



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0318325-4 B1



(22) Data do Depósito: 30/05/2003

(45) Data de Concessão: 04/06/2019

(54) Título: COMPOSTOS MIMÉTICOS DE BETA-FITA

(51) Int.Cl.: C07D 487/04; A61K 31/519.

(73) Titular(es): CHOONGWAE PHARMA CORPORATION.

(72) Inventor(es): MICHAEL KAHN; EGUCHI MASAKATSU; SUNG HWAN MOON; JAE UK CHUNG.

(86) Pedido PCT: PCT US2003017188 de 30/05/2003

(87) Publicação PCT: WO 2004/108731 de 16/12/2004

(85) Data do Início da Fase Nacional: 28/11/2005

(57) Resumo: "MIMÉTICOS DE BETA-FITA E MÉTODO RELACIONADO AOS MESMOS". São mostrados compostos conformacionalmente comprimidos, que mimetizam a estrutura secundária de regiões de 225>-fita de peptídeos biologicamente ativos e proteínas. Tais estruturas miméticas de 225>-fita têm utilidade em uma faixa extensa faixa de campos, incluindo uso como agentes diagnósticos e agentes terapêuticos. Também descritas estão bibliotecas contendo as estruturas miméticas de 225>-fita desta invenção bem como métodos para avaliar as mesmas de forma a identificar os membros biologicamente ativos.

“COMPOSTOS MIMÉTICOS DE BETA-FITA”

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Campo da invenção

[001] A presente invenção refere-se, em geral, a estruturas de miméticos de β -fita, a uma biblioteca química relacionada às mesmas e seus usos.

Descrição da Técnica Relacionada

[002] Seleção aleatória de moléculas para possível atividade como agentes terapêuticos tem ocorrido por muitos anos e resultou em um número de descobertas de drogas importantes. Embora os avanços em biologia molecular e química computacional tenham levado a um aumento de interesse no que se tem denominado “projeto de droga racional”, tais técnicas não provaram rapidez e confiabilidade como inicialmente preditas. Assim, nos anos recentes tem havido um interesse renovado e retorno à seleção aleatória de drogas. Com esta finalidade, caminhos particulares têm sido feitos em novas tecnologias com base no desenvolvimento de bibliotecas de química combinatória, e a seleção de tais bibliotecas na busca por membros biologicamente ativos.

[003] Em geral, bibliotecas de química combinatória são simplesmente uma coleção de moléculas. Tais bibliotecas variam pelas espécies químicas dentro da biblioteca, bem como os métodos empregados tanto para gerar os membros da biblioteca como para identificar quais membros interagem com os alvos de interesse biológico. Embora esse campo seja ainda muito recente, métodos para gerar e selecionar bibliotecas já se tornaram bastante diverso e sofisticado. Por exemplo, uma recente revisão de várias bibliotecas químicas combinatórias identificou um número de tais técnicas (Dolle, J. Com. Chem., 2(3): 383-433, 2000), incluindo o uso tanto de membros de biblioteca marcados como não marcados (Janda, Proc. Natl. Acad. Sci. E.U.A. 91:10779-10785, 1994).

[004] Inicialmente, bibliotecas de química combinatória eram geralmente limitadas aos membros de origem peptídica ou nucleotídica. Com esta finalidade, as técnicas de Houghten et al. ilustram um exemplo do que é denominado um método “iterativo definido como dual” para montar bibliotecas peptídicas combinatórias solúveis via técnicas de síntese de desdobramento (Nature (Londres) 354:84-86, 1991; Biotechniques 13:412-421, 1992; Bioorg.Med. Chem. Lett. 3:405-412, 1993). Por essa técnica, bibliotecas de peptídeos solúveis contendo dezenas de milhões de membros têm sido obtidas. Tais bibliotecas têm se mostrado eficazes na identificação de peptídeos opióides, tais como metionina- e leucina-encefalina (Dooley e Houghten, Life Sci. 53, 1509-1517, 1993), e uma biblioteca de peptídeos N-acilados para identificar acetilinas, que são antagonistas de opióides potentes (Dooley et al., Proc. Natl. Acad. Sci. E.U.A. 90:10811-10815, 1993. Mais recentemente, uma biblioteca de peptídeos opióides de D-aminoácido foi construída e selecionada para atividade analgésica contra o receptor opióide mu (“ μ ”) (Dooley et al., Science 266:2019-2022, 1994).

[005] Embora bibliotecas combinatórias contendo membros de origem peptídica e nucleotídica sejam de significativo valor, existe ainda a necessidade na técnica por bibliotecas contendo membros de origem diferente. Por exemplo, bibliotecas de peptídeos tradicionais, em uma larga extensão, variam simplesmente a seqüência de aminoácidos para gerar membros da biblioteca. Embora seja bem reconhecido que as estruturas secundárias são importantes para a atividade biológica, tais bibliotecas de peptídeos não conferem uma estrutura secundária comprimida aos seus membros da biblioteca.

[006] Com esta finalidade, alguns pesquisadores têm ciclizados peptídeos com pontes de dissulfeto, em uma tentativa de proporcionar uma estrutura secundária mais comprimida (Tumelty et al., J. Chem. Soc. 1067-68, 1984; Eichler et al., Peptide Res. 7:300-306, 1994). Contudo, tais peptídeos ciclizados são

geralmente ainda muito flexíveis e estão pobremente biodisponíveis, e assim têm satisfeito um sucesso somente limitado.

[007] Mais recentemente, compostos não-peptídicos foram desenvolvidos, os quais mimetizam mais proximamente a estrutura secundária de giros reversos encontrada em proteínas ou peptídeos biologicamente ativos. Por exemplo, a patente US 5.440.013 de Kahn e o PCT WO94/03494, publicado, de Kahn descrevem, ambos, compostos não-peptídicos, conformacionalmente comprimidos, que mimetizam a estrutura tridimensional de giros reversos.

[008] Embora avanços significativos tenham sido feitos na síntese e identificação de miméticos de peptídeos, conformacionalmente comprimidos, existe ainda a necessidade na técnica por pequenas moléculas, que mimetizem a estrutura secundária de peptídeos. Há também necessidade na técnica por bibliotecas contendo tais membros, bem como técnicas para sintetizar e selecionar os membros da biblioteca contra alvos de interesse, particularmente alvos biológicos, para identificar membros de biblioteca bioativos. Por exemplo, a patente US 5.929.237 e sua continuação-em-parte patente US 6.013.458 de Kahn também revelam compostos conformacionalmente comprimidos que mimetizam a estrutura secundária de regiões de giros reversos de peptídeos e proteínas biologicamente ativos.

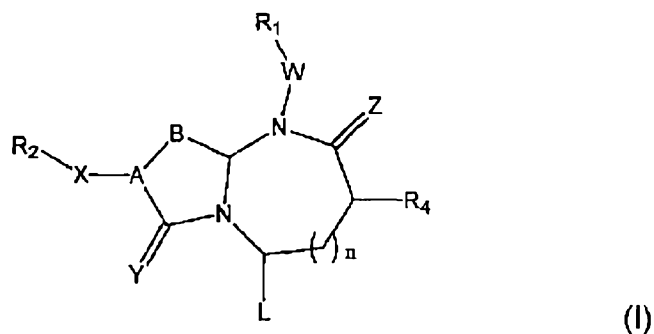
[009] A presente invenção também preenche essas necessidades, e proporciona ainda vantagens relacionadas por fornecer compostos conformacionalmente construídos, que mimetizam a estrutura secundária das estruturas de β -fita de peptídeos e proteínas biologicamente ativos.

BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0010] Em resumo, a presente invenção é dirigida a compostos conformacionalmente comprimidos que mimetizam a estrutura secundária das estruturas de β -fita de peptídeos e proteínas biologicamente ativos. Essa invenção

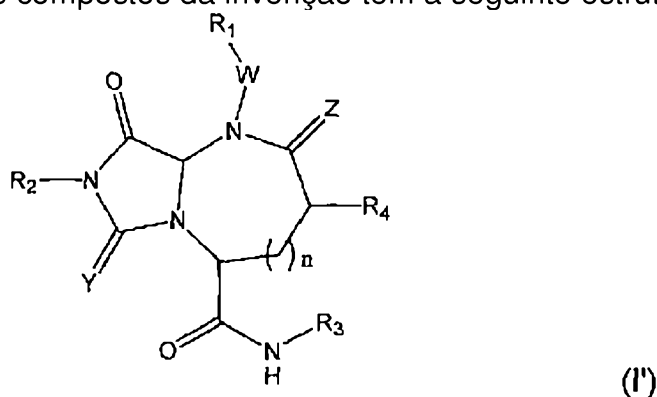
também refere-se a bibliotecas contendo tais compostos, bem como à síntese e seleção dos mesmos.

[0011] Os compostos da presente invenção têm a seguinte estrutura (I) geral:



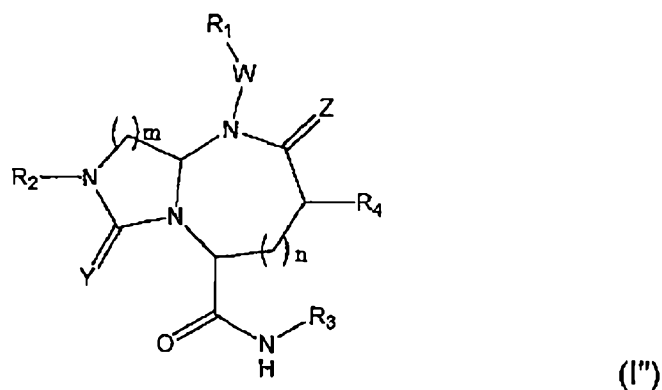
em que A é $-(CH)-$, $-N-$ ou $-CH_2-N-$, B é $-(C=O)-$ ou $-(CH_2)_m-$, W é $-(C=O)-$, $-Y(C=O)-$, $-NH(C=O)-$ ou nada, X é $-NH-$, $-NH(C=O)-$ ou nada, Y é oxigênio ou enxofre, Z é oxigênio ou hidrogênio, L é hidrogênio, R₅, $-C(O)NHR_3$ ou seus equivalentes, n=0 ou 1 e m=1 ou 2; R₁, R₂, R₃, R₄ e R₅ são os mesmos ou diferentes e, independentemente, selecionados de hidrogênio, um fração de cadeia lateral de aminoácido ou seu derivado, o remanescente da molécula, um ligador e um suporte sólido, e seus estereoisômeros.

[0012] Em uma modalidade da invenção, X está ausente, A é $-N-$, B é $-(C=O)-$, L é $-C(O)NHR_3$ e outros grupos são conforme definidos acima na estrutura (I), de modo que os compostos da invenção têm a seguinte estrutura (I'):



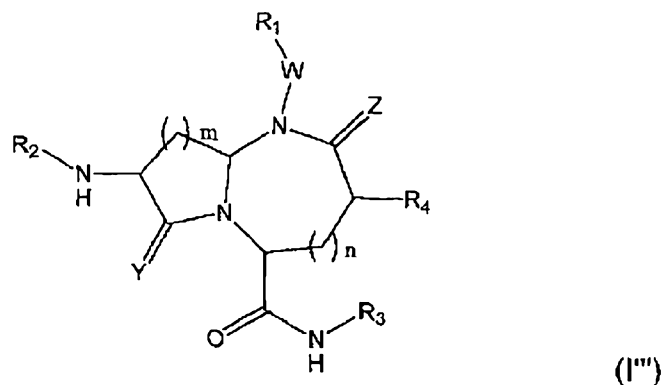
opcionalmente, W está ausente e Z é oxigênio.

[0013] Em uma modalidade da invenção, X está ausente, A é $-N-$, B é $-(CH_2)_m-$, L é $-C(O)NHR_3$, e outros grupos conforme definidos acima em conexão com a estrutura (I) ainda, de modo que os compostos da invenção têm a seguinte estrutura (I''):



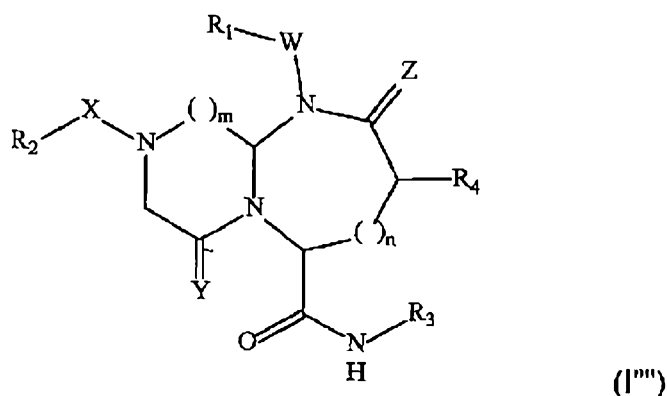
opcionalmente, W está ausente e X é oxigênio.

[0014] Em uma modalidade da invenção, X é $-NH-$, A é $-(CH)-$, B é $-(CH_2)_m-$, L é $-(CO)NHR_3$ e os outros grupos são conforme definidos em conexão com a estrutura (I), de modo que os compostos da invenção têm a seguinte estrutura (I'''):



opcionalmente, quando Z é oxigênio, então W está ausente.

[0015] Em uma modalidade da invenção, A é $-CH_2-N-$, B é $-(CH_2)_m-$, L é $-C(O)NHR_3$, e os outros grupos são conforme definidos em conexão com a estrutura (I), de modo que os compostos da invenção têm a seguinte estrutura (I''):



opcionalmente, Y é oxigênio, e/ou W está ausente, e/ou Z é oxigênio.

[0016] A presente invenção é também dirigida a bibliotecas contendo compostos de estruturas (I), (I'), (I''), (I''') e (I''') acima bem como a métodos para sintetizar tais bibliotecas e métodos para selecionar as mesmas para identificar compostos biologicamente ativos. Composições contendo um composto desta invenção em combinação com um veículo ou diluente farmacologicamente aceitável são também descritos.

[0017] Estes e outros aspectos dessa invenção tornar-se-ão aparentes mediante referência à seguinte descrição detalhada e aos desenhos.

BREVE DESCRIÇÃO DAS VÁRIAS VISTAS DOS DESENHOS

[0018] As Figuras 1 e 2 ilustram metodologia sintética para preparação das bibliotecas da presente invenção e dos compostos da presente invenção.

[0019] A Figura 3 ilustra metodologia sintética para preparar uma biblioteca da presente invenção, e os compostos da presente invenção, como mais inteiramente descritos no Exemplo 9.

[0020] A Figura 4 ilustra metodologia sintética para preparar uma biblioteca da presente invenção e compostos da presente invenção, conforme mais inteiramente descritos no Exemplo 10.

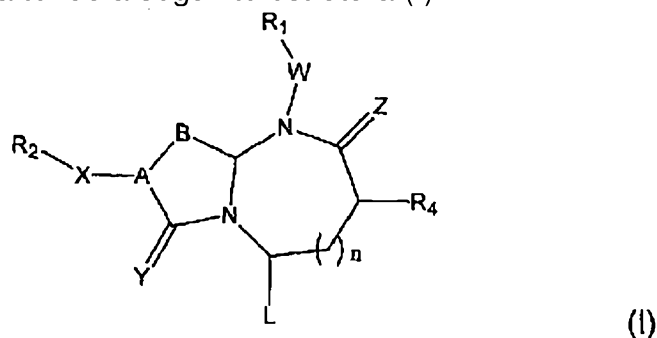
DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0021] São mostrados compostos conformacionalmente comprimidos, que mimetizam a estrutura secundária das regiões de β -fita de peptídeos e proteínas

biologicamente ativos. Tais estruturas miméticas de β -fita têm utilidade em uma extensa variedade de campos, incluindo uso como agentes diagnósticos e terapêuticos. Bibliotecas contendo estruturas miméticas de β -fita dessa invenção são também mostradas bem como métodos para selecionar as mesmas para identificar membros biologicamente ativos.

[0022] Em um aspecto, a presente invenção é dirigida a estruturas miméticas de β -fita e bibliotecas químicas contendo estruturas miméticas de β -fita. As estruturas miméticas de β -fita da presente invenção são úteis como agentes bioativos, incluindo (mas não limitados a) uso como agentes diagnósticos, profiláticos e/ou terapêuticos. As bibliotecas de estrutura mimética de β -fita dessa invenção são úteis na identificação de tais agentes bioativos. Na prática dessa invenção, as bibliotecas podem conter dezenas a centenas a milhares (ou maiores), estruturas miméticas de β -fita individuais (também referidas aqui como “membros”).

[0023] Em um aspecto da presente invenção, uma estrutura mimética de β -fita é mostrada tendo a seguinte estrutura (I):



em que A é $-(CH)-$, $-N-$ ou $-CH_2-N-$, B é $-(C=O)-$ ou $-(CH_2)_m-$, W é $-(C=O)-$, $Y(C=O)-$ ou nada, X é $-NH-$, $-NH(C=O)-$ ou nada, Y é oxigênio ou enxofre, Z é oxigênio ou hidrogênio (quando Z é hidrogênio, então $C=Z$ representa CH_2 , L é hidrogênio, R_5 , $-C(O)NHR_3$ ou seu equivalentes, $n=0$ ou 1 e $m=1$ ou 2; R_1 , R_2 , R_3 , R_4 e R_5 são os mesmos ou diferentes e, independentemente, selecionados de hidrogênio, uma fração de cadeia lateral de aminoácido ou seus derivados, o remanescente da molécula, um ligador e um suporte sólido, e seus estereoisômeros.

[0024] Em um aspecto da invenção, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 e R_5 são, independentemente, selecionados do grupo que consiste em amino alquila C_{2-5} , guanidina alquila C_{2-5} , alquil C_{1-4} guanidino alquila C_{2-5} , di-alquil C_{1-4} guanidino alquila C_{2-5} , amidino alquila C_{2-5} , alquil C_{1-4} amidino alquila C_{2-5} , di-alquil C_{1-4} amidino alquila C_{2-5} , alcóxi C_{1-3} , fenila, fenila substituída (onde os substituintes são, independentemente, selecionados de um ou mais de amino, amidino, guanidina, hidrazina, amidrazonila, alquil C_{1-4} amino, di-alquil C_{1-4} amino, halogênio, perflúor alquila C_{1-4} , alquila C_{1-4} , alcóxi C_{1-3} , nitro, carbóxi, ciano, sulfurila ou hidroxila), benzila, benzila substituída (onde os substituintes na benzila são selecionados, independentemente, de um ou mais de amino, amidino, guanidino, hidrazino, amidrazonila, alquil C_{1-4} amino, di-alquil C_{1-4} amino, halogênio, perflúor alquila C_{1-4} , alcóxi C_{1-3} , nitro, carbóxi, ciano, sulfurila ou hidroxila), naftila, naftila substituída (onde os substituintes são, independentemente, selecionados de um ou mais de amino, amidino, guanidina, hidrazina, amidrazonila, alquil C_{1-4} amino, di-alquil C_{1-4} amino, halogênio, perflúor alquila C_{1-4} , alquila C_{1-4} , alcóxi C_{1-3} , nitro, carbóxi, ciano, sulfurila ou hidroxila), bis-fenil metila, bis-fenil metila substituída (onde os substituintes são, independentemente, selecionados de um ou mais de amino, amidino, guanidina, hidrazina, amidrazonila, alquil C_{1-4} amino, di-alquil C_{1-4} amino, halogênio, perflúor alquila C_{1-4} , alquila C_{1-4} , alcóxi C_{1-3} , nitro, carbóxi, ciano, sulfurila), piridila, piridila substituída, (onde os substituintes são, independentemente, selecionados de um ou mais de amino, amidino, guanidino, hidrazino, amidrazonila, alquil C_{1-4} amino, di-alquil C_{1-4} amino, halogênio, perflúor alquila C_{1-4} , alquila C_{1-4} , alcóxi C_{1-3} , nitro, carbóxi, ciano, sulfurila ou hidroxila), piridil alquila C_{1-4} , piridil alquila C_{1-4} substituída (onde os substituintes de piridina são, independentemente, selecionados de um ou mais de amino, amidino, guanidino, hidrazino, amidrazonila, alquil C_{1-4} amino, di-alquil C_{1-4} amino, halogênio, perflúor alquila C_{1-4} , alquila C_{1-4} , alcóxi C_{1-3} , nitro, carbóxi, ciano, sulfurila, ou hidroxila), pirimidil alquila C_{1-4} , pirimidil

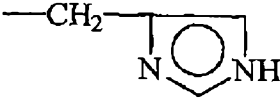
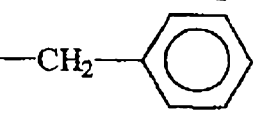
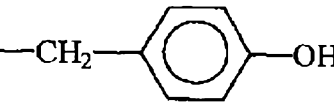
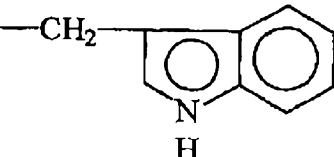
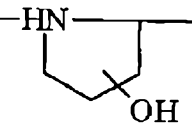
alquila C₁₋₄ substituída (onde os substituintes de pirimidina são, independentemente, selecionados de um ou mais de amino, amidino, guanidina, hidrazina, amidrazonila, alquila C₁₋₄ alquil amino, di-alquil C₁₋₄ amino, halogênio, perflúor alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₃ ou nitro, carbóxi, ciano, sulfurila ou hidroxila), triazin-2-il alquila C₁₋₄, triazin-2-il alquila C₁₋₄ substituída (onde os substituintes de triazina são selecionados de um ou mais de amino, amidino, guanidina, hidrazina, amidrazonila, alquil C₁₋₄ amino, di-alquil C₁₋₄ amino, halogênio, perflúor alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₃, nitro, carbóxi, ciano, sulfurila ou hidroxila), imidazol alquila C₁₋₄, imidazol alquila C₁₋₄ substituída (onde os substituintes de imidazol são, independentemente, selecionados de um ou mais de amino, amidino, guanidina, hidrazina, amidrazonila, alquil C₁₋₄ amino, di-alquil C₁₋₄ amino, halogênio, perflúor alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₃, nitro, carbóxi, ciano, sulfurila ou hidroxila), imidazolinil alquila C₁₋₄, N-amidino piperazinil-N-alquila C₀₋₄, hidróxi alquila C₂₋₅, alquil C₁₋₅ amino alquila C₂₋₅, hidróxi alquila C₂₋₅, alquil C₁₋₅ amino alquila C₂₋₅, di-alquil C₁₋₅ amino alquila C₂₋₅, N-amidinopiperidinil alquila C₁₋₄ e 4-aminocicloexil alquila C₀₋₂.

[0025] Em uma modalidade, R₁, R₂ e R₃ são os mesmos ou diferentes e representam o remanescente do composto, e R₄ é selecionado de uma fração de cadeia lateral de aminoácido ou derivado deste. Em outra modalidade, L representa -C(=O)NHR₃ e R₁ e R₂ são os mesmos ou diferentes e representam o remanescente do composto ou uma fração de cadeia lateral de aminoácido ou derivado deste, e R₄ é hidrogênio.

[0026] Como usado aqui, o termo "fração de cadeia lateral de aminoácido" representa qualquer fração de cadeia lateral de aminoácido presente em proteínas que ocorrem naturalmente, incluindo (mas não limitada a) as frações de cadeia lateral de aminoácido, que ocorrem naturalmente, identificadas na Tabela 1. Outras frações de cadeia lateral de aminoácidos que ocorrem naturalmente, desta invenção incluem (mas não estão limitadas a) as frações de cadeia lateral de 3,5-

dibromo tirosina, 3,5-diiodo tirosina, hidroxilisina, γ -carboxiglutamato, fosfotirosina e fosfo-serina. Além do mais, frações de cadeias laterais de aminoácidos glicosilados podem também ser usados na prática dessa invenção, incluindo (mas sem limitação a) treonina, serina e asparagina glicosiladas.

Tabela 1

Frações de Cadeia Lateral de Aminoácidos	
Fração de Cadeia Lateral de Aminoácido	Aminoácido
$-\text{H}$ $-\text{CH}_3$ $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ $-\text{CH}_2 \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2 \text{CH}_3$ $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_3^+$ $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{NH}_2)\text{NH}_2^+$	Glicina Alanina Valina Leucina Isoleucina Lisina Arginina
$-\text{CH}_2-$ 	Histidina
$-\text{CH}_2\text{COO}^-$ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}^-$ $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$	Ácido aspártico Ácido glutâmico Asparagina Fenilalanina
$-\text{CH}_2-$ 	Tirosina
$-\text{CH}_2-$ 	
$-\text{CH}_2-$ 	
$-\text{CH}_2\text{SH}$ $-\text{CH}_2 \text{CH}_2\text{SCH}_3$ $-\text{CH}_2\text{OH}$ $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$	Cisteína Metionina Serina Treonina
$-\text{HN}$ 	Prolina
$-\text{HN}$ 	Hidroxiprolina

[0027] Além das frações de cadeias laterais de aminoácidos, que ocorrem naturalmente, as frações de cadeias laterais de aminoácidos da presente invenção também incluem vários derivados destas. Como utilizado aqui, um “derivado” de uma fração de cadeia lateral de aminoácido inclui modificações e/ou variações às frações de cadeias laterais de aminoácidos que ocorrem naturalmente. Por exemplo, as frações de cadeias laterais de aminoácidos de alanina, valina, leucina, isoleucina e fenilalanina podem ser geralmente classificadas como frações de alquila, arila e aralquila de cadeia inferior. Derivados de frações de cadeias laterais de aminoácidos incluem outras frações de cadeia linear ou ramificada, cíclica ou não-cíclica, substituída ou não-substituída, saturada ou insaturada de cadeia de alquila, arila ou aralquila inferior.

[0028] Como utilizados aqui, os termos “remanescente do composto” e “remanescente da molécula” significam qualquer fração, agente, composto, suporte, molécula, ligador, aminoácido, peptídeo ou proteína covalentemente ligada à estrutura mimética de β -fita. A ligação é, preferivelmente, em cada das posições R₁ e/ou R₂ e/ou R₃. Esse termo inclui também frações de cadeias laterais de aminoácidos e seus derivados.

[0029] Como usado aqui, “frações de alquila de cadeia inferior” contêm de 1-12 átomos de carbono, “frações de arila de cadeia inferior” contêm de 6 a 12 átomos de carbono e “frações de aralquila de cadeia inferior” contêm de 7-12 átomos de carbono. Assim, em uma modalidade, o derivado de cadeia lateral de aminoácido é selecionado de uma alquila C₁₋₁₂, uma arila C₆₋₁₂ e uma arilalquila C₇₋₁₂ e em uma modalidade, mais preferida, de uma alquila C₁₋₇, uma arila C₆₋₁₀ e uma arilalquila C₇₋₁₁.

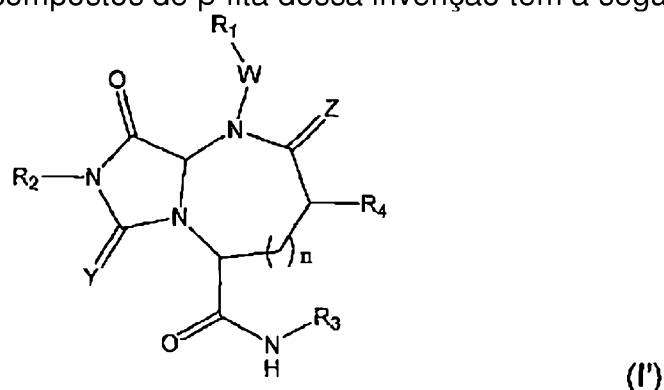
[0030] Derivados de cadeia lateral de aminoácidos dessa invenção ainda incluem derivados substituídos de frações de alquila, arila e arilalquila de cadeia inferior, em que o substituinte é selecionado de (mas não limitado a) uma ou

mais das seguintes frações químicas: -OH, -OR, -COOH, -COOR, -CONH₂, -NH₂, -NHR, -NRR, -SH, -SR, -SO₂R, -SO₂H, -SOR e halogênio (incluindo F, Cl, Br e I), em que cada ocorrência de R é independentemente selecionada de frações de cadeia linear ou ramificada, cíclica ou não-cíclica, substituída ou não-substituída, saturada ou insaturada de frações de alquila, arila e aralquila de cadeia inferior. Em um aspecto, o substituinte tem menos que 18 átomos de carbono. Além disso, as frações de alquila, arila e aralquila de cadeia inferior dessa invenção incluem naftaleno, bem como compostos heterocíclicos tais como tiofeno, pirrol, furano, imidazol, oxazol, tiazol, pirazol, 3-pirrolina, pirrolidina, piridina, pirimidina, purina, quinolina, isoquinolina e carbazol. Derivados de cadeia lateral de aminoácidos ainda incluem derivados de heteroalquila da porção alquila das frações de alquila e aralquila de cadeia inferior, incluindo (mas não limitados a) fosfonatos de alquila e aralquila e silanos.

[0031] Em um aspecto da invenção, as frações de R₁, R₂ e R₃ são selecionadas de -OH, -OR, -COR, -COOR, CONH₂, -CONR, -CONRR, -NH₂, -NHR, -NRR, SO₂R e -COSR, em que cada ocorrência de R é como definida acima.

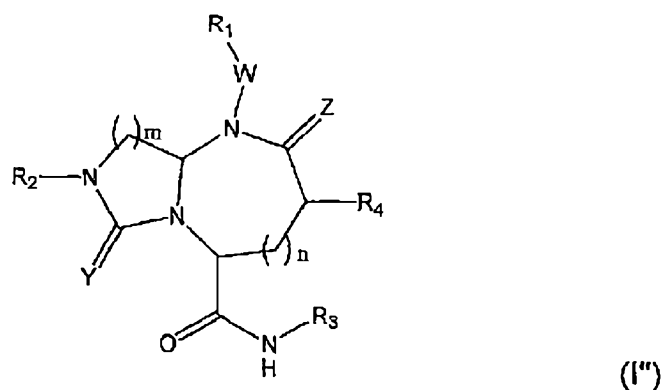
[0032] Em uma outra modalidade, e além de ser uma fração de cadeia lateral de aminoácido ou seu derivado (ou o remanescente do composto no caso de R₁, R₂ e R₃), R₁, R₂ ou R₃ pode ser um ligador que facilita a ligação do composto a uma outra fração ou composto. Por exemplo, os compostos dessa invenção podem ser ligados a um ou mais compostos, tal como biotina, para uso em ensaio de diagnóstico ou ensaio de seleção. Além do mais, R₁, R₂ ou R₃ pode ser um ligador unindo o composto a um suporte sólido (tal como um suporte usado em síntese de peptídeo de fase sólida) ou alternativamente, pode ser o próprio suporte. Nessa modalidade, ligação a uma outra fração ou composto, ou a um suporte sólido, é preferível na posição R₁, R₂ ou R₃, mais preferivelmente na posição R₃.

[0033] Na modalidade em que X está ausente, A é N, B é $-(C=O)-$ e L é $-C(O)NHR_3$, os compostos de β -fita dessa invenção têm a seguinte estrutura (I'):



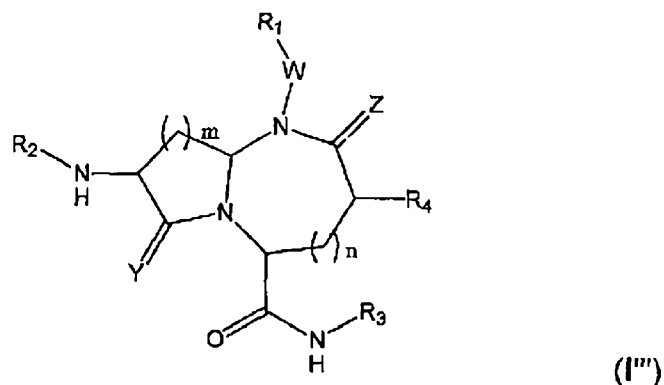
em que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , W, Y, Z e n são como definidos acima. Em uma modalidade preferida, R_2 e R_3 representam o remanescente do composto, R_1 e R_4 são selecionados das frações de cadeia lateral de aminoácido.

[0034] Na modalidade em que X está ausente, A é N, B é $-(CH_2)_m-$ e L é $-C(O)NHR_3$, as estruturas miméticas de β -fita da invenção incluem a seguinte estrutura (I''):



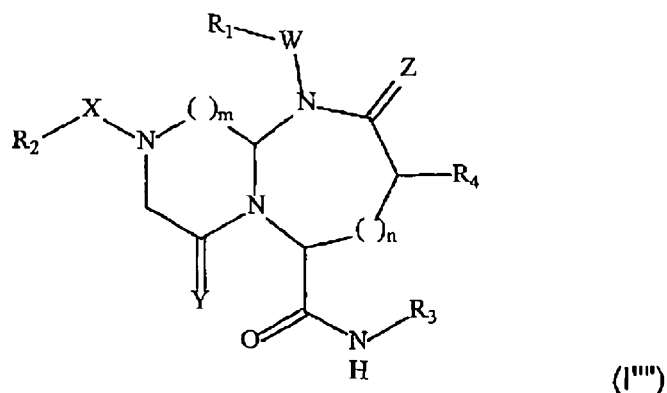
em que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , W, Y, Z, m e n são conforme definidos acima. Em uma modalidade preferida, R_2 e R_3 representam o remanescente do composto, e R_1 e R_4 são selecionados de frações de cadeia lateral de aminoácido.

[0035] Em uma modalidade mais específica, em que X é $-NH-$, A é $-(CH)-$, e B é $-(CH_2)_m-$ e L é $-C(O)NHR_3$, a estrutura mimética de β -fita tem a seguinte estrutura (I'''):



em que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , W , Y , Z , m e n são como definidos acima.

[0036] Em uma modalidade mais específica, em que A é $-\text{CH}_2\text{-N-}$, B é $-(\text{CH}_2)_m-$ e L é $-\text{C(O)NHR}_3$, os compostos dessa invenção têm a seguinte estrutura (I'''):



opcionalmente em que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , W , Y , Z , m e n são como definidos acima, W está ausente, Z é oxigênio e Y é oxigênio.

[0037] As estruturas miméticas de β -fita da presente invenção podem ser preparadas utilizando-se moléculas de componentes de partida apropriados (daqui por diante referidas como "peças de componentes"). Resumidamente, na síntese de estruturas miméticas de β -fita tendo a estrutura (I'), a primeira e segunda peças de componentes são acopladas para formar um primeiro-segundo intermediário combinado, e, se necessário, terceira e/ou quarta peças de componentes são acopladas para formar um terceiro-quarto intermediário combinado (ou, se comercialmente disponível, um terceiro intermediário simples pode ser usado), o primeiro-segundo intermediário combinado e terceiro-quarto

$$\begin{array}{c} \text{RO} \quad \text{OR} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{Y} \\ | \\ \text{B} \quad \text{A} \quad \text{R}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \end{array}$$
$$\begin{array}{c}
 \text{O} \\
 || \\
 \text{XC}-\text{CH}-\text{R}_4 \\
 | \\
 \text{P}-\text{N}-\text{CH}-(\text{CH}_2)_n-\text{L} \\
 | \\
 \text{H}
 \end{array}$$

Petição 870190037046, de 17/04/2019, pág. 27/136

pode ser um grupo protetor de carboxila. Aminoácidos N-protegidos estão comercialmente disponíveis, por exemplo, aminoácidos FMOC estão disponíveis de uma variedade de fontes. A conversão desses aminoácidos N-protegidos nas segundas peças de componentes dessa invenção pode ser prontamente obtida pela ativação do grupo de ácido carboxílico do aminoácido N-protegido. Tais grupos de ácido carboxílico ativado incluem halogenetos de ácido, onde X é um halogeneto tal como cloreto ou brometo, anidridos de ácido onde X é um grupo acila tal como acetila, ésteres reativos tais como ésteres N-hidróxi succinimida e ésteres pentaflúor fenílicos, e outros intermediários ativados tal como o intermediário ativo formado em uma reação de acoplamento usando-se uma carbodiimida tal como dicicloexil carbodiimida (DCC).

[0040] No caso do derivado azido de um aminoácido servindo como a segunda peça de componentes, tais compostos podem ser preparados a partir do aminoácido correspondente pela reação descrita por Zaloom et al., (J. Org. Chem. 46:5173-76, 1981).

[0041] Uma “terceira peça de componentes” dessa invenção tem a seguinte estrutura 3:

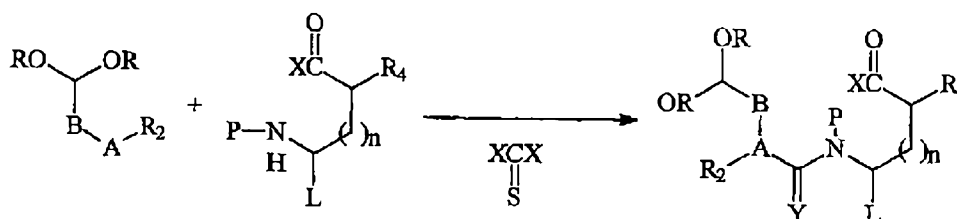


onde R_1 e R_3 são como definidos acima. As terceiras peças de componentes adequadas são comercialmente disponíveis de uma variedade de fontes, ou podem ser prontamente preparadas por técnicas sintéticas orgânicas padrão comumente utilizadas para a síntese de aminas primárias.

[0042] Mais especificamente, as estruturas miméticas de β -fita dessa invenção de estrutura (I') são sintetizadas pela reação de uma primeira peça de componentes com uma segunda peça de componentes para render um primeiro-segundo intermediário combinado, seguido ou da reação do primeiro-segundo intermediário combinado com terceiras peças de componentes sequencialmente, ou

terceira e quarta peças de componentes, para prover um primeiro-segundo-terceiro-quarto intermediário combinado, e então ciclizar este intermediário para render a estrutura mimética de β -fita.

[0043] A síntese geral de uma estrutura mimética de β -fita tendo a estrutura I' pode ser obtida pela seguinte técnica. Uma primeira peça de componentes 1 é acoplada com uma segunda peça de componentes 2 usando-se um reagente de acoplamento tal como fosgênio para render, após a N-desproteção, um primeiro-segundo intermediário combinado 1-2 conforme ilustrado abaixo:



onde A, B, L, R, R₂, R₄, P, X e n são como definidos acima. X₂C(=S) é um exemplo de um agente de acoplamento, e outro tipo de agentes de acoplamento podem ser empregados. As sínteses de peças de componentes representativas dessa invenção estão descritas nos Exemplos. Os compostos miméticos de β -fita de estruturas (I'') a (I'')'' podem ser feitas por técnicas análogas à síntese de componentes modulares mostradas acima, mas com as modificações apropriadas às peças de componentes.

[0044] Em um outro aspecto dessa invenção, são mostradas bibliotecas contendo as estruturas miméticas de β -fita da presente invenção. Uma vez montadas, as bibliotecas da presente invenção podem ser selecionadas para identificar membros individuais tendo bioatividade. Tal seleção das bibliotecas por membros bioativos podem envolver, por exemplo, avaliação da atividade de ligação dos membros da biblioteca ou avaliação do efeito que têm os membros da biblioteca sobre um ensaio funcional. A avaliação é normalmente obtida por contato com os

membros da biblioteca (ou com um sub-conjunto de membros da biblioteca) com um alvo de interesse, tal como, por exemplo, um anticorpo, enzima, receptor ou linhagem de células. Os membros da biblioteca que são capazes de interagir com o alvo de interesse são referidos aqui como “membros de biblioteca bioativos” ou “miméticos bioativos”. Por exemplo, um mimético bioativo pode ser um membro de biblioteca, o qual é capaz de ligar-se a um anticorpo ou receptor, o qual é capaz de inibir uma enzima, ou que é capaz de elicitar ou antagonizar uma resposta funcional associada, por exemplo, com uma linhagem de células. Em outras palavras, a seleção das bibliotecas da presente invenção determina quais membros da biblioteca são capazes de interagir com um ou mais alvos biológicos específicos de interesse. Quando a interação realmente ocorre, o mimético (ou miméticos) bioativo(s) de interação pode(m) ser identificado(s) a partir dos membros da biblioteca. A identificação de um simples (ou limitado número) de mimético(s) bioativo(s) da biblioteca rende estruturas miméticas de β -fita, que são, elas mesmas, biologicamente ativas, e assim úteis como agentes diagnósticos, profiláticos ou terapêuticos, e podem ainda ser usadas para promover a identificação de compostos líderes nesses campos.

[0045] A síntese de miméticos de peptídeos da biblioteca da presente invenção pode ser obtida usando-se conhecidas técnicas de síntese de peptídeos, em combinação com a primeira, segunda, terceira e opcionalmente quarta peças de componentes dessa invenção. Mais especificamente, qualquer seqüência de aminoácidos pode ser adicionada ao terminal N e/ou ao terminal C do composto conformacionalmente comprimido. Com essa finalidade, os miméticos podem ser sintetizados em um suporte sólido (tal como uma resina PAM) por técnicas conhecidas (vide, por exemplo, John M. Stewart e Janis D. Young, Solid Phase Peptide Synthesis, 1984, Pierce Chemical Comp., Rockford, Ill.) ou uma resina

ligada a silila por ligação a álcool (vide Randolph et al., J. Am Chem. Soc. 117:5712-14, 1995).

[0046] Além disso, uma combinação de ambas as técnicas de síntese em solução e em fase sólida podem ser utilizadas para sintetizar os miméticos de peptídeos dessa invenção. Por exemplo, um suporte sólido pode ser utilizado para sintetizar a seqüência de peptídeos linear até o ponto em que a β -fita comprimida conformacionalmente é adicionada à seqüência. Uma estrutura mimética de β -fita conformacionalmente comprimida adequada, que foi previamente sintetizada por técnicas de síntese em solução pode ser adicionada como o próximo “aminoácido” à síntese de fase sólida (i.e., o mimético de β -fita conformacionalmente comprimido, que tem tanto uma terminação N como uma terminação C, pode ser utilizado como o próximo aminoácido a ser adicionado ao peptídeo linear). Mediante incorporação da estrutura mimética de β -fita conformacionalmente comprimida na seqüência, aminoácidos adicionais podem ser então adicionados para completar o peptídeo ligado ao suporte sólido. Alternativamente, as seqüências de peptídeos protegidas por terminação N linear e terminação C podem se sintetizadas em um suporte sólido, removidas do suporte e então acopladas às estruturas miméticas de β -fita conformacionalmente comprimidas, em solução, usando-se técnicas de acoplamento em solução conhecidas.

[0047] Em um outro aspecto da invenção, são mostrados métodos para construir as bibliotecas. Técnicas de química combinatória tradicionais (vide, e.g., Gallop et al., J. Med. Chem, 37:1233-1251, 1994) permitem que um vasto número de compostos seja rapidamente preparado pela combinação seqüencial de reagentes para um tablado molecular básico. Técnicas combinatórias têm sido usadas para construir bibliotecas de peptídeos derivados de aminoácidos que ocorrem naturalmente. Por exemplo, tomando-se 20 misturas de 20 aminoácidos adequadamente protegidos e diferentes, e acoplando cada com um dos 20

aminoácidos, é criada uma biblioteca de 400 dipeptídeos (i.e. 20^2). Repetindo-se o procedimento sete vezes resulta na preparação de uma biblioteca de peptídeos compreendida de cerca de 26 bilhões (i.e. 20^8) de octapeptídeos.

[0048] Em outro aspecto dessa invenção, são mostrados métodos para seleccionar as bibliotecas para bioatividade e isolar membros da biblioteca bioativos. As bibliotecas da presente invenção podem ser seleccionadas para bioatividade por uma variedade de técnicas e métodos. Geralmente, o ensaio de seleção pode ser realizado por (1) contatar uma biblioteca com um alvo biológico de interesse, tal como um receptor, e permitir que ocorra uma ligação entre os miméticos da biblioteca e o alvo, e (2) detectar o evento de ligação por um ensaio apropriado, tal como ensaio calorimétrico descrito por Lam et al. (Nature 354:82-84,1991) ou Griminski et al.(Biotechnology 12:1008-1011, 1994)(ambos os quais são aqui incorporados a título de referência). Em uma modalidade preferida, os membros da biblioteca estão em solução e o alvo é imobilizado em uma fase sólida. Alternativamente, a biblioteca pode ser imobilizada em uma fase sólida e pode ser sondada por contato dela com o alvo em solução.

[0049] A síntese dos miméticos de peptídeos de uma biblioteca da presente invenção pode ser obtida usando-se o esquema geral para preparar uma biblioteca de miméticos de β -fita como mostrado na Figura 1. A síntese de miméticos de peptídeos seleccionados das bibliotecas de modelos bicíclicos da presente invenção foi obtida usando-se um Bloco de Reator FlexChem, que tem uma placa de 96 poços. No esquema acima 'Pol' representa resina de cloreto de 2-clorotritila (Novabiochem) e um procedimento detalhado é fornecido abaixo.

[0050] Etapa 1 A resina de cloreto de 2-clorotritila (1 mmol/g) e uma solução Fmoc-R₁-Aminoácido (1,5 equiv.) e DIEA (2 equiv.) em DCE foram colocadas em bloco de Robinson de 96 poços(Flexchem). A mistura de reação foi

agitada por 12 horas, em temperatura ambiente. A resina foi lavada com DMF, MeOH, e o DCM.

[0051] Etapa 2 À resina intumescida por DMF antes da reação foi adicionada piperidina a 25% em DMF. Depois disso, a mistura de reação foi agitada por 30 minutos, em temperatura ambiente. A etapa de desproteção foi repetida e a mistura de produto foi lavada com DMF, MeOH e então DCM. Uma solução de ácido 4-R₂-amino-2-Fmoc-aminobutírico (1,5 equiv.), DIC (1,5 equiv.) e HOBT (1,5 equiv.) em NMP foi adicionada à resina. Depois a mistura de reação foi agitada por 12 horas, em temperatura ambiente, a resina foi lavada como DMF, MeOH, e então DCM.

[0052] Etapa 3 À resina intumescida por DMF antes da reação foi adicionada piperidina a 25% em DMF. Depois disso, a mistura de reação foi agitada por trinta minutos, em temperatura ambiente. A etapa de desproteção foi repetida e a mistura de produto foi lavada com DMF, MeOH e então DCM. Uma solução de ácido 2-(9H-fluoren-9-il metóxi carbonilamino)-5,5-dimetóxi-pentanóico (1,5 equiv.), DIC (1,5 equiv.) e HOBT (1,5 equiv.) em NMP foi adicionada à resina. A mistura de reação foi agitada por 12 horas, em temperatura ambiente, e então a resina foi lavada com DMF, MeOH e então DCM.

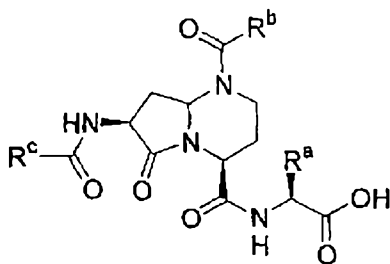
[0053] Etapa 4 À resina intumescida por DMF antes da reação foi adicionada piperidina a 25% em DMF. Depois disso, a mistura de reação foi agitada por trinta minutos, em temperatura ambiente. A etapa de desproteção foi repetida e a mistura de produto foi lavada com DMF, MeOH e então DCM. Uma solução comercialmente disponível de R₃-ácido (1,5 equiv.), DIC(1,5 equiv.) e HOBT (1,5 equiv.) em NMP foi adicionada à resina. A mistura de reação foi agitada por 12 horas, em temperatura ambiente, e, então, a resina foi lavada com DMF, MeOH e então DCM.

[0054] Etapas 5 A resina foi tratada com ácido fórmico (1,2 mL em cada poço), por 18 horas, em temperatura ambiente. Depois disso, a resina foi removida por filtração, o filtrado foi condensado sob pressão reduzida usando SpeedVac (Servant) para fornecer o produto como óleo. Esses produtos foram diluídos com 50% de água/acetonitrila e então liofilizados, após congelamento.

[0055] A Tabela 2 mostra uma biblioteca de miméticos de β -fita, que pode ser preparada de acordo com a presente invenção, cuja preparação representativa é dada no Exemplo 9. Os compostos da Tabela 2 ilustram um aspecto da invenção, nomeadamente compostos em que A é $-(CH)-$, B é $-(CH_2)_m-$ com $m = 1$, W é $-(C=O)-$, X é $-NH(C=O)-$, Y é oxigênio, Z é hidrogênio, de modo que C=Z representa CH_2 , L é $-C(=O)NHR_3$, $n=0$, R_4 é hidrogênio, R_1 , R_2 , e R_3 são os mesmos ou diferentes e são, independentemente, selecionados de uma fração de cadeia lateral de aminoácido ou seu derivado, o remanescente da molécula, um ligador, um suporte sólido, e seus estereoisômeros. Em várias modalidades desse aspecto da invenção, R_1 , R_2 e R_3 são, independentemente, selecionados de frações de peso molecular relativamente baixo, i.e., grupos orgânicos tendo pesos moleculares de entre 15 (metila) e 1.000 g/mol; e/ou pelo menos um de R_1 , R_2 e R_3 representa uma cadeia lateral de aminoácido ou seu derivado. Por exemplo, nos compostos da Tabela 2, R^3 representa derivados de ácido aspártico. Em um aspecto, os compostos da presente invenção têm um peso molecular dentro da faixa de cerca de 440 a 750 g/mol, onde os compostos da Tabela 2 fornecem numerosas ilustrações de tais compostos.

TABELA 2

A BIBLIOTECA DE MIMÉTICOS DE BETA-FITA



Nº	R ^a	R ^b	R ^c	Peso Mol.	M+H
1	Metila	Fenila	4-Metoxibenzila	522	522
2	Metila	Fenila	3,4-Cl ₂ -benzila	547	547
3	Metila	Fenila	1-Naftila	528	528
4	Metila	Fenila	Piperonila	522	522
5	Metila	Fenila	2,4,5-Trimetoxifenila	568	568
6	Metila	Fenila	2-Tienilmetila	498	498
7	Metila	Fenila	1-Naftilmetila	542	542
8	Metila	Fenila	Fenetila	506	506
9	Metila	Fenila	3-Metoxifenila	508	508
10	Metila	Fenila	N-Benzolaminoetila	535	535
11	Metila	Fenila	Benzila	492	492
12	Metila	Fenila	4-Nitrobenzila	537	537
13	Isopropila	Fenila	4-Metoxibenzila	550	550
14	Isopropila	Fenila	3,4-Cl ₂ -benzila	575	575
15	Isopropila	Fenila	1-Naftila	556	556
16	Isopropila	Fenila	Piperonila	550	550
17	Isopropila	Fenila	2,4,5-Trimetoxifenila	596	596
18	Isopropila	Fenila	2-Tienilmetila	526	526
19	Isopropila	Fenila	1-Naftilmetila	570	570
20	Isopropila	Fenila	Fenetila	534	534
21	Isopropila	Fenila	3-Metoxifenila	536	536
22	Isopropila	Fenila	N-Benzolaminoetila	563	563
23	Isopropila	Fenila	Benzila	520	520
24	Isopropila	Fenila	4-Nitrobenzila	565	565
25	Isobutila	Fenila	4-Metoxibenzila	564	564
26	Isobutila	Fenila	3,4-Cl ₂ -benzila	589	589
27	Isobutila	Fenila	1-Naftila	570	570
28	Isobutila	Fenila	Piperonila	564	564

Nº	R ^a	R ^b	R ^c	Peso Mol.	M+H
29	Isobutila	Fenila	2,4,5-Trimetoxifenila	610	610
30	Isobutila	Fenila	2-Tienilmetila	540	540
31	Isobutila	Fenila	1-Naftilmetila	584	584
32	Isobutila	Fenila	Fenetila	548	548
33	Isobutila	Fenila	3-Metoxifenila	550	550
34	Isobutila	Fenila	N-Benzolaminoetila	577	577
35	Isobutila	Fenila	Benzila	534	534
36	Isobutila	Fenila	4-Nitrobenzila	579	579
37	Benzila	Fenila	4-Metoxibenzila	598	598
38	Benzila	Fenila	3,4-Cl ₂ -benzila	623	623
39	Benzila	Fenila	1-Naftila	604	604
40	Benzila	Fenila	Piperonila	598	598
41	Benzila	Fenila	2,4,5-Trimetoxifenila	644	644
42	Benzila	Fenila	2-Tienilmetila	574	574
43	Benzila	Fenila	1-Naftilmetila	618	618
44	Benzila	Fenila	Fenetila	582	582
45	Benzila	Fenila	3-Metoxifenila	584	584
46	Benzila	Fenila	N-Benzolaminoetila	611	611
47	Benzila	Fenila	Benzila	568	568
48	Benzila	Fenila	4-Nitrobenzila	613	613
49	Metila	Metoxi	4-Metoxibenzila	476	476
50	Metila	Metoxi	3,4-Cl ₂ -benzila	501	501
51	Metila	Metoxi	1-Naftila	482	482
52	Metila	Metoxi	Piperonila	476	476
53	Metila	Metoxi	2,4,5-Trimetoxifenila	522	522
54	Metila	Metoxi	2-Tienilmetila	452	452
55	Metila	Metoxi	1-Naftilmetila	496	496
56	Metila	Metoxi	Fenetila	460	460
57	Metila	Metoxi	3-Metoxifenila	462	462
58	Metila	Metoxi	N-Benzolaminoetila	489	489
59	Metila	Metoxi	Benzila	446	446
60	Isopropila	Metoxi	4-Nitrobenzila	491	491
61	Isopropila	Metoxi	4-Metoxibenzila	504	504
62	Isopropila	Metoxi	3,4-Cl ₂ -benzila	529	529
63	Isopropila	Metoxi	1-Naftila	510	510

Nº	R ^a	R ^b	R ^c	Peso Mol.	M+H
64	Isopropila	Metoxi	Piperonila	504	504
65	Isopropila	Metoxi	2,4,5-Trimetoxifenila	550	550
66	Isopropila	Metoxi	2-Tienilmetila	480	480
67	Isopropila	Metoxi	1-Naftilmetila	524	524
68	Isopropila	Metoxi	Fenetila	488	488
69	Isopropila	Metoxi	3-Metoxifenila	490	490
70	Isopropila	Metoxi	N-Benzolaminoetila	517	517
71	Isopropila	Metoxi	Benzila	474	474
72	Isopropila	Metoxi	4-Nitrobenzila	519	519
73	Isobutila	Metoxi	4-Metoxibenzila	518	518
74	Isobutila	Metoxi	3,4-Cl ₂ -benzila	543	543
75	Isobutila	Metoxi	1-Naftila	524	524
76	Isobutila	Metoxi	Piperonila	518	518
77	Isobutila	Metoxi	2,4,5-Trimetoxifenila	564	564
78	Isobutila	Metoxi	2-Tienilmetila	494	494
79	Isobutila	Metoxi	1-Naftilmetila	538	538
80	Isobutila	Metoxi	Fenetila	502	502
81	Isobutila	Metoxi	3-Metoxifenila	504	504
82	Isobutila	Metoxi	N-Benzolaminoetila	531	531
83	Isobutila	Metoxi	Benzila	488	488
84	Isobutila	Metoxi	4-Nitrobenzila	533	533
85	Benzila	Metoxi	4-Metoxibenzila	552	552
86	Benzila	Metoxi	3,4-Cl ₂ -benzila	577	577
87	Benzila	Metoxi	1-Naftila	558	558
88	Benzila	Metoxi	Piperonila	552	552
89	Benzila	Metoxi	2,4,5-Trimetoxifenila	598	598
90	Benzila	Metoxi	2-Tienilmetila	528	528
91	Benzila	Metoxi	1-Naftilmetila	572	572
92	Benzila	Metoxi	Fenetila	536	536
93	Benzila	Metoxi	3-Metoxifenila	538	538
94	Benzila	Metoxi	N-Benzolaminoetila	565	565
95	Benzila	Metoxi	Benzila	522	522
96	Benzila	Metoxi	4-Nitrobenzila	567	567
97	2-Metilpropila	Fenila	4-Metoxibenzila	564	564
98	2-Metilpropila	Fenila	3,4-Cl ₂ -benzila	589	589

Nº	R ^a	R ^b	R ^c	Peso Mol.	M+H
99	2-Metilpropila	Fenila	1-Naftila	570	570
100	2-Metilpropila	Fenila	Piperonila	564	564
101	2-Metilpropila	Fenila	2,4,5-Trimetoxifenila	610	610
102	2-Metilpropila	Fenila	2-Tienilmetila	550	550
103	2-Metilpropila	Fenila	1-Naftilmetila	584	584
104	2-Metilpropila	Fenila	Fenetila	548	548
105	2-Metilpropila	Fenila	3-Metoxifenila	550	550
106	2-Metilpropila	Fenila	N-Benzolaminoetila	577	577
107	2-Metilpropila	Fenila	Benzila	534	534
108	2-Metilpropila	Fenila	4-Nitrobenzila	579	579
109	Metiltioetila	Fenila	4-Metoxibenzila	582	582
110	Metiltioetila	Fenila	3,4-Cl ₂ -benzila	607	607
111	Metiltioetila	Fenila	1-Naftila	588	588
112	Metiltioetila	Fenila	Piperonila	582	582
113	Metiltioetila	Fenila	2,4,5-Trimetoxifenila	628	628
114	Metiltioetila	Fenila	2-Tienilmetila	568	568
115	Metiltioetila	Fenila	1-Naftilmetila	602	602
116	Metiltioetila	Fenila	Fenetila	566	566
117	Metiltioetila	Fenila	3-Metoxifenila	568	568
118	Metiltioetila	Fenila	N-Benzolaminoetila	595	595
119	Metiltioetila	Fenila	Benzila	552	552
120	Metiltioetila	Fenila	4-Nitrobenzila	597	597
121	4-Hidroxibenzila	Fenila	4-Metoxibenzila	614	614
122	4-Hidroxibenzila	Fenila	3,4-Cl ₂ -benzila	639	639
123	4-Hidroxibenzila	Fenila	1-Naftila	620	620
124	4-Hidroxibenzila	Fenila	Piperonila	614	614
125	4-Hidroxibenzila	Fenila	2,4,5-Trimetoxifenila	660	660
126	4-Hidroxibenzila	Fenila	2-Tienilmetila	600	600
127	4-Hidroxibenzila	Fenila	1-Naftilmetila	634	634
128	4-Hidroxibenzila	Fenila	Fenetila	598	598
129	4-Hidroxibenzila	Fenila	3-Metoxifenila	600	600
130	4-Hidroxibenzila	Fenila	N-Benzolaminoetila	627	627
131	4-Hidroxibenzila	Fenila	Benzila	584	584
132	4-Hidroxibenzila	Fenila	4-Nitrobenzila	629	629
133	Cicloexilmetila	Fenila	4-Metoxibenzila	604	604

Nº	R ^a	R ^b	R ^c	Peso Mol.	M+H
134	Cicloexilmetila	Fenila	3,4-Cl ₂ -benzila	629	629
135	Cicloexilmetila	Fenila	1-Naftila	610	610
136	Cicloexilmetila	Fenila	Piperonila	604	604
137	Cicloexilmetila	Fenila	2,4,5-Trimetoxifenila	650	650
138	Cicloexilmetila	Fenila	2-Tienilmetila	590	590
139	Cicloexilmetila	Fenila	1-Naftilmetila	624	624
140	Cicloexilmetila	Fenila	Fenetila	588	588
141	Cicloexilmetila	Fenila	3-Metoxifenila	590	590
142	Cicloexilmetila	Fenila	N-Benzolaminoetila	617	617
143	Cicloexilmetila	Fenila	Benzila	574	574
144	Cicloexilmetila	Fenila	4-Nitrobenzila	619	619
145	2-Metilpropila	Metoxi	4-Metoxibenzila	518	518
146	2-Metilpropila	Metoxi	3,4-Cl ₂ -benzila	543	543
147	2-Metilpropila	Metoxi	1-Naftila	524	524
148	2-Metilpropila	Metoxi	Piperonila	518	518
149	2-Metilpropila	Metoxi	2,4,5-Trimetoxifenila	564	564
150	2-Metilpropila	Metoxi	2-Tienilmetila	504	504
151	2-Metilpropila	Metoxi	1-Naftilmetila	538	538
152	2-Metilpropila	Metoxi	Fenetila	502	502
153	2-Metilpropila	Metoxi	3-Metoxifenila	504	504
154	2-Metilpropila	Metoxi	N-Benzolaminoetila	531	531
155	2-Metilpropila	Metoxi	Benzila	488	488
156	2-Metilpropila	Metoxi	4-Nitrobenzila	533	533
157	Metiltioetila	Metoxi	4-Metoxibenzila	536	536
158	Metiltioetila	Metoxi	3,4-Cl ₂ -benzila	561	561
159	Metiltioetila	Metoxi	1-Naftila	542	542
160	Metiltioetila	Metoxi	Piperonila	536	536
161	Metiltioetila	Metoxi	2,4,5-Trimetoxifenila	582	582
162	Metiltioetila	Metoxi	2-Tienilmetila	522	522
163	Metiltioetila	Metoxi	1-Naftilmetila	556	556
164	Metiltioetila	Metoxi	Fenetila	520	520
165	Metiltioetila	Metoxi	3-Metoxifenila	522	522
166	Metiltioetila	Metoxi	N-Benzolaminoetila	549	549
167	Metiltioetila	Metoxi	Benzila	506	506
168	Metiltioetila	Metoxi	4-Nitrobenzila	551	551

Nº	R ^a	R ^b	R ^c	Peso Mol.	M+H
169	4-Hidroxibenzila	Metoxi	4-Metoxibenzila	568	568
170	4-Hidroxibenzila	Metoxi	3,4-Cl ₂ -benzila	593	593
171	4-Hidroxibenzila	Metoxi	1-Naftila	574	574
172	4-Hidroxibenzila	Metoxi	Piperonila	568	568
173	4-Hidroxibenzila	Metoxi	2,4,5-Trimetoxifenila	614	614
174	4-Hidroxibenzila	Metoxi	2-Tienilmetila	554	554
175	4-Hidroxibenzila	Metoxi	1-Naftilmetila	588	588
176	4-Hidroxibenzila	Metoxi	Fenetila	552	552
177	4-Hidroxibenzila	Metoxi	3-Metoxifenila	554	554
178	4-Hidroxibenzila	Metoxi	N-Benzolaminoetila	581	581
179	4-Hidroxibenzila	Metoxi	Benzila	538	538
180	4-Hidroxibenzila	Metoxi	4-Nitrobenzila	583	583
181	Cicloexilmetila	Metoxi	4-Metoxibenzila	558	558
182	Cicloexilmetila	Metoxi	3,4-Cl ₂ -benzila	583	583
183	Cicloexilmetila	Metoxi	1-Naftila	564	564
184	Cicloexilmetila	Metoxi	Piperonila	558	558
185	Cicloexilmetila	Metoxi	2,4,5-Trimetoxifenila	604	604
186	Cicloexilmetila	Metoxi	2-Tienilmetila	544	544
187	Cicloexilmetila	Metoxi	1-Naftilmetila	578	578
188	Cicloexilmetila	Metoxi	Fenetila	542	542
189	Cicloexilmetila	Metoxi	3-Metoxifenila	544	544
190	Cicloexilmetila	Metoxi	N-Benzolaminoetila	571	571
191	Cicloexilmetila	Metoxi	Benzila	528	528
192	Cicloexilmetila	Metoxi	4-Nitrobenzila	573	573
193	Metila	Fenila	4-Metoxibenzila	521	521
194	Metila	Fenila	3,4-Cl ₂ -benzila	546	546
195	Metila	Fenila	1-Naftila	527	527
196	Metila	Fenila	Piperonila	521	521
197	Metila	Fenila	2,4,5-Trimetoxifenila	567	576
198	Metila	Fenila	3-Hidroxibenzila	507	507
199	Metila	Fenila	1-Naftilmetila	541	541
200	Metila	Fenila	Fenetila	505	505
201	Metila	Fenila	3-Metoxifenila	507	507
202	Metila	Fenila	N-Benzolaminoetila	534	534
203	Metila	Fenila	Benzila	491	491

Nº	R ^a	R ^b	R ^c	Peso Mol.	M+H
204	Metila	Fenila	4-Nitrobenzila	536	536
205	Isopropila	Fenila	4-Metoxibenzila	549	549
206	Isopropila	Fenila	3,4-Cl ₂ -benzila	574	574
207	Isopropila	Fenila	1-Naftila	555	555
208	Isopropila	Fenila	Piperonila	549	549
209	Isopropila	Fenila	2,4,5-Trimetoxifenila	595	595
210	Isopropila	Fenila	3-Hidroxibenzila	535	535
211	Isopropila	Fenila	1-Naftilmetila	569	569
212	Isopropila	Fenila	Fenetila	533	533
213	Isopropila	Fenila	3-Metoxifenila	535	535
214	Isopropila	Fenila	N-Benzolaminoetila	562	562
215	Isopropila	Fenila	Benzila	519	519
216	Isopropila	Fenila	4-Nitrobenzila	564	564
217	Isobutila	Fenila	4-Metoxibenzila	563	563
218	Isobutila	Fenila	3,4-Cl ₂ -benzila	588	588
219	Isobutila	Fenila	1-Naftila	569	569
220	Isobutila	Fenila	Piperonila	563	563
221	Isobutila	Fenila	2,4,5-Trimetoxifenila	609	609
222	Isopropila	Fenila	3-Hidroxibenzila	549	549
223	Isopropila	Fenila	1-Naftilmetila	583	583
224	Isobutila	Fenila	Fenetila	547	547
225	Isobutila	Fenila	3-Metoxifenila	549	549
226	Isobutila	Fenila	N-Benzolaminoetila	576	576
227	Isobutila	Fenila	Benzila	533	533
228	Isobutila	Fenila	4-Nitrobenzila	578	578
229	Benzila	Fenila	4-Metoxibenzila	597	597
230	Benzila	Fenila	3,4-Cl ₂ -benzila	622	622
231	Benzila	Fenila	1-Naftila	603	603
232	Benzila	Fenila	Piperonila	597	597
233	Benzila	Fenila	2,4,5-Trimetoxifenila	643	643
234	Benzila	Fenila	3-Hidroxibenzila	583	583
235	Benzila	Fenila	1-Naftilmetila	617	617
236	Benzila	Fenila	Fenetila	581	581
237	Benzila	Fenila	3-Metoxifenila	583	583
238	Benzila	Fenila	N-Benzolaminoetila	610	610

Nº	R ^a	R ^b	R ^c	Peso Mol.	M+H
239	Benzila	Fenila	Benzila	567	567
240	Benzila	Fenila	4-Nitrobenzila	612	612
241	2-Metilpropila	Fenila	4-Metoxibenzila	563	563
242	2-Metilpropila	Fenila	3,4-Cl ₂ -benzila	588	588
243	2-Metilpropila	Fenila	1-Naftila	569	569
244	2-Metilpropila	Fenila	Piperonila	563	563
245	2-Metilpropila	Fenila	2,4,5-Trimetoxifenila	609	609
246	2-Metilpropila	Fenila	3-Hidroxibenzila	549	549
247	2-Metilpropila	Fenila	1-Naftilmetila	583	583
248	2-Metilpropila	Fenila	Fenetila	547	547
249	2-Metilpropila	Fenila	3-Metoxifenila	549	549
250	2-Metilpropila	Fenila	N-Benzolaminoetila	576	576
251	2-Metilpropila	Fenila	Benzila	533	533
252	2-Metilpropila	Fenila	4-Nitrobenzila	578	578
253	Metiltioetila	Fenila	4-Metoxibenzila	581	581
254	Metiltioetila	Fenila	3,4-Cl ₂ -benzila	606	606
255	Metiltioetila	Fenila	1-Naftila	587	587
256	Metiltioetila	Fenila	Piperonila	581	581
257	Metiltioetila	Fenila	2,4,5-Trimetoxifenila	627	627
258	Metiltioetila	Fenila	3-Hidroxibenzila	567	567
259	Metiltioetila	Fenila	1-Naftilmetila	601	601
260	Metiltioetila	Fenila	Fenetila	565	565
261	Metiltioetila	Fenila	3-Metoxifenila	567	567
262	Metiltioetila	Fenila	N-Benzolaminoetila	594	594
263	Metiltioetila	Fenila	Benzila	551	551
264	Metiltioetila	Fenila	4-Nitrobenzila	596	596
265	4-Hidroxibenzila	Fenila	4-Metoxibenzila	613	613
266	4-Hidroxibenzila	Fenila	3,4-Cl ₂ -benzila	638	638
267	4-Hidroxibenzila	Fenila	1-Naftila	619	619
268	4-Hidroxibenzila	Fenila	Piperonila	613	613
269	4-Hidroxibenzila	Fenila	2,4,5-Trimetoxifenila	659	659
270	4-Hidroxibenzila	Fenila	3-Hidroxibenzila	599	599
271	4-Hidroxibenzila	Fenila	1-Naftilmetila	633	633
272	4-Hidroxibenzila	Fenila	Fenetila	597	597
273	4-Hidroxibenzila	Fenila	3-Metoxifenila	599	599

Nº	R ^a	R ^b	R ^c	Peso Mol.	M+H
274	4-Hidroxibenzila	Fenila	N-Benzolaminoetila	626	626
275	4-Hidroxibenzila	Fenila	Benzila	583	583
276	4-Hidroxibenzila	Fenila	4-Nitrobenzila	628	628
277	Cicloexilmetila	Fenila	4-Metoxibenzila	603	603
278	Cicloexilmetila	Fenila	3,4-Cl ₂ -benzila	628	628
279	Cicloexilmetila	Fenila	1-Naftila	609	609
280	Cicloexilmetila	Fenila	Piperonila	603	603
281	Cicloexilmetila	Fenila	2,4,5-Trimetoxifenila	649	649
282	Cicloexilmetila	Fenila	3-Hidroxibenzila	589	589
283	Cicloexilmetila	Fenila	1-Naftilmetila	623	623
284	Cicloexilmetila	Fenila	Fenetila	587	587
285	Cicloexilmetila	Fenila	3-Metoxifenila	589	589
286	Cicloexilmetila	Fenila	N-Benzolaminoetila	616	616
287	Cicloexilmetila	Fenila	Benzila	573	573
288	Cicloexilmetila	Fenila	4-Nitrobenzila	618	618
289	Metila	Benziloxi	4-Metoxibenzila	553	553
290	Metila	Benziloxi	3,4-Cl ₂ -benzila	577	577
291	Metila	Benziloxi	1-Naftila	559	559
292	Metila	Benziloxi	Piperonila	553	553
293	Metila	Benziloxi	2,4,5-Trimetoxifenila	599	599
294	Metila	Benziloxi	2-Tienilmetila	539	539
295	Metila	Benziloxi	1-Naftilmetila	573	573
296	Metila	Benziloxi	Fenetila	537	537
297	Metila	Benziloxi	3-Metoxifenila	539	539
298	Metila	Benziloxi	N-Benzolaminoetila	566	566
299	Metila	Benziloxi	Benzila	523	523
300	Metila	Benziloxi	4-Nitrobenzila	568	568
301	Isopropila	Benziloxi	4-Metoxibenzila	581	581
302	Isopropila	Benziloxi	3,4-Cl ₂ -benzila	605	605
303	Isopropila	Benziloxi	1-Naftila	587	587
304	Isopropila	Benziloxi	Piperonila	581	581
305	Isopropila	Benziloxi	2,4,5-Trimetoxifenila	627	627
306	Isopropila	Benziloxi	2-Tienilmetila	567	567
307	Isopropila	Benziloxi	1-Naftilmetila	601	601
308	Isopropila	Benziloxi	Fenetila	565	565

Nº	R ^a	R ^b	R ^c	Peso Mol.	M+H
309	Isopropila	Benziloxi	3-Metoxifenila	567	567
310	Isopropila	Benziloxi	N-Benzolaminoetila	594	594
311	Isopropila	Benziloxi	Benzila	551	551
312	Isopropila	Benziloxi	4-Nitrobenzila	596	596
313	Isobutila	Benziloxi	4-Metoxibenzila	595	595
314	Isobutila	Benziloxi	3,4-Cl ₂ -benzila	620	620
315	Isobutila	Benziloxi	1-Naftila	601	601
316	Isobutila	Benziloxi	Piperonila	595	595
317	Isobutila	Benziloxi	2,4,5-Trimetoxifenila	641	641
318	Isobutila	Benziloxi	2-Tienilmetila	581	581
319	Isobutila	Benziloxi	1-Naftilmetila	615	615
320	Isobutila	Benziloxi	Fenetila	579	579
321	Isobutila	Benziloxi	3-Metoxifenila	581	581
322	Isobutila	Benziloxi	N-Benzolaminoetila	608	608
323	Isobutila	Benziloxi	Benzila	565	565
324	Isobutila	Benziloxi	4-Nitrobenzila	610	610
325	Benzila	Benziloxi	4-Metoxibenzila	629	629
326	Benzila	Benziloxi	3,4-Cl ₂ -benzila	654	654
327	Benzila	Benziloxi	1-Naftila	635	635
328	Benzila	Benziloxi	Piperonila	629	629
329	Benzila	Benziloxi	2,4,5-Trimetoxifenila	675	675
330	Benzila	Benziloxi	2-Tienilmetila	615	615
331	Benzila	Benziloxi	1-Naftilmetila	649	649
332	Benzila	Benziloxi	Fenetila	613	613
333	Benzila	Benziloxi	3-Metoxifenila	615	615
334	Benzila	Benziloxi	N-Benzolaminoetila	642	642
335	Benzila	Benziloxi	Benzila	599	599
336	Benzila	Benziloxi	4-Nitrobenzila	644	644
337	2-Metilpropila	Benziloxi	4-Metoxibenzila	595	595
338	2-Metilpropila	Benziloxi	3,4-Cl ₂ -benzila	620	620
339	2-Metilpropila	Benziloxi	1-Naftila	601	601
340	2-Metilpropila	Benziloxi	Piperonila	595	595
341	2-Metilpropila	Benziloxi	2,4,5-Trimetoxifenila	641	641
342	2-Metilpropila	Benziloxi	2-Tienilmetila	581	581
343	2-Metilpropila	Benziloxi	1-Naftilmetila	615	615

Nº	R ^a	R ^b	R ^c	Peso Mol.	M+H
344	2-Metilpropila	Benziloxi	Fenetila	579	579
345	2-Metilpropila	Benziloxi	3-Metoxifenila	581	581
346	2-Metilpropila	Benziloxi	N-Benzolaminoetila	608	608
347	2-Metilpropila	Benziloxi	Benzila	565	565
348	2-Metilpropila	Benziloxi	4-Nitrobenzila	610	610
349	Metiltioetila	Benziloxi	4-Metoxibenzila	613	613
350	Metiltioetila	Benziloxi	3,4-Cl ₂ -benzila	638	638
351	Metiltioetila	Benziloxi	1-Naftila	619	619
352	Metiltioetila	Benziloxi	Piperonila	613	613
353	Metiltioetila	Benziloxi	2,4,5-Trimetoxifenila	659	659
354	Metiltioetila	Benziloxi	2-Tienilmetila	599	599
355	Metiltioetila	Benziloxi	1-Naftilmetila	633	633
356	Metiltioetila	Benziloxi	Fenetila	597	597
357	Metiltioetila	Benziloxi	3-Metoxifenila	599	599
358	Metiltioetila	Benziloxi	N-Benzolaminoetila	626	626
359	Metiltioetila	Benziloxi	Benzila	583	583
360	Metiltioetila	Benziloxi	4-Nitrobenzila	628	628
361	4-Hidroxibenzila	Benziloxi	4-Metoxibenzila	645	645
362	4-Hidroxibenzila	Benziloxi	3,4-Cl ₂ -benzila	670	670
363	4-Hidroxibenzila	Benziloxi	1-Naftila	651	651
364	4-Hidroxibenzila	Benziloxi	Piperonila	645	645
365	4-Hidroxibenzila	Benziloxi	2,4,5-Trimetoxifenila	691	691
366	4-Hidroxibenzila	Benziloxi	2-Tienilmetila	631	631
367	4-Hidroxibenzila	Benziloxi	1-Naftilmetila	665	665
368	4-Hidroxibenzila	Benziloxi	Fenetila	629	629
369	4-Hidroxibenzila	Benziloxi	3-Metoxifenila	631	631
370	4-Hidroxibenzila	Benziloxi	N-Benzolaminoetila	658	658
371	4-Hidroxibenzila	Benziloxi	Benzila	615	615
372	4-Hidroxibenzila	Benziloxi	4-Nitrobenzila	660	660
373	Cicloexilmetila	Benziloxi	4-Metoxibenzila	635	635
374	Cicloexilmetila	Benziloxi	3,4-Cl ₂ -benzila	660	660
375	Cicloexilmetila	Benziloxi	1-Naftila	641	641
376	Cicloexilmetila	Benziloxi	Piperonila	635	635
377	Cicloexilmetila	Benziloxi	2,4,5-Trimetoxifenila	681	681
378	Cicloexilmetila	Benziloxi	2-Tienilmetila	621	621

Nº	R ^a	R ^b	R ^c	Peso Mol.	M+H
379	Cicloexilmetila	Benziloxi	1-Naftilmetila	655	655
380	Cicloexilmetila	Benziloxi	Fenetila	619	619
381	Cicloexilmetila	Benziloxi	3-Metoxifenila	621	621
382	Cicloexilmetila	Benziloxi	N-Benzolaminoetila	648	648
383	Cicloexilmetila	Benziloxi	Benzila	605	605
384	Cicloexilmetila	Benziloxi	4-Nitrobenzila	650	650
385	Metila	Metoxi	Acetoximetila	422	422
386	Metila	Metoxi	4-(2,5-Cl ₂ -piridil)(metila)	502	502
387	Metila	Metoxi	Cromen-2-ona-3-metila	500	500
388	Metila	Metoxi	Metoximetila	400	400
389	Metila	Metoxi	Piran-2-ona-5-metila	450	450
390	Metila	Metoxi	Etila	384	384
391	Metila	Metoxi	2-Etildecanila	510	510
392	Metila	Metoxi	Pirazina-2-metila	434	434
393	Metila	Metoxi	4-Piridilmetila	433	433
394	Metila	Metoxi	1-Butenila	410	410
395	Metila	Metoxi	2-Nitro-5-Clorofenila	511	511
396	Metila	Metoxi	Cianometila	395	395
397	Isopropila	Metoxi	Acetoximetila	450	450
398	Isopropila	Metoxi	4-(2,5-Cl ₂ -piridil)(metila)	530	530
399	Isopropila	Metoxi	Cromen-2-ona-3-metila	528	528
400	Isopropila	Metoxi	Metoximetila	428	428
401	Isopropila	Metoxi	Piran-2-ona-5-metila	478	478
402	Isopropila	Metoxi	Etila	412	412
403	Isopropila	Metoxi	2-Etildecanila	538	538
404	Isopropila	Metoxi	Pirazina-2-metila	462	462
405	Isopropila	Metoxi	4-Piridilmetila	461	461
406	Isopropila	Metoxi	1-Butenila	438	438
407	Isopropila	Metoxi	2-Nitro-5-Clorofenila	539	539
408	Isopropila	Metoxi	Cianometila	423	423
409	Isobutila	Metoxi	Acetoximetila	464	464
410	Isobutila	Metoxi	4-(2,5-Cl ₂ -piridil)(metila)	544	544
411	Isobutila	Metoxi	Cromen-2-ona-3-metila	542	542
412	Isobutila	Metoxi	Metoximetila	442	442

Nº	R ^a	R ^b	R ^c	Peso Mol.	M+H
413	Isobutila	Metoxi	Piran-2-ona-5-metila	492	492
414	Isobutila	Metoxi	Etila	426	426
415	Isobutila	Metoxi	2-Etildecanila	552	552
416	Isobutila	Metoxi	Pirazina-2-metila	476	476
417	Isobutila	Metoxi	4-Piridilmetila	475	475
418	Isobutila	Metoxi	1-Butenila	452	452
419	Isobutila	Metoxi	2-Nitro-5-Clorofenila	553	553
420	Isobutila	Metoxi	Cianometila	437	437
421	Benzila	Metoxi	Acetoximetila	498	498
422	Benzila	Metoxi	4-(2,5-Cl2-piridil(metila)	578	578
423	Benzila	Metoxi	Cromen-2-ona-3-metila	576	576
424	Benzila	Metoxi	Metoximetila	476	476
425	Benzila	Metoxi	Piran-2-ona-5-metila	526	526
426	Benzila	Metoxi	Etila	460	460
427	Benzila	Metoxi	2-Etildecanila	586	586
428	Benzila	Metoxi	Pirazina-2-Metila	510	510
429	Benzila	Metoxi	4-Piridilmetila	509	509
430	Benzila	Metoxi	1-Butenila	486	486
431	Benzila	Metoxi	2-Nitro-5-Clorofenila	587	587
432	Benzila	Metoxi	Cianometila	471	471
433	2-Metilpropila	Metoxi	Acetoximetila	464	464
434	2-Metilpropila	Metoxi	4-(2,5-Cl2-piridil(metila)	544	544
435	2-Metilpropila	Metoxi	Cromen-2-ona-3-metila	542	542
436	2-Metilpropila	Metoxi	Metoximetila	442	442
437	2-Metilpropila	Metoxi	Piran-2-ona-5-metila	492	492
438	2-Metilpropila	Metoxi	Etila	426	426
439	2-Metilpropila	Metoxi	2-Etildecanila	552	552
440	2-Metilpropila	Metoxi	Pirazina-2-metila	476	476
441	2-Metilpropila	Metoxi	4-Piridilmetila	475	475
442	2-Metilpropila	Metoxi	1-Butenila	452	452
443	2-Metilpropila	Metoxi	2-Nitro-5-Clorofenila	553	553
444	2-Metilpropila	Metoxi	Cianometila	437	437
445	Metiltioetil	Metoxi	Acetoximetila	482	482
446	Metiltioetil	Metoxi	4-(2,5-Cl2-piridil(metila)	562	562

Nº	R ^a	R ^b	R ^c	Peso Mol.	M+H
447	Metiltioetil	Metoxi	Cromen-2-ona-3-metila	560	560
448	Metiltioetil	Metoxi	Metoximetila	460	460
449	Metiltioetil	Metoxi	Piran-2-ona-5-metila	510	510
450	Metiltioetil	Metoxi	Etila	444	444
451	Metiltioetil	Metoxi	2-Etildecanila	570	570
452	Metiltioetil	Metoxi	Pirazina-2-metila	494	494
453	Metiltioetil	Metoxi	4-Piridilmetila	493	493
454	Metiltioetil	Metoxi	1-Butenila	470	470
455	Metiltioetil	Metoxi	2-Nitro-5-Clorofenila	571	571
456	Metiltioetil	Metoxi	Cianometila	455	455
457	4-Hidroxibenzila	Metoxi	Acetoximetila	514	514
458	4-Hidroxibenzila	Metoxi	4-(2,5-Cl2-piridil(metila)	594	594
459	4-Hidroxibenzila	Metoxi	Cromen-2-ona-3-metila	592	592
460	4-Hidroxibenzila	Metoxi	Metoximetila	492	492
461	4-Hidroxibenzila	Metoxi	Piran-2-ona-5-metila	542	542
462	4-Hidroxibenzila	Metoxi	Etila	476	476
463	4-Hidroxibenzila	Metoxi	2-Etildecanila	602	602
464	4-Hidroxibenzila	Metoxi	Pirazina-2-metila	526	526
465	4-Hidroxibenzila	Metoxi	4-Piridilmetila	525	525
466	4-Hidroxibenzila	Metoxi	1-Butenila	502	502
467	4-Hidroxibenzila	Metoxi	2-Nitro-5-Clorofenila	603	603
468	4-Hidroxibenzila	Metoxi	Cianometila	487	487
469	2-Hidroxietila	Metoxi	Acetoximetila	452	452
470	2-Hidroxietila	Metoxi	4-(2,5-Cl2-piridil(metila)	532	532
471	2-Hidroxietila	Metoxi	Cromen-2-ona-3-metila	530	530
472	2-Hidroxietila	Metoxi	Metoximetila	430	430
473	2-Hidroxietila	Metoxi	Piran-2-ona-5-metila	480	480
474	2-Hidroxietila	Metoxi	Etila	414	414
475	2-Hidroxietila	Metoxi	2-Etildecanila	540	540
476	2-Hidroxietila	Metoxi	Pirazina-2-metila	464	464
477	2-Hidroxietila	Metoxi	4-Piridilmetila	463	463
478	2-Hidroxietila	Metoxi	1-Butenila	440	440
479	2-Hidroxietila	Metoxi	2-Nitro-5-Clorofenila	541	541
480	2-Hidroxietila	Metoxi	Cianometila	425	425

Nº	R ^a	R ^b	R ^c	Peso Mol.	M+H
481	Metila	Fenila	2,4-Pentadienila	469	469
482	Metila	Fenila	4-(2,5-Cl2piridil)metila	548	548
483	Metila	Fenila	Cromen-2-ona-3-metila	547	547
484	Metila	Fenila	Metoximetila	446	446
485	Metila	Fenila	Piran-2-ona-5-metila	496	496
486	Metila	Fenila	Etila	430	430
487	Metila	Fenila	2-Etildecanila	501	501
488	Metila	Fenila	Pirazina-2-metila	480	480
489	Metila	Fenila	4-Piridilmetila	479	479
490	Metila	Fenila	1-Butenila	457	457
491	Metila	Fenila	2-Nitro-5-Clorofenila	558	558
492	Metila	Fenila	Cianometila	441	441
493	Isopropila	Fenila	2,4-Pentadienila	497	497
494	Isopropila	Fenila	4-(2,5-Cl2piridil)metila	576	576
495	Isopropila	Fenila	Cromen-2-ona-3-metila	575	575
496	Isopropila	Fenila	Metoximetila	475	475
497	Isopropila	Fenila	Piran-2-ona-5-metila	525	525
498	Isopropila	Fenila	Etila	459	459
499	Isopropila	Fenila	2-Etildecanila	529	529
500	Isopropila	Fenila	Pirazina-2-metila	509	509
501	Isopropila	Fenila	4-Piridilmetila	508	508
502	Isopropila	Fenila	1-Butenila	485	485
503	Isopropila	Fenila	2-Nitro-5-Clorofenila	586	586
504	Isopropila	Fenila	Cianometila	470	470
505	Isobutila	Fenila	2,4-Pentadienila	511	511
506	Isobutila	Fenila	4-(2,5-Cl2piridil)metila	590	590
507	Isobutila	Fenila	Cromen-2-ona-3-metila	589	589
508	Isobutila	Fenila	Metoximetila	489	489
509	Isobutila	Fenila	Piran-2-ona-5-metila	539	539
510	Isobutila	Fenila	Etila	473	473
511	Isobutila	Fenila	2-Etildecanila	543	543
512	Isobutila	Fenila	Pirazina-2-metila	523	523
513	Isobutila	Fenila	4-Piridilmetila	522	522
514	Isobutila	Fenila	1-Butenila	499	499

Nº	R ^a	R ^b	R ^c	Peso Mol.	M+H
515	Isobutila	Fenila	2-Nitro-5-Clorofenila	600	600
516	Isobutila	Fenila	Cianometila	484	484
517	Benzila	Fenila	2,4-Pentadienila	545	545

Nº	R ^a	R ^b	R ^c	Peso Mol.	M+H
518	Benzila	Fenila	4-(2,5-Cl ₂ piridil)metila	624	624
519	Benzila	Fenila	Cromen-2-ona-3-metila	623	623
520	Benzila	Fenila	Metoximetila	523	523
521	Benzila	Fenila	Piran-2-ona-5-metila	573	573
522	Benzila	Fenila	Etila	507	507
523	Benzila	Fenila	2-Etildecanila	577	57
524	Benzila	Fenila	Pirazina-2-metila	557	557
525	Benzila	Fenila	4-Piridilmetila	556	556
526	Benzila	Fenila	1-Butenila	533	533
527	Benzila	Fenila	2-Nitro-5-Clorofenila	634	634
528	Benzila	Fenila	Cianometila	518	518
529	2-Metilpropila	Fenila	2,4-Pentadienila	511	511
530	2-Metilpropila	Fenila	4-(2,5-Cl ₂ piridil)metila	590	590
531	2-Metilpropila	Fenila	Cromen-2-ona-3-metila	589	589
532	2-Metilpropila	Fenila	Metoximetila	489	489
533	2-Metilpropila	Fenila	Piran-2-ona-5-metila	539	539
534	2-Metilpropila	Fenila	Etila	473	473
535	2-Metilpropila	Fenila	2-Etildecanila	543	543
536	2-Metilpropila	Fenila	Pirazina-2-metila	523	523
537	2-Metilpropila	Fenila	4-Piridilmetila	522	522
538	2-Metilpropila	Fenila	1-Butenila	499	499
539	2-Metilpropila	Fenila	2-Nitro-5-Clorofenila	600	600
540	2-Metilpropila	Fenila	Cianometila	484	484
541	Metiltioetila	Fenila	2,4-Pentadienila	529	529
542	Metiltioetila	Fenila	4-(2,5-Cl ₂ piridil)metila	609	609
543	Metiltioetila	Fenila	Cromen-2-ona-3-metila	607	607
544	Metiltioetila	Fenila	Metoximetila	507	507
545	Metiltioetila	Fenila	Piran-2-ona-5-metila	557	557
546	Metiltioetila	Fenila	Etila	491	491

Nº	R ^a	R ^b	R ^c	Peso Mol.	M+H
547	Metiltioetila	Fenila	2-Etildecanila	561	561
548	Metiltioetila	Fenila	Pirazina-2-metila	541	541
549	Metiltioetila	Fenila	4-Piridilmetila	540	540
550	Metiltioetila	Fenila	1-Butenila	517	517
551	Metiltioetila	Fenila	2-Nitro-5-Clorofenila	618	618
552	Metiltioetila	Fenila	Cianometila	502	502
553	4-Hidroxibenzila	Fenila	2,4-Pentadienila	561	561
554	4-Hidroxibenzila	Fenila	4-(2,5-Cl ₂ piridil)metila	640	640
555	4-Hidroxibenzila	Fenila	Cromen-2-ona-3-metila	639	639
556	4-Hidroxibenzila	Fenila	Metoximetila	539	539
557	4-Hidroxibenzila	Fenila	Piran-2-ona-5-metila	589	589
558	4-Hidroxibenzila	Fenila	Etila	523	523
559	4-Hidroxibenzila	Fenila	2-Etildecanila	593	593
560	4-Hidroxibenzila	Fenila	Pirazina-2-metila	573	573
561	4-Hidroxibenzila	Fenila	4-Piridilmetila	572	572
562	4-Hidroxibenzila	Fenila	1-Butenila	549	549
563	4-Hidroxibenzila	Fenila	2-Nitro-5-Clorofenila	650	650
564	4-Hidroxibenzila	Fenila	Cianometila	534	534
565	2-Hidroxietila	Fenila	2,4-Pentadienila	499	499
566	2-Hidroxietila	Fenila	4-(2,5-Cl ₂ piridil)metila	578	578
567	2-Hidroxietila	Fenila	Cromen-2-ona-3-metila	577	577
568	2-Hidroxietila	Fenila	Metoximetila	476	476
569	2-Hidroxietila	Fenila	Piran-2-ona-5-metila	527	527
570	2-Hidroxietila	Fenila	Etila	460	460
571	2-Hidroxietila	Fenila	2-Etildecanila	531	531
572	2-Hidroxietila	Fenila	Pirazina-2-metila	511	511
573	2-Hidroxietila	Fenila	4-Piridilmetila	510	510
574	2-Hidroxietila	Fenila	1-Butenila	487	487
575	2-Hidroxietila	Fenila	2-Nitro-5-Clorofenila	588	588
576	2-Hidroxietila	Fenila	Cianometila	471	471
577	Metila	Metila	2,4-Pentadienila	406	406
578	Metila	Metila	4-(2,5-Cl ₂ piridil)metila	486	486
579	Metila	Metila	Cromen-2-ona-3-metila	484	484
580	Metila	Metila	Metoximetila	384	384

Nº	R ^a	R ^b	R ^c	Peso Mol.	M+H
581	Metila	Metila	Piran-2-ona-5-metila	434	434
582	Metila	Metila	Etila	368	368
583	Metila	Metila	2-Etildecanila	48	438
584	Metila	Metila	Pirazina-2-metila	418	418
585	Metila	Metila	4-Piridilmetila	417	417
586	Metila	Metila	1-Butenila	394	394
587	Metila	Metila	2-Nitro-5-Clorofenila	495	495
588	Metila	Metila	Cianometila	434	434
589	Isopropila	Metila	2,4-Pentadienila	434	434
590	Isopropila	Metila	4-(2,5-Cl2piridil)metila	514	514
591	Isopropila	Metila	Cromen-2-ona-3-metila	512	512
592	Isopropila	Metila	Metoximetila	412	412
593	Isopropila	Metila	Piran-2-ona-5-metila	462	462
594	Isopropila	Metila	Etila	396	396
595	Isopropila	Metila	2-Etildecanila	466	466
596	Isopropila	Metila	Pirazina-2-metila	446	446
597	Isopropila	Metila	4-Piridilmetila	445	445
598	Isopropila	Metila	1-Butenila	422	422
599	Isopropila	Metila	2-Nitro-5-Clorofenila	523	523
600	Isopropila	Metila	Cianometila	462	462
601	Isobutila	Metila	2,4-Pentadienila	448	448
602	Isobutila	Metila	4-(2,5-Cl2piridil)metila	528	528
603	Isobutila	Metila	Cromen-2-ona-3-metila	526	526
604	Isobutila	Metila	Metoximetila	426	426
605	Isobutila	Metila	Piran-2-ona-5-metila	476	476
606	Isobutila	Metila	Etila	410	410
607	Isobutila	Metila	2-Etildecanila	480	480
608	Isobutila	Metila	Pirazina-2-metila	460	460
609	Isobutila	Metila	4-Piridilmetila	459	459
610	Isobutila	Metila	1-Butenila	436	436
611	Isobutila	Metila	2-Nitro-5-Clorofenila	537	537
612	Isobutila	Metila	Cianometila	476	476
613	Benzila	Metila	2,4-Pentadienila	482	482
614	Benzila	Metila	4-(2,5-Cl2piridil)metila	562	562

Nº	R ^a	R ^b	R ^c	Peso Mol.	M+H
615	Benzila	Metila	Cromen-2-ona-3-metila	560	560
616	Benzila	Metila	Metoximetila	460	460
617	Benzila	Metila	Piran-2-ona-5-metila	510	510
618	Benzila	Metila	Etila	444	444
619	Benzila	Metila	2-Etildecanila	514	514
620	Benzila	Metila	Pirazina-2-metila	494	494
621	Benzila	Metila	4-Piridilmetila	493	493
622	Benzila	Metila	1-Butenila	470	470
623	Benzila	Metila	2-Nitro-5-Clorofenila	571	571
624	Benzila	Metila	Cianometila	510	510
625	2-Metilpropila	Metila	2,4-Pentadienila	448	448
626	2-Metilpropila	Metila	4-(2,5-Cl2piridil)metila	528	528
627	2-Metilpropila	Metila	Cromen-2-ona-3-metila	526	526
628	2-Metilpropila	Metila	Metoximetila	426	426
629	2-Metilpropila	Metila	Piran-2-ona-5-metila	476	476
630	2-Metilpropila	Metila	Etila	410	410
631	2-Metilpropila	Metila	2-Etildecanila	480	480
632	2-Metilpropila	Metila	Pirazina-2-metila	460	460
633	2-Metilpropila	Metila	4-Piridilmetila	459	459
634	2-Metilpropila	Metila	1-Butenila	436	436
635	2-Metilpropila	Metila	2-Nitro-5-Clorofenila	537	537
636	2-Metilpropila	Metila	Cianometila	476	476
637	Metiltioetila	Metila	2,4-Pentadienila	466	466
638	Metiltioetila	Metila	4-(2,5-Cl2piridil)metila	546	546
639	Metiltioetila	Metila	Cromen-2-ona-3-metila	544	544
640	Metiltioetila	Metila	Metoximetila	444	444
641	Metiltioetila	Metila	Piran-2-ona-5-metila	494	494
642	Metiltioetila	Metila	Etila	428	428
643	Metiltioetila	Metila	2-Etildecanila	498	498
644	Metiltioetila	Metila	Pirazina-2-metila	478	478
645	Metiltioetila	Metila	4-Piridilmetila	477	477
646	Metiltioetila	Metila	1-Butenila	454	454
647	Metiltioetila	Metila	2-Nitro-5-Clorofenila	555	555
648	Metiltioetila	Metila	Cianometila	494	494

Nº	R ^a	R ^b	R ^c	Peso Mol.	M+H
649	4-Hidroxibenzila	Metila	2,4-Pentadienila	498	498
650	4-Hidroxibenzila	Metila	4-(2,5-Cl ₂ piridil)metila	578	578
651	4-Hidroxibenzila	Metila	Cromen-2-ona-3-metila	576	576
652	4-Hidroxibenzila	Metila	Metoximetila	476	476
653	4-Hidroxibenzila	Metila	Piran-2-ona-5-metila	526	526
654	4-Hidroxibenzila	Metila	Etila	460	460
655	4-Hidroxibenzila	Metila	2-Etildecanila	530	530
656	4-Hidroxibenzila	Metila	Pirazina-2-metila	510	510
657	4-Hidroxibenzila	Metila	4-Piridilmetila	509	509
658	4-Hidroxibenzila	Metila	1-Butenila	486	486
659	4-Hidroxibenzila	Metila	2-Nitro-5-Clorofenila	587	587
660	4-Hidroxibenzila	Metila	Cianometila	526	526
661	2-Hidroxietila	Metila	2,4-Pentadienila	436	436
662	2-Hidroxietila	Metila	4-(2,5-Cl ₂ piridil)metila	516	516
663	2-Hidroxietila	Metila	Cromen-2-ona-3-metila	514	514
664	2-Hidroxietila	Metila	Metoximetila	414	414
665	2-Hidroxietila	Metila	Piran-2-ona-5-metila	464	464
666	2-Hidroxietila	Metila	Etila	398	398
667	2-Hidroxietila	Metila	2-Etildecanila	468	468
668	2-Hidroxietila	Metila	Pirazina-2-metila	448	448
669	2-Hidroxietila	Metila	4-Piridilmetila	447	447
670	2-Hidroxietila	Metila	1-Butenila	424	424
671	2-Hidroxietila	Metila	2-Nitro-5-Clorofenila	525	525
672	2-Hidroxietila	Metila	Cianometila	464	464
673	Cicloexilmetila	Metoxi	4-Metoxibenzila	559	559
674	4-Fenilbenzila	Metoxi	4-Metoxibenzila	629	629
675	4-NO ₂ -benzila	Metoxi	4-Metoxibenzila	598	598
676	3,4-Cl ₂ -benzila	Metoxi	4-Metoxibenzila	621	621
677	Ciclopentil(espiro)	Metoxi	4-Metoxibenzila	531	531
678	4-Metilbenzila	Metoxi	4-Metoxibenzila	567	567
679	1-Naftilmetila	Metoxi	4-Metoxibenzila	603	603
680	4-F-benzila	Metoxi	4-Metoxibenzila	571	571
681	3,4-F ₂ -Benzila	Metoxi	4-Metoxibenzila	589	589
682	Cicloexila	Metoxi	4-Metoxibenzila	545	545

Nº	R ^a	R ^b	R ^c	Peso Mol.	M+H
683	2-Cl-benzila	Metoxi	4-Metoxibenzila	587	587
684	4-Cl-benzila	Metoxi	4-Metoxibenzila	587	587
685	Cicloexilmetila	Metoxi	3,4-Cl ₂ -fenila	583	583
686	4-Fenilbenzila	Metoxi	3,4-Cl ₂ -fenila	654	654
687	4-NO ₂ -benzila	Metoxi	3,4-Cl ₂ -fenila	622	622
688	3,4-F ₂ -Benzila	Metoxi	3,4-Cl ₂ -fenila	646	646
689	Ciclopentil(espiro)	Metoxi	3,4-Cl ₂ -fenila	555	555
690	4-Metilbenzila	Metoxi	3,4-Cl ₂ -fenila	591	591
691	1-Naftilmetila	Metoxi	3,4-Cl ₂ -fenila	627	627
682	4-F-benzila	Metoxi	3,4-Cl ₂ -fenila	595	595
683	3,4-F ₂ -Benzila	Metoxi	3,4-Cl ₂ -fenila	613	613
684	Cicloexila	Metoxi	3,4-Cl ₂ -fenila	569	569
695	2-Cl-benzila	Metoxi	3,4-Cl ₂ -fenila	612	612
696	4-Cl-benzila	Metoxi	3,4-Cl ₂ -fenila	612	612
697	Cicloexilmetila	Metoxi	1-Naftila	565	565
698	4-Fenilbenzila	Metoxi	1-Naftila	635	635
699	4-NO ₂ -benzila	Metoxi	1-Naftila	604	604
700	3,4-F ₂ -Benzila	Metoxi	1-Naftila	627	627
701	Ciclopentil(espiro)	Metoxi	1-Naftila	537	537
702	4-Metilbenzila	Metoxi	1-Naftila	573	573
703	1-Naftilmetila	Metoxi	1-Naftila	609	609
704	4-F-benzila	Metoxi	1-Naftila	57	57
705	3,4-F ₂ -Benzila	Metoxi	1-Naftila	595	595
706	Cicloexila	Metoxi	1-Naftila	551	551
707	2-Cl-benzila	Metoxi	1-Naftila	593	593
708	4-Cl-benzila	Metoxi	1-Naftila	593	593
709	Cicloexilmetila	Metoxi	Piperonila	559	559
710	4-Fenilbenzila	Metoxi	Piperonila	629	629
711	4-NO ₂ -benzila	Metoxi	Piperonila	598	598
712	3,4-F ₂ -Benzila	Metoxi	Piperonila	621	621
713	Ciclopentil(espiro)	Metoxi	Piperonila	531	531
714	4-Metilbenzila	Metoxi	Piperonila	567	567
715	1-Naftilmetila	Metoxi	Piperonila	603	603
716	4-F-benzila	Metoxi	Piperonila	571	571

Nº	R ^a	R ^b	R ^c	Peso Mol.	M+H
717	3,4-F ₂ -Benzila	Metoxi	Piperonila	589	589
718	Cicloexila	Metoxi	Piperonila	545	545
719	2-Cl-benzila	Metoxi	Piperonila	587	587
770	4-Cl-benzila	Metoxi	Piperonila	605	605
721	Cicloexilmetila	Metoxi	2,4,5-Trimetoxifenila	675	675
722	4-Fenilbenzila	Metoxi	2,4,5-Trimetoxifenila	675	675
723	4-NO ₂ -benzila	Metoxi	2,4,5-Trimetoxifenila	644	644
724	3,4-F ₂ -Benzila	Metoxi	2,4,5-Trimetoxifenila	668	668
725	Ciclopentil(espiro)	Metoxi	2,4,5-Trimetoxifenila	577	577
726	4-Metilbenzila	Metoxi	2,4,5-Trimetoxifenila	613	613
727	1-Naftilmetila	Metoxi	2,4,5-Trimetoxifenila	649	649
728	4-F-benzila	Metoxi	2,4,5-Trimetoxifenila	617	617
729	3,4-F ₂ -Benzila	Metoxi	2,4,5-Trimetoxifenila	635	635
730	Cicloexila	Metoxi	2,4,5-Trimetoxifenila	591	591
731	2-Cl-benzila	Metoxi	2,4,5-Trimetoxifenila	633	633
732	4-Cl-benzila	Metoxi	2,4,5-Trimetoxifenila	633	633
733	Cicloexilmetila	Metoxi	3-Hidroxibenzila	545	545
734	4-Fenilbenzila	Metoxi	3-Hidroxibenzila	615	615
735	4-NO ₂ -benzila	Metoxi	3-Hidroxibenzila	584	584
736	3,4-C ₂ -Benzila	Metoxi	3-Hidroxibenzila	607	607
737	Ciclopentil(espiro)	Metoxi	3-Hidroxibenzila	517	517
738	4-Metilbenzila	Metoxi	3-Hidroxibenzila	553	553
739	1-Naftilmetila	Metoxi	3-Hidroxibenzila	589	589
740	4-F-benzila	Metoxi	3-Hidroxibenzila	557	557
741	3,4-F ₂ -Benzila	Metoxi	3-Hidroxibenzila	575	575
742	Cicloexila	Metoxi	3-Hidroxibenzila	531	531
743	2-Cl-benzila	Metoxi	3-Hidroxibenzila	573	573
744	4-Cl-benzila	Metoxi	3-Hidroxibenzila	573	573
745	Cicloexilmetila	Metoxi	1-Naftilmetila	579	579
746	4-Fenilbenzila	Metoxi	1-Naftilmetila	649	649
747	4-NO ₂ -benzila	Metoxi	1-Naftilmetila	618	618
748	3,4-C ₂ -Benzila	Metoxi	1-Naftilmetila	642	642
749	Ciclopentil(espiro)	Metoxi	1-Naftilmetila	551	551
750	4-Metilbenzila	Metoxi	1-Naftilmetila	587	587

Nº	R ^a	R ^b	R ^c	Peso Mol.	M+H
751	1-Naftilmetila	Metoxi	1-Naftilmetila	623	623
752	4-F-benzila	Metoxi	1-Naftilmetila	591	591
753	3,4-F ₂ -Benzila	Metoxi	1-Naftilmetila	609	609
754	Cicloexila	Metoxi	1-Naftilmetila	565	565
755	2-Cl-benzila	Metoxi	1-Naftilmetila	607	607
756	4-Cl-benzila	Metoxi	1-Naftilmetila	607	607
757	Cicloexilmetila	Metoxi	Fenetila	543	546
758	4-Fenilbenzila	Metoxi	Fenetila	613	613
759	4-NO ₂ -benzila	Metoxi	Fenetila	582	582
760	3,4-C ₂ -Benzila	Metoxi	Fenetila	605	605
761	Ciclopentil(espiro)	Metoxi	Fenetila	515	515
762	4-Metilbenzila	Metoxi	Fenetila	551	551
763	1-Naftilmetila	Metoxi	Fenetila	587	587
764	4-F-benzila	Metoxi	Fenetila	555	555
765	3,4-F ₂ -Benzila	Metoxi	Fenetila	573	573
766	Cicloexila	Metoxi	Fenetila	529	529
767	2-Cl-benzila	Metoxi	Fenetila	571	571
768	4-Cl-benzila	Metoxi	Fenetila	571	571
769	Cicloexilmetila	Metoxi	3-Metoxifenila	545	545
770	4-Fenilbenzila	Metoxi	3-Metoxifenila	615	615
771	4-NO ₂ -benzila	Metoxi	3-Metoxifenila	584	584
772	3,4-C ₂ -Benzila	Metoxi	3-Metoxifenila	607	607
773	Ciclopentil(espiro)	Metoxi	3-Metoxifenila	517	517
774	4-Metilbenzila	Metoxi	3-Metoxifenila	553	553
775	1-Naftilmetila	Metoxi	3-Metoxifenila	589	589
776	4-F-benzila	Metoxi	3-Metoxifenila	557	557
777	3,4-F ₂ -Benzila	Metoxi	3-Metoxifenila	575	575
778	Cicloexila	Metoxi	3-Metoxifenila	531	531
779	2-Cl-benzila	Metoxi	3-Metoxifenila	573	573
780	4-Cl-benzila	Metoxi	3-Metoxifenila	573	573
781	Cicloexilmetila	Metoxi	N-Benzolaminoetila	572	572
782	4-Fenilbenzila	Metoxi	N-Benzolaminoetila	642	642
783	4-NO ₂ -benzila	Metoxi	N-Benzolaminoetila	611	611
784	3,4-C ₂ -Benzila	Metoxi	N-Benzolaminoetila	634	634

Nº	R ^a	R ^b	R ^c	Peso Mol.	M+H
785	Ciclopentil(espiro)	Metoxi	N-Benzolaminoetila	544	544
786	4-Metilbenzila	Metoxi	N-Benzolaminoetila	580	580
787	1-Naftilmetila	Metoxi	N-Benzolaminoetila	616	616
788	4-F-benzila	Metoxi	N-Benzolaminoetila	584	584
789	3,4-F ₂ -Benzila	Metoxi	N-Benzolaminoetila	602	602
790	Cicloexila	Metoxi	N-Benzolaminoetila	558	558
791	2-Cl-benzila	Metoxi	N-Benzolaminoetila	600	600
792	4-Cl-benzila	Metoxi	N-Benzolaminoetila	600	600
793	Cicloexilmetila	Metoxi	Benzila	529	529
794	4-Fenilbenzila	Metoxi	Benzila	599	599
795	4-NO ₂ -benzila	Metoxi	Benzila	568	568
796	3,4-C ₂ -Benzila	Metoxi	Benzila	591	591
797	Ciclopentil(espiro)	Metoxi	Benzila	501	501
798	4-Metilbenzila	Metoxi	Benzila	537	537
799	1-Naftilmetila	Metoxi	Benzila	573	573
800	4-F-benzila	Metoxi	Benzila	541	541
801	3,4-F ₂ -Benzila	Metoxi	Benzila	559	559
802	Cicloexila	Metoxi	Benzila	515	515
803	2-Cl-benzila	Metoxi	Benzila	557	557
804	4-Cl-benzila	Metoxi	Benzila	557	557
805	Cicloexilmetila	Metoxi	4-NO ₂ -benzila	574	574
806	4-Fenilbenzila	Metoxi	4-NO ₂ -benzila	644	644
807	4-NO ₂ -benzila	Metoxi	4-NO ₂ -benzila	613	613
808	3,4-C ₂ -Benzila	Metoxi	4-NO ₂ -benzila	636	636
809	Ciclopentil(espiro)	Metoxi	4-NO ₂ -benzila	546	546
810	4-Metilbenzila	Metoxi	4-NO ₂ -benzila	582	582
811	1-Naftilmetila	Metoxi	4-NO ₂ -benzila	618	618
812	4-F-benzila	Metoxi	4-NO ₂ -benzila	586	586
813	3,4-F ₂ -Benzila	Metoxi	4-NO ₂ -benzila	604	604
814	Cicloexila	Metoxi	4-NO ₂ -benzila	560	560
815	2-Cl-benzila	Metoxi	4-NO ₂ -benzila	602	602
816	4-Cl-benzila	Metoxi	4-NO ₂ -benzila	602	602
817	Cicloexilmetila	Metoxi	2,4-Pentadienila	505	505
818	4-Fenilbenzila	Metoxi	2,4-Pentadienila	575	575

Nº	R ^a	R ^b	R ^c	Peso Mol.	M+H
819	4-NO ₂ -benzila	Metoxi	2,4-Pentadienila	544	544
820	3,4-C ₂ -Benzila	Metoxi	2,4-Pentadienila	567	567
821	Ciclopentil(espiro)	Metoxi	2,4-Pentadienila	477	477
822	4-Metilbenzila	Metoxi	2,4-Pentadienila	513	513
823	1-Naftilmetila	Metoxi	2,4-Pentadienila	549	549
824	4-F-benzila	Metoxi	2,4-Pentadienila	517	517
825	3,4-F ₂ -Benzila	Metoxi	2,4-Pentadienila	535	535
826	Cicloexila	Metoxi	2,4-Pentadienila	491	491
827	2-Cl-benzila	Metoxi	2,4-Pentadienila	533	533
828	4-Cl-benzila	Metoxi	2,4-Pentadienila	533	533
829	Cicloexilmetila	Metoxi	3-(2,6-Cl ₂ -piridil)metila	584	584
830	4-Fenilbenzila	Metoxi	3-(2,6-Cl ₂ -piridil)metila	655	655
831	4-NO ₂ -benzila	Metoxi	3-(2,6-Cl ₂ -piridil)metila	623	623
832	3,4-C ₂ -Benzila	Metoxi	3-(2,6-Cl ₂ -piridil)metila	647	647
833	Ciclopentil(espiro)	Metoxi	3-(2,6-Cl ₂ -piridil)metila	556	556
834	4-Metilbenzila	Metoxi	3-(2,6-Cl ₂ -piridil)metila	592	592
835	1-Naftilmetila	Metoxi	3-(2,6-Cl ₂ -piridil)metila	628	628
836	4-F-benzila	Metoxi	3-(2,6-Cl ₂ -piridil)metila	596	596
837	3,4-F ₂ -Benzila	Metoxi	3-(2,6-Cl ₂ -piridil)metila	614	614
838	Cicloexila	Metoxi	3-(2,6-Cl ₂ -piridil)metila	570	570
839	2-Cl-benzila	Metoxi	3-(2,6-Cl ₂ -piridil)metila	613	616
840	4-Cl-benzila	Metoxi	3-(2,6-Cl ₂ -piridil)metila	613	613
841	Cicloexilmetila	Metoxi	Cromen-2-ona-3-metila	583	583
842	4-Fenilbenzila	Metoxi	Cromen-2-ona-3-metila	653	653
843	4-NO ₂ -benzila	Metoxi	Cromen-2-ona-3-metila	622	622
844	3,4-C ₂ -Benzila	Metoxi	Cromen-2-ona-3-metila	64	645
845	Ciclopentil(espiro)	Metoxi	Cromen-2-ona-3-metila	555	555
846	4-Metilbenzila	Metoxi	Cromen-2-ona-3-metila	591	591
847	1-Naftilmetila	Metoxi	Cromen-2-ona-3-metila	627	627
848	4-F-benzila	Metoxi	Cromen-2-ona-3-metila	595	559
849	3,4-F ₂ -Benzila	Metoxi	Cromen-2-ona-3-metila	613	613
850	Cicloexila	Metoxi	Cromen-2-ona-3-metila	569	569
851	2-Cl-benzila	Metoxi	Cromen-2-ona-3-metila	611	611
852	4-Cl-benzila	Metoxi	Cromen-2-ona-3-metila	611	611

Nº	R ^a	R ^b	R ^c	Peso Mol.	M+H
853	Cicloexilmetila	Metoxi	Metoximetila	483	483
854	4-Fenilbenzila	Metoxi	Metoximetila	553	553
855	4-NO ₂ -benzila	Metoxi	Metoximetila	521	521
856	3,4-C ₂ -Benzila	Metoxi	Metoximetila	545	545
857	Ciclopentil(espiro)	Metoxi	Metoximetila	454	454
858	4-Metilbenzila	Metoxi	Metoximetila	491	491
859	1-Naftilmetila	Metoxi	Metoximetila	527	527
860	4-F-benzila	Metoxi	Metoximetila	494	494
861	3,4-F ₂ -Benzila	Metoxi	Metoximetila	512	512
862	Cicloexila	Metoxi	Metoximetila	469	469
863	2-Cl-benzila	Metoxi	Metoximetila	511	511
864	4-Cl-benzila	Metoxi	Metoximetila	511	511

[0056] A síntese de miméticos de peptídeos em uma biblioteca da presente invenção pode ser obtida usando-se o esquema geral da biblioteca de miméticos de β -fita conforme mostrada na Figura 2. A síntese de miméticos de peptídeos selecionados de uma biblioteca de modelos bicíclicos da presente invenção foi obtida usando-se um Bloco de Reator FlexChem que tem uma placa de 96 poços. No esquema acima 'Pol' representa uma resina de cloreto de 2-clorotritila (Novabiochem) e um procedimento detalhado é fornecido abaixo.

[0057] Etapas 1 A resina de cloreto de 2-clorotritila (1 mmol/g) e uma solução de Fmoc-R₁-beta-aminoácido (1,5 equiv.) e DIEA (2 equiv.) em DCE foram colocadas em um bloco de Robinson de 96 poços(Flexchem). A mistura de reação foi agitada por 12 horas, em temperatura ambiente. A resina foi lavada com DMF, MeOH e então DCM.

[0058] Etapas 2 À resina intumescida por DMF antes da reação foi adicionada piperidina a 25% em DMF. Depois disso, a mistura de reação foi agitada por 30 minutos, em temperatura ambiente. A etapa de desproteção foi repetida e então a mistura de produto foi lavada com DMF, MeOH e então DCM. Uma solução

de ácido 4-R₂-amino-2-Fmoc-aminobutírico (1,5 equiv.), DIC (1,5 equiv.), HOBT (1,5 equiv.) em NMP foi adicionada à resina. Depois da mistura de reação ter sido agitada por 12 horas, em temperatura ambiente, a resina foi lavada com DMF, MeOH, e então DCM.

[0059] Etapa 3 À resina intumescida por DMF antes da reação foi adicionada piperidina a 25% em DMF. Depois disso, a mistura de reação foi agitada por trinta minutos, em temperatura ambiente. A etapa de desproteção foi repetida e a mistura de produto foi lavada com DMF, MeOH e então DCM. Uma solução de ácido 2-(9H-fluoren-9-il metóxi carbonilamino)-5,5-dimetóxi-pentanóico (1,5 equiv.), DIC (1,5 equiv.) e HOBT (1,5 equiv.) em NMP foi adicionada à resina. Depois da mistura de reação ter sido agitada por 12 horas, em temperatura ambiente, a resina foi lavada com DMF, MeOH e então DCM.

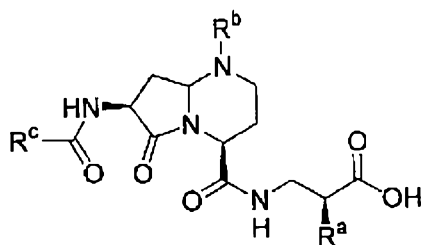
[0060] Etapa 4 À resina intumescida por DMF antes da reação foi adicionada piperidina a 25% em DMF. Depois disso, a mistura de reação foi agitada por 30 minutos, em temperatura ambiente. A etapa de desproteção foi repetida e então a mistura de produto foi lavada com DMF, MeOH e então DCM. Uma solução comercialmente disponível de R₃-ácido (1,5 equiv.), DIC (1,5 equiv.) e HOBT (1,5 equiv.) em NMP foi adicionada à resina. Depois de a mistura de reação ter sido agitada por 12 horas, em temperatura ambiente, a resina foi lavada com DMF, MeOH e então DCM.

[0061] Etapa 5 A resina foi tratada com ácido fórmico (1,2 ml, cada poço), por 18 horas, em temperatura ambiente. Depois disso, a resina foi removida por filtração, e o filtrado foi condensado sob pressão reduzida usando-se SpeedVac (Servant) para dar o produto como um óleo. Esses produtos foram diluídos com 50% de água/acetonitrila e então liofilizados após congelamento.

[0062] A Tabela 3 mostra uma biblioteca de miméticos de β -fita, que podem ser preparados de acordo com a presente invenção, cuja preparação

representativa é dada no Exemplo 10. Os compostos da Tabela 3 ilustram um aspecto da invenção, nomeadamente compostos em que A é $-(CH)-$, B é $-(CH_2)_m-$ com $m = 1$, W é nada, i.e., ele é uma ligação direta entre R^b e N do anel heterocíclico, X é $-NH(C=O)-$, Y é oxigênio, Z é hidrogênio de modo que C=Z representa CH_2 , L é $-C(=O)NHR_3$, $n=0$, R_4 é hidrogênio, e R_1 , R_2 e R_3 são os mesmos ou diferentes e são, independentemente, selecionados de uma fração de cadeia lateral de aminoácido ou seu derivado, o remanescente da molécula, um ligador e um suporte sólido e seus estereoisômeros. Em várias modalidades desse aspecto da invenção, R_1 , R_2 e R_3 são, independente-mente, selecionados de frações de peso molecular relativa-mente baixo, i.e., grupos orgânicos tendo pesos moleculares de entre 15 (metila) e 1.000 g/mol e/ou pelo menos um de R_1 , R_2 e R_3 representa uma cadeia lateral de aminoácido ou seu derivado. Por exemplo, nos compostos da Tabela 3, R_3 representa derivados de ácido glutárico. Em um aspecto, os compostos da presente invenção têm um peso molecular dentro da faixa de cerca de 450 a 800 g/mol, onde os compostos da Tabela 3 fornecem várias ilustrações de tais compostos.

TABELA 3
A BIBLIOTECA DE MIMÉTICOS DE BETA-FITA



Nº	R^a	R^b	R^c	Peso Mol.	M+H
865	Propila	Fenila	4-Metoxibenzila	565	565
866	Propila	Fenila	3,4-Cl ₂ -benzila	585	585
867	Propila	Fenila	1-Naftila	589	589

Nº	R ^a	R ^b	R ^c	Peso Mol.	M+H
868	Propila	Fenila	Piperonila	549	549
869	Propila	Fenila	2,4,5-Trimetoxifenila	571	571
870	Propila	Fenila	3-Hidroxibenzila	551	551
871	Propila	Fenila	1-Naftilmetila	565	565
872	Propila	Fenila	Fenetila	578	578
873	Propila	Fenila	3-Metoxifenila	611	611
874	Propila	Fenila	N-Benzolaminoetila	535	535
875	Propila	Fenila	Benzila	551	551
876	Propila	Fenila	4-NO ₂ -benzila	580	580
877	Propila	Metoxi	4-Metoxibenzila	519	519
878	Propila	Metoxi	3,4-Cl ₂ -benzila	539	539
879	Propila	Metoxi	1-Naftila	543	543
880	Propila	Metoxi	Piperonila	503	503
881	Propila	Metoxi	2,4,5-Trimetoxifenila	525	525
882	Propila	Metoxi	3-Hidroxibenzila	505	505
883	Propila	Metoxi	1-Naftilmetila	519	519
884	Propila	Metoxi	Fenetila	532	532
885	Propila	Metoxi	3-Metoxifenila	565	565
886	Propila	Metoxi	N-Benzolaminoetila	489	489
887	Propila	Metoxi	Benzila	505	505
888	Propila	Metoxi	4-NO ₂ -benzila	534	534
889	Isobutila	Fenila	4-Metoxibenzila	593	593
890	Isobutila	Fenila	3,4-Cl ₂ -benzila	613	613
891	Isobutila	Fenila	1-Naftila	618	618
892	Isobutila	Fenila	Piperonila	577	577
893	Isobutila	Fenila	2,4,5-Trimetoxifenila	599	599
894	Isobutila	Fenila	3-Hidroxibenzila	579	579
895	Isobutila	Fenila	1-Naftilmetila	593	593
896	Isobutila	Fenila	Fenetila	606	606
897	Isobutila	Fenila	3-Metoxifenila	639	639
898	Isobutila	Fenila	N-Benzolaminoetila	563	563
899	Isobutila	Fenila	Benzila	579	579
900	Isobutila	Fenila	4-NO ₂ -benzila	608	608
901	Isobutila	Metoxi	4-Metoxibenzila	547	547
902	Isobutila	Metoxi	3,4-Cl ₂ -benzila	567	567

Nº	R ^a	R ^b	R ^c	Peso Mol.	M+H
903	Isobutila	Metoxi	1-Naftila	571	571
904	Isobutila	Metoxi	Piperonila	531	531
905	Isobutila	Metoxi	2,4,5-Trimetoxifenila	553	553
906	Isobutila	Metoxi	3-Hidroxibenzila	533	533
907	Isobutila	Metoxi	1-Naftilmetila	547	547
908	Isobutila	Metoxi	Fenetila	560	560
909	Isobutila	Metoxi	3-Metoxifenila	593	593
910	Isobutila	Metoxi	N-Benzolaminoetila	517	517
911	Isobutila	Metoxi	Benzila	533	533
912	Isobutila	Metoxi	4-NO ₂ -benzila	562	562
913	4-Br-benzila	Fenila	4-Metoxibenzila	692	692
914	4-Br-benzila	Fenila	3,4-Cl ₂ -benzila	712	712
915	4-Br-benzila	Fenila	1-Naftila	716	716
916	4-Br-benzila	Fenila	Piperonila	676	676
917	4-Br-benzila	Fenila	2,4,5-Trimetoxifenila	698	698
918	4-Br-benzila	Fenila	3-Hidroxibenzila	678	678
919	4-Br-benzila	Fenila	1-Naftilmetila	692	692
920	4-Br-benzila	Fenila	Fenetila	705	705
921	4-Br-benzila	Fenila	3-Metoxifenila	738	738
922	4-Br-benzila	Fenila	N-Benzolaminoetila	662	662
923	4-Br-benzila	Fenila	Benzila	678	678
924	4-Br-benzila	Fenila	4-NO ₂ -benzila	707	707
925	4-Br-benzila	Metoxi	4-Metoxibenzila	646	646
926	4-Br-benzila	Metoxi	3,4-Cl ₂ -benzila	666	666
927	4-Br-benzila	Metoxi	1-Naftila	670	670
928	4-Br-benzila	Metoxi	Piperonila	630	630
929	4-Br-benzila	Metoxi	2,4,5-Trimetoxifenila	652	652
930	4-Br-benzila	Metoxi	3-Hidroxibenzila	631	631
931	4-Br-benzila	Metoxi	1-Naftilmetila	645	645
932	4-Br-benzila	Metoxi	Fenetila	659	659
933	4-Br-benzila	Metoxi	3-Metoxifenila	692	692
934	4-Br-benzila	Metoxi	N-Benzolaminoetila	615	615
935	4-Br-benzila	Metoxi	Benzila	631	631
936	4-Br-benzila	Metoxi	4-NO ₂ -benzila	660	660
937	Benzila	Fenila	4-Metoxibenzila	613	613

Nº	R ^a	R ^b	R ^c	Peso Mol.	M+H
938	Benzila	Fenila	3,4-Cl ₂ -benzila	633	633
939	Benzila	Fenila	1-Naftila	638	638
940	Benzila	Fenila	Piperonila	597	597
941	Benzila	Fenila	2,4,5-Trimetoxifenila	619	619
942	Benzila	Fenila	3-Hidroxibenzila	599	599
943	Benzila	Fenila	1-Naftilmetila	613	613
944	Benzila	Fenila	Fenetila	626	626
945	Benzila	Fenila	3-Metoxifenila	659	659
946	Benzila	Fenila	N-Benzolaminoetila	583	583
947	Benzila	Fenila	Benzila	599	599
948	Benzila	Fenila	4-NO ₂ -benzila	628	628
949	Benzila	Metoxi	4-Metoxibenzila	567	567
950	Benzila	Metoxi	3,4-Cl ₂ -benzila	587	587
951	Benzila	Metoxi	1-Naftila	591	591
952	Benzila	Metoxi	Piperonila	551	551
953	Benzila	Metoxi	2,4,5-Trimetoxifenila	573	573
954	Benzila	Metoxi	3-Hidroxibenzila	553	553
955	Benzila	Metoxi	1-Naftilmetila	567	567
956	Benzila	Metoxi	Fenetila	580	580
957	Benzila	Metoxi	3-Metoxifenila	613	613
958	Benzila	Metoxi	N-Benzolaminoetila	537	537
959	Benzila	Metoxi	Benzila	553	553
960	Benzila	Metoxi	4-NO ₂ -benzila	582	582
961	Propila	Benziloxi	2,4-Pentadienila	541	541
962	Propila	Benziloxi	3-(2,6-Cl ₂ -piridil)etila	620	620
963	Propila	Benziloxi	Cromen-2-ona-3-metila	619	619
964	Propila	Benziloxi	Metoximetila	519	519
965	Propila	Benziloxi	Piran-2-ona-4-metila	569	569
966	Propila	Benziloxi	Etila	503	503
967	Propila	Benziloxi	2-Etildecanila	629	629
968	Propila	Benziloxi	Pirazin-2-metila	553	553
969	Propila	Benziloxi	4-Piridilmetila	552	552
970	Propila	Benziloxi	4-Butenila	529	529
971	Propila	Benziloxi	2-NO ₂ -5-Cl-fenila	630	630
972	Propila	Benziloxi	Cianometila	514	514

Nº	R ^a	R ^b	R ^c	Peso Mol.	M+H
973	Propila	Metoxi	2,4-Pentadienila	465	465
974	Propila	Metoxi	3-(2,6-Cl ₂ -piridil)etila	544	544
975	Propila	Metoxi	Cromen-2-ona-3-metila	543	543
976	Propila	Metoxi	Metoximetila	442	442
977	Propila	Metoxi	Piran-2-ona-4-metila	492	492
978	Propila	Metoxi	Etila	426	426
979	Propila	Metoxi	2-Etildecanila	553	553
980	Propila	Metoxi	Pirazin-2-metila	476	476
981	Propila	Metoxi	4-Piridilmetila	476	476
982	Propila	Metoxi	4-Butenila	453	453
983	Propila	Metoxi	2-NO ₂ -5-Cl-fenila	554	554
984	Propila	Metoxi	Cianometila	437	437
985	Isobutila	Benziloxi	2,4-Pentadienila	569	569
986	Isobutila	Benziloxi	3-(2,6-Cl ₂ -piridil)etila	649	649
987	Isobutila	Benziloxi	Cromen-2-ona-3-metila	647	647
988	Isobutila	Benziloxi	Metoximetila	547	547
989	Isobutila	Benziloxi	Piran-2-ona-4-metila	597	597
990	Isobutila	Benziloxi	Etila	531	531
991	Isobutila	Benziloxi	2-Etildecanila	657	657
992	Isobutila	Benziloxi	Pirazin-2-metila	581	581
993	Isobutila	Benziloxi	4-Piridilmetila	580	580
994	Isobutila	Benziloxi	4-Butenila	557	557
995	Isobutila	Benziloxi	2-NO ₂ -5-Cl-fenila	658	658
996	Isobutila	Benziloxi	Cianometila	542	542
997	Isobutila	Metoxi	2,4-Pentadienila	493	493
998	Isobutila	Metoxi	3-(2,6-Cl ₂ -piridil)etila	572	572
999	Isobutila	Metoxi	Cromen-2-ona-3-metila	571	571
1000	Isobutila	Metoxi	Metoximetila	471	471
1001	Isobutila	Metoxi	Piran-2-ona-4-metila	521	521
1002	Isobutila	Metoxi	Etila	455	455
1003	Isobutila	Metoxi	2-Etildecanila	581	581
1004	Isobutila	Metoxi	Pirazin-2-metila	505	505
1005	Isobutila	Metoxi	4-Piridilmetila	504	504
1006	Isobutila	Metoxi	4-Butenila	481	481
1007	Isobutila	Metoxi	2-NO ₂ -5-Cl-fenila	582	582

Nº	R ^a	R ^b	R ^c	Peso Mol.	M+H
1008	Isobutila	Metoxi	Cianometila	466	46
1009	Benzila	Benziloxi	2,4-Pentadienila	589	589
1010	Benzila	Benziloxi	3-(2,6-Cl ₂ -piridil)etila	669	669
1011	Benzila	Benziloxi	Cromen-2-ona-3-metila	667	667
1012	Benzila	Benziloxi	Metoximetila	567	567
1013	Benzila	Benziloxi	Piran-2-ona-4-metila	617	617
1014	Benzila	Benziloxi	Etila	551	551
1015	Benzila	Benziloxi	2-Etildecanila	677	677
1016	Benzila	Benziloxi	Pirazin-2-metila	601	601
1017	Benzila	Benziloxi	4-Piridilmetila	600	600
1018	Benzila	Benziloxi	4-Butenila	577	577
1019	Benzila	Benziloxi	2-NO ₂ -5-Cl-fenila	678	678
1020	Benzila	Benziloxi	Cianometila	562	562
1021	Benzila	Metoxi	2,4-Pentadienila	513	513
1022	Benzila	Metoxi	3-(2,6-Cl ₂ -piridil)etila	592	592
1023	Benzila	Metoxi	Cromen-2-ona-3-metila	591	591
1024	Benzila	Metoxi	Metoximetila	491	491
1025	Benzila	Metoxi	Piran-2-ona-4-metila	541	541
1026	Benzila	Metoxi	Etila	475	475
1027	Benzila	Metoxi	2-Etildecanila	601	601
1028	Benzila	Metoxi	Pirazin-2-metila	525	525
1029	Benzila	Metoxi	4-Piridilmetila	524	524
1030	Benzila	Metoxi	4-Butenila	501	501
1031	Benzila	Metoxi	2-NO ₂ -5-Cl-fenila	602	602
1032	Benzila	Metoxi	Cianometila	486	486
1033	Fenilpropila	Benziloxi	2,4-Pentadienila	617	617
1034	Fenilpropila	Benziloxi	3-(2,6-Cl ₂ -piridil)etila	697	697
1035	Fenilpropila	Benziloxi	Cromen-2-ona-3-metila	695	695
1036	Fenilpropila	Benziloxi	Metoximetila	595	595
1037	Fenilpropila	Benziloxi	Piran-2-ona-4-metila	645	645
1038	Fenilpropila	Benziloxi	Etila	579	579
1039	Fenilpropila	Benziloxi	2-Etildecanila	705	705
1040	Fenilpropila	Benziloxi	Pirazin-2-metila	629	629
1041	Fenilpropila	Benziloxi	4-Piridilmetila	628	628
1042	Fenilpropila	Benziloxi	4-Butenila	605	605

Nº	R ^a	R ^b	R ^c	Peso Mol.	M+H
1043	Fenilpropila	Benziloxi	2-NO ₂ -5-Cl-fenila	706	706
1044	Fenilpropila	Benziloxi	Cianometila	590	590
1045	Fenilpropila	Metoxi	2,4-Pentadienila	541	541
1046	Fenilpropila	Metoxi	3-(2,6-Cl ₂ -piridil)etila	620	620
1047	Fenilpropila	Metoxi	Cromen-2-ona-3-metila	619	619
1048	Fenilpropila	Metoxi	Metoximetila	519	519
1049	Fenilpropila	Metoxi	Piran-2-ona-4-metila	569	569
1050	Fenilpropila	Metoxi	Etila	503	503
1051	Fenilpropila	Metoxi	2-Etildecanila	629	629
1052	Fenilpropila	Metoxi	Pirazin-2-metila	553	553
1053	Fenilpropila	Metoxi	4-Piridilmetila	552	552
1054	Fenilpropila	Metoxi	4-Butenila	529	529
1055	Fenilpropila	Metoxi	2-NO ₂ -5-Cl-fenila	630	630
1056	Fenilpropila	Metoxi	Cianometila	514	514
1057	Metila	Metoxi	4-Metoxibenzila	491	491
1058	Metila	Metoxi	3,4-Cl ₂ -benzila	515	515
1059	Metila	Metoxi	1-Naftila	497	497
1060	Metila	Metoxi	Piperonila	490	490
1061	Metila	Metoxi	2,4,5-Trimetoxifenila	537	537
1062	Metila	Metoxi	3-Hidroxibenzila	476	476
1063	Metila	Metoxi	1-Naftilmetila	511	511
1064	Metila	Metoxi	Fenetila	475	475
1065	Metila	Metoxi	3-Metoxifenila	476	476
1066	Metila	Metoxi	N-Benzolaminoetila	504	504
1067	Metila	Metoxi	Benzila	460	460
1068	Metila	Metoxi	4-NO ₂ -benzila	505	505
1069	Amino	Metoxi	4-Metoxibenzila	492	492
1070	Amino	Metoxi	3,4-Cl ₂ -benzila	516	516
1071	Amino	Metoxi	1-Naftila	498	498
1072	Amino	Metoxi	Piperonila	491	491
1073	Amino	Metoxi	2,4,5-Trimetoxifenila	538	538
1074	Amino	Metoxi	3-Hidroxibenzila	477	477
1075	Amino	Metoxi	1-Naftilmetila	512	512
1076	Amino	Metoxi	Fenetila	476	476
1077	Amino	Metoxi	3-Metoxifenila	477	477

Nº	R ^a	R ^b	R ^c	Peso Mol.	M+H
1078	Amino	Metoxi	N-Benzolaminoetila	505	505
1079	Amino	Metoxi	Benzila	461	461
1080	Amino	Metoxi	4-NO ₂ -benzila	506	506
1081	3-Propenila	Metoxi	4-Metoxibenzila	517	517
1082	3-Propenila	Metoxi	3,4-Cl ₂ -benzila	541	541
1083	3-Propenila	Metoxi	1-Naftila	523	523
1084	3-Propenila	Metoxi	Piperonila	517	517
1085	3-Propenila	Metoxi	2,4,5-Trimetoxifenila	563	563
1086	3-Propenila	Metoxi	3-Hidroxibenzila	503	503
1087	3-Propenila	Metoxi	1-Naftilmetila	537	537
1088	3-Propenila	Metoxi	Fenetila	501	501
1089	3-Propenila	Metoxi	3-Metoxifenila	503	503
1090	3-Propenila	Metoxi	N-Benzolaminoetila	530	530
1091	3-Propenila	Metoxi	Benzila	847	487
1092	3-Propenila	Metoxi	4-NO ₂ -benzila	532	532
1093	Ácido etanóico	Metoxi	4-Metoxibenzila	535	535
1094	Ácido etanóico	Metoxi	3,4-Cl ₂ -benzila	559	559
1095	Ácido etanóico	Metoxi	1-Naftila	541	541
1096	Ácido etanóico	Metoxi	Piperonila	534	534
1097	Ácido etanóico	Metoxi	2,4,5-Trimetoxifenila	581	581
1098	Ácido etanóico	Metoxi	3-Hidroxibenzila	521	521
1099	Ácido etanóico	Metoxi	1-Naftilmetila	555	555
1100	Ácido etanóico	Metoxi	Fenetila	519	519
1101	Ácido etanóico	Metoxi	3-Metoxifenila	521	521
1102	Ácido etanóico	Metoxi	N-Benzolaminoetila	548	548
1103	Ácido etanóico	Metoxi	Benzila	505	505
1104	Ácido etanóico	Metoxi	4-NO ₂ -benzila	549	549
1105	Ácido propiônico	Metoxi	4-Metoxibenzila	549	549
1106	Ácido propiônico	Metoxi	3,4-Cl ₂ -benzila	573	573
1107	Ácido propiônico	Metoxi	1-Naftila	555	555
1108	Ácido propiônico	Metoxi	Piperonila	549	549
1109	Ácido propiônico	Metoxi	2,4,5-Trimetoxifenila	595	595
1110	Ácido propiônico	Metoxi	3-Hidroxibenzila	535	535
1111	Ácido propiônico	Metoxi	1-Naftilmetila	569	569
1112	Ácido propiônico	Metoxi	Fenetila	533	533

Nº	R ^a	R ^b	R ^c	Peso Mol.	M+H
1113	Ácido propiônico	Metoxi	3-Metoxifenila	535	535
1114	Ácido propiônico	Metoxi	N-Benzolaminoetila	562	562
1115	Ácido propiônico	Metoxi	Benzila	519	519
1116	Ácido propiônico	Metoxi	4-NO ₂ -benzila	564	564
1117	4-Vinilbenzila	Metoxi	4-Metoxibenzila	593	593
1118	4-Vinilbenzila	Metoxi	3,4-Cl ₂ -benzila	617	617
1119	4-Vinilbenzila	Metoxi	1-Naftila	599	599
1120	4-Vinilbenzila	Metoxi	Piperonila	593	593
1121	4-Vinilbenzila	Metoxi	2,4,5-Trimetoxifenila	639	639
1122	4-Vinilbenzila	Metoxi	3-Hidroxibenzila	579	579
1123	4-Vinilbenzila	Metoxi	1-Naftilmetila	613	613
1124	4-Vinilbenzila	Metoxi	Fenetila	577	577
1125	4-Vinilbenzila	Metoxi	3-Metoxifenila	579	579
1126	4-Vinilbenzila	Metoxi	N-Benzolaminoetila	606	606
1127	4-Vinilbenzila	Metoxi	Benzila	563	563
1128	4-Vinilbenzila	Metoxi	4-NO ₂ -benzila	608	608
1129	Piperonilmetila	Metoxi	4-Metoxibenzila	611	611
1130	Piperonilmetila	Metoxi	3,4-Cl ₂ -benzila	635	635
1131	Piperonilmetila	Metoxi	1-Naftila	617	617
1132	Piperonilmetila	Metoxi	Piperonila	611	611
1133	Piperonilmetila	Metoxi	2,4,5-Trimetoxifenila	657	657
1134	Piperonilmetila	Metoxi	3-Hidroxibenzila	597	597
1135	Piperonilmetila	Metoxi	1-Naftilmetila	631	631
1136	Piperonilmetila	Metoxi	Fenetila	595	595
1137	Piperonilmetila	Metoxi	3-Metoxifenila	597	597
1138	Piperonilmetila	Metoxi	N-Benzolaminoetila	624	624
1139	Piperonilmetila	Metoxi	Benzila	581	581
1140	Piperonilmetila	Metoxi	4-NO ₂ -benzila	626	626
1141	4-F-benzila	Metoxi	4-Metoxibenzila	585	585
1142	4-F-benzila	Metoxi	3,4-Cl ₂ -benzila	609	609
1143	4-F-benzila	Metoxi	1-Naftila	591	591
1144	4-F-benzila	Metoxi	Piperonila	585	585
1145	4-F-benzila	Metoxi	2,4,5-Trimetoxifenila	631	631
1146	4-F-benzila	Metoxi	3-Hidroxibenzila	571	571
1147	4-F-benzila	Metoxi	1-Naftilmetila	605	605

Nº	R ^a	R ^b	R ^c	Peso Mol.	M+H
1148	4-F-benzila	Metoxi	Fenetila	569	569
1149	4-F-benzila	Metoxi	3-Metoxifenila	571	571
1150	4-F-benzila	Metoxi	N-Benzolaminoetila	598	598
1151	4-F-benzila	Metoxi	Benzila	555	555
1152	4-F-benzila	Metoxi	4-NO ₂ -benzila	600	600
1153	Metila	Benziloxi	4-Metoxibenzila	567	567
1154	Metila	Benziloxi	3,4-Cl ₂ -benzila	591	591
1155	Metila	Benziloxi	1-Naftila	573	573
1156	Metila	Benziloxi	Piperonila	567	567
1157	Metila	Benziloxi	2,4,5-Trimetoxifenila	613	613
1158	Metila	Benziloxi	3-Hidroxibenzila	553	553
1159	Metila	Benziloxi	1-Naftilmetila	587	587
1160	Metila	Benziloxi	Fenetila	551	551
1161	Metila	Benziloxi	3-Metoxifenila	553	553
1162	Metila	Benziloxi	N-Benzolaminoetila	580	580
1163	Metila	Benziloxi	Benzila	537	537
1164	Metila	Benziloxi	4-NO ₂ -benzila	582	582
1165	Amino	Benziloxi	4-Metoxibenzila	568	568
1166	Amino	Benziloxi	3,4-Cl ₂ -benzila	592	592
1167	Amino	Benziloxi	1-Naftila	574	574
1168	Amino	Benziloxi	Piperonila	568	568
1169	Amino	Benziloxi	2,4,5-Trimetoxifenila	614	614
1170	Amino	Benziloxi	3-Hidroxibenzila	554	554
1171	Amino	Benziloxi	1-Naftilmetila	588	588
1172	Amino	Benziloxi	Fenetila	552	552
1173	Amino	Benziloxi	3-Metoxifenila	554	554
1174	Amino	Benziloxi	N-Benzolaminoetila	581	581
1175	Amino	Benziloxi	Benzila	538	538
1176	Amino	Benziloxi	4-NO ₂ -benzila	583	583
1177	3-Propenila	Benziloxi	4-Metoxibenzila	593	593
1178	3-Propenila	Benziloxi	3,4-Cl ₂ -benzila	617	617
1179	3-Propenila	Benziloxi	1-Naftila	599	599
1180	3-Propenila	Benziloxi	Piperonila	593	593
1181	3-Propenila	Benziloxi	2,4,5-Trimetoxifenila	639	639
1182	3-Propenila	Benziloxi	3-Hidroxibenzila	579	579

Nº	R ^a	R ^b	R ^c	Peso Mol.	M+H
1183	3-Propenila	Benziloxi	1-Naftilmetila	613	613
1184	3-Propenila	Benziloxi	Fenetila	577	577
1185	3-Propenila	Benziloxi	3-Metoxifenila	579	579
1186	3-Propenila	Benziloxi	N-Benzolaminoetila	606	606
1187	3-Propenila	Benziloxi	Benzila	563	563
1188	3-Propenila	Benziloxi	4-NO ₂ -benzila	608	608
1189	Ácido etanóico	Benziloxi	4-Metoxibenzila	611	611
1190	Ácido etanóico	Benziloxi	3,4-Cl ₂ -benzila	635	635
1191	Ácido etanóico	Benziloxi	1-Naftila	617	617
1192	Ácido etanóico	Benziloxi	Piperonila	611	611
1193	Ácido etanóico	Benziloxi	2,4,5-Trimetoxifenila	657	657
1194	Ácido etanóico	Benziloxi	3-Hidroxibenzila	597	597
1195	Ácido etanóico	Benziloxi	1-Naftilmetila	631	631
1196	Ácido etanóico	Benziloxi	Fenetila	595	595
1197	Ácido etanóico	Benziloxi	3-Metoxifenila	597	597
1198	Ácido etanóico	Benziloxi	N-Benzolaminoetila	624	624
1199	Ácido etanóico	Benziloxi	Benzila	581	581
1200	Ácido etanóico	Benziloxi	4-NO ₂ -benzila	626	626
1201	Ácido Propiônico	Benziloxi	4-Metoxibenzila	625	625
1202	Ácido Propiônico	Benziloxi	3,4-Cl ₂ -benzila	649	649
1203	Ácido Propiônico	Benziloxi	1-Naftila	631	631
1204	Ácido Propiônico	Benziloxi	Piperonila	625	625
1205	Ácido Propiônico	Benziloxi	2,4,5-Trimetoxifenila	671	671
1206	Ácido Propiônico	Benziloxi	3-Hidroxibenzila	611	611
1207	Ácido Propiônico	Benziloxi	1-Naftilmetila	645	645
1208	Ácido Propiônico	Benziloxi	Fenetila	609	609
1209	Ácido Propiônico	Benziloxi	3-Metoxifenila	611	611
1210	Ácido Propiônico	Benziloxi	N-Benzolaminoetila	638	638
1211	Ácido Propiônico	Benziloxi	Benzila	595	595
1212	Ácido Propiônico	Benziloxi	4-NO ₂ -benzila	640	640
1213	4-Vinilbenzila	Benziloxi	4-Metoxibenzila	669	669
1214	4-Vinilbenzila	Benziloxi	3,4-Cl ₂ -benzila	694	694
1215	4-Vinilbenzila	Benziloxi	1-Naftila	675	675
1216	4-Vinilbenzila	Benziloxi	Piperonila	669	669
1217	4-Vinilbenzila	Benziloxi	2,4,5-Trimetoxifenila	715	715

Nº	R ^a	R ^b	R ^c	Peso Mol.	M+H
1218	4-Vinilbenzila	Benziloxi	3-Hidroxibenzila	655	655
1219	4-Vinilbenzila	Benziloxi	1-Naftilmetila	689	689
1220	4-Vinilbenzila	Benziloxi	Fenetila	653	653
1221	4-Vinilbenzila	Benziloxi	3-Metoxifenila	655	655
1222	4-Vinilbenzila	Benziloxi	N-Benzolaminoetila	682	682
1223	4-Vinilbenzila	Benziloxi	Benzila	639	639
1224	4-Vinilbenzila	Benziloxi	4-NO ₂ -benzila	684	684
1225	Piperonilmetila	Benziloxi	4-Metoxibenzila	687	687
1226	Piperonilmetila	Benziloxi	3,4-Cl ₂ -benzila	712	712
1227	Piperonilmetila	Benziloxi	1-Naftila	693	693
1228	Piperonilmetila	Benziloxi	Piperonila	687	687
1229	Piperonilmetila	Benziloxi	2,4,5-Trimetoxifenila	733	733
1230	Piperonilmetila	Benziloxi	3-Hidroxibenzila	673	673
1231	Piperonilmetila	Benziloxi	1-Naftilmetila	707	707
1232	Piperonilmetila	Benziloxi	Fenetila	671	671
1233	Piperonilmetila	Benziloxi	3-Metoxifenila	673	673
1234	Piperonilmetila	Benziloxi	N-Benzolaminoetila	700	700
1235	Piperonilmetila	Benziloxi	Benzila	657	657
1236	4-F-benzila	Benziloxi	4-NO ₂ -benzila	702	702
1237	4-F-benzila	Benziloxi	4-Metoxibenzila	661	661
1238	4-F-benzila	Benziloxi	3,4-Cl ₂ -benzila	686	686
1239	4-F-benzila	Benziloxi	1-Naftila	667	667
1240	4-F-benzila	Benziloxi	Piperonila	661	661
1241	4-F-benzila	Benziloxi	2,4,5-Trimetoxifenila	707	707

[0063] As estruturas miméticas de β -fita da presente invenção podem ser usadas como agentes biotativos, tais como agentes diagnósticos, profiláticos e terapêuticos. Preferivelmente, os compostos são formulados, em uma forma farmacêuticamente aceitável, e então administrados a um paciente em necessidade de tratamento com as estruturas miméticas de β -fita da presente invenção.

[0064] Assim, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica contendo um composto de estruturas (I'') até (I'''). Para a preparação

da composição farmacêutica contendo os presentes compostos, uma pessoa versada na técnica pode usar conhecimento publicamente conhecido e técnicas que são conhecidas da técnica pertinente. Variedades geralmente conhecidas de veículos e outros aditivos são usados para a preparação da composição da presente invenção. As composições farmacêuticas dessa invenção podem ser administradas de um modo padrão para a condição de doença, a qual se deseja tratar, por exemplo, por administração oral, retal ou parenteral.

[0065] Para esses propósitos, os compostos da presente invenção podem ser formulados por meios conhecidos na técnica, em uma forma de, por exemplo, comprimidos, cápsulas, soluções aquosas ou oleosas ou suspensão, emulsões (lipídio), pós dispersíveis, supositórios, ungüentos, cremes, gotas e soluções injetáveis, estéreis, aquosas ou oleosas ou suspensões.

[0066] Uma composição farmacêutica adequada da presente invenção é aquela adequada para administração oral em uma forma de dosagem unitária, tal como, por exemplo, um comprimido ou cápsula que contém de cerca de 1 mg a cerca de 1 g do composto dessa invenção.

[0067] Em um outro aspecto, uma composição farmacêutica da presente invenção é uma adequada para injeção intravenosa, subcutânea ou intramuscular. Um paciente pode receber, por exemplo, uma dose intravenosa, subcutânea ou intramuscular de cerca de 1 µg/kg a cerca de 1 g/kg do composto da presente invenção. A dose intravenosa, subcutânea e intramuscular pode ser dada por meio de uma injeção de bolo. Alternativamente, a dose intravenosa pode ser dada por infusão contínua, por um período de tempo.

[0068] Alternativamente, um paciente receberá uma dose oral diária, que é aproximadamente equivalente à dose parenteral diária, sendo a composição administrada de 1 a cerca de 4 vezes ao dia.

[0069] A tabela seguinte ilustra formas de dosagens farmacêuticas representativas contendo o composto ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, para uso terapêutico ou profilático em seres humanos:

Comprimido 1	mg/comprimido
Composto	100
Lactose Ph. Eur.	179
Croscarmellose sódica	12,0
Polivinil pirrolidona	6
Estearato de magnésio	3,0

Comprimido 2	mg/comprimido
Composto	50
Lactose Ph. Eur.	229
Croscarmellose sódica	12,0
Polivinil pirrolidona	6
Estearato de magnésio	3,0

Comprimido 3	mg/comprimido
Composto	1,0
Lactose Ph. Eur.	92
Croscarmellose sódica	4,0
Polivinil pirrolidona	2,0
Estearato de magnésio	1,0

Cápsula	mg/cápsula
Composto	10
Lactose Ph. Eur.	389
Croscarmellose sódica	100

Estearato de magnésio	1,0
-----------------------	-----

Injeção I	(50 mg/ml)
Composto	0,5% p/v
Solução aquosa isotônica	até 100%

[0070] A composição farmacêutica contendo o composto de fórmula geral (I) pode ser usada para uma variedade de efeitos biologicamente desejáveis, incluindo inibir uma protease em um animal de sangue quente, modular um peptídeo relacionado a fator de transcrição de sinalização de célula em um animal de sangue quente, e para inibir uma quinase em um animal de sangue quente. Esses efeitos podem ser obtidos por um método que compreende administrar ao animal, em necessidade do mesmo, de uma quantidade eficaz do composto de fórmula (I).

[0071] Além disso, e como discutido, em detalhes, abaixo, as estruturas miméticas de β -fita podem ser também eficazes para inibir apresentação de MHC-I e/ou MHC-II de peptídeos aos receptores de célula T em uma animal de sangue quente; para inibir a ligação de peptídeos a domínios de SH2, em um animal de sangue quente; para inibir ligação de peptídeos a domínios SH3, em uma animal de sangue quente; para inibir a ligação de peptídeos a domínios de PTB, em um animal de sangue quente; para modular receptor acoplado à proteína G (GPCR) e canal de íon, em uma animal de sangue quente; e para modular citocinas, em uma animal sangue quente.

Inibição de quinase (incluindo inibição de domínios SH2 e SH3)

[0072] Em um aspecto, a presente invenção fornece um método para inibir uma quinase em um animal de sangue quente. O método compreende administrar ao animal uma quantidade de um composto da presente invenção, onde a quantidade é eficaz para inibir uma quinase. Quinases (também conhecidas como proteinoquinas) são uma classe de enzimas que catalisam a reação, por meio da que uma biomolécula (tipicamente, uma outra enzima) é fosforilada. Pensa-se que

tanto quanto 1.000 quinases são codificadas no genoma mamífero (Hunter, Cell 50:823-829, 1987). O grande número de quinases permite rápida amplificação de sinal e pontos múltiplos de regulação.

[0073] Fosforilação é uma modificação covalente muito comum encontrada em processos de transdução de sinal, e provoca uma alteração na atividade daquelas proteínas, que se tornam fosforiladas. Quinases são, assim, um componente crítico de vias de sinalização. Quinases são, tipicamente, organizadas em várias regiões funcionais modulares, ou “domínios” (Cohen G. B., et al., Cell 80:237-248, 1995). Um domínio, conhecido como “SH3”, é uma região de 55-70 aminoácidos que liga-se a peptídeos ricos em prolina, particularmente, fita estendida. Um outro domínio, conhecido como “SH2”, é um região de ligação de fosfotiro-sina de cerca de 100 aminoácidos de comprimento. Acredita-se que esses dois domínios estejam envolvidos no reconhecimento e ligação aos substratos de proteína. Esses, bem como outros domínios, incluindo sítios de miristoilação e de palmitoilação, são responsáveis pela montagem de complexos de multiproteínas, que guiam o domínio catalítico para os alvos corretos (Mayer et al. Mol.Cell.Biol. 12:609-618, 1992; e Mayer e Baltimore, Mol.Cell.Biol. 14:2883-2894, 1994). Embora os domínios SH2 e SH3 sejam conhecidos como estando presentes em algumas quinases, esses domínios também estão presentes em outras proteínas. Os compostos da presente invenção podem ser usados para inibir ligação mediada por SH2 ou SH3 em quinase ou outras proteínas.

[0074] Quinases são usadas pelo corpo em um vasto número de diferentes, mas freqüentemente, interrelacionados, Mecanismos de transdução de sinal intramolecular. Por exemplo, fatores de crescimento, fatores de transcrição, hormônios, proteínas reguladoras de ciclo celular e muitas outras classes de reguladores celulares utilizam tirosina quinases em suas cascatas de sinalização (vide, Bolen et al., FASEB J. 6:3403-3409, 1992; e Ullrich e Schlessinger, Cell

61:203-212, 1990). As serina/treonina quinases perfazem a maior parte do remanescente da família quinase.

[0075] Uma abordagem importante para determinar o papel, e entender a função, de enzimas, tanto *in vitro* como *in vivo*, é o uso de inibidores de enzimas específicas. Se um ou mais compostos podem ser encontrados, que inibirão a enzima, o inibidor pode ser usado para modular a atividade da enzima, e os efeitos dessa diminuição podem ser observados. Tais abordagens têm sido instrumentais em decifrar muitas das vias de metabolismo intermediário, e têm sido também importantes em se aprender sobre cinética de enzimas e determinar mecanismos catalíticos. A presente invenção fornece tais compostos.

[0076] Regulação de muitas respostas imunes é mediada através de receptores que transmitem sinais através de tirosina quinases contendo domínios SH2. Ativação de célula T via o receptor de célula T específico de antígeno (TCR) inicia uma cascata de transdução de sinal levando à secreção de linfocina e proliferação de células. Uma das primeiras respostas bioquímicas seguinte à ativação com TCR é um aumento da atividade de tirosina quinase. Em particular, ativação e proliferação de células T é controlada através de ativação mediada por receptor de célula T de p56^{lck} e p59^{fyn} tirosina quinases, bem como ZAP-70 e Syk (Weiss e Litman, Cell 76:263-274, 1994), que contêm domínios SH2. Evidência adicional mostra que várias quinases da família src (lck, blk, fyn) participam das vias de transdução de sinal conduzindo a partir de receptores de célula B e logo podem servir para integrar estímulos recebidos de várias estruturas independentes. Assim, inibidores que bloqueiam interações dessas quinases de domínio SH2 com seus receptores cognatos poderiam servir como agentes imunossupressores com utilidade em doenças autoimunes, rejeição de transplante ou como agentes antiinflamatórios, bem como drogas anticancerígenas em casos de leucemias linfocíticas.

[0077] Adicionalmente, domínios SH2 contendo PTPase não-transmembrana são conhecidos e a nomenclatura refere-se a eles como SH-PTP1 e SH-PTP2 (Neel, Cell Biology 4:419-432, 1993). SH-PTP1 é idêntico a PTP1C, HCP ou SHP e SH-PTP2 é também conhecido como PTP1D ou PTP2C. SH-PTP1 é expresso em altos níveis em células hematopoiéticas de todas as linhagens e todos os estágios de diferenciação. Já que o gene SH-PTP1 foi identificado como responsável pelo fenótipo de camundongo 'motheaten'(me), isso fornece uma base para prever os efeitos de inibidores que bloqueariam sua interação com seus substratos celulares. Assim, seria esperado que a inibição da função de SH-PTP1 resultasse em repostas de células T comprometidas à estimulação mitogênica, função de célula NK diminuída e depleção de precursores de células B com aplicações potenciais terapêuticas, como descrito acima.

[0078] A capacidade de um composto da presente invenção de ligar-se ao domínio SH2 de STAT6, ou de ligar-se ao domínio de SH2 da proteína tirosina fosfatase SH-PTP1, pode ser demonstrada pelos procedimentos mostrados por Payne et al., P.N.A.S. E.U.A 90:4902-4906, 1993). Bibliotecas de miméticos de ligação de SH2 podem ser selecionadas pelo procedimento de Songyang et al., Cell 72:767-778, 1993. Vide, também, pelo procedimento de Songyang et al., Current Biology 4:973-982, 1994), para testar a capacidade de um composto de agir como um substrato ou inibidor de proteína quinases.

[0079] Por conseguinte, em um aspecto, a presente invenção proporciona um método para inibir uma fosfatase em um animal de sangue quente, onde o método compreende administrar ao animal uma quantidade de um composto da presente invenção, onde a quantidade é eficaz para inibir a fosfatase.

[0080] Em diabetes do Tipo 2 (não insulino-dependente), tirosina fosfatases (PTP-1b) contrabalançam o efeito de quinases receptoras de insulina ativadas e podem representar importantes alvos de drogas. Experimentos *in vitro*

mostram que a injeção de PTPase bloqueia a fosforilação estimulada por insulina de resíduos de tirosila em proteínas endógenas. Assim, os compostos da invenção podem ser usados para modular a ação da insulina em diabete.

[0081] Em um outro aspecto, a presente invenção proporciona um método para inibir a ligação de um resíduo de fosfotirosina em uma primeira proteína a um domínio SH2 de uma segunda proteína. O método compreende contatar uma quantidade de um composto da presente invenção com uma composição que compreende a primeira e segunda proteína. A quantidade é eficaz para diminuir a ligação entre a primeira e segunda proteína que ocorre via o domínio SH2 da segunda proteína e o resíduo de fosfotirosina da primeira proteína.

Inibição de protease

[0082] Em um outro aspecto, a presente invenção fornece um método para inibir uma protease em um animal de sangue quente. O método compreende administrar ao animal uma quantidade de um composto da presente invenção como descrito acima. A quantidade é eficaz para inibir uma protease no animal. Em várias modalidades: a protease é uma serina protease; a protease é uma serina protease selecionada de trombina, Fator X, Fator IX, Fator VII, uroquinase, HCV protease, quimase triptase e calicreína; a protease é trombina; a protease é Fator VII; e a protease é selecionada de uma protease aspártica, cisteína protease e metaloprotease.

[0083] Com respeito à inibição de protease, Catepsina B é uma cisteína protease lisossomal normalmente envolvida no processamento de proenzima e renovação de proteína. Níveis elevados de atividade têm sido implicados em metástase tumoral (Sloane, B. F. et al., Cancer Metastasis Rev. 9:333-352), artrite reumatóide (Werb, Z. Textbook of Rheumatology, Keller, W. N.; Harris, W. D.; Ruddy, S.; Sledge, C. S., Eds., 1989, W. B. Saunder Co., Filadélfia, Pa., pp. 300-

321, e distrofia muscular (Katunuma e Kominami, Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 108:1-20, 1987).

[0084] Calpaínas são proteases citosólicas ou ativadas por Ca^{++} ligada à membrana, que são responsáveis pela degradação de proteínas citoesqueléticas em resposta à alteração dos níveis de cálcio dentro da célula. Elas contribuem para degradação de tecidos em artrite e distrofia muscular (vide Wang e Yuen Trends Pharmacol. Sci. 15:412-419, 1994).

[0085] Enzima Conversora de Interleucina (ICE) cliva pro-IL-1 beta em IL-1 beta, um mediador chave de inflamação, e, portanto, inibidores de ICE podem provar serem úteis no tratamento de artrite (vide, e.g., Miller B. E. et al., J. Immunol. 154:1331-1338, 1995). ICE e proteases similares a ICE podem também funcionar em apoptose (morte celular programada) e, portanto, desempenham papéis em câncer, AIDS, mal de Alzheimer e outras doenças, em que a apoptose desregulada está envolvida (vide Barr e Tomei, Biotechnol. 12:487-493, 1994).

[0086] HIV protease desempenha um papel chave no ciclo de vida de HIV, o vírus da AIDS. Nas etapas finais de maturação viral, ela cliva precursores de poliproteína a enzimas funcionais e proteínas estruturais do núcleo de vírion. Os inibidores de HIV protease foram rapidamente identificados como um excelente alvo terapêutico para AIDS (vide Huff, J. R., J. Med. Chem. 34:2305-2314) e já provaram serem úteis em seu tratamento como evidenciado pela recente aprovação do FDA de ritonavir, Crixivan e saquinavir.

[0087] Vírus da hepatite C (HCV) é a maior causa de hepatite não A e não B, no mundo de hoje. Estima-se que ele infecte até 50 milhões de pessoas. Atualmente, não há tratamento satisfatório disponível para interromper a progressão dessa doença desabilitadora. Durante o ciclo de vida do vírus, uma poliproteína de cerca de 3.000 aminoácidos é produzida e é proteoliticamente clivada por hospedeiro e proteases virais para produzir os produtos de genes virais maduros.

Uma serina proteinase localizada dentro da HCV NS3 proteína cliva em quatro sítios específicos para produzir proteínas não estruturais consideradas essenciais para replicação viral. Logo, inibidores de HCV protease são alvos atrativos para projeto de drogas, e podem ser de grande benefício terapêutico. (Neddermann et al., Biol. Chem. 378:469-476, 1997).

[0088] Enzima conversora de angiotensina (ACE) é parte do sistema renina-angiotensina, que desempenha um papel central na regulação de pressão sangüínea. ACE cliva angiotensina I na angiotensina II de octapeptídeo, um agente pressor potente devido à sua atividade vasoconstritora. A inibição de ACE tem provado ser útil terapêutica-mente no tratamento de hipertensão (Williams, G. H., N. Engl. J. Med. 319:1517-1525, 1989).

[0089] Colagenases clivam colágeno, o principal constituinte da matriz extracelular (por exemplo, tecido conjuntivo, pele, vasos sangüíneos). A atividade elevada de colagenase contribui para artrite (Krane et al., Ann. N. Y. Acad. Sci. 580:340-354, 1990), metástase tumoral (Flug e Kopf-Maier, Acta Anat. Basel 152:69-84, 1995) e outras doenças envolvendo a degradação de tecidos conjuntivos.

[0090] Serina proteases similares à tripsina formam uma família grande e altamente seletiva de enzimas envolvidas na hemostase/coagulação (Davie e Fujikawa, Ann. Rev. 799-829, 1975) e ativação complementar (Muller-Eberhard, Ann. Rev. Biochem. 44:697-724, 1975). Seqüenciamento dessas proteases tem mostrado a presença de um núcleo homólogo similar à tripsina com inserções de aminoácidos, que modificam a especificidade e que são geralmente responsáveis por interações com outros componentes macromoleculares (Magnusson et al., Miami Winter Symposia 11:203-239, 1976).

[0091] A trombina, uma serina protease similar à tripsina, age para fornecer proteólise limitada, tanto na geração de fibrina a partir de fibrinogênio como na ativação do receptor de plaquetas, e assim desempenha um papel crítico na

trombose e na hemostase (Mann, K. G., Trends Biochem. Sci. 12:229-233, 1987). Trombina exibe especificidade notável na remoção de fibrinopeptídeos A e B de fibrinogênio através da clivagem seletiva de somente duas ligações Arg-Gly das cento e oitenta e uma seqüências de Arg- ou Lys-Xaa em fibrinogênio (Blomback, Blood Clotting Enzymology, Seeger, W. H. (ed), Academic Press, Nova Iorque, 1997, pp. 143-215).

[0092] Muitos estados doentes significantes estão relacionados a hemostase anormal, incluindo síndromes coronárias agudas. Aspirina e heparina são largamente usadas no tratamento de pacientes com síndromes coronárias agudas. Contudo, esses agentes têm várias limitações intrínsecas. Por exemplo, trombose complicando a ruptura da placa aterosclerótica tende a ser um processo dependente de plaqueta, mediado por trombina, que é relativamente resistente à inibição por aspirina e heparina (Fuster et al., N. Engl. J. Med. 326:242-50, 1992).

[0093] Inibidores de trombina previnem a formação de trombo, em sítios de lesão vascular, *in vivo*. Além do mais, já que a trombina é também um fator de crescimento potente, que inicia a proliferação de células em músculo liso, em sítios de lesão mecânica na artéria coronária, inibidores bloqueiam essa resposta proliferativa de células de músculo liso e reduzem a reestenose. Inibidores de trombina também reduziram a resposta inflamatória, em células da parede vascular (Harker et al., Am. J. Cardiol. 75:122-16B, 1995).

[0094] Além disso, pelo menos dois fatores de transcrição bem definidos, fator nuclear (NF)- κ B e proteína de ativador (AP)-1, são regulados pelo estado de redução-oxidação intracelular (redóx). A regulação da expressão de gene pelo estado redóx mantém implicações terapêuticas promissoras. Por exemplo, sítios de ligação dos fatores de transcrição NF- κ B e AP-1, regulados por redóx, estão localizados na região de promotor de uma grande variedade de genes, que estão diretamente envolvidos na patogênese de doenças, tais como AIDS, câncer,

aterosclerose e complicações diabéticas (Sen e Packer, FASEB Journal 10:709-720, 1996). Mais especificamente, a ligação de fatores de transcrição tais como NF- κ B e AP-1 aos sítios de consenso em DNA é acionada por homeostase oxidante-antioxidante, especialmente pelo balanço de tiol-dissulfeto.

[0095] No caso de NF- κ B, um tiol fisiologicamente relevante, que tem um papel crucial na regulação da função NF- κ B é tioredoxina reduzida ou uma proteína similar à tioredoxina reduzida. Tiorredoxina é uma proteína oxidoredutase importante com funções antioxidantes. Verificou-se que a tioredoxina sobre-regula ligação de DNA de NF- κ B ativado e assim aumenta a expressão de gene (Schenk et al., Proc. Natl. Acad. Sci. E.U.A 91:1672-1676, 1994). Tiorredoxina tem sido implicada em reduzir NF- κ B citosólico ativado (especificamente redução de cys-62), que pode assim contribuir para sua translocação nuclear e ligação de DNA (Hayashi et al., J. Biol. Chem. 268:11380-11388, 1993).

[0096] Verificou-se também que atividade de ligação de DNA de Fos e Jun no complexo AP-1 é regulada pelo estado redóx (Abate et al., Science 249:1157-1162, 1990). Cada proteína contém uma simples cisteína conservada (flanqueada por lisina e arginina) em seu domínio de ligação de DNA. Esse tiol não parece ser parte de uma ligação de dissulfeto e pode existir como um ácido sulfênico ou sulfínico em sua forma oxidada. Ref-1, uma proteína nuclear bi-funcional possuindo também atividade de reparo de DNA endonuclease, estimula a ligação de AP-1 DNA por redução dessa cisteína reguladora. Um mutante Fos em que a cisteína crítica foi substituída com serina elicitou um aumento de três vezes na atividade de ligação AP-1 DNA e não foi mais sujeito a controle de redóx (Okuno et al., Oncogene 8:695-701, 1993). Logo, já que pelo menos quatro membros da família fos, 3 da família jun e pelo menos 4 da família ATF/CREB de fatores de transcrição contêm todos essa cisteína conservada, controle redóx de fatores de transcrição parece bem difundido.

[0097] Como mencionado acima, a regulação de fatores de transcrição tais como NF- κ B e AP-1 têm importantes aplicações terapêuticas. Por exemplo, AP-1 é um importante mediador de produção tumoral (Yoshioka et al., Proc. Natl. Acad. Sci. E.U.A 92:4972-4976, 1995). Assim, compostos que reprimem atividade transcricional de AP-1 têm utilidade no tratamento de câncer. Além do mais, devido ao seu papel direto em regular repostas a citocinas inflamatórias e endotoxinas, a ativação de NF- κ B desempenha um papel importante no desenvolvimento de doenças crônicas tal como artrite reumatóide e condições agudas tal como choque séptico. Acredita-se que doenças autoimunes, tais como lúpus eritematoso (SLE) e mal de Alzheimer, estão também envolvidas na ativação de NF- κ B. Similarmente, NF- κ B desempenha um papel importante na ativação de expressão de gene HIV. Acredita-se que outras condições que envolvem NF- κ B incluem gripe, aterosclerose, oncogênese e ataxia-telangiectasia (AT).

Inibição de oxidoredutase

[0098] Com respeito à regulação de fatores de transcrição, os compostos dessa invenção regulam fatores de transcrição, cuja capacidade de ligar-se a DNA é controlada pela redução de um resíduo de cisteína por uma oxidoredutase celular. Em uma modalidade, o fator de transcrição é NF- κ B. Nessa modalidade, os compostos dessa invenção têm atividade como mediadores de repostas imune e/ou inflamatórias, ou servem para controlar o crescimento de células. Em outra modalidade, o fator de transcrição é AP-1, e a oxidoredutase celular é Ref-1. Nessa modalidade, os compostos dessa invenção têm atividade como agentes antiinflamatórios e/ou anticancerígenos. Em ainda outras modalidades, o fator de transcrição é selecionado de Myb e receptor glicocorticóide. Outros fatores de transcrição que podem ser regulados dentro do contexto dessa invenção incluem também: aqueles da família de NF- κ B, tais como Rel-A, c-Rel, Rel-B, p50 e p52; aqueles da família de AP-1, tais como Fos, FosB, Fra-1, Fra-2, Jun, JunB e JunD;

ATF; CREB; STAT-1, -2, -3, -4, -5 e -6; NFAT-1, -2 e -4; MAF; Fator Tiroidal; IRF; Oct-1 e -2; NF-Y; Egr-1; e USF-43.

[0099] Por conseguinte, em um aspecto, a presente invenção fornece um método para inibir uma oxirredutase em um animal de sangue quente, o qual compreende administrar ao animal uma quantidade de um composto da presente invenção, onde a quantidade é eficaz para inibir a oxirredutase. A inibição da atividade de oxirredutase pode ser usada como um meio para regular transcrição.

Inibição de CAAX

[00100] Em um outro aspecto, a presente invenção proporciona um método para inibição de CAAX em um animal de sangue quente. O método compreende administrar ao animal de sangue quente uma quantidade de um composto da presente invenção conforme descrito aqui. A quantidade é eficaz para prover inibição de CAAX no animal.

[00101] Ras, o produto de proteína do oncogene ras, é uma proteína ligada a membrana envolvida em transdução de sinal regulando divisão e crescimento celular. Mutações no gene ras estão entre as anormalidades genéticas mais comuns associadas com cânceres humanos (Barbacid, M. Annu Rev Biochem 56:779-827, 1987). Essas mutações resultam em um sinal de crescimento que é sempre "on", levando a uma célula cancerosa. De modo a localizar para a membrana celular, Ras requer prenilação da cisteína dentro de sua seqüência de CAAX de terminal C pela farnesil transferase (Ftase) onde, na seqüência de CAAX, "A" é definido como um aminoácido com uma cadeia lateral hidrofóbica e "X" é um outro aminoácido. Essa modificação pós-traducional é crucial para sua atividade. Inibidores de peptídeos de FTase com a seqüência de CAAX mostraram bloquear ou tornar mais lento o crescimento de tumores em cultura de células e em animais inteiros (Kohl et al., Science 260:1934-1937, 1993; Buss e Masters, Chemistry and Biology 2:787-791, 1995).

[00102] Métodos para selecionar a atividade de um composto em inibir atividade de CAAX são conhecidos da técnica. Vide, por exemplo, a patente US 6.391.574, que descreve um método para identificar um composto que inibe a remoção proteolítica de um tripeptídeo AAX de uma proteína CAAX, em uma célula. Vide também a patente US 5.990.277, que descreve vários ensaios adequados, e referências Gibbs et al., Cell 77:175, 1994; Gibbs, Cell 65:1, 1991; Maltese, FASEB J. 4:3319, 1990; Moore et al., J. Biol.Chem. 266:14603, 1991; Goldstein et al., J. Biol. Chem. 266:15575, 1991; patente EP 0 461 869 A2; Casey, J. Lipid Res. 33:1731-1740, 1992; Cox et al., Curr. Opin. Cell Biol, 4:1008-1016, 1992; Garcia et al., J. Biol. Chem. 268:18415-18418, 1993; Vogt et al., J. Biol. Chem. 270:660-664, 1995; Kohl et al., Science, 260:1934-1937, 1993; Garcia et al., J. Biochem., 268:18415-18418, 1993; e Vogt et al., J. Biol. Chem. 270:660-664, 1995).

Moléculas de MHC

[00103] Em um outro aspecto, a presente invenção proporciona um método para inibir a ligação de um peptídeo antigênico ou a uma molécula de MHC de classe um ou de classe dois. O método compreende contatar um composto de acordo com a presente invenção com uma composição que compreende um peptídeo antigênico e uma molécula de MHC de classe um ou de classe dois. O composto é contatado com um antígeno/molécula em uma quantidade eficaz para reduzir a afinidade de ligação entre as duas espécies.

[00104] Um importante aspecto do sistema imune é a resposta de célula T. Essa resposta requer que as células T reconheçam e interajam com complexos de moléculas da superfície da célula, referidos como antígenos de leucócitos humanos ("HLA"), ou principais complexos de histocompatibilidade ("MHCs"), e peptídeos (vide, por exemplo, Male et al., *Advanced Immunology* (J. P. Lipincott Company, 1987). Antígenos mobilizam uma resposta imune, pelo menos em parte, ao serem ingeridos por uma célula apresentando antígeno (APC), que contém em sua superfície uma glicoproteína de Classe II codificada por um gene no principal complexo de histocompatibilidade (MHC). O antígeno é então apresentado a uma célula auxiliadora T específica no contexto da glicoproteína MHC ligada à superfície, e por interação do receptor de célula T específico de antígeno com o complexo antígeno-MHC, a célula auxiliadora T é estimulada a mediar a resposta imune específica de antígeno, incluindo indução de função de célula T citotóxica, indução de célula B, e secreção de um número de fatores que auxiliam e favorecem esta resposta. Em um aspecto da invenção, a molécula de MHC é HLA-A2.1, HLA-A1 ou HLA-A3.1, ou qualquer outro alelo de HLA que esteja presente em pacientes com melanoma.

[00105] A capacidade de um composto da presente invenção de ligar-se a moléculas de MHC I pode ser demonstrada essencialmente como descrito por

Elliot et al., Nature 351:402-406, 1991. Similarmente, a capacidade de um composto da invenção de ligar-se a moléculas de MHC II pode ser demonstrada pelo procedimento de Kwok et al., J. Immunol. 155:2468-2476, 1995.

Proteína com domínio 14-3-3

[00106] Em um outro aspecto, a presente invenção proporciona um método para inibir a ligação de um primeiro peptídeo a uma segundo peptídeo que compreende uma domínio 14-3-3, onde o primeiro peptídeo tem uma afinidade de ligação ao domínio 14-3-3 do segundo peptídeo. O método compreende contatar um composto da presente invenção com uma composição compreendendo um (primeiro) peptídeo que tem uma afinidade de ligação com o domínio 14-3-3 da segunda proteína.

[00107] Proteínas tendo domínio 14-3-3, e seus parceiros de ligação, têm sido descritos na literatura. Esses peptídeos podem ser usados no método da presente invenção. Vide, por exemplo, Dai e Murakami J Neurochem janeiro de 2003, 84(1) :23-34; Lim et al., J.Biol Chem 25 de outubro de 2002, 277(43):40997-1008; Parvaresh et al., FEBS Lett 18 de dezembro de 2002, 532(3):357-62; Eilers et al., Mol Cell Biol dezembro de 2002; 22(24):8514-26; Liu et al., Cancer Res, 15 de novembro de 2002, 62(22):6475-80; Truong et al., Proteins 15 de novembro de 2002, 49(3):321-5; Birkenfeld et al., Biochem J 1 de janeiro de 2003, 367(Pt):45-54; Espejo et al., Biochem J 1 de novembro de 2002, 357(Pt3):697-702; e Benzing et al., J Biol Chem 16 de setembro de 2002, 277(36):32954-62.

[00108] Na prática dos métodos dessa invenção, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto dessa invenção é administrada a um animal de sangue quente, necessitando do mesmo. Por exemplo, os compostos dessa invenção podem ser administrados a um animal de sangue quente que tenha sido diagnosticado com, ou está em risco de desenvolver, uma condição selecionada de qualquer uma ou mais de doença de Chrohn, asma, artrite

reumatóide, isquemia, lesão de reperfusão, enxerto versus doença de hospedeiro (GVHD), esclerose lateral amiotrófica (ALS), mal de Alzheimer, rejeição de aloenxerto e leucemia de célula T adulta.

Complexo de esclerose tuberosa

[00109] Pacientes com complexo de esclerose tuberosa (TSC) desenvolvem, tipicamente, lesões focais múltiplas no cérebro, coração, rim e outros tecidos (vide, por exemplo, Gomez, M. R. Brain Dev. 17(suppl):55-57, 1995). Estudos em células mamíferas têm mostrado que superexpressão de TSC1 (que expressa hamartina) e TSC2 (que expressa tuberina) regula negativamente a proliferação celular e induz o arresto de G₁/S (vide, por exemplo, Miloloza, A. et al., Hum. Mol. Genet. 9:1721-1727, 2000). Outros estudos têm mostrado que hamartina e tuberina funcionam no nível de complexo de degradação de β -catenina, e, mais especificamente, que essas proteínas regulam negativamente a estabilidade e atividade de beta-catenina por participar do complexo de degradação de beta-catenina (vide, por exemplo, Mak, B.C., et al., J.Biol. Chem. 278(8):5947-5951, 2003). Beta-catenina é uma proteína de 95 kDa, que participa de adesão celular através de sua associação com membros da família de caderina ligada a membrana, e da proliferação celular e diferenciação, como um componente chave da via de Wnt/Wingless (vide, por exemplo, Daniels, D. L., et al., Trends Biochem, Sci. 26:672-678, 2001). Ruptura dessa via tem mostrado ser oncogênica em humanos e roedores. A presente invenção proporciona compostos que modulam a atividade de β -catenina, e particularmente suas interações com outras proteínas, e, por conseguinte, podem ser usados no tratamento de TSC.

[00110] Os seguintes exemplos são apresentados para fins de ilustração e não de limitação.

EXEMPLOS

[00111] Nos Exemplos de Preparação e Exemplos, são usadas as seguintes abreviaturas:

BMS: Dimetil sulfeto de boro.

CbzOSu: Benzilóxi carbonil N-hidróxi succinimida.

DIC: 1,3-Diisopropil carbodiimida

DIEA: N,N-Diisopropil etilamina

DIPEA: N,N-Diisopropil etilamina

DMAP: N,N-Dimetil aminopiridina

DMF: Dimetil formamida

DMSO: Sulfóxido de dimetila

EA: Acetato de etila

EDC: Cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetil aminopro-pil)carbodiimida

EDCI: Cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetil aminopro-pil)carbodiimida

FmocOsu: 9-Fluorenilóxi carbonil N-hidróxi succi-nimida

HATU: [Hexaflúor fosfato de 2-(1H-9-azabenzotria-zol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil urônio]

Hex: Hexano

HOBT: N-Hidróxi benzotriazol

MC: Cloreto de metileno

MeOH: Metanol

-OBn: -O-benzila

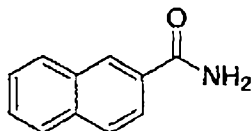
PPTS: p-Tolueno sulfato de piridínio

PyBOP: Hexaflúor fosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfônio

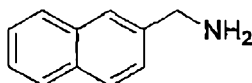
p-TsOH: Ácido p-tolueno sulfônico

THF: Tetraidrofurona

TLC: Cromatografia de camada fina

EXEMPLO PREPARATIVO 1(1) PREPARAÇÃO DE AMIDA DE ÁCIDO NAFTALENO-2-CARBOXÍLICO

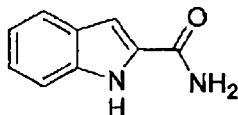
[00112] A uma solução de ácido 2-naftóico (25 g, 0,145 mol) em MC (200 mL), cloreto de oxalila (38 mL, 0,4356 mol) e uma quantidade catalítica de DMF foram adicionadas e agitadas, em temperatura ambiente, por duas horas. Depois que o solvente foi evaporado, o cloreto de acila bruto foi diluído com MC (200 mL), ao qual uma solução de hidróxido de amônio em água (160 mL) foi adicionado, gota-a-gota, em uma temperatura de banho de gelo. Após agitação por 1 hora, o produto precipitado foi coletado por filtração por sucção, triturado em hexano e secado para obter o composto título, o qual foi usado na próxima etapa, sem posterior purificação.

(2) PREPARAÇÃO DE NAFTALENO-2-IL-METILAMINA

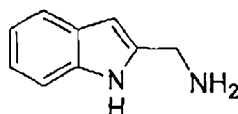
[00113] A uma solução da amida bruta obtida na etapa acima (1) em THF (100 mL), BMS (27,5 mL, 0,2904 mol) foi lentamente adicionado a 0°C. A mistura de reação resultante foi aquecida para 60°C, por 3 horas, finalizada com HCl a 5%, a 0°C, extraída com EA e lavada com HCl a 5%. As camadas aquosas foram combinadas e basificadas com NaOH 1N, e novamente extraídas com EA. As camadas orgânicas foram combinadas e concentradas para dar o composto título (13 g) como sólido branco.

Sistema TLC 1: MC/MeOH = 90:10 v/v Rf=0, 23

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 4,07 (s, 2H), 7,48 (m, 3H), 7,79 (m, 4H).

EXEMPLO PREPARATIVO 2(1) PREPARAÇÃO DE AMIDA DE ÁCIDO 1H-INDOL-2-CARBOXÍLICO

[00114] A uma solução de ácido indol-2-carboxílico (1g, 6,21 mmols) em MC (30 mL), cloreto de oxalila (1,64 mL, 0,1862 mmol) e uma quantidade catalítica de DMF foram adicionados e agitados, em temperatura ambiente, por 2 horas. Após o solvente ter sido evaporado, o cloreto de acila bruto foi diluído com MC (20 mL), ao qual uma solução de hidróxido de amônio em água (7 mL) foi adicionada gota-a-gota com resfriamento em um banho de gelo. Após agitação por 1 hora, o produto precipitado foi coletado por filtração com sucção, triturado em hexano e secado para dar o composto título, que foi usado na próxima etapa, sem posterior purificação.

(2) PREPARAÇÃO DE (1H-INDOL-2-IL)-METILAMINA

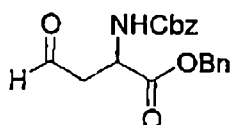
[00115] A uma solução da amida bruta obtida na etapa (1) acima em THF (30 mL), BMS (1,18 mL, 12,42 mmols) foi lentamente adicionado a 0°C. A mistura de reação resultante foi aquecida para 60°C, por 3 horas, finalizada com HCl a 5%, a 0°C, extraída com EA, e lavada com HCl a 5%. As camadas aquosas foram combinadas e basificadas com NaOH 1N, e novamente extraídas com EA. As camadas orgânicas foram combinadas e concentradas para obter o composto título (0,28 g), como óleo amarelo.

Sistema 1 TLC: MC/MeOH =90:10 v/v R_f=0,15

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3,98 (s, 2H), 7,08 (m, 3H), 7,26 (m, 1H), 7,58 (d, 1H), 9,10 (br s, 1H).

EXEMPLO PREPARATIVO 3

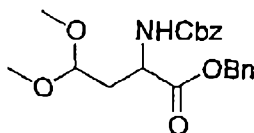
(1) PREPARAÇÃO DE ÉSTER BENZÍLICO DE ÁCIDO 2-BENZILÓXI CARBONILAMINO-4-OXO-BUTÍRICO



[00116] A uma solução de Z-AsP-OBn (10 g, 0,028 mol) em MC (200 mL), cloreto de oxalila (2,93 mL, 0,0336 mmol) e uma quantidade catalítica de DMF foram adicionados a 0°C e agitados, em temperatura ambiente, por 2 horas. Depois que o solvente foi evaporado, o cloreto de acila bruto foi dissolvido em benzeno (400 mL), e hidreto de tributil-estanho (15,1 mL, 0,056 mol) e uma quantidade catalítica de Pd (0) foram adicionados lentamente a 0°C e agitados, em temperatura ambiente, durante a noite. Depois que o solvente foi evaporado, éter (100 mL)/KF a 10% em água (100 mL) foi adicionado e agitado em temperatura ambiente, por 2 horas, seguindo-se filtração para dar uma solução bifásica. A camada orgânica foi separada e concentrada para dar um produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna para obter o composto título, Z-Asp-OBn aldeído (6 g), como um óleo amarelo pálido.

Rf=0,29 em Hexano/EA(2/1)

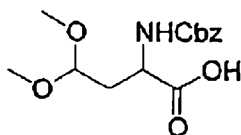
(2) PREPARAÇÃO DE ÉSTER BENZÍLICO DE ÁCIDO 2-BENZILÓXI CARBONILAMINO-4,4-DIMETÓXI BUTÍRICO



[00117] A uma solução de Z-Asp-OBn aldeído (6 g, 17,58 mmols) obtido na etapa (1) acima em MeOH (100 mL), uma quantidade catalítica de p-TsOH foi adicionada e agitada, em temperatura ambiente, por 5 horas. Depois que a reação estava completa, o solvente foi evaporado para dar um produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna para obter o composto título, Z-Asp-OBn acetal, (5 g) como óleo amarelo pálido.

RF: 0,32 em Hex./EA (2/1)

(3) PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 2-BENZILÓXI CARBONILAMINO-4,4-DIMETÓXI BUTÍRICO

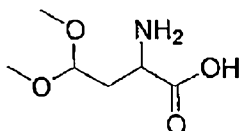


[00118] O Z-Asp-OBn acetal (0,5 g, 1,29 mmol) obtido na etapa (2) acima foi dissolvido em THF (20 mL)/NaOH (0,11 g, 2,1 mmols) em água (20 mL) e agitado em temperatura ambiente, por 30 minutos. Após o material de partida ter desaparecido completamente, a mistura de reação foi concentrada por evaporação e então diluída com água/EA. A camada aquosa foi separada, acidificada muito cuidadosamente para pH 4-5 com HCl 1 N, a 0°C, e novamente extraída com EA. As camadas orgânicas foram combinadas e concentradas para obter o composto título, Z-Asp-OBn acetal, (0,27 g) como óleo amarelo pálido.

Sistema 1 TLC : Hexano/EA =20:10 v/v Rf=0,10

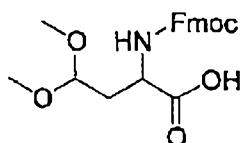
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,20 (s, 2H), 3,35 (d, 6H), 4,52 (m, 2H), 5,19 (t, 2H), 5,80 (d, 1H), 7,37 (br s, 5H).

(4) PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 2-AMINO-4,4-DIMETÓXI BUTÍRICO



[00119] A um vaso de reação equipado com um balão de gás de hidrogênio, uma solução de Z-Asp-OBn acetal (2,22 g, 5,73 mmols) obtido na etapa (3) acima, em ácido acético (20 mL) e catalisador de Pearlman foi adicionada e agitada, em temperatura ambiente, durante a noite. A mistura resultante foi filtrada, concentrada e liofilizada para dar um produto bruto, que foi usado na etapa seguinte, sem posterior purificação.

(5) PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 2-(9H-FLUOREN-9-IL-METÓXI CARBONIL AMINO)-
4,4-DIMETÓXI BUTÍRICO

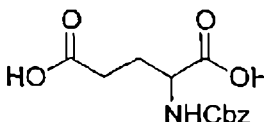


[00120] A uma solução do Asp-OH acetal bruto obtido na etapa (4) acima em THF (100 mL)/água, FmocOsu (2,13 g, 6,3 mols)/bicarbonato de sódio (1,93 g, 22,92 mols) foi adicionado e agitado, em temperatura ambiente, durante a noite. A mistura de reação resultante foi concentrada e diluída com água/EA. A camada aquosa foi separada, acidificada muito cuidadosamente para pH 4-5 com HCl 1N, a 0°C, e novamente extraída com EA. As camadas orgânicas foram combinadas e concentradas para dar um produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna para obter o composto título (1,5 g) como um sólido espumoso.

Rf:0,15 em Hex./EA (2/1)

EXEMPLO PREPARATIVO 4

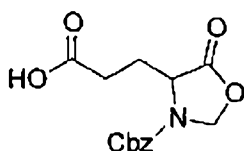
(1) PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 2-BENZILÓXI CARBONILAMINO PENTADIÓICO



[00121] A uma solução de ácido L-glutâmico (20 g, 136 mmols) em água/THF (1/1, 400 mL), bicarbonato de sódio (45,7 g, 544 mmols) foi adicionado e resfriado para 0°C em um banho de gelo. À mistura de reação, CbzOSu (37,3 g, 150 mmols) foi adicionada e agitada durante a noite, em temperatura ambiente. Depois da reação ter sido completada, a mistura de reação resultante foi extraída com EA. A camada aquosa foi separada, acidificada para pH 2 com HCl concentrado, a 0°C, e novamente extraída com EA (4 vezes). As camadas orgânicas foram concentradas para dar um produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna para obter o composto título (16 g) como um óleo incolor.

Rf: 0,2 em MC/MeOH (9/1)

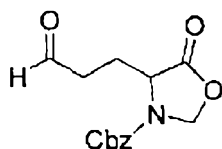
(2) PREPARAÇÃO DE ÉSTER BENZÍLICO DE ÁCIDO 4-(2-CARBÓXI-ETIL)-5-OXO-OXAZOLIDINA-3-CARBOXÍLICO



[00122] Em um aparelho Dean-Stark, ácido N-Cbz-L-glutâmico (4g, 14,22 mmols) obtido na etapa (1) acima, paraformal-deído (5 g), uma quantidade catalítica de pTsOH, peneiras moleculares (5 g) e tolueno (100 mL) foram colocados e refluxados até que o material de partida desaparecesse. A mistura de reação resultante foi resfriada para temperatura ambiente, filtrada e concentrada para dar um produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna para obter o composto título (2g) como óleo incolor.

Rf: 0,45 somente em E/A

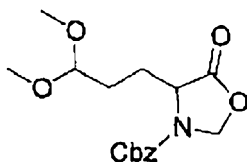
(3) PREPARAÇÃO DE ÉSTER BENZÍLICO DE ÁCIDO 5-OXO-5-(3-OXO-PROPI)-OAXAZOLIDINA-3-CARBOXÍLICO



[00123] À uma solução do ácido glutâmico di-protégido (2 g, 6,82 mmols) obtido na etapa acima (2) em MC (200 mL), cloreto de oxalila (0,7 mL, 7,5 mmols) e uma quantidade catalítica de DMF foram adicionados a 0°C e agitados em temperatura ambiente, por duas horas. Depois que o solvente foi evaporado, o cloreto de acila, bruto, resultante foi dissolvido em THF (400 mL), ao qual hidreto de tributilestanho (3,86 mL, 14,34 mmols) e uma quantidade catalítica de Pd (0) foram lentamente adicionados a 0°C e agitados em temperatura ambiente, durante a noite. Depois que o solvente foi evaporado, éter (100 mL)/KF a 10% em água foi adicionado e agitado, em temperatura ambiente, por duas horas, seguindo-se filtração para dar uma solução bi-fásica. A camada orgânica foi separada e concentrada para dar um produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna para obter o composto título (0,7 g) como um óleo incolor.

Rf: 0,23 em hexano/EA (4/1)

(4) PREPARAÇÃO DE ÉSTER BENZÍLICO DE ÁCIDO 4-(3,3-DIMETÓXI-PROPILO)-5-OXO-OXAZOLIDINA-3-CARBOXÍLICO

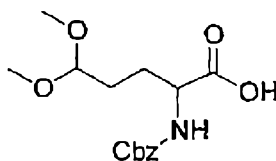


[00124] A uma solução de aldeído di-protégido (0,7 g, 2,53 mmols) obtido na etapa (3) acima em MeOH (30 mL), uma quantidade catalítica de pTsOH foi adicionada e agitada em temperatura ambiente, por sete horas. Depois que a reação foi completada, a mistura de reação foi concentrada por evaporação de

solvente, para dar um produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna para obter o composto título (0,5 g), como óleo incolor.

Rf: 0,33 em Hexano/EA(4/1)

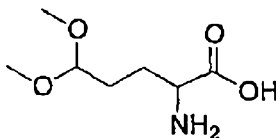
(5) PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 2-BENZILÓXI CARBONIL AMINO-5,5-DIMETÓXI-PENTANÓICO



[00125] O acetal di-protetido (0,456 g, 1,411 mmols) obtido na etapa (4) acima foi dissolvido em MeOH (20 mL)/NaOH 1N (10 mL) e agitado, em temperatura ambiente, durante a noite. Depois que o material de partida desapareceu completamente, a mistura de reação foi concentrada por evaporação de solvente e diluída com água/EA. A camada aquosa foi separada, acidificada muito cuidadosamente para pH 4-5, com HCl 1N, a 0°C, e novamente extraída com EA. As camadas orgânicas foram combinadas e concentradas para obter o composto título (0,35 g) como óleo incolor.

Rf: 0,1 em Hex./EA (1)

(6) PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 2-AMINO-5,5-DIMETÓXI-PENTANÓICO

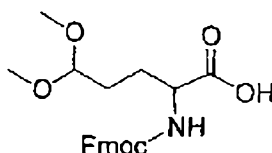


[00126] Em um vaso de reação equipado com um balão de gás de hidrogênio, uma solução do Cbz-acetal (0,35 g, 1,13 mmol) obtido na etapa (5) acima em MeOH (10 mL) e uma quantidade catalítica de Pd a 10%/C foi adicionada e agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação resultante

foi filtrada e concentrada para dar um produto bruto (0,2 g) como óleo incolor, que foi usado na próxima etapa, sem posterior purificação.

Rf: 0,01 em Hex./EA

(7) PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 2-(9H-FLUOREN-9-IL METÓXI CAARBONILAMINO)-
5,5-DIMETÓXI PENTANÓICO



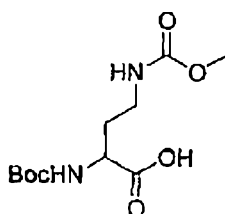
[00127] A uma solução de Glu-OH acetal bruto obtido na etapa (6) acima em THF (10mL)/água (10 mL), FmocOsu (0,42 g, 1,24 mmols)/bicarbonato de sódio (0,5 g, 5,9 mmols) foi adicionado e agitado, em temperatura ambiente, durante a noite. Depois que o solvente foi evaporado, a mistura de reação resultante foi diluída com água/EA. A camada aquosa foi separada e acidificada muito cuidadosamente para pH 4-5 com HCl 1N, a 0°C, e novamente extraída com a EA. As camadas orgânicas foram combinadas e concentradas para obter o composto título (0,19 g) como óleo incolor.

Sistema 1 TLC: somente EA Rf=0,25

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,75 (br m, 4H), 3,28 (d, 6H), 3,43 (q, 1H), 4,20 (t, 1H), 4,38 (m, 3H), 5,62 (d, 1H), 7,31 (m, 4H), 7,65 (d, 2H), 7,75 (d, 2H).

EXEMPLO PREPARATIVO 5

(1) PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 2-TER-BUTÓXI CARBONILAMINO-4-METÓXI
CARBONILAMINO-BUTÍRICO

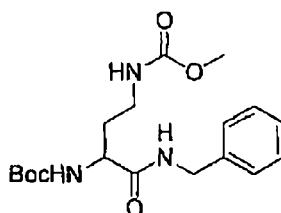


[00128] A uma solução de Boc-Dab-OH (3 g, 13,75 mmols) em H₂O (50 mL), NaOH (2,75 g, 68,75 mmols, 5 equiv.) foi lentamente adicionado até pH > 11, a qual cloroformato de metila (2,6 g, 27,5 mmols, 2 equiv.) em tolueno (50 mL) foi adicionado. A mistura de reação resultante foi agitada por duas horas. Para checagem em TLC, uma pequena quantidade de fase aquosa foi retirada e acidificada com HCl 1N. Após confirmar que a reação estava completa por TLC, a fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi acidificada com solução de HCl a 10% e extraída com EA (5 mL X 2). As fases orgânicas foram combinadas, secadas sobre Na₂SO₄ anidro e concentradas a vácuo para dar um produto bruto (3,277 g, 11,86 mmols, 86%) como um óleo incolor.

Sistema TLC: EA R_f = 0,2

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,30 ~ 1,50 (bs, 9H), 2,00 ~ 2,30 (m, 2H), 3,10 ~ 3,30 (m, 2H), 3,70 (bs, 3H), 4,35 (m, 1H), 5,40 (m, 1H), 5,65 (bs, 1H).

(2) PREPARAÇÃO DE ÉSTER TER-BUTÍLICO DE ÁCIDO (1-BENZIL CARBAMOIL-3-METÓXI CARBONILAMINO-PROPI)-CARBÂMICO



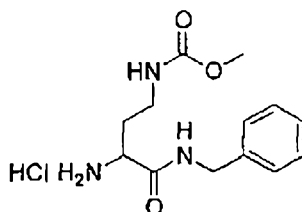
[00129] A uma solução de ácido 2-ter-butóxi carboni-lamino-4-metóxi carbonilamino-butírico (1,1 g, 3,98 mmols) obtido na etapa (1) acima em DMF (20 mL), EDCI (763 mg, 3,98 mmols, 1 equiv.), HOBT (538 mg, 3,98 mmols, 1 equiv.) e DIEA (1,4 mL, 7,96 mmols, 2 equiv.) foram adicionados a 5°C e agitados por 1 dia. Depois de confirmado que a reação foi completada por checagem com TLC, a solução de reação foi acidificada por HCl a 10% a 5°C (até pH de aproximadamente

4) e extraída com EA (20 mL). As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com NaHCO_3 e salmoura, secadas sobre Na_2SO_4 anidro e concentradas a vácuo para dar um resíduo, que foi solidificado por adição de EA e n-Hexano e purificado por cromatografia em coluna para obter o composto título (620 mg, 1,7 mmol, 43%), como um sólido branco.

$R_f=0,7$ (EA)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,45 (bs, 9H), 1,75 ~ 2,10 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 4,25 (m, 1H), 4,45 (d, 2H, $J = 5,7$ Hz), 5,45 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,20 ~ 7,45 (m, 5H).

(3) PREPARAÇÃO DE CLORIDRATO DE ÉSTER TER-BUTÍLICO DE ÁCIDO (3-AMINO-3-BENZIL CARBONIL PROPIL)-CARBÂMICO

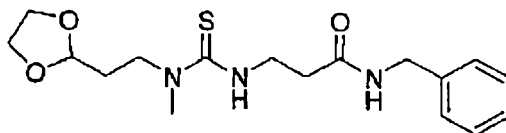


[00130] A uma solução de éster ter-butílico de ácido (1-benzil carbamoil-3-metóxi carbonilamino-propil)-carbâmico (1 g, 2,7 mmols) obtido na etapa (2) acima em 1,4 dioxano (10 mL), HCl 4N em 1,4-dioxano (6,8 mL, 27 mmols) foram adicionados e agitados por 2 horas. Depois de confirmada que a reação estava completa pela checagem com TLC, a solução de reação foi concentrada e secada a vácuo para render o composto título como um sólido branco.

EXEMPLO 1

1-BENZIL-7-METIL-6-TIOXO-HEXAIDRO-PIRIMIDO[1,6-a]PIRIMIDIN-2-ONA

(A) Preparação de N-benzil-3-[3-(2-[1,3]dioxolan-2-etil)-3-metil-tioureído]-propionamida



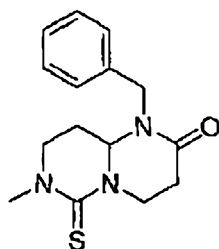
[00131] Uma suspensão de cloridrato de β -alanina benzila-mido (1,0 eq) e N-metilmorfolina (2,2 eq) em diclorometano foi tratada com tiofosfênio (1,2 eq) a 0°C, por 10 minutos. A mistura de reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada por 2 horas adicionais. A solução límpida foi diluída com acetato de etila e lavada com uma solução de KHSO₄ a 10%, água destilada e solução saturada de NaCl. A camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄ e concentrada para dar um resíduo oleoso.

[00132] Esse produto foi dissolvido em diclorometano e tratado com 2-(N-metil-2-aminoetil)-1,3-dioxolano (0,9 eq), a 0°C, por 10 minutos. A mistura de reação foi deixada aquecer para a temperatura ambiente e agitada por quatro horas adicionais. A reação foi diluída com acetato de etila e lavada com solução de KHSO₄ a 10%, água destilada, solução saturada de NaHCO₃, água destilada e solução saturada de NaCl. A camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄ e concentrada para dar um resíduo oleoso. Esse produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel, acetato de etila/hexano = 5/2) para dar o produto puro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,02 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,82 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 4,03 (m, 4H), 4,44 (m, 2H), 4,91 (m, 1H), 6,84 (br s, 1H), 7,25 ~ 7,38 (m, 5H).

EM (m/z, ESI), 352 (MH⁺).

(B) Preparação de 1-benzil-7-metil-6-tioxo-hexaidro-pirimido[1,6-a]pirimidin-2-ona



[00133] Amida obtida na etapa (A) acima foi tratada com ácido fórmico, a 60°C, por 4 dias. Depois da evaporação do ácido fórmico sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por TLC preparativa (sílica-gel, acetato de etila/metanol = 5/1) para dar o produto título puro.

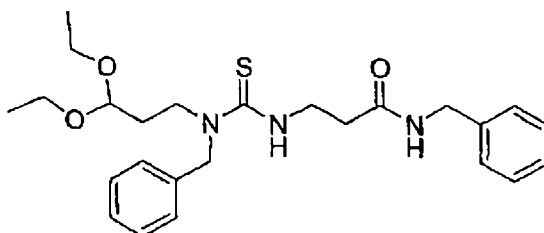
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2,05 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,64 (d, 1H), 2,96 (m, 1H), 3,30 (m, 3H), 3,44 (s, 3H), 4,42 (d, 1H), 4,86 (br s, 1H), 5,08 (d, 1H), 5,49 (m, 1H), 7,25-7,38 (m, 5H).

EM (m/z, ESI), 290 (MH^+), 311 (M^+Na)

EXEMPLO 2

1,7-DI-BENZIL-6-TIOXO-HEXAIDRO-PIRIMIDO[1,6-a]PIRIMIDIN-2-ONA

(A) Preparação de N-benzil-3-[3-benzil-(3,3-dietóxi-propil)-tioureído]-propionamida



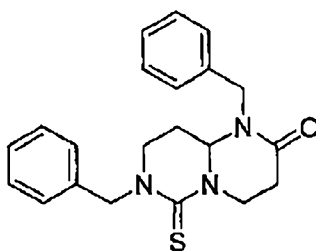
[00134] Uma suspensão de cloridrato de β -alanina benzila-mido (1,0 eq) e N-metil morfolina (2,2 eq) em diclorometano foi tratada com tiofosfênio (1,2 eq), a 0°C, por 10 minutos. A mistura de reação foi deixada aquecer para a temperatura ambiente e agitada por 2 horas adicionais. A solução límpida foi diluída acetato de etila e lavada com solução de KHSO_4 a 10%, água destilada e solução saturada de NaCl. A camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 e concentrada para dar um resíduo oleoso. Esse produto foi dissolvido em diclorometano e tratado com 2-(N-

benzil-1-amino-3,3-dietóxi propano (0,9 eq) a 0°C, por 10 minutos. A mistura de reação foi deixada aquecer para a temperatura ambiente e agitada por 6 horas adicionais. A mistura de reação resultante foi diluída com acetato de etila e lavada com solução de KHSO₄ a 10%, água destilada, solução saturada de NaHCO₃, água destilada e solução saturada de NaCl. A camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄ e concentrada para dar um resíduo oleoso. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel, acetato de etila/hexano = 2/1), para dar o produto título puro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,22 (t, 6H), 1,95 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,60 (br t, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,97 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 4,52 (m, 1H), 5,07 (br s, 2H), 6,16 (br s, 1H), 6,98 (br s, 1H), 7,25-7,38 (m, 10H).

EM (m/z, ESI), 458 (MH⁺).

(B) Preparação de 1,7-dibenzil-6-tioxo-hexaidro-pirimido [1,6-a]pirimidin-2-ona



[00135] Amida obtida na etapa (A) acima foi tratada com ácido fórmico, a 60°C, por 4 dias. Após evaporação do ácido fórmico sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por TLC preparativa (sílica-gel, acetato de etila/metanol = 5/1) para dar o produto puro.

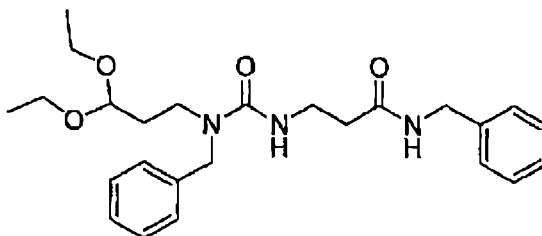
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,94 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 4,39 (d, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 5,02 (d, 1H), 5,26 (d, 1H), 5,53 (m, 1H), 7,25-7,40 (m, 10H);

EM (m/z, APCI), 366 (MH⁺)

EXEMPLO 3

1,7-DIBENZIL-HEXAIDRO-PIRIMIDO[1,6-a]pirimidin-2,6-diona

(A) Preparação de N-benzil-3-[3-benzil-(3,3-dietóxi-propil)-tioureído]-propioanamida

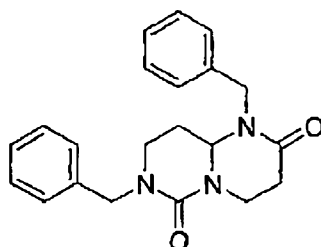


[00136] Uma suspensão de cloridrato de β -alanina benzila-mido (1,0 eq) e N-metil morfolina (3,2 eq) em diclorometano foi tratada com trifosgênio (0,7 eq), a 0°C, por 10 minutos. A mistura de reação foi deixada aquecer para a temperatura ambiente e agitada por 2 horas adicionais. A solução límpida foi diluída com acetato de etila e lavada com solução de KHSO₄ a 10%, água destilada e solução saturada de NaCl. A camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄ e concentrada para dar um resíduo oleoso. Esse produto foi dissolvido em diclorometano e tratado com 2-(N-benzil-1-amino-3,3-dietóxi propano (0,9 eq), a 0°C, por 10 minutos. A mistura de reação foi deixada aquecer para a temperatura ambiente e agitada por 4 horas adicionais. A mistura de reação resultante foi diluída com acetato de etila e lavada com solução de KHSO₄ a 10%, água destilada, solução saturada de NaHCO₃, água destilada e solução saturada de NaCl. A camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄ e concentrada para dar um resíduo oleoso. Esse produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel, acetato de etila/hexano = 2/1) para dar o produto título puro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,23 (t, 6H), 1,87 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 4,45-4,58 (m, 5H), 5,62 (br s, 1H), 6,57 (br s, 1H), 7,25-7,48 (m, 10H);

EM (m/z, ESI), 442 (MH⁺).

(B) Preparação de 1,7-dibenzil-hexaidro-pirimido[1,6-a]pirimidin-2,6-diona



[00137] Amida obtida na etapa (A) acima foi tratada com ácido fórmico, a 60°C, por 4 dias. Depois da evaporação com ácido fórmico sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por TLC preparativa (sílica-gel, acetato de etila) para dar o composto título.

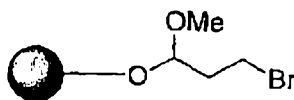
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,89 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 3,02 (m, 3H), 4,42 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 4,55 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 4,65 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,98 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 7,25-7,38 (m, 10H).

EM (m/z, ESI), 350 (MH^+).

EXEMPLO 4

1,7-DIBENZIL-6-OXO-OCTAIDRO-PIRIMIDO[1,6-a]pirimidin-2-ona

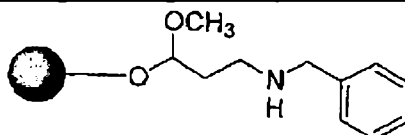
(A) Preparação de Resina ArgoGel ligada a (3-Bromo-1-metoxipropan-1-oxi)



[00138] Uma suspensão de resina ArgoGel seca e para-tolueno-sulfonato de piridínio (240 mg, 0,96 mmol) em 1,2-dicloroetano (15 mL) foi aquecida até refluxo enquanto o solvente e traços de água eram continuamente removidos. Após remoção de cerca de 5 mL do destilado, uma solução de 3-bromo-1,1-dimetóxi propano (700 mg, 3,84 mmols) em 1,2-dicloroetano (5 mL) foi adicionada e a mistura foi mantida em refluxo por 4 horas com remoção contínua de ETOH/EDC, depois do

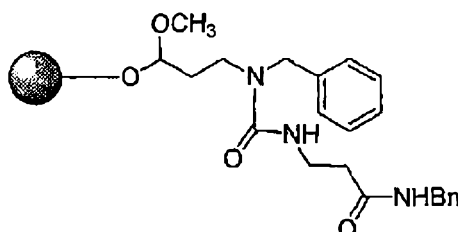
que a resina foi lavada com DMF e dioxano, seguindo-se a liofilização para dar o produto desejado.

(B) Preparação de resina de ArgoGel ligada a (3-benzil amino-1-metoxipropan-1-oxi)



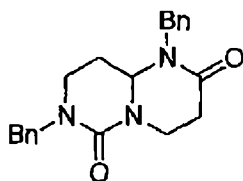
[00139] Uma solução de benzil amina (520 mg, 4,85 mmols) em DMSO (4 mL) foi adicionada à resina de bromoacetal (1 g, 0,48 mmol) e a suspensão foi agitada a 60°C, por 15 horas. A resina resultante foi filtrada, lavada com DMSO, MeOH e MC, e secada a vácuo, durante a noite. A amina secundária foi detectada por teste de cloroanila.

(C) Preparação de β -alanina benzil amina uréia



[00140] A uma solução de β -alanina benzil amida HCl (80 mg, 0,36 mmol) em N-metil morfolina (120 μ L) e MC (2 mL), trifosgênio (0,72 mmol) foi adicionado, em temperatura ambiente. Depois de 10 minutos, a solução de isocianato resultante foi adicionada a uma suspensão da resina de amina secundária obtida na etapa (2) acima (100 mg, 0,048 mmol) e mantida com agitação por 3 horas, em temperatura ambiente. A resina foi lavada com DMF, MeOH e MC, e o fim da reação foi checada com teste de cloranila.

(D) Preparação de 1,7-dibenzil-6-oxo-octaidro-pirimido [1,6-a]pirimidin-2-ona



[00141] A resina contendo grupo tiouréia da etapa (C) foi tratada com ácido fórmico e mantida com agitação por 15 horas. A resina foi filtrada e o filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia (sílica-gel) para obter o composto título.

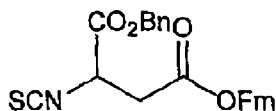
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,94 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 4,39 (d, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 5,02 (d, 1H), 5,26 (d, 1H), 5,53 (m, 1H), 7,25-7,40 (m, 10H);

EM (m/z, APCI), 366 (MH^+).

EXEMPLO 5

ÉSTER BENZÍLICO DE ÁCIDO 1,7-DIBENZIL-2-OXO-6-TIOXO-OCTAIDRO- PIRIMIDO[1,6-a]PIRIMIDINA-4-CARBOXÍLICO

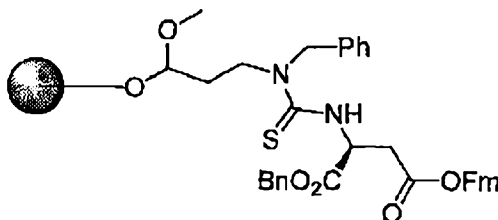
(A) Preparação de 2-isotiocianato-éster 1-benzílico de ácido succínico-éster 4-(9H-fluoren-9-ilmetílico)



[00142] A uma solução de éster 1-benzílico de ácido 2-ter-butóxi carbonilamino-succínico (1g. 3,09 mmols) em MC, foram adicionados DIC (532 μL , 1,1 eq), DMAP (188 mg, 0,5 eq) e fluorenil metanol (635 mg, 1,05 eq). Depois de completada a reação, a mistura de reação resultante foi lavada com HCl 1N e solução saturada de NaHCO_3 , e purificada por cromatografia em coluna (sílica-gel) para obter o éster fluorenil metílico (400 mg).

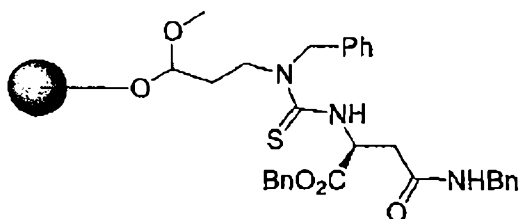
[00143] Esse éster foi diluído em dioxano (10 mL) e uma solução de HCl 4N de dioxano foi adicionada e foi mantida agitação por 2 horas, para remover o grupo de proteção Boc. Após completada a reação, a solução foi evaporada a securo. O sal de HCl da amina foi diluído com MC e N-metil morfolina, e tiofosgênio (1,2 eq) foi adicionado, aproximadamente, a 0°C. Depois de completada a reação, a mistura foi lavada com solução de KHSO₄ a 10%, água destilada, solução saturada de NaHCO₃, água destilada e solução saturada de NaCl. A camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄ e concentrada para dar um resíduo oleoso. Esse produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel, acetato de etila/hexano = 1/1) para dar o produto título puro.

(C) Éster benzil fluorenílico de ácido aspártico tiouréia



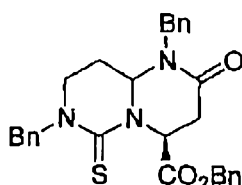
[00144] Uma solução de MC do isocianato (0,5 mmol) obtida na etapa (A) acima com N-metil morfolina foi adicionada a uma suspensão da resina de amina secundária (200 mg, 0,04 mmol) conforme obtida na etapa (B) do Exemplo 4 e agitação foi mantida por 3 horas, em temperatura ambiente. A resina resultante foi lavada com DMF, MeOH e MC, e o fim da reação foi checada com teste de cloranila.

(C) Benzilamida de ácido aspártico tiouréia



[00145] A resina obtida na etapa (C) acima foi intumescida por 30 minutos em DMF (4 mL), e uma solução de piperidina a 25% foi adicionada para clivar a proteção de fluorenil metila. A resina resultante foi lavada com DMF, MeOH e MC. A resina foi secada sob pressão e intumescida de novo, a qual DIC (8 μ L, 0,05 mmol), HOBT (8 mg, 0,05 mol) e DIEA (18 μ L, 0,1 mmol) foram adicionados para ativar o ácido. Depois de agitação por 30 minutos, benzil amina foi adicionada e mantida agitação durante a noite para obter a resina benzilamida desejada.

(D) Preparação de éster benzílico de ácido 1,7-dibenzil-2-oxo-6-tioxo-octaidro-pirimido[1,6-a]pirimidina-carboxílico

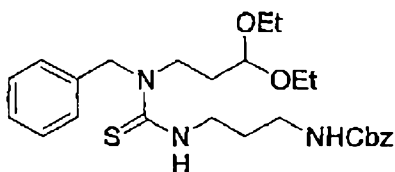


[00146] A resina obtida na etapa (C) foi intumescida em MC (4 mL), a qual PPTS (10 mg) foi adicionada e aquecida por 4 horas, a 60°C, para obter o composto título. EM (m/z. ESI), 500 (MH⁺).

EXEMPLO 6

ÉSTER BENZÍLICO DE ÁCIDO 7-BENZIL-6-TIOXO-HEXAIDRO-PIRIMIDO[1,6-a]PIRIMIDINA-1-CARBOXÍLICO

(A) Preparação de {3-[3-benzil-3-(3,3-dietóxi-propil)-tioureído]-propil}-carbâmico

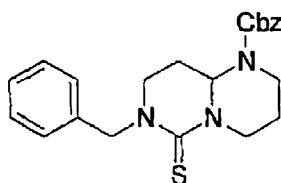


[00147] Uma suspensão de Cbz-diamino propano HCl (1,0 eq) e N-metil morfolina (2,2 eq) em MC foi tratada com tiofosfênio (1,2 eq) a 0°C, por 10 minutos. A solução resultante foi deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada por 2 horas adicionais. A solução límpida resultante foi diluída com acetato de etila e lavada com KHSO₄ a 10%, água e NaCl saturado. A camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄ e concentrada para dar um resíduo oleoso, que foi dissolvido em MC e tratado com N-benzil-1-amino-3,3-dietóxi propano (0,9 eq) a 0°C, por 10 minutos, e então deixada aquecer para a temperatura ambiente e secada, por 6 horas adicionais. A mistura de reação resultante foi diluída com acetato de etila e lavada com solução de KHSO₄ a 10%, água, NaHCO₃ saturado, água, e NaCl saturado. A camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄ e concentrada para dar um resíduo oleoso, o qual foi então purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel, acetato de etila/hexano, 2/1) para dar o composto título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,17 (t, 6H), 1,5 (bs, 2H), 1,75 (t, 2H), 1,92 (m, 2H), 3,20 (q, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,75 (q, 2H), 4,51 (t, 1H), 5,06 (s, 4H), 6,75 (br s, 1H), 7,25-7,38 (m, 10H);

EM (m/z, ESI), 442 (M-OEt⁺).

(B) Preparação de éster benzílico de ácido 7-benzil-6-tioxo-hexaidro[1,6-a]pirimidina-1-carboxílico



[00148] A uma solução da amida obtida na etapa acima (A) em MC, PPTS foi adicionado e agitado a 70°C, durante a noite. A mistura de reação resultante foi concentrada sob uma pressão reduzida para dar um resíduo, o qual foi

purificado por TCL preparativa (somente acetato de etila) para obter o composto título.

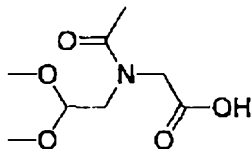
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,89 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 4,39 (d, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,92 (m, 2H), 5,10 (m, 2H), 7,16-7,4 (m, 10H);

EM (m/z, ESI): 396 (MH^+).

EXEMPLO 7

ÉSTER BENZÍLICO DE ÁCIDO 8-ACETIL-6-OXO-HEXAIDRO-PIRAZINO[1,2-a]PIRIMIDINA-1-CARBOXÍLICO

(A) Preparação de ácido [acetil-(2,2-dimetóxi-etil)-amino]-acético



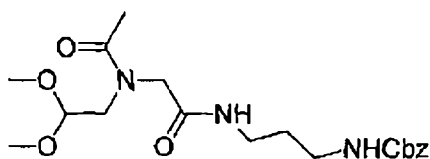
[00149] A uma solução de sal de benzil glicina HCl (1 eq) em MeOH, dimetóxi acetaldeído (1,05 eq) e então NaCNBH_3 (1,2 eq) foram adicionados, em temperatura ambiente e agitados por 5 horas. A mistura resultante foi concentrada sob pressão reduzida para dar um resíduo oleoso, que foi dissolvido em MC e lavado com solução saturada de NaHCO_3 , água, e solução saturada de NaCl. A camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 e concentrada para dar um resíduo oleoso, que foi dissolvido em MC e tratado com trietil amina (3 eq) e cloreto de acetila (1,1 eq) a 0°C .

[00150] Após a reação ter sido completada, a mistura de reação resultante foi lavada com solução saturada de NaHCO_3 , água e solução saturada de NaCl. A camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 e concentrada para dar um resíduo oleoso, que foi purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel, acetato de

etila) para dar o produto puro. Esse produto foi hidrogenolizado com Pd a 10%/C e um balão contendo H₂ para obter o composto título, que foi usado na próxima etapa, sem posterior purificação.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,09 (s, 1H), 2,20 (s, 2H), 3,40 (d, 6H), 3,48 (d, 2H), 4,16 (s, 2H), 4,44 (m, 1H).

(B) Preparação de éster benzílico de ácido (3-{2-[acetil-(2,2-dimetóxi-etil)-amino]-acetilamino}-propil)-carbâmico

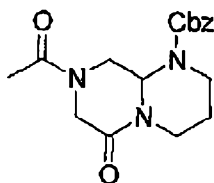


[00151] A uma solução do ácido (1 eq) obtido na etapa (A) acima em MC, HATU (1 eq), DIPEA (3 eq) e Cbz-diamino propano HCl (1,0 eq) foram adicionados e agitados por 3 horas, em temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para dar um resíduo oleoso, que foi purificado por TCL preparativa para obter o composto título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,60 (m, 2H), 2,01 (s, 1H), 2,20 (s, 2H), 3,20 (d, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,40 (d, 6H), 3,50 (d, 2H), 4,06 (s, 2H), 4,44 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 5,18 (d, 1H), 6,91 (br d, 1H), 7,16 (br s, 5H).

EM (m/z, ESI), 396 (MH⁺).

(C) Preparação de éster benzílico de ácido 8-acetil-6-oxo-hexaidro-pirazino[1,2-a]pirimidina-1-carboxílico



[00152] A uma solução do precursor de amida protegida com Cbz obtido na etapa (B) acima em MC, PPTS (1 eq) foi adicionado em temperatura ambiente e aquecido para 70°C, por 5 horas. A mistura de reação resultante foi concentrada para dar um resíduo, que foi caracterizado como a seguir.

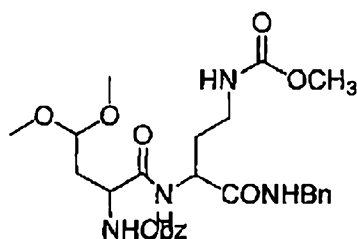
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,90 (m, 2H), 2,10 (s, 1H), 2,30 (s, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 4,3 (s, 1H), 4,47 (m, 1H), 5,08-5,18 (m, 2H), 5,28 (br s, 1H), 7,16 (br s, 5H).

EM (m/z, ESI), 332 (MH^+).

EXEMPLO 8

ÉSTER METÍLICO DE ÁCIDO 7-BENZOILAMINO-4-BENZILCARBAMOIL-6-OXO- HEXAIDRO-PIRROLO[1,2-a]PIRIMIDINA-1-CARBOXÍLICO

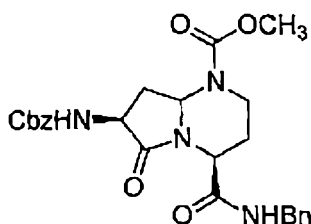
(A) Preparação de éster benzílico de ácido [1-(1-benzilcarbamoil-3-metóxi carbonilamino-propilcarbamoil)-3,3-dimetóxi-propil]-carbâmico



[00153] A uma solução do aminoácido acetal protegido com Cbz (100 mg, 1,3 eq) obtido no Exemplo Preparativo 3(3) em MC, PyBOP (1 eq para ácido), DIPEA (6 eq para ácido) e HOBt (1,3 eq) foram adicionados e agitados por 30 minutos. À mistura de reação, sal de amino benzil amida HCl (71 mg, 0,27 mmol) foi adicionado e agitado por 7 horas. A mistura de reação resultante foi lavada com NaHCO_3 saturado, água e NaCl saturado. A camada orgânica foi secada sobre MgSO_4 e concentrada para dar um resíduo oleoso, que foi purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel, acetato de etila) para obter o composto título (50 mg, rendimento: 35%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2,1 (t, 2H), 3,05 (m, 1H), 3,50 (ss, 6H), 3,45 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 4,25 (q, 1H), 4,41 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 5,0 (q, 2H), 5,3 (m, 1H), 5,95 (m, 1H), 7,2-7,4 (m, 10H).

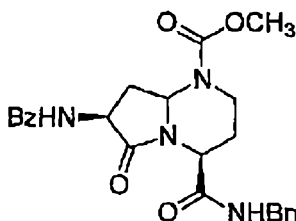
(B) Preparação de éster metílico de ácido 4-benzilcarbamoil-7-benzilóxi carbonilamino-6-oxo-hexaidro-pirrolo[1,2-a]pirimidina-1-ácido carboxílico



[00154] O precursor de ciclização de acetal amida (5 mg, 0,009 mmol) obtido na etapa (A) acima foi dissolvido em ácido fórmico (1 mL) e agitado durante a noite. A mistura de reação resultante foi concentrada a securo, a qual foi usada na etapa seguinte, sem posterior purificação.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2,25 (m, 2H), 2,61 (t, 2H), 3,24 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 4,45 (m, 2H), 4,65 (d, 1H), 4,8 (m, 2H), 5,3 (m, 1H), 5,7 (d, 1H), 7,15-7,4 (m, 10H), 7,85 (m, 1H).

(C) Preparação de éster metílico de ácido 7-benzoilamino-4-benzilcarbamoil-6-oxo-hexaidro-pirrolo[1,2-a]pirimidina-1-carboxílico



[00155] Em um vaso de reação equipado com um balão de gás de hidrogênio, uma solução do composto de anel bicíclico Cbz obtido na etapa acima

(B) em MeOH e Pd/C (1 mg) foi colocada em temperatura ambiente e agitada por duas horas. Depois da reação ter sido completada, a mistura de reação foi filtrada em filtro Celite para remover Pd/C e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo oleoso resultante foi dissolvido em MC, ao qual uma solução de ácido benzóico (1,1 eq) em MC e PyBOP (1,1 eq), HOBT (1,1 eq) e DIPEA (3 eq) foram adicionados e agitados por 30 minutos. À solução resultante do ácido ativado, uma solução de amina foi adicionada e agitação mantida por 3 horas. A mistura de reação resultante foi concentrada sob pressão reduzida para dar um resíduo oleoso, que foi purificado por TLC preparativa para obter o composto título.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2,25 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 3,27 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,6 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,54 (m, 2H), 4,8 (t, 1H), 5,45 (m, 1H), 7,15-7,42 (m, 10H), 7,9 (d, 1H), 8,31 (t, 1H).

EXEMPLO 9

ÉSTER METÍLICO DE ÁCIDO 7-BENZOILAMINO-4-(1-CARBÓXI-ETILCARBAMOIL)-6-OXO-HEXAIDRO-PIRROLO[1,2-a]PIRIMIDINA-1-CARBOXÍLICO

[00156] Um esquema sintético mostrando a metodologia do Exemplo 9 é mostrado na Figura 3.

[00157] Resina de cloreto de 2-clorotritila (200 mg, 1 mmol/g) e uma solução de Fmoc-Alanina (1,5 equiv., comercialmente disponível) e DIEA (2 equiv.) em DCE (2 mL) foram colocadas em um frasco com tampa rosqueada. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 12 horas. A resina foi coletada por filtração e lavada com DMF, MeOH e então DCM, para fornecer uma primeira peça de componentes.

[00158] À resina intumescida com DMF antes da reação foi adicionada piperidina a 25% em DMF. Depois disso, a mistura de reação foi agitada por 30 minutos, em temperatura ambiente. A etapa de desproteção foi repetida e então a

mistura de produto foi lavada com DMF, MeOH e então DCM. Uma solução de ácido 2-(9H-fluoren-9-il metóxi carbonila-mino)-4-metóxi carbonilamino-butírico (1,5 equiv. 2ª peça de componentes), DIC (1,5 equiv.), HOBT (1,5 equiv.) em NMP foi adicionada à resina. Depois de a mistura de reação ter sido agitada por 12 horas, em temperatura ambiente, a resina foi lavada com DMF, MeOH e então DCM.

[00159] À resina intumescida com DMF antes da reação foi adicionada piperidina a 25% em DMF. Depois disso, a mistura de reação foi agitada por 30 minutos, em temperatura ambiente. A etapa de desproteção foi repetida e a mistura de produto foi lavada com DMF, MeOH e então DCM. Uma solução de ácido 2-(9H-fluoren-9-il metóxi carbonilamino)-5,5-dimetóxi-pentanóico (1,5 equiv.), DIC (1,5 equiv.), HOBT (1,5 equiv.) em NMP foi adicionada à resina. Depois da mistura de reação ter sido agitada por 12 horas em temperatura ambiente, a resina foi lavada com DMF, MeOH e então DCM.

[00160] À resina intumescida com DMF antes da reação foi adicionada piperidina a 25% em DMF. Depois disso, a mistura de reação foi agitada por 30 minutos, em temperatura ambiente. A etapa de desproteção foi repetida e então a mistura de produto foi lavada com DMF, MeOH e então DCM. Uma solução de ácido benzóico comercialmente disponível (1,5 equiv.), DIC (1,5 equiv.), HOBT (1,5 equiv.) em NMP foi adicionada à resina. Depois da mistura de reação ter sido agitada por 12 horas em temperatura ambiente, a resina foi lavada com DMF, MeOH e então DCM.

[00161] A resina foi tratada com ácido fórmico (1,2 mL em cada poço) por 18 horas, em temperatura ambiente. Depois disso, a resina foi removida por filtração e o filtrado foi condensado sob pressão reduzida para dar o produto como um óleo.

RMN ¹H (300 MHz, MeOH-d₄) δ 1,40 (d, 3H), 1,90 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,30 ~ 2,50 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,40 ~ 3,60 (m, 1H), 4,20 ~ 4,40 (m, 2H), 4,70 (t, 1H), 5,40 (t, 1H), 7,25 ~ 7,45 (m, 3H), 7,75 (d, 2H).

EM (m/z, ESI): 433 (MH⁺), 455 (MNa⁺).

EXEMPLO 10

ÉSTER METÁLICO DE ÁCIDO 7-BENZOILAMINO-4-(2-CARBÓXI-PROPILO-CARBAMOIL)-6-OXO-HEXAIDRO-PIRROLO[1,2-a]PIRIMIDINA-1-CARBOXÍLICO

[00162] Um esquema sintético mostrando a metodologia do Exemplo 10 é apresentado na Figura 4.

[00163] Resina de cloreto de 2-clorotritila (200 mg, 1 mmol/g) e uma solução de Fmoc-beta-alanina (1,5 equiv.) e DIEA (2 equiv.) em DCE (2 ml) foram colocadas em um frasco com tampa rosqueada. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente, por 12 horas. A resina foi coletada por filtração e lavada com DMF, MeOH e então DCM, para fornecer uma primeira peça de componentes.

[00164] À resina intumescida com DMF antes da reação, foi adicionada piperidina a 25% em DMF. Depois disso, a mistura de reação foi agitada por 20 minutos, em temperatura ambiente. A etapa de desproteção foi repetida e a mistura de produto foi lavada com DMF, MeOH e então DCM. Uma solução de ácido 2-(9H-fluoren-9-il metóxi carbonilamino-4-metóxi carbonilamino-butírico (1,5 equiv., 2ª peça de componentes), DIC (1,5 equiv.) e HOBT (1,5 equiv.) em NMP foi adicionada à resina. Depois da mistura ter sido agitada por 12 horas, em temperatura ambiente, a resina foi lavada com DMF, MeOH e então DCM.

[00165] À resina intumescida com DMF antes da reação foi adicionada piperidina a 25% em DMF. Depois disso, a mistura de reação foi agitada por 30 minutos, em temperatura ambiente. A etapa de desproteção foi repetida e então a mistura de produto foi lavada com DMF, MeOH e então DCM. Uma solução de ácido 2-(9H-fluoren-9-metóxi-pentanóico (1,5 equiv.), DIC (1,5 equiv.) e HOBT (1,5 equiv.) em NMP foi adicionada à resina. Após a mistura de reação ter sido agitada por 12 horas em temperatura ambiente, a resina foi lavada com DMF, MeOH e então DCM.

[00166] À resina intumescida com DMF antes da reação foi adicionada piperidina a 25% em DMF. Depois disso, a mistura de reação foi agitada por 30 minutos, em temperatura ambiente. A etapa de desproteção foi repetida e então a mistura de produto foi lavada com DMF, MeOH e então DCM. Uma solução de ácido benzóico comercialmente disponível (1,5 equiv.), DIC (1,5 equiv.) e HOBT (1,5 equiv.) em NMP foi adicionada à resina. Depois que a mistura de reação foi agitada por 12 horas, em temperatura ambiente, a resina foi lavada com DMF, MeOH e então DCM.

[00167] A resina foi tratada com ácido fórmico (1,2 mL, em cada poço), por 18 horas, em temperatura ambiente. Depois a resina foi removida por filtração, o filtrado foi condensado sob pressão reduzida para dar o produto como óleo.

RMN ^1H (300 MHz, MeOH- d_4) δ 1,40 (d, 3H), 1,90 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,30 ~ 2,50 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,40 ~ 3,60 (m, 3H), 4,20 ~ 4,40 (m, 2H), 4,70 (t, 1H), 5,40 (t, 1H), 7,25 ~ 7,45 (m, 3H), 7,75 (d, 2H);

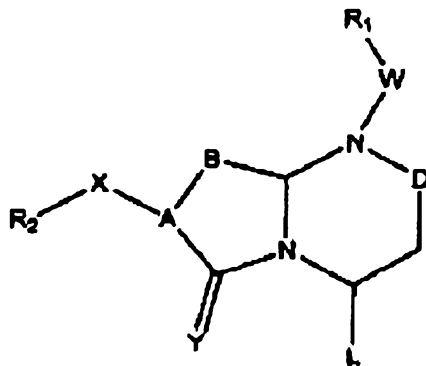
EM (m/z, ESI): 447 (MH^+), 469 (MNa^+).

[00168] Várias referências são mostradas aqui, que descrevem, em detalhes, certos procedimentos, compostos e/ou composições, e são incorporadas a título de referência, em sua inteireza.

[00169] Será apreciado que, embora modalidades específicas da invenção tenham sido aqui descritas com a finalidade de ilustração, várias modificações podem ser realizadas sem se afastar do espírito e escopo da invenção. Por conseguinte, a invenção não é limitada, exceto pelas reivindicações apenas.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto **CARACTERIZADO** pelo fato de que tem a seguinte estrutura:



em que:

A é $-(CH)-$ ou $-N-$ ou $-CH_2-N-$;

B é $-(CH_2)-$ ou $-(CH_2-CH_2)-$;

D é $-(C=O)-$ ou $-(CH_2)-$;

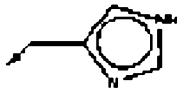
W é $-(C=O)-$ ou nada;

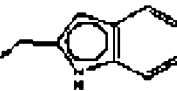
X é $-NH(C=O)-$;

Y é oxigênio ou enxofre;

L é hidrogênio, $-C(=O)NHR_3$ ou R_5 ;

R_1 , R_2 e R_3 são os mesmos ou diferentes e, independentemente, selecionados de hidrogênio, uma fração de cadeia lateral de aminoácido selecionada de $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-(CH_2)_4NH_3^+$, -

$(CH_2)_3NHC(NH_2)NH_2^+$,  $^1-CH_2COO^-$, $-CH_2CH_2COO^-$, $-CH_2CONH_2$, -

$CH_2CH_2CONH_2$,    $-CH_2SH$, -

$CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$,   $alquila\ C_{1-12}$, $arila\ C_6-$

12, arilalquila C₇₋₁₂, alquila C₁₋₁₂ substituída, arila C₆₋₁₂ substituída, arilalquila C₇₋₁₂ substituída, heteroalquila C₁₋₁₂, aril-heteroalquila C₇₋₁₂, amino alquila C₂₋₅, guanidino alquila C₂₋₅, alquil C₁₋₄ guanidino alquila C₂₋₅, di-alquil C₁₋₄ guanidino alquila C₂₋₅, amidino alquila C₂₋₅, alquil C₁₋₄ amidino alquila C₂₋₅, di-alquil C₁₋₄ amidino alquila C₂₋₅, alcóxi C₁₋₃, fenila, fenila substituída (em que os substituintes são, independentemente, selecionados de um ou mais de amino, amidino, guanidina, hidrazina, amidrazonila, alquil C₁₋₄ amino, di-alquil C₁₋₄ amino, halogênio, perflúor alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₃, nitro, carbóxi, ciano, sulfurila, hidroxila, -OR, -COOR, -CONH₂, -NHR, -NRR, -SH, -SR, -SO₂R, -SO₂H ou -SOR),

benzila, benzila substituída (em que os substituintes são, independentemente, selecionados de um ou mais de amino, amidino, guanidina, hidrazina, amidrazonila, alquil C₁₋₄ amino, di-alquil C₁₋₄ amino, halogênio, perflúor alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₃, nitro, carbóxi, ciano, sulfurila, hidroxila, -OR, -COOR, -CONH₂, -NHR, -NRR, -SH, -SR, -SO₂R, -SO₂H ou -SOR),

naftila, naftila substituída (em que os substituintes são, independentemente, selecionados de um ou mais de amino, amidino, guanidina, hidrazina, amidrazonila, alquil C₁₋₄ amino, di-alquil C₁₋₄ amino, halogênio, perflúor alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₃, nitro, carbóxi, ciano, sulfurila, hidroxila, -OR, -COOR, -CONH₂, -NHR, -NRR, -SH, -SR, -SO₂R, -SO₂H, ou -SOR),

bis-fenil metila, bis-fenil metila substituída (em que os substituintes são, independentemente, selecionados de um ou mais de amino, amidino, guanidina, hidrazina, amidrazonila, alquil C₁₋₄ amino, di-alquil C₁₋₄ amino, halogênio, perflúor alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₃, nitro, carbóxi, ciano, sulfurila, hidroxila, -OR, -COOR, -CONH₂, -NHR, -NRR, -SH, -SR, -SO₂R, -SO₂H ou -SOR),

piridila, piridila substituída (em que os substituintes são, independentemente, selecionados de um ou mais de amino, amidino, guanidina, hidrazina, amidrazonila, alquil C₁₋₄ amino, di-alquil C₁₋₄ amino, halogênio, perflúor alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₄,

alcóxi C₁₋₃, nitro, carbóxi, ciano, sulfurila, hidroxila, -OR, -COOR, -CONH₂, -NHR, -NRR, -SH, -SR, -SO₂R, -SO₂H ou -SOR),

piridil alquila C₁₋₄, piridil alquila C₁₋₄ substituída (em que os substituintes são, independentemente, selecionados de um ou mais de amino, amidino, guanidina, hidrazina, amidrazonila, alquil C₁₋₄ amino, di-alquil C₁₋₄ amino, halogênio, perflúor alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₃, nitro, carbóxi, ciano, sulfurila, hidroxila, -OR, -COOR, -CONH₂, -NHR, -NRR, -SH, -SR, -SO₂R, -SO₂H ou -SOR),

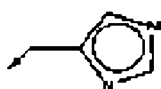
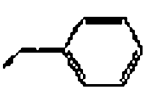
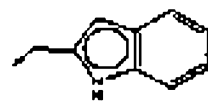
pirimidil alquila C₁₋₄, pirimidil alquila C₁₋₄ substituída (em que os substituintes são, independentemente, selecionados de um ou mais de amino, amidino, guanidina, hidrazina, amidrazonila, alquil C₁₋₄ amino, di-alquil C₁₋₄ amino, halogênio, perflúor alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₃, nitro, carbóxi, ciano, sulfurila, hidroxila, -OR, -COOR, -CONH₂, -NHR, -NRR, -SH, -SR, -SO₂R, -SO₂H ou -SOR),

triazin-2-il alquila C₁₋₄, triazin-2-il alquila C₁₋₄ substituída (em que os substituintes são, independentemente, selecionados de um ou mais de amino, amidino, guanidina, hidrazina, amidrazonila, alquil C₁₋₄ amino, di-alquil C₁₋₄ amino, halogênio, perflúor alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₃, nitro, carbóxi, ciano, sulfurila, hidroxila, -OR, -COOR, -CONH₂, -NHR, -NRR, -SH, -SR, -SO₂R, -SO₂H, ou -SOR),

imidazol alquila C₁₋₄, imidazol alquila C₁₋₄ substituída (em que os substituintes são, independentemente, selecionados de um ou mais de amino, amidino, guanidina, hidrazina, amidrazonila, alquil C₁₋₄ amino, di-alquil C₁₋₄ amino, halogênio, perflúor alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₃, nitro, carbóxi, ciano, sulfurila, hidroxila, -OR, -COOR, -CONH₂, -NHR, -NRR, -SH, -SR, -SO₂R, -SO₂H ou -SOR),

imidazolinil alquila C₁₋₄, N-amidino piperazinil-N-alquila C₀₋₄, hidróxi alquila C₂₋₅, alquil C₁₋₅ amino alquila C₂₋₅, di-alquil C₁₋₅ amino alquila C₂₋₅, N-amidinopiperidinil alquila C₁₋₄ e 4-aminocicloexil alquila C₀₋₂, -OH, -OR, -COR, -COOR, CONH₂, -CONR, -CONRR, -NH₂, -NHR, -NRR, SO₂R e -COSR;

R₅ é hidrogênio, uma fração de cadeia lateral de aminoácido selecionada de
 -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -(CH₂)₄NH₃⁺, -

(CH₂)₃NHC(NH₂)NH₂⁺, , -CH₂COO⁻, -CH₂CH₂COO⁻, -CH₂CONH₂, -
, , , -CH₂SH, -
 CH₂CH₂CONH₂,

, , alquila C₁₋₁₂, arila C₆₋₁₂,
 arilalquila C₇₋₁₂, alquila C₁₋₁₂ substituída, arila C₆₋₁₂ substituída, arilalquila C₇₋₁₂
 substituída, heteroalquila C₁₋₁₂, aril-heteroalquila C₇₋₁₂, amino alquila C₂₋₅, guanidina
 alquila C₂₋₅, alquil C₁₋₄ guanidino alquila C₂₋₅, di-alquil C₁₋₄ guanidino alquila C₂₋₅,
 amidino alquila C₂₋₅, alquil C₁₋₄ amidino alquila C₂₋₅, di-alquil C₁₋₄ amidino alquila C₂₋₅,
 alcóxi C₁₋₃;

fenila, fenila substituída (em que os substituintes são, independentemente,
 selecionados de um ou mais de amino, amidino, guanidina, hidrazina, amidrazonila,
 alquil C₁₋₄ amino, di-alquil C₁₋₄ amino, halogênio, perflúor alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₄,
 alcóxi C₁₋₃, nitro, carbóxi, ciano, sulfurila, hidroxila, -OR, -COOR, -CONH₂, -NHR, -
 NRR, -SH, -SR, -SO₂R, -SO₂H, ou -SOR);

benzila, benzila substituída (em que os substituintes são,
 independentemente, selecionados de um ou mais de amino, amidino, guanidina,
 hidrazina, amidrazonila, alquil C₁₋₄ amino, di-alquil C₁₋₄ amino, halogênio, perflúor
 alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₃, nitro, carbóxi, ciano, sulfurila, hidroxila, -OR, -
 COOR, -CONH₂, -NHR, -NRR, -SH, -SR, -SO₂R, -SO₂H, ou -SOR);

naftila, naftila substituída (em que os substituintes são, independentemente,
 selecionados de um ou mais de amino, amidino, guanidina, hidrazina, amidrazonila,
 alquil C₁₋₄ amino, di-alquil C₁₋₄ amino, halogênio, perflúor alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₄,

alcóxi C₁₋₃, nitro, carbóxi, ciano, sulfurila, hidroxila, -OR, -COOR, -CONH₂, -NHR, -NRR, -SH, -SR, -SO₂R, -SO₂H, ou -SOR);

bis-fenil metila, bis-fenil metila substituída (em que os substituintes são, independentemente, selecionados de um ou mais de amino, amidino, guanidina, hidrazina, amidrazonila, alquil C₁₋₄ amino, di-alquil C₁₋₄ amino, halogênio, perflúor alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₃, nitro, carbóxi, ciano, sulfurila, hidroxila, -OR, -COOR, -CONH₂, -NHR, -NRR, -SH, -SR, -SO₂R, -SO₂H, ou -SOR);

piridila, piridila substituída (em que os substituintes são, independentemente, selecionados de um ou mais de amino, amidino, guanidina, hidrazina, amidrazonila, alquil C₁₋₄ amino, di-alquil C₁₋₄ amino, halogênio, perflúor alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₃, nitro, carbóxi, ciano, sulfurila, hidroxila, -OR, -COOR, -CONH₂, -NHR, -NRR, -SH, -SR, -SO₂R, -SO₂H, ou -SOR);

piridil alquila C₁₋₄, piridil alquila C₁₋₄ substituída (em que os substituintes são, independentemente, selecionados de um ou mais de amino, amidino, guanidina, hidrazina, amidrazonila, alquil C₁₋₄ amino, di-alquil C₁₋₄ amino, halogênio, perflúor alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₃, nitro, carbóxi, ciano, sulfurila, hidroxila, -OR, -COOR, -CONH₂, -NHR, -NRR, -SH, -SR, -SO₂R, -SO₂H, ou -SOR);

pirimidil alquila C₁₋₄, pirimidil alquila C₁₋₄ substituída (em que os substituintes são, independentemente, selecionados de um ou mais de amino, amidino, guanidina, hidrazina, amidrazonila, alquil C₁₋₄ amino, di-alquil C₁₋₄ amino, halogênio, perflúor alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₃, nitro, carbóxi, ciano, sulfurila, hidroxila, -OR, -COOR, -CONH₂, -NHR, -NRR, -SH, -SR, -SO₂R, -SO₂H, ou -SOR);

triazin-2-il alquila C₁₋₄, triazin-2-il alquila C₁₋₄ substituída (em que os substituintes são, independentemente, selecionados de um ou mais de amino, amidino, guanidina, hidrazina, amidrazonila, alquil C₁₋₄ amino, di-alquil C₁₋₄ amino, halogênio, perflúor alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₃, nitro, carbóxi, ciano, sulfurila, hidroxila, -OR, -COOR, -CONH₂, -NHR, -NRR, -SH, -SR, -SO₂R, -SO₂H, ou -SOR);

imidazol alquila C₁₋₄, imidazol alquila C₁₋₄ substituída (em que os substituintes são, independentemente, selecionados de um ou mais de amino, amidino, guanidina, hidrazina, amidrazonila, alquil C₁₋₄ amino, di-alkil C₁₋₄ amino, halogênio, perflúor alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₃, nitro, carbóxi, ciano, sulfurila, hidroxila, -OR, -COOR, -CONH₂, -NHR, -NRR, -SH, -SR, -SO₂R, -SO₂H, ou -SOR);

imidazolinil alquila C₁₋₄, N-amidino piperazinil-N-alkila C₀₋₄, hidróxi alquila C₂₋₅, alquil C₁₋₅ amino alquila C₂₋₅, di-alkil C₁₋₅ amino alquila C₂₋₅, N-amidinopiperidinil alquila C₁₋₄ ou 4-aminocicloexil alquila C₀₋₂;

R é selecionado de alquila C₁₋₂, arila C₆₋₁₂, arilalkila C₇₋₁₂, heterociclila selecionada de tiofeno, pirrol, furano, imidazol, oxazol, tiazol, pirazol, 3-pirrolina, pirrolidina, piridina, pirimidina, purina, quinolina e carbazol.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que A é -CH₂-N-, B é -CH₂- ou -CH₂-CH₂-, D é -(CH₂)- e L é -C(=O)NHR₃.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que Y é oxigênio.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 2 ou 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que W é -(C=O)-.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que A é -CH-, B é -CH₂-, Y é oxigênio, D é -CH₂- e L é -C(=O)NHR₃.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que W é -(C=O)-.

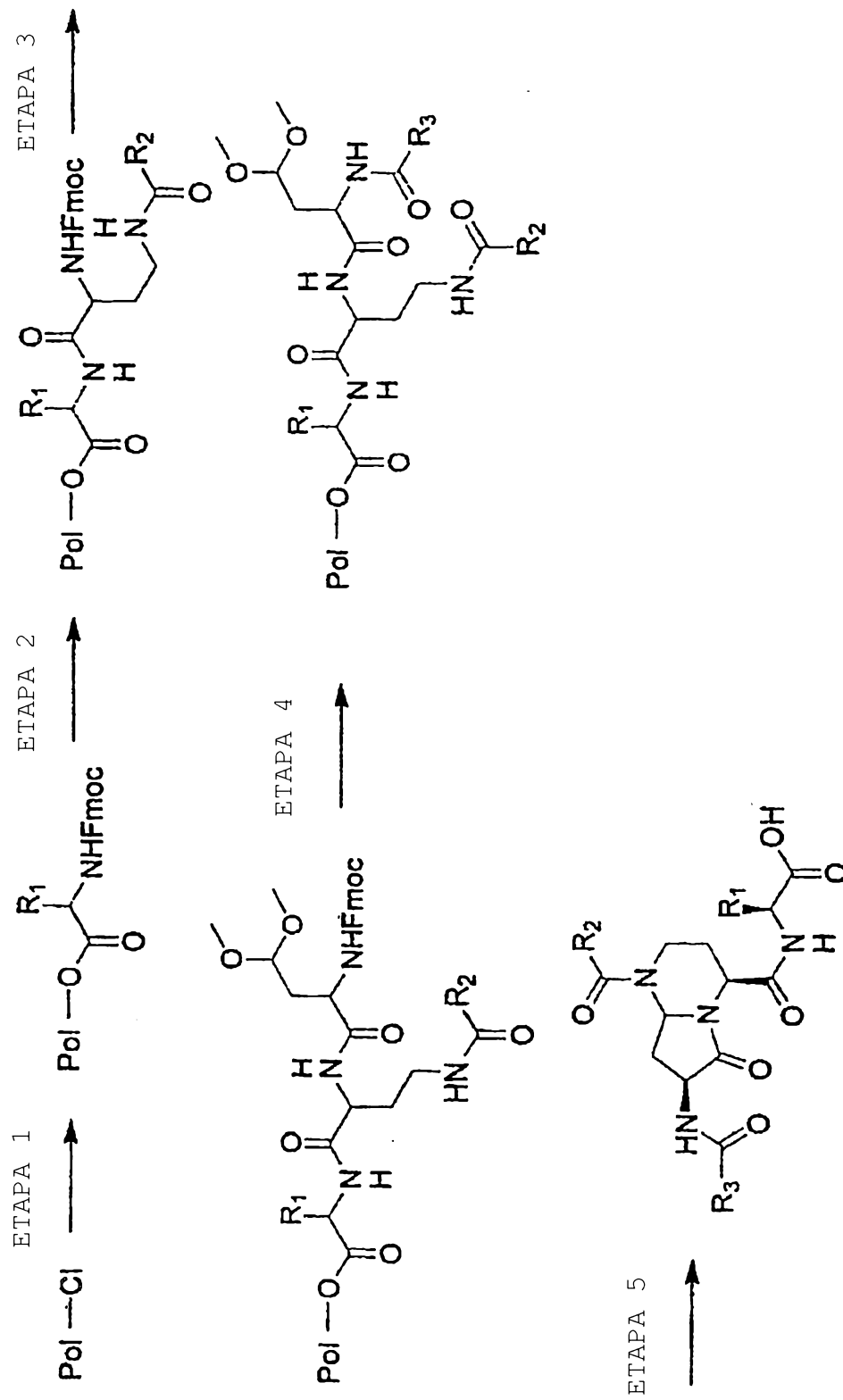


FIG. 1

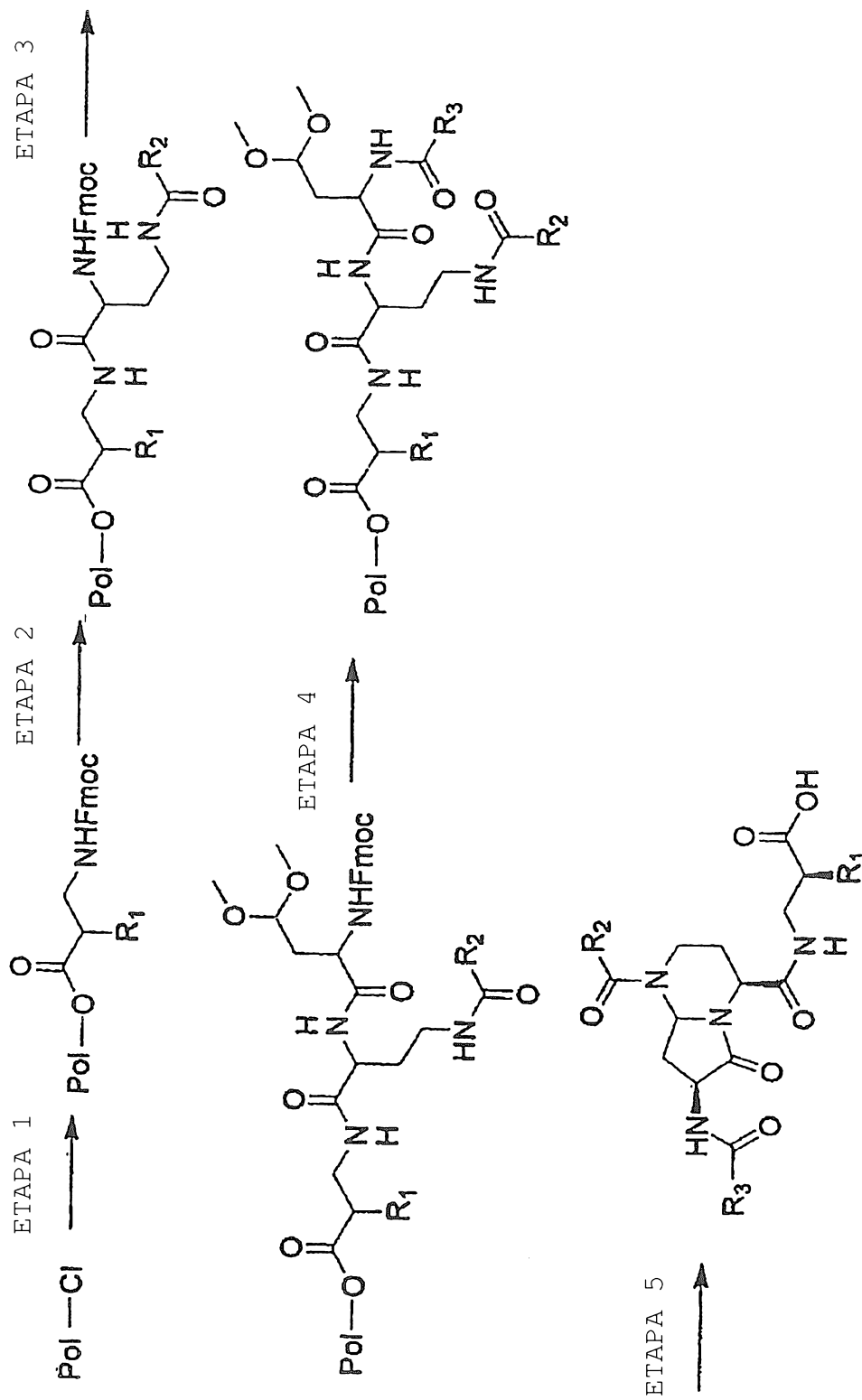


FIG. 2

