 143             | = 16,033                                           | = 6,300                                     |

| Composto<br>Nº. | Ensaio de NS5B<br>Polimerase IC <sub>50</sub> (µM) | Ensaio de Réplicon<br>EC <sub>50</sub> (µM) |
|-----------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 144             | = 23,014                                           | = 3,095                                     |
| 145             | = 23,123                                           | = 5,921                                     |
| 146             | = 2,021                                            | = 23,938                                    |
| 147             | = 1,971                                            | = 4,219                                     |
| 148             | = 83,670                                           | = 3,226                                     |
| 149             | = 30,388                                           | = 1,777                                     |
| 150             | > 133,334                                          | = 1,686                                     |
| 151             | = 1,247                                            | = 18,369                                    |
| 152             | = 24,121                                           | = 2,505                                     |
| 153             | = 4,054                                            | = 18,647                                    |
| 154             | = 122,580                                          | = 5,461                                     |
| 155             | > 133,334                                          | -                                           |
| 156             | = 5,153                                            | = 6,688                                     |
| 157             | = 29,513                                           | = 1,946                                     |
| 158             | -                                                  | = 31,083                                    |
| 159             | -                                                  | = 9,593                                     |
| 233             | > 42,667                                           | > 32,000                                    |
| 234             | > 36,173                                           | = 3,894                                     |
| 235             | > 42,667                                           | > 32,000                                    |
| 236             | > 42,667                                           | = 11,765                                    |
| 237             | > 42,667                                           | = 18,189                                    |
| 276             | > 42,657                                           | > 31,993                                    |
| 277             | > 42,670                                           | = 13,631                                    |
| 278             | > 42,666                                           | = 13,300                                    |
| 279             | > 42,675                                           | = 9,266                                     |
| 280             | > 42,667                                           | > 32,000                                    |
| 281             | > 42,667                                           | > 32,000                                    |
| 282             | > 42,667                                           | = 17,042                                    |
| 283             | > 42,667                                           | > 32,000                                    |
| 284             | > 42,667                                           | = 30,898                                    |
| 291             | > 42,667                                           | > 32,000                                    |
| 293             | > 42,667                                           | > 32,000                                    |

| Composto Nº. | Ensaio de NS5B Polimerase IC <sub>50</sub> (µM) | Ensaio de Réplicon EC <sub>50</sub> (µM) |
|--------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------|
| 294          | = 10,424                                        | = 41,974                                 |
| 298          | > 42,667                                        | > 32,000                                 |
| 299          | > 133,334                                       | = 2,362                                  |
| 300          | > 133,334                                       | = 0,706                                  |
| 302          | = 92,472                                        | = 1,870                                  |
| 301          | = 1,517                                         | = 15,257                                 |
| 304          | = 0,460                                         | = 7,589                                  |
| 303          | = 31,530                                        | -                                        |
| 306          | = 83,119                                        | = 3,921                                  |
| 305          | = 0,035                                         | = 7,739                                  |
| 309          | > 133,334                                       | = 39,644                                 |
| 310          | = 14,520                                        | = 16,441                                 |
| 311          | = 13,328                                        | = 4,028                                  |
| 312          | = 6,115                                         | = 7,809                                  |
| 313          | = 6,043                                         | = 27,481                                 |
| 314          | = 4,432                                         | = 3,004                                  |
| 315          | = 4,776                                         | = 14,636                                 |
| 316          | = 6,973                                         | = 15,385                                 |
| 317          | > 133,334                                       | = 5,752                                  |
| 318          | = 67,086                                        | -                                        |
| 319          | = 12,687                                        | = 32,428                                 |
| 320          | = 6,767                                         | = 33,022                                 |
| 321          | > 133,334                                       | = 72,172                                 |
| 322          | -                                               | = 44,085                                 |
| 323          | = 53,800                                        | = 1,650                                  |

Tabela 19

| Composto Nº. | Ensaio de NS5B Polimerase IC <sub>50</sub> (µM) | Ensaio de Réplicon EC <sub>50</sub> (µM) |
|--------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------|
| 324          | > 42,612                                        | = 18,527                                 |
| 325          | > 42,612                                        | = 16,290                                 |
| 326          | > 33,333                                        | = 4,692                                  |
| 327          | > 33,333                                        | = 12,494                                 |

| Composto<br>Nº. | Ensaio de NS5B Polime-<br>rase IC <sub>50</sub> (µM) | Ensaio de Réplicon<br>EC <sub>50</sub> (µM) |
|-----------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 328             | > 42,670                                             | = 22,713                                    |
| 329             | > 33,333                                             | = 11,085                                    |
| 330             | > 42,680                                             | = 23,202                                    |
| 331             | > 42,663                                             | = 7,441                                     |
| 332             | > 42,675                                             | = 9,740                                     |
| 333             | > 42,678                                             | -                                           |
| 334             | > 42,670                                             | -                                           |
| 335             | > 42,672                                             | = 11,929                                    |
| 336             | > 42,664                                             | = 13,762                                    |
| 337             | > 42,660                                             | = 17,547                                    |
| 338             | > 42,664                                             | = 16,895                                    |
| 339             | > 42,664                                             | = 9,154                                     |
| 340             | > 42,673                                             | = 5,094                                     |
| 341             | > 42,667                                             | = 3,926                                     |
| 342             | > 42,663                                             | = 4,193                                     |
| 343             | > 42,658                                             | = 10,962                                    |
| 344             | > 42,664                                             | = 21,600                                    |
| 345             | > 42,662                                             | = 21,008                                    |
| 346             | > 42,666                                             | = 24,584                                    |
| 347             | > 42,672                                             | = 20,700                                    |
| 348             | = 29,574                                             | = 4,476                                     |
| 349             | > 42,677                                             | = 2,863                                     |
| 350             | = 25,136                                             | = 5,213                                     |
| 351             | > 42,672                                             | -                                           |
| 352             | > 42,665                                             | = 9,608                                     |
| 353             | > 42,667                                             | = 5,304                                     |
| 354             | > 42,664                                             | = 20,534                                    |
| 355             | > 42,666                                             | = 5,483                                     |
| 356             | > 42,665                                             | = 16,095                                    |
| 357             | > 42,666                                             | = 7,006                                     |
| 358             | > 42,670                                             | = 20,435                                    |
| 359             | > 42,663                                             | = 7,332                                     |

| Composto<br>Nº. | Ensaio de NS5B Polime-<br>rase IC <sub>50</sub> (µM) | Ensaio de Réplicon<br>EC <sub>50</sub> (µM) |
|-----------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 360             | > 42,667                                             | = 11,225                                    |
| 361             | > 42,667                                             | = 6,650                                     |
| 362             | = 30,574                                             | = 19,271                                    |
| 363             | > 42,667                                             | = 25,826                                    |
| 364             | > 42,667                                             | = 20,793                                    |
| 365             | = 27,340                                             | = 5,240                                     |
| 366             | > 42,667                                             | = 5,308                                     |
| 367             | > 42,667                                             | = 24,606                                    |
| 368             | > 42,667                                             | = 14,940                                    |
| 369             | > 42,667                                             | = 10,001                                    |
| 370             | > 42,667                                             | = 3,425                                     |
| 371             | > 42,667                                             | = 3,737                                     |
| 372             | > 42,667                                             | = 1,944                                     |
| 373             | > 42,667                                             | = 9,415                                     |
| 374             | > 42,667                                             | = 10,106                                    |
| 375             | > 42,667                                             | = 19,933                                    |
| 376             | > 42,667                                             | = 9,450                                     |
| 377             | > 42,667                                             | = 4,463                                     |
| 378             | > 42,667                                             | = 5,944                                     |
| 379             | > 42,667                                             | = 6,789                                     |
| 380             | > 42,667                                             | = 8,626                                     |
| 381             | > 42,667                                             | = 4,766                                     |
| 382             | > 42,667                                             | = 16,660                                    |
| 383             | > 42,667                                             | = 17,252                                    |
| 384             | = 4,582                                              | = 15,911                                    |
| 385             | > 42,667                                             | = 3,535                                     |
| 386             | > 42,667                                             | > 29,590                                    |
| 387             | > 42,667                                             | = 5,558                                     |
| 388             | > 42,667                                             | = 6,350                                     |
| 389             | > 42,667                                             | = 5,577                                     |
| 390             | > 42,667                                             | = 9,067                                     |
| 391             | > 42,667                                             | = 18,488                                    |

| Composto<br>Nº. | Ensaio de NS5B Polime-<br>rase IC <sub>50</sub> (µM) | Ensaio de Réplicon<br>EC <sub>50</sub> (µM) |
|-----------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 392             | > 42,667                                             | = 22,649                                    |
| 393             | > 33,333                                             | = 6,844                                     |
| 394             | > 42,667                                             | = 14,075                                    |
| 395             | > 42,667                                             | = 9,906                                     |
| 396             | > 42,667                                             | = 11,306                                    |
| 397             | > 42,667                                             | = 6,131                                     |
| 398             | > 42,667                                             | = 10,911                                    |
| 399             | > 42,667                                             | = 19,434                                    |
| 400             | > 42,667                                             | = 3,278                                     |
| 401             | > 42,667                                             | = 2,880                                     |
| 402             | > 42,667                                             | = 8,593                                     |
| 403             | > 42,667                                             | = 7,115                                     |
| 404             | > 42,667                                             | = 3,242                                     |
| 405             | > 42,667                                             | = 5,344                                     |
| 406             | > 42,667                                             | = 7,290                                     |
| 407             | > 33,333                                             | = 15,646                                    |
| 408             | > 33,333                                             | = 14,159                                    |
| 409             | > 33,333                                             | = 14,892                                    |
| 410             | > 33,333                                             | = 22,575                                    |
| 411             | > 33,333                                             | = 17,869                                    |
| 412             | > 33,333                                             | = 16,678                                    |
| 413             | > 33,333                                             | = 12,031                                    |
| 414             | > 33,333                                             | = 13,640                                    |
| 415             | > 33,333                                             | = 14,666                                    |
| 416             | > 33,333                                             | = 11,166                                    |
| 417             | > 42,667                                             | = 8,328                                     |
| 418             | > 42,667                                             | = 2,162                                     |
| 419             | > 42,667                                             | = 4,815                                     |
| 420             | > 42,667                                             | = 3,235                                     |
| 421             | > 133,334                                            | = 51,929                                    |
| 423             | = 37,863                                             | = 26,399                                    |
| 424             | = 11,606                                             | = 12,534                                    |

| Composto<br>Nº. | Ensaio de NS5B Polime-<br>rase IC <sub>50</sub> (µM) | Ensaio de Réplicon<br>EC <sub>50</sub> (µM) |
|-----------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 425             | > 42,674                                             | = 13,245                                    |
| 426             | = 30,781                                             | = 7,306                                     |
| 427             | > 42,667                                             | = 20,672                                    |
| 428             | > 42,667                                             | = 15,991                                    |
| 429             | > 42,667                                             | > 30,966                                    |
| 430             | > 33,333                                             | = 10,832                                    |
| 431             | = 82,880                                             | > 100                                       |
| 449             | > 42,667                                             | = 1,211                                     |
| 450             | > 42,667                                             | = 4,517                                     |
| 451             | > 33,333                                             | = 11,324                                    |
| 452             | > 42,680                                             | = 19,688                                    |
| 453             | > 42,664                                             | = 19,174                                    |
| 454             | > 42,667                                             | = 3,435                                     |
| 455             | > 42,667                                             | = 5,070                                     |
| 456             | > 42,667                                             | = 17,759                                    |
| 457             | > 42,667                                             | = 2,636                                     |
| 458             | > 42,667                                             | = 22,916                                    |
| 459             | > 42,667                                             | -                                           |
| 460             | > 42,667                                             | = 15,648                                    |
| 461             | > 42,667                                             | = 24,525                                    |
| 462             | = 30,855                                             | > 25,000                                    |
| 463             | > 33,333                                             | = 7,432                                     |
| 464             | > 133,334                                            | = 82,697                                    |
| 475             | > 42,661                                             | -                                           |
| 465             | = 59,958                                             | = 3,838                                     |
| 476             | > 42,667                                             | = 22,889                                    |
| 477             | > 42,667                                             | = 4,492                                     |
| 478             | > 42,667                                             | = 2,405                                     |
| 479             | > 42,667                                             | -                                           |
| 480             | > 42,667                                             | = 5,695                                     |
| 481             | > 42,667                                             | = 1,609                                     |
| 482             | > 42,667                                             | = 27,029                                    |

| Composto<br>Nº. | Ensaio de NS5B Polime-<br>rase IC <sub>50</sub> (µM) | Ensaio de Réplicon<br>EC <sub>50</sub> (µM) |
|-----------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 483             | > 42,667                                             | = 15,517                                    |
| 484             | > 42,667                                             | = 6,647                                     |
| 485             | > 42,667                                             | = 3,388                                     |
| 486             | > 42,667                                             | = 3,305                                     |
| 487             | > 42,667                                             | = 3,149                                     |
| 488             | > 42,667                                             | = 17,821                                    |
| 489             | > 42,667                                             | = 5,905                                     |
| 490             | > 42,667                                             | = 24,862                                    |
| 491             | > 42,667                                             | = 12,070                                    |
| 492             | > 42,667                                             | = 11,024                                    |
| 493             | > 42,667                                             | = 1,302                                     |
| 494             | > 42,667                                             | = 21,678                                    |
| 495             | > 42,667                                             | = 3,692                                     |
| 496             | > 42,667                                             | = 22,875                                    |
| 499             | > 42,667                                             | > 31,959                                    |
| 500             | > 133,334                                            | = 26,452                                    |
| 501             | > 42,678                                             | = 19,781                                    |
| 502             | > 42,678                                             | = 13,195                                    |
| 503             | > 42,668                                             | = 22,390                                    |
| 504             | = 39,062                                             | = 17,106                                    |
| 505             | > 42,667                                             | = 13,457                                    |
| 506             | > 42,667                                             | = 56,654                                    |
| 507             | > 42,667                                             | = 4,632                                     |
| 508             | > 42,667                                             | = 1,366                                     |
| 509             | > 42,667                                             | = 0,894                                     |
| 512             | = 84,493                                             | = 8,418                                     |
| 513             | = 70,082                                             | = 3,672                                     |
| 422             | > 133,334                                            | > 100                                       |
| 432             | > 42,667                                             | = 17,691                                    |
| 433             | > 133,334                                            | = 3,811                                     |
| 434             | > 133,334                                            | = 22,924                                    |
| 435             | > 133,334                                            | = 6,699                                     |

| Composto<br>Nº. | Ensaio de NS5B Polime-<br>rase IC <sub>50</sub> (µM) | Ensaio de Réplicon<br>EC <sub>50</sub> (µM) |
|-----------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 436             | > 133,334                                            | = 19,689                                    |
| 437             | = 32,922                                             | = 6,350                                     |
| 438             | > 133,334                                            | = 15,402                                    |
| 439             | = 3,631                                              | = 4,332                                     |
| 440             | > 133,334                                            | > 100                                       |
| 441             | > 133,334                                            | > 100                                       |
| 442             | > 133,334                                            | = 2,706                                     |
| 443             | = 0,312                                              | = 1,778                                     |
| 444             | = 33,230                                             | = 4,449                                     |
| 445             | > 133,334                                            | = 1,984                                     |
| 446             | > 133,334                                            | = 4,125                                     |
| 447             | > 133,334                                            | = 2,518                                     |
| 448             | > 133,334                                            | > 100                                       |
| 466             | = 68,053                                             | = 6,808                                     |
| 467             | > 133,334                                            | = 30,030                                    |
| 468             | = 25,627                                             | = 5,175                                     |
| 469             | = 32,310                                             | = 8,242                                     |
| 470             | = 23,314                                             | = 16,518                                    |
| 471             | > 133,334                                            | = 14,691                                    |
| 472             | = 9,354                                              | = 16,965                                    |
| 473             | = 49,962                                             | = 19,998                                    |
| 474             | = 1,721                                              | = 34,082                                    |
| 497             | > 133,334                                            | = 3,786                                     |
| 498             | > 133,334                                            | = 2,922                                     |
| 510             | > 133,334                                            | = 4,563                                     |
| 511             | = 1,902                                              | > 100                                       |

Na seguinte Tabela 20 são listados os valores de espectroscopia de massa (MH<sup>+</sup>) e ponto de fusão para alguns dos compostos da invenção. Uma indicação do procedimento empregado para a preparação destes compostos é também fornecida.

Tabela 20

| Comp. Nº. | MH+     | Ponto de fusão | preparado de acordo com |
|-----------|---------|----------------|-------------------------|
| 48        | 497     | 216            | Esquema A do Exemplo 92 |
| 45        | 491-495 | > 250          | Esquema B do Exemplo 92 |
| 107       | 483-487 | > 260          | Esquema C do Exemplo 92 |
| 38        | 429-433 | > 250          | Esquema D do Exemplo 92 |
| 120       | 429     | > 250          | Esquema D do Exemplo 92 |
| 124       | 497     | 215            | Esquema D do Exemplo 92 |
| 42        | 467     | 170            | Esquema D do Exemplo 92 |
| 273       | 421-423 | 258            | -                       |
| 322       | 443-447 | 145            | Esquema E do Exemplo 92 |
| 302       | 467     | -              | Esquema T do Exemplo 92 |
| 301       | 467     | -              | Esquema T do Exemplo 92 |
| 311       | 507-513 | > 260          | Esquema F do Exemplo 92 |
| 312       | 507-513 | -              | Esquema F do Exemplo 92 |
| 139       | 501-503 | 197            | Esquema G do Exemplo 92 |
| 313       | 454-458 | 248            | Esquema H do Exemplo 92 |
| 314       | 443-447 | -              | Esquema F do Exemplo 92 |
| 315       | 443-447 | > 260          | Esquema F do Exemplo 92 |
| 316       | 454-458 | -              | Esquema H do Exemplo 92 |
| 520       | 487-491 | > 250          | Esquema N do Exemplo 92 |

| Comp. Nº. | MH+     | Ponto de fusão | preparado de acordo com |
|-----------|---------|----------------|-------------------------|
| 521       | 487-491 | > 250          | Esquema N do Exemplo 92 |
| 517       | 473-477 | > 250          | Esquema P do Exemplo 92 |
| 522       | 473-477 | -              | Esquema P do Exemplo 92 |
| 523       | 459-463 | -              | Esquema O do Exemplo 92 |
| 524       | 459-463 | -              | Esquema O do Exemplo 92 |
| 518       | 473-477 | 200            | Esquema Q do Exemplo 92 |
| 525       | 473-477 | > 260          | Esquema P do Exemplo 92 |
| 526       | 459-463 | 200            | Esquema O do Exemplo 92 |
| 304       | 501-503 | 130            | Esquema G do Exemplo 92 |
| 303       | 501-503 | 130            | Esquema G do Exemplo 92 |
| 318       | 454-458 | > 250          | Esquema R do Exemplo 92 |
| 319       | 454-458 | > 250          | Esquema R do Exemplo 92 |
| 527       | 571-575 | 236            | Esquema I do Exemplo 92 |
| 306       | 501-503 | -              | Esquema S do Exemplo 92 |
| 305       | 501-503 | -              | Esquema S do Exemplo 92 |
| 515       | 557-561 | 226            | Esquema J do Exemplo 92 |
| 321       | 585-589 | > 260          | Esquema J do Exemplo 92 |
| 528       | 577-581 | > 260          | Esquema J do Exemplo 92 |
| 514       | 543-547 | 258            | Esquema I do Exemplo 92 |

| Comp. Nº. | MH+     | Ponto de fusão | preparado de acordo com |
|-----------|---------|----------------|-------------------------|
| 529       | 563-567 | 212            | Esquema I do Exemplo 92 |
| 323       | 519-523 | 235            | Esquema K do Exemplo 92 |
| 530       | 514-518 | > 260          | Esquema I do Exemplo 92 |
| 531       | 458-462 | > 260          | Esquema O do Exemplo 92 |
| 532       | 528-532 | > 260          | Esquema I do Exemplo 92 |
| 151       | 454-458 | > 260          | Esquema L do Exemplo 92 |
| 152       | 519-523 | 242            | Esquema L do Exemplo 92 |
| 153       | 481-485 | > 260          | Esquema L do Exemplo 92 |
| 533       | 469-473 | 200            | Esquema L do Exemplo 92 |
| 154       | 505-509 | > 260          | Esquema L do Exemplo 92 |
| 155       | 498-502 | > 260          | Esquema L do Exemplo 92 |
| 156       | 472-476 | > 260          | Esquema M do Exemplo 92 |
| 516       | 486-490 | > 260          | Esquema O do Exemplo 92 |
| 534       | 546-550 | 220            | Esquema M do Exemplo 92 |
| 535       | 472-476 | > 260          | Esquema O do Exemplo 92 |
| 157       | 549-553 | 238            | Esquema M do Exemplo 92 |
| 158       | 510-514 | > 260          | Esquema M do Exemplo 92 |
| 159       | 520-524 | > 260          | Esquema O do Exemplo 92 |
| 519       | 486-490 | 242            | Esquema U do Exemplo 92 |

| Comp. Nº. | MH+     | Ponto de fusão | preparado de acordo com  |
|-----------|---------|----------------|--------------------------|
| 468       | 465-471 | 170            | Esquema F do Exemplo 92  |
| 469       | 401-405 | 235            | Esquema F do Exemplo 92  |
| 470       | 412-416 | 225            | Esquema H do Exemplo 92  |
| 471       | 401-405 | 225            | Esquema F do Exemplo 92  |
| 536       | 431-434 | > 250          | Esquema P do Exemplo 92  |
| 537       | 444-448 | -              | Esquema I do Exemplo 92  |
| 538       | 417-421 | 160            | Esquema O do Exemplo 92  |
| 539       | 417-421 | 168            | Esquema O do Exemplo 92  |
| 472       | 412-416 | > 250          | Esquema R do Exemplo 92  |
| 473       | 412-416 | -              | Esquema R do Exemplo 92  |
| 474       | 402-406 | 248            | Esquema V do Exemplo 106 |
| 540       | 459-463 | 208            | Esquema I do Exemplo 92  |
| 541       | 417-421 | > 260          | Esquema I do Exemplo 92  |

## Listagem de Sequência

&lt;110&gt; Tibotec Pharmaceuticals Ltd.

&lt;120&gt; Benzodiazepinas como inibidores de HCV

&lt;130&gt; TIP 114 PCT

&lt;150&gt; EP 05108058.8

&lt;151&gt; 2005-09-02

&lt;150&gt; EP 05110606.0

&lt;151&gt; 2005-11-10

&lt;160&gt; 1

&lt;170&gt; PatentIn version 3.3

&lt;210&gt; 1

&lt;211&gt; 584

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Hepatitis C virus

&lt;400&gt; 1

Met Ala Ser Ser Met Ser Tyr Thr Trp Thr Gly Ala Leu Ile Thr Pro  
 1 5 10 15

Cys Ala Ala Glu Glu Ser Lys Leu Pro Ile Asn Pro Leu Ser Asn Ser  
 20 25 30

Leu Leu Arg His His Asn Met Val Tyr Ala Thr Thr Ser Arg Ser Ala  
 35 40 45

Ser Leu Arg Gln Lys Lys Val Thr Phe Asp Arg Leu Gln Val Leu Asp  
 50 55 60

Asp His Tyr Arg Asp Val Leu Lys Glu Met Lys Ala Lys Ala Ser Thr  
 65 70 75 80

Val Lys Ala Lys Leu Leu Ser Ile Glu Glu Ala Cys Lys Leu Thr Pro  
 85 90 95

Pro His Ser Ala Lys Ser Lys Phe Gly Tyr Gly Ala Lys Asp Val Arg  
 100 105 110

Asn Leu Ser Ser Arg Ala Val Asn His Ile Arg Ser Val Trp Glu Asp  
 115 120 125

Leu Leu Glu Asp Thr Glu Thr Pro Ile Asp Thr Thr Ile Met Ala Lys  
 130 135 140

Ser Glu Val Phe Cys Val Gln Pro Glu Lys Gly Gly Arg Lys Pro Ala  
 145 150 155 160

Arg Leu Ile Val Phe Pro Asp Leu Gly Val Arg Val Cys Glu Lys Met  
 165 170 175

Ala Leu Tyr Asp Val Val Ser Thr Leu Pro Gln Ala Val Met Gly Ser  
180 185 190

Ser Tyr Gly Phe Gln Tyr Ser Pro Lys Gln Arg Val Glu Phe Leu Val  
195 200 205

Asn Thr Trp Lys Ser Lys Lys Cys Pro Met Gly Phe Ser Tyr Asp Thr  
210 215 220

Arg Cys Phe Asp Ser Thr Val Thr Glu Ser Asp Ile Arg Val Glu Glu  
225 230 235 240

Ser Ile Tyr Gln Cys Cys Asp Leu Ala Pro Glu Ala Arg Gln Ala Ile  
245 250 255

Arg Ser Leu Thr Glu Arg Leu Tyr Ile Gly Gly Pro Leu Thr Asn Ser  
260 265 270

Lys Gly Gln Asn Cys Gly Tyr Arg Arg Cys Arg Ala Ser Gly Val Leu  
275 280 285

Thr Thr Ser Cys Gly Asn Thr Leu Thr Cys Tyr Leu Lys Ala Thr Ala  
290 295 300

Ala Cys Arg Ala Ala Lys Leu Gln Asp Cys Thr Met Leu Val Asn Gly  
305 310 315 320

Asp Asp Leu Val Val Ile Cys Glu Ser Ala Gly Thr Gln Glu Asp Ala  
325 330 335

Ala Ala Leu Arg Ala Phe Thr Glu Ala Met Thr Arg Tyr Ser Ala Pro  
340 345 350

Pro Gly Asp Pro Pro Gln Pro Glu Tyr Asp Leu Glu Leu Ile Thr Ser  
355 360 365

Cys Ser Ser Asn Val Ser Val Ala His Asp Ala Ser Gly Lys Arg Val  
370 375 380

Tyr Tyr Leu Thr Arg Asp Pro Thr Thr Pro Leu Ala Arg Ala Ala Trp  
385 390 395 400

Glu Thr Ala Arg His Thr Pro Ile Asn Ser Trp Leu Gly Asn Ile Ile  
405 410 415

Met Tyr Ala Pro Thr Leu Trp Ala Arg Met Ile Leu Met Thr His Phe  
420 425 430

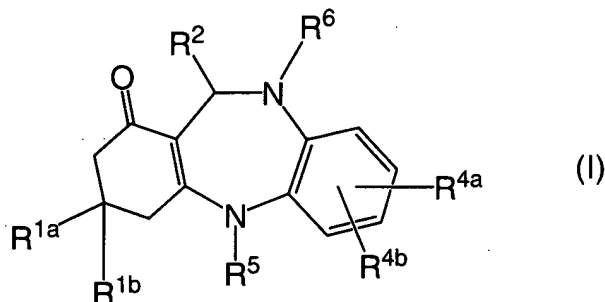
Phe Ser Ile Leu Leu Ala Gln Glu Gln Leu Glu Lys Ala Leu Asp Cys  
435 440 445

Gln Ile Tyr Gly Ala Cys Tyr Ser Ile Glu Pro Leu Asp Leu Pro Gln  
 450 455 460  
 Ile Ile Glu Arg Leu His Gly Leu Ser Ala Phe Thr Leu His Ser Tyr  
 465 470 475 480  
 Ser Pro Gly Glu Ile Asn Arg Val Ala Ser Cys Leu Arg Lys Leu Gly  
 485 490 495  
 Val Pro Pro Leu Arg Thr Trp Arg His Arg Ala Arg Ser Val Arg Ala  
 500 505 510  
 Lys Leu Leu Ser Gln Gly Gly Arg Ala Ala Thr Cys Gly Arg Tyr Leu  
 515 520 525  
 Phe Asn Trp Ala Val Arg Thr Lys Leu Lys Leu Thr Pro Ile Pro Ala  
 530 535 540  
 Ala Ser Gln Leu Asp Leu Ser Gly Trp Phe Val Ala Gly Tyr Ser Gly  
 545 550 555 560  
 Gly Asp Ile Tyr His Ser Leu Ser Arg Ala Arg Pro Arg Ala Ala Ala  
 565 570 575  
 Leu Glu His His His His His His  
 580

## REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um composto da fórmula (I) para a fabricação de um medicamento útil para inibir a atividade de HCV em um mamífero infectado com HCV, o referido composto sendo benzodiazepinas aciladas da fórmula

5 (I) :



e os sais, formas estereoisoméricas, e misturas racêmicas destes em que R<sup>1a</sup> e R<sup>1b</sup> são independentemente, hidrogênio; C<sub>3-7</sub> cicloalquila; arila; Het; ou C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihaloC<sub>1-6</sub> alcóxi ou C<sub>3-7</sub> cicloalquila; R<sup>2</sup> é hidrogênio;

C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihaloC<sub>1-6</sub> alcóxi ou C<sub>3-7</sub> cicloalquila;

15 C<sub>3-7</sub> cicloalquila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihaloC<sub>1-6</sub> alcóxi ou C<sub>3-7</sub> cicloalquila,

C<sub>3-7</sub> cicloalquilC<sub>1-6</sub>alquila opcionalmente substituído independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihaloC<sub>1-6</sub> alcóxi ou C<sub>3-7</sub> cicloalquila;

20 C<sub>2-6</sub> alquenila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihaloC<sub>1-6</sub> alcóxi ou C<sub>3-7</sub> cicloalquila;

C<sub>4-7</sub> cicloalquenila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihaloC<sub>1-6</sub> alcóxi ou C<sub>3-7</sub> cicloalquila;

C<sub>4-8</sub>cicloalquenilC<sub>1-6</sub>alquila opcionalmente substituído indepen-

dentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihaloC<sub>1-6</sub> alcóxi ou C<sub>3-7</sub> cicloalquila;

arila<sup>2</sup>; ou

Het<sup>2</sup>;

5 R<sup>6</sup> é hidrogênio;

C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente substituída com carboxila, C<sub>1-6</sub> alquil-carbonila, C<sub>1-6</sub> alcóxicarbonila, Het-C<sub>1-6</sub> alquilaminocarbonila;

-C(=O)-C<sub>1-7</sub> alquila, a C<sub>1-7</sub> alquila sendo opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de

10 halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila, Het, ciano, polihaloC<sub>1-6</sub> alcóxi, C<sub>3-7</sub> cicloalquila, e carboxila;

-C(=O)-C<sub>2-6</sub> alquenila;

-C(=O)-C<sub>3-7</sub> cicloalquila, a C<sub>3-7</sub> cicloalquila sendo opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecio-

15 nados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila, Het, ciano, polihaloC<sub>1-6</sub> alcóxi, e C<sub>3-7</sub> cicloalquila;

-C(=O)-arila;

-C(=O)-Het;

-C(=O)-NR<sup>12a</sup>R<sup>12b</sup>,

20 em que cada R<sup>12a</sup> e R<sup>12b</sup> é, independentemente, hidrogênio, C<sub>3-7</sub> cicloalquila, arila, Het, ou C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila, Het, ciano, polihaloC<sub>1-6</sub> alcóxi, e C<sub>3-7</sub> cicloalquila;

-C(=O)-OR<sup>13a</sup>,

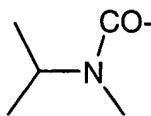
25 em que R<sup>13</sup> é hidrogênio, C<sub>2-6</sub> alquenila, C<sub>3-7</sub> cicloalquila, Het, ou C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente substituída com uma C<sub>3-7</sub> cicloalquila ou Het;

-C(=O)-C<sub>1-6</sub> alquiloxicarbonilC<sub>1-6</sub> alquila;

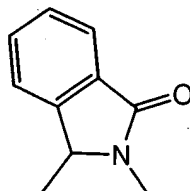
-C(=O)-Het-tioC<sub>1-6</sub> alquila; ou

-C(=O)-Het-óxiC<sub>1-6</sub> alquila; ou

30 R<sup>2</sup> e R<sup>6</sup>, juntamente com o grupamento intermediário na fórmula (I) de subfórmula:



formam um anel de fórmula:



- $R^{4a}$  e  $R^{4b}$  são independentemente hidrogênio; halo; ciano;  $C_{1-6}$  alquila opcionalmente substituída com halo, hidróxi, Het,  $-OR^{14a}$ , ou  $-NR^{14a}R^{14b}$ ;  $C_{1-6}$  alcóxi opcionalmente substituído com amino, hidróxi,  $C_{1-6}$  alcóxi, hidroxicarbonila, arila, ou Het; arilóxi; Het-óxi; carboxila;  $C_{1-6}$  alquilcarbonilóxi;  $C_{1-6}$  alcoxicarbonila; arilcarbonila;  $-NR^{14a}R^{14b}$ ; ou  $-C(=O)-NR^{14a}R^{14b}$ ,  
em que cada  $R^{14a}$  e  $R^{14b}$  é, independentemente, hidrogênio;  $C_{3-7}$  cicloalquila; arila; Het; ou  $C_{1-6}$  alquila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo,  $C_{1-6}$  alcóxi, mono- ou di- $C_{1-6}$  alquilamino, arila, Het, ciano, polihalo- $C_{1-6}$  alcóxi, e  $C_{3-7}$  cicloalquila;  
 $R^5$  é hidrogênio;  $C_{3-7}$  cicloalquila; ou  $C_{1-6}$  alquila opcionalmente substituída com uma  $C_{3-7}$  cicloalquila, arila, Het,  $-C(=O)NR^{15a}R^{15b}$ ,  $-NR^{15a}R^{15b}$ ,  $-C(=O)R^{17}$ ,  $-NR^{15a}C(=O)R^{17}$ ,  $-NR^{15a}SO_pR^{18}$ ,  $-SO_pR^{18}$ ,  $-SO_pNR^{15a}R^{15b}$ ,  $-C(=O)OR^{16}$ , ou  $-NR^{15a}C(=O)OR^{16a}$   
em que  
 $p$  é 0, 1 ou 2;  
cada  $R^{15a}$  e  $R^{15b}$  é, independentemente, hidrogênio;  $C_{3-7}$  cicloalquila; arila; Het; ou  $C_{1-6}$  alquila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo,  $C_{1-6}$  alcóxi, arila e Het; ou com um ciano, polihalo- $C_{1-6}$  alcóxi ou  $C_{3-7}$  cicloalquila;  
 $R^{16}$  é hidrogênio;  $C_{2-6}$  alquenila;  $C_{3-7}$  cicloalquila; Het; ou  $C_{1-6}$  alquila opcionalmente substituída com uma  $C_{3-7}$  cicloalquila ou Het;  
 $R^{16a}$  é  $C_{2-6}$  alquenila;  $C_{3-7}$  cicloalquila; Het; ou  $C_{1-6}$  alquila opcionalmente substituída com uma  $C_{3-7}$  cicloalquila ou Het;  
 $R^{17}$  é hidrogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{3-7}$  cicloalquila ou arila;  
 $R^{18}$  é hidrogênio; polihalo- $C_{1-6}$  alquila;  $C_{3-7}$  cicloalquila; arila; Het; ou  $C_{1-6}$  alqui-

la opcionalmente substituída com uma C<sub>3-7</sub> cicloalquila, arila ou Het;  
 arila como um grupo ou parte de um grupo é fenila, naftila, indanila, ou 1,2,3,4-tetraidro-naftila, cada dos quais pode ser opcionalmente independentemente substituído com

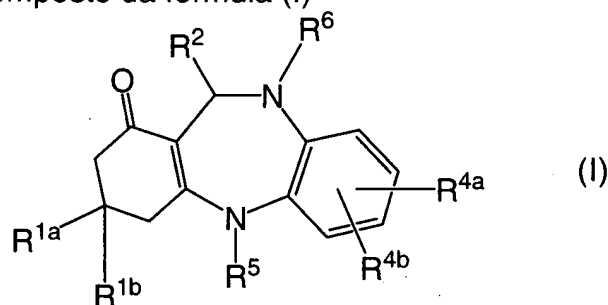
- 5 (a) um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alquila, polihaloC<sub>1-6</sub> alquila, hidróxi, trifluorometila, alquilenodióxi, C<sub>1-6</sub> alcóxi, C<sub>1-6</sub> alquiltio, polihalo-C<sub>1-6</sub> alcóxi, C<sub>1-6</sub>alcóxiC<sub>1-6</sub>alquila, carboxila, C<sub>1-6</sub> alquilcarbonila, ciano, cianoC<sub>1-6</sub> alquila, nitro, amino, mono- ou diC<sub>1-6</sub> alquilamino, azido, mercapto, C<sub>3-7</sub> cicloalquila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4-C<sub>1-6</sub> alquilpiperazinila, 4-C<sub>1-6</sub>alquilcarbonil-piperazinila, e morfolinila; ou
- (b) fenil- ou naftil-alcóxi opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes definidos para (a) acima; ou
- (c) fenil- ou naftil-carbonilóxi opcionalmente substituído com um, dois ou
- 15 três substituintes definidos para (a) acima; e

- Het como um grupo ou parte de um grupo é um anel heterocíclico saturado, parcialmente insaturado ou completamente insaturado de 5 ou 6 membros contendo 1 a 4 heteroátomos cada qual independentemente selecionado de
- 20 nitrogênio, oxigênio e enxofre, sendo opcionalmente condensado com um ou dois anéis de benzeno, e no qual o grupo Het como um todo pode ser opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes cada qual independentemente selecionado do grupo consistindo em halo, C<sub>1-6</sub> alquila, polihaloC<sub>1-6</sub> alquila, hidróxi, arila, C<sub>1-6</sub> alcóxi, polihaloC<sub>1-6</sub> alcóxi, C<sub>1-6</sub>alcóxiC<sub>1-6</sub>alquila, carboxila, C<sub>1-6</sub> alquilcarbonila, ciano, nitro, amino, mono- ou diC<sub>1-6</sub>
  - 25 alquilamino, aminocarbonila, C<sub>3-7</sub> cicloalquila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4-C<sub>1-6</sub> alquilpiperazinila, 4-C<sub>1-6</sub>alquilcarbonil-piperazinila, e morfolinila;
  - arila<sup>2</sup> como um grupo ou parte de um grupo é fenila, naftila, indanila, ou 1,2,3,4-tetraidro-naftila, cada dos quais pode ser opcionalmente independentemente substituído com um, dois ou três substituintes selecionados de
  - 30 halo, C<sub>1-6</sub> alquila, polihaloC<sub>1-6</sub> alquila, hidróxi, trifluorometila, alquilenodióxi, C<sub>1-6</sub> alcóxi, C<sub>1-6</sub> alquiltio, polihalo-C<sub>1-6</sub> alcóxi, C<sub>1-6</sub> alquilcarbonilóxi, C<sub>1-6</sub>alcóxiC<sub>1-6</sub>alquila, carboxila, C<sub>1-6</sub> alquilcarbonila, ciano, nitro, amino, mo-

- no- ou diC<sub>1-6</sub> alquilamino, azido, mercapto, C<sub>3-7</sub> cicloalquila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4-C<sub>1-6</sub> alquilpiperazinila, 4-C<sub>1-6</sub> alquil-carbonil-piperazinila, morfolinila; fenil- ou naftil-alcóxi opcionalmente substituído com halogênio; fenil- ou naftil-carbonilóxi opcionalmente substituído com halogênio, polihaloC<sub>1-6</sub> alcóxi, C<sub>1-6</sub>alcóxiC<sub>1-6</sub>alquila, carboxila, C<sub>1-6</sub> alquilcarbonila, ciano, nitro, amino, mono- ou diC<sub>1-6</sub> alquilamino, azido, mercapto, C<sub>3-7</sub> cicloalquila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4-C<sub>1-6</sub> alquilpiperazinila, 4-C<sub>1-6</sub> alquilcarbonil-piperazinila, morfolinila; ou
- um radical de fórmula -(X)<sub>n</sub>-arila ou -(X)<sub>n</sub>-Het em que n é 0 ou 1 e
- (d) X é -C<sub>1-6</sub> alcanodiil-, C<sub>1-6</sub> alcenodiil-, -NR<sup>20</sup>-, -NR<sup>20</sup>-C<sub>1-6</sub> alcanodiil-, -NR<sup>20</sup>-CO-C<sub>1-6</sub> alcanodiil-, -CO-NR<sup>20</sup>-C<sub>1-6</sub> alcanodiil-, -O-, -CO-NR<sup>20</sup>-, -NR<sup>20</sup>-CO-, -NR<sup>20</sup>-SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>20</sup>-, -O-C<sub>1-6</sub> alcanodiil-, -O-CO-, -CO-, -O-CO-C<sub>1-6</sub> alcanodiil-, -S- ou -S-C<sub>1-6</sub> alcanodiil-
- em que R<sup>20</sup> é hidrogênio, C<sub>3-7</sub> cicloalquila, arila, Het, C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alcóxi, arila, Het, ciano, polihaloC<sub>1-6</sub> alcóxi, e C<sub>3-7</sub> cicloalquila;
- Het<sup>2</sup> como um grupo ou parte de um grupo é um anel heterocíclico saturado, parcialmente insaturado ou completamente insaturado de 5 ou 6 membros contendo 1 a 4 heteroátomos cada qual independentemente selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre, sendo opcionalmente condensado com um ou dois anéis de benzeno, e no qual o grupo Het como um todo pode ser opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes cada qual independentemente selecionado do grupo consistindo em halo, C<sub>1-6</sub> alquila, polihaloC<sub>1-6</sub> alquila, hidróxi, oxo, arila, C<sub>1-6</sub> alcóxi, polihaloC<sub>1-6</sub> alcóxi, C<sub>1-6</sub>alcóxiC<sub>1-6</sub>alquila, carboxila, C<sub>1-6</sub> alquilcarbonila, ciano, nitro, amino, mono- ou diC<sub>1-6</sub> alquilamino, cicloalquila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, 4-C<sub>1-6</sub> alquilpiperazinila, 4-C<sub>1-6</sub> alquilcarbonil-piperazinila, morfolinila; ou Het<sup>2</sup> é substituído com um radical de fórmula -(X)<sub>n</sub>-arila ou -(X)<sub>n</sub>-Het em que n é 0 ou 1 e
- X é -C<sub>1-6</sub> alcanodiil-, C<sub>1-6</sub> alcenodiil-, -NR<sup>21</sup>-, -NR<sup>21</sup>-C<sub>1-6</sub> alcanodiil-, -NR<sup>21</sup>-CO-C<sub>1-6</sub> alcanodiil-, -CO-NR<sup>21</sup>-C<sub>1-6</sub> alcanodiil-, -O-, -O-C<sub>1-6</sub> alcanodiil-, -O-CO-, -O-CO-C<sub>1-6</sub> alcanodiil-, -S-, ou -S-C<sub>1-6</sub> alcanodiil-

em que  $R^{21}$  é hidrogênio,  $C_{3-7}$  cicloalquila, arila, Het,  $C_{1-6}$  alquila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo,  $C_{1-6}$  alcoxiarila e Het; ou com um ciano, polihalo $C_{1-6}$  alcóxi ou  $C_{3-7}$  cicloalquila.

5 2. Composto da fórmula (I)



e os sais, formas estereoisoméricas, e misturas racêmicas destes em que

$R^{1a}$  e  $R^{1b}$  são independentemente, hidrogênio, arila, Het, ou  $C_{1-6}$  alquila;

$R^2$  é  $C_{2-6}$  alquenila opcionalmente substituída independentemente com um ou dois substituintes selecionados de halo, e arila;

10 arila<sup>2</sup>; ou

Het<sup>2</sup>;

$R^6$  é hidrogênio;

$C_{1-6}$  alquila opcionalmente substituída com carboxila,  $C_{1-6}$  alquil-carbonila,  $C_{1-6}$  alcoxicarbonila, Het- $C_{1-6}$  alquilaminocarbonila;

15  $-C(=O)-C_{1-7}$  alquila, a  $C_{1-7}$  alquila sendo opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, arila, e ciano;

$-C(=O)-C_{2-6}$  alquenila;

$-C(=O)$ -arila;

20  $-C(=O)$ -Het;

$-C(=O)-NR^{12a}R^{12b}$ ,

em que cada  $R^{12a}$  e  $R^{12b}$  é, independentemente, hidrogênio, arila, ou  $C_{1-6}$  alquila opcionalmente substituída independentemente com um ou dois substituintes selecionados de arila e Het;

25  $R^{4a}$  e  $R^{4b}$  são independentemente hidrogênio; halo; ciano;  $C_{1-6}$  alquila opcionalmente substituída com halo, hidróxi, Het,  $-OR^{14a}$ , ou  $-NR^{14a}R^{14b}$ ;  $C_{1-6}$  alcóxi opcionalmente substituído com amino, hidróxi,  $C_{1-6}$  alcóxi, hidroxicarbo-

nila, arila, ou Het; arilóxi; Het-óxi; carboxila; C<sub>1-6</sub> alquilcarbonilóxi; C<sub>1-6</sub> alcoxi-carbonila; -NR<sup>14a</sup>R<sup>14b</sup>; ou -C(=O)-NR<sup>14a</sup>R<sup>14b</sup>;

em que cada R<sup>14a</sup> e R<sup>14b</sup> é, independentemente, hidrogênio; ou C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente substituída independentemente com um ou dois substituintes

5 selecionados de mono- ou diC<sub>1-6</sub>alquilamino, e Het;

R<sup>5</sup> é hidrogênio; ou C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente substituída com arila;

arila como um grupo ou parte de um grupo é fenila ou naftila, cada dos quais pode ser opcionalmente independentemente substituído com

(a) um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alquila, trifluorometila, C<sub>1-6</sub> alcóxi, carboxila, C<sub>1-6</sub> alquilcarbonila, ciano, cianoC<sub>1-6</sub> al-  
10 quila, nitro, mono- ou diC<sub>1-6</sub>alquilamino; ou

(b) fenil-alcóxi opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes definidos para (a) acima;

Het como um grupo ou parte de um grupo é um anel heterocíclico saturado,  
15 parcialmente insaturado ou completamente insaturado de 5 ou 6 membros contendo 1 a 4 heteroátomos cada qual independentemente selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre, sendo opcionalmente condensado com um ou dois anéis de benzeno, e no qual o grupo Het como um todo pode ser opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes cada qual indepen-  
20 dentemente selecionado do grupo consistindo em C<sub>1-6</sub> alquila, e aminocar-  
bonila;

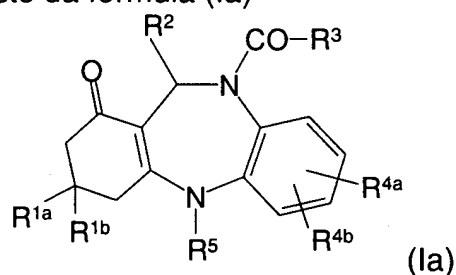
arila<sup>2</sup> como um grupo ou parte de um grupo é fenila ou naftila, cada dos quais pode ser opcionalmente independentemente substituído com um, dois ou três substituintes selecionados de

(a) halo, C<sub>1-6</sub> alquila, hidróxi, trifluorometila, C<sub>1-6</sub> alcóxi, polihaloC<sub>1-6</sub> alcóxi, C<sub>1-6</sub> alquilcarbonilóxi, carboxila, nitro, mono- ou diC<sub>1-6</sub>alquilamino; ou  
25 (b) um radical de fórmula -(X)<sub>n</sub>-arila ou -(X)<sub>n</sub>-Het em que n é 1 e  
(c) X é -O-, -CO-NH-, -NH-CO-, -NH-SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-NH-, -O-C<sub>1-6</sub> alcanodil-,  
-O-CO-, -CO-;

30 Het<sup>2</sup> como um grupo ou parte de um grupo é um anel heterocíclico saturado, parcialmente insaturado ou completamente insaturado de 5 ou 6 membros contendo 1 a 4 heteroátomos cada qual independentemente selecionado de

nitrogênio, oxigênio e enxofre, sendo opcionalmente condensado com um ou dois anéis de benzeno, e no qual o grupo Het como um todo pode ser opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes cada qual independentemente selecionado do grupo consistindo em halo, C<sub>1-6</sub> alquila, arila, e nitro.

### 3. Composto da fórmula (Ia)



e os sais, formas estereoisoméricas, e misturas racêmicas destes em que R<sup>1a</sup> e R<sup>1b</sup> são independentemente, hidrogênio, arila, Het, ou C<sub>1-6</sub> alquila; R<sup>2</sup> é C<sub>2-6</sub> alquenila opcionalmente substituída independentemente com um ou dois substituintes selecionados de halo, e arila;

arila<sup>2</sup>; ou

Het<sup>2</sup>;

R<sup>3</sup> é C<sub>1-7</sub> alquila opcionalmente substituída independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de halo, arila, e ciano;

C<sub>2-6</sub> alquenila;

arila;

Het;

-NR<sup>12a</sup>R<sup>12b</sup>,

em que cada R<sup>12a</sup> e R<sup>12b</sup> é, independentemente, hidrogênio, arila, ou C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente substituída independentemente com um ou dois substituintes selecionados de arila e Het;

R<sup>4a</sup> e R<sup>4b</sup> são independentemente hidrogênio; halo; ciano; C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente substituída com halo, hidróxi, Het, -OR<sup>14a</sup>, ou -NR<sup>14a</sup>R<sup>14b</sup>; C<sub>1-6</sub> alcóxi opcionalmente substituído com amino, hidróxi, C<sub>1-6</sub> alcóxi, hidroxicarbonila, arila, ou Het; arilóxi; Het-óxi; carboxila; C<sub>1-6</sub> alquilcarbonilóxi; C<sub>1-6</sub> alcoxicarbonila; -NR<sup>14a</sup>R<sup>14b</sup>; ou -C(=O)-NR<sup>14a</sup>R<sup>14b</sup>;

em que cada R<sup>14a</sup> e R<sup>14b</sup> é, independentemente, hidrogênio; ou C<sub>1-6</sub> alquila

opcionalmente substituída independentemente com um ou dois substituintes selecionados de mono- ou diC<sub>1-6</sub> alquilamino, e Het;

R<sup>5</sup> é hidrogênio; ou C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente substituída com arila;

arila como um grupo ou parte de um grupo é fenila ou naftila, cada dos quais pode ser opcionalmente independentemente substituído com

- 5 (a) um, dois ou três substituintes selecionados de halo, C<sub>1-6</sub> alquila, trifluorometila, C<sub>1-6</sub> alcóxi, carboxila, C<sub>1-6</sub> alquilcarbonila, ciano, cianoC<sub>1-6</sub> alquila, nitro, mono- ou diC<sub>1-6</sub> alquilamino; ou
- (b) fenil-alcóxi opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes definidos para (a) acima;

10 Het como um grupo ou parte de um grupo é um anel heterocíclico saturado, parcialmente insaturado ou completamente insaturado de 5 ou 6 membros contendo 1 a 4 heteroátomos cada qual independentemente selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre, sendo opcionalmente condensado com um ou

15 dois anéis de benzeno, e no qual o grupo Het como um todo pode ser opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes cada qual independentemente selecionado do grupo consistindo em C<sub>1-6</sub> alquila, e aminocarbonila;

arila<sup>2</sup> como um grupo ou parte de um grupo é fenila ou naftila, cada dos quais pode ser opcionalmente independentemente substituído com um, dois

20 ou três substituintes selecionados de

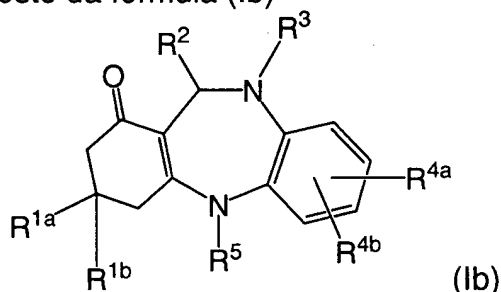
- (d) halo, C<sub>1-6</sub> alquila, hidróxi, trifluorometila, C<sub>1-6</sub> alcóxi, C<sub>1-6</sub> alquilcarbonilóxi, polihaloC<sub>1-6</sub> alcóxi, nitro, mono- ou diC<sub>1-6</sub> alquilamino; ou
- (e) um radical de fórmula -(X)<sub>n</sub>-arila ou -(X)<sub>n</sub>-Het em que n é 1 e
- 25 (f) X é -O-, -CO-NH-, -NH-CO-, -NH-SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-NH-, -O-C<sub>1-6</sub> alcanodiil-, -O-CO-, -CO-;

Het<sup>2</sup> como um grupo ou parte de um grupo é um anel heterocíclico saturado, parcialmente insaturado ou completamente insaturado de 5 ou 6 membros contendo 1 a 4 heteroátomos cada qual independentemente selecionado de

30 nitrogênio, oxigênio e enxofre, sendo opcionalmente condensado com um ou dois anéis de benzeno, e no qual o grupo Het como um todo pode ser opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes cada qual indepen-

dentemente selecionado do grupo consistindo em halo, C<sub>1-6</sub> alquila, arila, e nitro.

4. Composto da fórmula (Ib)



e os sais, formas estereoisoméricas, e misturas racêmicas destes em que

- 5 R<sup>1a</sup> e R<sup>1b</sup> são independentemente, hidrogênio, arila, ou C<sub>1-6</sub> alquila;  
R<sup>2</sup> é C<sub>2-6</sub> alquenila opcionalmente substituída independentemente com um ou dois substituintes selecionados de halo, e arila;

arila<sup>2</sup>; ou

Het<sup>2</sup>;

- 10 R<sup>3</sup> é hidrogênio;

C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente substituída com carboxila, C<sub>1-6</sub> alquil-carbonila, C<sub>1-6</sub> alcóxicarbonila, Het-C<sub>1-6</sub> alquilaminocarbonila;

R<sup>4a</sup> e R<sup>4b</sup> são independentemente hidrogênio; halo; ciano; C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente substituída com halo, hidróxi, ou -NR<sup>14a</sup>R<sup>14b</sup>; C<sub>1-6</sub> alcóxi opcionalmente substituído com C<sub>1-6</sub> alcóxi; carboxila; ou -NR<sup>14a</sup>R<sup>14b</sup>;

- 15 em que cada R<sup>14a</sup> e R<sup>14b</sup> é, independentemente, hidrogênio; ou C<sub>1-6</sub> alquila;  
R<sup>5</sup> é hidrogênio;

arila como um grupo ou parte de um grupo é fenila ou naftila, cada dos quais pode ser opcionalmente independentemente substituído com

- 20 (a) um, dois ou três substituintes selecionados de halo, e C<sub>1-6</sub> alcóxi; ou  
(b) fenil-alcóxi opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes definidos para (a) acima;

Het como um grupo ou parte de um grupo é um anel heterocíclico saturado, parcialmente insaturado ou completamente insaturado de 5 ou 6 membros  
25 contendo 1 a 4 heteroátomos cada qual independentemente selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre, sendo opcionalmente condensado com um ou dois anéis de benzeno;

arila<sup>2</sup> como um grupo ou parte de um grupo é fenila ou naftila, cada dos quais pode ser opcionalmente independentemente substituído com um, dois ou três substituintes selecionados de

- (a) halo, hidróxi, polihalo-C<sub>1-6</sub> alcóxi, carboxila, nitro; ou
- 5 (b) um radical de fórmula -(X)<sub>n</sub>-arila em que n é 1 e
- (c) X é -O-, -CO-NH-, -SO<sub>2</sub>-NH-, -O-C<sub>1-6</sub> alcanodiil-, -O-CO-, -CO-;

Het<sup>2</sup> como um grupo ou parte de um grupo é um anel heterocíclico saturado, parcialmente insaturado ou completamente insaturado de 5 ou 6 membros contendo 1 a 4 heteroátomos cada qual independentemente selecionado de  
 10 nitrogênio, oxigênio e enxofre, sendo opcionalmente condensado com um ou dois anéis de benzeno, e no qual o grupo Het como um todo pode ser opcionalmente substituído com um, dois ou três halo.

5. Uso de acordo com a reivindicação 1 ou os compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 2-4 em que  
 15 pelo menos um de R<sup>1a</sup> e R<sup>1b</sup> é hidrogênio, halo, C<sub>1-6</sub> alquila, arila ou Het.  
 R<sup>2</sup> é hidrogênio; C<sub>2-6</sub> alquênica opcionalmente substituída com arila ou halo; C<sub>4-8</sub>cicloalquênica; C<sub>1-6</sub>alquila; arila<sup>2</sup>; ou Het<sup>2</sup>.  
 pelo menos um de R<sup>4a</sup> e R<sup>4b</sup> é hidrogênio ou arilcarbonila.  
 R<sup>5</sup> é hidrogênio.

20 6. Uso de acordo com a reivindicação 1 ou os compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 2-3 em que R<sup>3</sup> ou R<sup>6</sup> é C<sub>1-6</sub> alquila ou polihaloC<sub>1-6</sub> alquila.

7. Uso de acordo com a reivindicação 1 ou os compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 e 4 em que R<sup>3</sup> ou R<sup>6</sup> é hidrogênio ou C<sub>1-6</sub> alquila.  
 25

8. Método de tratamento de uma infecção por HCV, compreendendo administrar a um mamífero em necessidade deste uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I) como definido na reivindicação 1 ou um sal, forma estereoisomérica, ou mistura racêmica deste.

30 9. Composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um novo composto de fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 2-4, e um portador farmacêuticamente a-

ceitável.

10. Processo de preparação de uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 9, que compreende intimamente misturar um portador farmaceuticamente aceitável com uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 2-4.
- 5

## RESUMO

Patente de Invenção: "**BENZODIAZEPINAS COMO INIBIDORES DE HCV**".

A presente invenção refere-se ao uso de benzodiazepinas como inibidores de replicação de HCV bem como seu uso em composições farmacêuticas alvejadas para tratar ou combater infecções por HCV. Além disso, a  
5 presente invenção refere-se aos compostos de benzodiazepina *per se* e seu uso como medicamentos. A presente invenção também diz respeito aos processos para a preparação de tais compostos, composição farmacêuticas compreendendo-os, e combinações dos referidos compostos com outros  
10 agentes anti-HCV.