



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

(11) PI 0206501-0 B1

(22) Data do Depósito: 17/01/2002

(45) Data de Concessão: 19/09/2017



(54) Título: COMPOSTO INIBIDOR DE CRUZIPAÍNA E OUTRAS CISTEÍNAS PROTEASES, SEUS USOS, SUA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA OU VETERINÁRIA, PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DA REFERIDA COMPOSIÇÃO E MÉTODO DE ESTABELECER SE UMA CISTEÍNA PROTEASE CONTRIBUI COM UMA FUNÇÃO BIOQUÍMICA

(51) Int.Cl.: C07D 491/04; A61K 31/407; A61K 31/4355; A61P 33/02

(30) Prioridade Unionista: 13/03/2001 US 60/275,359, 17/01/2001 GB 01 01179.0

(73) Titular(es): GRÜNENTHAL GMBH

(72) Inventor(es): MARTIN QUIBELL

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSTO INIBIDOR DE CRUZIPAÍNA E OUTRAS CISTEÍNAS PROTEASES, SEUS USOS, SUA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA OU VETERINÁRIA, PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DA REFERIDA COMPOSIÇÃO E MÉTODO**
5 **DE ESTABELECECER SE UMA CISTEÍNA PROTEASE CONTRIBUI COM UMA FUNÇÃO BIOQUÍMICA"**.

Esta invenção refere-se aos compostos que são inibidores da cruzipaína de protease, um produto genético do parasito *Trypanosoma cruzi*. Em particular, a invenção fornece compostos que são úteis para o tratamento terapêutico de infecção de *Trypanosoma cruzi*, o uso destes compostos e composições farmacêuticas os compreendendo. Além disso, esta invenção refere-se aos compostos que são inibidores em uma faixa ampla de cisteína proteases, ao uso destes compostos e as composições farmacêuticas os compreendendo. Tais compostos são úteis para o tratamento terapêutico de
10 doenças em que a participação de uma cisteína protease está implicada.

A família tripanossômica de parasitos tem um impacto mundial substancial no cuidado médico humano e animal (McKerrow, J., H., et al, *Ann. Rev. Microbiol.* 47, 821-853, 1993). Um parasito desta família, *Trypanosoma cruzi*, é o agente causativo da doença de Chagas que afeta anualmente mais de vinte milhões de
20 pessoas na América Latina e do Sul, é a causa principal de doença de coração nestas regiões e resulta em mais de 45.000 mortes por ano (website dos Centros para Controle e Prevenção da Doença). Além disso, com o aumento na migração da população infectada de locais rurais para urbanos e movimentos da América do Sul e Central para América do Norte, a infecção está se espalhando por meio de transfu
25 sões sangüíneas, e no nascimento. Os presentes tratamentos de preferência para infecção de *Trypanosoma cruzi*, nifurtimox e benznidazol (um inibidor de fumarato reductase de NADH, Turens, JF, et al, *Mol Biochem Parasitol.*, 82 (1) (125-9, 1996) são no máximo moderadamente com sucesso, alcançando ~60 % de cura durante a fase aguda da infecção (ver Docampo, R., *Curr. Pharm. Design*, 7, 1157-1164,
30 2001 para um debate geral) ainda não sendo prescrito nada durante a fase crônica onde cardiomiopatia associada à parada cardíaca freqüentemente ocorre (Kirchhoff, L., V. *New Engl. J. Med.*, 329, 639-644, 1993). Adicionalmente, estas duas drogas têm sérios efeitos tóxicos adversos, requerendo supervisão médica rigoroso durante

tratamento, e foram mostradas induzir dano cromossômico em crianças chagásicas (Gorla, N., B. et al, *Mutat. Res.* 206, 217-220, 1988). Portanto, uma forte necessidade médica existe por novas drogas eficazes para o tratamento quimioterapêutico de infecção de *Trypanosoma cruzi*.

- 5 Classicamente, a identificação de enzimas observadas ser cruciais para o estabelecimento ou propagação de uma doença infecciosa tem sido instrumental no desenvolvimento de drogas com sucesso como antiviróticos (por exemplo inibidores de aspartil protease de HIV) e antibacterianos (por exemplo antibióticos β -lactama). A pesquisa por um calcanhar de
- 10 Achilles similar em infecções parasitárias tem examinado numerosas enzimas (por exemplo diidrofolato parasitário, reductase, ver Chowdhury, S., F. et al, *J. Med. Chem.*, 42(21), 4300-4312, 1999; tripanotona reductase, ver Li, Z., et al, *Bioorg & Med. Chem. Lett.*, 11(2), 251-254, 2001; de gliceraldeídos parasitários-3-fosfato desidrogenase, ver Aranov, A., M. et al, *J. Med.*
- 15 *Chem.*, 41(24), 4790-4799, 1998). Uma área particularmente promissora da pesquisa identificou o papel das cisteína proteases, codificado pelo parasito, que representa um papel pivotal durante o ciclo de vida do parasito (McKerrow, J., H., et al, *Bioorg. Med. Chem.*, 7, 639-644, 1999). Proteases formam um grupo substancial de moléculas biológicas que até agora constituem
- 20 aproximadamente 2 % de todos os produtos de gene identificados seguindo análise dos vários programas de seqüenciação de genoma (por exemplo ver Southan, C., *J. Pept. Sci*, 6, 453-458, 2000). As proteases evoluíram para participar em uma faixa enorme de processos biológicos, mediando seu efeito por clivagem de ligações de amida de peptídeo dentro da miríade das
- 25 proteínas encontradas na natureza. Esta ação hidrolítica é executada inicialmente reconhecendo, depois ligando as superfícies eletrônicas tridimensionais particulares apresentadas por uma proteína, que alinha a ligação para clivagem precisamente dentro do sítio catalítico da protease. A hidrolise catalítica depois inicia através de ataque nucleofílico da ligação de amida a ser
- 30 clivada ou por meio de uma cadeia lateral de aminoácido da protease em si ou através da ação de uma molécula aquosa que está ligada e ativada pela protease. As proteases em que o nucleófilo de ataque é a cadeia lateral de

um resíduo Cys são conhecidas como cisteína proteases. A classificação geral da "cisteína protease" contém muitos membros encontrados ao longo de uma gama extensiva de organismos de vírus, bactérias, protozoários, plantas e fungos a mamíferos.

5 Investigação biológica de infecção de *Trypanosoma cruzi* tem realizado várias enzimas específicas que são cruciais para a progressão do ciclo de vida do parasito. Uma tal enzima, cruzipaína, uma cisteína protease semelhante à cathepsina L, é um alvo terapêutico claro para o tratamento da doença de Chagas ((a) Cazzulo, J., J. et al, *Curr. Pharm. Des.* 7, 1143-1156, 10 2001; (b) Caffrey, C., R. et al, *Curr. Drug Targets*, 1, 155-162, 2000). Embora o papel biológico preciso de cruzipaína dentro do ciclo de vida do parasito permaneça obscuro, níveis elevados de RNA mensageiro de cruzipaína no estágio de desenvolvimento epimastigoto indicam um papel na degradação nutricional das moléculas hospedeiras nas vesículas semelhantes ao lisos- 15 somo (Engel, J., C. et al, *J. Cell. Sci.* 111, 597-606, 1998). A validação de cruzipaína como um alvo terapêutico viável foi alcançada com níveis crescentes de complexidade. Adição de um inibidor de cisteína protease geral, Z-Phe-Ala-FMK às culturas celulares mamíferas infectadas com *Trypanosoma cruzi* bloquearam a replicação e diferenciação do parasito, desse modo con- 20 trolando o ciclo de vida do parasito (Harth, G., et al, *Mol. Biochem. Parasitol.* 58, 17-24, 1993). A administração de um inibidor com base em sulfona de vinila em um modelo de animal murino infectado com *Trypanosoma cruzi* não só salvou os camundongos de infecções letais, mas também produziu uma recuperação completa (Engel, J., C. et al, *J. Exp. Med.* 188(4), 725-734, 25 1998). Numerosos outros estudos *in vivo* confirmaram que infecções com parasitos alternativos como *Leishmania major* (Selzer, P., M. et al, *Proc. Nat'l. Acad. Sci. U.S.A.* 96, 11015-11022, 1999), *Schistosoma manoni* e *Plasmodium falciparum* (Olson, J., E. et al, *Bioorg. Med. Chem.*, 7, 633-638, 1999) podem ser detidas ou curadas através de tratamento com inibidores 30 de cisteína protease.

Uma variedade de métodos sintéticos foi descrita para o modelo de inibidores de cruzipaína. Porém, embora fornecendo uma 'prova-de-

princípio' biológica para o tratamento de infecção de *Trypanosoma cruzi*, os inibidores atuais exibem várias propriedades bioquímicas e físicas que podem impedir seu desenvolvimento clínico. (por exemplo ver (a) Brinen, L., S. et al, *Structure*, 8, 831-840, 2000, sulfonas de vinila peptidomiméticas, possível toxicidade de célula mamífera adversa (ver McKerrow, J., H. e Engel, J., resultados não publicados citados em Scheidt, K., A. et al, *Bioorg. Med. Chem*, 6, 2477-2494, 1998); (b) Du, X., et al, *Chem. Biol*, 7, 733-742, 2000, uréias de arila, em geral com atividade de μM baixa, e valores de ClogP altos, desse modo solubilidade aquosa fraca e provavelmente baixa biodisponibilidade oral; (c) Roush, W., R. et al, *Tetrahedron*, 56, 9747-9762, 2000, epoxissuccinatos de peptidila, inibidores irreversíveis, com atividade potente contra proteases mamíferas de manutenção como catepsina B; (d) Li, R., et al, *Bioorg. Med. Chem.* 4(9), 1421-1427, 1996, bisarilacilidrazidas e chalconas, aromáticos poliidroxiados; (e) US6143931, WO 9846559, α -cetoamidas não-peptídicas). Dos muitos diferentes métodos para inibição de enzima até agora, apenas os inibidores de protease de cruzipaína provaram ser eficazes na cura de modelos de animal relacionados à doença de infecção de *Trypanosoma cruzi*. Portanto, uma necessidade médica clara existe para progredir estas descobertas de 'prova-de-princípio' para candidatos clínicos, adequadas para uso humano, através da descoberta de inibidores de cruzipaína mais eficazes que têm uma combinação desejável de potência, seletividade, baixa toxicidade e parâmetros farmacocinéticos otimizados.

Cruzipaína e de fato muitas outras proteases parasitárias cruciais pertencem à família CA C1 semelhante à papaína e tem homólogos mamíferos estruturais próximos. Cisteína proteases são classificadas em "clãs" com base em uma similaridade na estrutura tridimensional ou um arranjo conservado de resíduos catalíticos dentro da sequência primária de protease. Adicionalmente, os 'clãs' são também classificados em 'famílias' em que cada protease compartilha uma relação estatisticamente significativa com outros membros ao comparar as porções da sequência de aminoácidos que constituem as partes responsáveis para a atividade da protease (ver Barrett, A. J et al, em 'Handbook of Proteolytic Enzymes', Eds. Barrett, A., J.,

Rawlings, N., D., e Woessner, J., F. Publ. Academic Press, 1998, para um debate geral). Até agora, as cisteína proteases foram classificadas em cinco clãs, CA, CB, CC, CD e CE (Barrett, A., J. et al, 1998). Uma protease da fruta de mamão tropical 'papaína' forma a fundação do clã CA, que atualmente contém mais de 80 entradas distintas e completas em vários bancos de dados de seqüência, com muito mais esperados dos esforços atuais de seqüenciação de genoma. As proteases do clã CA/família C1 estavam implicadas em uma multidão de processos de doença por exemplo proteases humanas como catepsina K (osteoporose), catepsina S (distúrbios autoimunes), catepsina L (metástase) ou proteases parasitárias como falcipaina (parasito de malária *Plasmodium falciparum*), cruzipaina (infecção de *Trypanosoma cruzi*). Recentemente uma protease bacteriana, estafilopaina (infecção de *S. aureus*) também foi tentativamente atribuída ao clã CA. Estruturas cristalográficas de raios X estão disponíveis para uma faixa das proteases supracitadas em complexo com uma faixa de inibidores por exemplo papaína (entradas de PDB, 1pad, 1pe6, 1pip, 1pop, 4pad, 5pad, 6pad, 1ppp, 1the, 1csb, 1huc), catepsina K (1au0, 1au2, 1au3, 1au4, 1atk, 1mem, 1bgo, 1ayw, 1ayu), catepsina L (1cs8), catepsina S (atualmente sob-reserva, mas publicada McGrath, M., E. et al, *Protein Science*, 7, 1294-1302, 1998), cruzaina (uma forma recombinante de cruzipaina ver Eakin, A., E. et al, 268(9), 6115-6118, 1993) (1ewp, 1aim, 2aim, 1F29, 1F2A, 1F2B, 1F2C), estafilopaina (1cv8). Cada uma das estruturas apresenta uma topologia de sítio ativo geral similar, como pode ser esperado por sua classificação de 'clã' e 'família' e tal similaridade estrutural exemplifica um aspecto das dificuldades envolvidas em descobrir um inibidor seletivo de cruzipaina adequado para uso humano. Porém, diferenças sutis em termos da profundidade e forma complicada do encaixe de sítio ativo de cada protease CA C1 são aparentes, que podem ser exploradas para modelo de inibidor seletivo. Adicionalmente, muitos dos complexos inibidores com base em substrato atuais de proteases da família CA C1 mostram uma série de ligações de hidrogênio conservadas entre o inibidor e a cadeia principal da protease, que contribuem significativamente para a potência inibidora. Primariamente uma ligação de hidrogênio bidenta-

do é observada entre a protease Gly66 (C=O)/inibidor N-H e a protease Gly66(NH)/inibidor (C=O), onde os inibidores (C=O) e (NH) são fornecidos por um resíduo de aminoácido NHCHRCO que constitui o elemento de ligação do subsítio S2 dentro do inibidor (ver Berger, A., e Schechter, I. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. [Biol.]*, 257, 249-264, 1970 para uma descrição de nomenclatura de sítio de ligação de protease). Uma outra ligação de hidrogênio entre a cadeia principal de protease (C=O) da asparagina ou ácido aspártico (158 a 163, número de resíduos varia entre as proteases) e um inibidor (N-H) é freqüentemente observada, onde o inibidor (N-H) é fornecido pelo elemento de ligação do subsítio S1 dentro do inibidor. Assim, o motivo X-NHCHRCO-NH-Y é amplamente observado entre os inibidores com base em substrato da técnica anterior das proteases CA C1.

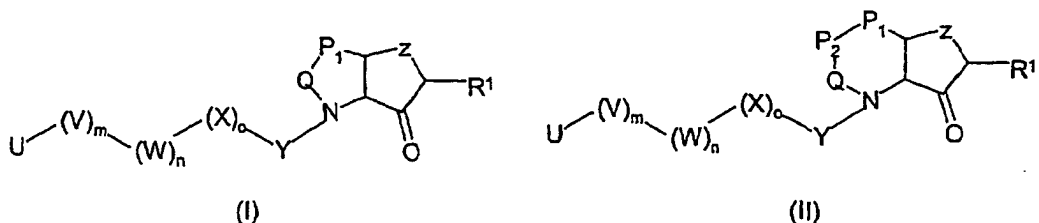
Na técnica anterior, o desenvolvimento de inibidores de cisteína protease para uso humano tem sido recentemente uma área de intensa atividade. Considerando os membros da família CA C1, ênfase particular foi colocada no desenvolvimento de inibidores de catepsinas humanas, primariamente catepsina K (osteoporose), catepsina S (distúrbios auto-imunes) e catepsina L (metástases), através do uso de peptídeo e nitrilas de peptidomiméticas (por exemplo ver WO-A-0109910, WO-A-0051998, WO-A-0119816, WO-A-9924460, WO-A-0049008, WO-A-0048992, WO-A-0049007, WO-A-0130772, WO-A-0055125, WO-A-0055126, WO-A-0119808, WO-A-0149288, WO-A-0147886), peptídeo linear e cíclico e cetonas peptidomiméticas (por exemplo ver Veber, D. F. e Thompson, S., K., *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.*, 3(4), 362-369, 2000, WO-A-0170232, WO-A-0178734, WO-A-0009653, WO-A-0069855, WO-A-0029408, WO-A-0134153 a WO-A-0134160, WO-A-0029408, WO-A-9964399, WO-A-9805336, WO-A-9850533), cetoneterociclos (por exemplo ver WO-A-0055144, WO-A-0055124) e monobactamas (por exemplo ver WO-A-0059881, WO-A-9948911, WO-A-0109169). A técnica anterior descreve inibidores *in vitro* potentes, mas também realça as muitas dificuldades em desenvolver um terapêutico humano. Por exemplo, a WO-A-9850533 e WO-A-0029408 descrevem compostos que podem ser referidos como cetonas cíclicas e podem

ser inibidores de cisteína proteases com uma referência particular as proteases da família de papaína e como uma modalidade mais preferida, catepsina K. WO-A-9850533 descreve compostos subseqüentemente detalhados na literatura como inibidores potentes de catepsina K com boa biodisponibilidade oral (Witherington, J., 'Tetrahydrofurans as Selective Cathepsin K Inhibitors', encontro de RSC, Burlington House, Londres, 1999). Os compostos da WO-A-9850533 foram informados ligar à catepsina K através da formação de uma ligação covalente reversível entre a carbonila de tetraidrofurano e o resíduo de cisteína catalítica de sítio ativo (Witherington, J., 1999). Adicionalmente, os mesmos compostos de cetona cíclicos são descritos na WO-A-9953039 como parte de uma descrição de variação ampla de inibidores de cisteína proteases associadas as doenças parasitárias, com referência particular para o tratamento de malária mediante inibição de falcipaina. Porém, a literatura subseqüente descreve os compostos de cetona cíclica da WO-A-9850533 ser inadequados para o desenvolvimento adicional ou para avaliação farmacocinética total devido a uma propriedade fisicoquímica dos inibidores, a fraca estabilidade quiral do centro quiral de α -aminocetona (Marquis, R., W. et al, *J. Med. Chem.*, 44(5), 725-736, 2001). A WO-A-0069855 descreve compostos que também podem ser referidos como cetonas cíclicas com referência particular à inibição de catepsina S. Os compostos da WO-A-0069855 são considerados ser um avanço sobre os compostos da WO-A-9850533 devido à presença do substituinte β no sistema de anel de cetona cíclica que fornece estabilidade quiral ao α -carbono do sistema de anel de cetona cíclica. Porém, os compostos da WO-A-0069855 e de fato aqueles da WO-A-9850533 descrevem um requerimento para a presença do motivo de ligação de hidrogênio potencial $X-NHCHRCO-NH-Y$ que é amplamente observado entre os inibidores com base em substrato da técnica anterior das proteases CA C1.

Foi descoberto agora que certos compostos, definidos pelas fórmulas gerais (I) e (II) são inibidores de protease de cruzipaina potentes e seletivos que são úteis no tratamento de infecção de *Trypanosoma cruzi*. Outros compostos definidos pelas fórmulas gerais (I) e (II) são inibidores de

protease ao longo de uma faixa ampla cisteína proteases CA C1 e compostos úteis no tratamento de doenças causadas por cisteína proteases. Compostos descritos por fórmulas gerais (I) e (II) não contêm o motivo X-NHCHRCO-NH-Y que é observado amplamente entre os inibidores com base em substrato da técnica anterior das proteases CA C1, ainda surpreendentemente compostos definidos pelas fórmulas gerais (I) e (II) retêm boa potência. A presente invenção fornece compostos bicíclicos substituídos de tetraidrofuro[3,2-*b*]pirrol-3-ona, tetraidrotieno[3,2-*b*]pirrol-3-ona, hexaidropirrol-3-ona, hexaidrociclopenta[*b*]pirrol-6-ona, tetraidrofuro[3,2-*c*]pirazol-6-ona, tetraidrotieno[3,2-*c*]pirazol-6-ona, hexaidropirrol-6-ona, hexaidrociclopentapirazol-6-ona, hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-3-ona, hexaidrotieno[3,2-*b*]piridin-3-ona, octaidropirrol-3-ona, octaidrociclopenta[*b*]piridin-7-ona, hexaidrofuro[3,2-*c*]piridazin-7-ona, hexaidrotieno[3,2-*c*]piridazin-7-ona ou octaidrociclopenta[*c*]piridazin-7-ona definidos pelas fórmulas gerais (I) e (II).

Conseqüentemente, o primeiro aspecto da invenção fornece um composto de acordo com a fórmula geral (I) ou fórmula geral (II): -



em que: $R^1 = C_{0-7}$ -alquila (quando $C = O$, R^1 é simplesmente hidrogênio), C_{3-6} -cicloalquila ou $Ar-C_{0-7}$ -alquila (quando $C = O$, R^1 é simplesmente uma porção aromática Ar);
 $Z = O, S, CR^2R^3$ ou NR^4 onde R^4 é selecionado de C_{0-7} -alquila, C_{3-6} -cicloalquila ou $Ar-C_{0-7}$ -alquila;
 $P^1 = CR^5R^6$,
 $P^2 = CR^7R^8$,
 $Q = CR^9R^{10}$ ou NR^{11} , onde R^{11} é selecionado de C_{0-7} -alquila, C_{3-6} -cicloalquila ou $Ar-C_{0-7}$ -alquila;
Cada um de $R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ e R^{10} é independentemente selecionado de C_{0-7} -alquila, C_{3-6} -cicloalquila, $Ar-C_{0-7}$ -

alquila, O-C₀₋₇-alquila, O-C₃₋₆-cicloalquila, O-Ar-C₀₋₇-alquila, S-C₀₋₇-alquila, S-C₃₋₆-cicloalquila, S-Ar-C₀₋₇-alquila, NH-C₀₋₇-alquila, NH-C₃₋₆-cicloalquila, NH-Ar-C₀₋₇-alquila, N(C₀₋₇-alquila)₂, N(C₃₋₆-cicloalquila)₂ ou N(Ar-C₀₋₇-alquila)₂;

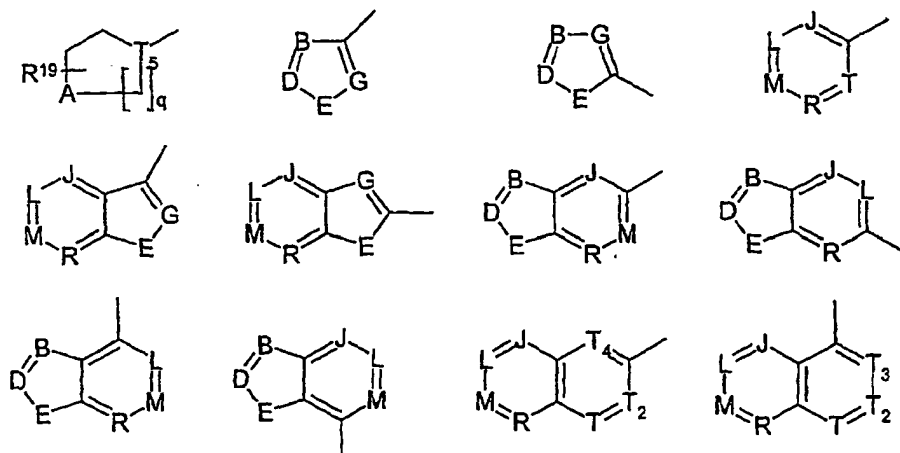
5 Y = CR¹²R¹³-CO onde R¹², R¹³ são selecionados de C₀₋₇-alquila, C₃₋₆-cicloalquila ou Ar-C₀₋₇-alquila;

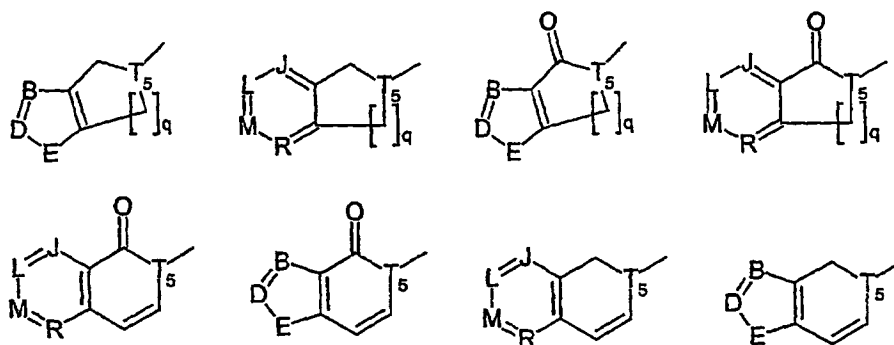
(X)_o = CR¹⁴R¹⁵ onde R¹⁴ e R¹⁵ são independentemente selecionados de C₀₋₇-alquila, C₃₋₆-cicloalquila e Ar-C₀₋₇-alquila e o é um número de zero a três;

10 (W)_n = O, S, C(O), S(O) ou S(O)₂ ou NR¹⁶ onde R¹⁶ é selecionado de C₀₋₇-alquila, C₃₋₆-cicloalquila e Ar-C₀₋₇-alquila e n é zero ou um;

(V)_m = C(O), C(S), S(O), S(O)₂, S(O)₂NH, OC(O), NHC(O), NHS(O), NHS(O)₂, OC(O)NH, C(O)NH ou CR¹⁷R¹⁸ onde R¹⁷ e R¹⁸ são independentemente selecionados de C₀₋₇-alquila, C₃₋₆-cicloalquila, Ar-C₀₋₇-alquila e m é um número de zero a três, contanto que quando m é maior que um, (V)_m contém um máximo de um grupo carbonila ou sulfonila;

20 U = um anel de 5 a 7 membros monocíclico estável ou de 8 a 11 membros bicíclico estável que ou é saturado ou insaturado e que inclui zero a quatro heteroátomos (como detalhado abaixo):





em que R¹⁹ é:

- 5 C₀₋₇-alquila, C₃₋₆-cicloalquila, Ar-C₀₋₇-alquila, O-C₀₋₇-alquila, O-C₃₋₆-cicloalquila, O-Ar-C₀₋₇-alquila, S-C₀₋₇-alquila, S-C₃₋₆-cicloalquila, S-Ar-C₀₋₇-alquila, NH-C₀₋₇-alquila, NH-C₃₋₆-cicloalquila, NH-Ar-C₀₋₇-alquila, de N(C₀₋₇-alquila)₂, N(C₃₋₆-cicloalquila)₂ ou N(Ar-C₀₋₇-alquila)₂; ou, quando parte de um grupo CHR¹⁹ ou CR¹⁹, R¹⁹ pode ser halógeno;

A é selecionado de:

CH₂, CHR¹⁹, O, S e NR²⁰;

- 10 onde R¹⁹ é como acima definido; e R²⁰ é selecionado de:

C₀₋₇-alquila, C₃₋₆-cicloalquila e Ar-C₀₋₇-alquila;

B, D e G são independentemente selecionados de:

CR¹⁹, onde R¹⁹ é como acima definido, ou N;

E é selecionado de:

- 15 CH₂, CHR¹⁹, O, S e NR²⁰, onde R¹⁹ e R²⁰ são como acima definidos;

J, L, M, R, T, T₂, T₃ e T₄ são independentemente selecionados de:

CR¹⁹ e N, onde R¹⁹ é como acima definido;

T₅ é selecionado de:

- 20 CH ou N;

q é um número de um a três, assim definindo um anel de 5-, 6- ou 7- membros.

B, D, G, J, L, M, R, T, T₂, T₃ e T₄ podem adicionalmente representar um N-óxido (N → O).

- 25 A presente invenção inclui todos os sais, hidratos, solvatos,

complexos e pró-drogas dos compostos desta invenção. O termo "composto" é intencionado incluir todos os tais sais, hidratos, solvatos, complexos e pró-drogas, a menos que do contrário o contexto requeira.

Sais farmacêutica e veterinariamente aceitáveis apropriados dos compostos das fórmulas gerais (I) e (II) incluem sais de ácidos orgânicos, especialmente ácidos carboxílicos, incluindo mas não limitado a acetato, trifluoroacetato, lactato, gliconato, citrato, tartarato, maleato, malato, pantotenato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, butirato, digliconato, ciclopentanato, glicoeptanato, glicerofosfato, oxalato, heptanoato, hexanoato, fumarato, nicotinato, palmoato, pectinato, 3-fenilpropionato, picrato, pivolato, propionato, tartarato, lactobionato, pivolato, canforato, undecanoato e succinato, ácidos sulfônicos orgânicos como metanossulfonato, etanossulfonato, 2-hidroxietano sulfonato, canforsulfonato, 2-naftalenossulfonato, benzenossulfonato, p-clorobenzenossulfonato e p-toluenossulfonato; e ácidos inorgânicos como cloridrato, bromidrato, iodidrato, sulfato, bissulfato, semi-sulfato, tiocianato, persulfato, ácidos fosfóricos e sulfônicos. Sais que não são farmacêutica ou veterinariamente aceitáveis ainda podem ser valiosos como intermediários.

Pró-drogas são quaisquer compostos covalentemente ligados que liberam a droga de origem ativa de acordo com as fórmulas gerais (I) ou (II) *in vivo*. Uma pró-droga pode, por exemplo, constituir um derivado de acetal ou semi-acetal da funcionalidade cetona exocíclica presente por exemplo na estrutura de tetraidrofuro[3,2-*b*]pirrol-3-ona, tetraidrotieno[3,2-*b*]pirrol-3-ona, hexaidropirrolo[3,2-*b*]pirrol-3-ona, hexaidrociclopenta[*b*]pirrol-6-ona, tetraidrofuro[3,2-*c*]pirazol-6-ona, tetraidrotieno[3,2-*c*]pirazol-6-ona, hexaidropirrolo[3,2-*c*]pirazol-6-ona, hexaidrociclopentapirazol-6-ona, hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-3-ona, hexaidrotieno[3,2-*b*]piridin-3-ona, octaidropirrolo[3,2-*b*]piridin-3-ona, octaidrociclopenta[*b*]piridin-7-ona, hexaidrofuro[3,2-*c*]piridazin-7-ona, hexaidrotieno[3,2-*c*]piridazin-7-ona octaidropirrolo [3,2-*c*]piridazin-7-ona ou octaidrociclopenta[*c*]piridazin-7-ona. Se um centro quiral ou outra forma de centro isomérico estiverem presentes em um composto da presente invenção, todas as formas de tal isômero ou isômeros, incluindo

enantiômeros e diastereoisômeros, são intencionadas estar abrangidas aqui. Os compostos da invenção contendo um centro quiral podem ser usados como uma mistura racêmica, uma mistura enantiomericamente enriquecida ou a mistura racêmica pode ser separada usando técnicas bem conhecidas e um enantiômero individual pode ser usado sozinho.

'Halogênio' como aqui aplicado é significado incluir F, Cl, Br, I;

'Heteroátomo' como aqui aplicado é significado incluir O, S e N;

'C₀₋₇-alquila' como aqui aplicado é significado incluir cadeias de carbono alifático de cadeia reta ou ramificada estável contendo zero (isto é simplesmente hidrogênio) a sete átomos de carbono como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, t-butila, pentila, isopentila, hexila, heptila e quaisquer isômeros simples destes. Adicionalmente, qualquer C₀₋₇-alquila pode ser opcionalmente substituída em qualquer ponto antes de um, dois ou três átomos de halógeno (como acima definido) por exemplo para dar um substituinte de trifluorometila. Além disso, C₀₋₇ alquila pode conter um ou mais heteroátomos (como acima definido) por exemplo dar éteres, tioéteres, sulfonas, sulfonamidas, aminas substituídas, amidinas, guanidinas, ácidos carboxílicos, carboxamidas. Se o heteroátomo estiver localizado em um término de cadeia então ele é apropriadamente substituído por um ou dois átomos de hidrogênio. Um heteroátomo ou halógeno apenas está presente quando C₀₋₇-alquila contém um mínimo de um átomo de carbono.

'C₃₋₆-cicloalquila' como aqui aplicado é significado incluir qualquer variação de 'C₀₋₇-alquila' que adicionalmente contém um anel carbocíclico como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila. O anel carbocíclico pode ser opcionalmente substituído por um ou mais halógenos (como acima definido) ou heteroátomos (como acima definido) por exemplo para dar um substituinte de tetraidrofurano, pirrolidina, piperidina, piperazina ou morfolina.

'Ar-C₀₋₇-alquila' como aqui aplicado é significado incluir qualquer variação de C₀₋₇-alquila que adicionalmente contém uma porção de anel aromático 'Ar'. A porção de anel aromático Ar pode ser um anel monocíclico de 5 ou 6 membros estável ou um bicíclico de 9 ou 10 membros estável que é insaturado, como anteriormente definido para U nas fórmulas gerais (I) e

(II). A porção de anel aromático Ar pode ser substituída por R¹⁹ (como acima definido para U nas fórmulas gerais (I) e (II)). Quando C = O no substituinte Ar-C₀₋₇-alquila, o substituinte simplesmente é a porção de anel aromático Ar.

5 Outras expressões contendo termos como alquila e cicloalquila são intencionadas ser interpretadas de acordo com as definições acima. Por exemplo "C₁₋₄-alquila" é o mesmo que C₀₋₇-alquila exceto que contém de um a quatro átomos de carbono.

10 Se isômeros estruturais diferentes estiverem presentes, e/ou um ou mais centros quirais estiverem presentes, todas as formas isoméricas são intencionadas estar abrangidas. Os enantiômeros são caracterizados pela configuração absoluta de seus centros quirais e descritos pelas regras de seqüênciação R e S de Cahn, Ingold e Prelog. Tais convenções são bem conhecidas na técnica (por exemplo ver 'Advanced Organic Chemistry', 3ª edição, ed. March, J., John Wiley e Sons, Nova Iorque, 1985).

15 Os compostos preferidos das fórmulas gerais (I) e (II) incluem, mas não são limitados, aqueles em que, independentemente ou em combinação:

Z é O, S, NH ou CH₂;

P¹ e P² são CH₂; e

20 Q é CH₂ ou NH.

Também, os compostos preferidos das fórmulas gerais (I) e (II) incluem, mas não são limitados, aqueles em que, independentemente ou em combinação:

25 Z é NR⁴ onde R⁴ é um Ar-C₁₋₄-alquila ou um grupo carbonila ou sulfonila substituído;

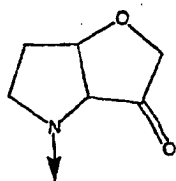
P¹ e P² são CH₂; e

Q é CH₂ ou NH.

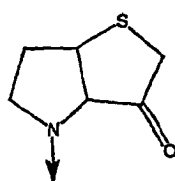
30 Desse modo, exemplos de compostos preferidos incluem aqueles contendo uma porção bicíclica selecionada de tetraidrofuro[3,2-*b*]pirrol-3-ona, tetraidrotieno[3,2-*b*]pirrol-3-ona, hexaidropirrolo[3,2-*b*]pirrol-3-ona, hexaidrociclopenta[*b*]pirrol-6-ona, tetraidrofuro[3,2-*c*]pirazol-6-ona, tetraidrotieno[3,2-*c*]pirazol-6-ona, hexaidropirrolo[3,2-*c*]pirazol-6-ona, hexaidro-ciclo-

pentapirazol-6-ona, hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-3-ona, hexaidrotieno[3,2-*b*]piridin-3-ona, octaidropirrolo[3,2-*b*]piridin-3-ona, octaidrociclopenta[*b*]piridin-7-ona, hexaidrofuro[3,2-*c*]piridazin-7-ona, hexaidrotieno[3,2-*c*]piridazin-7-ona, octaidropirrolo-[3,2-*c*]piridazin-7-ona ou octaidrociclopenta[*c*]piridazin-7-ona como mostrado abaixo.

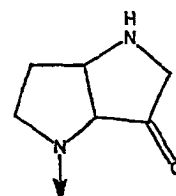
5



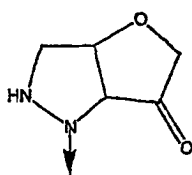
Tetraidrofuro[3,2-*b*]
pirrol-3-ona



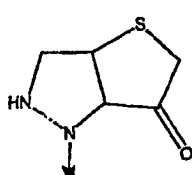
Tetraidrotieno[3,2-*b*]
pirrol-3-ona



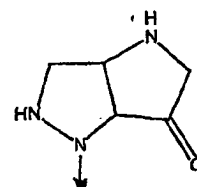
Hexaidropirrolo[3,2-*b*]
pirrol-3-ona



Tetraidrofuro[3,2-*c*]
pirazol-6-ona

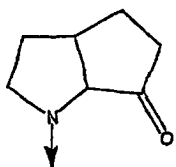


Tetraidrotieno[3,2-*c*]
pirazol-6-ona

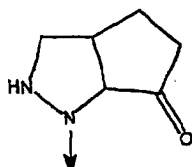


Hexaidropirrolo[3,2-*c*]
pirazol-6-ona

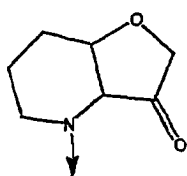
10



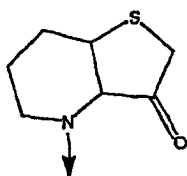
Hexaidrociclopenta[*b*]
pirrol-6-ona



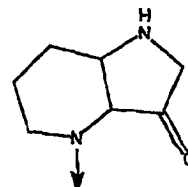
Hexaidrociclopentapirazol-6-ona



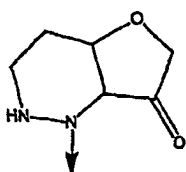
15 Hexaidrofuro[3,2-*b*]
piridin-3-ona



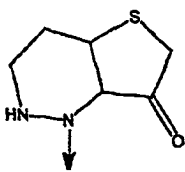
Hexaidrotieno [3,2-*b*]
piridin-3-ona



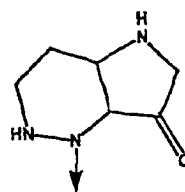
Octaidropirrolo[3,2-*b*]
piridin-3-ona



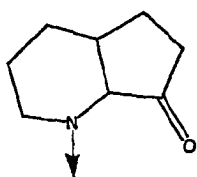
Hexaidrofuro[3,2-c]
piridazin-7-ona



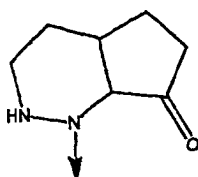
Hexaidrotieno[3,2-c]
piridazin-7-ona



Octaidropirrólo[3,2-c]
piridazin-7-ona



5 Octaidrociclopenta[b]
piridin-7-ona



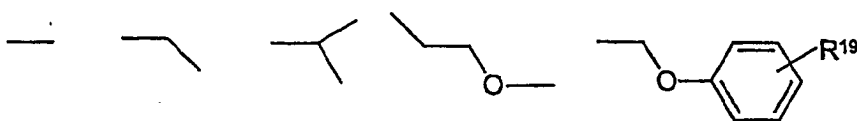
Octaidrociclopenta[c]
piridazin-7-ona

Nos compostos das fórmulas gerais (I) e (II), é preferido que R^1 compreenda C_{0-7} alquila ou $Ar-C_{0-7}$ -alquila. Por exemplo, desse modo as porções de R^1 preferidas incluem hidrogênio, ou uma cadeia de alquila reta ou ramificada, ou uma cadeia de heteroalquila reta ou ramificada, ou uma cadeia de arilalquila opcionalmente substituída, ou uma cadeia de ariletero-

10 alquila opcionalmente substituída.

É particularmente preferido que R^1 seja hidrogênio ou C_{1-4} -alquila ou $Ar-C_{1-4}$ -alquila e exemplos de tais substituintes R^1 incluem, mas não são

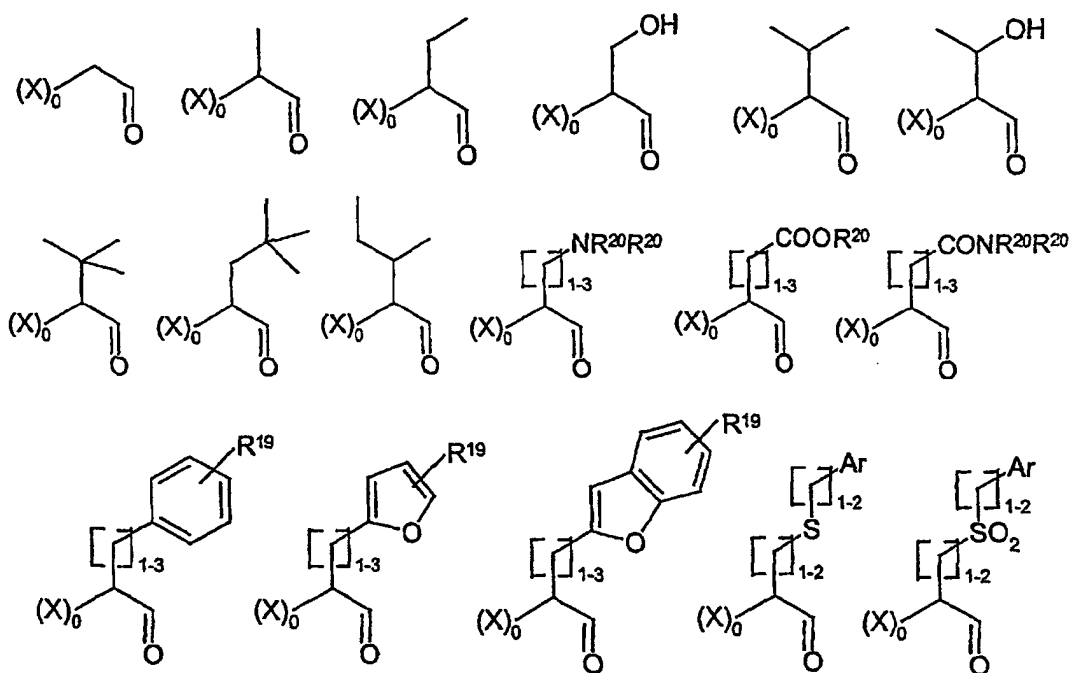
15 limitados a:



onde R^{19} é acima definido.

Nos compostos preferidos das fórmulas gerais (I) e (II), Y é $CHR^{13}CO$ onde R^{13} é selecionado de C_{0-7} -alquila ou $Ar-C_{0-7}$ -alquila, por exemplo hidrogênio, uma cadeia de alquila reta ou ramificada, uma cadeia de heteroalquila reta ou ramificada, uma cadeia de arilalquila opcionalmente substituída ou uma cadeia de arileteroalquila opcionalmente substituída. Adicionalmente, nos compostos preferidos das fórmulas gerais (I) e (II), R^{13} é selecionado de C_{3-6} -cicloalquila, por exemplo cicloexilmetila.

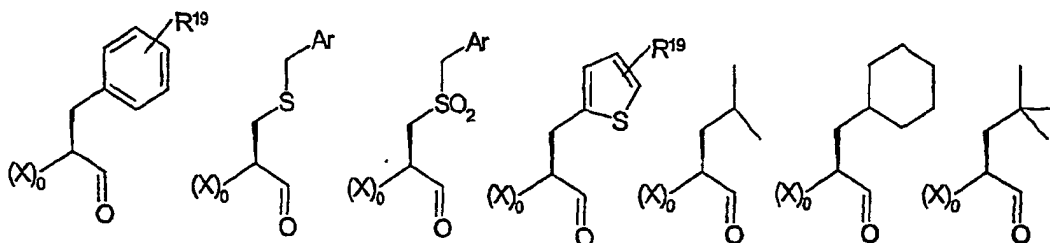
Exemplos de substituintes Y preferidos incluem os seguintes:



em que R^{19} , R^{20} e Ar são como acima definidos.

Os grupos R^{13} mais preferidos incluem C_{1-4} -alquila que pode ser substituída por OH, $NR^{20}R^{20}$, $COOR^{20}$ ou $CONR^{20}$ ou cicloalquilmetila ou Ar- C_{1-4} -alquila onde o grupo arila pode ser substituído por R^{19} ; em que cada R^{19} e R^{20} é independentemente como acima definido.

Os grupos R^{13} ainda mais preferidos compreendem $Ar-CH_2-$, onde o anel aromático é uma fenila opcionalmente substituída ou heterociclo monocíclico. Adicionalmente, os grupos R^{13} ainda mais preferidos compreendem grupos alquila ramificada simples como isobutila ou cadeias de heteroalquila retas como benzilsulfanilmetila ou benzilsulfonilmetila. Além disso, os grupos R^{13} ainda mais preferidos compreendem cicloexilmetila. Exemplos de substituintes Y ainda mais preferidos compreendem os seguintes:



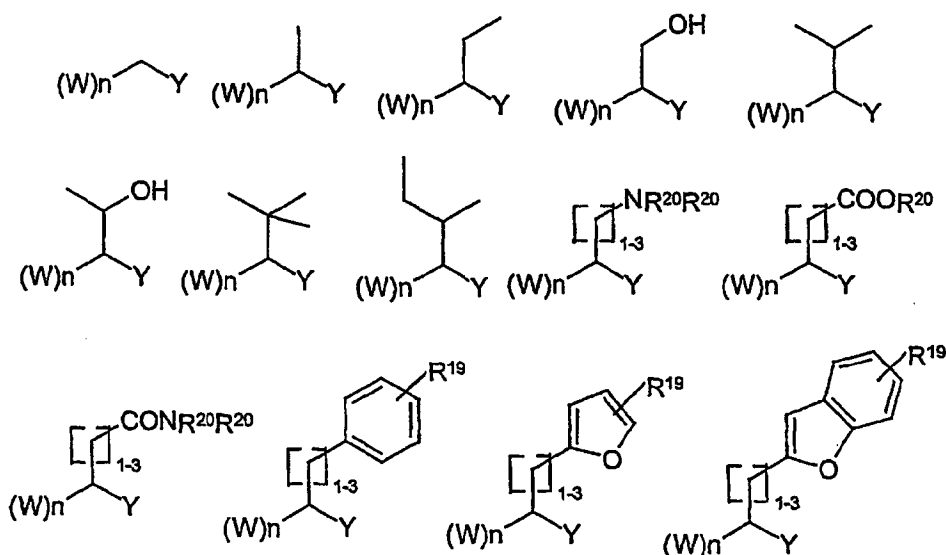
em que R^{19} e Ar são como anteriormente definidos.

É preferido que no grupo $(X)_0$, cada um de R^{14} e R^{15} seja selecionado de C_{0-7} -alquila ou Ar- C_{0-7} -alquila, por exemplo hidrogênio, uma cadeia

de alquila reta ou ramificada, uma cadeia de heteroalquila reta ou ramificada, uma cadeia de arilalquila opcionalmente substituída ou uma cadeia de arileteroalquila opcionalmente substituída.

- Os grupos $(X)_o$ mais preferidos compreendem R^{14} selecionado de hidrogênio; R^{15} é C_{1-4} -alquila que pode ser substituída por OH, $NR^{20}R^{20}$, $COOR^{20}$ ou $CONR^{20}$; ou $Ar-C_{1-4}$ -alquila onde o grupo arila pode ser substituído por R^{19} , em que cada R^{19} e R^{20} é independentemente como acima definido.

Exemplos de grupos de $(X)_o$ preferidos incluem os seguintes:



- em que R^{19} e R^{20} são como anteriormente definidos.

Os compostos ainda mais preferidos das fórmulas gerais (I) e (II), compreendem grupos $(X)_o$ que são grupos alquila simples como metileno e onde $o = 0$ ou 1 .

- No grupo $(W)_n$, W é preferivelmente O, S, SO_2 , $S(O)$, $C(O)$ ou NR^{16} , onde R^{16} é C_{0-4} -alquila; e n é 0 ou 1 .

Os compostos mais preferidos das fórmulas gerais (I) e (II), compreendem grupos de $(W)_n$ definidos como O, S, SO_2 , $C(O)$ e NH onde $n = 0$ ou 1 .

- Até mesmo os compostos ainda mais preferidos das fórmulas gerais (I) e (II), compreendem grupos de $(W)_n$ definidos como NH onde $n = 1$.

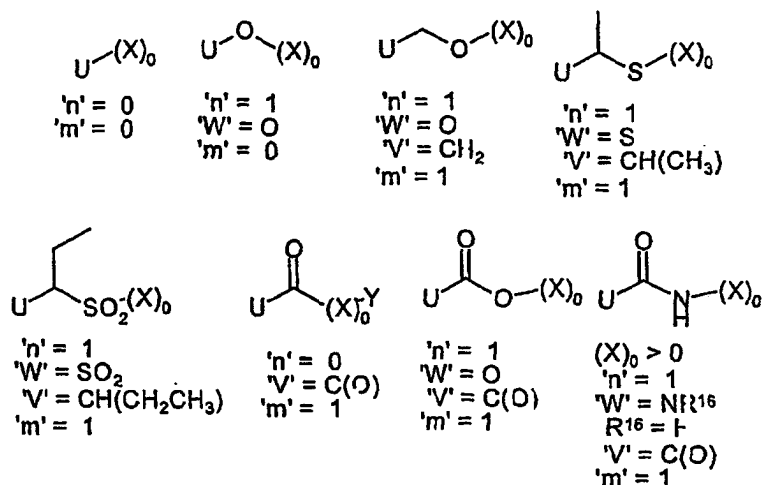
No grupo $(V)_m$:

V é preferivelmente $C(O)$, $C(O)NH$ ou CHR^{18} onde R^{18} é C_{0-4} -

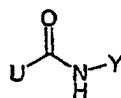
alquila; e

m é 0 ou 1.

As combinações dos substituintes V e W preferidas abrangidas pelas fórmulas gerais (I) e (II) incluem, mas não são limitadas a:

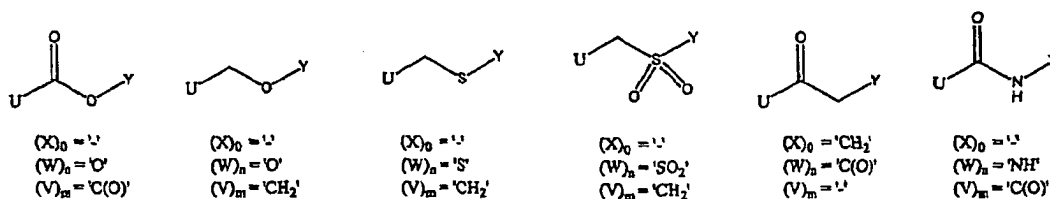


- 5 Adicionalmente, uma combinação dos substituintes V e W preferida abrangida pelas fórmulas gerais (I) e (II) incluem, mas não são limitadas a:



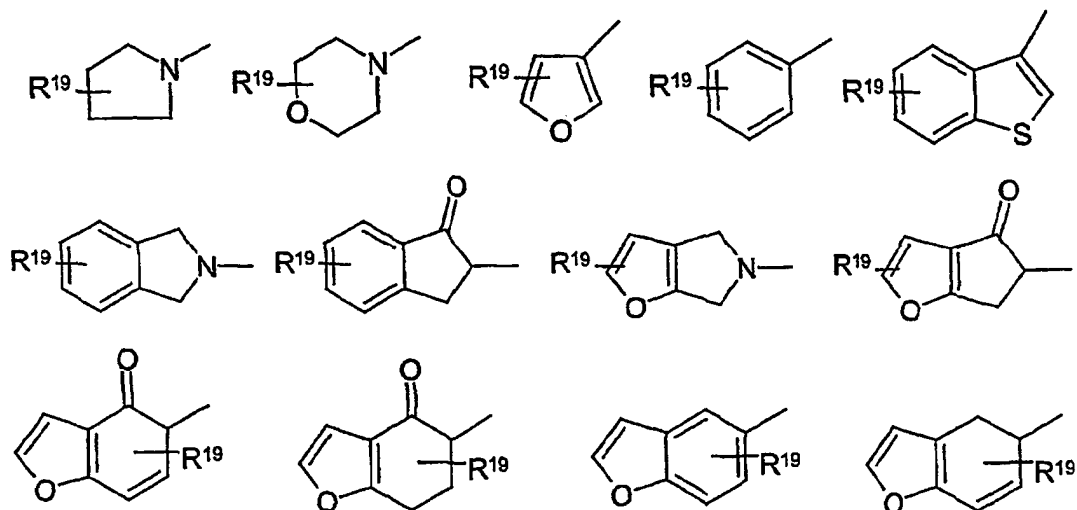
$'(X)_0' = '1'$
 $n = 1$
 $'W' = NR^{16}$, $R^{16} = 'H'$
 $'V' = C(O)$
 $m = 1$

- 10 As combinações dos substituintes V, W e X mais preferidas abrangidas pelas fórmulas gerais (I) e (II) compreendem, mas não são limitadas a:

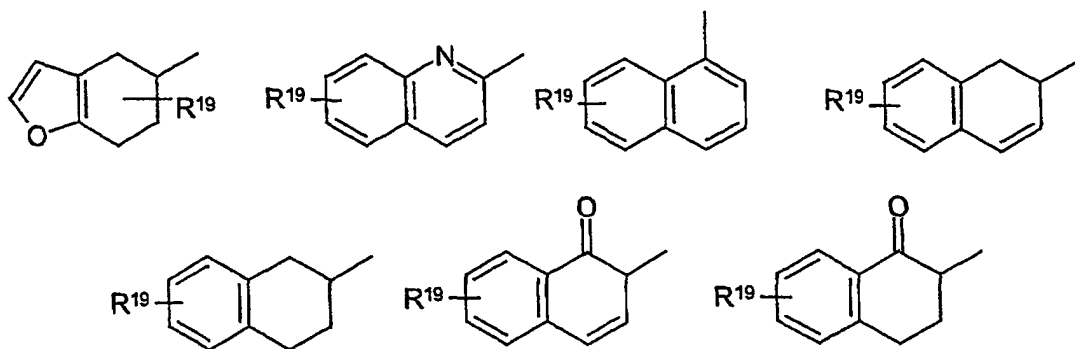


Nos compostos preferidos das fórmulas gerais (I) e (II), U compreende um heterociclo ou grupo Ar saturado ou insaturado de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído ou heterociclo ou grupo Ar saturado ou insaturado de 9 ou 10 membros opcionalmente substituído. Exemplos de tais

anéis U preferidos incluem os seguintes:

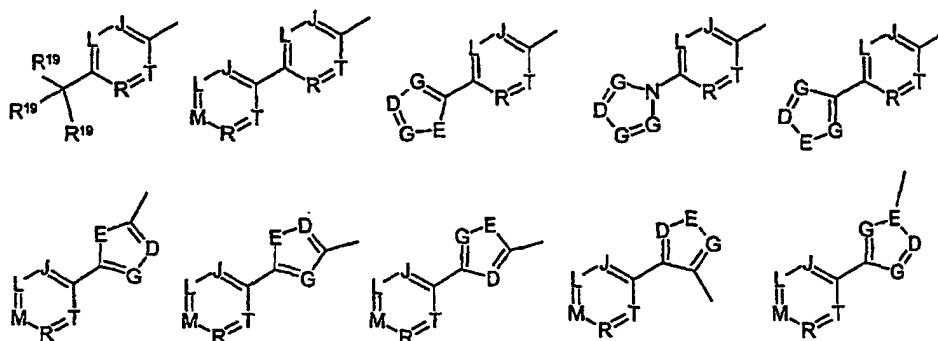


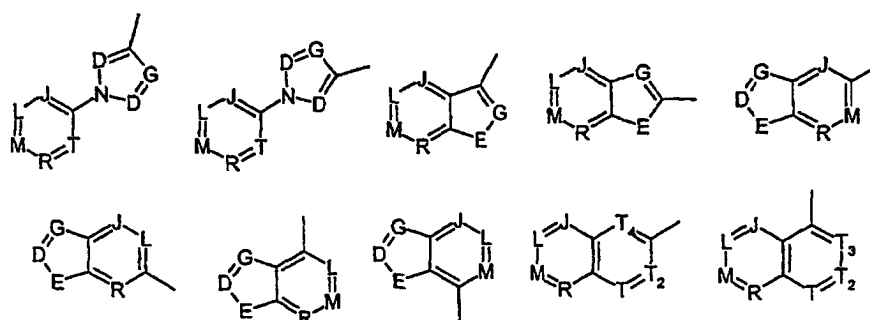
e também os seguintes:



em que R^{19} é como anteriormente definido.

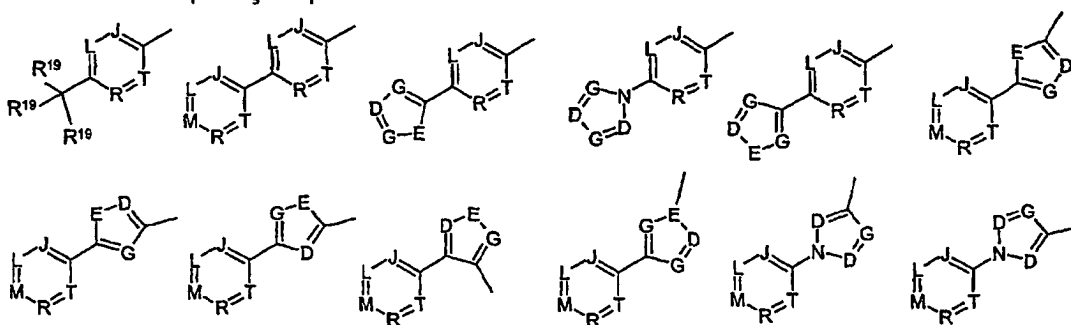
- Os compostos mais preferidos das fórmulas gerais (I) e (II),
 5 contêm um grupo U compreendendo um grupo alquila ou arila volumoso na posição para uma Ar de arila. Também, os compostos mais preferidos contêm uma meta ou para-biarila de Ar-Ar onde Ar é como anteriormente definido. Adicionalmente, os compostos mais preferidos contêm um anel aromático 6,6 ou 6,5 ou 5,6 fundido. Exemplos de grupos U mais preferidos são:





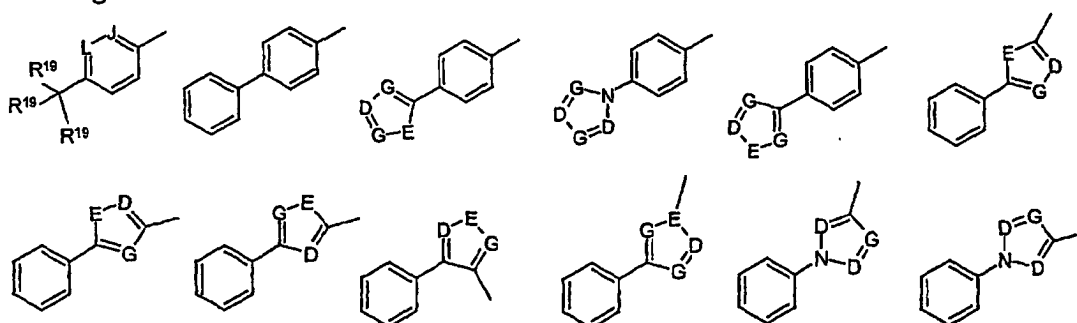
em que R¹⁹, D, E, G, J, L, M, R, T, T₂, T₃ e T₄ são como anteriormente definidos.

- Os compostos ainda mais preferidos das fórmulas gerais (I) e (II), particularmente para inibição de cruzipaína, contêm um grupo U compreendendo um anel Ar de 6 membros contendo um grupo alquila ou arila volumoso na posição para onde Ar é como anteriormente definido



em que R¹⁹, D, E, G, J, L, M, R e T são como anteriormente definidos.

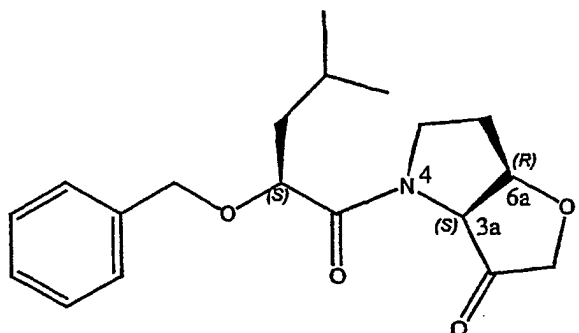
- Os compostos até mesmo ainda mais preferidos das fórmulas gerais (I) e (II), contêm um grupo U compreendendo mas não são limitados aos seguintes:



em que R¹⁹, D, E, G, J e L são como anteriormente definidos.

As abreviações e símbolos comumente usados no peptídeo e técnicas químicas são aqui usados para descrever os compostos da presente invenção, seguindo as diretrizes gerais apresentadas pela IUPAC-IUB

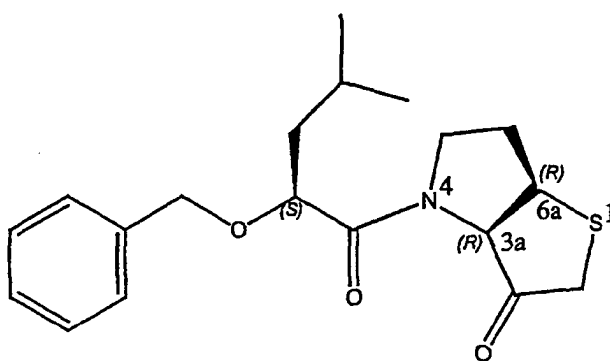
Junta de Comissão sobre Nomenclatura Bioquímica como descrito em *Eur. J. Biochem.*, 158, 9-, 1984. Os compostos das fórmulas (I) e (II) e os intermediários e materiais de partida usados na sua preparação são nomeados de acordo com as regras de nomenclatura da IUPAC em que os grupos característicos têm prioridade decrescente para citação como o grupo de princípio. Um composto exemplar da fórmula (I), composto (1) em que R¹ é H, P₁ é metileno, Q é metileno, Z é oxigênio, Y é 4-metilpentila, (X)_o é zero, (W)_n é oxigênio, (V)_m é metileno e U é fenila é desse modo nomeado:



(1)

(3aS,6aR) 4-(2S-Benzilóxi-4-metilpentanoil)tetraidrofuro[3,2-b]pirrol-3-ona

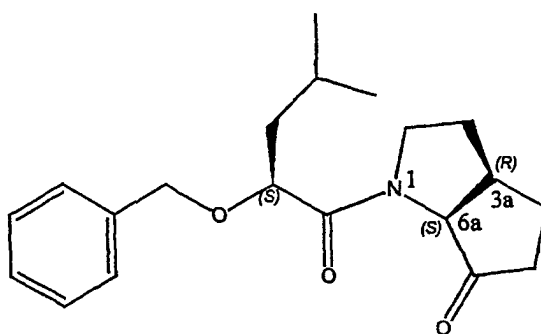
Um segundo composto exemplar da fórmula (I), composto (2) em que R¹ é H, P₁ é metileno, Q é metileno, Z é enxofre, Y é 4-metilpentila, (X)_o é zero, (W)_n é oxigênio, (V)_m é metileno e U é fenila é desse modo nomeado:



(2)

(3aR,6aR) 4-(2S-Benzilóxi-4-metilpentanoil)tetraidrotieno[3,2-b]pirrol-3-ona

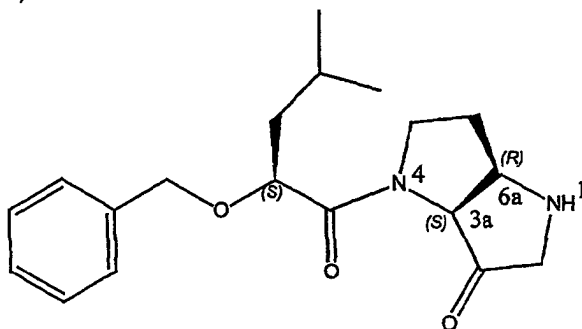
Um terceiro composto exemplar da fórmula (I), composto (3) em que R¹ é H, P₁ é metileno, Q é metileno, Z é metileno, Y é 4-metilpentila, (X)_o é zero, (W)_n é oxigênio, (V)_m é metileno e U é fenila é desse modo nomeado:



(3)

(3a*R*,6a*S*) 1-(2*S*-Benzilóxi-4-etilpentanoil)hexaidrociclopenta[*b*]pirrol-6-ona

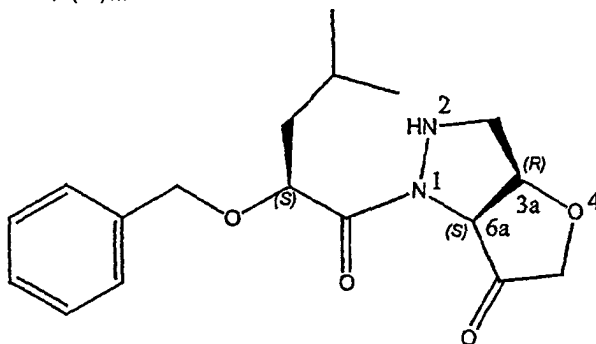
Um quarto composto exemplar da fórmula (I), composto (4) em que R^1 é H, P_1 é metileno, Q é metileno, Z é NH, Y é 4-metilpentila, $(X)_o$ é zero, $(W)_n$ é oxigênio, $(V)_m$ é metileno e U é fenila é desse modo nomeado:



(4)

5 (3a*S*,6a*R*) 1-(2*S*-Benzilóxi-4-metilpentanoil)hexaidropirrolo[3,2-*b*]pirrol-3-ona

Um quinto composto exemplar da fórmula (I), composto (5) em que R^1 é H, P_1 é metileno, Q é NH, Z é oxigênio, Y é 4-metilpentila, $(X)_o$ é zero, $(W)_n$ é oxigênio, $(V)_m$ é metileno e U é fenila é desse modo nomeado:

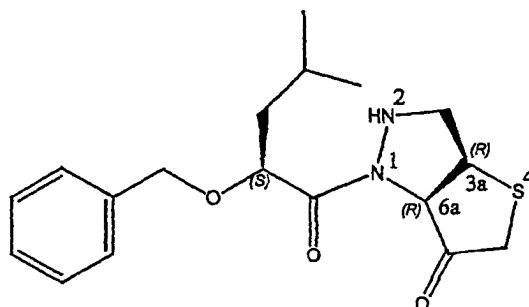


(5)

(3a*R*,6a*S*) 4-(2*S*-Benzilóxi-4-metilpentanoil)tetraidrofuro[3,2-*c*]pirazol-6-ona

10 Um sexto composto exemplar da fórmula (I), composto (6) em que R^1 é H, P_1 é metileno, Q é NH, Z é enxofre, Y é 4-metilpentila, $(X)_o$ é

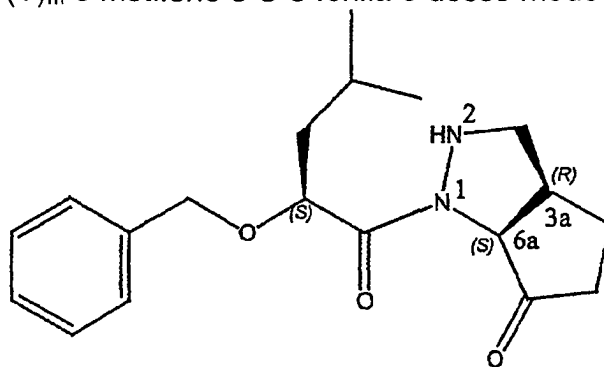
zero, (W)_n é oxigênio, (V)_m é metileno e U é fenila é desse modo nomeado:



(6)

(3a*R*,6a*R*) 4-(2*S*-Benzilóxi-4-metilpentanoil)tetraidrotieno[3,2-*c*]pirazol-6-ona

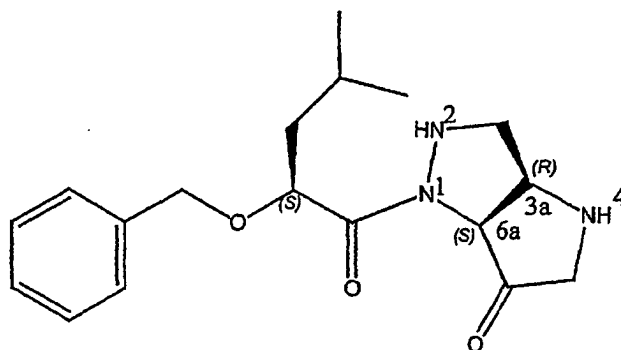
Um sétimo composto exemplar da fórmula (I), composto (7) em
 R¹ é H, P₁ é metileno, Q é NH, Z é metileno, Y é 4-metilpentila, (X)_o é zero,
 5 (W)_n é oxigênio, (V)_m é metileno e U é fenila é desse modo nomeado:



(7)

(3a*R*,6a*S*) 1-(2*S*-Benzilóxi-4-metilpentanoil)hexaidrociclopentapirazol-6-ona

Um oitavo composto exemplar da fórmula (I), composto (8) em
 R¹ é H, P₁ é metileno, Q é NH, Z é NH, Y é 4-metilpentila, (X)_o é zero, (W)_n é
 oxigênio, (V)_m é metileno e U é fenila é desse modo nomeado:

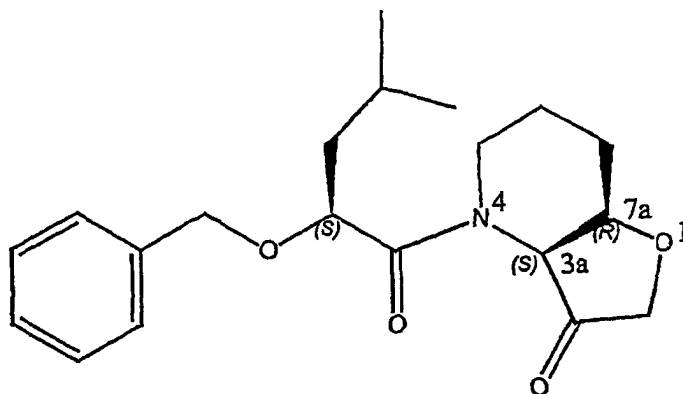


(8)

10 (3a*R*,6a*S*) 1-(2*S*-Benzilóxi-4-metilpentanoil)hexaidropirrol[3,2-*c*]pirazol-6-ona

Um composto exemplar da fórmula (II), composto (9) em que R¹

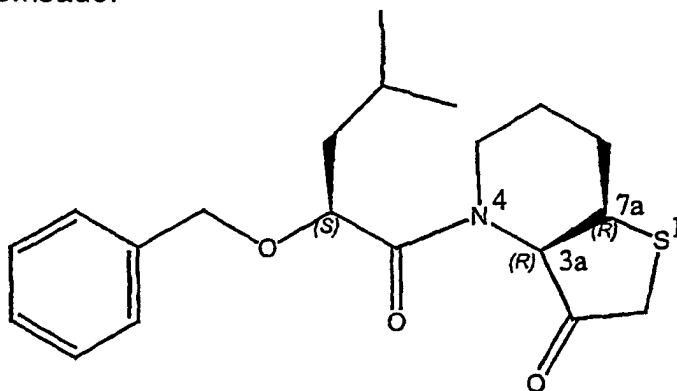
é H, P_1 é metileno, P_2 é metileno, Q é metileno, Z é oxigênio, Y é 4-metilpentila, $(X)_o$ é zero, $(W)_n$ é oxigênio, $(V)_m$ é metileno e U é fenila é desse modo nomeado:



(9)

(3a*S*,7a*R*) 4-(2*S*-Benzilóxi-4-metilpentanoil)hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-3-ona

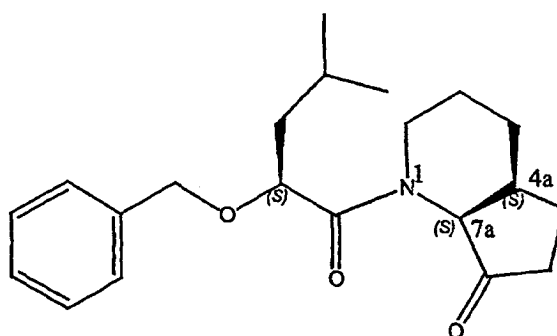
- 5 Um segundo composto exemplar da fórmula (II), composto (10) em que R^1 é H, P_1 é metileno, P_2 é metileno, Q é metileno, Z é enxofre, Y é 4-metilpentila, $(X)_o$ é zero, $(W)_n$ é oxigênio, $(V)_m$ é metileno e U é fenila é desse modo nomeado:



(10)

(3a*R*,7a*R*) 4-(2*S*-Benzilóxi-4-metilpentanoil)hexaidrotieno[3,2-*b*]piridin-3-ona

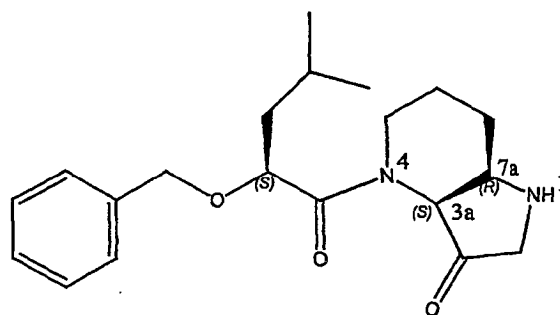
- 10 Um terceiro composto exemplar da fórmula (II), composto (II) em que R^1 é H, P_1 é metileno, P_2 é metileno, Q é metileno, Z é metileno, Y é 4-metilpentila, $(X)_o$ é zero, $(W)_n$ é oxigênio, $(V)_n$ é metileno e U é fenila é desse modo nomeado:



(11)

(4a*S*,7a*S*) 1-(2*S*-Benzilóxi-4-metilpentanoil)octaidrociclopenta[*b*]piridin-7-ona

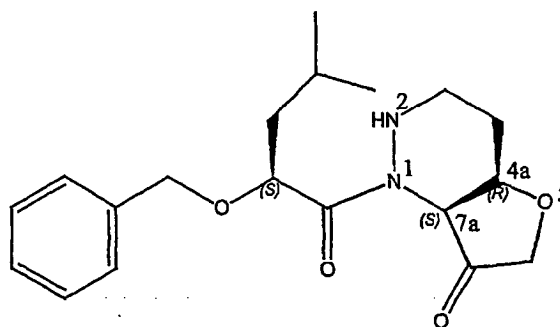
Um quarto composto exemplar da fórmula (II), composto (12) em que o R^1 é H, P_1 é metileno, P_2 é metileno, Q é metileno, Z é NH, Y é 4-metilpentila, $(X)_o$ é zero, $(W)_n$ é oxigênio, $(V)_m$ é metileno e U é fenila é desse modo nomeado:



(12)

(3a*S*,7a*R*) 4-(2*S*-Benzilóxi-4-metilpentanoil)octaidropirrólo[3,2-*b*]piridin-3-ona

Um quinto composto exemplar da fórmula (II), composto (13) em que R^1 é H, P_1 é metileno, P_2 é metileno, Q é NH, Z é oxigênio, Y é 4-metilpentila, $(X)_o$ é zero, $(W)_n$ é oxigênio, $(V)_m$ é metileno e U é fenila é desse modo nomeado:

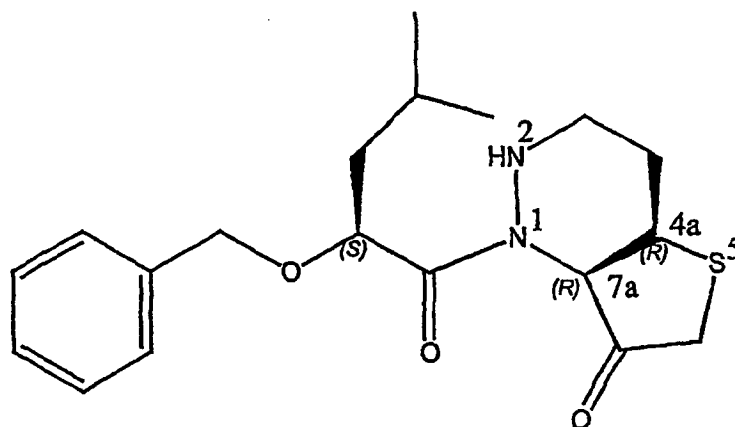


(13)

(4a*R*,7a*S*) 4-(2*S*-Benzilóxi-4-metilpentanoil)hexaidrofuro[3,2-*c*]piridazin-7-ona

Um sexto composto exemplar da fórmula (II), composto (14) em

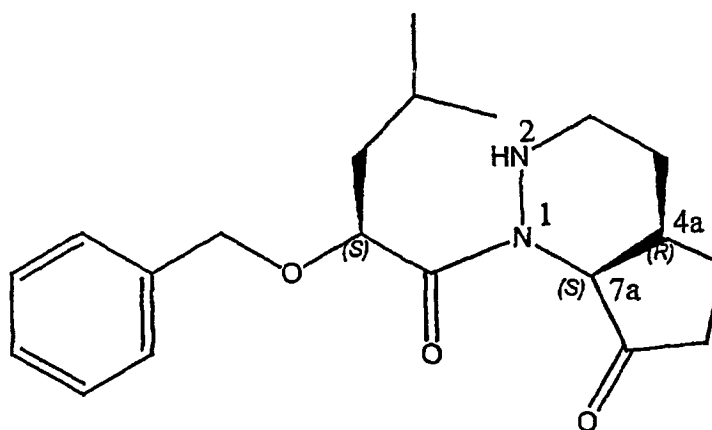
que R^1 é H, P_1 é metileno, P_2 é metileno, Q é NH, Z é enxofre, Y é 4-metilpentila, $(X)_o$ é zero, $(W)_n$ é oxigênio, $(V)_m$ é metileno e U é fenila é desse modo nomeado:



(14)

(4a*R*,7a*R*) 4-(2*S*-Benzilóxi-4-metilpentanoil)hexaidrofuro[3,2-*c*]piridazin-7-ona

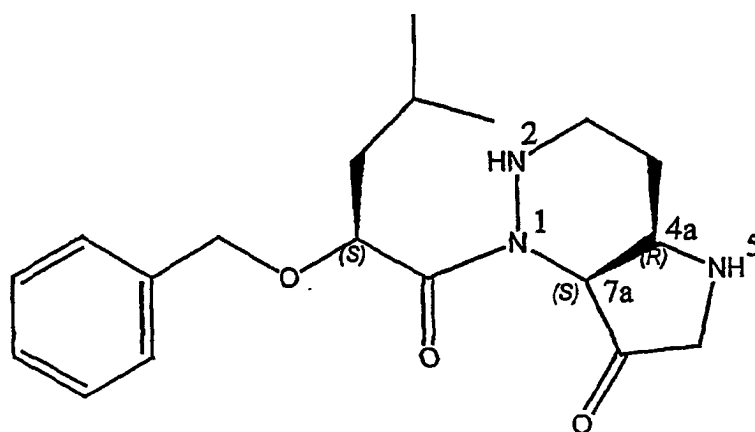
- 5 Um sétimo composto exemplar da fórmula (II), composto (15) em que R^1 é H, P_1 é metileno, P_2 é metileno, Q é NH, Z é metileno, Y é 4-metilpentila, $(X)_o$ é zero, $(W)_n$ é oxigênio, $(V)_m$ é metileno e U é fenila é desse modo nomeado:



(15)

(4a*R*,7a*S*) 4-(2*S*-Benzilóxi-4-metilpentanoil)octaidrociclopenta-[*c*]piridazin-7-ona

- 10 Um oitavo composto exemplar da fórmula (II), composto (16) em que R^1 é H, P_1 é metileno, P_2 é metileno, Q é NH, Z é NH, Y é 4-metilpentila, $(X)_o$ é zero, $(W)_n$ é oxigênio, $(V)_m$ é metileno e U é fenila é desse modo nomeado:



(16)

(4a*R*,7a*S*) 4-(2*S*-Benzilóxi-4-metilpentanoil)octaidropirroló[3,2-*c*]piridazin-7-ona

Os compostos da invenção incluem, mas não são limitados aos exemplos a seguir que são o isômero (3a*S*, 6a*R*) da fórmula geral (I), onde Z = 'O' e R¹ = 'H', e também incluem os análogos equivalentes incluídos na

5 definição geral de Z e R¹

N-[1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-benzamida

4-*terc*-butil-*N*-[1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]benzamida

10 *N*-[1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-trifluorometoxibenzamida

4-dimetilamino-*N*-[1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]benzamida

15 *N*-[1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro-[3,2-*b*]pirrol-4-il)-etil]-4-isopropilbenzamida

4-difluorometóxi-*N*-[1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro-[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]benzamida

N-[1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-trifluorometilbenzamida

20 4-bromo-*N*-[1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]benzamida

3-bromo-*N*-[1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]benzamida

- N*-[1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-vinilbenzamida
- [1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido naftaleno-2-carboxílico
- 5 [1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido naftaleno-1-carboxílico
- [1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido quinolina-6-carboxílico
- [1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexa-hidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida
- 10 de ácido benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico
- [1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexa-hidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido benzo[*b*]tiofeno-3-carboxílico
- [1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido benzotiazol-5-carboxílico
- 15 [1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido bifenil-4-carboxílico
- N*-[1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-fenoxibenzamida
- N*-[1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-3-fenoxibenzamida
- 20 *N*-[1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-imidazol-1-ilbenzamida
- N*-[1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-tiofen-2-ilbenzamida
- 25 *N*-[1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-oxazol-5-ilbenzamida
- N*-[1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-[1,2,3]tiadiazol-5-ilbenzamida
- N*-[1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-pirazol-1-ilbenzamida
- 30 *N*-[1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-5-tiofen-2-ilnicotinamida

- N*-[1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-6-fenilnicotinamida
- [1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexa-hidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido 2-feniltiazol-4-carboxílico
- 5 [1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexa-hidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido 2-piridin-3-iltiazol-4-carboxílico
- [1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexa-hidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido 5-feniltiofeno-2-carboxílico
- 10 [1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido 5-piridin-3-iltiofeno-2-carboxílico
- [1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido 2-metil-5-fenilfuran-3-carboxílico
- [1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexa-hidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido 4-feniltiofeno-2-carboxílico
- 15 [1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido 4-piridin-3-iltiofeno-2-carboxílico
- [1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido 2-tiofen-2-iltiazol-4-carboxílico
- [1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido 2-metil-5-(pirrolidina-1-sulfonil)furan-3-carboxílico
- 20 [1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido 3-fenilpirrol-1-carboxílico
- N*-[3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]benzamida
- 4-*terc*-butil-*N*-[3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]benzamida
- 25 butil]benzamida
- N*-[3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]-4-trifluorometoxibenzamida
- 4-dimetilamino-*N*-[3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]benzamida
- 30 4-isopropil-*N*-[3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]benzamida
- 4-difluorometóxi-*N*-[3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-

- butil]benzamida
- N*-[3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]-4-trifluorometilbenzamida
- 4-bromo-*N*-[3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)butil]benzamida
- 5 3-bromo-*N*-[3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]benzamida
- N*-[3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)butil]-4-vinilbenzamida
- 10 [3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]amida de ácido naftaleno-2-carboxílico
- [3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]amida de ácido naftaleno-1-carboxílico
- [3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]amida de ácido
- 15 quinolina-6-carboxílico
- [3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]amida de ácido benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico
- [3-metil-1-(3-oxohexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]amida de ácido benzo[*b*]tiofeno-3-carboxílico
- 20 [3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]amida de ácido benzotiazol-5-carboxílico
- [3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]amida de ácido bifenil-4-carboxílico
- N*-[3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]-4-fenóxi-
- 25 benzamida
- N*-[3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]-3-fenóxi-benzamida
- 4-imidazol-1-il-*N*-[3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]benzamida
- 30 *N*-[3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]-4-tiofen-2-ilbenzamida
- N*-[3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]-4-oxazol-5-

- ilbenzamida
N-[3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]-4-[1,2,3]tiadiazol-4-ilbenzamida
N-[3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]-4-pirazol-1-ilbenzamida
5 ilbenzamida
N-[3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]-5-tiofen-2-ilnicotinamida
N-[3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]-6-fenilnicotinamida
10 [3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]amida de ácido 2-feniltiazol-4-carboxílico
[3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]amida de ácido 2-piridin-3-iltiazol-4-carboxílico
[3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]amida de ácido 5-feniltiofeno-2-carboxílico
15 [3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]amida de ácido 5-piridin-3-iltiofeno-2-carboxílico
[3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]amida de ácido 2-metil-5-fenilfuran-3-carboxílico
20 [3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]amida de ácido 4-feniltiofeno-2-carboxílico
[3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]amida de ácido 4-piridin-3-iltiofeno-2-carboxílico
[3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]amida de ácido 2-tiofen-2-iltiazol-4-carboxílico
25 [3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]amida de ácido 2-metil-5-(pirrolidina-1-sulfonyl)furan-3-carboxílico
[3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]amida de ácido 3-fenilpirrol-1-carboxílico
30 *N*-[1-(3-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]benzamida
4-*terc*-butil-*N*-[1-(3-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-

- il)etil]benzamida
- N*-[1-(3-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-trifluorometoxibenzamida
- 4-dimetilamino-*N*-[1-(3-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro-[3,2-
- 5 *b*]pirrol-4-il)etil]benzamida
- N*-[1-(3-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-isopropilbenzamida
- 4-difluorometóxi-*N*-[1-(3-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro-[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]benzamida
- 10 *N*-[1-(3-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-trifluorometilbenzamida
- 4-bromo-*N*-[1-(3-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]benzamida
- 3-bromo-*N*-[1-(3-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-
- 15 il)etil]benzamida
- N*-[1-(3-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-vinilbenzamida
- [1-(3-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido naftaleno-2-carboxílico
- 20 [1-(3-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido naftaleno-1-carboxílico
- [1-(3-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido quinolina-6-carboxílico
- [1-(3-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexa-hidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida
- 25 de ácido benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico
- [1-(3-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexa-hidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido benzo[*b*]tiofeno-3-carboxílico
- [1-(3-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido benzotiazol-5-carboxílico
- 30 [1-(3-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido bifenil-4-carboxílico
- N*-[1-(3-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-

- fenoxibenzamida
N-[1-(3-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-3-
 fenoxibenzamida
N-[1-(3-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-
 5 imidazol-1-ilbenzamida
N-[1-(3-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-
 tiofen-2-ilbenzamida
N-[1-(3-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-
 oxazol-5-ilbenzamida
 10 *N*-[1-(3-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-
 [1,2,3]tiadiazol-5-ilbenzamida
N-[1-(3-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-
 pirazol-1-ilbenzamida
N-[1-(3-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-5-
 15 tiofen-2-ilnicotinamida
N-[1-(3-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-6-
 fenilnicotinamida
 [1-(3-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexa-hidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida
 de ácido 2-feniltiazol-4-carboxílico
 20 [1-(3-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexa-hidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida
 de ácido 2-piridin-3-iltiazol-4-carboxílico
 [1-(3-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexa-hidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida
 de ácido 5-feniltiofeno-2-carboxílico
 [1-(3-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de
 25 ácido 5-piridin-3-iltiofeno-2-carboxílico
 [1-(3-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de
 ácido 2-metil-5-fenilfuran-3-carboxílico
 [1-(3-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexa-hidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida
 de ácido 4-feniltiofeno-2-carboxílico
 30 [1-(3-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de
 ácido 4-piridin-3-iltiofeno-2-carboxílico
 [1-(3-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de

- ácido 2-tiofen-2-iltiazol-4-carboxílico
- [1-(3-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de
ácido 2-metil-5-(pirrolidina-1-sulfonil)furan-3-carboxílico
- [1-(3-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de
- 5 ácido 3-fenilpirrol-1-carboxílico
- N*-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-4-
ilmetiletil]benzamida
- 4-*terc*-butil-*N*-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-4-
ilmetiletil]benzamida
- 10 *N*-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-4-ilmetiletil]-4-
trifluorometoxibenzamida
- 4-dimetilamino-*N*-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-4-
ilmetiletil]benzamida
- N*-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-4-ilmetiletil]-4-
- 15 isopropilbenzamida
- 4-difluorometóxi-*N*-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-4-
ilmetiletil]benzamida
- N*-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-4-ilmetiletil]-4-
trifluorometilbenzamida
- 20 4-bromo-*N*-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-4-
ilmetiletil]benzamida
- 3-bromo-*N*-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-4-
ilmetiletil]benzamida
- N*-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-4-ilmetiletil]-4-
- 25 vinilbenzamida
- [2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-4-ilmetiletil]-amida de
ácido naftaleno-2-carboxílico
- [2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-4-ilmetiletil]amida de
ácido naftaleno-1-carboxílico
- 30 [2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-4-ilmetiletil]amida de
ácido quinolina-6-carboxílico
- [2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-4-ilmetiletil]amida de

- ácido benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico
 [2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-4-ilmetiletil]amida de
- ácido benzo[*b*]tiofeno-3-carboxílico
 [2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-4-ilmetiletil]amida de
- 5 ácido benzotiazol-5-carboxílico
 [2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-4-ilmetiletil]amida de
- ácido bifenil-4-carboxílico
N-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-4-ilmetiletil]-4-fenoxibenzamida
- 10 *N*-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-4-ilmetiletil]-3-fenoxibenzamida
N-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-4-ilmetiletil]-4-imidazol-1-ilbenzamida
N-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-4-ilmetiletil]-4-tiofen-
- 15 2-ilbenzamida
N-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-4-ilmetiletil]-4-oxazol-5-ilbenzamida
N-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-4-ilmetiletil]-4-[1,2,3]tiadiazol-5-ilbenzamida
- 20 *N*-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-4-ilmetiletil]-4-pirazol-1-ilbenzamida
N-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-4-ilmetiletil]-5-tiofen-2-ilnicotinamida
N-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-4-ilmetiletil]-6-
- 25 fenilnicotinamida
 [2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-4-ilmetiletil]amida de
- ácido 2-feniltiazol-4-carboxílico
 [2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-4-ilmetiletil]amida de
- ácido 2-piridin-3-iltiazol-4-carboxílico
 [2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-4-ilmetiletil]amida de
- 30 ácido 5-feniltiofeno-2-carboxílico
 [2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-4-ilmetiletil]amida de

- ácido 5-piridin-3-iltiofeno-2-carboxílico
 [2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-4-ilmetiletil]amida de
 ácido 2-metil-5-fenilfuran-3-carboxílico
 [2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-4-ilmetiletil]amida de
 5 ácido 4-feniltiofeno-2-carboxílico
 [2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-4-ilmetiletil]amida de
 ácido 4-piridin-3-iltiofeno-2-carboxílico
 [2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-4-ilmetiletil]amida de
 ácido 2-tiofen-2-iltiazol-4-carboxílico
 10 [2-oxo-2-(3-oxo-hexa-hidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-4-ilmetiletil]amida de
 ácido 2-metil-5-(pirrolidina-1-sulfonil)furan-3-carboxílico
 [2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-4-ilmetiletil]amida de
 ácido 3-fenilpirrol-1-carboxílico
N-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-3-
 15 ilmetiletil]benzamida
 4-*terc*-butil-*N*-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-3-
 ilmetiletil]benzamida
N-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-3-ilmetiletil]-4-
 trifluorometoxibenzamida
 20 4-dimetilamino-*N*-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-3-
 ilmetiletil]benzamida
N-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-3-ilmetiletil]-4-
 isopropilbenzamida
 4-difluorometóxi-*N*-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin 3-
 25 ilmetiletil]benzamida
N-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-3-ilmetiletil]-4-
 trifluorometilbenzamida
 4-bromo-*N*-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-3-
 ilmetiletil]benzamida
 30 3-bromo-*N*-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-3-
 ilmetiletil]benzamida
N-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-3-ilmetiletil]-4-

- vinilbenzamida
- [2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-3-ilmetiletil]amida de
ácido naftaleno-2-carboxílico
- [2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-3-ilmetiletil]amida de
5 ácido naftaleno-1-carboxílico
- [2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-3-ilmetiletil]amida de
ácido quinolina-6-carboxílico
- [2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-3-ilmetiletil]amida de
ácido benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico
- 10 [2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-3-ilmetiletil]amida de
ácido benzo[*b*]tiofeno-3-carboxílico
- [2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-3-ilmetiletil]amida de
ácido benzotiazol-5-carboxílico
- [2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-3-ilmetiletil]amida de
15 ácido bifenil-4-carboxílico
- N*-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-3-ilmetiletil]-4-
fenoxibenzamida
- N*-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-3-ilmetiletil]-3-
fenoxibenzamida
- 20 *N*-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-3-ilmetiletil]-4-
imidazol-1-ilbenzamida
- N*-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-3-ilmetiletil]-4-tiofen-
2-ilbenzamida
- N*-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-3-ilmetiletil]-4-
25 oxazol-5-ilbenzamida
- N*-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-3-ilmetiletil]-4-
[1,2,3]tiadiazol-5-ilbenzamida
- N*-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-3-ilmetiletil]-4-
pirazol-1-ilbenzamida
- 30 *N*-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-3-ilmetiletil]-5 tiofen-
2-ilnicotinamida
- N*-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-3-ilmetiletil]-6 fe-

- nilnicotinamida
- [2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-3-ilmetiletil]amida de
ácido 2-feniltiazol-4-carboxílico
- [2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-3-ilmetiletil]amida de
5 ácido 2-piridin-3-iltiazol-4-carboxílico
- [2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-3-ilmetiletil]amida de
ácido 5-feniltiofeno-2-carboxílico
- [2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-3-ilmetiletil]amida de
ácido 5-piridin-3-iltiofeno-2-carboxílico
- 10 [2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-3-ilmetiletil]amida de
ácido 2-metil-5-fenilfuran-3-carboxílico
- [2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-3-ilmetiletil]amida de
ácido 4-feniltiofeno-2-carboxílico
- [2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-3-ilmetiletil]amida de
15 ácido 4-piridin-3-iltiofeno-2-carboxílico
- [2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-3-ilmetiletil]amida de
ácido 2-tiofen-2-iltiazol-4-carboxílico
- [2-oxo-2-(3-oxo-hexa-hidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-3-ilmetiletil]amida de
ácido 2-metil-5-(pirrolidina-1-sulfonil)furan-3-carboxílico
- 20 [2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-piridin-3-ilmetiletil]amida de
ácido 3-fenilpirrol-1-carboxílico
- N*-[1-(4-bromobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]benzamida
- 4-*terc*-butil-*N*-[1-(4-bromobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]benzamida
- 25 *N*-[1-(4-bromobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-trifluorometoxibenzamida
- 4-dimetilamino-*N*-[1-(4-bromobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]benzamida
- 30 *N*-[1-(4-bromobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-isopropilbenzamida
- 4-difluorometóxi-*N*-[1-(4-bromobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-

- b*]pirrol-4-il)etil]benzamida
N-[1-(4-bromobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-trifluorometilbenzamida
 4-bromo-*N*-[1-(4-bromobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]benzamida
 5 *N*-[1-(4-bromobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]benzamida
 3-bromo-*N*-[1-(4-bromobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]benzamida
N-[1-(4-bromobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-vinilbenzamida
 10 [1-(4-bromobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido naftaleno-2-carboxílico
 [1-(4-bromobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido naftaleno-1-carboxílico
 [1-(4-bromobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de
 15 ácido quinolina-6-carboxílico
 [1-(4-bromobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexa-hidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico
 [1-(4-bromobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexa-hidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido benzo[*b*]tiofeno-3-carboxílico
 20 [1-(4-bromobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido benzotiazol-5-carboxílico
 [1-(4-bromobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido bifenil-4-carboxílico
N-[1-(4-bromobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-fenoxibenzamida
 25 *N*-[1-(4-bromobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-3-fenoxibenzamida
N-[1-(4-bromobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-imidazol-1-ilbenzamida
 30 *N*-[1-(4-bromobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-tiofen-2-ilbenzamida
N-[1-(4-bromobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-

- oxazol-5-ilbenzamida
N-[1-(4-bromobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-[1,2,3]tiadiazol-5-ilbenzamida
N-[1-(4-bromobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-
5 pirazol-1-ilbenzamida
N-[1-(4-bromobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-5 tio-
fen-2-ilnicotinamida
N-[1-(4-bromobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-6-
fenilnicotinamida
10 [1-(4-bromobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexa-hidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida
de ácido 2-feniltiazol-4-carboxílico
[1-(4-bromobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexa-hidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida
de ácido 2-piridin-3-iltiazol-4-carboxílico
[1-(4-bromobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexa-hidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida
15 de ácido 5-feniltiofeno-2-carboxílico
[1-(4-bromobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de
ácido 5-piridin-3-iltiofeno-2-carboxílico
[1-(4-bromobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de
ácido 2-metil-5-fenilfuran-3-carboxílico
20 [1-(4-bromobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexa-hidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida
de ácido 4-feniltiofeno-2-carboxílico
[1-(4-bromobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de
ácido 4-piridin-3-iltiofeno-2-carboxílico
[1-(4-bromobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de
25 ácido 2-tiofen-2-iltiazol-4-carboxílico
[1-(4-bromobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de
ácido 2-metil-5-(pirrolidina-1-sulfonil)furan-3-carboxílico
[1-(4-bromobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de
ácido 3-fenilpirrol-1-carboxílico
30 *N*-[1-(4-fluorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-
il)etil]benzamida
4-*terc*-butil-*N*-[1-(4-fluorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-

- il)etil]benzamida
 N-[1-(4-fluorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-trifluorometoxibenzamida
 4-dimetilamino-*N*-[1-(4-fluorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]benzamida
 5 *N*-[1-(4-fluorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-isopropilbenzamida
 4-difluorometóxi-*N*-[1-(4-fluorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]benzamida
 10 *N*-[1-(4-fluorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-trifluorometilbenzamida
 4-bromo-*N*-[1-(4-fluorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]benzamida
 3-bromo-*N*-[1-(4-fluorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]benzamida
 15 *N*-[1-(4-fluorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-vinilbenzamida
 [1-(4-fluorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido naftaleno-2-carboxílico
 20 [1-(4-fluorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido naftaleno-1-carboxílico
 [1-(4-fluorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido quinolina-6-carboxílico
 [1-(4-fluorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexa-hidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de
 25 ácido benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico
 [1-(4-fluorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexa-hidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido benzo[*b*]tiofeno-3-carboxílico
 [1-(4-fluorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido benzotiazol-5-carboxílico
 30 [1-(4-fluorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido bifenil-4-carboxílico
N-[1-(4-fluorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-

- fenoxibenzamida
N-[1-(4-fluorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-3-fenoxibenzamida
N-[1-(4-fluorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-imidazol-1-ilbenzamida
5 *N*-[1-(4-fluorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-tiofen-2-ilbenzamida
N-[1-(4-fluorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-oxazol-5-ilbenzamida
10 *N*-[1-(4-fluorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-[1,2,3]tiadiazol-5-ilbenzamida
N-[1-(4-fluorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-pirazol-1-ilbenzamida
N-[1-(4-fluorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-5 tiofen-2-ilnicotinamida
15 *N*-[1-(4-fluorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-6 fenilnicotinamida
[1-(4-fluorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexa-hidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido 2-feniltiazol-4-carboxílico
20 [1-(4-fluorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexa-hidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido 2-piridin-3-iltiazol-4-carboxílico
[1-(4-fluorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexa-hidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido 5-feniltiofeno-2-carboxílico
[1-(4-fluorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de
25 ácido 5-piridin-3-iltiofeno-2-carboxílico
[1-(4-fluorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido 2-metil-5-fenilfuran-3-carboxílico
[1-(4-fluorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexa-hidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido 4-feniltiofeno-2-carboxílico
30 [1-(4-fluorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido 4-piridin-3-iltiofeno-2-carboxílico
[1-(4-fluorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de

- ácido 2-tiofen-2-iltiazol-4-carboxílico
 [1-(4-fluorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de
 ácido 2-metil-5-(pirrolidina-1-sulfonil)furan-3-carboxílico
 [1-(4-fluorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de
- 5 ácido 3-fenilpirrol-1-carboxílico
N-[1-(4-clorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]benzamida
 4-*terc*-*t*-butil-*N*-[1-(4-clorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexa-hidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]benzamida
- 10 *N*-[1-(4-clorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-trifluorometoxibenzamida
 4-dimetilamino-*N*-[1-(4-clorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]benzamida
N-[1-(4-clorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-
- 15 isopropilbenzamida
 4-difluorometóxi-*N*-[1-(4-clorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]benzamida
N-[1-(4-clorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-trifluorometilbenzamida
- 20 4-bromo-*N*-[1-(4-clorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]benzamida
 3-bromo-*N*-[1-(4-clorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]benzamida
N-[1-(4-clorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-
- 25 vinilbenzamida
 [1-(4-clorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de
 ácido naftaleno-2-carboxílico
 [1-(4-clorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de
 ácido naftaleno-1-carboxílico
- 30 [1-(4-clorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de
 ácido quinolina-6-carboxílico
 [1-(4-clorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexa-hidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de

- ácido benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico
 [1-(4-clorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexa-hidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de
 ácido benzo[*b*]tiofeno-3-carboxílico
 [1-(4-clorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de
 5 ácido benzotiazol-5-carboxílico
 [1-(4-clorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de
 ácido bifenil-4-carboxílico
N-[1-(4-clorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-
 fenoxibenzamida
 10 *N*-[1-(4-clorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-3-
 fenoxibenzamida
N-[1-(4-clorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-
 imidazol-1-ilbenzamida
N-[1-(4-clorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-tiofen-
 15 2-ilbenzamida
N-[1-(4-clorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-
 oxazol-5-ilbenzamida
N-[1-(4-clorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-
 [1,2,3]tiadiazol-5-ilbenzamida
 20 *N*-[1-(4-clorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-
 pirazol-1-ilbenzamida
N-[1-(4-clorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-5 tiofen-
 2-ilnicotinamida
N-[1-(4-clorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-6-
 25 fenilnicotinamida
 [1-(4-clorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexa-hidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de
 ácido 2-feniltiazol-4-carboxílico
 [1-(4-clorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexa-hidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de
 ácido 2-piridin-3-iltiazol-4-carboxílico
 30 [1-(4-clorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexa-hidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de
 ácido 5-feniltiofeno-2-carboxílico
 [1-(4-clorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de

- ácido 5-piridin-3-iltiofeno-2-carboxílico
 [1-(4-clorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de
 ácido 2-metil-5-fenilfuran-3-carboxílico
 [1-(4-clorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexa-hidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de
 5 ácido 4-feniltiofeno-2-carboxílico
 [1-(4-clorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de
 ácido 4-piridin-3-iltiofeno-2-carboxílico
 [1-(4-clorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de
 ácido 2-tiofen-2-iltiazol-4-carboxílico
 10 [1-(4-clorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de
 ácido 2-metil-5-(pirrolidina-1-sulfonil)furan-3-carboxílico
 [1-(4-clorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de
 ácido 3-fenilpirrol-1-carboxílico
N-[1-(3,4-diclorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-
 15 il)etil]benzamida
 4-*terc*-butil-*N*-[1-(3,4-diclorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-
 4-il)etil]benzamida
N-[1-(3,4-diclorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-
 trifluorometoxibenzamida
 20 4-dimetilamino-*N*-[1-(3,4-diclorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-
b]pirrol-4-il)etil]benzamida
N-[1-(3,4-diclorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-
 isopropilbenzamida
 4-difluorometóxi-*N*-[1-(3,4-diclorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-
 25 *b*]pirrol-4-il)etil]benzamida
N-[1-(3,4-diclorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-
 trifluorometilbenzamida
 4-bromo-*N*-[1-(3,4-diclorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-
 il)etil]benzamida
 30 3-bromo-*N*-[1-(3,4-diclorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-
 il)etil]benzamida
N-[1-(3,4-diclorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-

- vinilbenzamida
- [1-(3,4-diclorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida
de ácido naftaleno-2-carboxílico
- [1-(3,4-diclorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida
5 de ácido naftaleno-1-carboxílico
- [1-(3,4-diclorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida
de ácido quinolina-6-carboxílico
- [1-(3,4-diclorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexa-hidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida
de ácido benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico
- 10 [1-(3,4-diclorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexa-hidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida
de ácido benzo[*b*]tiofeno-3-carboxílico
- [1-(3,4-diclorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida
de ácido benzotiazol-5-carboxílico
- [1-(3,4-diclorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida
15 de ácido bifenil-4-carboxílico
- N*-[1-(3,4-diclorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-
fenoxibenzamida
- N*-[1-(3,4-diclorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-3-
fenoxibenzamida
- 20 *N*-[1-(3,4-diclorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-
imidazol-1-ilbenzamida
- N*-[1-(3,4-diclorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-
tiofen-2-ilbenzamida
- N*-[1-(3,4-diclorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-
25 oxazol-5-ilbenzamida
- N*-[1-(3,4-diclorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-
[1,2,3]tiadiazol-5-ilbenzamida
- N*-[1-(3,4-diclorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-
pirazol-1-ilbenzamida
- 30 *N*-[1-(3,4-diclorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil] 5-
tiofen-2-ilnicotinamida
- N*-[1-(3,4-diclorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-6-

fenilnicotinamida

[1-(3,4-diclorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexa-hidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida
de ácido 2-feniltiazol-4-carboxílico

[1-(3,4-diclorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexa-hidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida
5 de ácido 2-piridin-3-iltiazol-4-carboxílico

[1-(3,4-diclorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexa-hidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida
de ácido 5-feniltiofeno-2-carboxílico

[1-(3,4-diclorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida
de ácido 5-piridin-3-iltiofeno-2-carboxílico

10 [1-(3,4-diclorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida
de ácido 2-metil-5-fenilfuran-3-carboxílico

[1-(3,4-diclorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexa-hidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida
de ácido 4-feniltiofeno-2-carboxílico

[1-(3,4-diclorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida
15 de ácido 4-piridin-3-iltiofeno-2-carboxílico

[1-(3,4-diclorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida
de ácido 2-tiofen-2-iltiazol-4-carboxílico

[1-(3,4-diclorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida
de ácido 2-metil-5-(pirrolidina-1-sulfonil)furan-3-carboxílico

20 [1-(3,4-diclorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida
de ácido 3-fenilpirrol-1-carboxílico

N-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-tiofen-2-
ilmetiletil]benzamida

4-*terc*-butil-*N*-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-tiofen-2-

25 ilmetiletil]benzamida

N-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-tiofen-2-ilmetiletil]-4-
trifluorometoxibenzamida

4-dimetilamino-*N*-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-tiofen 2-
ilmetiletil]benzamida

30 *N*-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-tiofen-2-ilmetiletil]-4-
isopropilbenzamida

4-difluorometóxi-*N*-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-tiofen-2-

- ilmetiletil]benzamida
N-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-tiofen-2-ilmetiletil]-4-trifluorometilbenzamida
 4-bromo-*N*-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-tiofen-2-ilmetiletil]benzamida
 5 3-bromo-*N*-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-tiofen-2-ilmetiletil]benzamida
N-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-tiofen-2-ilmetiletil]-4-vinilbenzamida
 10 [2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-tiofen-2-ilmetiletil]amida de ácido naftaleno-2-carboxílico
 [2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-tiofen-2-ilmetiletil]amida de ácido naftaleno-1-carboxílico
 [2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-tiofen-2-ilmetiletil]amida de
 15 ácido quinolina-6-carboxílico
 [2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-tiofen-2-ilmetiletil]amida de ácido benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico
 [2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-tiofen-2-ilmetiletil]amida de ácido benzo[*b*]tiofeno-3-carboxílico
 20 [2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-tiofen-2-ilmetiletil]amida de ácido benzotiazol-5-carboxílico
 [2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-tiofen-2-ilmetiletil]amida de ácido bifenil-4-carboxílico
N-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-tiofen-2-ilmetiletil]-4-fenoxibenzamida
 25 *N*-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-tiofen-2-ilmetiletil]-3-fenoxibenzamida
N-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-tiofen-2-ilmetiletil]-4-imidazol-1-ilbenzamida
 30 *N*-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-tiofen-2-ilmetiletil]-4-tiofen-2-ilbenzamida
N-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-tiofen-2-ilmetiletil]-4-

- oxazol-5-ilbenzamida
N-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-tiofen-2-ilmetiletil]-4-[1,2,3]tiadiazol-5-ilbenzamida
N-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-tiofen-2-ilmetiletil]-4-
5 pirazol-1-ilbenzamida
N-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-tiofen-2-ilmetiletil]-5-tiofen-2-ilnicotinamida
N-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-tiofen-2-ilmetiletil]-6-fenilnicotinamida
10 [2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-tiofen-2-ilmetiletil]amida de ácido 2-feniltiazol-4-carboxílico
[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-tiofen-2-ilmetiletil]amida de ácido 2-piridin-3-iltiazol-4-carboxílico
[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-tiofen-2-ilmetiletil]amida de
15 ácido 5-feniltiofeno-2-carboxílico
[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-tiofen-2-ilmetiletil]amida de ácido 5-piridin-3-iltiofeno-2-carboxílico
[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-tiofen-2-ilmetiletil]amida de ácido 2-metil-5-fenilfuran-3-carboxílico
20 [2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-tiofen-2-ilmetiletil]amida de ácido 4-feniltiofeno-2-carboxílico
[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-tiofen-2-ilmetiletil]amida de ácido 4-piridin-3-iltiofeno-2-carboxílico
[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-tiofen-2-ilmetiletil]amida de
25 ácido 2-tiofen-2-iltiazol-4-carboxílico
[2-oxo-2-(3-oxo-hexa-hidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-tiofen-2-ilmetiletil]amida de ácido 2-metil-5-(pirrolidina-1-sulfonil)furan-3-carboxílico
[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-tiofen-2-ilmetiletil]amida de ácido 3-fenilpirrol-1-carboxílico
30 *N*-[1-(4-aminobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]benzamida
4-*terc*-butil-*N*-[1-(4-aminobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-

- il)etil]benzamida
N-[1-(4-aminobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-trifluorometoxibenzamida
 4-dimetilamino-*N*-[1-(4-aminobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]benzamida
 5 4-il)etil]benzamida
N-[1-(4-aminobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-isopropilbenzamida
 4-difluorometóxi-*N*-[1-(4-aminobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]benzamida
 10 *N*-[1-(4-aminobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-trifluorometilbenzamida
 4-bromo-*N*-[1-(4-aminobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]benzamida
 3-bromo-*N*-[1-(4-aminobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]benzamida
 15 il)etil]benzamida
N-[1-(4-aminobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-vinilbenzamida
 [1-(4-aminobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido naftaleno-2-carboxílico
 20 [1-(4-aminobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido naftaleno-1-carboxílico
 [1-(4-aminobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido quinolina-6-carboxílico
 [1-(4-aminobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexa-hidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico
 25 [1-(4-aminobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexa-hidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido benzo[*b*]tiofeno-3-carboxílico
 [1-(4-aminobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido benzotiazol-5-carboxílico
 30 [1-(4-aminobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido bifenil-4-carboxílico
N-[1-(4-aminobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-

- fenoxibenzamida
N-[1-(4-aminobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-3-fenoxibenzamida
N-[1-(4-aminobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-imidazol-1-ilbenzamida
5 *N*-[1-(4-aminobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-tiofen-2-ilbenzamida
N-[1-(4-aminobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-oxazol-5-ilbenzamida
10 *N*-[1-(4-aminobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-[1,2,3]tiadiazol-5-ilbenzamida
N-[1-(4-aminobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-pirazol-1-ilbenzamida
N-[1-(4-aminobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-5-tiofen-2-ilnicotinamida
15 *N*-[1-(4-aminobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-6-fenilnicotinamida
[1-(4-aminobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexa-hidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido 2-feniltiazol-4-carboxílico
20 [1-(4-aminobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexa-hidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido 2-piridin-3-iltiazol-4-carboxílico
[1-(4-aminobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexa-hidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido 5-feniltiofeno-2-carboxílico
[1-(4-aminobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de
25 ácido 5-piridin-3-iltiofeno-2-carboxílico
[1-(4-aminobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido 2-metil-5-fenilfuran-3-carboxílico
[1-(4-aminobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexa-hidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido 4-feniltiofeno-2-carboxílico
30 [1-(4-aminobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido 4-piridin-3-iltiofeno-2-carboxílico
[1-(4-aminobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de

- ácido 2-tiofen-2-iltiazol-4-carboxílico
- [1-(4-aminobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido 2-metil-5-(pirrolidina-1-sulfonil)furan-3-carboxílico
- [1-(4-aminobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de
- 5 ácido 3-fenilpirrol-1-carboxílico
- N*-[1-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]benzamida
- 4-*terc*-butil-*N*-[1-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]benzamida
- N*-[1-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-
- 10 trifluorometoxibenzamida
- 4-dimetilamino-*N*-[1-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]benzamida
- N*-[1-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-
- isopropilbenzamida
- 15 4-difluorometóxi-*N*-[1-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]benzamida
- N*-[1-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-
- trifluorometilbenzamida
- 4-bromo-*N*-[1-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-
- 20 il)etil]benzamida
- 3-bromo-*N*-[1-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]benzamida
- N*-[1-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-vinilbenzamida
- [1-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido
- 25 naftaleno-2-carboxílico
- [1-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido naftaleno-1-carboxílico
- [1-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido quinolina-6-carboxílico
- 30 [1-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico
- [1-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido

- benzo[*b*]tiofeno-3-carboxílico
 [1-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido
 benzotiazol-5-carboxílico
 [1-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido bi-
 5 fenil-4-carboxílico
N-[1-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-fenóxi-
 benzamida
N-[1-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-3-fenóxi-
 benzamida
 10 *N*-[1-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-imidazol-1-
 ilbenzamida
N-[1-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-tiofen-2-
 ilbenzamida
N-[1-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-oxazol-5-
 15 ilbenzamida
N-[1-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-[1,2,3]tiadiazol-
 5-ilbenzamida
N-[1-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-pirazol-1-
 ilbenzamida
 20 *N*-[1-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-5-tiofen-2-
 ilnicotinamida
N-[1-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-6-
 fenilnicotinamida
 [1-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido 2-
 25 feniltiazol-4-carboxílico
 [1-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido 2-
 piridin-3-iltiazol-4-carboxílico
 [1-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido 5-
 feniltiofeno-2-carboxílico
 30 [1-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido 5-
 piridin-3-iltiofeno-2-carboxílico
 [1-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido 2-

- metil-5-fenilfuran-3-carboxílico
- [1-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexa-hidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido 4-feniltiofeno-2-carboxílico
- [1-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido 4-piridin-3-iltiofeno-2-carboxílico
- 5 [1-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido 2-tiofen-2-iltiazol-4-carboxílico
- [1-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido 2-metil-5-(pirrolidina-1-sulfonil)furan-3-carboxílico
- 10 [1-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido 3-fenilpirrol-1-carboxílico
- 4-[2-(4-*terc*-butil-benzilsulfanil)-4-metil-pentanoil]-tetraidro-furo[3,2-*b*]pirrol 3-ona
- 4-[2-(4-*terc*-butil-benzilsulfanil)-3-(4-hidróxi-fenil)-propionil]-tetraidro-furo[3,2-*b*]pirrol-3-ona
- 15 2-isobutil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-4-(3-fenil-pirrol-1-il) butano-1,4-diona
- 2-isobutil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-4-(3-fenil-pirrolidin-1-il) butano-1,4-diona
- 20 2-(4-hidroxibenzil)-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-4-(3-fenil-pirrol 1-il)-butano-1,4-diona
- 2-(4-hidroxibenzil)-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-4-(3-fenil-pirrolidin-1-il)-butano-1,4-diona
- 4-(1,3-diidro-isoindol-2-il)-2-isobutil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)
- 25 butano-1,4-diona
- 4-(1,3-diidro-isoindol-2-il)-2-(4-hidroxibenzil)-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-butano-1,4-diona
- 4-(3,4-diidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-isobutil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-butano-1,4-diona
- 30 4-(3,4-diidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-(4-hidroxibenzil)-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-butano-1,4-diona.

Outros compostos da invenção incluem, mas não são limitados

aos exemplos a seguir que são o isômero (3a*S*, 7a*R*) ou (3a*R*, 7a*S*) da fórmula geral (II), onde Z = 'O' e R¹ = 'H' e também incluem os análogos equivalentes incluídos na definição geral de Z e R¹

- N*-[1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]benzamida
- 5 4-*terc*-butil-*N*-[1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]benzamida
- N*-[1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]-4-trifluorometoxibenzamida
- 10 4-dimetilamino-*N*-[1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]benzamida
- N*-[1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]-4-isopropilbenzamida
- 4-difluorometóxi-*N*-[1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]benzamida
- 15 *N*-[1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]-4-trifluorometilbenzamida
- 4-bromo-*N*-[1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]benzamida
- 20 3-bromo-*N*-[1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]benzamida
- N*-[1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]-4-vinilbenzamida
- [1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida de
- 25 ácido naftaleno-2-carboxílico
- [1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida de ácido naftaleno-1-carboxílico
- [1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida de ácido quinolina-6-carboxílico
- 30 [1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexahidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida de ácido benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico
- [1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexahidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida

- de ácido benzo[*b*]tiofeno-3-carboxílico
- [1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida de ácido benzotiazol-5-carboxílico
- [1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida de
- 5 ácido bifenil-4-carboxílico
- N*-[1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]-4-fenoxibenzamida
- N*-[1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]-3 fenoxibenzamida
- 10 *N*-[1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]-4-imidazol-1-ilbenzamida
- N*-[1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]-4-tiofen-2-ilbenzamida
- N*-[1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]-4-
- 15 oxazol-5-ilbenzamida
- N*-[1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]-4-[1,2,3]tiadiazol-5-ilbenzamida
- N*-[1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]-4-pirazol-1-ilbenzamida
- 20 *N*-[1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]-5 tiofen-2-ilnicotinamida
- N*-[1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]-6 fenilnicotinamida
- [1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida de
- 25 ácido 2-feniltiazol-4-carboxílico
- [1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida de ácido 2-piridin-3-iltiazol-4-carboxílico
- [1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida de ácido 5-feniltiofeno-2-carboxílico
- 30 [1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida de ácido 5-piridin-3-iltiofeno-2-carboxílico
- [1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida de

- ácido 2-metil-5-fenilfuran-3-carboxílico
 [1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida de
 ácido 4-feniltiofeno-2-carboxílico
 [1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida de
 5 ácido 4-piridin-3-iltiofeno-2-carboxílico
 [1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida de
 ácido 2-tiofen-2-iltiazol-4-carboxílico
 [1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida de
 ácido 2-metil-5-(pirrolidina-1-sulfonil)furan-3-carboxílico
 10 [1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida de
 ácido 3-fenilpirrol-1-carboxílico
N-[3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]benzamida
 4-*terc*-butil-*N*-[3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-
 butil]benzamida
 15 *N*-[3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]-4-
 trifluorometoxibenzamida
 4-dimetilamino-*N*-[3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-
 butil]benzamida
 4-isopropil-*N*-[3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-
 20 butil]benzamida
 4-difluorometóxi-*N*-[3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-
 butil]benzamida
N-[3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]-4-
 trifluorometilbenzamida
 25 4-bromo-*N*-[3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-
 butil]benzamida
 3-bromo-*N*-[3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-
 butil]benzamida
N-[3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]-4-
 30 vinilbenzamida
 [3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]amida de ácido
 naftaleno-2-carboxílico

- [3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]amida de ácido naftaleno-1-carboxílico
- [3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]amida de ácido quinolina-6-carboxílico
- 5 [3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]amida de ácido benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico
- [3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]amida de ácido benzo[*b*]tiofeno-3-carboxílico
- [3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]amida de ácido
- 10 benzotiazol-5-carboxílico
- [3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]amida de ácido bifenil-4-carboxílico
- N*-[3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]-4-fenóxi-benzamida
- 15 *N*-[3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]-3-fenóxi-benzamida
- 4-imidazol-1-il-*N*-[3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]benzamida
- N*-[3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]-4-tiofen-2-
- 20 ilbenzamida
- N*-[3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]-4-oxazol-5-ilbenzamida
- N*-[3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]-4-[1,2,3]tiadiazol-4-ilbenzamida
- 25 *N*-[3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]-4-pirazol-1-ilbenzamida
- N*-[3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]-5-tiofen-2-ilnicotinamida
- N*-[3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]-6-
- 30 fenilnicotinamida
- [3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]amida de ácido 2-feniltiazol-4-carboxílico

- [3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]amida de ácido 2-piridin-3-iltiazol-4-carboxílico
- [3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]amida de ácido 5-feniltiofeno-2-carboxílico
- 5 [3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]amida de ácido 5-piridin-3-iltiofeno-2-carboxílico
- [3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]amida de ácido 2-metil-5-fenilfuran-3-carboxílico
- [3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]amida de ácido
- 10 4-feniltiofeno-2-carboxílico
- [3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]amida de ácido 4-piridin-3-iltiofeno-2-carboxílico
- [3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]amida de ácido 2-tiofen-2-iltiazol-4-carboxílico
- 15 [3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]amida de ácido 2-metil-5-(pirrolidina-1-sulfonil)furan-3-carboxílico
- [3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]amida de ácido 3-fenilpirrol-1-carboxílico.

Os compostos adicionais da invenção incluem, mas não são limitados aos exemplos a seguir que são o isômero (3a*S*, 6a*R*) da fórmula geral (I), onde Z = 'O' e R¹ = 'H', e também inclui os análogos equivalentes incluídos na definição cheia de Z e R¹

- N*-[1-ciclopropilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]benzamida
- 25 4-*terc*-butil-*N*-[1-ciclopropilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]benzamida
- N*-[1-ciclopropilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-trifluorometoxibenzamida
- 4-dimetilamino-*N*-[1-ciclopropilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]benzamida
- 30 4-isopropil-*N*-[1-ciclopropilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]benzamida

- 4-difluorometóxi-*N*-[1-ciclopropilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]benzamida
N-[1-ciclopropilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-trifluorometilbenzamida
- 5 4-bromo-*N*-[1-ciclopropilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]benzamida
 3-bromo-*N*-[1-ciclopropilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]benzamida
N-[1-ciclopropilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-
- 10 vinilbenzamida
 [1-ciclopropilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido naftaleno-2-carboxílico
 [1-ciclopropilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido naftaleno-1-carboxílico
- 15 [1-ciclopropilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido quinolina-6-carboxílico
 [1-ciclopropilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico
 [1-ciclopropilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de
- 20 ácido benzo[*b*]tiofeno-3-carboxílico
 [1-ciclopropilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido benzotiazol-5-carboxílico
 [1-ciclopropilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido bifenil-4-carboxílico
- 25 *N*-[1-ciclopropilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-fenóxi-benzamida
N-[1-ciclopropilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-3-fenóxi-benzamida
 4-imidazol-1-il-*N*-[1-ciclopropilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-
- 30 4-il)etil]benzamida
N-[1-ciclopropilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-tiofen-2-ilbenzamida

- N*-[1-ciclopropilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-oxazol-5-ilbenzamida
- N*-[1-ciclopropilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-[1,2,3]tiadiazol-4-ilbenzamida
- 5 *N*-[1-ciclopropilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-pirazol-1-ilbenzamida
- N*-[1-ciclopropilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-5-tiofen-2-ilnicotinamida
- N*-[1-ciclopropilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-6-
- 10 fenilnicotinamida
- [1-ciclopropilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido 2-feniltiazol-4-carboxílico
- [1-ciclopropilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido 2-piridin-3-iltiazol-4-carboxílico
- 15 [1-ciclopropilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido 5-feniltiofeno-2-carboxílico
- [1-ciclopropilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido 5-piridin-3-iltiofeno-2-carboxílico
- [1-ciclopropilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de
- 20 ácido 2-metil-5-fenilfuran-3-carboxílico
- [1-ciclopropilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido 4-feniltiofeno-2-carboxílico
- [1-ciclopropilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido 4-piridin-3-iltiofeno-2-carboxílico
- 25 [1-ciclopropilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido 2-tiofen-2-iltiazol-4-carboxílico
- [1-ciclopropilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido 2-metil-5-(pirrolidina-1-sulfonil)furan-3-carboxílico
- [1-ciclopropilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de
- 30 ácido 3-fenilpirrol-1-carboxílico
- N*-[1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]benzamida 4-*terc*-butil-
- N*-[1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil] benzamida

- N*-[1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]-4-trifluorometóxi-benzamida
- 4-dimetilamino-*N*-[1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]benzamida
- 5 4-isopropil--*N*-[1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil) butil]benzamida
- 4-difluorometóxi-*N*-[1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]benzamida
- N*-[1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]-4-trifluorometilbenzamida
- 10 4-bromo-*N*-[1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]benzamida
- 3-bromo-*N*-[1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]benzamida
- N*-[1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]-4-vinil benzamida
- [1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]amida de ácido naftaleno-2-carboxílico
- 15 [1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]amida de ácido naftaleno-1-carboxílico
- [1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]amida de ácido quinolina-6-carboxílico
- [1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]amida de ácido ben-
- 20 zo[*b*]tiofeno-2-carboxílico
- [1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]amida de ácido benzo[*b*]tiofeno-3-carboxílico
- [1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]amida de ácido benzotiazol-5-carboxílico
- 25 [1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]amida de ácido bifenil-4-carboxílico
- N*-[1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]-4-fenóxi-benzamida
- N*-[1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]-3-fenóxi-benzamida
- 4-imidazol-1-il-*N*-[1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]benzamida
- 30 *N*-[1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]-4-tiofen-2-il-benzamida
- N*-[1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]-4-oxazol-5-ilbenzamida

- N*-[1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]-4-[1,2,3]tiadiazol-4-ilbenzamida
- N*-[1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]-4-pirazol-1-ilbenzamida
- N*-[1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]-5-tiofen-2-ilnicotinamida
- 5 *N*-[1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]-6-fenilnicotinamida
- [1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]amida de ácido 2-feniltiazol-4-carboxílico
- [1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]amida de ácido 2-piridin-
- 10 3-iltiazol-4-carboxílico
- [1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]amida de ácido 5-feniltiofeno-2-carboxílico
- [1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]amida de ácido 5-piridin-
- 3-iltiofeno-2-carboxílico
- 15 [1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]amida de ácido 2-metil-5-fenilfuran-3-carboxílico
- [1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]amida de ácido 4-feniltiofeno-2-carboxílico
- [1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]amida de ácido 4-piridin-
- 20 3-iltiofeno-2-carboxílico
- [1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]amida de ácido 2-tiofen-2-iltiazol-4-carboxílico
- [1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]amida de ácido 2-metil-5-(pirrolidina-1-sulfonil)furan-3-carboxílico
- 25 [1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol -4-carbonil)-butil]amida de ácido 3-fenilpirrol-1-carboxílico
- 4-metil-*N*-[3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]benzamida
- 4-metóxi-*N*-[3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-
- 30 butil]benzamida
- N*-[3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]-4-morfolin-4-ilbenzamida

- 4-*terc*-butil-*N*-[1-(4-metoxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]benzamida
- [1-(4-metoxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido naftaleno-2-carboxílico
- 5 [1-(4-metoxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido bifenil-4-carboxílico
- 4-*terc*-butil-*N*-[1-(4-hidroximetilbenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]benzamida
- [1-(4-hidroximetilbenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido naftaleno-2-carboxílico
- 10 [1-(4-hidroximetilbenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido bifenil-4-carboxílico
- [1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido furan-2-carboxílico
- 15 [1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido furan-3-carboxílico
- [1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido tiofeno-2-carboxílico
- [1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido tiofeno-3-carboxílico
- 20 [1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido morfolina-4-carboxílico
- N*-[1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-2-fenilacetamida
- 25 *N*-[1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-3-fenilpropionamida
- [3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]amida de ácido furan-2-carboxílico
- [3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]amida de ácido furan-3-carboxílico
- 30 [3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]amida de ácido tiofeno-2-carboxílico

- [3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]amida de ácido
tiofeno-3-carboxílico
- [3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]amida de ácido
morfolina-4-carboxílico
- 5 *N*-[3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]-2-
fenilacetamida
N-[3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]-3-
fenilpropionamida
- [1-cicloexilmetil-2-oxo-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido
10 furan-2-carboxílico
[1-cicloexilmetil-2-oxo-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido
furan-3-carboxílico
[1-cicloexilmetil-2-oxo-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido
tiofeno-2-carboxílico
- 15 [1-cicloexilmetil-2-oxo-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido
tiofeno-3-carboxílico
[1-cicloexilmetil-2-oxo-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido
morfolina-4-carboxílico
N-[1-cicloexilmetil-2-oxo-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-2-
20 fenilacetamida
N-[1-cicloexilmetil-2-oxo-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-3-
fenilpropionamida
N-[1-cicloexilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]benzamida
[1-cicloexilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de
25 ácido naftaleno-1-carboxílico
[1-cicloexilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de
ácido benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico
[3,3-dimetil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]amida de ácido
furan-2-carboxílico
- 30 [3,3-dimetil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]amida de ácido
furan-3-carboxílico
[3,3-dimetil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]amida de ácido

- tiofeno-2-carboxílico
 [3,3-dimetil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]amida de ácido
 tiofeno-3-carboxílico
 [3,3-dimetil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]amida de ácido
- 5 morfolina-4-carboxílico
N-[3,3-dimetil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]-2-
 fenilacetamida
N-[3,3-dimetil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]-3-
 fenilpropionamida
- 10 [3,3-dimetil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]amida de ácido
 benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico
N-[3,3-dimetil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]benzamida
 [1-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido fu-
 ran-2-carboxílico
- 15 [1-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido fu-
 ran-3-carboxílico
 [1-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido tio-
 feno-2-carboxílico
 [1-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido tio-
- 20 feno-3-carboxílico
 [1-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido
 morfolina-4-carboxílico
N-[1-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-2-fenilacetamida
N-[1-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-3-
- 25 fenilpropionamida
 [1-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido
 benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico
N-[1-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]benzamida
 [1-ciclopentilmetil-2-oxo-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de
- 30 ácido furan-2-carboxílico
 [1-ciclopentilmetil-2-oxo-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de
 ácido furan-3-carboxílico

- [1-ciclopentilmetil-2-oxo-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de
ácido tiofeno-2-carboxílico
- [1-ciclopentilmetil-2-oxo-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de
ácido tiofeno-3-carboxílico
- 5 [1-ciclopentilmetil-2-oxo-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de
ácido morfolina-4-carboxílico
- N*-[1-ciclopentilmetil-2-oxo-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-2-
fenilacetamida
- N*-[1-ciclopentilmetil-2-oxo-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-3-
10 fenilpropionamida
- N*-[1-ciclopentilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-
il)etil]benzamida
- [1-ciclopentilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de
ácido naftaleno-1-carboxílico
- 15 [1-ciclopentilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de
ácido benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico
- [1-benzilsulfanilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida
de ácido furan-2-carboxílico
- [1-benzilsulfanilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida
20 de ácido furan-3-carboxílico
- [1-benzilsulfanilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida
de ácido tiofeno-2-carboxílico
- [1-benzilsulfanilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida
de ácido tiofeno-3-carboxílico
- 25 [1-benzilsulfanilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida
de ácido morfolina-4-carboxílico
- N*-[1-benzilsulfanilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-2-
fenilacetamida
- N*-[1-benzilsulfanilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-3-
30 fenilpropionamida
- [1-benzilsulfanilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida
de ácido benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico

- N*-[1-benzilsulfanilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]benzamida
 [1-benzilsulfanilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida
 de ácido naftaleno-1-carboxílico
- 5 [2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-
 (fenilmetanossulfonilmetil)etil]amida de ácido furan-2-carboxílico
 [2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-
 (fenilmetanossulfonilmetil)etil]amida de ácido furan-3-carboxílico
 [2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-
- 10 (fenilmetanossulfonilmetil)etil]amida de ácido tiofeno-2-carboxílico
 [2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-
 (fenilmetanossulfonilmetil)etil]amida de ácido tiofeno-3-carboxílico
 [2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-
 (fenilmetanossulfonilmetil)etil]amida de ácido morfolina-4-carboxílico
- 15 *N*-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-
 (fenilmetanossulfonilmetil)etil]-2-fenilacetamida
N-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-
 (fenilmetanossulfonilmetil)etil]-3-fenilpropionamida
 [2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-
- 20 (fenilmetanossulfonilmetil)etil]amida de ácido benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico
N-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-
 (fenilmetanossulfonilmetil)etil]benzamida
 [2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-1-
 (fenilmetanossulfonilmetil)etil]amida de ácido naftaleno-1-carboxílico
- 25 4-(2-benzilóxi-3-cicloexil-propionoil)tetraidrofuro[3,2-*b*]pirrol-3-ona
 4-[2-(4-*terc*-butilbenzilóxi)-4-metil-pentanoil]tetraidrofuro[3,2-*b*]pirrol-3-ona
 4-[2-(naftalen-1-ilmetóxi)-3-fenil-propionil]-tetraidrofuro[3,2-*b*]pirrol-3-ona
 4-[3-cicloexil-2-(furan-2-ilmetanossulfanil)propionoil]tetraidrofuro[3,2-*b*]pirrol-
 3-ona
- 30 4-[3-cicloexil-2-(furan-3-ilmetanossulfanil)propionoil]tetraidrofuro[3,2-*b*]pirrol-
 3-ona
 4-[3-cicloexil-2-(furan-2-ilmetanossulfonil)propionoil]tetraidrofuro[3,2-*b*]pirrol-

- 3-ona
- 4-[3-cicloexil-2-(furan-3-ilmetanossulfonil)propionoil]tetraidrofuro[3,2-*b*]pirrol-3-ona
- éster de 1-cicloexilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-etila de
- 5 ácido morfolina-4-carboxílico
- éster de 3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butila de ácido morfolina-4-carboxílico
- éster de 3,3-dimetil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butila de ácido morfolina-4-carboxílico
- 10 2-cicloexilmetil-4-morfolin-4-il-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)butano-1,4-diona
- 2-isobutil-4-morfolin-4-il-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-butano-1,4-diona
- 2-(2,2-dimetil-propil)-4-morfolin-4-il-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)-
- 15 butano-1,4-diona
- 4-(2-bifenil-3-il-4-metilpentanoil)tetraidrofuro[3,2-*b*]pirrol-3-ona.
- Outros compostos adicionais da invenção incluem, mas não são limitados aos exemplos a seguir que são o isômero (3a*S*, 7a*R*) ou (3a*R*, 7a*S*) da fórmula geral (II) onde Z = 'O' e R¹ = 'H', e também incluem os análogos
- 20 equivalentes incluídos na definição geral de Z e R¹
- [1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida de ácido furan-2-carboxílico
- [1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida de ácido furan-3-carboxílico
- 25 [1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida de ácido tiofeno-2-carboxílico
- [1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida de ácido tiofeno-3-carboxílico
- [1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida de
- 30 ácido morfolina-4-carboxílico
- N*-[1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]-2-fenilacetamida

- N*-[1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]-3-fenilpropionamida
- N*-[1-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]benzamida
- 5 [3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]amida de ácido furan-2-carboxílico
- [3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]amida de ácido furan-3-carboxílico
- [3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]amida de ácido
- 10 tiofeno-2-carboxílico
- [3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]amida de ácido tiofeno-3-carboxílico
- [3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]amida de ácido morfolina-4-carboxílico
- 15 *N*-[3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]-2-fenilacetamida
- N*-[3-metil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]-3-fenilpropionamida
- [1-cicloexilmetil-2-oxo-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida de ácido
- 20 furan-2-carboxílico
- [1-cicloexilmetil-2-oxo-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida de ácido furan-3-carboxílico
- [1-cicloexilmetil-2-oxo-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida de ácido tiofeno-2-carboxílico
- 25 [1-cicloexilmetil-2-oxo-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida de ácido tiofeno-3-carboxílico
- [1-cicloexilmetil-2-oxo-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida de ácido morfolina-4-carboxílico
- N*-[1-cicloexilmetil-2-oxo-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]-2-
- 30 fenilacetamida
- N*-[1-cicloexilmetil-2-oxo-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]-3-fenilpropionamida

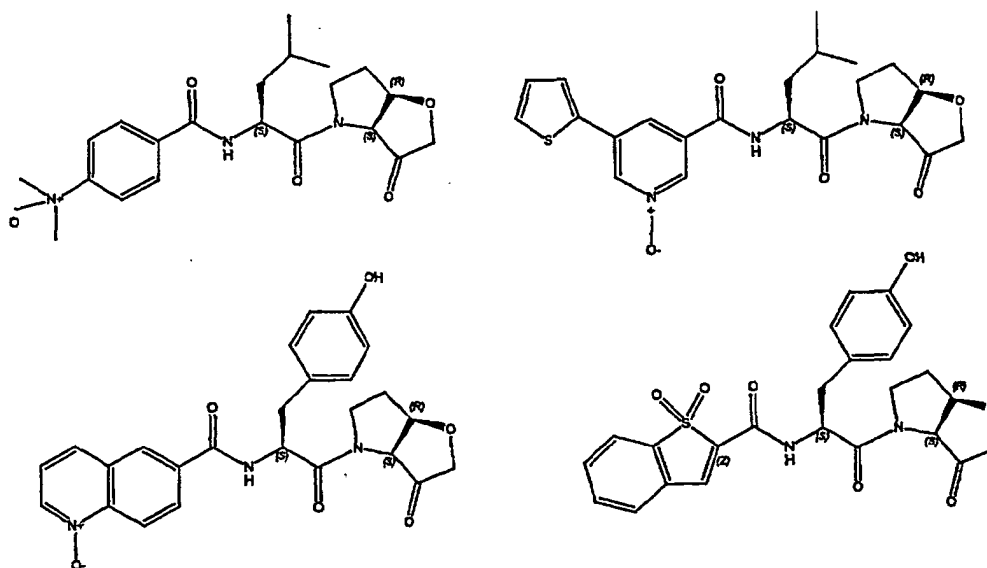
- N*-[1-cicloexilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil] benza-
mida
- [1-cicloexilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida de
ácido naftaleno-1-carboxílico
- 5 [1-cicloexilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida de
ácido benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico
- [3,3-dimetil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]amida de
ácido furan-2-carboxílico
- [3,3-dimetil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]amida de
10 ácido furan-3-carboxílico
- [3,3-dimetil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]amida de
ácido tiofeno-2-carboxílico
- [3,3-dimetil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]amida de
ácido tiofeno-3-carboxílico
- 15 [3,3-dimetil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]amida de
ácido morfolina-4-carboxílico
- N*-[3,3-dimetil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]-2-fenil-
acetamida
- N*-[3,3-dimetil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]-3-fenil-
20 propionamida
- [3,3-dimetil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]amida de
ácido benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico
- N*-[3,3-dimetil-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-
butil]benzamida
- 25 [1-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida de ácido
furan-2-carboxílico
- [1-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida de ácido
furan-3-carboxílico
- [1-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida de ácido
30 tiofeno-2-carboxílico
- [1-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida de ácido tio-
feno-3-carboxílico

- [1-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida de ácido morfolina-4-carboxílico
- N*-[1-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]-2-fenil-acetamida
- 5 *N*-[1-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]-3-fenil-propionamida
- [1-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida de ácido benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico
- N*-[1-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]benzamida
- 10 [1-ciclopentilmetil-2-oxo-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida de ácido furan-2-carboxílico
- [1-ciclopentilmetil-2-oxo-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida de ácido furan-3-carboxílico
- [1-ciclopentilmetil-2-oxo-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida de
- 15 ácido tiofeno-2-carboxílico
- [1-ciclopentilmetil-2-oxo-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida de ácido tiofeno-3-carboxílico
- [1-ciclopentilmetil-2-oxo-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida de
- 20 ácido morfolina-4-carboxílico
- N*-[1-ciclopentilmetil-2-oxo-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]-2-fenilacetamida
- N*-[1-ciclopentilmetil-2-oxo-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]-3-fenilpropionamida
- N*-[1-ciclopentilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-
- 25 il)etil]benzamida
- [1-ciclopentilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida de ácido naftaleno-1-carboxílico
- [1-ciclopentilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida de
- 30 ácido benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico
- [1-benzilsulfanilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida de ácido furan-2-carboxílico
- [1-benzilsulfanilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida

- de ácido furan-3-carboxílico
 [1-benzilsulfanilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida
 de ácido tiofeno-2-carboxílico
 [1-benzilsulfanilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida
 5 de ácido tiofeno-3-carboxílico
 [1-benzilsulfanilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida
 de ácido morfolina-4-carboxílico
N-[1-benzilsulfanilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]-2-
 fenilacetamida
 10 *N*-[1-benzilsulfanilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]-3-
 fenilpropionamida
 [1-benzilsulfanilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida
 de ácido benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico
N-[1-benzilsulfanilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-
 15 il)etil]benzamida
 [1-benzilsulfanilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida
 de ácido naftaleno-1-carboxílico
 [2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)-1-
 (fenilmetanossulfonilmetil)etil]amida de ácido furan-2-carboxílico
 20 [2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)-1-
 (fenilmetanossulfonilmetil)etil]amida de ácido furan-3-carboxílico
 [2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)-1-
 (fenilmetanossulfonilmetil)etil]amida de ácido tiofeno-2-carboxílico
 [2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)-1-
 25 (fenilmetanossulfonilmetil)etil]amida de ácido tiofeno-3-carboxílico
 [2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)-1-
 (fenilmetanossulfonilmetil)etil]amida de ácido morfolina-4-carboxílico
N-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)-1-
 (fenilmetanossulfonilmetil)etil]-2-fenilacetamida
 30 *N*-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)-1-
 (fenilmetanossulfonilmetil)etil]-3-fenilpropionamida
 [2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)-1-

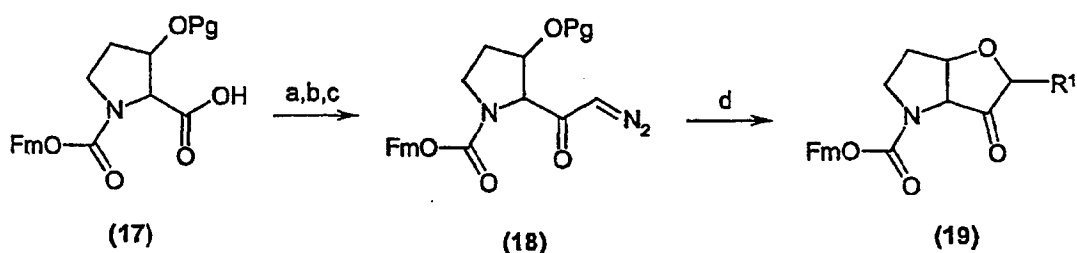
- (fenilmetanossulfonilmetil)etil]amida de ácido benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico
N-[2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)-1-(fenilmetanossulfonilmetil)etil]benzamida
 5 [2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)-1-(fenilmetanossulfonilmetil)etil]amida de ácido naftaleno-1-carboxílico
 éster de 1-cicloexilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etila de ácido morfolina-4-carboxílico
 4-[3-cicloexil-2-(furan-2-ilmetanossulfanil)propionil]hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-3-ona
 10 4-[3-cicloexil-2-(furan-2-ilmetanossulfonil)propionil]hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-3-ona
 4-[3-cicloexil-2-(furan-3-ilmetanossulfanil)propionil]hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-3-ona
 4-[3-cicloexil-2-(furan-3-ilmetanossulfonil)propionil]hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-3-ona
 15 2-cicloexilmetil-4-morfolin-4-il-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)butano-1,4-diona.

Considerando todos dos exemplos acima, também é intencional incluir os análogos oxidados dos grupos de revestimento que contêm um nitrogênio facilmente oxidado para dar o N-óxido ou um enxofre facilmente oxidado para dar a sulfona. As estruturas a seguir são exemplos ilustrativos:



Para aqueles versados nas práticas de química orgânica, os

- compostos das fórmulas gerais (I) e (II) podem ser facilmente sintetizados por várias estratégias químicas, ou executados em solução ou na fase sólida (ver Atherton, E. e Sheppard, R., C. Em '*Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach*', Oxford University Press, Oxford, U.K. 1989, para uma
- 5 revisão geral dos princípios de síntese de fase sólida). A estratégia de fase sólida é atraente em ser capaz de gerar muitos milhares de análogos, tipicamente em uma escala de 5-100 mg, através de metodologias de síntese paralela estabelecidas (por exemplo ver (a) Bastos, M.,; Maeji, N., J.; Abeles, R. H. *Proc. Natl. Acad Sci. U.S.A.*, 92, 6738-6742, 1995).
- 10 Portanto, uma estratégia para a síntese dos compostos das fórmulas gerais (I) e (II) compreende:
- (a) Preparação de um bloco de construção de cetona bicíclica apropriadamente funcionalizada e protegida na solução.
 - (b) Ligação do bloco de construção (a) à fase sólida através de um
 - 15 ligante que é estável às condições da síntese, mas facilmente instável à clivagem no término de uma síntese (ver James, I. W., *Tetrahedron*, 55 (Relatório Nº 489), 4855-4946, 1999, para exemplos da função de 'ligante' como aplicado na síntese de fase sólida).
 - 20 (c) Química orgânica de fase sólida (ver Brown, R. D. J. *Client. Soc., Perkin Trans. 1*, 19, 3293-3320, 1998), para construir o resto da molécula.
 - (d) Clivagem do composto da fase sólida na solução.
 - (e) Processamento da clivagem e análise do composto.
 - 25 O primeiro estágio em uma síntese dos compostos das fórmulas gerais (I) e (II) é a preparação em solução de um bloco de construção funcionalizado e protegido. Um esquema típico para a tetraidrofuro[3,2-*b*]pirrol-3-ona (19) é detalhado no Esquema 1. As descrições a seguir detalhadas nos Esquemas 1-13 podem igualmente ser aplicadas usando as estruturas alter-
 - 30 nativas das fórmulas gerais (I) e (II).



Esquema 1. (a) ^tBuOCOCl, NMM, DCM, -15°C, 10 min, sob argônio. (b) Diazometano em éter de dietila, -15°C a TA durante 1 h. (c) ácido acético (d) LiCl (10 eq) em 80 % de ácido acético aq, 5°C a TA durante 1 h.

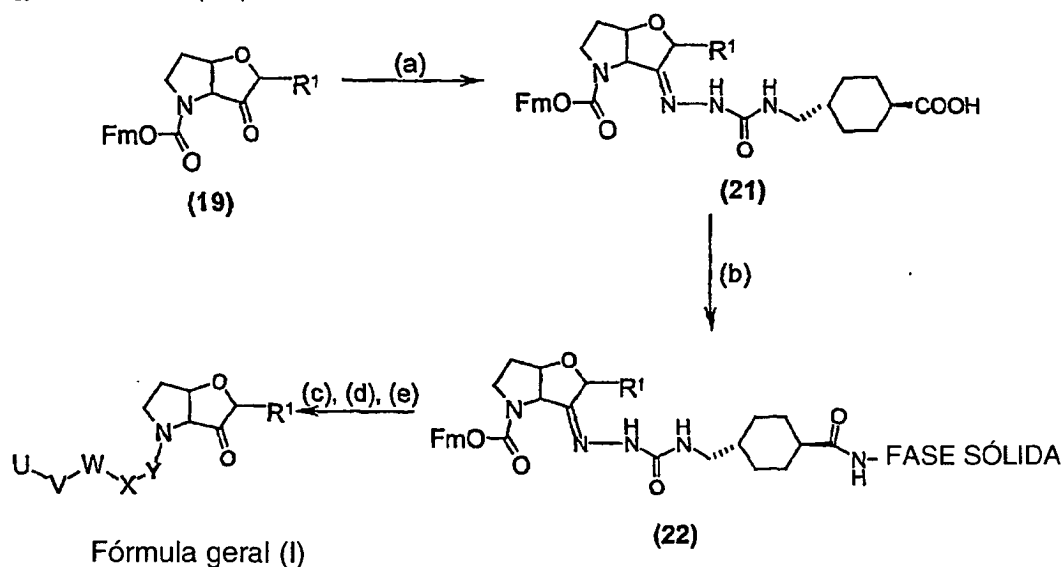
Fmoc(O) denota o grupo de proteção de amina bem conhecido metoxycarbonil de 9-fluorenila (Fmoc, ver Atherton, E., e Sheppard, R., C., 1989) e 'Pg' denota um hidroxila livre ou um grupo de proteção de hidroxila como éter de *tert*-butila. No caso ilustrado, a condensação com diazometano fornece R¹ = H. Embora formação da diazocetona seja observada claramente na reação de 1 h, uma melhoria geral no rendimento isolado é obtida deixando a reação com diazometano etéreo durante 24 h.

Considerando a etapa (a), a síntese pode começar de β-hidroxiprolina adequadamente protegida (17) (ou ácido β-hidroxipípecólico protegido) que é acessível através de uma variedade de métodos da literatura por exemplo (a) Heffer, R. J., et al, *J. Am. Chem. Soc.*, 114, 10181-10189, 1992; (b) Hughes, P. Cardy, J., *J. Org. Chem.*, 54, 3260-3264, 1989, (c) Heffner, R. J., Jouille, M. M., *Tet. Lett.*, 30, 7021-7024, 1989, (d) Ewing, W. R., Jouille, M. M., *Heterocycles*, 27, 2843-2850, 1988. (e) Kolodziej, S. A., Marshall, G. R., *Int. J. Pept. Prot. Res.*, 48, 274-280, 1996, (f) Evans, D. A., Weber, A. E., *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 7151-7157, 1987, (g) Langlois, N., Rakontondradany, F., *Tetrahedron*, 56, 2437-2448, 2000, (h) Sugisaki, C. H., et al, *Tet. Lett.*, 39, 3413-3416, 1998, (i) Greck, C., et al, *Tet. Lett.*, 37, 2031-, 1996, (j) Agami, C., et al, *Tet. Lett.*, 37, 4001-, 1996.

A ativação da β-hidroxiprolina adequadamente protegida (17) por meio de anidrido misturado de cloroformiato de isobutila, seguido por condensação com diazometano, rende o intermediário de diazometilcetona (18). O tratamento dos intermediários de diazometilcetona (18) com cloreto de lítio em ácido acético aquoso fornece a tetraidrofuro[3,2-*b*]pirrol-3-ona protegida

(19). A introdução do substituinte R^1 simples pode ser alcançada através da condensação de (17) ativado com alternativas para diazometano como diazoetano ($R^1 = CH_3$), ou 1-feniloxidiazoetano ($R^1 = CH_2OPh$).

Os blocos de construção protegidos (síntese exemplificada pela tetraidrofuro[3,2-*b*]-pirrol-3-ona (19)) detalhados no Esquema 1 podem ser utilizados em uma síntese de fase sólida das moléculas de inibidor (etapas (b) a (e)). Etapa (b), a ligação de fase sólida de um aldeído ou cetona, anteriormente foi descrita por uma variedade de métodos (por exemplo ver (a) James, I. W., 1999, (b) Lee, A., Huang, L., Ellman, J. A., *J. Am. Chem. Soc.*, 121(43), 9907-9914, 1999, (c) Murphy, A. M., et al, *J. Am. Chem. Soc.*, 114, 3156-3157, 1992). Um método adequado ameno à ligação reversível de uma funcionalidade alquil cetona como (19) é através de uma combinação das químicas anteriormente descritas. A semicarbazida, ácido carboxílico de 4-[[[(hidrazinocarbonil)amino]metil]cicloexano.Trifluoroacetato (20) (Murphy, A. M., et al, *J. Am. Chem. Soc.*, 114, 3156-3157, 1992), pode ser utilizada como ilustrado no Esquema 2, exemplificado pela ligação da tetraidrofuro[3,2-*b*]pirrol-3-ona (19).

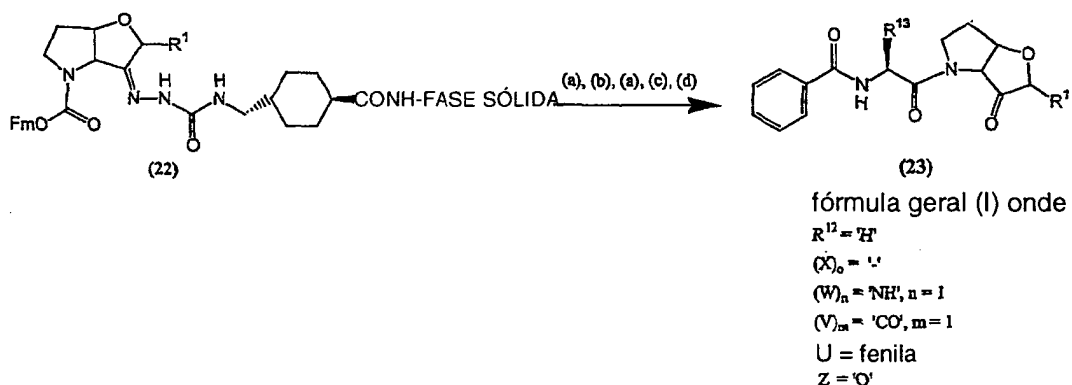


Esquema 2. (a) (19) em 90 % de EtOH/H₂O/1,5 eq de NaOAc/ácido carboxílico de 4-[[[(hidrazinocarbonil)amino]metil]-cicloexano.Trifluoroacetato (20), 2 h refluxo. (b) 3 eq de constructo (21)/3 eq de HBTU/3 eq de HOBt/6 eq de NMM, NH₂-FASE SÓLIDA, DMF, TA, o/n. (c) 20 % de piperidina/DMF, 30

min. (d) Faixa de químicas para introduzir U-V-W-X-Y (e) TFA/H₂O (95:5, v/v), TA, 2 h.

Constructo (21) é preparado através de reação da molécula do ligante (20) e a tetraidrofuro[3,2-*b*]pirrol-3-ona (19) por refluxo em etanol aquoso/acetato de sódio. Técnicas de fase sólidas padrões (por exemplo ver Atherton, E., e Sheppard, R. C., 1989) são usadas para ligar um constructo a uma fase sólida amino-funcionalizada através da funcionalidade de ácido carboxílico livre (21), fornecendo um constructo carregada (22).

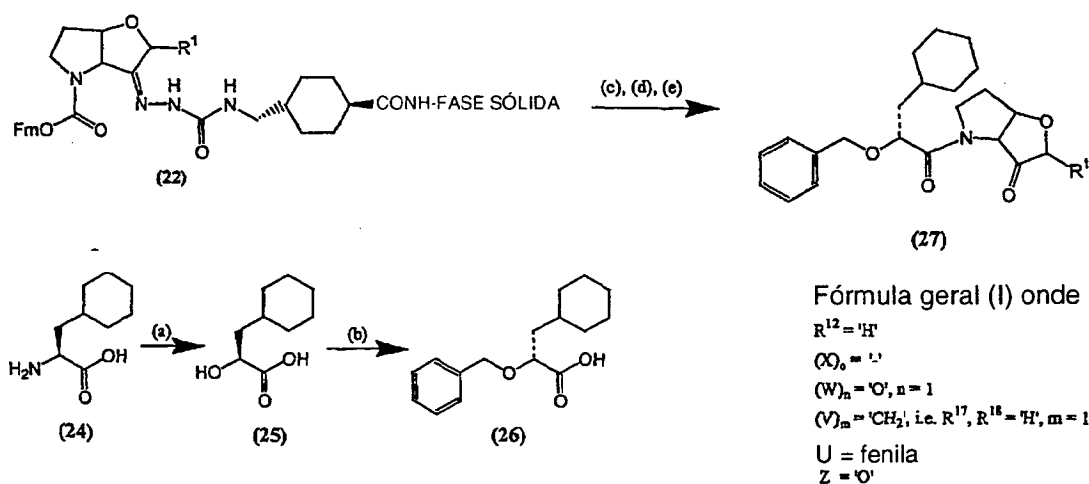
Um constructo carregada (22) pode ser reagida com uma gama extensiva de ácidos carboxílico comercialmente disponíveis ou na literatura, para introduzir a porção à esquerda 'U-V-W-X-Y' na fórmula geral (I). No exemplo mais simples, a porção à esquerda inteira de um inibidor da fórmula geral (I) compreende um aminoácido revestido (Esquema 3), fornecendo, por exemplo, análogos da fórmula geral (I) onde $R^{12} = 'H'$, $(X)_o = '-'$, $(W)_n = 'NH'$, $R^{16} = 'H'$, $n = 1$, $(V)_m = 'CO'$, $m = 1$ e U = arila



Esquema 3. (a) 20 % de piperidina/DMF, 30 min (b) 20 eq de Fmoc-aminoácido/20 eq de HBTU/20 eq de HOBt/40 eq de NMM, DMF, o/n (c) 5 eq de ácido carboxílico/5 eq de HBTU/5 eq de HOBt/10 eq de NMM, DMF, TA, o/n (d) TFA/H₂O (95:5, v/v), TA, 2 h.

Alternativamente, os ácidos carboxílicos podem ser preparados em solução através de métodos de química orgânica tradicionais e acoplados um constructo (22) na fase sólida (Esquemas 4-8). Por exemplo, (Esquema 4), o tratamento em solução de um aminoácido, exemplificado por (24) com nitreto de sódio/H₂SO₄, fornece o α -hidroxiácido, exemplificado por (25) (Degerbeck, F., et al, *J. Chem. Soc, Perkin Trans. 1*, 11-14, 1993). O

tratamento de d-hidroxiácido, (25) com hidreto de sódio em uma mistura de dimetilformamida/diclorometano seguido por adição de brometo de benzila, fornece ácido 2RS-benzilóxi-3-cicloexilpropiónico (26). O acoplamento de (26) do constructo de fase sólida (22) seguido por clivagem, fornece (27), um exemplo da fórmula geral (I) onde $R^{12} = 'H'$, $(X)_o = '-'$, $(W)_n = 'O'$, $n = 1$, $(V)_m = 'CH_2'$, isto é R^{17} , $R^{18} = 'H'$, $m = 1$ e $U =$ fenila. Para aqueles versados nas práticas de síntese orgânica, uma ampla variedade de aminoácidos como (24) podem ser convertidos no α -hidroxiácido correspondente como (25) seguindo as condições gerais detalhadas. Adicionalmente, benzilbrometo pode ser substituído por qualquer $Ar-CR^{17}R^{18}$ -haletto razoável, fornecendo muitas variações de ácido carboxílico (26) seguindo as condições gerais detalhadas. Em certas circunstâncias, pode ser vantajoso proteger o ácido carboxílico temporariamente como o éster de metila (por exemplo composto (32), Esquema 6) antes da reação com o alquil-haletto. O intermediário de éster é depois simplesmente hidrolisado no ácido (26). Análogos de (27), explorando uma gama extensiva de $(V)_m$ e U na fórmula geral (I) pode ser preparado pelas condições gerais detalhadas no Esquema 4. Uma vez que a etapa sintética final envolve um clivagem mediada com ácido trifluoroacético (TFA) do composto ligado à fase sólida, análogos onde o éter substituído é instável a TFA podem ser preparados em solução por uma rota alternativa (ver Esquema 11).

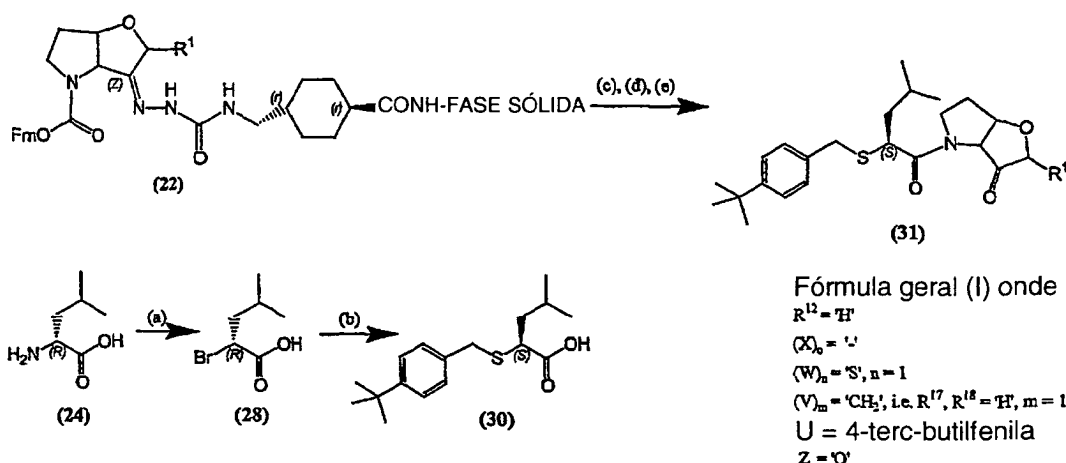


Esquema 4. (a) $NaNO_2/H_2SO_4$, $0^\circ C \rightarrow TA$, 2 h (b) 2,3 eq de NaH, 1:1 DMF/DCM, 1,4 eq de benzilbrometo, o/n (c) 20 % de piperidina/DMF, 30 min.

(d) 10 eq de (26)/10 eq de HBTU/10 eq de HOBt/20 eq de NMM, DMF, TA, o/n (e) TFA/H₂O (95:5, v/v), TA, 2 h.

Alternativamente, o acoplamento do constructo (22) (seguindo remoção de Fmoc) com o um hidroxiácido (25), fornece um substituinte intermediário ligado à fase sólida versátil 'Y' na fórmula geral (I) que pode ser reagido com muitos reagentes. Por exemplo, o α -hidroxila pode ser reagida sob condições de Mitsunobu (Hughes, D. L. *Org. React.* (N.Y.), 42, 335-656, 1992) para dar éteres (isto é X = '-', W = 'O', na fórmula geral (I)) (ver Grabowska, U., et al, *J. Comb. Chem.*, 2(5), 475-490, 2000, para um exemplo de reação de Mitsunobu na fase sólida). Alternativamente, a α -hidroxila pode ser reagida com um cloreto de carbamoila para dar um carbamato (isto é X = '-', W = 'O', V = 'NHC(O)', na fórmula geral (I)).

Alternativamente, (Esquema 5), o tratamento em solução de um aminoácido, exemplificado por (24) com nitreto de sódio/H₂SO₄/brometo de potássio fornece o α -bromoácido, exemplificado por (28) (Souers, A. J. et al, *Synthesis*, 4 583-585, 1999) com retenção de configuração. O tratamento de α -bromoácido (28) com um alquiltiol exemplificado por 4-*tert*-butilfenilmetanotiol (29) em dimetilformamida/trietilamina, fornece ácido 2S-(4-*tert*-butilbenzilsulfanil)-4-metilpropiónico (30), com inversão de configuração. O acoplamento de (30) o constructo de fase sólida (22) seguido por clivagem, fornece (31), um exemplo da fórmula geral (I) onde R¹² = 'H', (X)_o = '-', (W)_n = 'S', n = 1, (V)_m = 'CH₂', isto é R¹⁷, R¹⁸ = 'H', m = 1 e U = 4-*tert*-butilfenila. Para aqueles versados nas práticas de síntese orgânica, uma ampla variedade de aminoácidos como (24) podem ser convertidos no α -bromoácido correspondente como (28) seguindo as condições gerais detalhadas. Adicionalmente, começando com o isômero S de (24) dá o análogo de S-bromoácido de (28) e o análogo de R-tioéter de (30). Adicionalmente, (4-*tert*-butilfenil)metanotiol (29) pode ser substituído por qualquer Ar-CR¹⁷R¹⁸-SH razoável, fornecendo muitas variações de ácido carboxílico (30) seguindo as condições gerais detalhadas. Desse modo, os análogos de (31) explorando uma gama extensiva de (V)_m e U na fórmula geral (I) podem ser preparados pelas condições gerais detalhadas no Esquema 5.



Esquema 5. (a) NaNO₂/H₂SO₄, KBr 0°C → TA, 2 h (b) Alquiltiol (29)/DMF/NEt₃, o/n (c) 20 % de piperidina/DMF, 30 min. (d) 10 eq de (30)/10 eq de HBTU/10 eq de HOBt/20 eq de NMM, DMF, TA, o/n (e) TFA/H₂O (95:5, v/v), TA, 2 h.

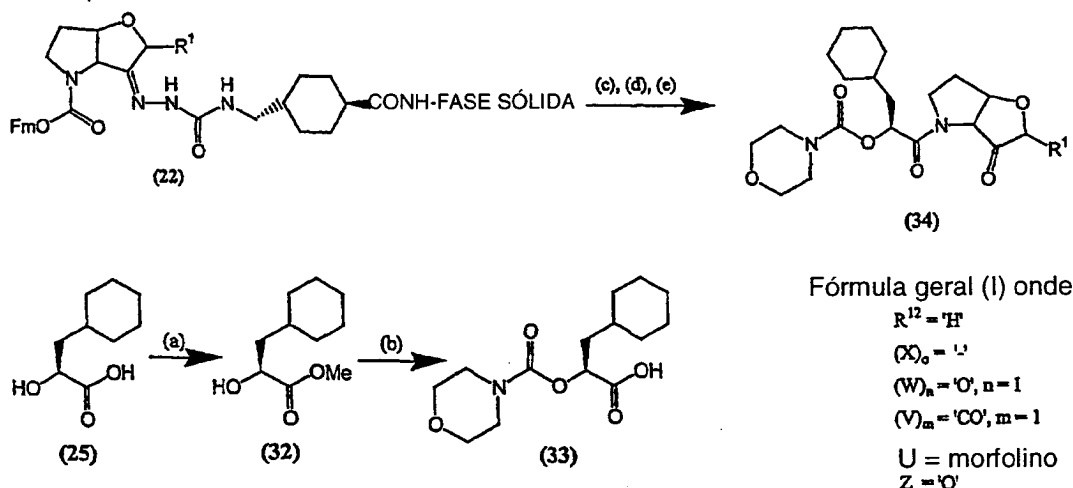
5 Alternativamente, o acoplamento de constructo (22) (segundo remoção de Fmoc) com um bromoácido por exemplo (28), fornece um substituinte intermediário versátil 'Y' na fórmula geral (I) que pode ser reagido com muitos reagentes. Por exemplo, o α-brometo pode ser deslocado com nucleófilos por exemplo álcoois, tióis, carbânions etc, para dar éteres (isto é

10 $X = \text{'-}'$, $W = \text{'O'}$, na fórmula geral (I)), tioéteres (isto é $X = \text{'-}'$, $W = \text{'S'}$, na fórmula geral (I)). Os tioéteres podem ser opcionalmente oxidados na sulfona (ver Esquema 9, isto é $X = \text{'-}'$, $W = \text{'SO}_2\text{'}$, na fórmula geral (I)) (ver Grabowska, U., et al, *J. Comb. Chem.*, 2(5), 475-490, 2000, para um exemplo de deslocamento de brometo e oxidação de tioéter na fase sólida).

15 Alternativamente, (Esquema 6), o tratamento de um α-hidroxiácido, exemplificado por (25) com trimetilsililcloro e metanol fornece o éster de metila (32). A ativação da hidroxila livre para o cloroformiato com fosgênio em diclorometano seguido pela adição de morfolina, depois hidrólise, fornece éster de etila de 15-carbóxi-2-cicloexila de ácido morfolina-4-

20 carboxílico (33). O acoplamento de (33) a constructo de fase sólida (22) seguido por clivagem, fornece (34), um exemplo da fórmula geral (I) onde $R^{12} = \text{'H'}$, $(X)_0 = \text{'-}'$, $(W)_n = \text{'O'}$, $n = 1$, $(V)_m = \text{'CO'}$ e $U = \text{morfolina}$. Para aqueles versados nas práticas de síntese orgânica, uma ampla variedade de ésteres de α-hidroxiácido como (32) pode ser convertido no cloroformiato ativado se-

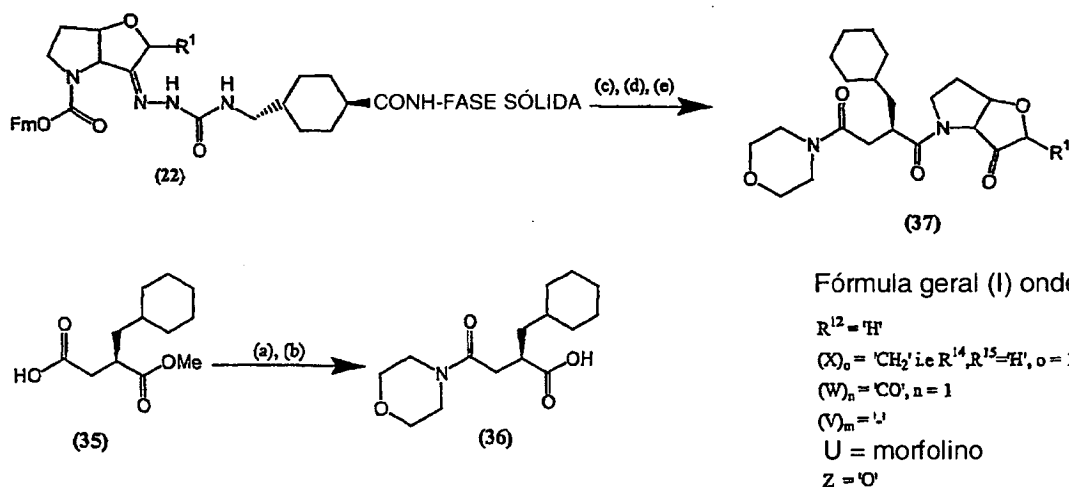
guindo as condições gerais detalhadas. Adicionalmente, morfolina pode ser substituído por qualquer amina razoável, fornecendo muitas variações de ácido carboxílico (33) seguindo as condições gerais detalhadas. Desse modo, os análogos de (34) explorando uma gama extensiva de $(V)_m$ e U na fórmula geral (I) podem ser preparados pelas condições gerais detalhadas no Esquema 6.



Esquema 6. (a) Me₃SiCl, MeOH, TA, o/n. (b) i. COCl₂/DCM/o/n, ii. Morfolina/0°C de DCM, 2 h, iii. LiOH em H₂O/dioxano, 0°C. (c) 20 % de piperidina/DMF, 30 min. (d) 10 eq de (33)/10 eq de HBTU/10 eq de HOBt/20 eq de NMM, DMF, TA, o/n (e) TFA/H₂O (95:5, v/v), TA, 2 h.

Alternativamente, (Esquema 7), uma gama extensiva de ésteres de alquilsuccinato exemplificada por éster de 1-metila de ácido 2*R*-cicloexilmetilsuccínico (35) está comercialmente disponível ou é facilmente preparado através de métodos conhecidos (ver (a) Azam et al, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 621-, 1996; (b) Evans et al, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 103, 2127, 1981; (c) Oikawa et al, *Tet. Lett*, 37, 6169, 1996). A ativação de carboxila de éster de alquilsuccinato (35) seguido por adição de morfolina em dimetilformamida e hidrólise de éster subsequente, fornece ácido 2*R*-cicloexilmetil-4-morfolin-4-il-4-oxo-butírico (36). O acoplamento de (36) do constructo de fase sólida (22) seguido por clivagem, fornece (37), um exemplo da fórmula geral (I) onde R¹² = 'H', (X)_o = 'CH₂' isto é R¹⁴, R¹⁵ = 'H', o = 1, (W)_n = 'CO', n = 1, (V)_m = 'O' e U = morfolina. Para aqueles versados nas práticas de síntese orgânica, uma ampla variedade de ésteres de al-

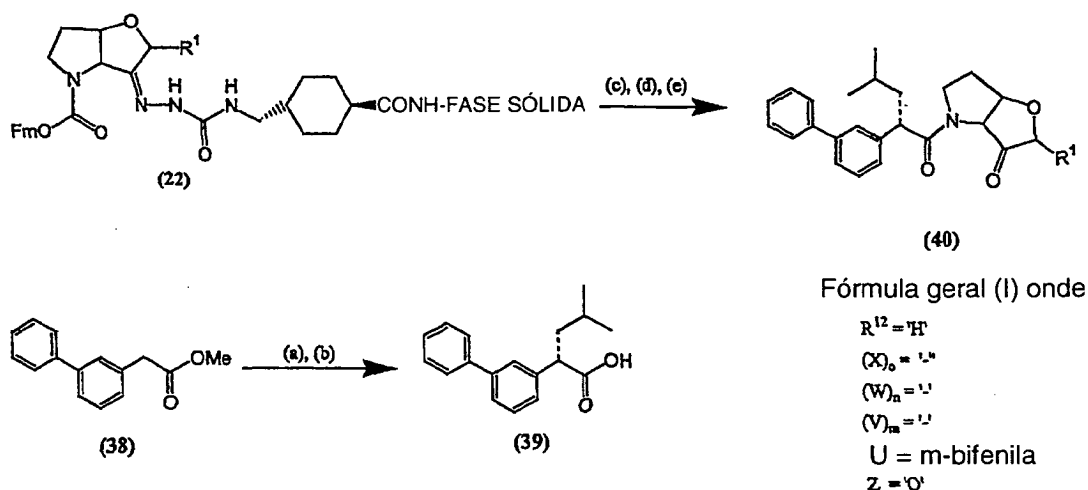
quilsuccinato como (35) podem ser preparados e convertidos no ácido alquilsuccinato substituído correspondente como (36) seguindo as condições gerais detalhadas. Adicionalmente, morfolina pode ser substituído por qualquer amina razoável, fornecendo muitas variações de ácido carboxílico (36) seguindo as condições gerais detalhadas. Desse modo, os análogos de (37) explorando uma gama extensiva de $(X)_o$, $(V)_m$ e U na fórmula geral (I) podem ser preparados pelas condições gerais detalhadas no Esquema 7.



Esquema 7. (a) LEDC/1-hidroxibenzotriazol/DMF, 0°C, 30 min. ii. Morfolina, TA, o/n (b) LiOH em H₂O/dioxano, 0°C (c) 20 % de piperidina/DMF, 30 min. (d) 10 eq de (36)/10 eq de HBTU/10 eq de HOBt/20 eq de NMM, DMF, TA, o/n (e) TFA/H₂O (95:5, v/v), TA, 2 h.

Alternativamente, (Esquema 8), uma gama extensiva de ácidos biarilalquilacéticos, exemplificados através de ácido 2*RS*-bifenil-3-il-4-metilpentanóico (39) está facilmente disponível através de métodos conhecidos (ver (a) DesJarlais, R. L. et al, *J. Am. Chem. Soc.*, 120, 9114-9115, 1998; (b) Oballa, R. M. et al, WO 0149288). O acoplamento de ácido biarilalquilacético (39) do constructo de fase sólida (22) seguido por clivagem, fornece (40), um exemplo da fórmula geral (I) onde $R^{12} = 'H'$, $(X)_o = ' '$, $(W)_n = ' '$, $(V)_m = ' '$ e U = *m*-bifenila. Para aqueles versados nas práticas de síntese orgânica, uma ampla variedade de ácidos biarilalquilacético como (39) podem ser preparados através de alquilação do α -ânion do análogo de ácido livre (38) que por sua vez é preparado por acoplamento de Suzuki de ácido fenilborônico e éster de metila ácido de 3-bromofenilacético. Ácido fenilborônico pode

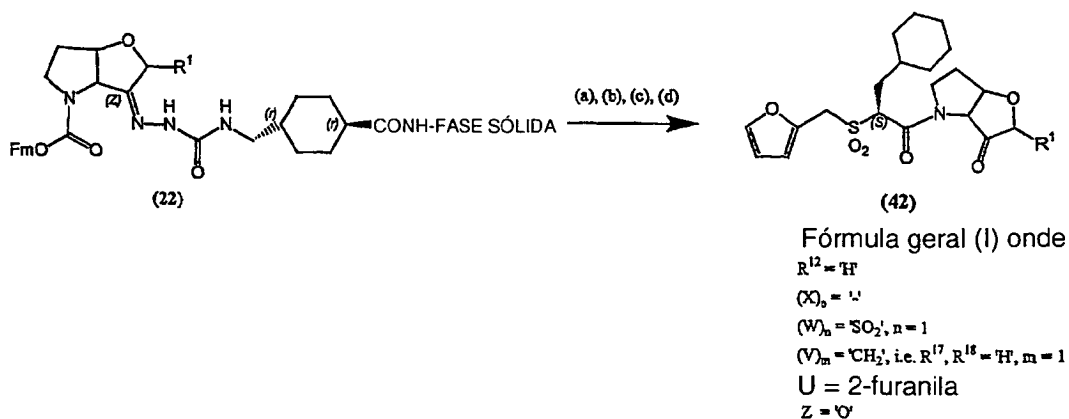
ser substituído por uma gama extensiva de ácidos arilborônicos no acoplamento de Suzuki, fornecendo muitas variações de ácido carboxílico (39) seguindo as condições gerais detalhadas. Desse modo, os análogos de (40) explorando uma gama extensiva do grupo 'U' na fórmula geral (I) podem ser preparados pelas condições gerais detalhadas no Esquema 8.



Esquema 8. (a) LiOH em H₂O/dioxano, 0°C (b) i. LDA, THF, 2-metilpropenilbrometo. ii. Pd/C, EtOH, H₂ (c) 20 % de piperidina/DMF, 30 min. (d) 10 eq de (39)/10 eq de HBTU/10 eq de HOBt/20 eq de NMM, DMF, TA, o/n (e) TFA/H₂O (95:5, v/v), TA, 2 h.

Muitas outras possibilidades para química orgânica de fase sólida (por exemplo ver Brown, R. D., *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1*, 19, 3293-3320, 1998, para uma revisão das publicações recentes de SPOC) podem ser usadas para derivatizar o constructo (22) para os compostos da fórmula geral (I) (e similarmente, através do derivado carregado apropriado, compostos da fórmula geral (II)). Por exemplo, a porção à esquerda 'U-V-W-X-Y' na fórmulas gerais (I) pode ser parcialmente construída em solução, acoplada à constructo (22) e também modificada na fase sólida. Por exemplo (Esquema 9), uma extensão simples do Esquema 5 é através das espécies intermediárias ligadas de fase sólida, com ácido *m*-cloroperbenzóico em diclorometano antes da clivagem, para dar o análogo de sulfona (42). Começando de uma variação de ácido carboxílico (30), ácido 3-cicloexil-2S-(furan-2-ilmetilsulfanil)propiónico (41), sulfona (42) é preparada, um exemplo da fórmula geral (I) onde $R^{12} = 'H'$, $(X)_o = '-'$, $(W)_n = 'SO_2'$, $n = 1$, $(V)_m = 'CH_2'$, isto é

$R^{17}, R^{18} = 'H', m = 1$ e $U = 2$ -furanila. Como descrito no Esquema 5, muitas variações de ácido carboxílico (30) pode ser preparadas seguindo as condições gerais detalhadas por exemplo (41). Desse modo, os análogos de (42) explorando uma gama extensiva de $(V)_m$ e U na fórmula geral (I) pode ser preparada pelas condições gerais detalhadas nos Esquemas 5 e 9.



Esquema 9. (a) 20 % de piperidina/DMF, 30 min. (b) 5 eq de (41)/5 eq de HBTU/5 eq de HOBt/10 eq de NMM, DMF, TA, o/n (c) 5 eq de ácido *m*-cloroperbenzóico/DCM, TA, 5 h. (d) TFA/H₂O (95:5, v/v), TA, 2 h.

Os compostos das fórmulas gerais (I) e (II) são liberados por fim da fase sólida através de tratamento com ácido trifluoroacético/água, seguido por evaporação, liofilização e caracterização analítica padrão.

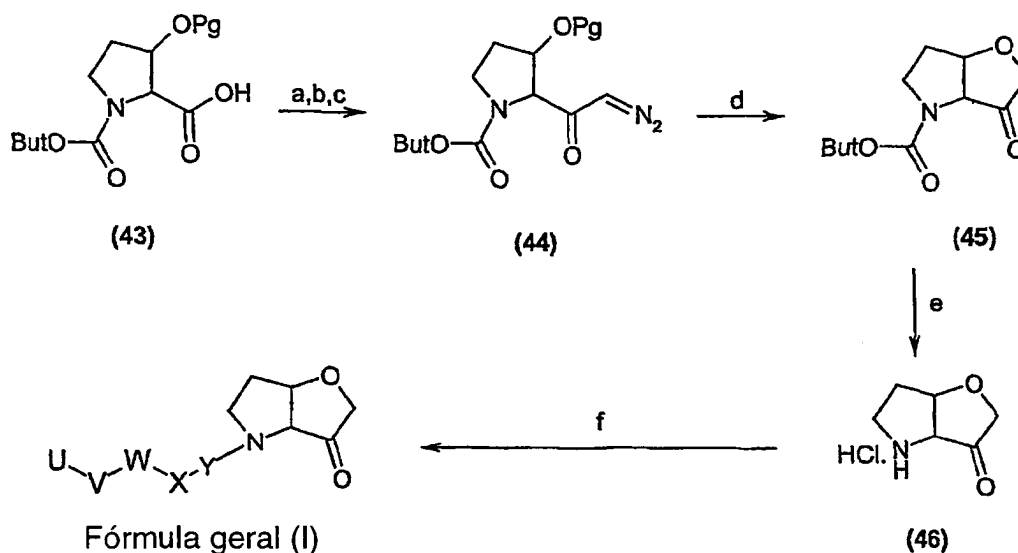
Uma segunda estratégia para a síntese dos compostos das fórmulas gerais (I) e (II) compreende:

- (a) Preparação de um bloco de construção apropriadamente funcionalizado e protegido de tetraidrofuro[3,2-*b*]pirrol-3-ona, tetraidrotieno[3,2-*b*]pirrol-3-ona, hexaidropirrolo[3,2-*b*]pirrol-3-ona, hexaidrociclopenta[*b*]pirrol-6-ona, tetraidrofuro[3,2-*c*]pirazol-6-ona, tetraidrotieno[3,2-*c*]pirazol-6-ona, hexaidropirrolo[3,2-*c*]pirazol-6-ona, hexaidrociclopentapirazol-6-ona, hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-3-ona, hexaidrotieno[3,2-*b*]piridin-3-ona, octaidropirrolo[3,2-*b*]piridin-3-ona, octaidrociclopenta[*b*]piridin-7-ona, hexaidrofuro[3,2-*c*]piridazin-7-ona, hexaidrotieno[3,2-*c*]piridazin-7-ona octaidropirrolo [3,2-*C*] piridazin-7-ona ou octaidrociclopenta[*c*]piridazin-7-ona em solução.

Os grupos de proteção preferidos para química de fase de solução são o grupo $N\alpha$ -*tert*-butoxicarbonila e o grupo de $N\alpha$ -benziloxycarbonila.

- (b) Métodos de química orgânica padrões para a conversão do bloco de construção (a) para os compostos das fórmulas gerais (I) e (II).

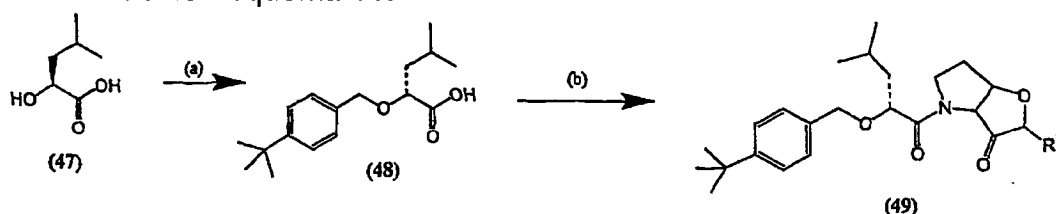
No exemplo mais simples, a porção à esquerda inteira de um inibidor das fórmulas gerais (I) e (II) pode ser preparada em solução através de métodos de química orgânica tradicionais e acoplada ao bloco de construção (a) (ver Esquema 10 exemplificado para preparação e uso do éster de *tert*-butila de ácido 3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carboxílico (45)).



Esquema 10. (a) $^1\text{BuOCOC}\text{Cl}$, NMM, DCM, -15°C , 10 min, sob argônio. (b) Diazometano em éter de dietila, -15°C a TA durante 24 h. (c) ácido acético (d) LiCl (10 eq) em 80 % de ácido acético aq, 5°C a TA em 1 h. (e) 4 M HCl em dioxano, 0°C , 2 h. (f) U-V-W-X-Y-COOH pré-preparado/ativação por exemplo HATU/HOAt/NMM, DMF, TA, o/n.

A estratégia geral detalhada no Esquema 10 é particularmente útil quando o composto da fórmula geral (I) contém um substituinte que é instável a ácido trifluoroacético, este sendo o reagente final usado em cada uma dos Esquemas 4-9 de fase sólida. Por exemplo (Esquema 11), o tratamento em solução de α -hidroxiácido (47) com hidreto de sódio em uma mistura de dimetilformamida/diclorometano seguido por adição de brometo

de 4-*tert*-butilbenzila, fornece ácido 2*RS*-(4-*tert*-butilbenzilóxi)-4-metilpentanóico (48). O acoplamento de (48) ao sal de cloridrato (46), fornece (49), um exemplo da fórmula geral (I) onde $R^{12} = 'H'$, $(X)_0 = '-'$, $(W)_n = 'O'$, $n = 1$, $(V)_m = 'CH_2'$, isto é R^{17} , $R^{18} = 'H'$, $m = 1$ e $U = 4$ -*tert*-butilfenila. Para aqueles versados nas práticas de síntese orgânica, brometo de 4-*tert*-butilbenzila pode ser substituído por qualquer $Ar-CR^{17}R^{18}$ -haleta razoável, fornecendo muitas variações de ácido carboxílico (48) sob as condições mostradas. Desse modo, os análogos de (49) explorando uma gama extensiva de $(V)_m$ e U na fórmula geral (I) podem ser preparados pelas condições detalhadas no Esquema 11.



Fórmula geral (I) onde
 $R^{12} = 'H'$
 $(X)_0 = '-'$
 $(W)_n = 'O', n = 1$
 $(V)_m = 'CH_2', i.e. R^{17}, R^{18} = 'H', m = 1$
 $U = 4$ -*tert*-butilfenila
 $Z = 'O'$

Esquema 11. (a) 2,2 eq de NaH, 1:1 DMF/DCM, 1,25 eq de 4-*tert*-benzilbrometo, 2 h (b) 1 eq de (48), 1 eq de BuOCOCl, 2 eq de NMM, DCM, -15°C, 1 h, sob nitrogênio, depois 1 eq, (46), TA, o/n.

Uma terceira estratégia para a síntese dos compostos das fórmulas gerais (I) e (II) onde a adição de U-V-W-X-Y ao bloco de construção protegido envolve reações orgânicas de etapas múltiplas compreende:

- (a) Preparação de um bloco de construção apropriadamente funcionalizado e protegido de tetraidrofuro[3,2-*b*]pirrol-3-ona, tetraidrotieno[3,2-*b*]pirrol-3-ona, hexaidropirrolo[3,2-*b*]pirrol-3-ona, hexaidrociclopenta[*b*]pirrol-6-ona, tetraidrofuro[3,2-*c*]pirazol-6-ona, tetraidrotieno[3,2-*c*]pirazol-6-ona, hexaidropirrolo[3,2-*c*]pirazol-6-ona, hexaidrociclopentapirazol-6-ona, hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-3-ona, hexaidrotieno[3,2-*b*]piridin-3-ona, octaidropirrolo[3,2-*b*]piridin-3-ona, octaidrociclopenta[*b*]piridin-7-

ona, hexaidrofuro[3,2-*c*]piridazin-7-ona, hexaidrotieno[3,2-*c*]piridazin-7-ona, octaidropirrolo [3,2-*c*]piridazin-7-ona ou octaidrociclopenta[*c*]piridazin-7-ona em solução.

Os grupos de proteção preferidos para a química de fase de solução são o grupo N α -*terc*-butoxicarbonila e o grupo de N α -benziloxicarbonila.

5

(b) Proteção da funcionalidade de cetona da tetraidrofuro[3,2-*b*]pirrol-3-ona, tetraidrotieno[3,2-*b*]pirrol-3-ona, hexaidropirrolo[3,2-*b*]pirrol-3-ona, hexaidrociclopenta[*b*]pirrol-6-ona, tetraidrofuro[3,2-*c*]pirazol-6-ona, tetraidrotieno[3,2-*c*]pirazol-6-ona, hexaidropirrolo[3,2-*c*]pirazol-6-ona, hexaidrociclopentapirazol-6-ona, hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-3-ona, hexaidrotieno[3,2-*b*]piridin-3-ona, octaidropirrolo[3,2-*b*]piridin-3-ona, octaidrociclopenta[*b*]piridin-7-ona, hexaidrofuro[3,2-*c*]piridazin-7-ona, hexaidrotieno[3,2-*c*]piridazin-7-ona, octaidropirrolo[3,2-*c*]piridazin-7-ona ou octaidrociclopenta[*c*]piridazin-7-ona por exemplo como um dimetilacetal. Alternativamente, a cetona pode ser reduzida nos álcoois secundários aquirais e re-oxidada como a etapa sintética final.

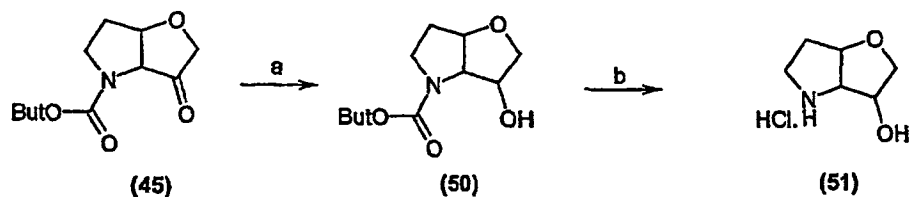
10

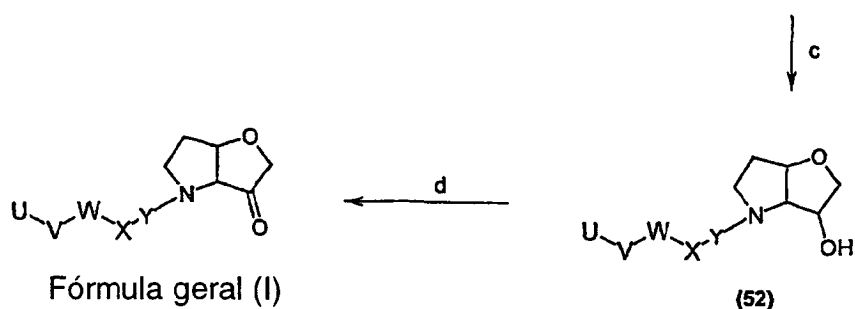
15

20 (c) Métodos de química orgânica padrões para a conversão do bloco de construção (b) nos compostos das fórmulas gerais (I) e (II).

(d) Intermediários podem ser preparados em solução, seguido pelo acoplamento do bloco de construção (b) e derivatização adicional para os compostos das fórmulas gerais (I) e (II) (ver Esquema 12 exemplificado para preparação e uso do éster de *terc*-butila de ácido 3-hidroxiexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carboxílico (50)).

25

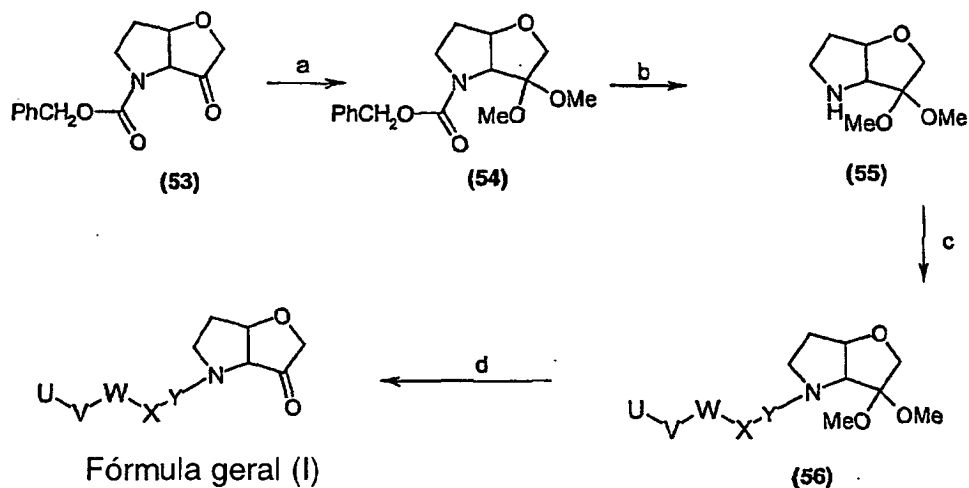




Esquema 12. (a) Redução, por exemplo NaBH_4 (b) 4M HCl em dioxano, 0°C , 2 h. (c) reação em etapas com os intermediários Y, depois X, depois W etc., para o constructo em etapas dos compostos (52). (d) Oxidação, por exemplo periodano de Dess-Martin, CH_2Cl_2 .

5 Alternativamente, dependendo dos tipos de química usados para construir o lado à esquerda U-V-W-X-Y dos compostos da fórmula geral (I) e (II), a cetona pode requerer proteção por exemplo como o acetal de dimetila. Um tal método é detalhado e exemplificado no Esquema 13 pela preparação e uso de éster de benzila de ácido 3,3-dimetoxiexaidrofuro[3,2-b]pirrol-4-carboxílico (54).

10



Esquema 13. (a) Trietilortoformiato/pTSA/MeOH. (b) H_2 , Pd-C. (c) reação em etapas com os intermediários de Y, depois X, depois W etc., para construir em etapas os compostos (56). (d) ácido trifluoroacético/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$.

A invenção estende aos novos intermediários como descrito acima, e aos processos para preparar os compostos das fórmulas gerais (I) ou (II) de cada um de seus precursores imediatos. Por sua vez, os processos para também preparar os intermediários de seus precursores imediatos

15

formam parte da invenção.

Os compostos das fórmulas gerais (I) e (II) são úteis tanto como ferramentas de laboratório quanto como agentes terapêuticos. No laboratório, certos compostos da invenção são úteis em estabelecer se uma cisteína protease conhecida ou recentemente descoberta contribui com uma função bioquímica crítica ou pelo menos significativa durante o estabelecimento ou progressão de um estado da doença, um processo comumente referido como 'validação de alvo.'

De acordo com um segundo aspecto da invenção, é fornecido um método de validar um inibidor de cisteína protease conhecida ou putativa como um alvo terapêutico, o método compreendendo:

- (a) avaliar a ligação *in vitro* de um composto como descrito acima a uma cisteína protease conhecida ou putativa isolada, fornecendo uma medida de potência; e opcionalmente, uma ou mais das etapas de:
- (b) avaliar a ligação do composto às proteases homólogas mais intimamente relacionadas do alvo e proteases de manutenção gerais (por exemplo tripsina) para fornecer uma medida de seletividade;
- (c) monitorar um marcador funcional com base em célula de uma atividade de cisteína protease particular, na presença do composto; e
- (d) monitorar um marcador funcional com base em modelo animal de uma atividade de cisteína protease particular na presença do composto.

A invenção portanto fornece um método de validar um inibidor de cisteína protease conhecida ou putativa como um alvo terapêutico. Métodos diversos e níveis de complexidade são apropriados para inibição eficaz e 'validação' de um alvo particular. Em primeiro lugar, o método compreende avaliar a ligação *in vitro* de um composto das fórmulas gerais (I) ou (II) a uma cisteína protease conhecida ou putativa isolada, fornecendo uma medida de 'potência.' Uma avaliação adicional da ligação de um composto das

fórmulas gerais (I) ou (II) às proteases homólogas mais intimamente relacionadas do alvo e proteases de manutenção gerais (por exemplo tripsina) fornece uma medida de 'seletividade.' Um segundo nível de complexidade pode ser avaliado monitorando um marcador funcional com base em célula de
5 uma atividade de cisteína protease particular, na presença de um composto das fórmulas gerais (I) ou (II). Por exemplo, um 'ensaio de resorção de osteoclasto humano' foi utilizado como um sistema de teste *in vitro* secundário com base em célula para monitorar a atividade de catepsina K e o efeito bioquímico de inibidores de protease (por exemplo ver WO-A-9350533). Um
10 'ensaio de ativação de células T de processamento de MHC-II' foi utilizado como um sistema de teste *in vitro* secundário com base em célula para monitorar a atividade de catepsina S e o efeito bioquímico dos inibidores de protease (Shi, G-P., et al, *Immunity*, 10, 197-206, 1999). Quando investigar infecções viral ou bacterianas um tal marcador simplesmente pode ser uma
15 avaliação funcional de carregamento viral (por exemplo conta de cópias de mRNA) ou bacteriano e avaliando o efeito bioquímico dos inibidores de protease. Um terceiro nível de complexidade pode ser avaliado monitorando um marcador funcional com base em modelo animal de uma atividade de cisteína protease particular, na presença de um composto das fórmulas gerais (I)
20 ou (II). Por exemplo, os modelos murinos de infecção de *Leishmania*, infecção de *P. vinckei*, malária (inibição de falciparína) e infecção de *T. cruzi* (cruziparína), indicam que a inibição de cisteína proteases que representam um papel fundamental na propagação do patógeno é eficaz em deter sintomas de doença, 'validando' os ditos alvos.

25 A invenção estende-se portanto ao uso de um composto das fórmulas gerais (I) ou (II) na validação de um inibidor de cisteína protease conhecida ou putativa como um alvo terapêutico.

Os compostos das fórmulas gerais (I) e (II) são úteis para o tratamento ou prevenção *in vivo* de doenças em que a participação de uma
30 cisteína protease é implicada.

De acordo com um terceiro aspecto da invenção, é fornecido um composto das fórmulas gerais (I) ou (II) para uso em medicina, especial-

mente para prevenir ou tratar doenças em que a patologia da doença pode ser modificada inibindo uma cisteína protease.

De acordo com um quarto aspecto da invenção, é fornecido o uso de um composto das fórmulas gerais (I) ou (II) na preparação de um medicamento para prevenir ou tratar doenças em que a patologia de doença
5 pode ser modificada inibindo uma cisteína protease.

Certas cisteína proteases funcionam no processo fisiológico normal da degradação de proteína em animais, incluindo seres humanos, por exemplo na degradação do tecido conjuntivo. Porém, níveis elevados
10 destas enzimas no corpo podem resultar em condições patológicas que conduzem à doença. Desse modo, cisteína proteases têm estado implicadas em vários estados de doença, incluindo mas não limitadas às infecções por *Pneumociste carinii*, *Trypsanoma cruzi*, *Trypsanoma brucei brucei* e *Crithidia fusiculata*; bem como na osteoporose, autoimunidade, esquistossomíase,
15 malária, metástase tumoral, leucodistrofia metacromática, distrofia muscular, amitrofia e outras. Ver WO-A-9404172 e EP-A-0603873 e referências citadas em ambas. Adicionalmente, uma cisteína protease bacteriana segregada de *S. Aureus* chamada estafilopaína tem estado implicada como um fator de virulência bacteriana (Potempa, J., et al. *J. Biol. Chem*, 262(6), 2664-
20 2667,1998).

A invenção é útil na prevenção e/ou tratamento de cada um dos estados de doença acima mencionados ou insinuados. A presente invenção também é útil em métodos de tratamento ou prevenção de doenças causadas por níveis patológicos de cisteína proteases, particularmente cisteína
25 proteases do superfamília de papaína cujos métodos compreendem administrar a um animal, particularmente um mamífero, particularmente um ser humano, em necessidade deste um composto da presente invenção. A presente invenção fornece métodos particularmente para tratar doenças em que estão implicadas cisteína proteases, incluindo infecções por *Pneumocystis carinii*, *Trypsanoma cruzi*, *Trypsanoma brucei*, *Leishmania mexicana*, *Clostridium histolyticum*, *Staphylococcus aureus*, vírus da doença do pé-e-boca e *Crithidia fusiculata*; bem como na osteoporose, auto-imunidade, esquistosso-
30

míase, malária, metástase tumoral, leucodistrofia metacromática, distrofia muscular e amitrofia.

Os inibidores de cruzipaína, compostos particularmente cruzipaína-específicos, são úteis para o tratamento da doença de Chagas.

5 De acordo com esta invenção, uma quantidade eficaz de um composto das fórmulas gerais (I) ou (II) pode ser administrada para inibir a protease implicada com uma condição ou doença particular. Claro que, esta quantidade de dosagem também será modificada de acordo com o tipo de administração do composto. Por exemplo, para alcançar uma "quantidade
10 eficaz" para terapia aguda, a administração parenteral de um composto das fórmulas gerais (I) ou (II) é preferida. Uma infusão intravenosa do composto em 5 % de dextrose em água ou solução salina normal, ou uma formulação similar com excipientes adequados, é muito eficaz, embora uma injeção de bolo intramuscular também seja útil. Tipicamente, a dose parenteral será
15 cerca de 0,01 a cerca de 100 mg/kg; preferivelmente entre 0,1 e 20 mg/kg, de uma maneira para manter a concentração de droga no plasma a uma concentração eficaz para inibir uma cisteína protease. Os compostos podem ser administrados diariamente de uma a quatro vezes em um nível para alcançar uma dose diária total de cerca de 0,4 a cerca de 400 mg/kg/dia. A
20 quantidade precisa de um composto inventivo que é terapeuticamente eficaz e a rota pela qual tal composto é melhor administrado, são facilmente determinados por alguém versado usual na técnica comparando o nível de sangue do agente com a concentração requerida para ter um efeito terapêutico. Pró-drogas dos compostos da presente invenção podem ser preparados por
25 qualquer método adequado. Para aqueles compostos em que a metade de pró-droga é, uma funcionalidade de cetona, especificamente cetais e/ou hemiacetais, a conversão pode ser realizada de acordo com os métodos convencionais.

Os compostos desta invenção também podem ser administrados
30 oralmente ao paciente, de uma maneira de modo que a concentração de droga seja suficiente para inibir a resorção de osso ou alcançar qualquer outra indicação terapêutica como aqui descrito. Tipicamente, uma composi-

ção farmacêutica contendo o composto é administrada de uma maneira em uma dose oral dentre cerca de 0,1 a cerca de 50 mg/kg consistente com a condição do paciente. Preferivelmente a dose oral pode ser de cerca de 0,5 a cerca de 20 mg/kg.

- 5 Nenhum efeito toxicológico inaceitável é esperado quando compostos da presente invenção são administrados de acordo com a presente invenção. Os compostos desta invenção, que podem ter boa biodisponibilidade, podem ser testados em um de vários ensaios biológicos para determinar a concentração de um composto que é requerida para ter um efeito farmacológico dado.

- 10 De acordo com um quinto aspecto da invenção, é fornecido uma composição farmacêutica ou veterinária compreendendo um ou mais compostos das fórmulas gerais (I) ou (II) e um veículo farmacêutica ou veterinariamente aceitável. Outros materiais ativos também podem estar presentes, uma vez que podem ser considerados apropriados ou aconselháveis para a doença ou condição sendo tratada ou prevenida.

 O veículo, ou, se mais que um estiver presente, cada um dos veículos, deve ser aceitável no sentido de ser compatível com os outros ingredientes da formulação e não deletério ao recipiente.

- 20 As formulações incluem aqueles adequados para administração retal, nasal, tópica (incluindo bucal e sublingual), vaginal ou parenteral (incluindo subcutânea, intramuscular, intravenosa e intradérmica), mas preferivelmente a formulação é uma formulação oralmente administrada. As formulações podem estar presentes convenientemente na forma de dosagem de unidade, por exemplo tabletes e cápsulas de liberação contínua, e podem ser preparados por qualquer método bem conhecido na técnica de farmácia.

- 25 Tais métodos incluem a etapa de colocar em associação o agente ativo acima definido com o veículo. Em geral, as formulações são preparadas colocando uniforme e intimamente em associação o agente ativo com veículos líquidos ou veículos sólidos finamente divididos ou ambos, e depois moldando o produto, se necessário. A invenção estende a métodos para preparar uma composição farmacêutica compreendendo colocar um

composto das fórmulas (I) ou (II) em conjunção ou associação com um veículo ou veículo farmacêutica ou veterinariamente aceitável.

As formulações para administração oral na presente invenção podem estar presentes como unidades distintas como cápsulas, "cachetes" ou comprimidos cada um contendo uma quantidade predeterminada do agente ativo; como um pó ou grânulos; como uma solução ou uma suspensão do agente ativo em um líquido aquoso ou um líquido não-aquoso; ou como uma emulsão líquida de óleo-em-água ou uma emulsão líquida de água-em-óleo; ou como um bolo etc.

Para as composições para administração oral (por exemplo tabletes e cápsulas), o termo "veículo aceitável" inclui veículos como excipientes comuns por exemplo agentes de ligação, por exemplo xarope, acácia, gelatina, sorbitol, tragacanto, polivinilpirrolidona (Povidona), metilcelulose, etilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, hidroxipropilmetilcelulose, sacarose e amido; enchedores e veículos, por exemplo amido de milho, gelatina, lactose, sacarose, celulose microcristalina, caulim, manitol, fosfato de dicálcio, cloreto de sódio e ácido algínico; e lubrificantes como estearato de magnésio, estearato de sódio e outros estearatos metálicos, ácido esteárico de estearato de glicerol, fluido de silicone, ceras de talco, óleos e sílica coloidal. Agentes aromatizantes como hortelã, óleo de gualtéria, aroma de cereja e outros podem ser também usados. Pode ser desejável adicionar um agente corante para tornar a forma de dosagem facilmente identificável. Tabletes também podem ser revestidos por métodos bem conhecidos na técnica.

Um tablete pode ser feito por compressão ou modelagem, opcionalmente com um ou mais ingredientes adicionais. Comprimidos comprimidos podem ser preparados comprimindo em uma máquina adequada o agente ativo em uma forma corrente livre como um pó ou grânulos, opcionalmente misturado com um aglutinante, lubrificante, diluente inerte, conservante, agente ativo de superfície ou dispersante. Comprimidos moldados podem ser feitos moldando em uma máquina adequada uma mistura do composto pulverizado umedecido com um diluente líquido inerte. Os comprimidos podem ser opcionalmente revestidos ou marcados e podem ser

formulados de modo a fornecer liberação lenta ou controlada do agente ativo.

Outras formulações adequadas para administração oral incluem pastilhas compreendendo o agente ativo em uma base aromatizada, usualmente sacarose e acácia ou tragacanto; pastilhas compreendendo o agente ativo em uma base inerte como gelatina e glicerina, ou sacarose e acácia; e líquidos para limpeza bucal compreendendo o agente ativo em um veículo líquido adequado.

As formulações parenterais em geral serão estéreis.

De acordo com um sexto aspecto da invenção, é fornecido um processo para a preparação de uma composição farmacêutica ou veterinária como descrito acima, o processo compreendendo colocar o(s) composto(s) ativo(s) em associação com o veículo, por exemplo, mediante mistura.

As características preferidas para cada aspecto da invenção são como para um ao outro aspecto *mutatis mutandis*.

A invenção será ilustrada agora com os exemplos a seguir:

Química de Fase de Solução - Métodos Gerais

Todos os solventes foram adquiridos de ROMIL Ltd (Waterbeach, Cambridge, UK) no grau SpS ou Hi-dry a menos que do contrário declarado. Os reagentes da síntese de peptídeo gerais foram obtidos de Chem-Impex Intl. Inc. (Wood Dale IL 60191. USA). Cromatografia de camada fina (TLC) foi executada em placas pré-revestidas (sílica 60 em lâminas de alumínio de Merck F254, parte nº 5554). Visualização dos compostos foi alcançada sob luz ultravioleta (254 nm) ou usando um reagente de formação de mancha apropriado. Purificação de coluna flash foi executada em sílica-gel 60 (Merck 9385). Todas HPLC analítica foram obtidas em Phenomenex Jupiter C₄, 5 µ, 300 Å, 250 x 4,6 mm, usando misturas de solvente A = 0,1 % de ácido trifluoroacético aq (TFA) e solvente B = 90 % de acetonitrila/10 % de solvente A em sistemas de Agilent automatizados com detecção de UV de 215 e/ou 254 nm. A menos que do contrário declarado um gradiente de 10 - 90 % de B em A durante 25 minutos a 1, 5 mL/min foi executado para análise de HPLC analítica total. Análise de HPLC-MS foi executada em um

Agilent 1100 série LC/MSD, usando sistemas de HPLC de Agilent automatizados, com um gradiente de 10 - 90 % de B em A durante 10 minutos em Phenomenex Columbus C₈, 5 μ , 300 Å, 50 x 2,0 mm a 0,4 mL/min. Ressonância magnética nuclear (RMN) foi obtida em um Bruker DPX400 (frequência 400 MHz ¹H; sonda QXI) nos solventes e temperatura indicada. Alterações químicas são expressas em partes por milhão (δ) e são referenciadas aos sinais residuais do solvente. Constantes de acoplamento (*J*) são expressadas em Hz.

Química de Fase Sólida - Métodos Gerais

10 Inibidores do exemplo (1-156) foram preparados através de uma combinação de solução e químicas com base em Fmoc de fase sólida (ver 'Solid Phase Peptide Synthesis', Atherton, E., e Sheppard, R. C., IRL Press Ltd, Oxford, UK, 1989, para uma descrição geral). Um bloco de construção apropriadamente funcionalizado e protegido foi preparado em solução (por
15 exemplo composto geral (19), Esquema 1), depois reversivelmente ligado à fase sólida através de um ligante apropriado. Ciclos de acoplamento/desproteção/modificação química por exemplo oxidação, foram depois executados até que a molécula desejada de comprimento total estivesse completa (Esquema 2). Inibidores do exemplo (1-156) foram depois libera-
20 dos (clivados) da fase sólida, analisados, purificados e submetidos ao ensaio para inibição versus uma faixa de proteases.

Em geral, multipinos (poliamida 1,2 $\rightarrow$ carregamentos de 10 μ moles, ver www.mimotopes.com) foram usados para a síntese de fase sólida, embora qualquer superfície de fase sólida adequada pudesse ser selecionada. Em geral, as engrenagens de 1,2 μ mole foram usadas para fornecer
25 exemplos brutos de pequenas escala para triagem preliminar, enquanto que coroas de 10 μ moles foram usadas para síntese de escala acima e purificação dos exemplos preferidos. Foram empregados métodos de acoplamento e desproteção de Fmoc padrões (ver Grabowska, U., et al, *J. Comb. Chem.*
30 2(5), 475-490, 2000. para uma descrição completa das metodologias de multipinos de fase sólida).

Preparação da Montagem Inicial

Constructos de blocos de construção-ligantes (por exemplo (21), tipicamente 100 mg a 2 g) foram carboxila ativada com hexaflúor fosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio (HBTU, 1 equivalente em mol), 1-hidroxibenzotriazol.hidrato (HOBT, 1 equivalente em mol) e N-metilmorfolina (NMM, 2 equivalentes em mol) em dimetilformamida (DMF, tipicamente 1 a 10 mL) durante 5 minutos. Coroas de DA/MDA ou engrenagens de HEMA amino-funcionalizadas (10 μ mole por coroa/1,2 μ mol por engrenagem, 0,33 equivalente em mol de amino funcionalização de superfície total comparados com a construção ativada) foram adicionados, seguidos por DMF adicional para cobrir a superfície de fase sólida. A reação de carregamento foi deixada durante a noite. Seguindo carregamento durante a noite, coroas/engrenagens foram levadas através de ciclos de lavagem padrão, desproteção de Fmoc e quantificação de carregamento (ver Grabowska, U., et al) para fornecer aos constructos de blocos de ligação-ligantes carregados (por exemplo (22)). Análise indicou carregamento virtualmente quantitativo em todos os exemplos.

Ciclos de Acoplamento

O acoplamento de aminoácidos de Fmoc padrão (10 ou 20 equivalente em mol) foi executado por meio de carboxila ativada com fosfato de hexaflúor 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio (HBTU, 10 ou 20 equivalentes em mol), 1-hidroxibenzotriazol.hidrato (HOBT, 10 ou 20 equivalentes em mol) e N-metilmorfolina (NMM, 20 ou 40 equivalentes em mol) em dimetilformamida, com pré-ativação durante 5 minutos. As espécies ativadas foram dispensadas em poços apropriados de uma placa de 96 poços de polipropileno (Beckman, poços de 1 ml, 500 μ L de solução por poço para coroas ou 250 μ L de solução por poço para engrenagens) em um padrão requerido para a síntese. Constructos de blocos de construção-ligantes de amino livre carregados (por exemplo (22)) foram adicionados e a reação de acoplamento deixada durante a noite. Seguindo acoplamento durante a noite, coroas/engrenagens foram levadas através de ciclos padrões de lavagem e desproteção de Fmoc (ver Grabowska, U., et al.). As condições de ativa-

ção e acoplamento idênticas foram usadas para o acoplamento de uma faixa de ácidos carboxílicos ($R\text{-COOH}$). Alternativamente, cloroformatos por exemplo morfolina-4-carbonilcloreto (10 equivalentes em mol), foi acoplado em DMF com a adição de NMM (10 equivalentes em mol).

5 Ciclo de Clivagem Acidolítica

- Uma mistura de 95 % de TFA/5 % de água foi pré-dispensada em duas placas de 96 poços de poliestireno (Beckman, poços de 1 ml, 600 μL de solução por poço para coroas ou 300 μL de solução por poço para engrenagens) em um padrão que corresponde àquele da síntese. A montagem de multipinos completa foi adicionada à primeira placa (placa mãe), o bloco revestido em folha de estanho e clivado durante 2 horas. A montagem de multipinos clivada foi depois removida da primeira placa e adicionadas à segunda placa (placa de lavagem) durante 15 minutos. A montagem de multipinos gasta foi depois descartada e as placas mãe/de lavagem evaporadas em um evaporador de placa HT-4-GeneVac.

Análise e Purificação dos Exemplos Clivados

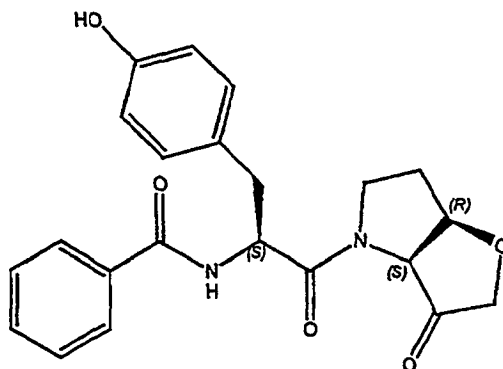
- (a) Ex 1,2 μmol de Engrenagens. 100 μL de dimetilsulfóxido (DMSO) foram adicionados a cada poço da placa de lavagem pós-clivado e secado, misturados totalmente, transferidos para a placa mãe pós-clivada e secada correspondente e novamente misturados por completo. Foram diluídos 10 μL desta solução de DMSO em 100 μL com uma mistura de 90 % de acetonitrila/10 % 0,1 % de TFA aq. 20 μL de alíquotas foram analisadas por HPLC-MS e HPLC analítica completa. Em cada caso as moléculas dos exemplos brutos deram o íon esperado $[M + H]^+$ e um pico de HPLC a $> 80\%$ (por análise de UV a 215 nm). Isto forneceu uma solução de matéria-prima de DMSO de aproximadamente 10 mM de exemplos brutos de boa qualidade para triagem inibitória de protease preliminar.
- (b) Ex 10 μmoles de Coroas. 500 μL de uma mistura de 90 % de acetonitrila/10 % de 0,1 % de TFA aq. foram adicionados a cada poço da placa de lavagem, completamente misturados, transfe-

ridos para o poço da placa mãe correspondente e novamente misturados por completo. Foram diluídos 5 μ L desta solução em 100 μ L com uma mistura de 90 % de acetonitrila/10 % 0,1 % de TFA aq.. 20 μ L de alíquotas foram analisadas por HPLC-MS e HPLC analítica completa. Em cada caso as moléculas dos exemplos brutos deram o íon esperado $[M + H]^+$ e um pico de HPLC a > 80 % (por análise de UV a 215 nm). Os blocos de poliestireno contendo os exemplos brutos foram depois liofilizados.

(c) Exemplos individuais (ex (b)) foram re-dissolvidos em uma mistura 1:1 de 0,1 de % TFA aq/acetonitrila (1 mL) e purificados por HPLC semipreparativa (Phenomenex Jupiter C₄, 5 μ , 300 Å, 250 x 10 mm, uns 25-90 % de B no gradiente A durante 25 min, 4,0 mL/min, detecção de UV a 215 nm). As frações foram liofilizadas em frascos de amostra de vidro pré-alcatroado para fornecer os exemplos purificados (tipicamente 2 a 4 mg, 40 a 80 % de rendimento).

(d) Os exemplos purificados foram dissolvidos em um volume apropriado de DMSO para fornecer uma solução de matéria-prima de 10 mM, para triagem inibitória de protease precisa.

20 Exemplo 1. (Um exemplo da fórmula geral (I)). (3a*S*, 6a*R*) *N*-[1*S*-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]benzamida



Seguindo os detalhes gerais do Esquema I, o bloco de construção bicíclico requerido (3a*S*,6a*R*) éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido 3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carboxílico (19) foi preparado em 8 etapas como segue.

(1) Preparação de éster de 1-(9H fluoren-9-ilmetila) de ácido (2S,3S) (3-hidróxi)pirrolidina-1,2-dicarboxílico

Trans-3-hidróxi-L-prolina (10,0 g, 76,3 mmoles) foi adicionada a uma solução vigorosamente agitada gelada de carbonato de sódio (16,90 g, 160,2 mmoles) em água (100 mL). 1,4-dioxano (75 mL) foi adicionado fornecendo uma mistura opaca mas móvel. Cloroformato de 9-fluorenilmetila (20,31 g, 80 mmoles) em 1,4-dioxano (75 mL) foi adicionado em 1 h, depois o esfriamento a gelo removido e a mistura agitada em TA por um adicional de 2 h. Água adicional (300 mL) foi adicionada, a mistura de reação lavada com clorofórmio (2 x 250 mL) e as camadas orgânicas combinadas descartadas. A fase aquosa foi acidificada com 1N HCl em ~ pH 2, fornecendo uma mistura opaca espessa. A mistura aquosa acidificada foi extraída com clorofórmio (2 x 500 mL) e a fase aquosa clara agora descartada. As camadas de clorofórmio combinadas opacas foram secadas (Na₂SO₄), filtradas e reduzidas *in vacuo* para fornecer 1 batelada (5,70 g). O precipitado residual (uma mistura do produto e do agente de secagem) foi triturado com metanol quente (2 x 250 mL) e as soluções de metanol combinadas reduzidas *in vacuo* para fornecer 2 batelada (10,25 g). 1 e 2 Bateladas foram individualmente analisadas por TLC (luz de UV simples, R_f = 0,15, 20 % de MeOH em CHCl₃), e HPLC-MS (pico de UV principal simples com TA = 7,069 min, 354,2 [M + H]⁺, 376,2 [M + Na]⁺) e observadas ser idênticas, dando um rendimento combinado de 15,95 g (45,2 mmoles, 59,2 %). Análise por RMN de ¹H e ¹³C mostrou a presença de isômeros geométricos cis e trans ao redor da 3ª ligação de amida.

^δH (DMSO-d₆ a 298 K); 1,80-2,02 (2H_γ, m), 3,49-3,62 (2H_δ, m), 4,12-4,38 (H_α, H_β, Fmoc H-9 e CH₂, m), 5,55/5,62 (OH), 7,30-7,31 (2H aromático, Fmoc H-2 e H-7), 7,35-7,37 (2H aromático, Fmoc H-3 e H-6), 7,43-7,45 (2H aromático, Fmoc H-1 e H-8), 7,63-7,65 (2H aromático, Fmoc H-4 e H-5), 12,8-13,0 (COOH).

^δC (DMSO-d₆ a 298 K); 31,70/32,70 (d, C_γ), 44,68/45,32 (d, C_δ), 46,94/46,97 (u, Fmoc C-9), 67,04/67,33 (d, Fmoc CH₂), 68,24/68,51 (u, C_α), 73,12/74,23 (u, C_β), 120,49/120,52 (u, Fmoc C-4 e C-5), 125,49/125,58 (u,

Fmoc C-1 e C-8), 127,50 (u, Fmoc C-2 e C-7), 128,04 (u, Fmoc C-3 e C-6), 140,99/141,09 (q, Fmoc C-4' e C-5'), 144,02/144,16 (q, Fmoc C-1' e C-8'), 154,33/154,54 (q, O $\overline{\text{C}}$ ON), 172,10/172,39 (C $\overline{\text{O}}$ OH).

- (2) Preparação de éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetila) de éster de
5 2-alila de ácido de (2S,3S) (3-hidróxi)pirrolidina-1,2-dicarboxílico.

- Éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetila) de ácido (2S,3S) (3-hidróxi)pirrolidina-1,2-dicarboxílico (10,9 g, 30,8 mmoles) foi dissolvido em tolueno (75 mL) em um aparelho Dean-Stark. Álcool de alila (20 mL) foi adicionado seguido por ácido *p*-toluenossulfônico.hidrato (6,05 g, 31,4 mmoles).
10 A mistura foi refluxada durante 1 h, esfriada e CHCl₃ (300 mL) adicionado. A camada orgânica foi lavada com NaHCO₃ (300 mL), 0,1 N HCl (300 mL) e salmoura (300 mL), depois secada (Na₂SO₄). Filtração e redução *in vacuo* deram uma espuma amarela pálida (13,5 g). A espuma bruta foi purificada em sílica-gel (150 g) eluindo com um gradiente de heptano:acetato de etila
15 3:1 → 1:1. As frações desejadas foram combinadas e reduzidas *in vacuo* para um rendimento de goma incolor de 10,34 g (26,3 mmoles, 85,4 %). TLC (luz de UV simples, R_f = 0,30, heptano:acetato de etila 1:1), HPLC analítica TA = 18,849 min, HPLC-MS (pico de UV principal simples com TA = 8,354 min, 394,2 [M + H]⁺, 416,2 [M + Na]⁺). Análise por RMN de ¹H e ¹³C mostrou
20 a presença de isômeros geométricos *cis* e *trans* ao redor da 3ª ligação de amida.

- ¹H (CDCl₃ a 298 K); 2,00-2,21 (2H_γ, m), 2,70/2,85 (OH, b), 3,72-3,81 (2H_δ, m), 4,12-4,67 (H_α, H_β, Fmoc H-9 e CH₂, 2 x COOCH₂CH=CH₂, m), 5,20-5,40 (2 x COOCH₂CH=CH₂, m), 5,82-5,99 (1 x COOCH₂CH=CH₂, m),
25 7,28-7,33 (2H aromático, Fmoc H-2 e H-7), 7,34-7,41 (2H aromático, Fmoc H-3 e H-6), 7,53-7,66 (2H aromático, Fmoc H-1 e H-8), 7,77-7,81 (2H aromático, Fmoc H-4 e H-5).

- ¹³C (CDCl₃ a 298 K); 32,28/33,04 (d, C_γ), 44,98/45,32 (d, C_δ), 47,56/47,63 (u, Fmoc C-9), 66,44 (d, COOCH₂CH=CH₂), 68,01/68,11 (d, Fmoc CH₂), 68,32/68,72 (u, C_α), 74,49/75,67 (u, C_β), 119,20/119,48 (d, COOCH₂CH=CH₂), 120,34/120,37 (u, Fmoc C-4 e C-5), 125,36/125,60 (u, Fmoc C-1 e C-8), 127,47 (u, Fmoc C-2 e C-7), 128,06/128,12 (u, Fmc C-3 e C-6),
30

131,79/131,94 (u, $\text{COOCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 141,65/141,71 (q, Fmoc C-4' e C-5'), 144,12/144,34 (q, Fmoc C-1' e C-8'), 155,13/155,59 (q, OCON), 170,53/170,55 ($\text{COOCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$).

(3) Preparação de éster 1-(9H-fluoren-9-ilmetila) de éster 2-alila de ácido (2S,3R) (3-formilóxi)pirrolidina-1,2-dicarboxílico.

Trifenilfosfina (2,76 g, 10,5 mmoles, TPP) foi dissolvida em tetraidrofurano seco (75 mL), sob uma manta de nitrogênio com agitação e resfriada com gelo. Diisopropilazodicarboxilato (2,12 g, 2,07 ml, 10,5 mmoles, DIAD) foi adicionado durante 15 min a gotas para dar uma mistura branca precipitada. Éster 1-(9H-fluoren-9-ilmetila) de éster de 2-alila de ácido (2S,3S) (3-hidróxi)pirrolidina-1,2-dicarboxílico (4,15 g, 10,5 mmoles) e ácido fórmico (0,97 g, 0,79 ml, 21,0 mmol) foram misturados em tetraidrofurano seco (30 mL) e adicionados durante 15 min à mistura de TPP/DIAD. A reação foi agitada durante um adicional de 1 h a 0°C, depois durante a noite a TA. Os solventes foram removidos *in vacuo* para dar um óleo amarelo pálido viscoso (11,1 g). O óleo bruto foi purificado em sílica-gel (250 g) eluindo com um gradiente de heptano:acetato de etila 4:1 → 1:1. As frações do produto foram identificadas e reduzidas *in vacuo* para dar éster 1-(9H-fluoren-9-ilmetila) de éster de 2-alila de ácido (2S,3R) (3-formilóxi)pirrolidina-1,2-dicarboxílico/Bis-hidrazida de DIAD, um sólido branco, rendimento 4,0 g. TLC (luz de UV simples, R_f = 0,50, heptano:acetato de etila 1:1), HPLC analítica TA = 19,064 min, HPLC-MS (pico de UV principal simples com TA = 9,721 min, 422,2 [M + H]⁺, 444,1 [M + Na]⁺ e um pico de não-UV com TA = 5,057 min, 205,1 [M + H]⁺, 431,2 [2M + Na]⁺).

(4) Preparação de éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetila) de éster de 2-alila de ácido (2S,3R) (3-hidróxi)pirrolidina-1,2-dicarboxílico.

Éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetila) de éster de 2-alila de ácido (2S,3R) (3-formilóxi)pirrolidina-1,2-dicarboxílico/Bis-hidrazida de mistura de DIAD (4,0 g) foi dissolvido em álcool de alila (18 mL), CH_2SO_4 (75 μL) adicionado e aquecido para refluxar durante 90 min. A mistura foi esfriada, EtOAc (200 mL) adicionado e lavada com NaHCO_3 (200 mL), salmoura (200 mL) e secada (Na_2SO_4). Os solventes foram removidos *in vacuo* para dar um óleo

castanho viscoso (4,2 g). O óleo bruto foi purificado em sílica-gel (150 g) eluindo com um gradiente de heptano:acetato de etila 2:1 → 1:1. As frações desejadas foram combinadas e reduzidas *in vacuo* para um rendimento de goma incolor de 1,75 g (4,44 mmoles, 42,4 %). TLC (luz de UV simples, R_f = 0,25, heptano:acetato de etila 1:1), HPLC analítica TA = 17,795 min, HPLC-MS (pico de UV principal simples com TA = 8,574 min, 394,2 [M + H]⁺, 416,2 [M + Na]⁺). Análise por RMN de ¹H e ¹³C mostrou a presença de isômeros geométricos *cis* e *trans* ao redor da 3ª ligação de amida.

¹H (CDCl₃ a 298 K); 2,09-2,19 (2H_γ, m), 2,52 (OH, dd, J 1,0, 6,0), 3,54-3,65/3,70-3,82 (2H_δ, m), 4,14-4,20/4,22-4,30 (Fmoc H-9, dm), 4,30-4,39 (1 x Fmoc CH₂, em), 4,43-4,58 (H_α, + 1 x Fmoc CH₂, m), 4,60-4,65 (H_β, m), 4,65-4,76 (2 x COOCH₂CH=CH₂, m), 5,23-5,36 (2 x COOCH₂CH=CH₂, m), 5,81-6,00 (1 x COOCH₂CH=CH₂, m), 7,28-7,38 (2H aromático, Fmoc H-2 e H-7), 7,39-7,46 (2H aromático, Fmoc H-3 e H-6), 7,53-7,69 (2H aromático, Fmoc H-1 e H-8), 7,73-7,81 (2H aromático, Fmoc H-4 e H-5).

¹³C (CDCl₃ a 298 K); 32,34/33,22 (d, C_γ), 44,65/44,90 (d, C_δ), 47,57/47,63 (u, Fmoc C-9), 63,89/64,22 (u, C_α), 66,38/66,41 (d, COOCH₂CH=CH₂), 68,02 (d, Fmoc CH₂), 71,84/72,80 (u, C_β), 119,08/119,31 (d, COOCH₂CH=CH₂), 120,39 (u, Fmoc C-4 e C-5), 125,32/125,46/125,56 (u, Fmoc C-1 e C-8), 127,46 (u, Fmoc C-2 e C-7), 128,12 (u, Fmoc C-3 e C-6), 132,03/132,14 (u, COOCH₂CH=CH₂), 141,65/141,69 (q, Fmoc C-4' e C-5'), 144,00/144,16/144,43/144,48 (q, Fmoc C-1' e C-8'), 154,88/155,25 (q, CON), 169,94/169,99 (COOCH₂CH=CH₂).

(5) Preparação de éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetila) de éster de 2-alila de ácido (2*S*,3*R*) (3-*terc*-butóxi)pirrolidina-1,2-dicarboxílico.

Éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetila) de éster de 2-alila de ácido (2*S*,3*R*) (3-hidróxi)pirrolidina-1,2-dicarboxílico (1,75 g, 4,45 mmoles) foi dissolvido em diclorometano seco (20 mL) em um 50 mL tubo de pressão de vidro e esfriado para -78°C. Gás de isobutileno (~ 10 mL) foi condensado na solução e CH₂SO₄ (100 µL) adicionado. Uma barra agitadora foi adicionada, o tubo foi vedado, o esfriamento removido e agitado em TA durante 72 h. O tubo vedado foi esfriado para -78°C, N-metilmorfolina (200 µL, 1 eq de w.r.t.

CH₂SO₄) e deixado aquecer-se para TA, não vedado, com agitação durante 2 h. Diclorometano (75 mL) foi adicionado e os orgânicos lavados com NaHCO₃ (75 mL), depois salmoura (75 mL) e secados (Na₂SO₄). Os solventes foram removidos *in vacuo* para dar um óleo de castanho pálido móvel (2,41 g). O óleo bruto foi purificado em sílica-gel (150 g) eluindo com um gradiente de heptano:acetato de etila 4:1 → 3:1. As frações desejadas foram combinadas e reduzidas *in vacuo* para um rendimento de óleo claro espesso de 1,66 g (3,69 mmoles, 83,0 %). TLC (luz de UV simples, R_f = 0,45, heptano:acetato de etila 2:1), HPLC analítica TA = 22,811 min, HPLC-MS (pico de UV principal simples com TA = 11,193 min, 450,2 [M + H]⁺, 472,2 [M + Na]⁺, 921,4 [2M + Na]⁺).

(6) Preparação de éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetila) de ácido (2S,3R) (3-*terc*-butóxi)pirrolidina-1,2-dicarboxílico.

Éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetila) de éster de 2-alila de ácido (2S,3R) (3-*terc*-butóxi)pirrolidina-1,2-dicarboxílico (1,60 g, 3,56 mmoles) foi dissolvido em diclorometano seco (20 mL) com agitação. Paládio (0) de tetrakis(trifenilfosfina) (83 mg, 0,071 mmol, 0,02 eq) foi adicionado, seguido por feniltiridrossilano (0,77 g, 0,674 mL, 7,12 mmoles, 2 eq). Após 2 h, diclorometano (150 mL) foi adicionado e os orgânicos lavados com 0,01 N HCl (150 mL), salmoura (150 mL) e secados (Na₂SO₄). Os solventes foram removidos *in vacuo* para dar um sólido cinzento escuro (2,14 g). O sólido bruto foi purificado em sílica-gel (75 g) eluindo com um gradiente de heptano:acetato de etila 2:1 → 1:6. As frações desejadas foram combinadas e reduzidas *in vacuo* para um rendimento cristalino branco de 0,89 g (2,17 mmoles, 61,1 %). TLC (luz de UV simples, R_f = 0,30, heptano:acetato de etila 1:2), HPLC analítica TA = 19,135 min, HPLC-MS (pico de UV principal simples com TA = 9,386 min, 354,1 [M + H-Bu^t]⁺, 410,2 [M + H]⁺, 432,1 [M + Na]⁺, 841,1 [2M + Na]⁺). Análise por RMN de ¹H e ¹³C mostrou a presença de isômeros geométricos *cis* e *trans* ao redor da 3^a ligação de amida.

¹H (CDCl₃ a 298 K); 1,23 (9H, s), 1,98-2,28 (2H_γ, m), 3,40-3,50 (1H_δ, m), 3,68-3,81 (1H_β, m), 4,10-4,50 (H_α + H_β + Fmoc H-9 + 2 x Fmoc CH₂, m), 7,29-7,40 (2H aromático, Fmoc H-2 e H-7), 7,42-7,47 (2H aromático,

Fmoc H-3 e H-6), 7,55-7,70 (2H aromático, Fmoc H-1 e H-8), 7,73-7,85 (2H aromático, Fmoc H-4 e H-5), 6,30-8,30 (COOH, b).

δ C (CDCl₃ a 298 K); 28,285 (u, (CH₃)C), 31,47/32,29 (d, C_γ), 44,13/44,38 (d, C_δ), 47,51/47,60 (u, Fmoc C-9), 62,73/62,95 (u, C_α), 67,96/68,13 (d, Fmoc CH₂), 71,77/72,67 (u, C_β), 120,33 (u, Fmoc C-4 e C-5), 125,39 /125,50/125,55/125,61 (u, Fmoc C-1 e C-8), 127,46 (u, Fmoc C-2 e C-7), 128,01/128,07 (u, Fmoc C-3 e C-6), 141,58/141,66 (q, Fmoc C-4' e C-5'), 144,04/144,23/144,46 (q, Fmoc C-1' e C-8'), 154,95/155,32 (q, OCON), 175,19/175,65 (COOH).

(7) Preparação de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (2S,3R) (3-*terc*-butóxi)-2-(2-diazoacetil)pirrolidina-1-carboxílico.

Éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetila) de ácido (2S,3R) (3-*terc*-butóxi)pirrolidina-1,2-dicarboxílico (615 mg, 1,5 mmol) foi dissolvido com agitação em diclorometano seco (15 mL). A reação foi fluída com nitrogênio e esfriada para -15° C. Isobutilclorofornato (225 mg, 1,6 mmol em diclorometano seco (2,5 mL) e N-metilmorfolina (303 mg, 3,0 mmoles) em diclorometano seco (2,5 mL) foram adicionados simultaneamente em alíquotas de 0,5 mL durante 15 min. Diazometano etéreo (gerado de diazald (4,7 g, ~15 mmoles em éter de dietila (75 mL)) em hidróxido de sódio (5,25 g) em água (7,5 mL)/etanol (15 mL) a 60°C) foi adicionado à solução de aminoácido ativada e agitado em TA durante 24 h. Ácido acético (~2 mL) foi adicionado para resfriar bruscamente a reação, depois *terc*-butilmetiléter (150 mL) foi adicionado, os orgânicos lavados com água (3 x 200 mL), depois secados (Na₂SO₄). Os solventes foram removidos *in vacuo* para dar um óleo amarelo espesso (890 g). O óleo bruto foi purificado em sílica-gel (75 g) eluindo com um gradiente de heptano:acetato de etila 3:1 → 2:1. As frações desejadas foram combinadas e reduzidas *in vacuo* para dar éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (2S,3R) (3-*terc*-butóxi)-2-(2-diazoacetil)pirrolidina-1-carboxílico, um sólido amarelo pálido, rendimento 270 mg (0,624 mmol, 41,6 %). TLC (luz de UV simples, R_f = 0,55, heptano:acetato de etila 1:1), HPLC analítica TA = 20,085 min, HPLC MS (2 picos de UV principais com TA = 7,48 min, 350,1 [M + H]⁺, 372,1 [M + Na]⁺, 721,0 [2M + Na]⁺ e TA = 9,949

min, 406,2 [M + H-N₂]⁺, 456,2 [M + Na]⁺, 889,3 [2M + Na]⁺).

Observe que na análise de HPLC-MS, m/z 350,1 corresponde ao produto bicíclico desejado éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3a*S*, 6a*R*) 3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carboxílico (19).

- 5 (8) Ciclização para éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3a*S*, 6a*R*) 3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carboxílico (19).

Uma solução de cloreto de lítio (205 mg, 4,8 mmoles) em água (1,25 mL) e ácido acético (5,0 mL) foi adicionada ao éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (2*S*,3*R*) (3-*terc*-butóxi)-2-(2-diazoacetil)pirrolidina-1-carboxílico (209 mg, 0,483 mmol). Gás foi evoluído e o sólido oleoso amarelo dissolvido em 1 h para dar uma solução virtualmente incolor. Após os 90 min, clorofórmio (150 mL) foi adicionado e os orgânicos lavados com NaHCO₃ (2 x 150 mL), salmoura (150 mL) e secados (Na₂SO₄). Os solventes foram removidos *in vacuo* para dar uma goma amarela espessa (200 mg). A goma bruta foi purificada em sílica-gel (40 g) eluindo com um gradiente de heptano:acetato de etila 3:2 → 1:1. As frações desejadas foram combinadas e reduzidas *in vacuo* para um sólido cristalino branco, rendimento 133 mg (0,38 mmol, 18,6 % de ácido de partida). TLC (luz de UV simples, R_f = 0,25, heptano:acetato de etila 1:1), pico amplo de HPLC analítica TA = 15,2-17,6 min, HPLC-MS (pico de UV amplo simples com TA = 7,45-8,56 min, 350,1 [M + H]⁺, 372,1 [M + Na]⁺, 721,2 [2M + Na]⁺). Análise por RMN de ¹H e ¹³C mostrou a presença de isômeros geométricos *cis* e *trans* ao redor da 3^a ligação de amida.

¹H (CDCl₃ a 298 K); 1,61-1,97 (2H_γ, m), 3,32-3,45 (1H_α, m), 3,66-3,75/3,85-3,95 (1/2H_α + 1/2H_δ, dm), 3,95/4,10 (1 x COCH_{2α}, + 1 x COCH_{2β}, dm), 4,15-4,30 (Fmoc H-9 + 2 x Fmoc CH₂, m), 4,40-4,60/4,80-4,92 (H_α + H_β, complexo), 7,20-7,30 (2H aromático, Fmoc H-2 e H-7), 7,31-7,42 (2H aromático, Fmoc H-3 e H-6), 7,50-7,57/7,60-7,66 (2H aromático, Fmoc H-1 e H-8), 7,68-7,76 (2H aromático, Fmoc H-4 e H-5).

¹³C (CDCl₃ a 298 K); 31,76/32,28 (d, C_γ), 45,59/45,95 (d, C_δ), 47,64 (u, Fmoc C-9), 62,26/62,77 (u, C_α), 68,03/68,65 (d, Fmoc CH₂), 71,28 (d, COCH₂), 82,17/83,11 (u, C_β), 120,38 (u, Fmoc C-4 e C-5), 125,41/125,59

/125,88 (u, Fmoc C-1 e C-8), 127,45/127,49 (u, Fmoc C-2 e C-7), 128,13 (u, Fmoc C-3 e C-6), 141,73 (q, Fmoc C-4' e C-5'), 144,16/144,37/144,88 (q, Fmoc C-1' e C-8'), 155,33 (q, OCON), 209,32 (COCH_2).

Seguindo os detalhes gerais do Esquema 2, o bloco de construção bicíclico requerido éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3aS, 6aR) 3-oxo-hexaidrofuro[3,2-b]pirrol-4-carboxílico (19) foi convertido na construção de bloco de construção-ligante (21) como segue:

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3aS, 6aR) 3-oxo-hexaidrofuro[3,2-b]pirrol-4-carboxílico (19) (100 mg, 0,286 mmol) foi dissolvido em uma mistura de etanol (5,0 mL) e água (0,75 mL) contendo acetato de sódio.triidrato (59 mg, 0,428 mmol, 1,5 eq). Ácido 4-[[[(hidrazinocarbonil)amino]metil]cicloexano-carboxílico.trifluoroacetato (95 mg, 0,286 mmol, 1,0 eq, Murphy, A., M. et al, *J. Am. Chem. Soc.*, 114, 3156-3157, 1992) foi adicionado e a mistura refluxada durante 90 min. Clorofórmio (50 mL) foi adicionado e os orgânicos lavados com HCl (50 mL, ~ pH 3), secados (Na_2SO_4) e reduzidos *in vacuo* para fornecer construção de bloco de construção-ligante bruta (21) como uma goma incolor. Rendimento 172 mg, HPLC analítica 2 picos TA = 16,477 e 18,512 min (isômeros geométricos cis/trans), HPLC-MS (2 x pico de UV com TA = 7,75 e 8,82 min, 547,3 [M + H]⁺, 569,3 [M + Na]⁺). (21) bruto foi diretamente usado para carregamento de construção.

Seguindo os detalhes gerais do Esquema 2, a construção de bloco de construção-ligante requerida (21) foi ligada à fase sólida que fornece constructo de bloco de construção-ligante carregado (22) como segue:

Constructo de bloco de construção-ligante (21) (0,26 mmol), 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio-hexaflúor fosfato (HBTU, 98,6 mg, 0,26 mmol), 1-hidroxibenzotriazol.hidrato e (HOBT, 39,8 mg, 0,26 mmole) foram dissolvidos em dimetilformamida (3 mL) e N-metilmorfolina (NMM, 58 μL , 0,52 mmol) adicionada. Após pré ativação durante 5 minutos, as engragens de amina livre (72 x 1,2 μmol) foram adicionadas, seguido por dimetilformamida (5,5 mL) e deixadas durante a noite. A solução de acoplamento gasta foi depois adicionada às coroas de amina livre (10 x 10 μmol) e

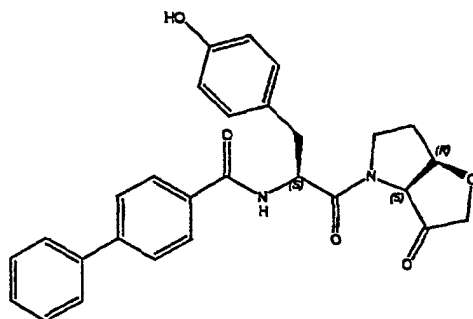
deixada durante a noite. Lavagem e análises padrões indicaram carregamento quantitativo.

Seguindo os detalhes gerais do Esquema 2, o constructo de bloco de construção-ligante carregado requerido (22) foi elaborado na fase sólida como segue:

O constructo carregado (22) foi elaborado para o EXEMPLO 1 (3aS, 6aR) *N*-[1S-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]benzamida mediante desproteção de Fmoc padrão e acoplamento sequencial com Fmoc-Tir(OBut)-OH depois ácido benzóico. O exemplo bruto foi clivado e analisado (ver técnicas gerais). HPLC TA = 10,15 min (> 95 %), HPLC-MS 395,1 [M + H]⁺.

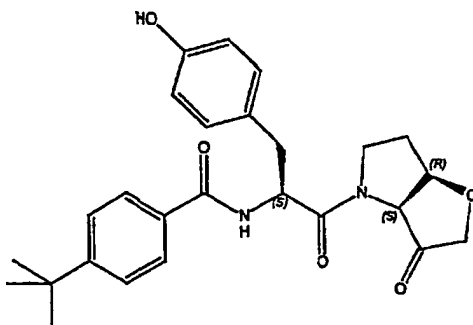
Os exemplos a seguir (2 - 82) foram preparados como detalhado para o EXEMPLO 1, acoplando com os reagentes requeridos para fornecer a molécula de comprimento total.

EXEMPLO 2. Ácido (3aS, 6aR) bifenil-4-carboxílico de [1S-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida



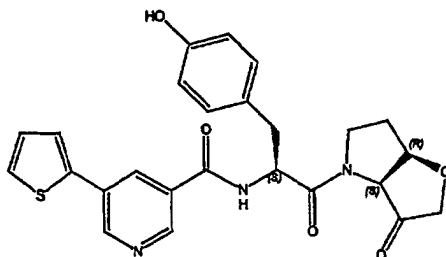
HPLC TA = 14,94-15,46 min (> 90 %), HPLC-MS 471,2 [M + H]⁺.

EXEMPLO 3. (3aS, 6aR) 4-*tert*-t-butil-*N*-[1S-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]benzamida



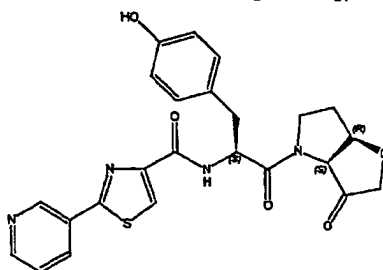
HPLC TA = 15,29-15,89 min (> 90 %), HPLC-MS 451,3 [M + H]⁺

EXEMPLO 4. (3a*S*, 6a*R*) *N*-[1*S*-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro [3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-5-tiofen-2-ilnicotinamida



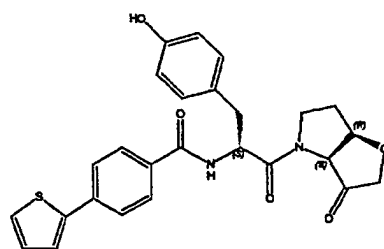
HPLC TA = 11,12 min (> 90 %), HPLC-MS 478,2 [M + H]⁺

EXEMPLO 5. Ácido (3a*S*, 6a*R*) 2-piridin-3-iltiazol-4-carboxílico de [1*S*-(4-hidróxi-benzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida



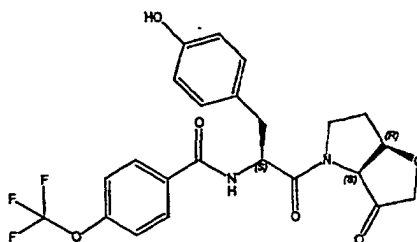
HPLC TA = 8,58 min (> 90 %), HPLC-MS 479,2[M + H]⁺

EXEMPLO 6. (3a*S*, 6a*R*) *N*-[1*S*-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro [3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-tiofen-2-ilbenzamida



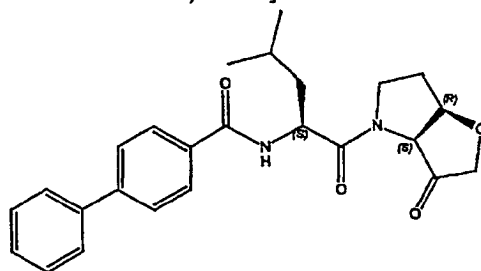
HPLC TA = 14,77-15,31 min (> 90 %), HPLC-MS 477,2 [M + H]⁺

EXEMPLO 7. (3a*S*, 6a*R*) *N*-[1*S*-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro [3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-trifluorometoxibenzamida



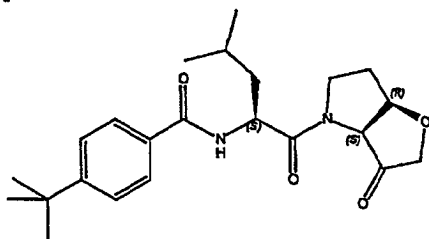
HPLC TA = 14,68 min (> 90 %), HPLC-MS 479,2 [M + H]⁺

EXEMPLO 8. Ácido (3a*S*, 6a*R*) bifeníl-4-carboxílico de [3-metil-1*S*-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]amida



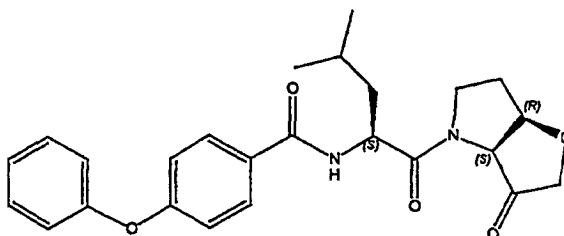
HPLC TA = 16,90-18,04 min (> 90 %), HPLC-MS 421,3 [M + H]⁺

EXEMPLO 9. (3a*S*, 6a*R*) 4-*terc*-butil-*N*-[3-metil-1*S*-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]benzamida



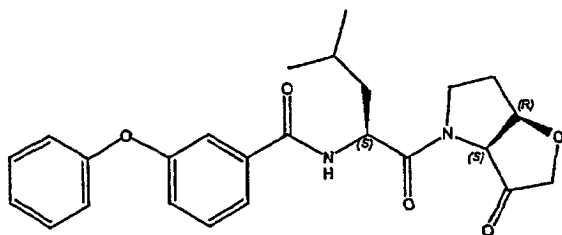
HPLC TA = 17,45-18,62 min (> 90 %), HPLC-MS 401,2 [M + H]⁺

EXEMPLO 10. (3a*S*, 6a*R*) *N*-[3-metil-1*S*-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]-4-fenoxibenzamida



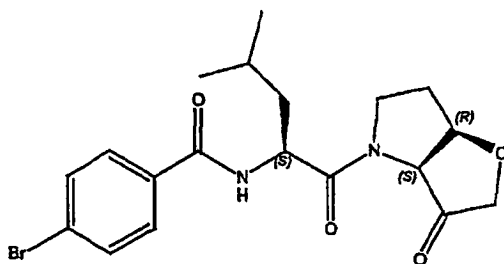
HPLC TA = 17,26-18,38 min (> 90 %), HPLC-MS 437,2 [M + H]⁺

EXEMPLO 11. (3a*S*, 6a*R*) *N*-[3-metil-1*S*-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]-3-fenoxibenzamida



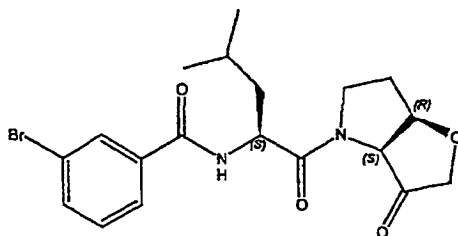
HPLC TA = 17,34-18,52 min (> 90 %), HPLC-MS 437,2 [M + H]⁺

EXEMPLO 12. (3a*S*, 6a*R*) 4-bromo-*N*-[3-metil-1*S*-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]benzamida



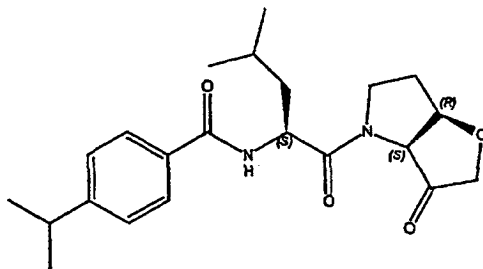
HPLC TA = 14,81 min (> 90 %), HPLC-MS 423,2/425,2 [M + H]⁺

EXEMPLO 13. (3a*S*, 6a*R*) 3-bromo-*N*-[3-metil-1*S*-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]benzamida



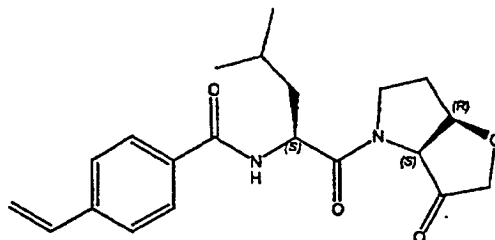
HPLC TA = 14,85-16,20 min (> 90 %), HPLC-MS 423,2/425,2 [M + H]⁺

EXEMPLO 14. (3a*S*, 6a*R*) 4-Isopropil-*N*-[3-metil-1*S*-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]benzamida



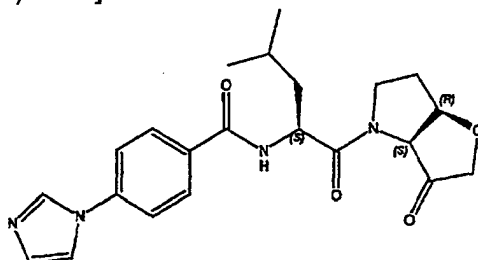
HPLC TA = 16,41-17,65 min (> 90 %), HPLC-MS 387,2 [M + H]⁺

EXEMPLO 15. (3a*S*, 6a*R*) *N*-[3-metil-1*S*-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]-4-vinilbenzamida



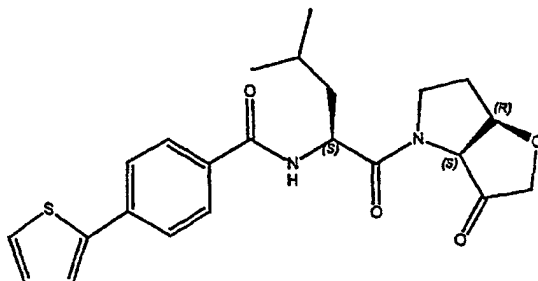
HPLC TA = 14,63 min (> 90 %), HPLC-MS 371,1 [M + H]⁺

EXEMPLO 16. (3a*S*, 6a*R*) 4-imidazol-1-il-*N*-[3-[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]benzamida



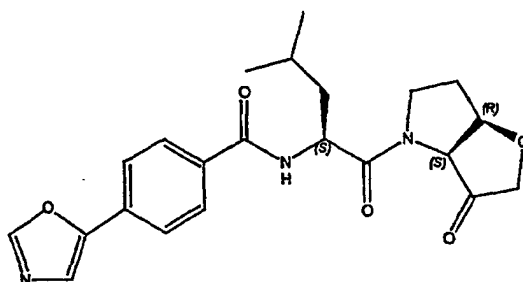
HPLC TA = 9,20 min (> 90 %), HPLC-MS 411,2 [M + H]⁺

EXEMPLO 17. (3a*S*, 6a*R*) *N*-[3-metil-1*S*-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]-4-tiofen-2-ilbenzamida



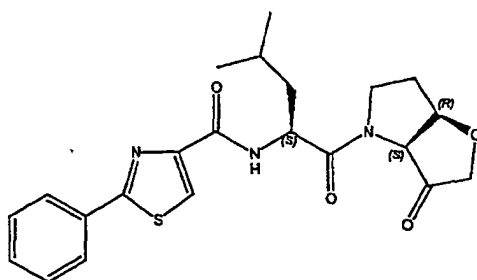
HPLC TA = 16,49-18,34 min (> 90 %), HPLC-MS 427,2 [M + H]⁺

EXEMPLO 18. (3a*S*, 6a*R*) *N*-[3-metil-1*S*-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]-4-oxazol-5-ilbenzamida



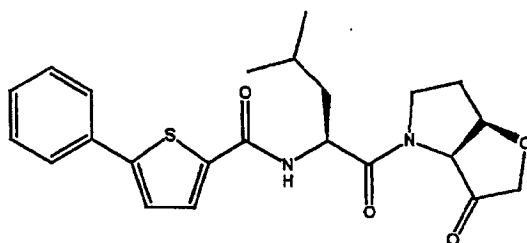
HPLC TA = 12,79 min (> 90 %), HPLC-MS 412,2 [M + H]⁺

EXEMPLO 19. Ácido (3a*S*, 6a*R*) 2-feniltiazol-4-carboxílico de [3-metil-1*S*-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]amida



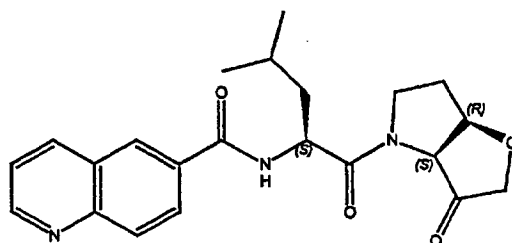
HPLC TA = 16,41-17,80 min (> 90 %), HPLC-MS 428,2 [M + H]⁺

EXEMPLO 20. Ácido (3a*S*, 6a*R*) 5-feniltiofeno-2-carboxílico de [3-metil-1*S*-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]amida



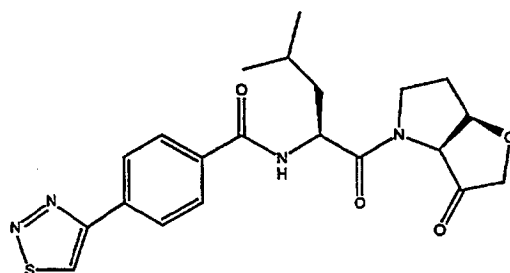
HPLC TA = 16,89 min (> 90 %), HPLC-MS 427,2 [M + H]⁺

5 **EXEMPLO 21.** Ácido (3a*S*, 6a*R*) quinolina-6-carboxílico de [3-metil-1*S*-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]amida



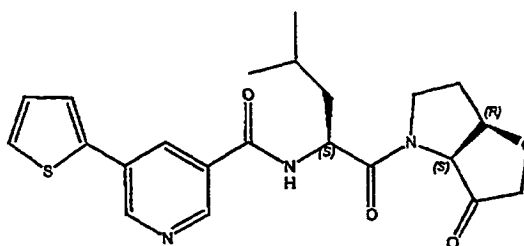
HPLC TA = 9,08 min (> 90 %), HPLC-MS 396,2 [M + H]⁺

EXEMPLO 22. (3a*S*, 6a*R*) *N*-[3-metil-1*S*-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]-4-[1,2,3]tiadiazol-4-ilbenzamida



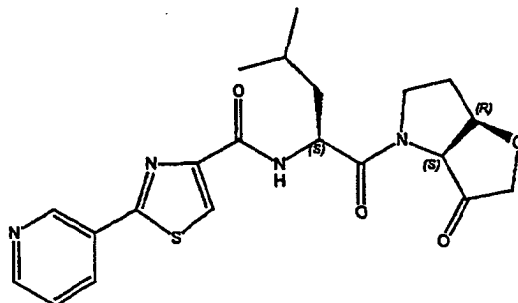
10 HPLC TA = 13,41 min (> 90 %), HPLC-MS 429,2 [M + H]⁺

EXEMPLO 23. (3a*S*, 6a*R*) *N*-[3-metil-1*S*-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]-5-tiofen-2-ilnicotinamida



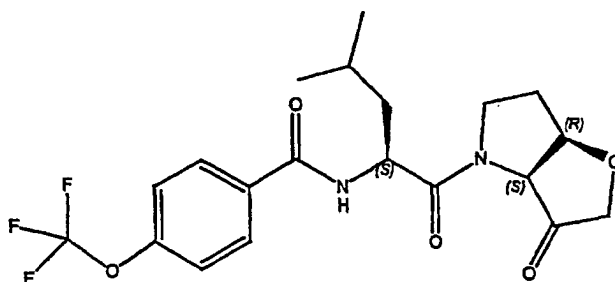
HPLC TA = 13,24 min (> 90 %), HPLC-MS 428,2 [M + H]⁺

EXEMPLO 24. Ácido (3a*S*, 6a*R*) 2-piridin-3-iltiazol-4-carboxílico de [3-metil-1*S*-(3 oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]amida



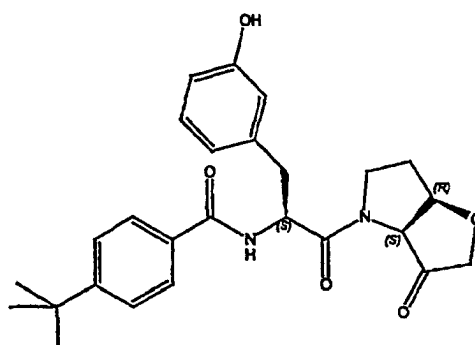
HPLC TA = 10,22 min (> 90 %), HPLC-MS 429,2 [M + H]⁺

5 **EXEMPLO 25.** (3a*S*, 6a*R*) *N*-[3-metil-1*S*-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]-4-trifluorometoxibenzamida



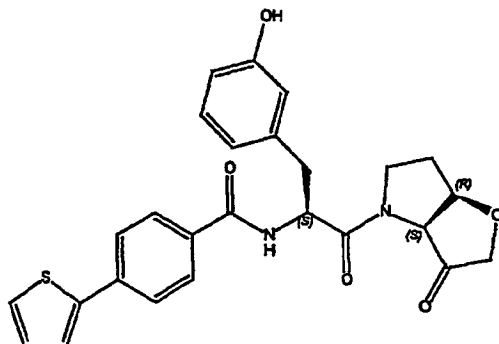
HPLC TA = 16,90-18,34 min (> 90 %), HPLC-MS 429,2 [M + H]⁺

EXEMPLO 26. (3a*S*, 6a*R*) 4-*terc*-butil-*N*-[1*S*-(3-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]benzamida



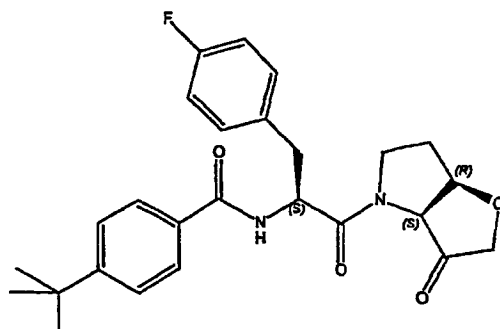
10 HPLC TA = 16,14-17,02 min (> 90 %), HPLC-MS 451,2 [M + H]⁺

EXEMPLO 27. (3a*S*, 6a*R*) *N*-[1*S*-(3-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-tiofen-2-ilbenzamida



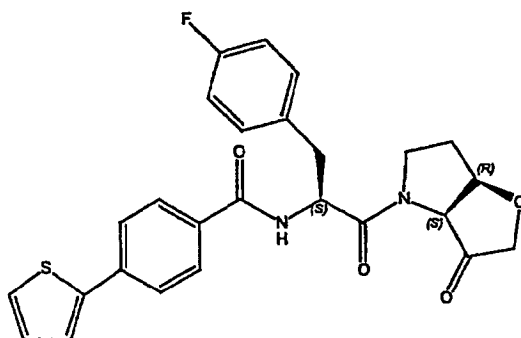
HPLC TA = 15,31-16,07 min (> 90 %), HPLC-MS 477,2 [M + H]⁺

EXEMPLO 28. (3a*S*, 6a*R*) 4-*terc*-butil-*N*-[1*S*-(4-fluorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]benzamida



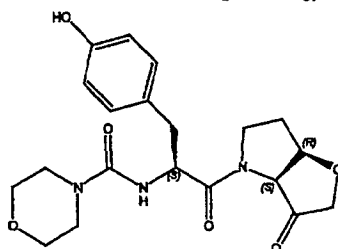
HPLC TA = 18,37-19,63 min (> 90 %), HPLC-MS 453,1 [M + H]⁺

EXEMPLO 29. (3a*S*, 6a*R*) *N*-[1*S*-(4-fluorobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-4-tiofen-2-ilbenzamida



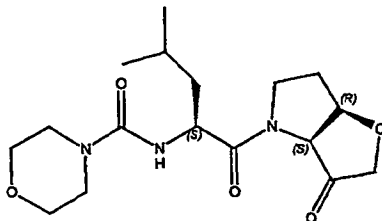
HPLC TA = 17,45-18,59 min (> 90 %), HPLC-MS 479,2 [M + H]⁺

EXEMPLO 30. Ácido (3a*S*, 6a*R*) morfolina-4-carboxílico de [1*S*-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida



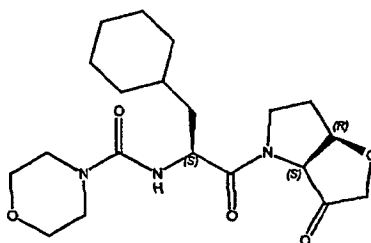
HPLC TA = 7,38 min (> 95 %), HPLC-MS 404,2 [M + H]⁺.

EXEMPLO 31. Ácido (3a*S*, 6a*R*) morfolina-4-carboxílico de [3-metil-1*S*-(3-oxo-hexa-hidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]amida



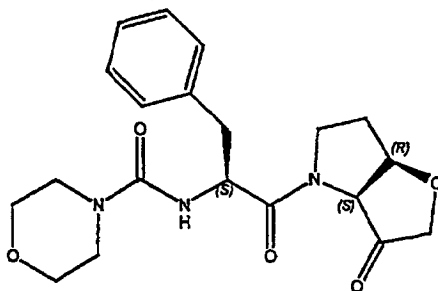
HPLC-MS 354,2 [M + H]⁺.

EXEMPLO 32. Ácido (3a*S*, 6a*R*) morfolina-4-carboxílico de [1*S*-cicloexilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida



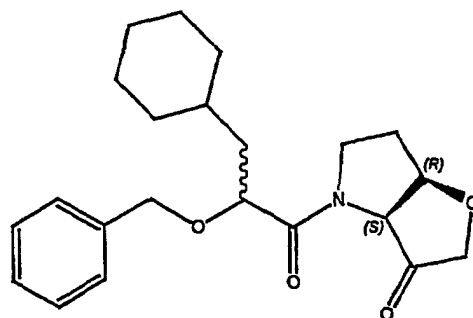
HPLC-MS 394,2 [M + H]⁺.

EXEMPLO 33. Ácido (3a*S*, 6a*R*) morfolina-4-carboxílico de [1*S* benzila-2-oxo-2-(3-oxo - hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida



HPLC TA = 10,07 min (> 95 %), HPLC-MS 388,1 [M + H]⁺.

EXEMPLO 34. (2RS, 3aS, 6aR) 4-(2-benzilóxi-3-[cicloexil]propionoil)tetrahydrofuro[3,2-b]pirrol-3-ona.



HPLC TA = 17,5-19,7 min (> 90 %), HPLC-MS 372,4 [M + H]⁺, 390,3 [M + H + 18]⁺.

- 5 (a) Preparação de ácido 3-cicloexil-2S-hidroxi-3-oxopropiônico (Composto (25) Esquema 4)

Uma solução de nitrato de sódio (12,1 g, 175 mmoles) em água (40 ml) foi adicionada a gotas a uma suspensão agitada de hidrato de ácido (S)- α -aminociclohexanopropiônico (5 g, 26,5 mmoles) em ácido sulfúrico a 0,5 M (120 ml, 60 mmoles) a 0°C durante 1,5 hora. A mistura foi deixada aquecer-se para temperatura ambiente durante 20 horas. O produto foi extraído em éter de dietila (2 x 25 ml) depois as camadas etéreas foram lavadas com solução de cloreto de sódio aquosa saturada (2 x 25 ml), secadas (Na₂SO₄) e os solventes removidos *in vacuo*. O resíduo (5,3 g) foi recristalizado de éter de dietila (10 ml) e heptano (25 ml) para dar ácido 3-cicloexil-2S-hidroxi-3-oxopropiônico como um sólido branco, rendimento 2,4 g, (53 %).

δ_H (400 MHz, CDCl₃ a 298 K), 0,89-1,35 (5H, m) e 1,51-1,86 (7H, m) (OCHCH₂ e cicloexila), 4,32 (1H, OCHCH₂, m)

- 20 (b) Preparação de ácido 2RS-benzilóxi-3-cicloexilpropiônico (Composto (26) Esquema 4)

Hidreto de sódio (265 mg de 60 % de dispersão em óleo, 6,6 mmoles) foi adicionado em duas porções a uma mistura agitada de 3-ácido cicloexil-2S-hidroxi-3-oxopropiônico (0,52 g, 3,0 mmoles), dimetilformamida (5 ml) e diclorometano (5 ml) a 0°C durante 5 minutos. A mistura foi agitada a 0°C durante 5 minutos depois em temperatura ambiente durante 45 minutos. Brometo de benzila (0,45 ml, 3,8 mmoles) foi adicionado depois a mistura

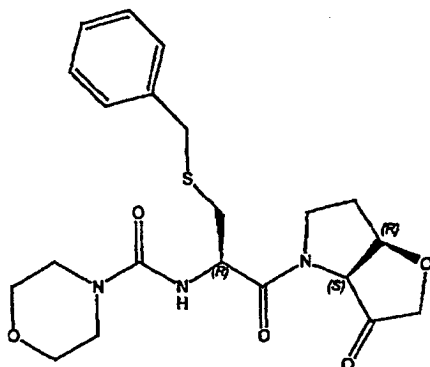
agitada durante 1 hora antes de adicionar dimetilformamida (5 ml). Após agitar durante 4 horas iodeto de potássio (50 mg, 0,3 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada durante 20 horas depois aquecida para 55°C durante 1 hora depois deixada esfriar para temperatura ambiente e vertida em água (15 ml). Uma solução de cloreto de sódio aquosa saturada (5 ml) foi adicionada depois a mistura foi extraída com diclorometano (5 ml depois 10 ml) que foi descartado. A camada aquosa foi acidificada usando 1 M ácido clorídrico (10 ml) depois extraída com diclorometano (2 x 10 ml). A camada de diclorometano foi secada (MgSO_4) e o solvente removido *in vacuo*. O resíduo (0,55 g) foi dissolvido em dimetilformamida (8 ml) depois esfriado para 0°C antes de adicionar hidreto de sódio (190 mg de 60 % de dispersão em óleo, 4,75 mmoles). A mistura foi agitada durante 30 minutos depois isocianato ligado ao polímero (380 mg, 2 mmolNg^{-1}) adicionado. A mistura foi agitada durante 2 horas em temperatura ambiente depois vertida em água (15 ml). 1 M ácido clorídrico (10 ml) foi adicionado depois o produto foi extraído em diclorometano (2 x 10 ml), secado (Na_2SO_4) e o solvente removido *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de cromatografia flash em sílica-gel eluindo com um gradiente de metanol:diclorometano 0:1 $\rightarrow$ 1:20. As frações apropriadas foram combinadas e os solventes removidos *in vacuo* para dar ácido 2RS-benzilóxi-3-cicloexilpropiónico como um óleo incolor, rendimento 41 mg (5,2 %).

HPLC-MS (pico de UV principal simples com $\text{TA} = 9,47$ min, 261,2 $[\text{M} - \text{H}]^-$, 285,2 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 547,3 $[2\text{M} + \text{Na}]^+$).

δ_{H} (400 MHz, CDCl_3 a 298 K), 0,72-1,03 (2H, cicloexano, m), 1,08-1,38 (3H, cicloexano, m), 1,45-1,93 (6H + 2H β , cicloexano, m), 3,93-4,18 (1H α , OCHCO), 4,35-4,53 (1H, CH $_2$ O, d, $J = 11,52$ Hz), 4,68-4,88 (1H, CH $_2$ O, d, $J = 11,54$ Hz), 7,20 7,47 (5H, ArH, m), 9,36 (1H, OH, brs).

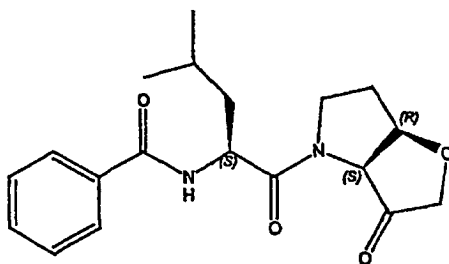
Composto (26) foi acoplado sob condições padrão ao constructo de bloco de construção-ligante carregado (22), depois clivado para fornecer o EXEMPLO 34.

EXEMPLO 35. Ácido (3a*S*, 6a*R*) morfolina-4-carboxílico de [1*R*-benzilsulfanilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-amida



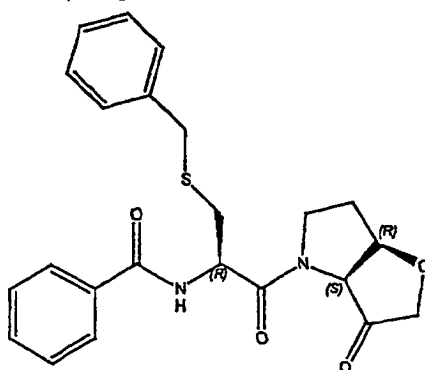
HPLC TA = 12,15 min (> 95 %), HPLC-MS 434,1 [M + H]⁺.

EXEMPLO 36. (3a*S*, 6a*R*) *N*-[3-metil-1*S*-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]benzamida



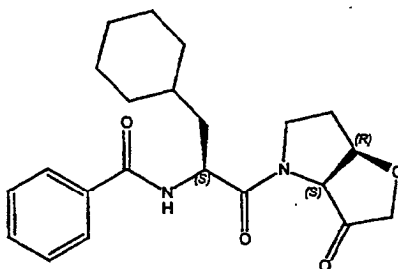
HPLC TA = 12,43 min (> 95 %), HPLC-MS 345,2 [M + H]⁺.

EXEMPLO 37. (3a*S*, 6a*R*) *N*-[1*R*-benzilsulfanilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]benzamida



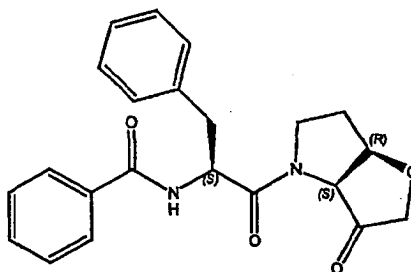
HPLC TA = 15,09 min (> 95 %), HPLC-MS 425,1 [M + H]⁺.

EXEMPLO 38. (3aS, 6aR) *N*-[1S-cicloexilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro [3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]benzamida



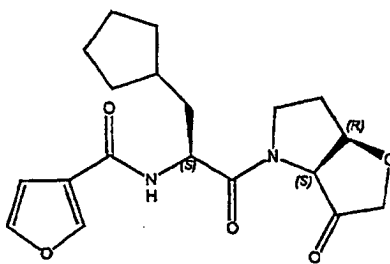
HPLC TA = 15,63 min (> 90 %), HPLC-MS 385,3 [M + H]⁺, 791,3 [2M + Na]⁺.

EXEMPLO 39. (3aS, 6aR) *N*-[1S-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro [3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]benzamida



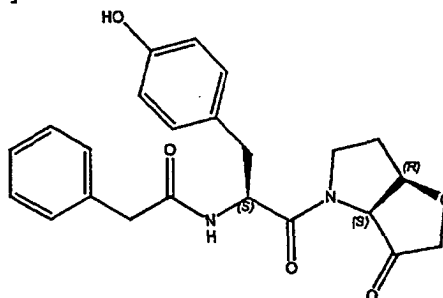
HPLC TA = 12,85 min (> 90 %), HPLC-MS 379,1 [M + H]⁺.

EXEMPLO 40. Ácido (3aS, 6aR) furan-3-carboxílico de [1S-ciclopentilmetil-2-oxo-2 (3-oxo-hexaidrofuro [3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida



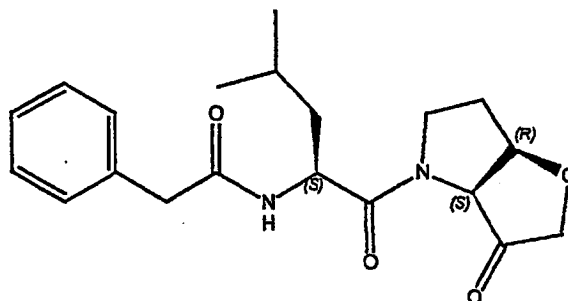
HPLC TA = 13,23 min (> 95 %), HPLC-MS 361,2 [M + H]⁺.

EXEMPLO 41. (3aS, 6aR) *N*-[1S-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro [3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-2-fenilacetamida



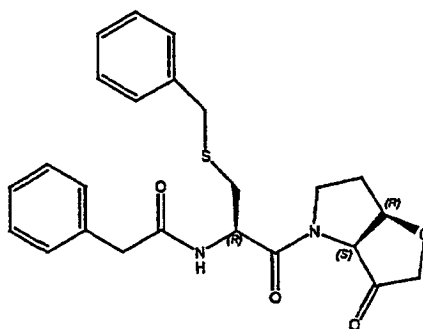
HPLC TA = 10,71 min (> 95 %), HPLC-MS 409,1 [M + H]⁺.

EXEMPLO 42. (3aS, 6aR) *N*-[3-metil-1S-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]-2-fenilacetamida



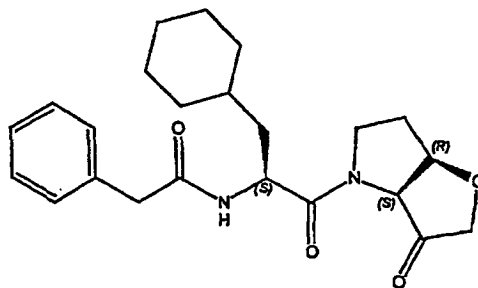
HPLC TA = 13,00 min (> 95 %), HPLC-MS 359,2 [M + H]⁺.

5 **EXEMPLO 43.** (3aS, 6aR) *N*-[1*R*-benzilsulfanilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-2-fenilacetamida



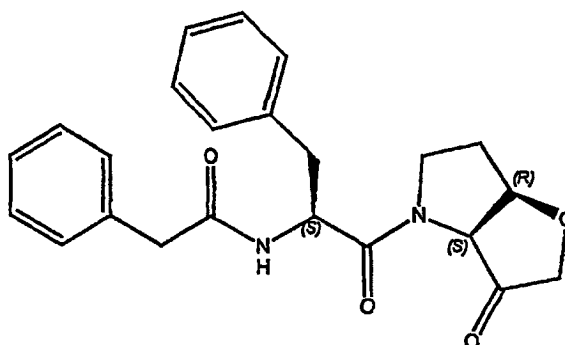
HPLC TA = 15,53 min (> 90 %), HPLC-MS 439,1 [M + H]⁺.

EXEMPLO 44. (3aS, 6aR) *N*-[1S-cicloexilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-2-fenilacetamida



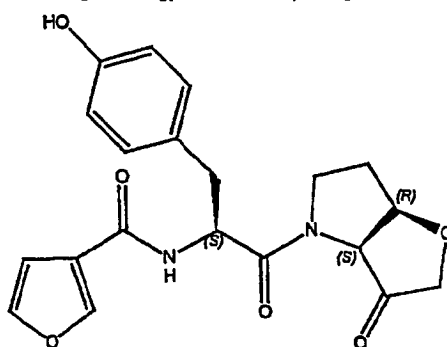
10 HPLC TA = 18,5 min (> 90 %), HPLC-MS 399,2 [M + H]⁺.

EXEMPLO 45. (3a*S*, 6a*R*) *N*-[1*S*-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-2-fenilacetamida



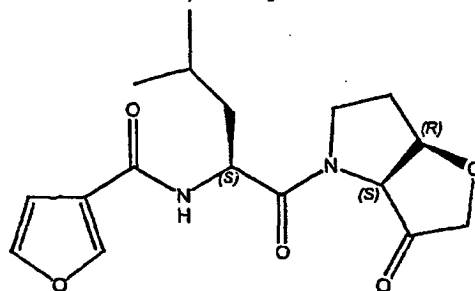
HPLC TA = 13,2 min (> 90 %), HPLC-MS 393,2 [M + H]⁺.

EXEMPLO 46. Ácido (3a*S*, 6a*R*) furan-3-carboxílico de [1*S*-(4-hidroxibenzil)-
5 2-oxo-2 (3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida



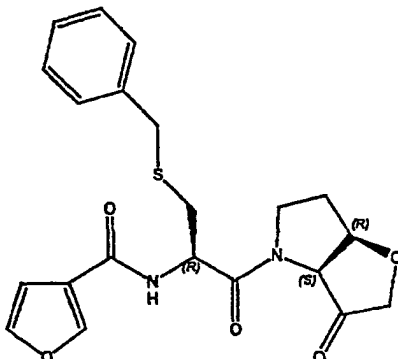
HPLC TA = 8,65 min (> 95 %), HPLC-MS 385,2 [M + H]⁺.

EXEMPLO 47. Ácido (3a*S*, 6a*R*) furan-3-carboxílico de [3-metil-1*S*-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]amida



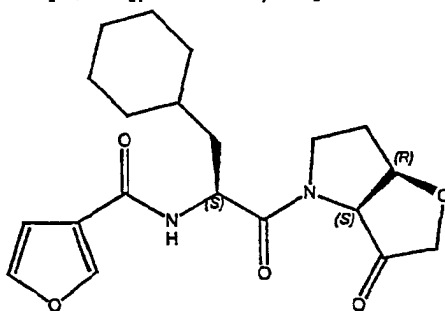
HPLC TA = 10,95 min (> 90 %), HPLC-MS 335,1 [M + H]⁺, 357,1 [M + Na]⁺.

EXEMPLO 48. Ácido (3a*S*, 6a*R*) furan-3-carboxílico de [1*R*-benzilsulfanilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-amida



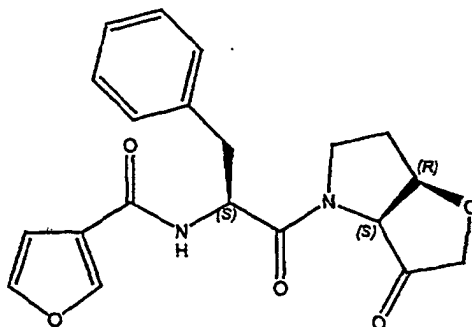
HPLC TA = 13,68 min (> 90 %), HPLC-MS 415,1 [M + H]⁺.

EXEMPLO 49. Ácido (3a*S*, 6a*R*) furan-3-carboxílico de [1*S*-cicloexilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida



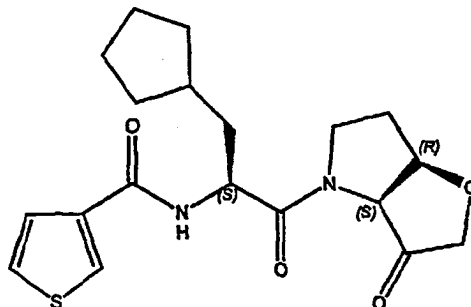
HPLC TA = 14,39 min (> 90 %), HPLC-MS 375,2 [M + H]⁺, 771,3 [2M + Na]⁺.

EXEMPLO 50. Ácido (3a*S*, 6a*R*) furan-3-carboxílico de [1*S*-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexahidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida



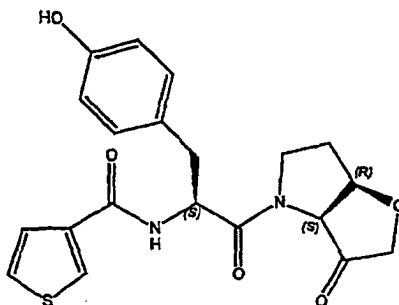
HPLC TA = 11,51 min (> 90 %), HPLC-MS 369,1 [M + H]⁺.

EXEMPLO 51. Ácido (3a*S*, 6a*R*) tiofeno-3-carboxílico de [1*S*-ciclopentilmetil-2 oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida



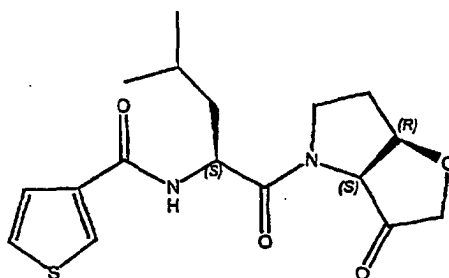
HPLC TA = 14,07 min (> 95 %), HPLC-MS 377,3 [M + H]⁺.

EXEMPLO 52. (3a*S*, 6a*R*) tiofeno-3-carboxílico de ácido [1*S*-(4-hidroxibenzil)-2 oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida



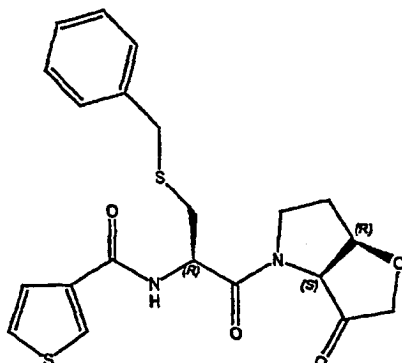
HPLC TA = 11,75 min (> 95 %), HPLC-MS 401,3 [M + H]⁺.

EXEMPLO 53. Ácido (3a*S*, 6a*R*) tiofeno-3-carboxílico de [3-metil-1*S*-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]amida



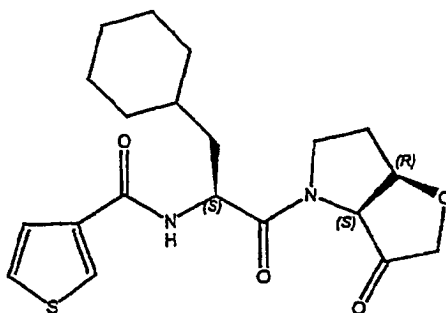
HPLC TA = 14,01 min (> 90 %), HPLC-MS 351,1 [M + H]⁺, 373,1 [M + Na]⁺.

EXEMPLO 54. Ácido (3a*S*, 6a*R*) tiofeno-3-carboxílico de [1*R*-benzilsulfanilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida



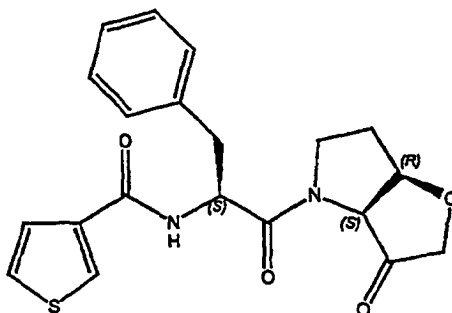
HPLC TA = 14,51 min (> 95 %), HPLC-MS 431,1 [M + H]⁺.

EXEMPLO 55. (3a*S*, 6a*R*) tiofeno-3-carboxílico de ácido [1*S*-cicloexilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida



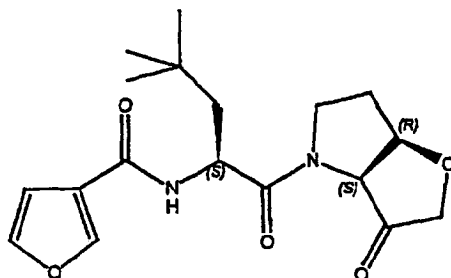
HPLC TA = 15,11 min (> 90 %), HPLC-MS 391,1 [M + H]⁺, 803,3 [2M + Na]⁺.

EXEMPLO 56. (3a*S*, 6a*R*) tiofeno-3-carboxílico de ácido [1*S*-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida



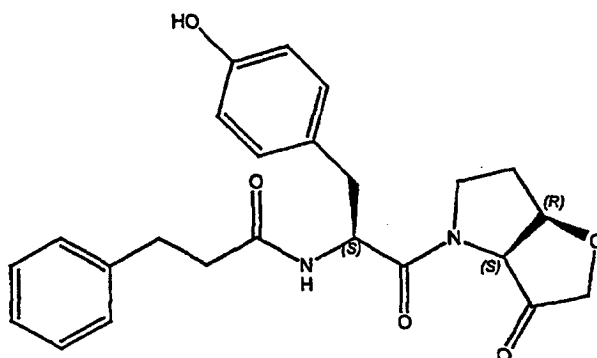
HPLC TA = 12,27 min (> 95 %), HPLC-MS 385,1 [M + H]⁺, 407,1 [M + Na]⁺, 791,2 [2M + Na]⁺.

EXEMPLO 57. Ácido (3a*S*, 6a*R*) furan-3-carboxílico de [3,3-dimetil-1*S*-(3-oxo-hexahidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]amida



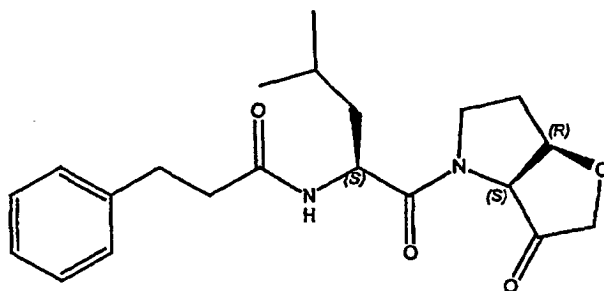
HPLC TA = 12,50 min (> 95 %), HPLC-MS 349,2 [M + H]⁺.

EXEMPLO 58. (3aS, 6aR) *N*-[1S-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-
5 hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-3-fenilpropionamida



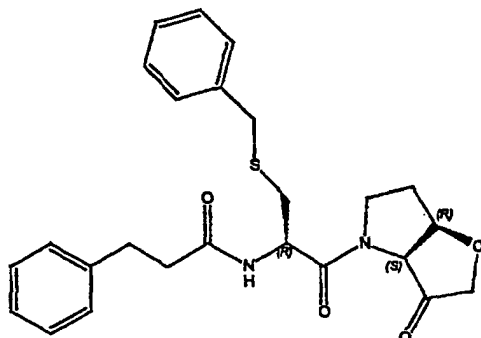
HPLC TA = 11,72 min (> 90 %), HPLC-MS 423,2 [M + H]⁺.

EXEMPLO 59. (3a*S*, 6a*R*) *N*-[3-metil-1*S*-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]-3-fenilpropionamida



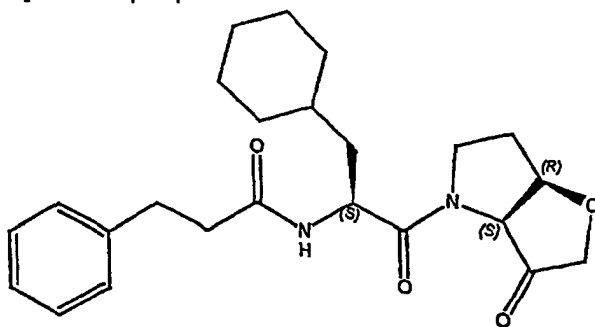
HPLC TA = 13,46 min (> 90 %), HPLC-MS 373,1 [M + H]⁺, 767,3 [2M + Na]⁺.

EXEMPLO 60. (3a*S*, 6a*R*) *N*-[1*R*-benzilsulfanilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-3-fenilpropionamida



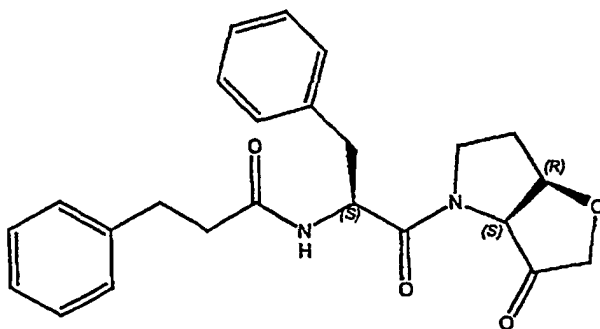
HPLC TA = 16,22 min (> 90 %), HPLC-MS 453,2 [M + H]⁺, 475,0 [M + Na]⁺.

EXEMPLO 61. (3a*S*, 6a*R*) *N*-[1*S*-cicloexilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro
5 [3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-3-fenilpropionamida



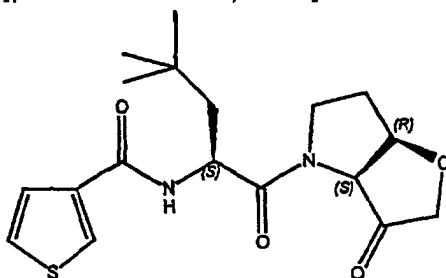
HPLC-MS 413,2 [M + H]⁺.

EXEMPLO 62. (3a*S*, 6a*R*) *N*-[1*S*-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-3-fenilpropionamida



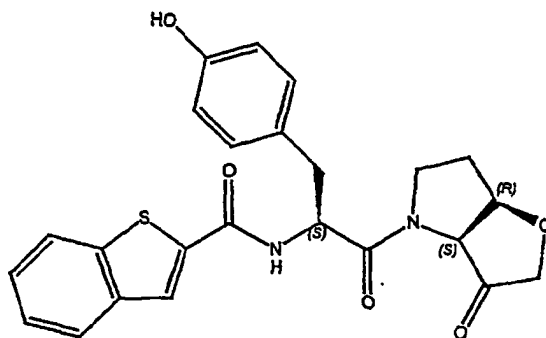
HPLC TA = 16,68 min (> 90 %), HPLC-MS 407,2 [M + H]⁺, 835,2 [2M + Na]⁺.

EXEMPLO 63. Ácido (3a*S*, 6a*R*) tiofeno-3-carboxílico de [3,3-dimetil-1*S*-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]amida



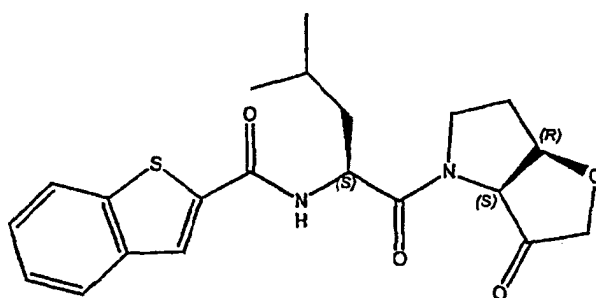
HPLC TA = 13,24 min (> 95 %), HPLC-MS 365,2 [M + H]⁺.

EXEMPLO 64. Ácido (3a*S*, 6a*R*) benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico de [1*S*-(4-hidróxi-benzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-amida



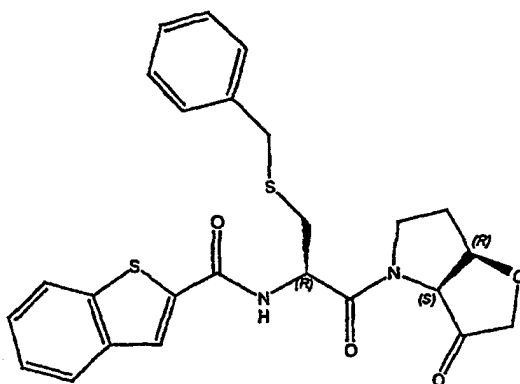
HPLC TA = 13,1 min (>85 %), HPLC-MS 451,1 [M + H]⁺, 923,2 [2M + Na]⁺.

EXEMPLO 65. Ácido (3a*S*, 6a*R*) benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico de [3-metil-1*S*-(3 oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]amida



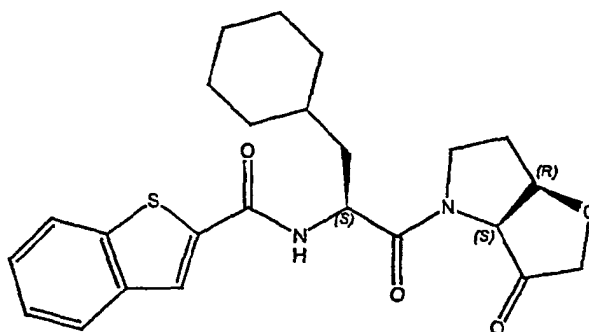
HPLC TA = 15,62 min (> 90 %), HPLC-MS 401,1 [M + H]⁺, 823,2 [2M + Na]⁺.

EXEMPLO 66. Ácido (3aS, 6aR) benzo[b]tiofeno-2-carboxílico de [1*R*-benzilsulfanilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-amida



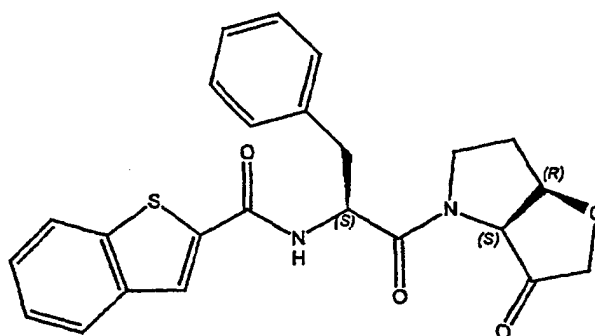
HPLC TA = 17,47 min (> 90 %), HPLC-MS 481,1 [M + H]⁺, 983,2 [2M + Na]⁺.

EXEMPLO 67. Ácido (3aS, 6aR) benzo[b]tiofeno-2-carboxílico de [1*S*-cicloexilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida



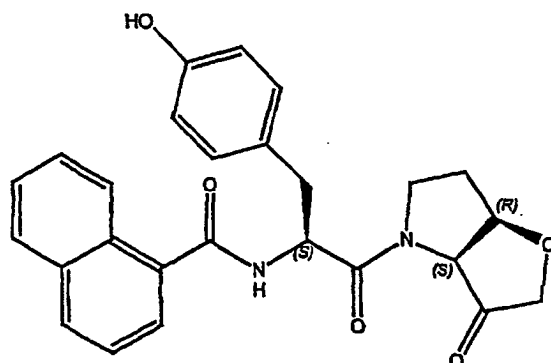
HPLC TA = 18,15 min (> 90 %), HPLC-MS 441,2 [M + H]⁺, 903,2 [2M + Na]⁺.

EXEMPLO 68. Ácido (3aS, 6aR) benzo[b]tiofeno-2-carboxílico de [1*S*-benzil-2-oxo 2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida



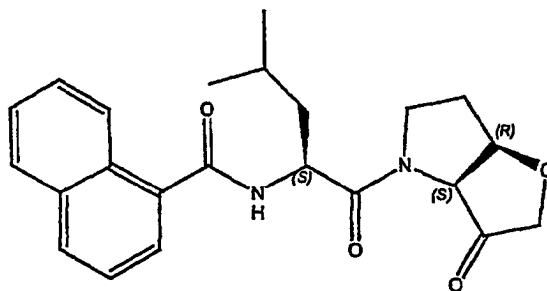
HPLC TA = 15,58 min (>85 %), HPLC-MS 435,1 [M + H]⁺, 891,2 [2M + Na]⁺.

EXEMPLO 69. Ácido (3a*S*, 6a*R*) naftaleno-1-carboxílico de [1*S*-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida



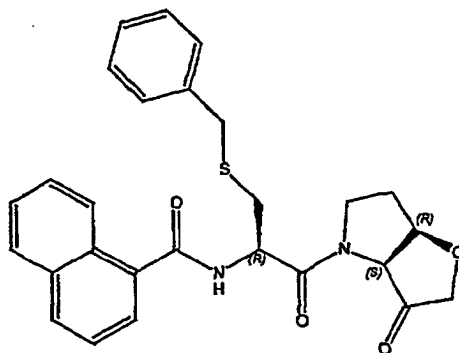
HPLC TA = 12,42 min (>85 %), HPLC-MS 445,1 [M + H]⁺, 911,3 [2M + Na]⁺.

EXEMPLO 70. Ácido (3a*S*, 6a*R*) naftaleno-1-carboxílico de [3-metil-1*S*-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]amida



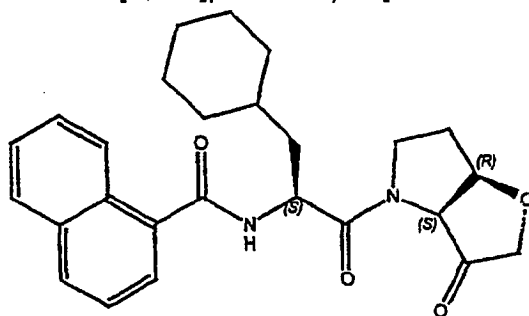
HPLC TA = 14,81 min (>85 %), HPLC-MS 395,2 [M + H]⁺, 811,3 [2M + Na]⁺.

EXEMPLO 71. Ácido (3a*S*, 6a*R*) naftaleno-1-carboxílico de [1*R*-(benzilsulfanilmetil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]-amida



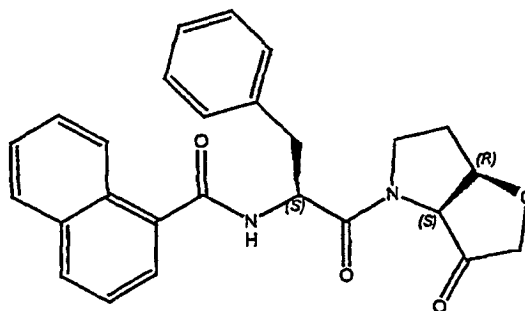
HPLC TA = 17,10 min (> 90 %), HPLC-MS 475,2 [M + H]⁺.

EXEMPLO 72. Ácido (3a*S*, 6a*R*) naftaleno-1-carboxílico de [1*S*-cicloexilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida



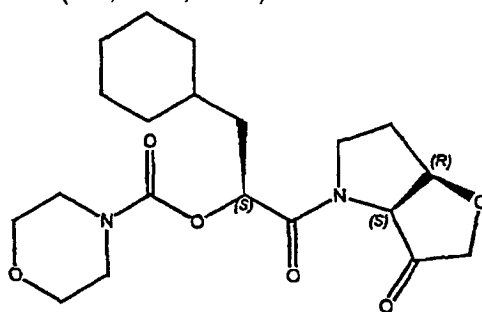
HPLC TA = 17,45 min (> 90 %), HPLC-MS 435,2 [M + H]⁺, 891,4 [2M + Na]⁺.

EXEMPLO 73. Ácido (3a*S*, 6a*R*) naftaleno-1-carboxílico de [1*S*-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]amida



HPLC TA = 15,17 min (> 90 %), HPLC-MS 429,1 [M + H]⁺, 879,3 [2M + Na]⁺.

EXEMPLO 74. Éster de 1-cicloexilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etila de ácido (1*S*, 3a*S*, 6a*R*) morfolina-4-carboxílico



HPLC-MS 395,2 [M + H]⁺, 811,4 [2M + Na]⁺.

10 (a) Preparação de éster de metila ácido 3-cicloexil-2*S*-hidroxipropiônico. (Composto (32), Esquema 6)

Cloreto de trimetilsilila (1,78 ml, 14,0 mmoles) foi adicionado a gotas a uma solução agitada de ácido 3-cicloexil-2*S*-hidroxipropiônico (composto (25) 1,31 g, 7,6 mmoles) em metanol (35 ml). A mistura foi agitada em

temperatura ambiente durante 20 horas depois os solventes foram removidos *in vacuo* para deixar um óleo amarelo pálido (1,38 g). O óleo bruto foi purificado através de cromatografia em sílica-gel eluindo com um gradiente de n-heptano:acetato de etila (4:1). As frações apropriadas foram combinadas e os solventes removidos *in vacuo* para dar éster de metila ácido 3-cicloexil-2S-hidroxipropiônico como um óleo incolor, rendimento 1,26 g, (89%). HPLC-MS (pico principal simples com TA = 7,43 min, 187,14 [M + H]⁺, 395,2 [2M + Na]⁺).

δ_H (400 MHz, CDCl₃ a 298 K), 0,84-1,04 (2H, CH₂(cicloexano), m), 1,09-1,36 (3H, CH₂(cicloexano), CH (cicloexano), m), 1,45-1,77 (7H, CH₂(cicloexano), CH(cicloexano), m), 1,80-1,90 (1H β , m), 2,72 (1H, OH, d, J = 5,99 Hz), 3,80 (3H, CH₃O, s), 4,20-4,31 (1H α , m).

(b) Preparação de éster de 1-carbóxi-2-cicloexiletila de ácido morfolina-4-carboxílico (Composto (33), Esquema 6)

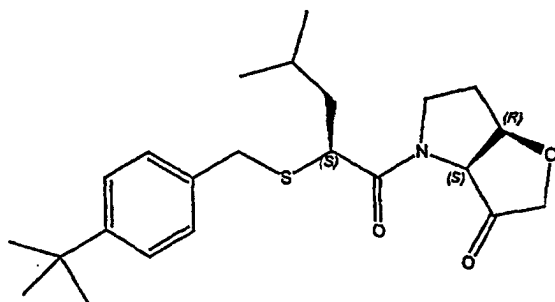
Uma solução de foscênio (33,6 ml, 20 % em tolueno) foi adicionada ao éster de metila ácido 3-cicloexil-2S hidroxipropiônico (composto (32), 0,7 g, 4,03 mmoles) seguido por 6 gotas de dimetilformamida. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas depois os solventes removidos *in vacuo*. O resíduo foi submetido à azeotropia com tolueno (3 x 20 ml), e dissolvido em diclorometano anidro (11 ml). A solução foi esfriada para 0°C depois morfolina (0,86 g, 9,85 mmoles) adicionada. A mistura foi agitada durante 2 horas depois dividida entre diclorometano (30 ml) e 0,5 M de ácido clorídrico (30 ml). A camada de diclorometano foi lavada com solução de carbonato de hidrogênio de sódio aquosa saturada (30 ml), solução de cloreto de sódio aquosa saturada (30 ml), secada (Na₂SO₄) e o solvente removido *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica-gel eluindo com acetato de etila:heptano 1:1. As frações apropriadas foram combinadas e os solventes removidos *in vacuo* para deixar éster de 2-cicloexil-1-metoxycarboniletila de ácido morfolina-4-carboxílico (0,13 g, 10 %) como um óleo. Uma solução de monidrato de hidróxido de lítio (17,5 mg, 0,418 mmol) em água (0,76 ml) foi adicionada a uma solução esfriada em água gelada de éster de 2-cicloexil-1-metoxycarboniletila de ácido morfolina-

4-carboxílico (110 mg, 0,367 mmol) em dioxano (1,5 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante uma hora depois diluída com água (10 ml). A camada aquosa foi extraída com éter de dietila (2 x 10 ml) que foi descartado, depois acidificado para pH = 2 com 6 M de ácido clorídrico. O produto foi extraído em éter de dietila (2 x 10 ml), depois as camadas etéreas combinadas lavadas com cloreto de sódio aquoso saturado (10 ml), secadas (MgSO₄) e o solvente removido *in vacuo* para dar éster de 1-carboxi-2S-cicloexiletila de ácido morfolina-4-carboxílico como um sólido branco, rendimento 0,11 g, (100 % de éster). TLC (luz simples, R_f = 0,20, metanol:diclorometano 1:9), HPLC-MS (pico principal simples com TA = 7,614 min, 286,2 [M + H]⁺, 287,2 [M + 2H]⁺, 593,3 [2M + Na]⁺).

δ_H (400 MHz, CDCl₃ a 298 K), 0,75-1,00 (2H, CH₂(cicloexano), m), 1,02-1,28 (4H, CH₂(cicloexano), m), 1,33-1,46 (1H, CH(cicloexano), m), 1,50-1,79 (6H, CH₂(cicloexano), m), 3,28-3,73 (8H, CH₂OCH₂ e CH₂NCH₂, m) 4,92-5,02 (1H α , m), 5,99 (1H, OH, brs).

Composto (33) foi acoplado sob condições padrões ao constructo de bloco de construção-ligante carregado (22), depois clivado para fornecer o EXEMPLO 74.

EXEMPLO 75. (3aS, 6aR) 4-[2-(4-*terc*-butilbenzilsulfanil)-4-metilpentanoil] tetraidrofuro[3,2-*b*]pirrol-3-ona



HPLC TA = 21,3-23,4 min (>80 %), HPLC-MS 404,4 [M + H]⁺.

(a) Preparação de ácido 2R-bromo-4-metilpentanóico (Composto (28), Esquema 5

Uma solução de nitreto de sódio (5,1 g, 73 mmoles) em água (15 ml) foi adicionado a gotas a 0°C durante 5 horas a uma mistura agitada de D-leucina (8,75 g, 67 mmoles), brometo de potássio (29,75 g, 0,25 mol) e

ácido sulfúrico concentrado (8,6 ml) em água (100 ml). A mistura foi agitada durante 30 minutos a 0°C depois em temperatura ambiente durante 20 horas. O produto foi extraído em éter de dietila (2 x 150 ml) depois as camadas etéreas combinadas foram lavadas com solução de cloreto de sódio aquosa saturada (2 x 100 ml), secada (MgSO₄) e o solvente removido *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel eluindo com um gradiente de metanol : diclorometano 1:50 → 1:20. As frações apropriadas foram combinadas e os solventes removidos *in vacuo* para deixar ácido 2*R*-bromo-4-metilpentanóico (28) como um óleo incolor, rendimento 1,60 g, (12,3 %). TLC (luz simples, R_f = 0,2, metanol:diclorometano 1:20). Adicionalmente, uma segunda colheita (5,2 g, 40 %) do produto ligeiramente impuro foi obtida.

δ_H (400 MHz, CDCl₃ a 298 K), 0,95 e 0,99 (ambos 3H, CH₃CH, d, *J* = 6,55 Hz). 1,77-1,89 (1H, CH₃CH, m), 1,93 (2H β , m), 4,31 (1H α , t, *J* = 7,7 Hz), 9,3 (1H, CO₂H, brs).

(b) Preparação de ácido 2*S*-(4-*terc*-butilbenzilsulfanil)-4-metilpentanóico (Composto (30), Esquema 5)

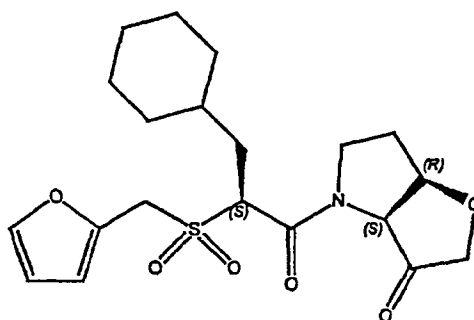
Uma solução de ácido 2*R*-bromo-4-metilpentanóico (composto (28), 1,1 g, 5,6 mmoles) e (4-(*terc*-butil)fenil)metanotiol (1,0 g, 5,6 mmoles) em dimetilformamida (15 ml) foi purgado com nitrogênio durante 5 minutos depois esfriado para 0°C. Trietilamina (0,79 ml, 5,7 mmoles) foi adicionado a gotas durante 1 minuto depois a mistura foi agitada durante dois dias em temperatura ambiente. Os solventes foram removidos *in vacuo* e o resíduo purificado por cromatografia rápida em sílica-gel eluindo com um gradiente de metanol:diclorometano 0:1 → 1:20. As frações apropriadas foram combinadas e os solventes removidos *in vacuo* para deixar um resíduo que foi purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel eluindo com acetato de etila: heptano 2:5. As frações apropriadas foram combinadas e os solventes removidos *in vacuo* para dar ácido 2*S*-(4-*terc*-butilbenzilsulfanil)-4-metilpentanóico (30) como um óleo incolor, rendimento 150 mg, (9 %). TLC (luz simples, R_f = 0,2, heptano:acetato de etila 5:2), HPLC analítica com pico principal TA = 22,117 min, HPLC-MS (pico de UV principal com TA = 11,072

min, 317,2 [M + Na]⁺).

δ_H (400 MHz, CDCl₃ a 298 K), 0,70 e 0,85 (ambos 3H, CH₃CH, d, J = 6,3), 1,29 (9H, (CH₃)₃C, s), 1,44-1,51 (1H, CH₃CH, m), 1,62-1,75 (2H β , m), 3,15-3,20 (1H α , m), 3,81 e 3,88 (ambos 1H, SCH₂, d, J = 13,2 Hz), 7,25-7,35 (4H, aromático).

Composto (30) foi acoplado sob condições padrão ao constructo de bloco de construção-ligante carregado (22), depois clivado para fornecer o EXEMPLO 75.

EXEMPLO 76. (3a*S*, 6a*R*) 4-[3-cicloexil-2*S*-(furan-2-ilmetanossulfonil)-propionil]tetraidrofuro[3,2-*b*]pirrol-3-ona



HPLC TA = 12,8 -15,1 min (> 90 %), HPLC-MS 410,1 [M + H]⁺, 841,2 [2M + Na]⁺.

(a) Preparação de ácido (*R*)- α -bromocicloexanopropiônico

Uma solução de nitreto de sódio (0,45 g, 6,5 mmoles) em água (1,2 ml) foi adicionada a gotas a 0°C durante 4 horas a uma mistura agitada de ácido (*R*)- α -aminocicloexanopropiônico (1 g, 5,8 mmoles), brometo de potássio (2,3 g, 19,2 mmoles) e ácido sulfúrico concentrado (0,66 ml) em água (7 ml). A mistura foi agitada durante 5 horas a 0°C depois em temperatura ambiente durante 16 horas. O produto foi extraído em éter de dietila (4 x 20 ml) depois as camadas etéreas combinadas foram lavadas com solução de cloreto de sódio aquosa saturada (2 x 50 ml), secadas (MgSO₄) e o solvente removido *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica-gel eluindo com um gradiente de metanol:diclorometano 1:50 → 1:20. As frações apropriadas foram combinadas e os solventes removidos *in vacuo* para dar ácido (*R*)- α -bromocicloexanopropiônico como um óleo amarelo pálido 0,374 g, (27 %). TLC (luz simples, R_f = 0,45, 10 % de metanol em

diclorometano), HPLC-MS (pico principal simples com TA = 8,88 min, 234,1/236,1 [M + H]⁺, 257,2/259,2 [M + Na]⁺).

δ_H (400 MHz, CDCl₃ a 298 K), 0,83-1,88 (11 H, CH(cicloexano), CH₂ (cicloexano), m), 1,89-2,05 (2H β , m), 4,32-4,44 (1H α , m).

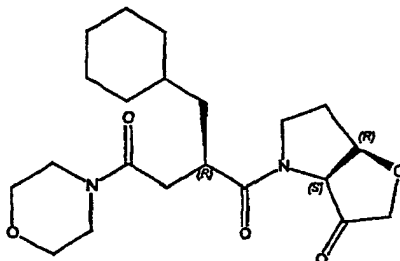
5 (b) Preparação de ácido 3-cicloexil-2S-(furan-2-ilmetilsulfanil)propiónico (Composto (41), Esquema 9)

Ácido (*R*)- α -bromocicloexanopropiónico (0,37 g, 1,58 mmol) e metanotiol de furan-2-ila (0,18 g, 1,58 mmol) foram dissolvidos em dime-
 10 tilformamida (10 ml) e purgados com nitrogênio durante 10 minutos. A solu-
 ção foi esfriada para 0°C depois trietilamina (0,22 ml, 1,58 mmol) foi adicio-
 nada a gotas durante 1 minuto. A mistura foi agitada a 0°C durante 30 mi-
 nutos depois em temperatura ambiente durante 16 horas. O solvente foi re-
 movido *in vacuo*, e o resíduo purificado através de cromatografia em sílica
 15 de gel usando metanol : diclorometano 1:100 como eluente. As frações
 apropriadas foram combinadas e os solventes removidos *in vacuo* para dar
 ácido 3-cicloexil-2S-(furan-2-ilmetil-sulfanil)propiónico (41) como um óleo
 marrom claro, rendimento 142 mg, (33 %). Pico de HPLC analítica TA =
 18,68 min. TLC (luz simples, R_f = 0,45, 10 % de metanol em diclorometano),
 HPLC-MS (pico principal simples com TA = 9,53 min, 291,0 [M + Na]⁺).

20 δ_H (400 MHz, CDCl₃ a 298 K), 0,68-0,89 (2H, CH₂(cicloexano), m), 0,97-1,77 (11 H, CH(cicloexano), CH₂(cicloexano), m), 3,21-3,32 (1H α , t, *J* = 7,79 Hz), 3,69-3,79 (1 H, CH₂S, d, *J* = 14,79 Hz), 3,84-3,94 (1 H, CH₂S, d, *J* = 14,8 Hz), 6,15 6,28 (2H, furano H-3 e H-4, d, *J* = 27,34 Hz), 7,30 (1H, furano H-5, s).

25 Composto (41) foi acoplado sob condições padrão ao constructo de bloco de construção-ligante carregado (22). O tioéter intermediário carregado (1,2 μ mol de engrenagem) foi oxidado com ácido *m*-cloroperbenzóico (5 eq, 65 % de reagente, 1,6 mg) em diclorometano (200 μ L) durante 5 h, seguido por lavagem padrão e depois clivado para fornecer o EXEMPLO 76.

EXEMPLO 77. (3a*S*, 6a*R*) 2*R*-Cicloexilmetil-4-morfolin-4-il-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)butano-1,4-diona



HPLC-MS 393,1 [M + H]⁺, 807,3 [2M + Na]⁺.

(a) Preparação de éster de metila ácido 2*R*-cicloexilmetil-4-morfolin-4-il-4-oxo-butírico.

1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida.HCl (1,12 g, 5,69 mmoles) depois monidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,87 g, 5,69 mmoles) foram adicionados a uma solução agitada de éster de 1-metila ácido 2*R*-(cicloexilmetil)succínico (composto (35), 1,0 g, 4,38 mmoles) em dimetilformamida (10 ml) a 0°C sob argônio. A mistura foi agitada durante 25 minutos depois morfolina (0,7 ml, 8,76 mmoles) foi adicionada a gotas em 1 minuto e agitação continuou em temperatura ambiente durante 16 horas. O produto foi extraído em acetato de etila (200 ml) depois lavado com 1,0 M ácido clorídrico (3 x 100 ml), solução de carbonato de hidrogênio de sódio aquosa saturada (3 x 100 ml), água (100 ml), depois solução de cloreto de sódio aquosa saturada (100 ml), secada (MgSO₄), e o solvente removido *in vacuo* para dar para éster de metila ácido 2*R*-cicloexilmetil-4-morfolin-4-il-4-oxo-butírico como um sólido branco sujo, rendimento 1,22 g, (94 %). HPLC-MS (pico simples com TA = 7,91 min, 298,1 [M + H]⁺, 617,3 [2M + Na]⁺).

(b) Preparação de ácido 2*R*-cicloexilmetil-4-morfolin-4-il-4-oxo-butírico (Composto (36), Esquema 7).

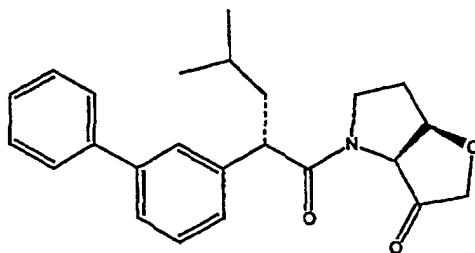
Uma solução de monidrato de hidróxido de lítio (0,51 g, 12,18 mmoles) em água (27 ml) foi adicionada a uma solução agitada de éster de metila de ácido 2*R*-cicloexilmetil-4-morfolin-4-il-4-oxo-butírico (1,21 g, 4,06 mmoles) em tetraidrofurano (55 ml) e metanol (27 ml) a 0°C. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora depois diluída com água (100 ml). A camada aquosa foi extraída com éter de dietila (2 x 50 ml) que foi

descartado, depois acidificado para pH = 1-2 com ácido clorídrico 1 M. O produto foi extraído em diclorometano (3 x 50 ml), depois as camadas etéreas combinadas lavadas com água (2 x 50 ml), solução de cloreto de sódio aquosa saturada (2 x 50 ml), secada (MgSO_4) e o solvente removido *in vacuo* para deixar um resíduo. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica-gel eluindo com um gradiente de metanol:diclorometano 1:100 → 3:100. As frações apropriadas foram combinadas e os solventes removidos *in vacuo* para dar ácido 2*R*-cicloexilmetil-4-morfolin-4-il-4-oxo-butírico (36) como um sólido branco, rendimento 0,82 g, (71 %). HPLC-MS (pico simples com TA = 6,769 min, 284,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 589,2 $[2\text{M} + \text{Na}]^+$).

δ_{H} (400 MHz, CDCl_3 a 298 K), 0,77-0,90 (2H, CH_2 (cicloheptano), m), 1,05-1,40 (4H, CH_2 (ciclohexano), m), 1,50-1,90 (7H, CH (ciclohexano), CH_2 (ciclohexano), m), 2,30-2,44 (2H β , m), 2,64-2,77 (1H α , m), 2,96-3,10 (1H, OH, brs), 3,40-3,78 (8H, CH_2OCH_2 e CH_2NCH_2 , m).

Composto (36) foi acoplado sob condições padrão ao constructo de bloco de construção-ligante carregado (22), depois clivado para fornecer o EXEMPLO 77.

EXEMPLO 78. (3*aS*, 6*aR*) 4-(2-bifenil-3-il-4-metilpentanoil)-tetraidrofuro[3,2-*b*]pirrol-3-ona



HPLC TA = 19,09-20,76 min (> 90 %), HPLC-MS 378,4 $[\text{M} + \text{H}]^+$

(a) Preparação de éster de metila de ácido bifênil-3-il-acético (Composto (38), Esquema 8)

Ácido sulfúrico concentrado (588 μL) foi adicionado a uma solução de ácido 3-bromofenil-acético (10 g, 46,5 mmoles) em metanol (100 mL). A mistura foi refluxada durante 1,5 h e depois esfriada para temperatura ambiente e evaporada sob pressão reduzida para fornecer um resíduo. O resíduo foi redissolvido em éter de dietila (500 mL), lavado com água (2 x 100

mL), salmoura (100 mL), secado (MgSO_4) e depois evaporado sob pressão reduzida para fornecer éster de metila de ácido 3-bromofenil-acético (10,65 g). O éster de metila de ácido 3-bromofenil-acético foi dissolvido em tolueno (117 mL) depois ácido fenil borônico (6,8 g, 55,69 mmoles) adicionado, seguido por uma solução aquosa de carbonato de sódio (93 mL, 2 M) e tetrakis(trifenilfosfina)paládio (1,6 g, 1,41 mmol). A mistura foi agitada durante a noite depois esfriada para temperatura ambiente e uma solução aquosa de cloreto de amônio saturado (100 mL) adicionada. A mistura foi extraída com acetato de etila (2 x 200 mL), secada (Na_2SO_4) e evaporada sob pressão reduzida para fornecer um resíduo. Cromatografia flash do resíduo em sílica (200 g) usando acetato de etila: heptano (3: 48) como o eluente deu éster de metila de ácido bifenil-3-il acético, rendimento 10,5 g, (99 %), TLC (luz de UV simples, $R_f = 0,24$, 10 % de acetato de etila em heptano), HPLC analítica $TA = 19,55$ min, HPLC-MS (pico de UV principal simples com $TA = 9,35$ min, 227,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$).

δ_{H} (400 MHz, CDCl_3 a 298 K) 3,76 (2H, s, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 3,77 (3H, s, OCH_3), 7,34 - 7,66 (9H, m, bifenil-3-ila).

(b) Preparação de ácido bifenil-3-il-acético

Água (39 mL), seguido por monohidrato de hidróxido de lítio (4,2 g, 101,5 mmoles) foi adicionada a uma solução de éster de metila de ácido bifenil-3-il acético (11,43 g, 50,57 mmoles) em metanol (265 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h depois os orgânicos foram removidos sob pressão reduzida. A mistura foi acidificada com ácido clorídrico diluído (1 M, 80 mL), extraída com clorofórmio (2 x 100 mL), secada (MgSO_4) e evaporada sob pressão reduzida para fornecer ácido bifenil-3-il acético como um sólido branco, rendimento 10,6 g, (99 %), HPLC analítica $TA = 16,565$ min, HPLC-MS (pico de UV principal simples com $TA = 7,91$ min, 213,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$).

δ_{H} (400 MHz, CDCl_3 a 298 K) 3,77 (2H, s, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 7,28-7,52 (9H, m, bifenil-3-ila).

(c) Preparação de ácido 2RS-bifenil-3-il-4-metilpent-4-enóico

Uma solução de ácido bifenil-3-il acético (7,0 g, 33 mmoles) em

tetraidrofurano anidro (84 mL) foi adicionada a gotas a uma solução de diisopropil amida de lítio (36,4 mL, 2 M solução em hexanos) em tetraidrofurano anidro (84 mL) a -78 °C. A mistura foi deixada aquecer-se para 0 °C e agitada durante 40 min. A mistura foi depois esfriada para -78 °C e 3-bromo-2-metilpropeno (4,97 mL) rapidamente adicionado. A mistura foi agitada durante 1 h a -78 °C depois água (28 mL) adicionada e os orgânicos removidos sob pressão reduzida. A mistura foi depois acidificada com ácido clorídrico (6 M, 14 mL), extraída com acetato de etila (3 x 100 mL), secada (MgSO₄) e evaporada sob pressão reduzida para fornecer um resíduo. Cromatografia flash do resíduo em sílica (400 g) usando metanol:diclorometano (3:97) como o eluente rendeu ácido 2-bifenil-3-il-4-metilpent-4-enóico impuro (8,3 g). Cromatografia flash em sílica (400 g) usando metanol:diclorometano (1,5:98,5) forneceu ácido 2-bifenil-3-il-4-metilpent-4-enóico puro, rendimento 5,27 g, (60 %), TLC (luz de UV simples, R_f = 0,28, 5 % de metanol em diclorometano), HPLC analítica *TA* = 19,99 min, HPLC-MS (pico de UV principal simples com *TA* = 9,57 min, 267,1 [M + H]⁺).

δ_H (400 MHz, CDCl₃ a 298 K), 1,765 (3H, s, CH₃), 2,53 (1H, dd, *J* = 6,6 e 14,7 Hz, 3-H₁), 2,91 (1H, dd, *J* = 8,9 e 14,7 Hz, 3-H₁), 3,92 (1H, dd, *J* = 6,6 e 8,9 Hz, 2-H), 4,79 (2H, d, *J* = 10,7 Hz, 5-H₂), 7,30-7,62 (9H, m, bifenil-3-ila).

(d) Preparação de ácido 2*RS*-bifenil-3-il-4-metilpentanóico (Composto (39), Esquema 8)

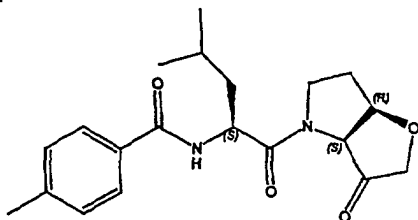
Paládio em carbono (10 %, 300 mg) foi adicionado em porções a uma solução de ácido 2*RS*-bifenil-3-il-4-metilpent-4-enóico (1 g, 3,76 mmol) em etanol (40 mL) a 0 °C. Uma atmosfera de hidrogênio foi depois introduzida e a mistura deixada aquecer-se para temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 18 h, depois a atmosfera de hidrogênio removida e a mistura filtrada em Celite e o catalisador lavado com etanol (40 mL). O filtrado orgânico combinado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer um resíduo que foi submetido à cromatografia flash em sílica (150 g) usando metanol:diclorometano (1:99) como o eluente para fornecer ácido 2*RS*-bifenil-3-il-4-metilpentanóico, rendimento 980 mg, (98 %), TLC (luz de UV

simples, $R_f = 0,45$, 5 % de metanol em diclorometano), HPLC analítica $TA = 20,92$ min, HPLC-MS (pico de UV principal simples com $TA = 10,15$ min, $269,1 [M + H]^+$, $291,1 [M + Na]^+$).

- δ_H (400 MHz, $CDCl_3$ a 298 K), 0,93 (6H, d, $J = 6,6$ Hz, 2 x CH_3),
 5 1,52-1,57 (1H, m, 4- H_1), 1,71-1,76 (1H, m, 3- H_1), 1,97-2,05 (1H, m, 3- H_1),
 3,66 (1H, t, $J = 7,8$ Hz, 2- H_1), 7,32-7,60 (9H, m, bifenil-3-ila).

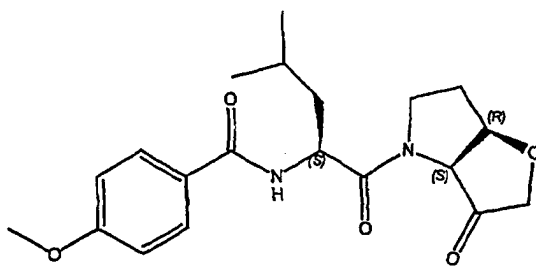
Composto (39) foi acoplado sob condições padrão ao constructo de bloco de construção-ligante carregado (22), depois clivado para fornecer o EXEMPLO 78.

- 10 EXEMPLO 79. (3a*S*, 6a*R*) 4-metil-*N*-[3-metil-1*S*-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]benzamida



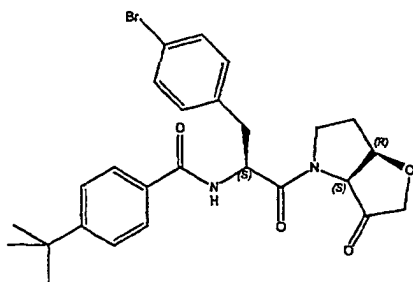
HPLC $TA = 13,74$ - $14,85$ min ($> 90\%$), HPLC-MS $359,2 [M + H]^+$.

Exemplo 80. (3a*S*, 6a*R*) 4-metóxi-*N*-[3-metil-1*S*-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-carbonil)-butil]benzamida



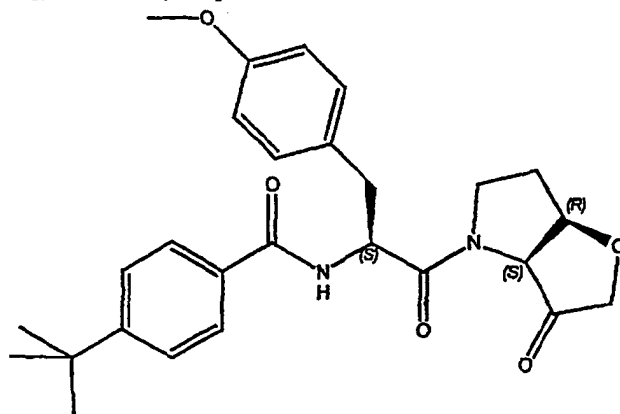
- 15 HPLC $TA = 12,95$ - $13,87$ min ($> 90\%$), HPLC-MS $375,2 [M + H]^+$.

EXEMPLO 81. (3a*S*, 6a*R*) 4-*tert*-butil-*N*-[1*S*-(4-bromobenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]benzamida



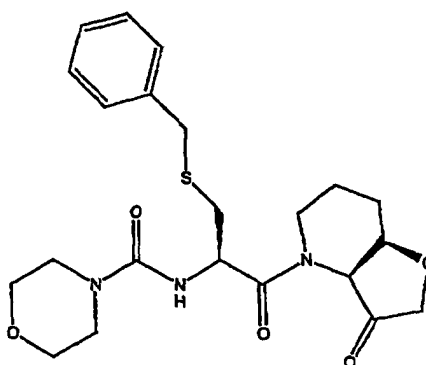
HPLC TA = 18,40-19,10 min (> 90 %), HPLC-MS 513,2/515,2 [M + H]⁺.

EXEMPLO 82. (3aS, 6aR) 4-*terc*-butil-*N*-[1S-(4-metoxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]pirrol-4-il)etil]benzamida



HPLC TA = 17,50-18,31 min (> 90 %), HPLC-MS 465,2 [M + H]⁺.

- 5 **EXEMPLO 83.** (Um exemplo da fórmula geral (II)). (3aS, 7aR) ácido morfolina-4-carboxílico de [1R-benzilsulfanilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida



- O bloco de construção bicíclico requerido éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3aS, 7aR) 3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carboxílico
10 foi preparado em 8 etapas como segue.

(1) Preparação de éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetila) de ácido *Cis-rac*-(3-hidróxi)pirrolidina-1,2-dicarboxílico

- Ácido *Cis-rac*-(3-hidróxi)piperidina-2-carboxílico (obtido por hidrogenação de ácido 3-hidroxipicolínico comercialmente disponível, ver
15 Drummond, J., et al, *J. Med. Chem.*, **32**, 2116-2128, 1989) (15,0 g, 103,4 mmoles) foi adicionado a uma solução vigorosamente agitada gelada de carbonato de sódio (22,90 g, 217,1 mmoles) em água (200 mL). 1,4-dioxano

(100 mL) foi adicionado fornecendo uma solução amarelo pálida clara. Clo-roformiato de 9-fluorenilmetila (27,52 g, 108,4 mmoles) em 1,4-dioxano (100 mL) foi adicionado durante 1 h, depois o esfriamento a gelo removido e a mistura agitada em TA por um adicional de 1 h. Água adicional (150 mL) foi
 5 adicionada, a mistura de reação lavada com clorofórmio (2 x 250 mL) e as camadas orgânicas combinadas descartadas. A fase aquosa foi acidificada com HCl 1N para ~ pH 2, fornecendo uma mistura opaca espessa. A mistura aquosa acidificada foi extraída com clorofórmio (2 x 500 mL) e a fase aquosa clara agora descartada. As camadas de clorofórmio combinadas opacas fo-
 10 ram secadas (Na_2SO_4), filtradas e reduzidas *in vacuo* para fornecer uma es-puma branca, rendimento 30,2 g (82,2 mmoles, 79,5 %). TLC (luz de UV se-cundária, $R_f = 0,58$, luz de UV principal $R_f = 0,25$, metanol: clorofórmio 1:4), HPLC analítica pico principal TA = 16,990 min, HPLC-MS (pico de UV princi-pal simples com TA = 7,976 min, 368,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 390,0 $[\text{M} + \text{Na}]^+$. Análise
 15 por RMN de ^1H e ^{13}C mostrou a presença de isômeros geométricos cis e trans ao redor da 3ª ligação de amida.

δC (DMSO- d_6 a 298 K); 23,29/23,57 (d, C_δ), 28,89 (d, C_γ), 40,19 (d, C_ϵ), 47,59 (u, Fmoc C-9), 59,11/59,43 (u, C_α), 67,34 (u, C_β), 67,75/67,87 (d, Fmoc CH_2), 121,13 (u, Fmoc C-4 e C-5), 126,90/127,02 (u, Fmoc C-1 e
 20 C-8), 128,11 (u, Fmoc C-2 e C-7), 128,68 (u, Fmoc C-3 e C-6), 141,73 (q, Fmoc C-4' e C-5'), 144,58/144,76 (q, Fmoc C-1' e C-8'), 155,71/156,23 (q, OCON), 172,37/172,63 (COOH).

(2) Preparação de éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetila) de éster 2-alila de ácido *Cis-rac*-(3-hidróxi)pirrolidina-1,2-dicarboxílico.

25 Éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetila) de ácido *Cis-rac*-(3-hidróxi)pirrolidina-1,2-dicarboxílico (28,2 g, 76,7 mmoles) foi dissolvido em tolueno (200 mL) em um aparelho Dean-Stark. Álcool de alila (50 mL) foi adicionado seguido por ácido *p*-toluenossulfônico.hidrato (15,1 g, 78,2 mmoles). A mistura foi refluxada durante 1 h, esfriada e CHCl_3 (500 mL) adi-
 30 cionado. A camada orgânica foi lavada com NaHCO_3 (2 x 250 mL), HCl 0,1 N (250 mL) e salmoura (250 mL), depois secada (Na_2SO_4). Filtração e redu-ção *in vacuo* deram um óleo amarelo pálido móvel (35 g). O óleo bruto foi

purificado em sílica-gel (240 g) eluindo com um gradiente de heptano:acetato de etila 3:1 → 1:1. As frações desejadas foram combinadas e reduzidas *in vacuo* para um rendimento de goma incolor de 20,4 g (50,1 mmoles, 65,3 %). TLC (luz de UV simples, $R_f = 0,20$, heptano:acetato de etila 2:1), HPLC analítica $TA = 20,003$ min, HPLC-MS (pico de UV principal simples com $TA = 9,473$ min, 408,1 $[M + H]^+$, 430,1 $[M + Na]^+$). Análise por RMN de ^1H e ^{13}C mostrou a presença de isômeros geométricos *cis* e *trans* ao redor da 3ª ligação de amida.

^1H ($CDCl_3$ a 298 K); 1,55 (2H $_{\gamma}$, ou 2H $_{\delta}$, d, $J_{9,3}$), 1,81 (1H $_{\gamma}$, ou 1H $_{\delta}$, d, $J_{3,2}$), 2,06 (1H $_{\gamma}$ ou 1H $_{\delta}$, d, $J_{3,2}$), 2,78/2,92 (1H $_{\epsilon}$, dbt), 3,55 (1H $_{\beta}$, dd, $J_{12,6}$, 9,2), 3,78 (OH, b), 3,95/4,11 (1H $_{\epsilon}$, d, J_{13}), 4,31 (Fmoc H-9, m), 4,49 (Fmoc CH $_{\underline{2}}$, m), 4,71 (2 x COOCH $_{\underline{2}}$ CH=CH $_{\underline{2}}$, m), 4,99/5,17 (H $_{\alpha}$, d, $J_{4,8}$), 5,31 (2 x COOCH $_{\underline{2}}$ CH=CH $_{\underline{2}}$, m), 5,87 (1 x COOCH $_{\underline{2}}$ CH=CH $_{\underline{2}}$, m), 7,37 (2H aromático, Fmoc H-2 e H-7), 7,47 (2H aromático, Fmoc H-3 e H-6), 7,62 (2H aromático, Fmoc H-1 e H-8), 7,83 (2H aromático, Fmoc H-4 e H-5).

^{13}C ($CDCl_3$ a 298 K); 23,87/24,11 (d, C $_{\delta}$), 30,59 (d, C $_{\gamma}$), 41,26/41,56 (d, C $_{\epsilon}$), 47,62 (u, Fmoc C-9), 58,29/59,54 (u, C $_{\alpha}$), 66,44/66,54 (d, COOCH $_{\underline{2}}$ CH=CH $_{\underline{2}}$), 68,28 (d, Fmoc CH $_{\underline{2}}$), 69,14/69,42 (u, C $_{\beta}$), 119,67/119,90 (d, COOCH $_{\underline{2}}$ CH=CH $_{\underline{2}}$), 120,43 (u, Fmoc C-4 e C-5), 125,22/125,35 (u, Fmoc C-1 e C-8), 127,48 (u, Fmoc C-2 e C-7), 128,15 (u, Fmoc C-3 e C-6), 131,43/131,57 (u, COOCH $_{\underline{2}}$ CH=CH $_{\underline{2}}$), 141,73 (q, Fmoc C-4' e C-5'), 144,19/144,38 (q, Fmoc C-1' e C-8'), 155,67/156,27 (q, OCON), 171,56 (COOCH $_{\underline{2}}$ CH=CH $_{\underline{2}}$).

(3) Resolução enzimática de éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetila) de éster de 2-alila de ácido *Cis-rac*-(3-hidróxi)pirrolidina-1,2-dicarboxílico ao éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetila) de éster de 2-alila de ácido (2*R*, 3*S*) (3-hidróxi)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico e éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetila) de éster de 2-alila de ácido (2*S*, 3*R*) (3-acetóxi)pirrolidina-1,2-dicarboxílico.

Éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetila) de éster de 2-alila de ácido *Cis-rac*-(3-hidróxi)pirrolidina-1,2-dicarboxílico (19,6 g, 48,1 mmoles), Lipase PS (25 g, ex Amano Enzyme Inc.), acetato de vinila (300 mL) e éter de isopropila (200 mL) foram agitados a 38°C. Após 5 dias, HPLC indicou equilíbrio de

2 picos (52 % : 48 %, indicando 95 % de conversão) e a mistura de reação foi filtrada através de celite (3 cm x 10 cm de leito). O leito de celite foi lavado com clorofórmio (3 x 250 mL) e o filtrado orgânico combinado reduzido *in vacuo* a um óleo castanho viscoso (23,0 g). O óleo bruto foi purificado em sílica-gel (300 g) eluindo com um gradiente de heptano:acetato de etila 3:1 → 1:2. As duas frações principais foram identificadas e reduzidas *in vacuo*.

Produto 1. Éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetila) de éster de 2-alila de ácido (2S, 3R) (3-acetóxi)pirrolidina-1,2-dicarboxílico.

Um óleo amarelo muito pálido viscoso, rendimento 9,5 g (21,1 mmoles, 43,9 %). TLC (luz de UV simples, $R_f = 0,40$, heptano:acetato de etila 2:1), HPLC analítica $TA = 22,633$ min, HPLC-MS (pico de UV principal simples com $TA = 10,714$ min, $450,1 [M + H]^+$, $472,1 [M + Na]^+$). Análise por RMN de ^1H e ^{13}C mostrou a presença de isômeros geométricos *cis* e *trans* ao redor da 3ª ligação de amida.

^1H ($CDCl_3$ a 298 K); 1,25-1,32/1,52-1,70/1,72-2,00 ($2H_\gamma + 2H_\delta$, bm), 2,05 - 2,15 ($OCOCH_3$, bs), 3,35-3,58 ($1H_\epsilon$, m), 3,98-4,10/4,18-4,22 ($1H_\epsilon$, dd), 4,24-4,31 (Fmoc H-9, m), 4,32-4,52 (Fmoc CH_2 , m), 4,60-4,82 (2 x $COOCH_2CH=CH_2$, m), 4,92-4,99 (H_β , m), 5,22-5,32 (H_α , m), 5,28-5,32/5,34-5,41 (2 x $COOCH_2CH=CH_2$, dd, $J_{17,2}$), 5,89-6,00 (1 x $COOCH_2CH=CH_2$, m), 7,30-7,37 (2H aromático, Fmoc H-2 e H-7), 7,38-7,46 (2H aromático, Fmoc H-3 e H-6), 7,59-7,76 (2H aromático, Fmoc H-1 e H-8), 7,78-7,80 (2H aromático, Fmoc H-4 e H-5, d, $J_{7,5}$).

^{13}C ($CDCl_3$ a 298 K); 21,22 (u, $OCOCH_3$), 23,01 (d, C_δ), 25,54 (d, C_γ), 40,51/40,88 (d, C_ϵ), 47,44 (u, Fmoc C-9), 55,55 (u, C_α), 66,08 (d, $COOCH_2CH=CH_2$), 68,30/68,65 (d, Fmoc CH_2), 69,21/69,59 (u, C_β), 118,94/119,22 (d, $COOCH_2CH=CH_2$), 120,31 (u, Fmoc C-4 e C-5), 125,34/125,49 (u, Fmoc C-1 e C-8), 127,43 (u, Fmoc C-2 e C-7), 128,04 (u, Fmoc C-3 e C-6), 131,93 (u, $COOCH_2CH=CH_2$), 141,61 (q, Fmoc C-4' e C-5'), 144,15 (q, Fmoc C-1' e C-8'), 155,50/156,36 (q, $OCON$), 169,42/169,91/170,37 ($COOCH_2CH=CH_2 + OCOCH_3$).

Produto 2. Éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetila) de éster de 2-alila de ácido (2*R*, 3*S*) (3-hidróxi)pirrolidina-1,2-dicarboxílico.

Um sólido cristalino branco, rendimento 9,05 g (22,2 mmoles, 46,1 %). TLC (luz de UV simples, $R_f = 0,20$, heptano:acetato de etila 2:1),
 5 HPLC analítica TA = 19,970 min, HPLC-MS (pico de UV principal simples com TA = 9,450 min, 408,1 [M + H]⁺, 430,1 [M + Na]⁺). Análise por RMN de ¹H e ¹³C mostrou a presença de isômeros geométricos *cis* e *trans* ao redor da 3ª ligação de amida.

¹H (CDCl₃ a 298 K); 1,47-1,61 (1H_γ + 1H_δ, m), 1,71-1,81 (1H_δ, b),
 10 2,02 - 2,11 (1H_γ, b), 2,71-2,81/2,84-2,94 (1H_ε, dt), 3,54-3,59 (H_β, m), 3,70-3,82 (OH, b), 3,93-3,96/4,10-4,16/4,11 (1H_ε, d, *J*10), 4,24-4,31 (Fmoc H-9, m), 4,40-4,56 (Fmoc CH₂, m), 4,61-4,78 (2 x COOCH₂CH=CH₂, m), 4,98/5,18 (H_α, d, *J*5,0), 5,25-5,37 (2 x COOCH₂CH=CH₂, m), 5,86-5,96 (1 x COOCH₂CH=CH₂, m), 7,30-7,34 (2H aromático, Fmoc H-2 e H-7), 7,41-7,48
 15 (2H aromático, Fmoc H-3 e H-6), 7,53-7,62 (2H aromático, Fmoc H-1 e H-8), 7,79-7,81 (2H aromático, Fmoc H-4 e H-5).

¹³C (CDCl₃ a 298 K); 23,87/24,12 (d, C_δ), 30,60 (d, C_γ), 41,27/41,57 (d, C_ε), 47,62 (u, Fmoc C-9), 58,29/59,54 (u, C_α), 66,44/66,54 (d, COOCH₂CH=CH₂), 68,28 (d, Fmoc CH₂), 69,15/69,42 (u, C_β), 119,67/119,91
 20 (d, COOCH₂CH=CH₂), 120,42 (u, Fmoc C-4 e C-5), 125,22/125,35 (u, Fmoc C-1 e C-8), 127,48 (u, Fmoc C-2 e C-7), 128,15 (u, Fmoc C-3 e C-6), 131,42/131,57 (u, COOCH₂CH=CH₂), 141,73 (q, Fmoc C-4' e C-5'), 144,12/144,37 (q, Fmoc C-1' e C-8'), 155,67/156,26 (q, OCON), 171,57 (COOCH₂CH=CH₂).

25 (4) Preparação de éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetila) de éster de 2-alila de ácido (2*S*, 3*R*) (3-hidróxi)pirrolidina-1,2-dicarboxílico.

Éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetila) de éster de 2-alila de ácido (2*S*, 3*R*) (3-acetóxi)pirrolidina-1,2-dicarboxílico (4,5 g, 10 mmoles) foi dissolvido em álcool de alila (50 mL), CH₂SO₄ (200 µL) adicionado e aquecido
 30 para refluxar durante 24 h. A mistura foi esfriada, EtOAc (250 mL) adicionado e lavada com NaHCO₃ (250 mL), salmoura (250 mL) e secada (Na₂SO₄). Os solventes foram removidos *in vacuo* para dar um óleo castanho (4,2 g). O

óleo bruto foi purificado em sílica-gel (170 g) eluindo com um gradiente de heptano:acetato de etila 3:1 → 1:1. As frações desejadas foram combinadas e reduzidas *in vacuo* para um sólido cristalino branco, rendimento 3,0 g (7,37 mmoles, 73,7 %). TLC (luz de UV simples, R_f = 0,20, heptano:acetato de etila 2:1), HPLC analítica TA = 19,474 min, HPLC-MS (pico de UV principal simples com TA = 9,507 min, 408,2 [M + H]⁺, 430,2 [M + Na]⁺). Análise por RMN de ¹H e ¹³C mostrou a presença de isômeros geométricos *cis* e *trans* ao redor da 3ª ligação de amida.

¹H (CDCl₃ a 298 K); 1,46-1,59 (1H_γ + 1H_δ, m), 1,74-1,81 (1H_δ, b), 2,01-2,10 (1H_γ, b), 2,70-2,82/2,88-2,99 (1H_ε, dt), 3,49-3,62 (H_β, m), 3,70-3,80 (OH, b), 3,90-3,94/4,09-4,14 (1H_ε, dd), 4,26-4,32 (Fmoc H-9, m), 4,41-4,58 (Fmoc CH₂, m), 4,60-4,80 (2 x COOCH₂CH=CH₂, m), 4,96-4,98/5,17-5,18 (H_α, dd, J_{4,8}), 5,25-5,42 (2 x COOCH₂CH=CH₂, m), 5,82-5,97 (1 x COOCH₂CH=CH₂, m), 7,30-7,38 (2H aromático, Fmoc H-2 e H-7), 7,42-7,48 (2H aromático, Fmoc H-3 e H-6), 7,55-7,63 (2H aromático, Fmoc H-1 e H-8), 7,79-7,84 (2H aromático, Fmoc H-4 e H-5).

¹³C (CDCl₃ a 298 K); 23,86/24,12 (d, C_δ), 30,62 (d, C_γ), 41,28/41,57 (d, C_ε), 47,62 (u, Fmoc C-9), 58,29/59,54 (u, C_α), 66,43/66,54 (d, COOCH₂CH=CH₂), 68,27 (d, Fmoc CH₂), 69,15/69,43 (u, C_β), 119,69/119,91 (d, COOCH₂CH=CH₂), 120,42 (u, Fmoc C-4 e C-5), 125,22/125,35 (u, Fmoc C-1 e C-8), 127,47 (u, Fmoc C-2 e C-7), 128,14 (u, Fmoc C-3 e C-6), 131,43/131,57 (u, COOCH₂CH=CH₂), 141,73 (q, Fmoc C-4' e C-5'), 144,12/144,37 (q, Fmoc C-1' e C-8'), 155,67/156,26 (q, OCON), 171,57 (COOCH₂CH=CH₂).

(5) Preparação de éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetila) de éster de 2-alila de ácido (2*S*, 3*R*) (3-*terc*-butóxi)pirrolidina-1,2-dicarboxílico.

Éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetila) de éster de 2-alila de ácido (2*S*, 3*R*) (3-hidróxi)pirrolidina-1,2-dicarboxílico (1,75 g, 4,30 mmoles) foi dissolvido em diclorometano seco (20 mL) em um tubo de pressão de vidro de 50 mL e esfriado para -78°C. Gás de isobutileno (~ 10 ml) foi condensado na solução e CH₂SO₄ (100 µL) adicionado. Uma barra agitadora foi adicionada, o tubo foi vedado, o esfriamento removido e agitado em TA durante 72 h. O

tubo vedado foi esfriado para -78°C, N-metilmorfolina (200 ml, 1 eq de w.r.t. CH₂SO₄) e deixado aquecer-se para TA, não vedado, com agitação durante 2 h. Diclorometano (75 mL) foi adicionado e os orgânicos lavados com NaHCO₃ (75 mL), depois salmoura (75 mL) e secados (Na₂SO₄). Os sol-
 5 ventes foram removidos *in vacuo* para dar um óleo castanho pálido (1,91 g). O óleo bruto foi purificado em sílica-gel (100 g) eluindo com um gradiente de heptano:acetato de etila 5:1 → 3:1. As frações desejadas foram combinadas e reduzidas *in vacuo* para um rendimento de óleo claro espesso de 1,59 g (3,43 mmoles, 79,8 %). TLC (luz de UV simples, R_f = 0,50, heptano:acetato
 10 de etila 2:1), HPLC analítica TA = 24,123 min, HPLC-MS (pico de UV principal simples com TA = 11,91 min, 408,2 [M + H-Bu]⁺, 486,3 [M + Na]⁺, 949,5 [2 M + Na]⁺). Análise por RMN de ¹H e ¹³C mostraram a presença de isômeros geométricos *cis* e *trans* ao redor da 3ª ligação de amida.

¹H (CDCl₃ a 298 K); 1,23 (9 x C(CH₃)₃, s), 1,46-1,98 (2H_γ + 2H_δ,
 15 m), 3,37-3,45/3,46-3,57 (1H_ε, dt), 3,61-3,72 (H_β, b), 3,90-3,99/4,02-4,10 (1H_ε,
 dd), 4,20-4,72 (Fmoc H-9 + Fmoc CH₂ + 2 x COOCH₂CH=CH₂, bm),
 4,89/5,01 (H_α, dd, J_{6,3}), 5,24 (1 x COOCH₂CH=CH₂, d, J_{1,0,5}), 5,38 (1 x
 COOCH₂CH=CH₂, d), 5,88-5,99 (1 x COOCH₂CH=CH₂, m), 7,29-7,36 (2H
 aromático, Fmoc H-2 e H-7), 7,38-7,47 (2H aromático, Fmoc H-3 e H-6),
 20 7,56-7,69 (2H aromático, Fmoc H-1 e H-8), 7,76-7,81 (2H aromático, Fmoc
 H-4 e H-5).

¹³C (CDCl₃ a 298 K); 23,69/23,99 (d, C_δ), 28,38/28,65 (u, C(CH₃)₃), 28,75 (d, C_γ), 40,40/40,72 (d, C_ε), 47,61 (u, Fmoc C-9),
 58,36/58,47 (u, C_α), 65,67 (d, COOCH₂CH=CH₂), 67,82 (u, C_β), 67,99/68,13
 25 (d, Fmoc CH₂), 74,97 (q, C(CH₃)₃), 118,44/118,57 (d, COOCH₂CH=CH₂),
 120,40 (u, Fmoc C-4 e C-5), 125,39/125,48 (u, Fmoc C-1 e C-8), 127,46 (u,
 Fmoc C-2 e C-7), 128,10 (u, Fmoc C-3 e C-6), 132,49 (u, COOCH₂CH=CH₂),
 141,71 (q, Fmoc C-4' e C-5'), 144,14/144,30 (q, Fmoc C-1' e C-8'),
 155,44/157,00 (q, OCON), 170,43/171,05 (COOCH₂CH=CH₂).

30 (6) Preparação de éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetila) de ácido
 (2S, 3R) (3-*terc*-butóxi)pirrolidina-1,2-dicarboxílico.

Éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetila) de éster de 2-alila de ácido

(2S,3R) (3-*tert*-butóxi)pirrolidina-1,2-dicarboxílico (1,52 g, 3,29 mmoles) foi dissolvido em diclorometano seco (25 mL) com agitação. Tetraquistrifenilfosfina paládio (0) (76 mg, 0,066 mmol, 0,02 eq) foi adicionado, seguido por fenilttriidrossilano (0,71 g, 0,622 ml, 6,58 mmoles, 2 eq). Após 1 h, diclorometano (150 mL) foi adicionado e os orgânicos lavados com 0,01 N HCl (150 mL), salmoura (150 mL) e secados (Na₂SO₄). Os solventes foram removidos *in vacuo* para dar um sólido cinzento escuro (2,05 g). O sólido bruto foi purificado em sílica-gel (75 g) eluindo com um gradiente de heptano:acetato de etila 2:1 → 1:2. As frações desejadas foram combinadas e reduzidas *in vacuo* para um rendimento cristalino branco 0,97g (2,29 mmoles, 69,6 %). TLC (luz de UV simples, R_f = 0,25, heptano:acetato de etila 1:1), HPLC analítica TA = 21,310 min, HPLC-MS (pico de UV principal simples com TA = 10,254 min, 368,2 [M + H-But]⁺, 446,2 [M + Na]⁺, 869,3 [2M + Na]⁺). Análise por RMN de ¹H e ¹³C mostrou a presença de isômeros geométricos *cis* e *trans* ao redor da 3ª ligação de amida.

¹H (CDCl₃ a 298 K); 1,32/1,40 (9 x C(CH₃)₃, ds), 1,42-1,58 (1H_γ + 1H_δ, m), 1,72-1,80 (1H_δ, bm), 1,82-1,96 (1H_γ, bm), 2,76-2,82/2,90-2,97 (1H_ε, dt), 3,70-3,84 (H_β, b), 3,90-4,07 (1H_ε, dd), 4,22-4,32 (Fmoc H-9), 4,40-4,58 (Fmoc CH₂, bm), 4,59-4,61/5,02-5,04 (H_α, dd, J_{5,7}), 7,29-7,36 (2H aromático, Fmoc H-2 e H-7), 7,39-7,43 (2H aromático, Fmoc H-3 e H-6), 7,53-7,67 (2H aromático, Fmoc H-1 e H-8), 7,76-7,81 (2H aromático, Fmoc H-4 e H-5), 10,90-11,10 (COOH, bs).

¹³C (CDCl₃ a 298 K); 23,71/24,23 (d, C_α), 28,21/28,28 (u, C(CH₃)₃), 30,58/30,72 (d, C_γ), 40,49/40,79 (d, C_ε), 47,58/47,63 (u, Fmoc C-9), 58,20/58,43 (u, C_α), 67,78/68,32 (u, C_β), 68,69/68,88 (d, Fmoc CH₂), 78,48/78,67 (q, C(CH₃)₃), 120,31 (u, Fmoc C-4 e C-5), 125,16/125,27/125,50/125,53 (u, Fmoc C-1 e C-8), 127,42/127,46/127,59 (u, Fmoc C-2 e C-7), 128,03/128,10 (u, Fmoc C-3 e C-6), 141,55/141,69/141,79 (q, Fmoc C-4' e C-5'), 144,06/144,12/144,38/144,48 (q, Fmoc C-1' e C-8'), 155,73/156,49 (q, OCON), 169,26/169,52 (COOH).

(7) Preparação de éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmétala) de ácido (2S, 3R) (3-*tert*-butóxi)-2-(2-diazoacetil)pirrolidina-1,2-dicarboxílico.

Éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetila) de ácido (2*S*, 3*R*) (3-*terc*-butóxi)pirrolidina-1,2-dicarboxílico (830 mg, 1,96 mmol) foi dissolvido com agitação em diclorometano seco (20 mL). A reação foi fluída com nitrogênio e esfriada para -15°C. Isobutilcloroformiato (296 mg, 2,16 mmoles em diclorometano seco (2,5 mL) e *N*-metilmorfolina (397 mg, 3,92 mmoles em diclorometano seco (2,5 mL) foram adicionados simultaneamente em alíquotas de 0,5 mL durante 15 min. Diazometano etéreo (gerado de diazald (2,5 g, ~8 mmoles em éter de dietila (40 mL)) em hidróxido de sódio (2,75 g) em água (4,3 mL)/etanol (8,6 mL) a 60°C) foi adicionado à solução de aminoácido ativada e agitada em TA durante 24 h. Ácido acético (~2 mL) foi adicionado para resfriar bruscamente a reação, depois *terc*-butilmetiléter (100 mL) foi adicionado, os orgânicos lavados com água (3 x 150 mL), depois secados (Na₂SO₄). Os solventes foram removidos *in vacuo* para dar um óleo amarelo espesso (1,02 g). O óleo bruto foi usado para o próximo estágio sem purificação. TLC (luz de UV principal simples, R_f = 0,40, heptano:acetato de etila 2:1), HPLC analítica TA = 18,887 min (50,8 %) mais numerosos picos secundários, HPLC-MS (2 picos de UV principais com TA = 9,095 min, 364,2 [M + H]⁺, 749,2 [2M + Na]⁺ e TA = 10,856 min, 420,2 [M + H-N₂]⁺, 470,2 [M + Na]⁺, 917,3 [2M + Na]⁺).

Observe que na análise de HPLC-MS, m/z 364,2 corresponde ao produto biciclo desejado éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3*aS*, 7*aR*) 3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carboxílico.

(8) Cliclização para éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3*aS'*, 7*aR*) 3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carboxílico.

Uma solução de cloreto de lítio (844 mg, 20 mmoles) em água (5 mL) e ácido acético (20 mL) foi adicionada em éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetila) de ácido (2*S*, 3*R*) (3-*terc*-butóxi)-2-(2-diazoacetil)pirrolidina-1,2-dicarboxílico (1000 mg, ~2 mmoles). Gás foi evolvido e o sólido oleoso amarelo dissolvido em 1 h para dar uma solução virtualmente incolor. Após 90 min, clorofórmio (150 mL) foi adicionado e os orgânicos lavados com NaHCO₃ (2 x 150 mL), salmoura (150 mL) e secados (Na₂SO₄). Os solventes foram removidos *in vacuo* para dar uma goma amarela pálida (920 mg).

A goma bruta foi purificada em sílica-gel (135 g) eluindo com um gradiente de heptano:acetato de etila 3:1 → 1:1. As frações desejadas foram combinadas e reduzidas *in vacuo* para um sólido cristalino branco, rendimento 370 mg (1,02 mmol, 51,9 % de ácido de partida). TLC (luz de UV simples, R_f = 0,25, heptano:acetato de etila 2:1), HPLC analítica TA = 18,734 min, HPLC-MS (pico simples de UV com TA = 9,051 min, 364,2 [M + H]⁺, 386,2 [M + Na]⁺). Análise por RMN de ¹H e ¹³C mostrou a presença de isômeros geométricos *cis* e *trans* ao redor da 3ª ligação de amida.

¹H (CDCl₃ a 298 K); 1,29-1,49 (1H_γ + 1H_δ, m), 1,61-1,80 (1H_δ, bm), 2,06-2,19 (1H_γ, bm), 2,50-2,62/2,63-2,80 (1H_ε, m), 3,96 (1H_ε, b), 3,97 (COCH_{2A}, d, J_{16,3}), 4,15 (Fmoc H-9, bt), 4,25-4,34 (H_β, b), 4,36-4,60 (Fmoc CH₂ + COCH_{2B}, bm), 4,75-4,82/5,11-5,19 (H_α, bd), 7,30-7,36 (2H aromático, Fmoc H-2 e H-7), 7,41-7,49 (2H aromático, Fmoc H-3 e H-6), 7,52-7,68 (2H aromático, Fmoc H-1 e H-8), 7,75-7,85 (2H aromático, Fmoc H-4 e H-5).

¹³C (CDCl₃ a 298 K); 21,75/22,04 (d, C_δ), 26,60 (d, C_γ), 41,40/41,66 (d, C_ε), 47,59 (u, Fmoc C-9), 60,42 (u, C_α), 67,54 (d, Fmoc CH₂), 68,21/68,39 (d, COCH_{2O}), 72,61 (u, C_β), 120,39 (u, Fmoc C-4 e C-5), 125,43 (u, Fmoc C-1 e C-8), 127,51 (u, Fmoc C-2 e C-7), 128,14 (u, Fmoc C-3 e C-6), 141,73 (q, Fmoc C-4' e C-5'), 144,30 (q, Fmoc C-1' e C-8'), 155,79/156,35 (q, OCON), 211,10/211,4 (q, COCH_{2O}).

Seguindo os detalhes gerais do Esquema 2, o bloco de construção biciclo requerido éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3aS, 7aR) 3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carboxílico foi convertido no constructo de bloco de construção-ligante como segue:

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3aS, 7aR) 3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carboxílico (250 mg, 0,689 mmol) foi dissolvido em uma mistura de etanol (12,0 mL) e água (1,75 mL) contendo acetato de sódio.triidrato (141 mg, 1,03 mmol, 1,5 eq). Ácido 4-[[[hidrazinocarbonil]amino]metil]cicloexanocarboxílico.trifluoroacetato (227 mg, 0,689 mmol, 1,0 eq, Murphy, A., M. et al, *J. Am. Chem. Soc.*, 114, 3156-3157, 1992) foi adicionado e a mistura refluxada durante 4 h. Clorofórmio (150 mL) foi adicionado e os orgânicos lavados com HCl (150 mL, ~ pH 3),

secados (Na_2SO_4) e reduzidos *in vacuo* para fornecer constructo de bloco de construção-ligante bruto, um óleo viscoso claro. Rendimento 350 mg, HPLC analítica 2 picos TA = 17,101 (74,7 %) e 18,547 min (25,3 %) (isômeros geométricos cis/trans), HPLC-MS (2 x pico de UV com TA = 8,037 e 8,972 min, 561,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$). O constructo bruto foi diretamente usado para carregamento de constructo.

Seguindo os detalhes gerais do Esquema 2, o constructo de bloco de construção-ligante requerido foi ligado à fase sólida que fornece constructo de bloco de construção-ligante carregado como segue:

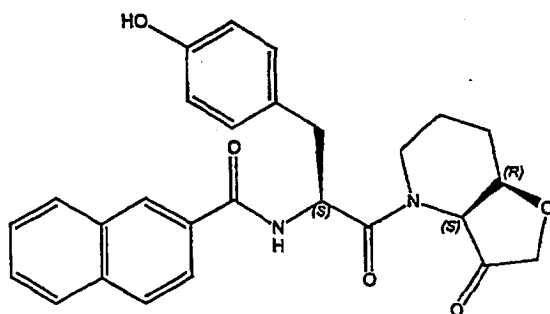
Constructo de bloco de construção-ligante (0,595 mmol), fosfato 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio-hexaflúor-fosfato (HBTU, 226,0 mg, 0,596 mmol), 1-hidroxibenzotriazolidrato e (HOBT, 92 mg, 0,596 mmol) foram dissolvidos em dimetilformamida (3 mL) e *N*-metilmorfolina (NMM, 131 μL , 1,197 mmol) adicionada. Após pré-ativação durante 5 minutos, as engrenagens de amina livre (160 x 1,2 μmol) foram adicionadas, seguido por dimetilformamida (17,5 mL) e deixadas durante a noite. A solução de acoplamento gasta foi depois adicionada às coroas de amina livre (18 x 10 μmoles) e deixada durante a noite. Lavagem e análise padrão indicaram carregamento quantitativo em ambos os casos.

Seguindo os detalhes gerais do Esquema 2, o constructo de bloco de construção-ligante carregado requerido foi elaborado na fase sólida como segue:

Constructo carregado foi elaborado para o EXEMPLO 83 (3aS, 7aR) ácido morfolina-4-carboxílico de [1*R*-benzilsulfanilmetil-2-oxo-2-(3-oxoexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida mediante desproteção de Fmoc padrão e acoplamento seqüencial com Fmoc-Cys(SBzl)-OH depois morfolina-4-carbonilcloreto. O exemplo bruto foi clivado e analisado (ver técnicas gerais). HPLC TA = 15,59 min (> 80 %), HPLC-MS 449,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

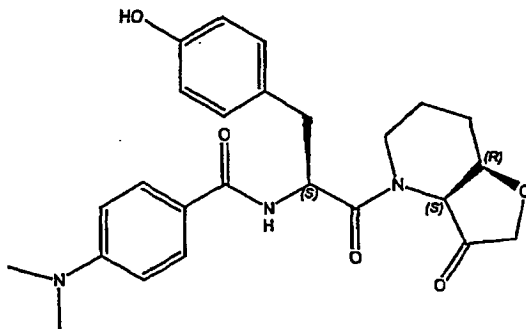
Os exemplos a seguir (84 - 130) foram preparados como detalhado no EXEMPLO 83, acoplando com os reagentes requeridos para fornecer a molécula de comprimento total.

EXEMPLO 84. (3a*S*, 7a*R*) ácido naftaleno-2-carboxílico de [1*S*-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida



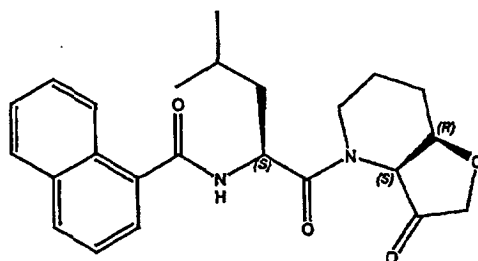
HPLC TA = 15,79 min (> 80 %), HPLC-MS 459,3 [M + H]⁺.

EXEMPLO 85. (3a*S*, 7a*R*) 4-dimetilamino-*N*-[1*S*-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]benzamida



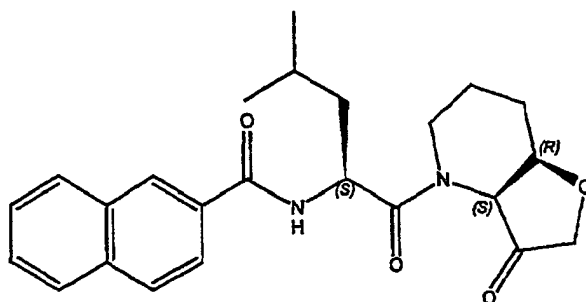
HPLC TA = 10,98 min (> 80 %), HPLC-MS 452,2 [M + H]⁺.

EXEMPLO 86. (3a*S*, 7a*R*) ácido naftaleno-1-carboxílico de [3-metil-1*S*-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]amida



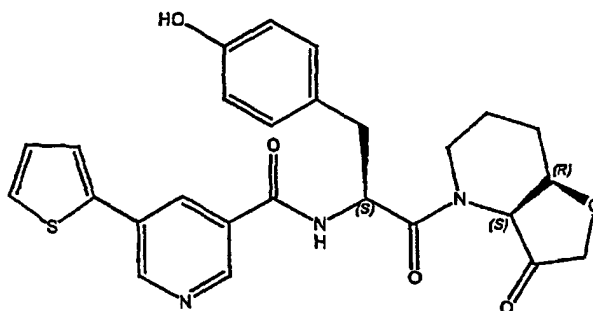
HPLC TA = 17,71 min (> 80 %), HPLC-MS 409,2 [M + H]⁺.

EXEMPLO 87. (3a*S*, 7a*R*) ácido naftaleno-2-carboxílico de [3-metil-1*S*-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]amida



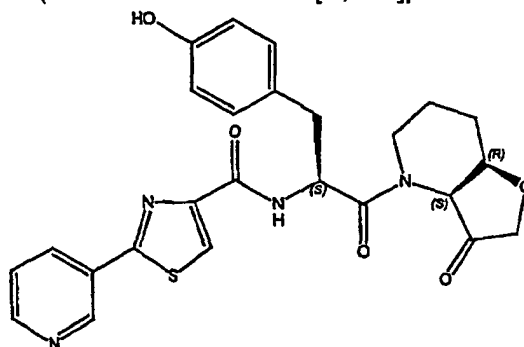
HPLC TA = 18,28 min (> 80 %), HPLC-MS 409,2 [M + H]⁺.

EXEMPLO 88. (3a*S*, 7a*R*) *N*-[1*S*-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidro-
5 furo[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]-5-tiofen-2-ilnicotinamida



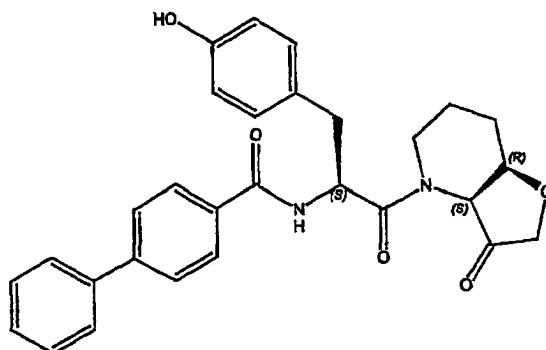
HPLC TA = 13,16 min (> 80 %), HPLC-MS 492,2 [M + H]⁺.

EXEMPLO 89. (3a*S*, 7a*R*) ácido 2-piridin-3-iltiazol-4-carboxílico de [1*S*-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida



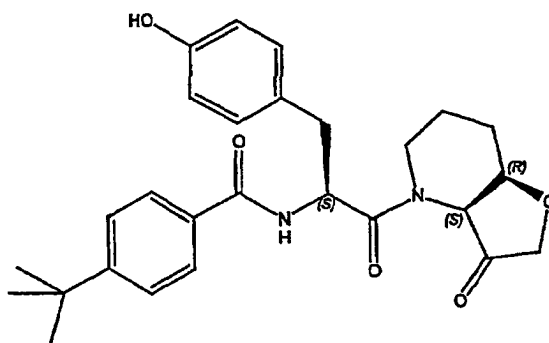
HPLC TA = 10,45 min (> 80 %), HPLC-MS 493,2 [M + H]⁺.

EXEMPLO 90. (3a*S*, 7a*R*) ácido bifenil-4-carboxílico de [1*S*-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida



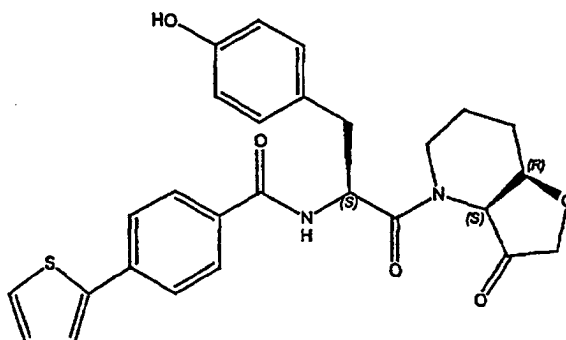
HPLC TA = 17,38 min (> 80 %), HPLC-MS 485,2 [M + H]⁺.

EXEMPLO 91. (3a5, 7a*R*) 4-*terc*-butil-*N*-[1*S*-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]benzamida



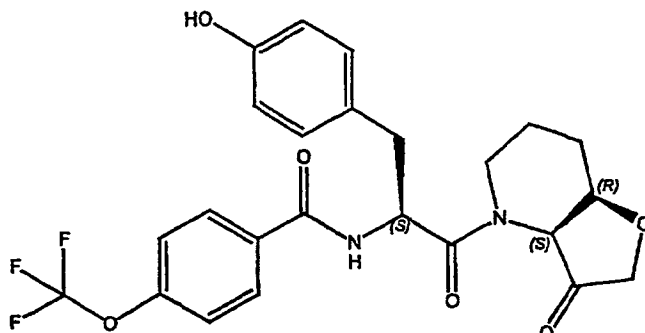
HPLC TA = 17,90 min (> 80 %), HPLC-MS 485,2 [M + H]⁺.

EXEMPLO 92. (3a*S*, 7a*R*) *N*-[1*S*-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]-4-tiofen-2-ilbenzamida



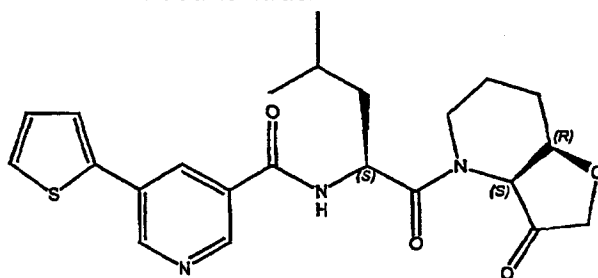
HPLC TA = 17,00 min (> 80 %), HPLC-MS 491,2 [M + H]⁺.

EXEMPLO 93. (3a*S*, 7a*R*) *N*-[1*S*-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]-4-trifluorometoxibenzamida



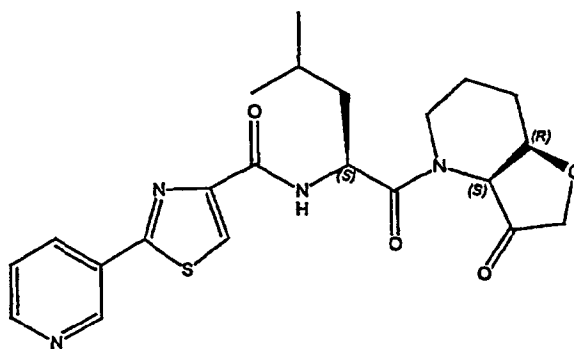
HPLC TA = 17,07 min (> 80 %), HPLC-MS 493,2 [M + H]⁺.

EXEMPLO 94. (3a*S*, 7a*R*) *N*-[3-metil-1*S*-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]-5-tiofen-2-ilnicotinamida



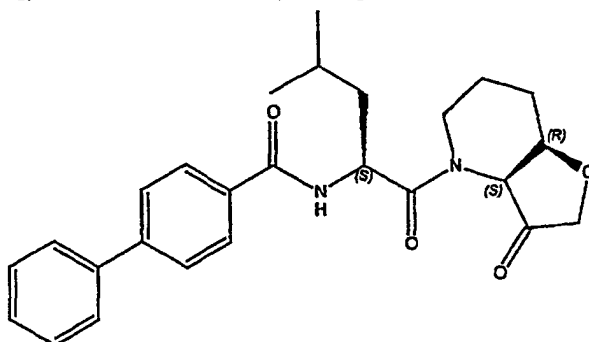
HPLC TA = 15,82 min (> 80 %), HPLC-MS 442,2 [M + H]⁺.

EXEMPLO 95. (3a*S*, 7a*R*) ácido 2-piridin-3-iltiazol-4-carboxílico de [3-metil-1*S*-(3 oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]amida



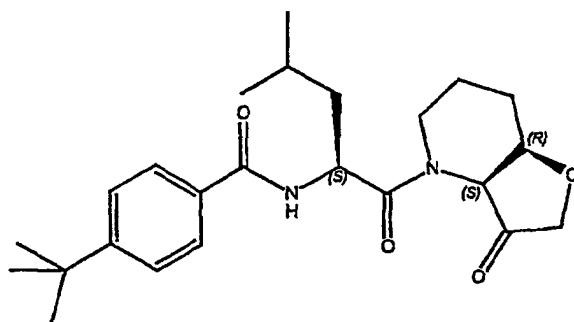
HPLC TA = 12,55 min (> 80 %), HPLC-MS 443,2 [M + H]⁺.

EXEMPLO 96. (3a*S*, 7a*R*) ácido bifenil-4-carboxílico de [3-metil-1*S*-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]amida



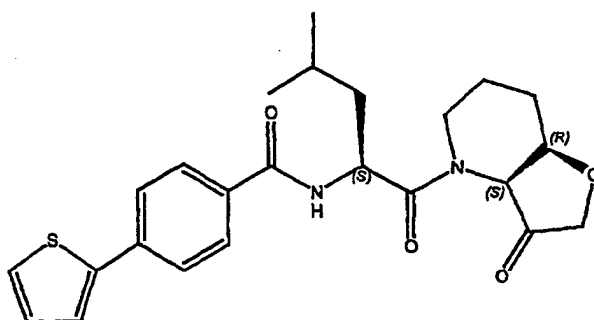
HPLC TA = 19,88 min (> 80 %), HPLC-MS 435,2 [M + H]⁺.

EXEMPLO 97. (3a*S*, 7a*R*) 4-*terc*-butil-*N*-[3-metil-1*S*-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-
5 *b*]piridina-4-carbonil)-butil]benzamida



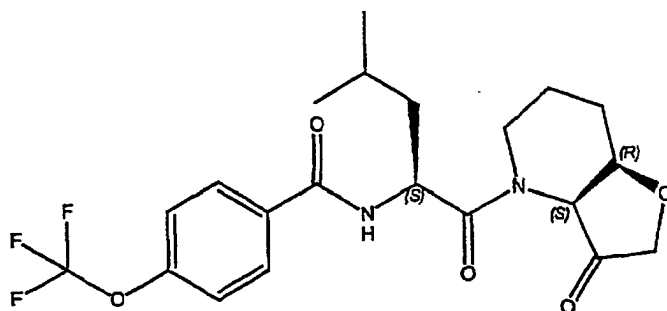
HPLC TA = 20,42 min (> 80 %), HPLC-MS 415,2 [M + H]⁺.

EXEMPLO 98. (3a*S*, 7a*R*) *N*-[3-metil-1*S*-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]-4-tiofen-2-ilbenzamida



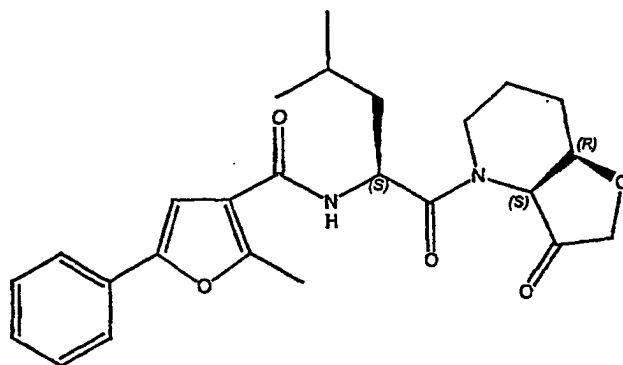
HPLC TA = 19,60 min (> 80 %), HPLC-MS 441,2 [M + H]⁺.

EXEMPLO 99. (3a*S*, 7a*R*) *N*-[3-metil-1*S*-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]-4-trifluorometoxibenzamida



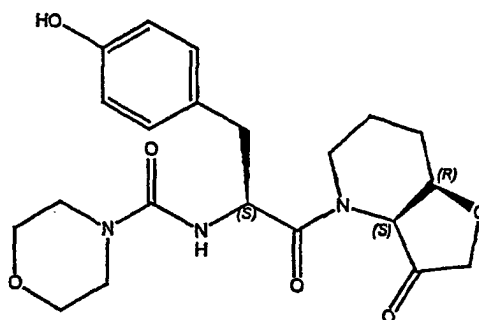
HPLC TA = 19,66 min (> 80 %), HPLC-MS 443,2 [M + H]⁺.

EXEMPLO 100. (3a*S*, 7a*R*) ácido 2-metil-5-fenilfuran-3-carboxílico de [3-metil-1*S*-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]amida



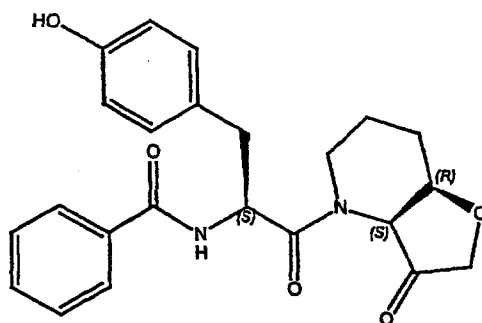
HPLC TA = 20,48 min (> 80 %), HPLC-MS 439,2 [M + H]⁺.

EXEMPLO 101. (3a*S*, 7a*R*) ácido morfolina-4-carboxílico de [1*S*-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida



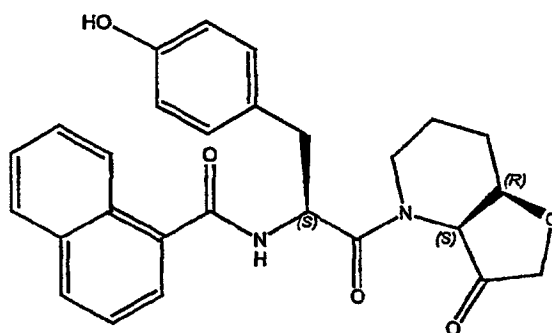
HPLC-MS 418,2 [M + H]⁺.

EXEMPLO 102. (3a*S*, 7a*R*) *N*-[1*S*-(4-hidroxibenzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]benzamida



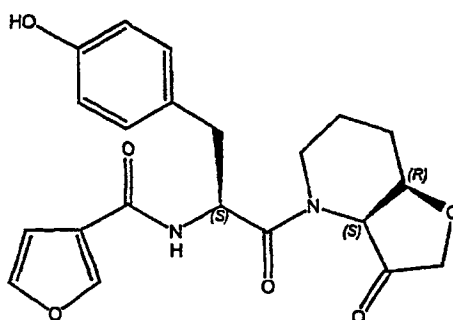
HPLC TA = 12,71 min (> 85 %), HPLC-MS 409,2 [M + H]⁺.

EXEMPLO 103. (3a*S*, 7a*R*) ácido naftaleno-1-carboxílico de [1*S*-(4-hidroxibenzil) 2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida



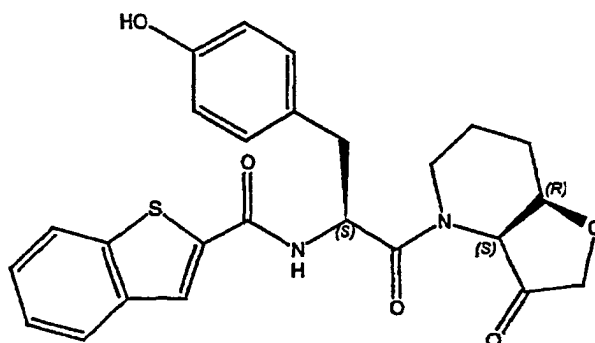
HPLC TA = 14,88 min (> 85 %), HPLC-MS 459,2 [M + H]⁺.

EXEMPLO 104. (3a*S*, 7a*R*) ácido furan-3-carboxílico de [1*S*-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida



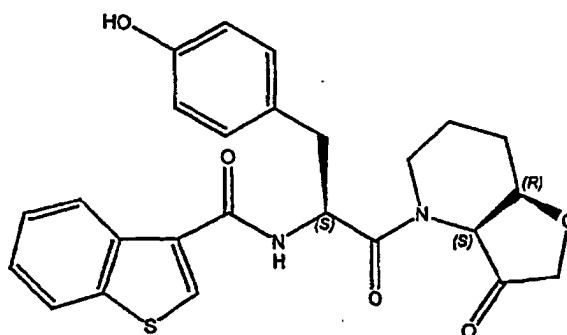
HPLC TA = 11,14 min (> 85 %), HPLC-MS 399,2 [M + H]⁺.

EXEMPLO 105. (3a*S*, 7a*R*) ácido benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico de [1*S*-(4-hidróxi-benzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida



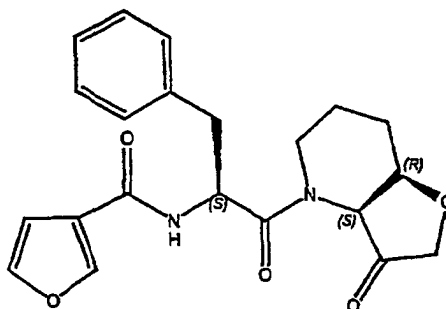
HPLC TA = 15,99 min (> 85 %), HPLC-MS 465,2 [M + H]⁺.

EXEMPLO 106. (3a*S*, 7a*R*) ácido benzo[*b*]tiofeno-3-carboxílico de [1*S*-(4-hidróxi-benzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida



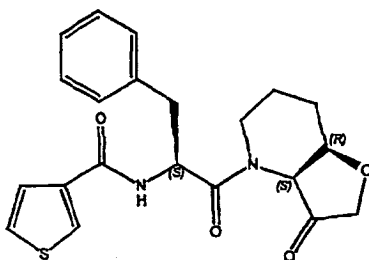
HPLC TA = 15,58 min (> 85 %), HPLC-MS 465,2 [M + H]⁺, 951,3 [2M + Na]⁺.

EXEMPLO 107. (3a*S*, 7a*R*) ácido furan-3-carboxílico de [1*S*-benzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida



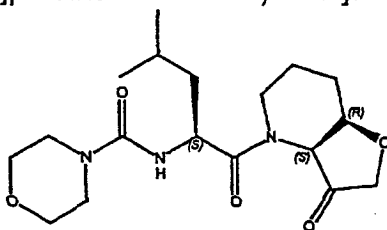
HPLC TA = 14,44 min (> 85 %), HPLC-MS 383,2 [M + H]⁺.

EXEMPLO 108. (3a*S*, 7a*R*) ácido tiofeno-3-carboxílico de [1*S*-benzil-2-oxo-2-(3 oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida



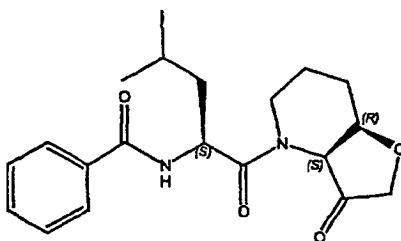
HPLC TA = 15,34 min (> 80 %), HPLC-MS 399,2 [M + H]⁺.

EXEMPLO 109. (3a*S*, 7a*R*) ácido morfolina-4-carboxílico de [3-metil-1*S*-(3-oxo-hexa-hidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]amida



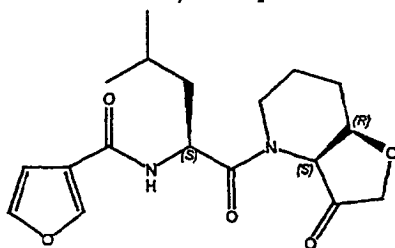
HPLC-MS 368,2 [M + H]⁺.

EXEMPLO 110. (3a*S*, 7a*R*) *N*-[3-metil-1*S*-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]benzamida



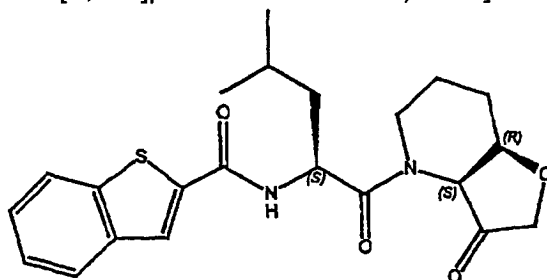
HPLC TA = 15,42 min (> 85 %), HPLC-MS 359,2 [M + H]⁺.

EXEMPLO 111. (3a*S*, 7a*R*) ácido furan-3-carboxílico de [3-metil-1*S*-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]amida



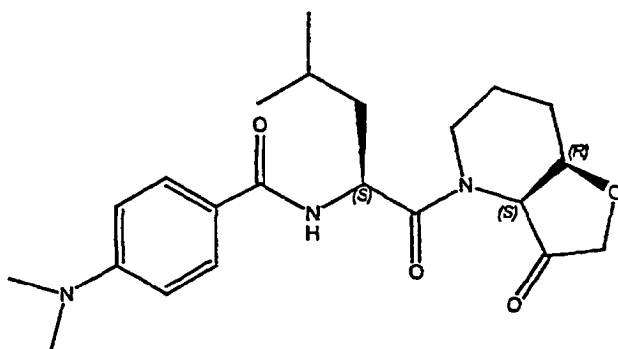
HPLC TA = 13,74 min (> 85 %), HPLC-MS 349,2 [M + H]⁺.

EXEMPLO 112. (3a*S*, 7a*R*) ácido benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico de [3-metil-1*S*-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]amida



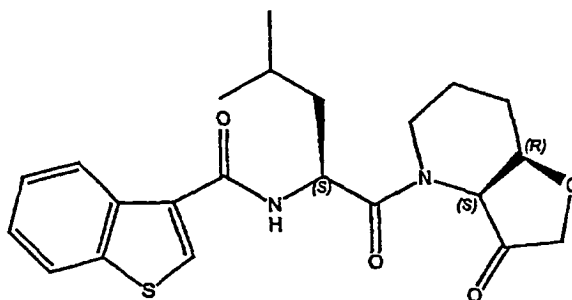
HPLC TA = 18,52 min (> 85 %), HPLC-MS 415,2 [M + H]⁺, 851,3 [2M + Na]⁺.

EXEMPLO 113. (3a*S*, 7a*R*) 4-dimetilamino-*N*-[3-metil-1*S*-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]benzamida



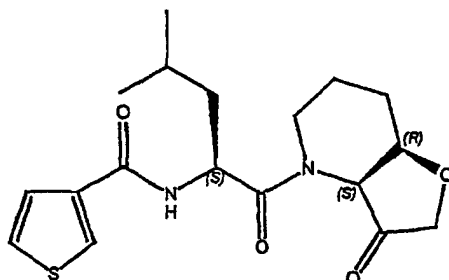
HPLC TA = 13,55 min (> 85 %), HPLC-MS 402,2 [M + H]⁺.

EXEMPLO 114. (3a*S*, 7a*R*) ácido benzo[*b*]tiofeno-3-carboxílico de [3-metil-1*S*-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]amida



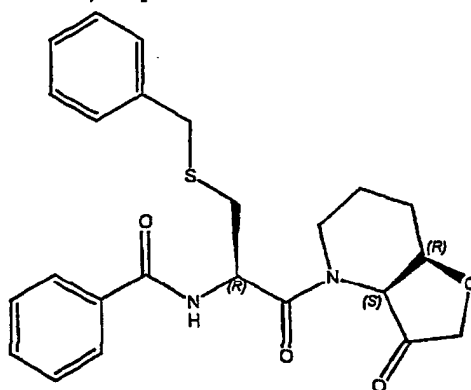
HPLC TA = 18,26 min (> 85 %), HPLC-MS 415,2 [M + H]⁺.

EXEMPLO 115. (3a*S*, 7a*R*) ácido tiofeno-3-carboxílico de [3-metil-1*S*-(3-oxo-hexa-hidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]amida



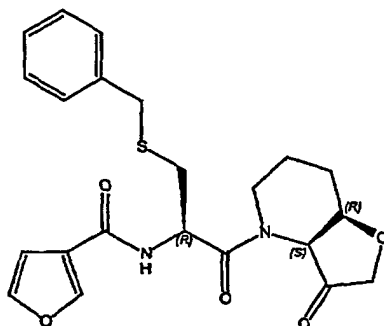
HPLC TA = 14,80 min (> 85 %), HPLC-MS 365,2 [M + H]⁺.

EXEMPLO 116. (3aS, 7aR) N-[1R-benzilsulfanilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-
5 hexaidrofuro[3,2-b]piridin-4-il)etil]benzamida



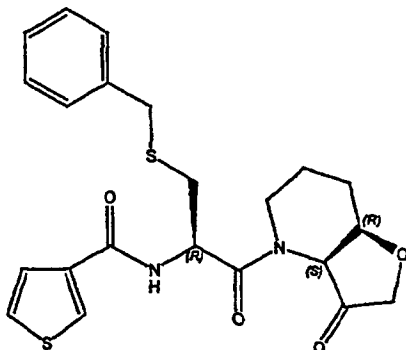
HPLC TA = 17,78 min (> 90 %), HPLC-MS 439,2 [M + H]⁺, 899,3 [2M + Na]⁺.

EXEMPLO 117. (3a*S*, 7a*R*) ácido-furan-3-carboxílico de [1*R*-benzilsulfanilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida



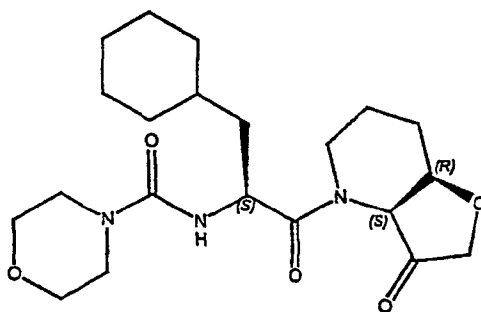
HPLC TA = 16,41 min (> 85 %), HPLC-MS 429,2 [M + H]⁺, 451,2 [M + Na]⁺.

EXEMPLO 118. (3a*S*, 7a*R*) ácido tiofeno-3-carboxílico de [1*R*-benzilsulfanilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]-amida



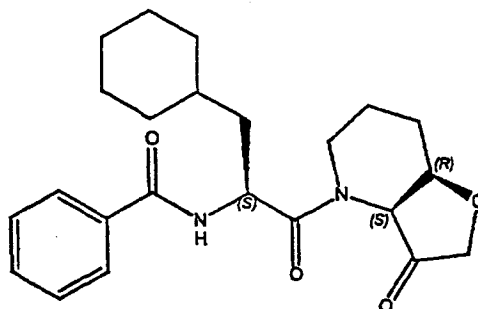
HPLC TA = 17,23 min (> 85 %), HPLC-MS 445,2 [M + H]⁺, 911,2 [2M + Na]⁺.

EXEMPLO 119. (3a*S*, 7a*R*) ácido morfolina-4-carboxílico de [1*S*-cicloexilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-carbonil)-etil]amida



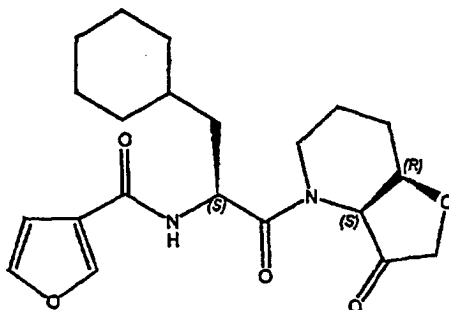
HPLC-MS 408,3 [M + H]⁺, 430,3 [M + Na]⁺.

EXEMPLO 120. (3a*S*, 7a*R*) *N*-[1*S*-cicloexilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]benzamida



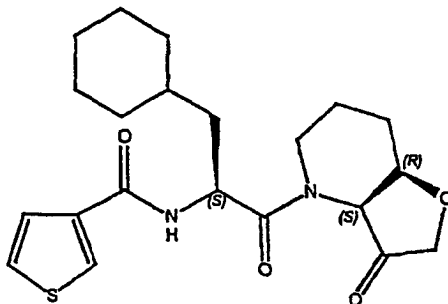
HPLC TA = 18,47 min (> 85 %), HPLC-MS 399,2 [M + H]⁺, 819,2 [2M + Na]⁺.

EXEMPLO 121. (3a*S*, 7a*R*) ácido furan-3-carboxílico de [1*S*-cicloexilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida



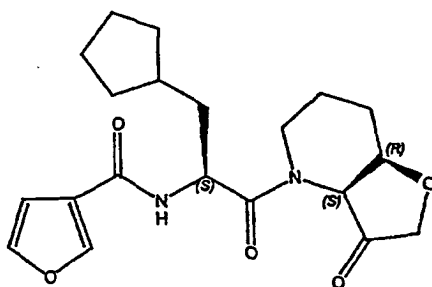
HPLC TA = 17,12 min (> 85 %), HPLC-MS 389,2 [M + H]⁺, 411,2 [2M + Na]⁺.

EXEMPLO 122. (3a*S*, 7a*R*) ácido tiofeno-3-carboxílico de [1*S*-cicloexilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida



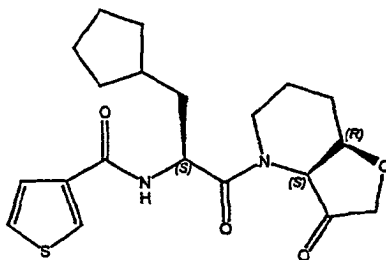
HPLC TA = 17,95 min (> 85 %), HPLC-MS 405,2 [M + H]⁺, 831,2 [2M + Na]⁺.

EXEMPLO 123. (3a*S*, 7a*R*) ácido furan-3-carboxílico de [1*S*-ciclopentilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]-amida



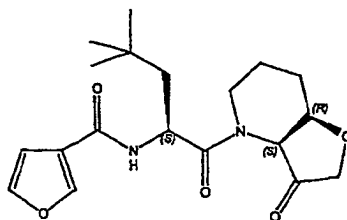
HPLC TA = 15,80 min (> 80 %), HPLC-MS 375,2 [M + H]⁺, 771,3 [2M + Na]⁺.

EXEMPLO 124. (3a*S*, 7a*R*) ácido tiofeno-3-carboxílico de [1*S*-ciclopentilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]-amida



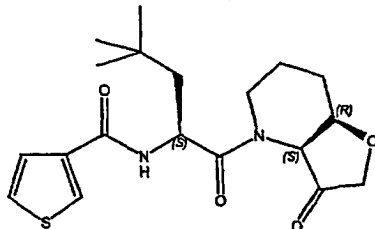
HPLC TA = 16,72 min (> 85 %), HPLC-MS 391,1 [M + H]⁺, 803,3 [2M + Na]⁺.

EXEMPLO 125. (3a*S*, 7a*R*) ácido furan-3-carboxílico de [3,3-dimetil-1*S*-(3-oxo-hexa-hidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]amida



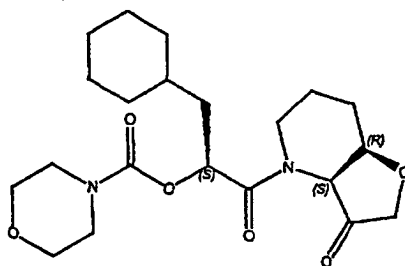
HPLC TA = 15,06 min (> 90 %), HPLC-MS 363,2 [M + H]⁺, 747,4 [2M + Na]⁺.

EXEMPLO 126. (3a*S*, 7a*R*) ácido tiofeno-3-carboxílico de [3,3-dimetil-1*S*-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]amida



HPLC TA = 15,75 min (> 85 %), HPLC-MS 379,2 [M + H]⁺, 779,3 [2M + Na]⁺.

EXEMPLO 127. (3a*S*, 7a*R*) éster de 1*S*-cicloexilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etila de ácido morfolina-4-carboxílico

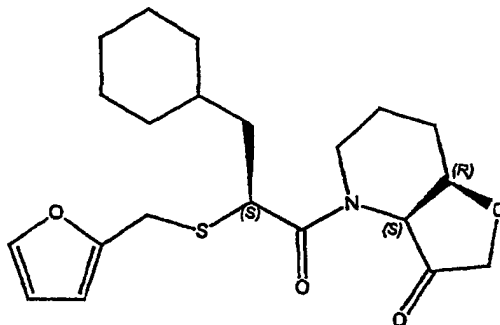


HPLC-MS 409,2 [M + H]⁺, 839,5 [2M + Na]⁺.

Como detalhado no EXEMPLO 74, o composto (33) foi acoplado

sob condições padrão (segundo remoção de Fmoc) ao éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3aS, 7aR) 3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carboxílico equivalente do constructo de bloco de construção-ligante carregado (22), depois clivado para fornecer o EXEMPLO 127.

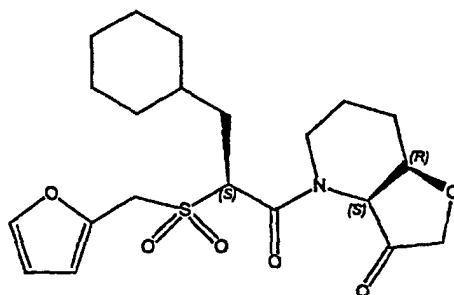
- 5 **EXEMPLO 128.** (2S, 3aS, 7aR) 4-[3-cicloexil-2-(furan-2-ilmetanossulfanil)-propionil]hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-3-ona



HPLC-MS 392,1 [M + H]⁺, 805,2 [2M + Na]⁺.

- 10 Como detalhado para o EXEMPLO 76, o composto (41) foi acoplado sob condições padrão (segundo remoção de Fmoc) ao éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3aS, 7aR) 3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carboxílico equivalente do constructo de bloco de construção-ligante carregado (22), depois clivado para fornecer o EXEMPLO 128.

EXEMPLO 129. (2S, 3aS, 7aR) 4-[3-cicloexil-2-(furan-2-ilmetanossulfonil)propionil]hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-3-ona

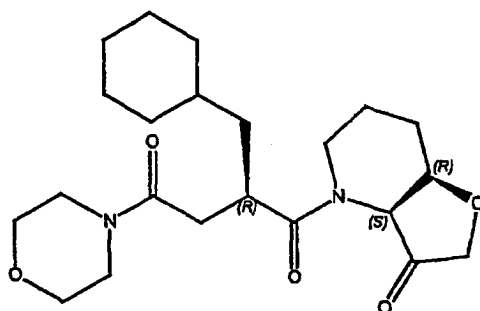


- 15 HPLC TA = 19,015 min (> %), HPLC-MS 424,1 [M + H]⁺, 869,2 [2M + Na]⁺.

- 20 Como detalhado para o EXEMPLO 76, o composto (41) foi acoplado sob condições padrão (segundo remoção de Fmoc) ao éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3aS, 7aR) 3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carboxílico equivalente do constructo de bloco de construção-ligante carregado (22). O tioéter intermediário carregado (1,2 μmol de engrenagem) foi

oxidado com ácido *m*-cloroperbenzóico (5 eq, 65 % de reagente, 1,6 mg) em diclorometano (200 μ L) durante 5 h, seguido por lavagem padrão e depois clivado para fornecer o EXEMPLO 129.

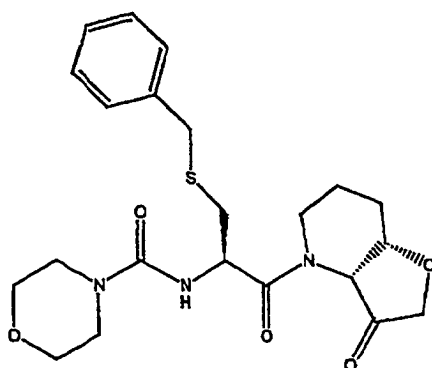
EXEMPLO 130. (3a*S*, 7a*R*) 2*R*-cicloexilmetil-4-morfolin-4-il-1-(3-oxo-hexa-
5 hidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)butano-1,4-diona



HPLC-MS 407,1 $[M + H]^+$, 833,3 $[2M + Na]^+$.

Como detalhado para o EXEMPLO 77, o composto (36) foi acoplado sob condições padrão (seguindo remoção de Fmoc) ao éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3a*S*, 7a*R*) 3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carboxílico equivalente do constructo de bloco de construção-ligante carregado (22), depois clivado para fornecer o EXEMPLO 130.

EXEMPLO 131 (um exemplo da fórmula geral (II)). ácido (3a*R*, 7a*S*) morfolina-4-carboxílico de [1*R*-benzilsulfanilmetil-2-oxo-2-(3-oxohexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida



O bloco de construção biciclo requerido éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3a*R*, 7a*S*) 3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carboxílico foi preparado em outras 4 etapas de éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetila) de éster de 2-alila de ácido (2*R*, 3*S*) (3-hidróxi)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico como segue.

(1) Preparação de éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetila) de éster de 2-alila de ácido (2*R*, 3*S*) (3-*terc*-butóxi)pirrolidina-1,2-dicarboxílico.

Éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetila) de éster de 2-alila de ácido (2*R*, 3*S*) (3-hidróxi)pirrolidina-1,2-dicarboxílico (1,75 g, 4,30 mmoles) foi dissolvido em diclorometano seco (20 mL) em um tubo de pressão de vidro de 50 mL e esfriado para -78°C. Gás de isobutileno com gás (~10 ml) foi condensado na solução e CH₂SO₄ (100 µL) adicionado. Uma barra agitadora foi adicionada, o tubo foi vedado, o esfriamento removido e agitado em TA durante 72 h. O tubo vedado foi esfriado para -78°C, *N*-metilmorfolina (200 µL, 1 eq de w.r.t. CH₂SO₄) e deixado aquecer-se para TA, não vedado, com agitação durante 2 h. Diclorometano (75 mL) foi adicionado e os orgânicos lavados com NaHCO₃ (75 mL), depois salmoura (75 mL) e secados (Na₂SO₄). Os solventes foram removidos *in vacuo* para dar um óleo castanho pálido (1,93 g). O óleo bruto foi purificado em sílica-gel (100 g) eluindo com um gradiente de heptano:acetato de etila 5:1 → 3:1. As frações desejadas foram combinadas e reduzidas *in vacuo* para um rendimento de óleo claro espesso de 1,48 g (3,19 mmoles, 74,3 %). TLC (luz de UV simples, R_f = 0,50, heptano:acetato de etila 2:1), HPLC analítica TA = 24,083 min, HPLC-MS (pico de UV principal simples com TA = 11,996 min, 408,2 [M + H-But]⁺, 486,3 [M + Na]⁺). Análise por RMN de ¹H e ¹³C mostrou a presença de isômeros geométricos *cis* e *trans* ao redor da 3ª ligação de amida.

¹H (CDCl₃ a 298 K); 1,24 (9 x C(CH₃)₃, s), 1,51-1,90 (2H_γ + 2H_δ, m), 3,38-3,48/3,49-3,58 (1H_ε, dt), 3,62-3,74 (H_β, b), 3,95-4,02/4,06-4,14 (1H_ε, dd), 4,24-4,78 (Fmoc H-9 + Fmoc CH₂ + 2 x COOCH₂CH=CH₂, bm), 4,88/5,01 (H_α, dd, J_{5,8}), 5,25 (1 x COOCH₂CH=CH₂, d, J_{5,7}), 5,37 (1 x COOCH₂CH=CH₂, d, J_{16,8}), 5,88-6,00 (1 x COOCH₂CH=CH₂, m), 7,28-7,39 (2H aromático, Fmoc H-2 e H-7), 7,39-7,46 (2H aromático, Fmoc H-3 e H-6), 7,57-7,71 (2H aromático, Fmoc H-1 e H-8), 7,78-7,86 (2H aromático, Fmoc H-4 e H-5).

¹³C (CDCl₃ a 298 K); 23,69/24,00 (d, C_δ), 28,38 (u, C(CH₃)₃), 28,65 (d, C_γ), 40,41/40,72 (d, C_ε), 47,61 (u, Fmoc C-9), 58,46 (u, C_α), 65,67 (d, COOCH₂CH=CH₂), 67,82 (u, C_β), 68,12 (d, Fmoc CH₂), 74,93 (q,

$\text{C}(\text{CH}_3)_3$, 118,46/118,57 (d, $\text{COOCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 120,40 (u, Fmoc C-4 e C-5), 125,39 (u, Fmoc C-1 e C-8), 127,46 (u, Fmoc C-2 e C-7), 128,10 (u, Fmoc C-3 e C-6), 132,49 (u, $\text{COOCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 141,71 (q, Fmoc C-4' e C-5'), 144,12/144,35 (q, Fmoc C-1' e C-8'), 156,24 (q, OCON), 170,42/171,06 (5) ($\text{COOCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$).

(2) Preparação de éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetila) de ácido (2R, 3S) (3-*terc*-butóxi)pirrolidina-1,2-dicarboxílico.

Éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetila) de éster de 2-alila de ácido (2R,3S) (3-*terc*-butóxi)pirrolidina-1,2-dicarboxílico (1,42 g, 3,07 mmoles) foi dissolvido em diclorometano seco (25 mL) com agitação. Tetraquistrifenilfosfina paládio (0) (71 mg, 0,062 mmol, 0,02 eq) foi adicionado, seguido por feniltiindrossilano (0,66 g, 0,581 ml, 6,14 mmoles, 2 eq). Após 1 h, diclorometano (150 mL) foi adicionado e os orgânicos lavados com 0,01 N HCl (150 mL), salmoura (150 mL) e secados (Na_2SO_4). Os solventes foram removidos *in vacuo* para dar um sólido cinzento escuro (2,0 g). O sólido bruto foi purificado em sílica-gel (75 g) eluindo com um gradiente de heptano:acetato de etila 2:1 $\rightarrow$ > 1:2. As frações desejadas foram combinadas e reduzidas *in vacuo* para um rendimento de 1,07 g cristalino branco (2,53 mmoles, 82,3 %). TLC (luz de UV simples, R_f = 0,25, heptano:acetato de etila 1:1), HPLC analítica TA = 21,306 min, HPLC-MS (pico de UV principal simples com TA = 10,269 min, 368,2 $[\text{M} + \text{H-But}]^+$, 446,2 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 869,3 $[2\text{M} + \text{Na}]^+$). Análise por RMN de ^1H e ^{13}C mostrou a presença de isômeros geométricos *cis* e *trans* ao redor da 3ª ligação de amida.

^1H (CDCl_3 a 298 K); 1,32/1,41 (9 x $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, ds), 1,43-1,59 (1 H_γ + 1 H_δ , m), 1,70-1,81 (1 H_δ , bm), 1,82-1,99 (1 H_γ , bm), 2,75-2,82/2,90-2,97 (1 H_ϵ , dt), 3,73-3,85 (H_β , b), 3,92-4,05 (1 H_ϵ , dd), 4,23-4,32 (Fmoc H-9), 4,40-4,58 (Fmoc CH_2 , bm), 4,60-4,62/5,02-5,04 (H_α , dd, $J_{5,7}$), 7,29-7,36 (2H aromático, Fmoc H-2 e H-7), 7,39-7,44 (2H aromático, Fmoc H-3 e H-6), 7,54-7,67 (2H aromático, Fmoc H-1 e H-8), 7,77-7,82 (2H aromático, Fmoc H-4 e H-5), 10,80-11,15 (COOH , bs).

^{13}C (CDCl_3 a 298K); 23,71/24,24 (d, C_δ), 28,20/28,27 (u, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 30,60/30,73 (d, C_γ), 40,50/40,79 (d, C_ϵ), 47,58/47,63 (u, Fmoc C-9),

58,20/58,44 (u, C_α), 67,77/68,33 (u, CR), 68,67/68,87 (d, Fmoc CH₂), 78,48/78,67 (q, C(CH₃)₃), 120,30 (u, Fmoc C-4 e C-5), 125,16/125,27/125,52 (u, Fmoc C-1 e C-8), 127,42/127,48/127,59 (u, Fmoc C-2 e C-7), 128,04/128,10 (u, Fmoc C-3 e C-6), 141,57/141,69/141,78 (q, Fmoc C-4' e C-5'), 144,06/144,11/144,36/144,47 (q, Fmoc C-1' e C-8'), 155,73/156,49 (q, OCON), 169,26/169,55 (COOH).

(3) Preparação de éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetila) de ácido (2*R*, 3*S*) (3-*terc*-butóxi)-2-(2-diazoacetil)pirrolidina-1,2-dicarboxílico.

Éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetila) de ácido (2*R*, 3*S*) (3-*terc*-butóxi)pirrolidina-1,2-dicarboxílico (830 mg, 1,96 mmol) foi dissolvido com agitação em diclorometano seco (20 mL). A reação foi fluída com nitrogênio e esfriada para -15° C. Isobutilcloroformiato (296 mg, 2,16 mmoles em diclorometano seco (2,5 mL) e *N*-metilmorfolina (397 mg, 3,92 mmoles em diclorometano seco (2,5 mL) foram adicionados simultaneamente em alíquotas de 0,5 mL durante 15 min. Diazometano etéreo (gerado de diazald (2,5 g, ~8 mmoles em éter de dietila (40 mL)) em hidróxido de sódio (2,75 g) em água (4,3 mL)/etanol (8,6 mL) a 60° C) foi adicionado à solução de aminoácido ativada e agitada em TA durante 3 h; ácido acético (~3 mL) foi adicionado para resfriar bruscamente a reação, depois *terc*-butilmetiléter (100 mL) foi adicionado, os orgânicos lavados com água (3 x 150 mL), depois secados (Na₂SO₄). Os solventes foram removidos *in vacuo* para dar um óleo amarelo pálido viscoso (910 mg). O óleo bruto foi purificado em sílica-gel (75 g) eluindo com um gradiente de heptano:acetato de etila 4:1 → 3:1. As frações desejadas foram combinadas e reduzidas *in vacuo* para um óleo/sólido amarelo pálido, rendimento 560 mg (1,25 mmol, 63,9 %). TLC (luz de UV principal simples, R_f = 0,35, heptano:acetato de etila 2:1), HPLC analítica TA = 18,754min, HPLC MS (picos de UV com TA = 9,095 min, 364,2 [M + H]⁺, 386,1 [M + Na]⁺, 749,2 [2M + Na]⁺ e TA = 10,856 min, 420,2 [M + H-N₂]⁺, 470,2 [M + Na]⁺, 917,3 [2M + Na]⁺).

Observe que na análise de HPLC-MS, m/z 364,2 corresponde ao produto biciclo desejado éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3*aR*, 7*aS*) 3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carboxílico. Análise por RMN de ¹H e ¹³C

mostrou a presença de isômeros geométricos *cis* e *trans* ao redor da 3ª ligação de amida.

δ H (CDCl₃ a 298K); 1,29/1,46 (9 x C(CH₃)₃, ds), 1,40-1,85 (2H_γ + 2H_δ, bm), 3,05/3,38 (1H_ε, dt), 3,39-3,44/3,62-3,69 (H_β, dm), 3,90-3,97 (1H_ε, dd), 4,05-4,07/4,78-4,83 (H_α, bm), 4,24-4,33 (Fmoc H-9), 4,36-4,42/4,46-4,51 (1 x Fmoc CH₂, dm), 4,61-4,68 (1 x Fmoc CH₂, m), 4,89/5,90 (COCH=N₂, s + bs), 7,28-7,39 (2H aromático, Fmoc H-2 e H-7), 7,40-7,44 (2H aromático, Fmoc H-3 e H-6), 7,53-7,67 (2H aromático, Fmoc H-1 e H-8), 7,76-7,81 (2H aromático, Fmoc H-4 e H-5).

δ C (CDCl₃ a 298K); 23,94/24,51 (d, C_δ), 28,38/28,53 (u, C(CH₃)₃), 29,23/29,84 (d, C_γ), 40,83/41,45 (d, C_ε), 47,57/47,64 (u, Fmoc C-9), 55,50/56,38 (u, COCH=N₂), 61,69/62,66 (u, C_α), 66,85/68,20 (d, Fmoc CH₂), 69,35/69,61 (u, C_β), 75,11/75,54 (q, C(CH₃)₃), 120,29/120,32 (u, Fmoc C-4 e C-5), 124,85/125,25/125,53 (u, Fmoc C-1 e C-8), 127,46/127,59 (u, Fmoc C-2 e C-7), 127,97/128,03/128,07 (u, Fmoc C-3 e C-6), 141,62/141,69/141,73 (q, Fmoc C-4' e C-5'), 144,24/144,31/144,50/144,61 (q, Fmoc C-1' e C-8'), 155,68/156,89 (q, OCON), 191,90/192,37 (COCH=N₂).

(4) Clivagem para éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3aR, 7aS) 3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carboxílico.

Uma solução de cloreto de lítio (494 mg, 11,6 mmoles) em água (3 mL) e ácido acético (12 mL) foi adicionada ao éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetila) de ácido (2R, 3S) (3-*tert*-butóxi)-2-(2-diazoacetil) pirrolidina-1,2-dicarboxílico (520 mg, 1,16 mmol). Gás foi evolvido e o sólido oleoso amarelo dissolvido em 1 h para dar uma solução virtualmente incolor. Após 90 min, clorofórmio (150 mL) foi adicionado e os orgânicos lavados com NaHCO₃ (2 x 150 mL), salmoura (150 mL) e secados (Na₂SO₄). Os solventes foram removidos *in vacuo* para dar um sólido cristalino branco (390 mg). O sólido bruto foi purificado em sílica-gel (75 g) eluindo com um gradiente de heptano:acetato de etila 3:1 → 2:1. As frações desejadas foram combinadas e reduzidas *in vacuo* para um sólido cristalino branco, rendimento 340 mg (0,94 mmol, 47,7 % de ácido de partida). TLC (luz de UV simples, R_f = 0,25, heptano:acetato de etila 2:1), HPLC analítica TA = 18,563 min, HPLC-MS

(pico simples de UV com TA = 9,074 min, 364,2 [M + H]⁺, 386,2 [M + Na]⁺).
Análise por RMN de ¹H e ¹³C mostrou a presença de isômeros geométricos cis e trans ao redor da 3ª ligação de amida.

¹H (CDCl₃ a 298 K); 1,20-1,38 (1H_γ + 1H_δ, m), 1,51-1,68 (1H_δ,
5 bm), 1,96-2,08 (1H_ε, bm), 2,40-2,52/2,53-2,67 (1H_ε, m), 3,87 (COCH_{2A}, d,
J16,5), 3,85-3,95 (1H_ε, b), 4,09 (Fmoc H-9, bt), 4,14 (H_β, b), 4,21-4,46 (Fmoc
CH₂ + COCH_{2B}, bm), 4,62-4,70/5,00-5,09 (H_α, 2 x b), 7,23-7,27 (2H aromáti-
co, Fmoc H-2 e H-7), 7,32-7,35 (2H aromático, Fmoc H-3 e H-6), 7,41-7,53
(2H aromático, Fmoc H-1 e H-8), 7,69-7,71 (2H aromático, Fmoc H-4 e H-5).
10 ¹³C (CDCl₃ a 298 K); 22,08 (d, C_δ), 26,61 (d, C_γ), 41,67 (d, C_ε),
47,58 (u, Fmoc C-9), 60,54 (u, C_α), 67,55 (d, Fmoc CH₂), 68,40 (d,
COCH₂O), 72,61 (u, C_β), 120,39 (u, Fmoc C-4 e C-5), 125,42 (u, Fmoc C-1 e
C-8), 127,51 (u, Fmoc C-2 e C-7), 128,14 (u, Fmoc C-3 e C-6), 141,73 (q,
Fmoc C-4' e C-5'), 144,16 (q, Fmoc C-1' e C-8'), 156,20 (q, OCON), 211,64
15 (q, COCH₂O).

Seguindo os detalhes gerais do Esquema 2, o bloco de constru-
ção biciclo requerido éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3aR, 7aS) 3-
oxo-hexaidrofuro[3,2-b]piridina-4-carboxílico foi convertido no constructo de
bloco de construção-ligante como segue:

20 Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3aR, 7aS) 3-oxo-
hexaidrofuro[3,2-b]piridina-4-carboxílico (290 mg, 0,80 mmol) foi dissolvido
em uma mistura de etanol (14,0 mL) e água (2,0 mL) contendo acetato de
sódio.triídrito (163 mg, 1,198 mmol, 1,5 eq). Ácido 4-[[[(hidrazinocarbonil)-
amino]metil]cicloexanocarboxílico. trifluoroacetato (263 mg, 0,80 mmol, 1,0
25 eq, Murphy, A., M. et al, *J. Am. Chem. Soc.*, 114, 3156-3157, 1992) foi adici-
onado e a mistura refluxada durante 4 h. Clorofórmio (150 mL) foi adicionado
e os orgânicos lavados com HCl (150 mL, ~ pH 3), secados (Na₂SO₄) e redu-
zidos *in vacuo* para fornecer constructo de bloco de construção-ligante bruto
como um sólido cristalino esbranquiçado. Rendimento 450 mg, HPLC analí-
30 tica 2 picos TA = 17,109 (67,6 %) e 18,565 min (26,3 %) (isômeros geomé-
tricos cis/trans), HPLC-MS (2 x pico de UV com TA = 8,069 e 9,050 min,
561,2 [M + H]). Constructo bruto foi diretamente usado para carregamento

de constructo.

Seguindo os detalhes gerais do Esquema 2, o constructo de bloco de construção-ligante requerido foi ligado à fase sólida fornecendo o constructo de bloco de construção-ligante carregado como segue:

5 Constructo de bloco de construção-ligante (0,680 mmol), 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio-hexaflúor fosfato (HBTU, 258 mg, 0,680 mmol), 1-hidroxibenzotriazol.hidrato e (HOBT, 105 mg, 0,680 mmol) foram dissolvidos em dimetilformamida (3 mL) e *N*-metilmorfolina (NMM, 150 μ L, 1,36 mmol) adicionada. Após pré-ativação durante 5 minutos, engrena-

10 gens de amina livre (190 x 1,2 μ mol) foram adicionadas, seguido por dime-

 tilformamida (17,5 mL) e deixadas durante a noite. A solução de acoplamento gasta foi depois adicionada às coroas de amina livre (18 x 10 μ moles) e deixada durante a noite. Lavagem e análises padrão indicaram carregamento quantitativo em ambos os casos.

15 Seguindo os detalhes gerais do Esquema 2, o constructo de bloco de construção-ligante carregada requerido foi elaborado na fase sólida como segue:

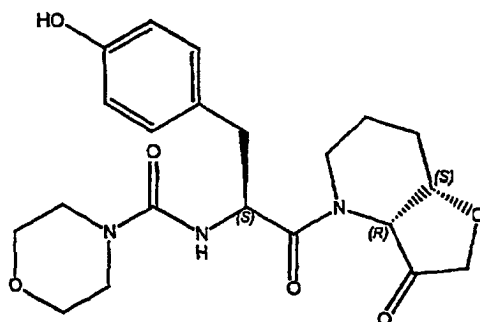
 Constructo carregado foi elaborado para o EXEMPLO 91 (3aR, 7aS) ácido morfolina-4-carboxílico de [1*R*-benzilsulfanilmetil-2-oxo-2-(3-

20 oxohexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida mediante desproteção de Fmoc padrão e acoplamento seqüencial com Fmoc-Cys(SBzl)-OH depois morfolina-4-carbonilcloreto. O exemplo bruto foi clivado e analisado (ver técnicas gerais). HPLC TA = 15,59 min (> 80 %), HPLC-MS 449,2 [M + H]⁺.

 Os exemplos a seguir (132 - 156) foram preparados como deta-

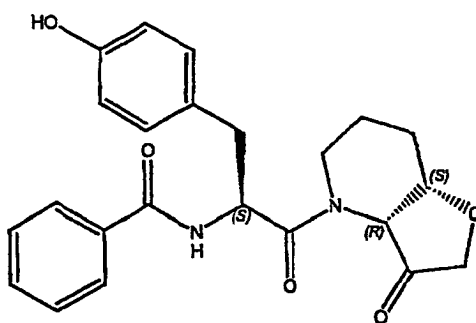
25 lhado para o EXEMPLO 131, acoplando com os reagentes requeridos para fornecer a molécula de comprimento total.

EXEMPLO 132. (3a*R*, 7a*S*) ácido morfolina-4-carboxílico de [1*S*-(4-hidroxibenzil)-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida



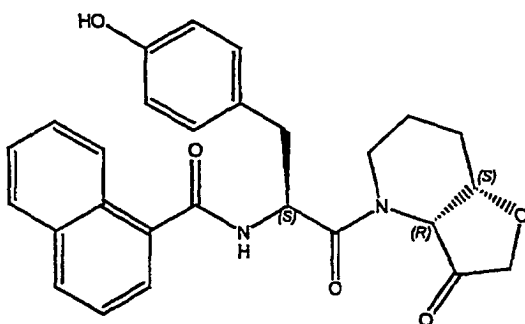
HPLC-MS 418,2 [M + H]⁺.

EXEMPLO 133. (3a*R*, 7a*S*) *N*-[1*S*-(4-hidroxibenzil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]benzamida



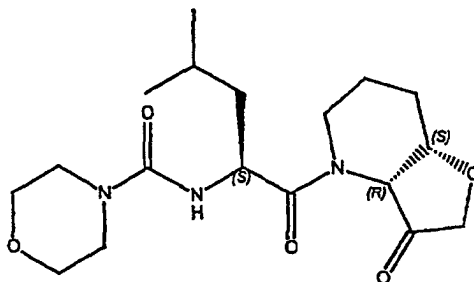
HPLC TA = 12,67 min (> 80 %), HPLC-MS 409,1 [M + H]⁺.

EXEMPLO 134. (3a*R*, 7a*S*) ácido naftaleno-1-carboxílico de [1*S*-(4-hidroxibenzil) 2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida



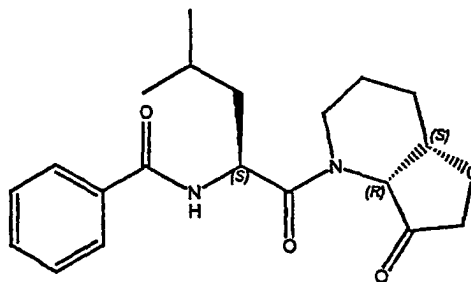
HPLC TA = 14,87 min (> 80 %), HPLC-MS 459,2 [M + H]⁺.

EXEMPLO 135. (3a*R*, 7a*S*) ácido morfolina-4-carboxílico de [3-metil-1*S*-(3-oxo-hexa-hidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]amida



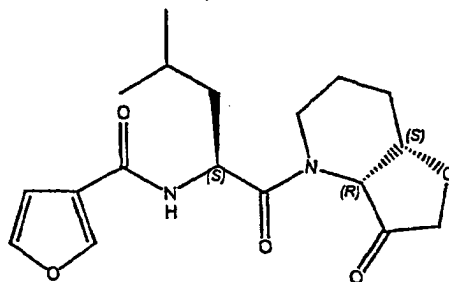
HPLC-MS 368,2 [M + H]⁺, 390,2 [M + Na]⁺.

EXEMPLO 136. (3a*R*, 7a*S*) *N*-[3-metil-1*S*-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]benzamida



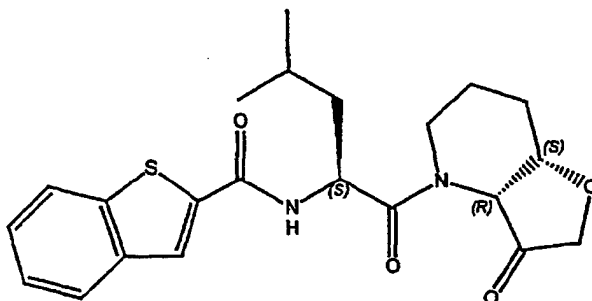
HPLC TA = 15,40 min (> 80 %), HPLC-MS 359,2 [M + H]⁺.

EXEMPLO 137. (3a*R*, 7a*S*) ácido furan-3-carboxílico de [3-metil-1*S*-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]amida



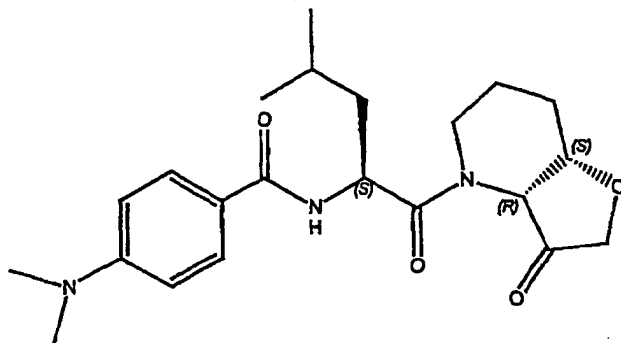
HPLC TA = 13,74 min (> 85 %), HPLC-MS 349,2 [M + H]⁺, 371,2 [2M + Na]⁺.

EXEMPLO 138. (3a*R*, 7a*S*) ácido benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico de [3-metil-1*S*-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]amida



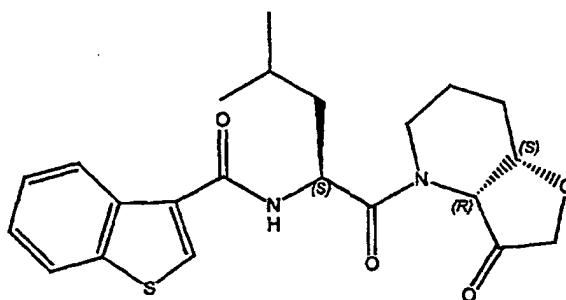
HPLC TA = 18,52 min (> 80 %), HPLC-MS 415,2 [M + H]⁺, 851,3 [2M + Na]⁺.

EXEMPLO 139. (3a*R*, 7a*S*) 4-dimetilamino-*N*-[3-metil-1*S*-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]benzamida



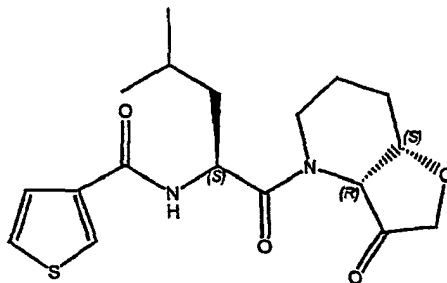
HPLC TA = 13,55 min (> 80 %), HPLC-MS 402,2 [M + H]⁺, 825,3 [2M + Na]⁺.

EXEMPLO 140. (3a*R*, 7a*S*) ácido benzo[*b*]tiofeno-3-carboxílico de [3-metil-1*S*-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]amida



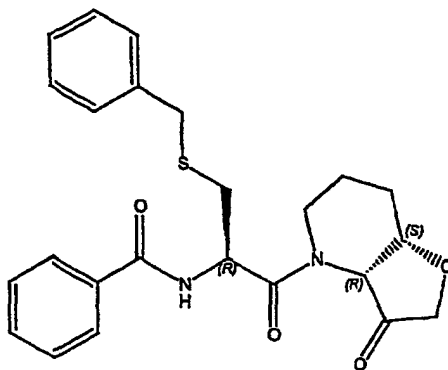
HPLC TA = 18,26 min (> 80 %), HPLC-MS 415,2 [M + H]⁺, 851,3 [2M + Na]⁺.

EXEMPLO 141. (3a*R*, 7a*S*) ácido tiofeno-3-carboxílico de [3-metil-1*S*-(3-oxo-hexa-hidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]amida



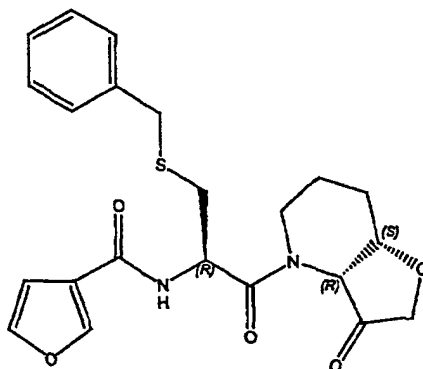
HPLC TA = 14,80 min (> 80 %), HPLC-MS 365,2 [M + H]⁺, 387,2 [M + Na]⁺.

EXEMPLO 142. (3a*R*, 7a*S*) *N*-[1*R*-benzilsulfanilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexa-hidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]benzamida



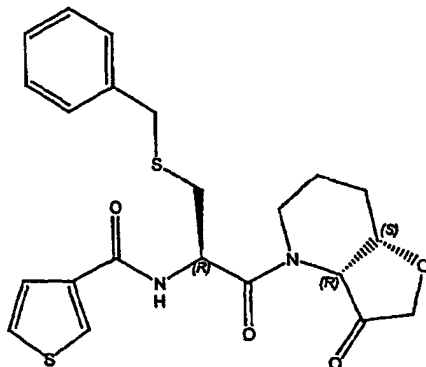
HPLC TA = 17,78 min (> 80 %), HPLC-MS 439,2 [M + H]⁺, 899,3 [2M + Na]⁺.

EXEMPLO 143. (3a*R*, 7a*S*) ácido furan-3-carboxílico de [1*R*-benzilsulfanilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexa-hidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]-amida



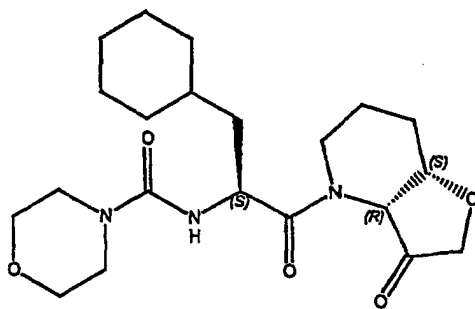
HPLC TA = 16,41 min (> 85 %), HPLC-MS 429,6 [M + H]⁺, 451,5 [M + Na]⁺.

EXEMPLO 144. (3a*R*, 7a*S*) ácido tiofeno-3-carboxílico de -[1*R*-benzilsulfanilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]-amida



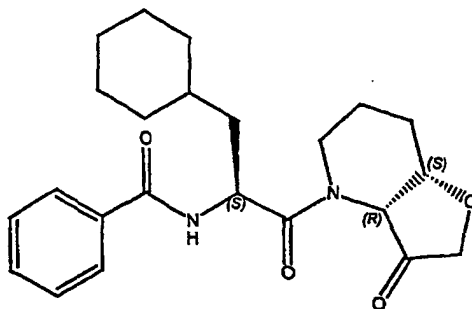
HPLC TA = 17,23 min (> 80 %), HPLC-MS 445,1 [M + H]⁺, 911,2 [2M + Na]⁺.

EXEMPLO 145. (3a*R*, 7a*S*) ácido morfolina-4-carboxílico de [1*S*-cicloexilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida



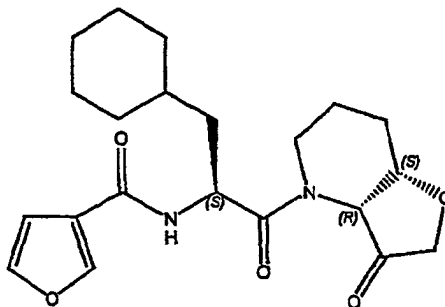
HPLC-MS 408,2 [M + H]⁺.

EXEMPLO 146. (3a*R*, 7a*S*) *N*-[1*S*-cicloexilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]benzamida



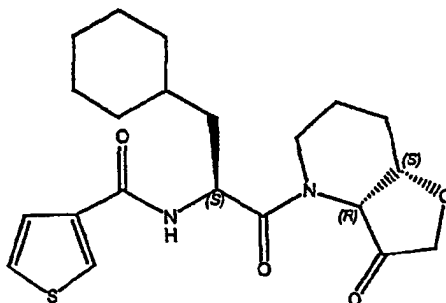
HPLC TA = 18,47 min (> 80 %), HPLC-MS 399,2 [M + H]⁺, 819,3 [2M + Na]⁺.

EXEMPLO 147. (3a*R*, 7a*S*) ácido furan-3-carboxílico de [1*S*-cicloexilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida



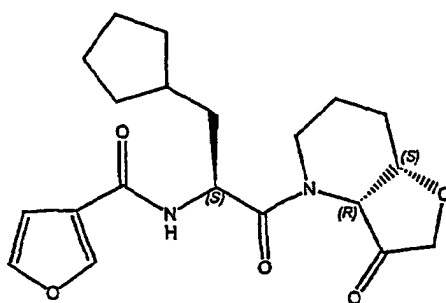
HPLC TA = 17,12 min (> 80 %), HPLC-MS 389,2 [M + H]⁺.

EXEMPLO 148. (3a*R*, 7a*S*) ácido tiofeno-3-carboxílico [1*S*-cicloexilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida



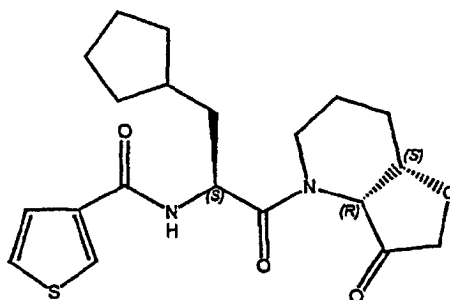
HPLC TA = 18,05 min (> 85 %), HPLC-MS 405,2 [M + H]⁺, 831,2 [2M + Na]⁺.

EXEMPLO 149. (3a*R*, 7a*S*) ácido furan-3-carboxílico de [1*S*-ciclopentilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]amida



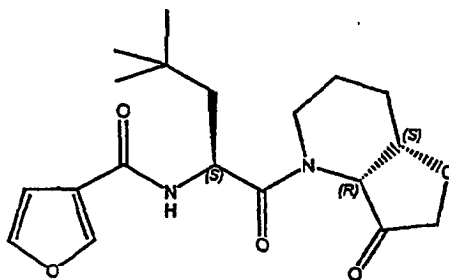
HPLC TA = 15,84 min (> 85 %), HPLC-MS 375,2 [M + H]⁺, 771,3 [2M + Na]⁺.

EXEMPLO 150. (3a*R*, 7a*S*) ácido tiofeno-3-carboxílico de [1*S*-ciclopentilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etil]-amida



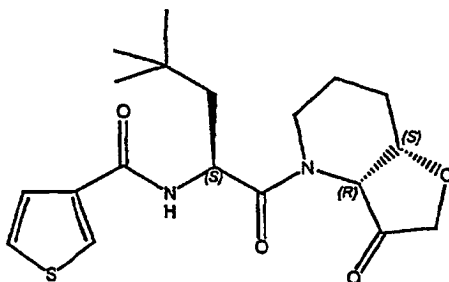
HPLC TA = 16,78 min (> 85 %), HPLC-MS 391,1 [M + H]⁺, 803,3 [2M + Na]⁺.

EXEMPLO 151. (3a*R*, 7a*S*) ácido furan-3-carboxílico de [3,3-dimetil-1*S*-(3-oxo-hexa-hidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]amida



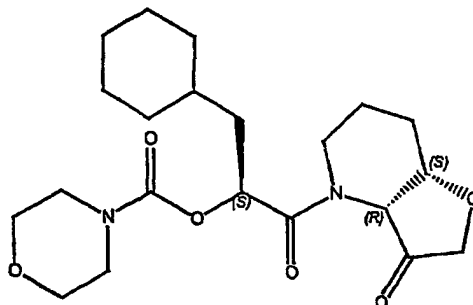
HPLC TA = 15,05 min (> 85 %), HPLC-MS 363,2 [M + H]⁺, 747,4 [2M + Na]⁺.

EXEMPLO 152. (3a*R*, 7a*S*) ácido tiofeno-3-carboxílico de [3,3-dimetil-1*S*-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carbonil)-butil]amida



HPLC TA = 15,76 min (> 80 %), HPLC-MS 379,2 [M + H]⁺, 779,3 [2M + Na]⁺.

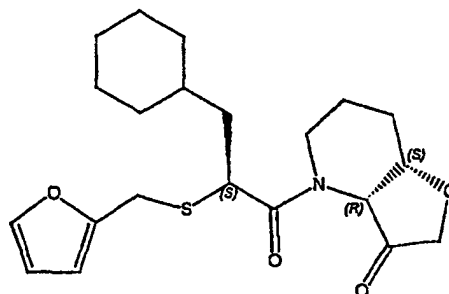
EXEMPLO 153. Éster de 1S-cicloexilmetil-2-oxo-2-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)etila de (3a*R*, 7a*S*) ácido morfolina-4-carboxílico



HPLC-MS 409,2 [M + H]⁺, 839,5 [2M + Na]⁺.

Como detalhado para o EXEMPLO 127, o composto (33) foi
5 acoplado sob condições padrão (segundo remoção de Fmoc) ao éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3a*R*, 7a*S*) 3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carboxílico equivalente do constructo de bloco de construção-ligante carregado (22), depois clivado para fornecer o EXEMPLO 153.

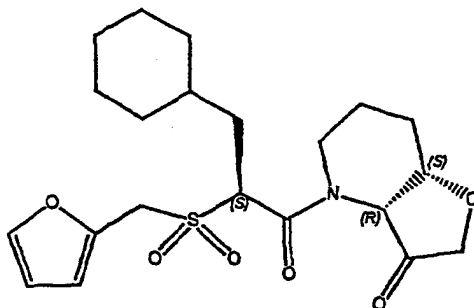
EXEMPLO 154. (2*S*, 3a*R*, 7a*S*) 4-[3-Cicloexil-2-(furan-2-ilmetanossulfanil) propionil]hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-3-ona
10



HPLC-MS 392,1 [M + H]⁺, 805,3 [2M + Na]⁺.

Como detalhado para o EXEMPLO 128, o composto (41) foi
15 acoplado sob condições padrão (segundo remoção de Fmoc) ao éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3a*R*, 7a*S*) 3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carboxílico equivalente do constructo de bloco de construção-ligante carregado (22), depois clivado para fornecer o EXEMPLO 154.

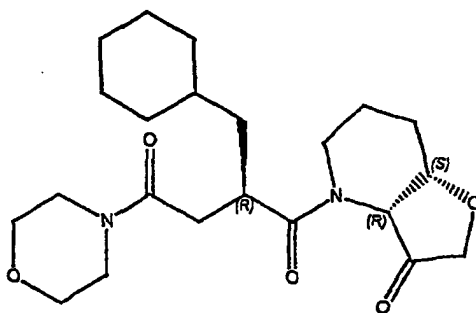
EXEMPLO 155. (2*S*, 3*aR*, 7*aS*) 4-[3-cicloexil-2-(furan-2-ilmetanossulfonil) propionil]hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-3-ona



HPLC TA = 18,8 - 19,4 min (> 90 %), HPLC-MS 424,1 [M + H]⁺, 869,2 [2M + Na]⁺.

- 5 Como detalhado no EXEMPLO 129, o composto (41) foi acoplado sob condições padrão (seguindo remoção de Fmoc) ao éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3*aR*, 7*aS*) 3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carboxílico equivalente do constructo de bloco de construção-ligante carregado (22). O tioéter intermediário carregado (1,2 μmol de engrenagem) foi
- 10 oxidado com ácido *m*-cloroperbenzóico (5 eq, 65 % de reagente, 1,6 mg) em diclorometano (200 μL) durante 5 h, seguido por lavagem padrão e depois clivado para fornecer o EXEMPLO 155.

EXEMPLO 156. (3*aR*, 7*aS*) 2*R*-cicloexilmetil-4-morfolin-4-il-1-(3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridin-4-il)butano-1,4-diona



- 15 HPLC-MS 407,2 [M + H]⁺, 833,3 [2M + Na]⁺.

- Como detalhado para o EXEMPLO 130, o composto (36) foi acoplado sob condições padrão (seguindo remoção de Fmoc) ao éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3*aR*, 7*aS*) 3-oxo-hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina-4-carboxílico equivalente de constructo de bloco de construção-ligante carregado (22), depois clivado para fornecer o EXEMPLO 156.
- 20

Exemplo A. Ensaios para Atividade de Cisteína Protease

Os compostos desta invenção podem ser testados em um de vários ensaios bioquímicos com base na literatura que são elaborados para elucidar as características de inibição do composto. O dados destes tipos de ensaios permitem que potência do composto e as taxas de reação sejam medidas e quantificadas. Estas informações, ou sozinhas ou em combinação com outras informações, permitiria que a quantidade de composto requerida para produzir um efeito farmacológico dado fosse determinada.

Materiais e Métodos Gerais

A menos que do contrário declarado, todas as químicas e bioquímicas gerais foram adquiridas de Sigma Chemical Company, Poole, Dorset, UK ou de Fischer Scientific, UK, Loughborough, Leicestershire, UK. Os ensaios de absorbância foram realizados em placas de 96 cavidades de fundo redondo (Spectra; Greiner Bio-One Ltd., Stonehouse, Gloucestershire, UK) usando uma leitora de placa SpectraMax PLUS384 (Molecular Devices, Crawley, UK). Ensaios de processamento alto de fluorescência foram realizados ou em placas de microtitulação de 384 cavidades (placas de Corning Costar 3705, Fisher Scientific) ou em placas de microtitulação de 96 cavidades de fundo em 'U' de Microfluor W1 (Thermo Labsystems, Ashford, Middlesex, UK). Os ensaios de fluorescência foram monitorados usando uma leitora de placa de fluorescência de SpectraMax Gemini (Molecular Devices). Para substratos empregando ou um fluoróforo de 7-amino-4-metilcumarina (AMC) ou um de 7-amino-4-trifluorometilcumarina (AFC), os ensaios foram monitorados a um comprimento de onda de excitação de 365 nm e um comprimento de onda de emissão de 450 nm e a leitora de placa de fluorescência calibrada com AMC. Para substratos empregando um fluoróforo de 3-amino-benzoíla (Abz), os ensaios foram monitorados a um comprimento de onda de excitação de 310 nm e um comprimento de onda de emissão de 445 nm; a leitora de placa de fluorescência calibrada com 3 amino-benzamida (Fluka). A menos que do contrário indicado, todos os substratos de peptidase foram adquiridos de Bachem UK, St. Helens, Merseyside, UK. Substratos que utilizam metodologia de transferência de energia de resso-

- nância de fluorescência (isto é substratos com base em FRET) foram sintetizados na Incenta Limited usando métodos publicados (Atherton & Sheppard, *Solid Phase Peptide Synthesis*, IRL Press, Oxford, UK, 1989) e empregaram Abz (2-aminobenzoíla) como o doador de fluorescência e 3-nitro-tirosina [Tir(NO₂)] como o extintor de fluorescência (Meldal, M., e Breddam, K., *Anal. Biochem.*, 195, 141-147, 1991). Etanossulfonato de hidroxietilpiperazina (HEPES), base de tris-hidroximetilaminometano (tris), bis-tris-propano e todos os detergentes biológicos (por exemplo CHAPS, Zwittergents, etc.) foram adquiridas de CN Biosciences UK, Beeston, Nottinghamshire, UK. Glicerol foi adquirido de Amersham Pharmacia Biotech, Little Chalfont, Buckinghamshire, UK. Soluções de matéria-prima de substrato ou inibidor foram compostos até 10 mM em 100 % de dimetilsulfóxido (DMSO) (Rathburns, Glasgow, UK) e diluídas como apropriadamente requerido. Em todos os casos a concentração de DMSO nos ensaios foi mantida menor que 1 % (vol./vol.).
- Os protocolos dos ensaios foram baseados no procedente da literatura (Tabela 1; Barrett, A. J., Rawlings, N. D. e Woessner, J. F., 1998, *Handbook of Proteolytic Enzymes*, Academic Press, Londres e sua referências) e modificados como requerido para adequar aos protocolos dos ensaios locais. A enzima foi adicionada como requerido para iniciar a reação e a atividade, como julgado pela alteração na fluorescência na conversão do substrato para o produto, foi monitorado durante o tempo. Todos os ensaios foram realizados a 25±1 °C.

Tabela 1

Ensaio de Enzima Aqui Descritos Foram Realizados de Acordo Com os Precedentes da Literatura.

Enzima	Tampão	Substrato	Referência
Catepsina B	I	Z-Phe-Arg-AMC	a, b
Catepsina H	II	Bz-Phe-Val-Arg-AMC	a, b
Catepsina L	I	Ac-Phe-Arg-AMC	b, c
Catepsina S	I	Boc-Val-Leu-Lys-AMC	c, d
Caspase 1	III	Ac-Leu-Glu-His-Asp-AMC	e
Caspase 2	III	Z-Val-Asp-Val-Ala-Asp-AFC	f
Caspase 3	III	Ac-Asp-Glu-Val-Asp-AMC	g, h

Continuação

Enzima	Tampão	Substrato	Referência
Caspase 4	III	Suc-Tyr-Val-Ala-Asp-AMC	f
Caspase 5	III	Ac-Leu-Glu-His-Asp-AMC	
Caspase 6	III	Ac-Val-Glu-Ile-Asp-AMC	i, j, k
Caspase 7	III	Ac-Asp-Glu-Val-Asp-AMC	
Caspase 8	III	Ac-Ile-Glu-Thr-Asp-AMC	l
Caspase 9	III	Ac-Leu-Glu-His-Asp-AMC	
Caspase 10	III	Ac-Ile-Glu-Thr-Asp-AMC	
Cruzipaína	IV	D-Val-Leu-Lys-AMC	m, n
CPB2.8ΔCTE	XI	Pro-Phe-Arg-AMC	q
Cisteína peptidase extracelular de <i>S. Aureus</i>	I	Abz-Ile-Ala-Ala-Pro-Tyr(NO ₂)-Glu-NH ₂	o
Clostripaína		Z-Gly-Gly-Arg-AMC	p
FMDV LP	V	Abz-Arg-Lys-Leu-Lys-Gly-Ala-Gly-Ser-Tyr(NO ₂)-Glu-NH ₂	r
Tripsina	VI	Z-Gly-Gly-Arg-AMC	s
Calpaína μ	VII	Abz-Ala-Asn-Leu-Gly-Arg-Pro-Ala-Leu-Tyr(NO ₂)-Asp-NH ₂	t
Calpaína m	VIII	Abz-Lys-Leu-Cys(Bzl)-Phe-Ser-Lys-Gln-Tyr(NO ₂)-Asp-NH ₂	t
Catepsina K	IX	Z-Phe-Arg-AMC	u
Catepsina X	X		v, w

I: 10 mM BTP, pH 6,5 contendo 1 mM EDTA, 5 mM 2-mercaptoetanol e 1 mM CaCl₂

II: 10 mM BTP, pH 6,5 contendo 1 mM EDTA, 142 mM NaCl, 1 mM DTT, 1 mM CaCl₂, 0,035 mM Zwittergente 3-16

III: 10 mM HEPES pH 7,2, 10 % Glicerol, 0,1 % CHAPS, 142 mM NaCl, 1 mM EDTA, 5 mM DTT

IV: 100 mM fosfato de sódio, pH 6,75 contendo 1 mM EDTA e 10 mM L-cisteína,

V: 50 mM tris-acetato, pH 8,4 contendo 1 mM EDTA, 10 mM L-cisteína e

0,25 % (p/v) CHAPS

VI: 10 mM HEPES, pH 8,0 contendo 5 mM CaCl_2

VII: 10 mM HEPES, pH 7,5 contendo 2 mM 2-mercaptoetanol e 100 μM CaCl_2

5 VIII: 10 mM HEPES, pH 7,5 contendo 2 mM 2-mercaptoetanol e 200 μM CaCl_2

IX: 100 mM acetato de sódio; pH 5,5 contendo 10 mM L-cisteína e 1 mM EDTA

10 X: 100 mM acetato de sódio; pH 5,5 contendo 10 mM L-cisteína; 0,05 % (p/v) Brij 35 e 1 mM EDTA

XI: 100 mM acetato de sódio; pH 5,5 contendo 10 mM L-cisteína; 142 mM cloreto de sódio e 1 mM EDTA

^a Barrett, A. J., *Biochem. J.*, 187, 909-912, 1980

^b Barrett, A. J. e Kirschke, H., *Methods Enzymol.*, 80, 535-561, 1981

15 ^c Quibell, M. e Taylor, S., WO0069855, 2000

^d Bromine, D., Steinert, ., Freibe, S., Fittkau, S., Wiederanders, B., e Kirschke, H., *Biochem. J.*, 264, 475-481, 1989

^e Rano, T. A., et. Al., *Chem. Biol.*, 4, 149, 1997

^f Talanian, R. V., et. al., *J. Biol. Chem.*, 272, 9677, 1997

20 ^g Lazebnik, Y. A., Kaufmann, S. H., Desnoyers, S., Poirer, G. G. e Earnshaw, W. C., *Nature*, 371, 768-774, 1994

^h Han, Z., et. al., *J. Biol. Chem.*, 272, 13432, 1997

ⁱ Takahashi, A., et. al., *PNAS*, 93, 8395, 1996

^j Martins, L. M., et. al, *J. Biol. Chem.*, 272, 7421, 1997

25 ^k Nagata, S., *Cell.*, 88, 355, 1997

^l Harris, J. L., et. al., *J. Biol. Chem.*, 273, 27364, 1998

^m Cazzulo, J. J., Cazzulo Franke, M. C., Martinez, J. e Franke de Cazzulo, B. M., *Biochim. Biophys. Acta.*, 1037, 186-191, 1990

30 ⁿ Cazzulo, J. J., Bravo, M., Raimondi, A., Engstrom, U., Lindeberg, G. e Hellman, U., *Cell Mol. Biol.*, 42,691-696, 1996

^o Potempa, J., Dubin, A., Korzus, G. e Travis, J., *Biochem. J.*, 263, 2664-2667, 1988

- ^p Kembhavi, A. A., Buttle, D. J., Rauber, P. e Barrett, A. J., *FEBS Lett.*, 253, 277-280, 1991
- ^q Alves, L. C., et. al., *Mol. Biochem. Parasitol*, 116, 1-9, 2001
- ^r Guarné, et. al., *J. Mol. Biol.*, 102, 1227-1240, 2000
- 5 ^s Halfon e Craik, (Barret, Rawlings e Woessner, eds.), em *Handbook of Proteolytic Enzymes*, Academic Press, Londres, 12-21, 1998
- ^t Sasaki, et. al., (1984), *J. Biol. Chem.*, 259, 12489-12494, 1984
- ^u Bossard, M. J., et. al., *J. Biol. Chem.*, 271, 12517-12524, 1996
- ^v Santamaria, I., et. al., *J. Biol. Chem.*, 273, 16816-16823, 1998
- 10 ^w Klemencic, J, et al., *Eur. J. Biochem.*, 267, 5404-5412, 2000

ENSAIOS DE ATIVIDADE DE CRUZIPAÍNA PEPTIDASE DE *Trypanosoma cruzi*

Cruzipaína do tipo selvagem, derivado de epimastigotos de *Trypanosoma cruzi* Dm28, foi obtida de Dr. Julio Scharfstein (Instituto de Bi-
 15 ofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil). Os ensaios de atividade foram realizados em 100 mM fosfato de sódio, pH 6,75 contendo 1 mM EDTA e 10 mM L-cisteína usando 2,5 nm de enzima. Ac-Phe-Arg-AMC ($K_M^{app} \approx 12 \mu M$) e D-Val-Leu-Lys-AMC ($K_M^{app} \approx 4 \mu M$) foram usados como os substratos. Habitualmente, Ac-FR-
 20 AMC foi usado a uma concentração equivalente a K_M^{app} e D-Val-Leu-Lys-AMC foi usado a uma concentração de 25 μM . A taxa de conversão do substrato para o produto foi derivada do declive do aumento em fluorescência monitorada continuamente durante o tempo.

ENSAIOS DE ATIVIDADE DE PEPTIDASE DE CISTEÍNA PROTEASE B (CPB) DE *Leishmania mexicana*

CPB recombinante do tipo selvagem sem a extensão C-terminal (isto é CPB2.8 Δ CTE; Sanderson, S. J., et. al., *Biochem. J.*, 347, 383-388, 2000) foi obtida de Dr. Jeremi Mottram (Wellcome Centre for Molecular Parasitology, The Anderson College, Universidade de Glasgow, UK). Ensaios
 30 de atividade foram realizados em 100 mM acetato de sódio; pH 5,5 contendo 1 mM EDTA; 200 mM NaCl e 10 mM DTT (Alves, L. C., et. al., *Mol. Biochem. Parasitol*, 116, 1-9, 2001) usando 0,25 nM de enzima. Pro-Phe-Arg-AMC

($K_M^{app} \approx 38 \mu\text{M}$) foi usado como o substrato a uma concentração equivalente a K_M^{app} . A taxa de conversão do substrato para o produto foi derivada do declive do aumento em fluorescência monitorada continuamente durante o tempo.

5 ENSAIOS DE ATIVIDADE DE CATEPSINA PEPTIDASE

Catepsina S bovina, catepsina L humana, catepsina H humana e catepsina B humana foram obtidas de CN Biosciences. Catepsina S humana recombinante, catepsina K humana e catepsina X humana foram obtidas de Dr. Boris Turk (Josef Stefan Institute, Ljubljana, Eslovênia). A menos que do

10 contrário declarado, todos os ensaios de atividade de peptidase foram realizados em 10 mM bis-tris-propano (BTP), pH 6,5 contendo 1 mM EDTA, 5 mM 2-mercaptoetanol e 1 mM CaCl_2 . Os ensaios de atividade de catepsina H humana foram realizados em 10 mM BTP, pH 6,5, 142 mM CaCl_2 , 1 mM CaCl_2 , 1 mM EDTA, 1 mM DTT, 0,035 mM Zwittergente 3-16. Os ensaios de

15 catepsina K humana foram realizados em 100 mM acetato de sódio; pH 5,5 contendo 20 mM L-cisteína e 1 mM EDTA (Bossard, M. J., et. al., *J. Biol. Chem.*, 21, 12517-12524, 1996). Ensaios de catepsina X humana foram realizados em 100 mM acetato de sódio; pH 5,5 contendo 20 mM L-cisteína; 0,05 % (p/v) Brij 35 e 1 mM EDTA (Santamaria, I., et. al., *J Biol. Chem.*, 273,

20 16816-16823, 1998; Klemencic, J, et al., *Eur. J Biochem.*, 267, 5404-5412, 2000). As concentrações de enzimas finais usadas nos ensaios foram 0,5 μM catepsina S bovina, 1 nM catepsina L, 0,1 nM catepsina B, 0,25 nM Catepsina K; 1 nM catepsina X e 10 nM catepsina H. Para os ensaios de inibição, os substratos usados para catepsina S, catepsina L, catepsina B, catepsina K e catepsina H foram boc-Val-Leu-Lys-AMC ($K_M^{app} \approx 30 \mu\text{M}$), Ac-Phe-Arg-AMC ($K_M^{app} \approx 20 \mu\text{M}$), Z-Phe-Arg-AMC ($K_M^{app} \approx 40 \mu\text{M}$), Z-Leu-Arg-AMC ($K_M^{app} \approx \sim 2 \mu\text{M}$); Bz-Phe-Val-Arg-AMC ($K_M^{app} \approx 150 \mu\text{M}$), respectivamente. Em cada caso a concentração do substrato usado em cada ensaio foi

25 equivalente ao K_M^{app} . A taxa de conversão do substrato para o produto foi derivada do declive do aumento em fluorescência monitorada continuamente

30 durante o tempo.

ENSAIOS DE ATIVIDADE DE TRIPSINA PEPTIDASE

As atividades de ensaio de tripsina pancreática humana (grau de iodação; CN Biosciences) foram realizadas em 10 mM HEPES, pH 8,0 contendo 5 mM CaCl_2 usando 0,1 nM de tripsina. Para os ensaios de inibição, Z-Gly-Gly-Arg-AMC ($K_M^{\text{app}} \approx 84 \mu\text{M}$) foi usado como o substrato a uma concentração equivalente a K_M^{app} . A taxa de conversão do substrato para o produto foi derivada do declive do aumento em fluorescência monitorada continuamente durante o tempo.

ENSAIOS DE ATIVIDADE DE CLOSTRIPAÍNA PEPTIDASE

Ensaio de atividade de clostripaína (Sigma) foram realizados em 10 mM BTP, pH 6,5 contendo 1 mM EDTA, 5 mM 2-mercaptoetanol e 1 mM CaCl_2 usando 0,3 nM de enzima. Para os ensaios de inibição, Z-Gly-Gly-Arg-AMC ($K_M^{\text{app}} \approx 100 \mu\text{M}$) foi usado como o substrato a uma concentração equivalente a K_M^{app} . A taxa de conversão do substrato para o produto foi derivada do declive do aumento em fluorescência monitorada continuamente durante o tempo.

ENSAIOS DE ATIVIDADE DE CALPAÍNA PEPTIDASE

Os ensaios de atividade de calpaína (μ -calpaína de eritrócito humano e m-calpaína de rim porcino; CN Biosciences) foram realizados em 10 mM HEPES, pH 7,5 contendo 2 mM 2-mercaptoetanol e CaCl_2 usando 25 nM de qualquer enzima (Sasaki, et. al., *J. Biol. Chem.*, 259, 12489-12494, 1984). Para os ensaios de inibição de μ -calpaína, o tampão continha 100 μM CaCl_2 e Abz-Ala-Asn-Leu-Gly-Arg-Pro-Ala-Leu-Tir(NO_2)-Asp- NH_2 ($K_M^{\text{app}} \approx 20 \mu\text{M}$; Incenta Limited) foi usado como o substrato. Para os ensaios de inibição de m-Calpaína, o tampão de ensaio continha 200 μM CaCl_2 e Abz-Lis-Leu-Cis(Bzl)-Phe-Ser-Lis-Gln-Tir(NO_2)-Asp- NH_2 ($K_M^{\text{app}} \approx 22 \mu\text{M}$; Incenta Limited) foi usado como o substrato. Em ambos os casos a concentração dos substratos empregados nos ensaios foi equivalente a K_M^{app} . A taxa de conversão do substrato para o produto foi derivada do declive do aumento em fluorescência monitorada continuamente com o tempo.

ENSAIOS DE ATIVIDADE DE PEPTIDASE DE CISTEÍNA PEPTIDASE V8 (ESTAFILOPAÍNA) DE *S. aureus* EXTRACELULAR

V8 de *S. aureus* foi obtida do Prof S. Arvidson, Karolinska Institute, Estocolmo, Suécia. Os ensaios de atividade de cisteína peptidase V8 (estafilopaína) de *S. aureus* extracelular foram realizados usando sobrenadante de cultura de V8 parcialmente purificado de *S. aureus* (obtido de Dr. Peter Lambert, Universidade de Aston, Birmingham, UK). Ensaios de atividade foram realizados em 10 mM BTP, pH 6,5 contendo 1 mM EDTA, 5 mM 2 mercaptoetanol e 1mM CaCl₂ usando extrato parcialmente purificado diluído em 2 tempos. Para os ensaios de inibição, Abz-Ile-Ala-Ala-Pro-Tir(NO₂)-Glu-NH₂ ($K_M^{app} \approx 117 \mu\text{M}$; Incenta Limited) foram usados como o substrato a uma concentração equivalente a K_M^{app} . A taxa de conversão do substrato para o produto foi derivada do declive do aumento em fluorescência monitorada continuamente durante o tempo.

15 ENSAIOS DE ATIVIDADE DE PEPTIDASE MARCADORA DE DOENÇA DE PÉ-E-BOCA (FMDV-LP)

FMDV-LP do tipo selvagem recombinante foi obtido de Dr. Tim Skern (Institut für Medizinische Biochemie, Abteilung Biochemie, Universität Wien, Wien, Áustria). Os ensaios de atividade foram realizados em 50 mM de tris-acetato, pH 8,4 contendo 1 mM EDTA, 10 mM de L-cisteína e 0,25 % (p/v) CHAPS usando 10 nM de enzima. Para os ensaios de inibição, Abz-Arg-Lis-Leu-Lys-Gly-Ala-Gly-Ser-Tir(NO₂)-Glu-NH₂ ($K_M^{app} \approx 51 \mu\text{M}$, Incenta Limited) foi usado como o substrato a uma concentração equivalente a K_M^{app} . A taxa de conversão do substrato para o produto foi derivada do declive do aumento em fluorescência monitorada continuamente durante o tempo.

ENSAIOS DE ATIVIDADE DE CASPASE PEPTIDASE

Caspases 1-10 foram obtidas de CN Biosciences ou BioVision Inc. (Mountain View, CA, USA) e todos os ensaios foram realizados em 50 mM HEPES; pH 7,2, 10 % (v/v) glicerol, 0,1 % (p/v) CHAPS, 142 mM NaCl, 1 mM EDTA, 5 mM ditioneitol (DTT) usando 0,1-1-U por ensaio. Para caspase 1, Ac-Leu-Glu-His-Asp-AMC foi usado como o substrato; para caspase 2, Z-

Val-Asp-Val-Ala-Asp-AFC foi usado como o substrato; para caspase 3, Ac-Asp-Glu-Val-Asp-AMC foi usado como o substrato; para caspase 4, Suc-Tir-Val-Ala-Asp-AMC foi usado como o substrato; para caspase 5, Ac-Leu-Glu-His-Asp-AMC foi usado como o substrato; para caspase 6, Ac-Val-Glu-Ile-Asp-AMC foi usado como o substrato; para caspase 7, Ac-Asp-Glu-Val-Asp-AMC foi usado como o substrato; para caspase 8, Ac-Ile-Glu-Thr-Asp-AMC foi usado como o substrato; para caspase 9, Ac-Leu-Glu-His-Asp-AMC foi usado como o substrato; para caspase 10, Ac-Ile-Glu-Thr-Asp-AMC foi usado como o substrato (Nicholson, D. W. e Thornberry, N. A., *TIBS*, 22, 299-306, 1997; Stennicke, H. R. e Salvesen, G. S., *J. Biol. Chem.*, 272(41), 25719-25723, 1997; Talanian, R. V., et. al., *J. Biol. Chem.*, 272(15), 9677-9682, 1997; Wolf, B. B. e Green, D. R., *J. Biol. Chem.*, 274(29), 20049-20052, 1999). A taxa de conversão do substrato para o produto foi derivada do declive do aumento em fluorescência monitorada continuamente durante o tempo.

MEDIÇÃO DAS CONSTANTES DE LIGAÇÃO MACROSCÓPICA APARENTE (MICHAELIS) (K_M^{app}) PARA OS SUBSTRATOS

A ligação macroscópica aparente constante (K_M^{app}) para cada substrato foi calculada, da dependência da atividade de enzima quanto uma função de concentração de substrato. As taxas observadas foram representadas em gráfico na ordenada contra a concentração de substrato relacionada na abscissa e os dados fornecidos através de análise de regressão direta (Prisma v 3,02; GrafPad, San Diego, USA) usando a Equação 1 (Cornish-Bowden, A., *Fundamentals of enzyme kinetics*, Portland Press; 1995, 93-128).

$$v_i = \frac{V_{\max}^{app} \cdot [S_o]}{[S_o] + K_M^{app}} \quad (1)$$

Na Equação 1 ' v_i ' é a taxa inicial observada, ' $V_{\max}^{app}$ ' é a atividade máxima observada na saturação da concentração de substrato, ' K_M^{app} ' é a constante de ligação macroscópica aparente (Michaelis) para o substrato, ' $[S_o]$ ' é a concentração de substrato inicial.

MEDIÇÃO DAS CONSTANTES DE INIBIÇÃO

A constante de inibição aparente (K_i) para cada composto foi determinada na base que a inibição foi reversível e ocorreu por um mecanismo competitivo puro. Os valores de K foram calculados, da dependência da atividade de enzima quanto a uma função de concentração de inibidor, através de análise de regressão direta (Prisma v 3,02) usando a Equação 2 (Cornish-Bowden, A., 1995,).

$$v_i = \frac{V_{\max}^{app} \cdot [S]}{[S] + \{K_M^{app} \cdot ([I] / K_i)\}} \quad (2)$$

Na Equação 2, ' v_i ' é a taxa residual observada, ' $V_{\max}^{app}$ ' é a atividade máxima observada (isto é, na ausência do inibidor), ' K_M^{app} ' é a constante de ligação macroscópica aparente (Michaelis) para o substrato, ' $[S_0]$ ' é a concentração de substrato inicial, ' K_i ' é a constante de dissociação aparente e ' $[I]$ ' é a concentração do inibidor.

Em situações onde a constante de dissociação aparente (K_i^{app}) se aproxima das concentrações de enzima, os valores de K_i^{app} foram calculados usando uma solução quadrada na forma descrita pela Equação 3 (Morrison, J. F. *Trends Biochem. Sci.*, 7, 102-105, 1982; Morrison, J. F. *Biochim. Biophys. Acta*, 185, 269-286, 1969; Stone, S. R. e Hofsteenge, J., *Biochemistry*, 25, 4622-4628, 1986).

$$v_i = \frac{F\{E_o - I_o - K_i^{app} + \sqrt{(E_o - I_o - K_i^{app})^2 + 4 \cdot K_i^{app} \cdot E_o}\}}{2} \quad (3)$$

$$K_i^{app} = K_i(1 + [S_0]/K_M^{app}) \quad (4)$$

Na Equação 3 ' v_i ' é a atividade residual observada, ' F ' é a diferença entre a atividade máxima (i. e. na ausência do inibidor) e atividade de enzima mínima, ' E_o ' é a concentração de enzima total, ' K_i^{app} ' é a constante de dissociação aparente e ' I_o ' é a concentração de inibidor. Curvas foram determinadas através de análise de regressão não-linear (Prisma) usando um valor fixo para a concentração de enzima. Equação 4 foi usada para calcular as cinéticas do substrato, onde ' K_i ' é a constante de inibição, ' $[S_0]$ ' é a concentração de substrato inicial e ' K_M^{app} ' é a constante de ligação macroscópica aparente (Michaelis) para o substrato (Morrison, 1982).

A TAXA DE SEGUNDA ORDEM DA REAÇÃO DO INIBIDOR COM A ENZIMA

Onde aplicável, a dependência de concentração da taxa observada da reação (k_{obs}) de cada um dos compostos com a enzima foi analisada determinando a taxa de inativação da enzima sob condições de pseudo-primeira ordem na presença do substrato (Morrison, J. F., *TIBS*, 102-105, 1982; Tian, W. X. e Tsou, C. L., *Biochemistry*, 21, 1028-1032, 1982; Morrison, J. F. e Walsh, C. T., de Meister (Ed.), *Advances in Enzymol.*, 61, 201-301, 1988; Tsou, C. L., de Meister (Ed.), *Advances in Enzymol.*, 61, 381-436, 1988;). Ensaios foram realizados pela adição de várias concentrações de inibidor ao tampão de ensaio contendo o substrato. Os ensaios foram iniciados pela adição da enzima à mistura de reação e a alteração em fluorescência monitorada durante o tempo. Durante o curso do ensaio foi consumido menos que 10 % do substrato.

$$F = v_s t + \frac{(v_o - v_s) [1 - e(k_{obs}^{-1} t)]}{k_{obs}} + D \quad (5)$$

As curvas de progresso de fluorescência da atividade foram determinadas através de análise de regressão não-linear (Prisma) usando a Eq. 5 (Morrison, 1969; Morrison, 1982); onde 'F' é a resposta de fluorescência, 't' é tempo, 'v_o' é a velocidade inicial, 'v_s' é a velocidade de estado pronto de equilíbrio, 'k_{obs}' é a constante da taxa de pseudoprimeira ordem observada e 'D' é a intersecção no tempo zero (isto é o deslocamento de ordenada da curva). A constante de taxa de segunda ordem foi obtida do declive da linha de um gráfico de k_{obs} contra a concentração de inibidor (isto é $k_{obs}/[I]$). Para corrigir as cinéticas do substrato, Eq. 6 foi usada, onde '[S_o]' é a concentração de substrato inicial e ' K_M^{app} ' é a constante de ligação macroscópica aparente (Michaelis) para o substrato.

$$k_{inact} = \frac{k_{obs} (1 + [S_o] / K_M^{app})}{[I]} \quad (6)$$

Os compostos da invenção foram testados pelos ensaios acima descritos e observados em apresentar atividade inibitória de cruzipaina ou atividade inibitória contra uma cisteína protease CA C1 alternativa com uma constante inibitória K_i *in vitro* de menos que ou igual a 100 μM. Os dados de

inibição exemplares para vários compostos exemplares da invenção estão dados na tabela 2.

Tabela 2

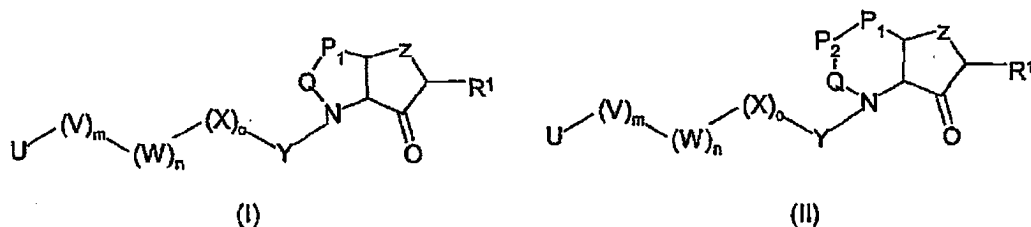
DADOS INIBITÓRIOS EXEMPLARES (K_i EXPRESSA COMO μ M)

Nº do exemplo	Cruzipaína	Catepsina S bovina	Catepsina L humana	Catepsina K humana
3	0,2	>100	>35	>5
10	>5	>10	>25	0,1
48	>25	0,3	>100	>10
69	>5	>10	0,8	>100

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de acordo com a fórmula geral (I) ou fórmula geral

(II):



caracterizado pelo fato de que:

5

$R^1 = H$;

$Z = O, S$;

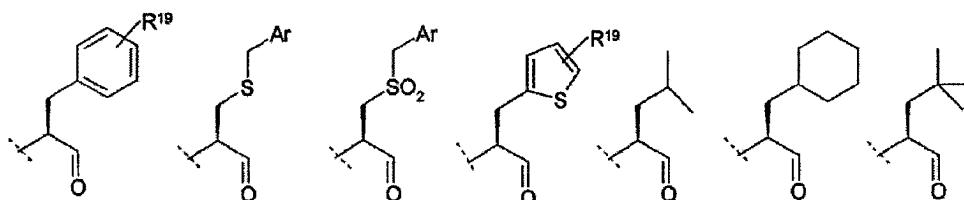
$P^1 = CH_2$,

$P^2 = CH_2$,

$Q = CH_2$;

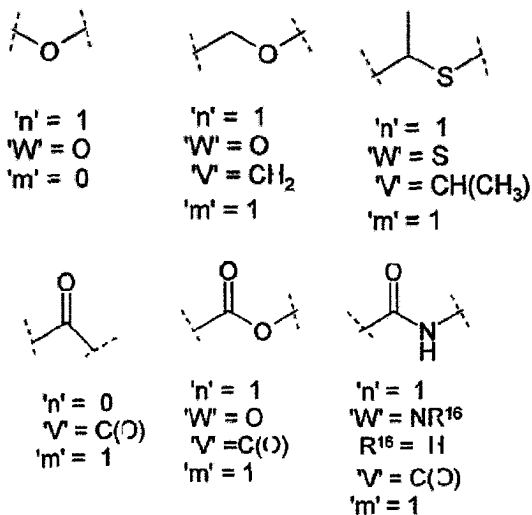
10

Y é selecionado dos seguintes:



$(X)_o$ é CH_2 , e o é um ou zero,

em que a combinação $(V)_m$ e $(W)_n$ está ausente ou é uma das seguintes:



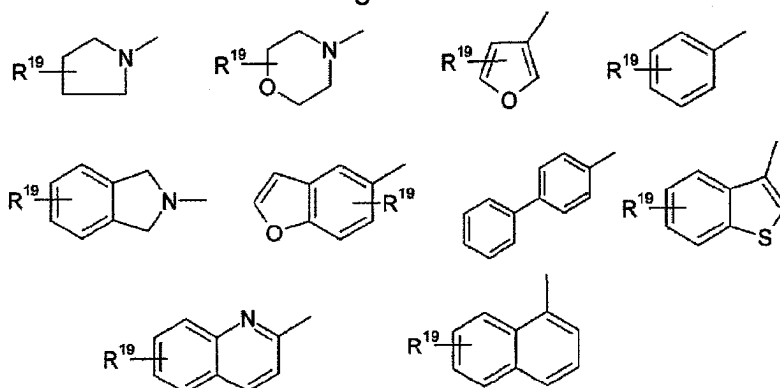
Ar é uma porção aromática que é um anel monocíclico de 5 ou 6 membros estável ou um bicíclico de 9 ou 10 membros estável, que é insaturado, como definido para o grupo U abaixo, e em que o anel aromático é opcionalmente substituído por R^{19} como definido abaixo;

5

C_{0-7} -alquila é uma cadeia de carbono alifático de cadeia reta ou ramificada estável contendo zero a sete átomos de carbono, o referido grupo sendo opcionalmente substituído por um, dois ou três átomos de halogênio, em que um halogênio apenas está presente quando C_{0-7} -alquila contém um mínimo de um átomo de carbono;

10

U é selecionado dos seguintes:



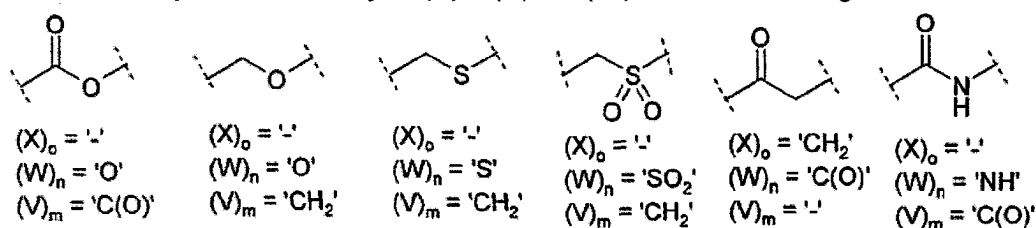
em que R^{19} é:

C_{0-7} -alquila, C_{3-6} -cicloalquila, Ar- C_{0-7} -alquila, O- C_{0-7} -alquila, O- C_{3-6} -cicloalquila, O-Ar- C_{0-7} -alquila, S- C_{0-7} -alquila, S- C_{3-6} -cicloalquila, S-Ar- C_{0-7} -alquila, NH- C_{0-7} -alquila, NH- C_{3-6} -cicloalquila, NH-Ar- C_{0-7} -alquila, N(C_{0-7} -alquila)₂, N(C_{3-6} -cicloalquila)₂ ou N(Ar- C_{0-7} -alquila)₂; ou, quando parte de um grupo CHR¹⁹ ou CR¹⁹, R¹⁹ pode também ser halogênio;

15

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a combinação (X)_o, (V)_m e (W)_n é uma das seguintes:

20



3. Método de estabelecer se uma cisteína protease conhecida ou recentemente descoberta contribui com uma função bioquímica crítica ou pelo menos significativa durante o estabelecimento ou progressão de um estado da doença, caracterizado pelo fato de que compreende:

5 (a) avaliar a ligação *in vitro* de um composto como definido na reivindicação 1 ou 2 a uma cisteína protease conhecida ou putativa isolada, fornecendo uma medida de 'potência'; e opcionalmente, uma ou mais das etapas de:

10 (b) avaliar a ligação de um composto como definido na reivindicação 1 ou 2 às proteases homólogas mais intimamente relacionadas do alvo e proteases de manutenção gerais (por exemplo tripsina) para fornecer uma medida de 'seletividade';

15 (c) monitorar um marcador funcional com base em célula de uma atividade de cisteína protease particular, na presença de um composto como definido na reivindicação 1 ou 2; e

 (d) monitorar um marcador funcional com base em modelo animal de uma atividade de cisteína protease particular na presença de um composto como definido na reivindicação 1 ou 2.

20 4. Uso de um composto *in vitro* como definido na reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que é para a validação de uma cisteína protease conhecida ou putativa como um alvo terapêutico.

 5. Uso de um composto como definido na reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que é para a preparação de um medicamento para prevenir ou tratar a doença de Chagas.

25 6. Composição farmacêutica ou veterinária, caracterizada pelo fato de que compreende um ou mais compostos como definido na reivindicação 1 ou 2 e um veículo farmacêutica ou veterinariamente aceitável.

30 7. Processo para a preparação de uma composição farmacêutica ou veterinária como definida na reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o processo compreende colocar o(s) composto(s) ativo(s) em associação com o veículo, por exemplo através de mistura.