



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

(21) PI 0809867-0 A2



* B R P I 0 8 0 9 8 6 7 A 2 *

(22) Data de Depósito: 29/04/2008
(43) Data da Publicação: 30/09/2014
(RPI 2282)

(51) Int.Cl.:
C07D 209/02
C07D 263/06
C07D 513/04

(54) Título: COMPOSTO, MÉTODO DE INDUÇÃO DA APOPTOSE EM UMA CÉLULA, MÉTODO DE SENSIBILIZAÇÃO DE UMA CÉLULA PARA UM SINAL APOPTÓTICO, MÉTODO PARA INIBIR A LIGAÇÃO DE UMA PROTEÍNA IAP A UMA PROTEÍNA CASPASE E MÉTODOS **(57) Resumo:**

(30) Prioridade Unionista: 30/04/2007 US 60/915,010

(73) Titular(es): GENENTECH INC

(72) Inventor(es): CHUDI NDUBAKU, Frederick Cohen, JOHN A. FLYGARE, Kurt Deshayes, LAN WANG, Lewis J. Gazzard, MICHAEL F.T. KOEHLER

(74) Procurador(es): Paola Calabria Mattioli

(86) Pedido Internacional: PCT US2008061891 de 29/04/2008

(87) Publicação Internacional: WO 2008/134679de 06/11/2008

**“COMPOSTO, MÉTODO DE INDUÇÃO DA APOPTOSE EM UMA CÉLULA,
MÉTODO DE SENSIBILIZAÇÃO DE UMA CÉLULA PARA UM SINAL
APOPTÓTICO, MÉTODO PARA INIBIR A LIGAÇÃO DE UMA PROTEÍNA IAP
A UMA PROTEÍNA CASPASE E MÉTODOS”**

5 Este pedido reivindica prioridade e benefício ao pedido provisório de patente US 60/915.010, depositado em 30 de abril de 2007, que é integralmente incorporado ao presente pedido como referência.

CAMPO DA INVENÇÃO

10 A presente invenção refere-se a compostos orgânicos úteis para terapia e/ou profilaxia em um mamífero e, em particular, aos inibidores das proteínas IAP úteis para tratar câncer.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

15 Apoptose ou morte celular programada é um mecanismo regulado geneticamente e bioquimicamente, que tem um papel importante no desenvolvimento e homeostase em invertebrados, bem como em vertebrados. Anormalidades na apoptose que levam à morte celular prematura têm sido relacionadas a uma variedade de disfunções do desenvolvimento. Deficiências na apoptose que resulta na ausência de morte celular tem sido relacionada ao câncer e infecções virais crônicas (Thompson *et al.*, (1995) *Science* 267, 1456-
20 1462).

25 Uma das moléculas-chave efectoras na apoptose são as caspases (cisteína contendo proteases específicas para aspartato). As caspases são proteases fortes que clivam resíduos de ácido aspártico e, uma vez ativadas, digerem proteínas celulares vitais do interior da célula. Visto que as caspases são proteases fortes, o controle rígido desta família de proteínas é necessário para evitar a morte celular prematura. Em geral, as caspases são sintetizadas como zimogênios amplamente inativos que necessitam de um processo proteolítico para estarem ativas. Este processo proteolítico é apenas uma das

maneiras pelas quais as caspases são reguladas. O segundo mecanismo é através de uma família de proteínas que se liga e inibe as caspases.

Uma família de moléculas que inibe as caspases são as Proteínas Inibidoras da Apoptose (IAP) (Deveraux *et al.*, *J Clin Immunol* (1999), 19:388-398). As IAPs foram originalmente descobertas em baculovírus pelas suas capacidades funcionais em substituir a proteína P35, um gene antiapoptótico (Crook *et al* (1993) *J. Virology* 67,2168-2174). As IAPs foram descritas em organismos desde *Drosophila* até humanos. Apesar de sua origem, estruturalmente as IAPs compreendem um dos três domínios de repetições de IAP de baculovírus (BIR), e a maioria deles também possui um motivo RING finger na terminação carboxila. O próprio BIR é um domínio de ligação de zinco com cerca de 70 resíduos que compreende 4 alfa-hélices e três fitas beta, com resíduos de cisteína e histidina que coordenam o íon zinco (Hinds *et al.*, (1999) *Nat. Struct. Biol.* 6, 648-651). Acredita-se que o domínio BIR seja o causador do efeito antiapoptótico pela inibição de caspases e, dessa forma, inibindo a apoptose. Como um exemplo, o cromossomo X humano ligado a IAP (XIAP) inibe caspase 3, caspase 7 e a ativação de caspase 9 mediada pelo citocromo C (Deveraux *et al.*, (1998) *EMBO J.* 17, 2215-2223). As caspases 3 e 7 são inibidas pelo domínio BIR2 de XIAP, enquanto o domínio BIR3 de XIAP é responsável pela inibição da atividade da caspase 9. XIAP é expressa simultaneamente na maioria dos tecidos fetais e adultos (Liston *et al*, *Nature*, 1996, 379 (6563):349), e é superexpresso em várias linhagens de células tumorais do grupo de linhagem celular NCI 60 (Fong *et al*, *Genomics*, 2000, 70:113; Tamm *et al*, *Clin. Cancer Res.* 2000, 6(5):1796). A superexpressão de XIAP em células tumorais demonstrou conferir proteção contra uma variedade de estímulos pró-apoptóticos e promover a resistência à quimioterapia (LaCasse *et al*, *Oncogene*, 1998, 17(25):3247). Consistente com isso, uma correlação entre os níveis de proteínas XIAP e a sobrevida foi demonstrada

para pacientes com leucemia mielogênica aguda (Tamm *et al*, acima). A infrarregulação da expressão de XIAP por oligonucleotídeos *antisense* mostrou sensibilizar as células tumorais à morte induzida por uma ampla variedade de agentes apoptóticos, tanto *in vitro* como *in vivo* (Sasaki *et al*, *Cancer Res.*, 2000, 60(20):5659; Lin *et al*, *Biochem J.*, 2001, 353:299; Hu *et al*, *Clin. Cancer Res.*, 2003, 9(7):2826). Peptídeos derivados de Smac/DIABLO também demonstraram sensibilizar várias linhagens de células tumorais para apoptose, induzidas por uma variedade de drogas apoptóticas (Arnt *et al*, *J. Biol. Chem.*, 2002, 277(46):44236; Fulda *et al*, *Nature Med.*, 2002, 8(8):808; Guo *et al*, *Blood*, 2002, 99 (9):3419; Vucic *et al*, *J. Biol. Chem.*, 2002, 277 (14):12275; Yang *et al*, *Cancer Res.*, 2003, 63(4):831).

O melanoma IAP (ML-IAP) é uma IAP não detectável na maioria dos tecidos adultos normais, mas é fortemente suprarregulado em melanoma (Vucic *et al.*, (2000) *Current Bio* 10:1359-1366). A determinação da estrutura da proteína demonstrou homologia significativa dos domínios ML-IAP BIR e RING *finger* com os domínios correspondentes presentes em XIAP, C-IAP1 e C-IAP2 humanos. O domínio BIR de ML-IAP parece ter a maior semelhança com os BIR2 e BIR3 de XIAP, C-IAP1 e C-IAP2, e parece ser responsável pela inibição da apoptose, conforme determinado por análises de deleção. Além disso, Vucic *et al.*, demonstraram que ML-IAP poderia inibir a apoptose induzida por agente quimioterapêutico. Os agentes como adriamicina e 4-terciário butilfenol (4-TBP) foram testados em um sistema de cultura celular de melanomas que superexpressam ML-IAP e os agentes quimioterapêuticos foram significativamente menos efetivos em destruir as células, quando comparados a um melanócito controle normal. O mecanismo pelo qual ML-IAP produz uma atividade antiapoptótica é, em parte, através da inibição das caspase 3 e 9. ML-IAP não inibiu efetivamente as caspases 1, 2, 6, ou 8.

Visto que a apoptose é uma via rigidamente controlada por fatores

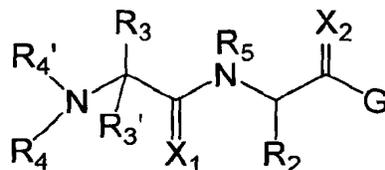
múltiplos de interação, a descoberta de que as próprias IAPs são reguladas não foi usual. Na mosca da fruta, drosófila, as proteínas Reaper (rpr), *Head Involution Defective* (hid) e GRIM interagem fisicamente e inibem a atividade antiapoptótica da família das IAPs de drosófila. Nos mamíferos, as proteínas SMAC/DIABLO agem para bloquear as IAPs e permitem que a apoptose ocorra. Foi mostrado durante a apoptose normal que SMAC é processada para uma forma ativa e é liberada a partir da mitocôndria para o citoplasma, onde fisicamente se liga as IAPs e previne a ligação do IAP a uma caspase. Esta inibição do IAP permite que a caspase permaneça ativa e, dessa forma, ocorra a apoptose. De maneira interessante, a homologia de sequência entre os inibidores da IAP mostram que há um motivo com quatro aminoácidos no N-terminal das proteínas ativas processadas. Este tetrapeptídeo parece se ligar na área hidrofóbica no domínio BIR e romper a ligação do domínio BIR às caspases (Chai *et al.*, (2000) *Nature* 406:855-862, Liu *et al.*, (2000) *Nature* 408:1004-1008, Wu *et al.*, (2000) *Nature* 408 1008-1012).

DESCRIÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO

Em um aspecto da presente invenção são fornecidos novos inibidores das proteínas IAP que têm a fórmula geral (I):



em que U_1 e U_2 têm a fórmula (I) geral



em que:

X_1 e X_2 são independentemente O ou S;

R_2 é alquil, um carbociclo, carbocicloalquil, um heterociclo ou heterocicloalquil, cada um opcionalmente substituído por halogênio, hidroxila, oxo, tiona, mercapto, carboxila, alquil, haloalquil, alcoxi, alquiltio, sulfonil, amino e nitro.

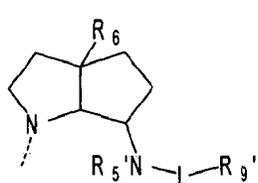
R_3 é H ou alquil opcionalmente substituído por halogênio ou hidroxila; ou R_3 e R_4 formam juntos um heterociclo com 3 a 6 membros;

R_3' é H, ou R_3 e R_3' formam juntos um carbociclo com 3 a 6 membros;

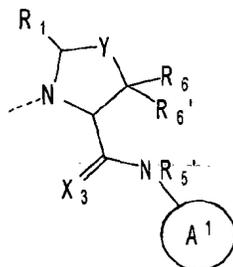
5 R_4 e R_4' são independentemente H, hidroxila, amino, alquil, carbociclo, carbocicloalquil, carbocicloalquiloxi, carbocicloalquiloxicarbonil, heterociclo, heterocicloalquil, heterocicloalquiloxi ou heterocicloalquiloxicarbonil; em que cada alquil, carbocicloalquil, carbocicloalquiloxi, carbocicloalquiloxicarbonil, heterociclo, heterocicloalquil, heterocicloalquiloxi e heterocicloalquiloxicarbonil é opcionalmente substituído
10 por halogênio, hidroxila, mercapto, carboxila, alquil, alcoxi, amino, imino e nitro; ou R_4 e R_4' formam juntos um heterociclo;

R_5 é H ou alquil;

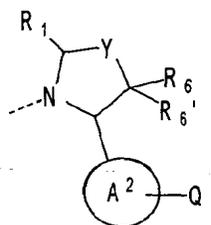
G é selecionado a partir do grupo que consiste em IVa até IVe.



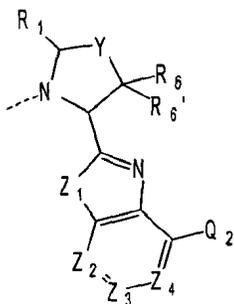
IV a



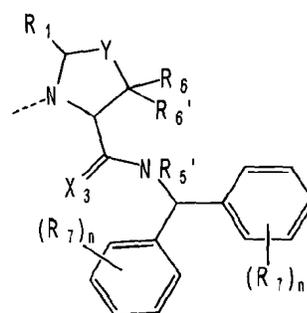
IV b



IV c



IV d



IV e

15

em que:

R_1 é H, OH ou alquil; ou R_1 e R_2 formam juntos um heterociclo

com 5 a 8 membros;

R_5' é H ou alquil;

R_6 e R_6' são cada um independentemente H, alquil, aril ou aralquil;

5 R_7 é em cada ocorrência independentemente H, ciano, hidroxila, mercapto, halogênio, nitro, carboxila, amidino, guanidino, alquil, um carbociclo, um heterociclo ou U-V-; em que U é -O-, -S-, -S(O)-, S(O)₂-N(R₈)-, -C(O)-, -C(O)-NR₈-, -NR₈-C(O)-, -SO₂-NR₈-, -NR₈-SO₂-, -NR₈-C(O)-NR₈-, -NR₈-C(NH)-NR₈-, -NR₈-C(NH)-, -C(O)-O- ou -O-C(O)- e V é alquil, um carbociclo ou um
 10 heterociclo, e sendo que um ou mais grupos CH₂ ou CH de um alquil são opcionalmente substituídos por -O-, -S-, -S(O)-, S(O)₂-N(R₈)-, -C(O)-, -C(O)-NR₈-, -NR₈-C(O)-, -SO₂-NR₈-, -NR₈-SO₂-, -NR₈-C(O)-NR₈-, -C(O)-O- ou -O-C(O)-; e um alquil, carbociclo e heterociclo são opcionalmente substituídos por
 15 hidroxila, alcoxi, acil, halogênio, mercapto, oxo, carboxila, acil, alquil substituído por halo, amino, ciano, nitro, amidino, guanidino, um carbociclo opcionalmente substituído ou um heterociclo opcionalmente substituído;

R_9' é Q₁ ou Q₂;

A^1 é um heterociclo com 5 membros que compreende 1 a 4 heteroátomos opcionalmente substituídos por amino, hidroxila, mercapto,
 20 halogênio, carboxila, amidino, guanidino, alquil, alcoxi, aril, ariloxi, acil, aciloxi, acilamino, alcoxycarbonilamino, cicloalquil, alquiltio, alquilsulfinil, alquilsulfonil, aminosulfonil, alquilaminosulfonil, alquilsulfonilamino ou um heterociclo; em que cada substituição de alquil, alcoxi, aril, ariloxi, acil, aciloxi, acilamino, cicloalquil e heterociclo é opcionalmente substituída por hidroxila, halogênio, mercapto,
 25 carboxila, alquil, alcoxi, haloalquil, amino, nitro, ciano, cicloalquil, aril ou um heterociclo;

A^2 é um heterociclo aromático com 5 membros que incorpora 1 a 4 heteroátomos N, O ou S e é opcionalmente substituído por um ou mais

grupos R_7 e R_8 ;

L é uma ligação, $-C(X_3)-$, $-C(X_3)NR_{12}$ ou $-C(X_3)O-$ em que X_3 é O ou S e R_{12} é H ou R_1 ;

Q_1 e Q_2 são independentemente H, alquil, um carbociclo, um heterociclo, e sendo que um ou mais grupos CH_2 ou CH de um alquil são 5 opcionalmente substituídos por $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $S(O)_2$, $-N(R_8)-$, $-C(O)-$, $-C(O)-NR_8-$, $-NR_8-C(O)-$, $-SO_2-NR_8-$, $-NR_8-SO_2-$, $-NR_8-C(O)-NR_8-$, $-NR_8-C(NH)-NR_8-$, $-NR_8-C(NH)-$, $-C(O)-O-$ ou $-O-C(O)-$; e sendo que qualquer um dos grupos anteriores alquil, carbociclo e heterociclo é opcionalmente substituído por um 10 ou mais grupos hidroxila, alcoxi, acil, halogênio, mercapto, oxo, carboxila, acil, alquil substituído por halo, amino, ciano, nitro, amidino, guanidino e carbociclo opcionalmente substituído ou um heterociclo opcionalmente substituído.

X_3 é O ou S;

Y é uma ligação, $(CR_7R_7)_n$, O ou S; em que m é 1 ou 2 e R_7 é H, 15 halogênio, alquil, aril, aralquil, amino, arilamino, alquilamino, aralquilamino, alcoxi, ariloxi ou aralquiloxi;

Z_1 é NR_8 , O, S, SO ou SO_2 ;

Z_2 , Z_3 e Z_4 são independentemente CQ_2 ou N; e

M é um grupo ligante que une covalentemente U_1 e U_2 ; e n em 20 cada ocorrência é independentemente 0 a 4.

Em outro aspecto da invenção, são fornecidas composições que compreendem compostos de fórmula I e um veículo, diluente ou excipiente.

Em outro aspecto da invenção, é fornecido um método de indução da apoptose em uma célula que compreende introduzir na dita célula um 25 composto de fórmula I.

Em outro aspecto da invenção, é fornecido um método para sensibilizar uma célula para um sinal apoptótico que compreende introduzir na dita célula um composto de fórmula I.

Em outro aspecto da invenção, é fornecido um método para inibir a ligação de uma proteína IAP a uma proteína caspase que compreende colocar em contato a dita proteína IAP com um composto de fórmula I.

Em outro aspecto da invenção, é fornecido um método para tratar uma doença ou condição associada com a superexpressão de uma proteína IAP em um mamífero, que compreende administrar ao dito mamífero uma quantidade eficaz de um composto da fórmula I.

DESCRIÇÃO DETALHADA DAS REALIZAÇÕES PREFERENCIAIS

"Acil" significa um carbonil contendo um substituinte representado pela fórmula -C(O)-R em que R é H, alquil, um carbociclo, um heterociclo, alquil substituído por carbociclo ou alquil substituído por heterociclo, sendo que o alquil, alcoxi, carbociclo e heterociclo são conforme definido no presente pedido. Grupos acil incluem alcanoil (por exemplo, acetil), aroil (por exemplo, benzoil), e heteroaroil.

"Alquil" significa um grupo hidrocarboneto ramificado ou não-ramificado, saturado ou insaturado (isto é, alquenil ou alquinil) que tem até 12 átomos de carbono, a menos que especificado de outra forma. Quando usado como parte de outro termo, por exemplo, "alquilamino", a porção alquil pode ser uma cadeia de hidrocarboneto saturada, embora também inclua cadeias carbônicas de hidrocarboneto como "alquenilamino" e "alquinilamino". Exemplos de grupos alquil específicos são metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, iso-butil, sec-butil, tert-butil, n-pentil, 2-metilbutil, 2,2-dimetilpropil, n-hexil, 2-metilpentil, 2,2-dimetilbutil, n-heptil, 3-heptil, 2-metilhexil, e similares. Os termos "alquil inferior" "alquil C₁-C₄" e "alquil com 1 a 4 átomos de carbono" são sinônimos e usados alternadamente, e que significam metil, etil, 1-propil, isopropil, ciclopropil, 1-butil, sec-butil ou t-butil. A menos que especificado, grupos alquil substituídos contêm um, por exemplo, dois, três ou quatro substituintes, que podem ser o mesmo ou diferentes. Exemplos de substituintes

são, a menos que definidos de outra forma, halogênio, amino, hidroxila, hidroxila protegida, mercapto, carboxi, alcoxi, nitro, ciano, amidino, guanidino, uréia, sulfonil, sulfinil, aminosulfonil, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, aminocarbonil, acilamino, alcoxi, acil, aciloxi, um carbociclo, um heterociclo.

5 Exemplos dos grupos alquil substituídos acima incluem, mas não se limitam a, cianometil, nitrometil, hidroximetil, tritiloximetil, propioniloximethyl, aminometil, carboximetil, carboxietil, carboxipropil, alquiloxicarbonilmetil, aliloxicarbonilaminometil, carbamoiloximetil, metoximetil, etoximetil, t-butoximetil, acetoximetil, clorometil, bromometil, iodometil, trifluorometil, 6-
 10 hidroxihexil, 2,4-dicloro(n-butil), 2-amino(iso-propil), 2-carbamoiloxietil e similares. O grupo alquil também pode ser substituído por um grupo carbociclo. Exemplos incluem grupos ciclopropilmetil, ciclobutilmetil, ciclopentilmetil e ciclohexilmetil, bem como os grupos correspondentes -etil, -propil, -butil, -pentil, hexil, etc. Alquil substituído inclui metil substituído, por
 15 exemplo, um grupo metil substituído pelos mesmos substituintes como o grupo "alquil C_n-C_m substituído". Exemplos de grupos metil substituídos incluem grupos como hidroximetil, hidroximetil protegido (por exemplo, tetrahidropiraniloximetil), acetoximetil, carbamoiloximetil, trifluorometil, clorometil, carboximetil, bromometil e iodometil.

20 "Amidina" significa o grupo -C(NH)-NHR em que R é H, alquil, um carbociclo, um heterociclo, alquil substituído por carbociclo ou alquil substituído por heterociclo, sendo que o alquil, alcoxi, carbociclo e heterociclo são conforme definido no presente pedido. Uma amidina específica é o grupo -NH-C(NH)-NH₂.

25 "Amino" significa amina primária (isto é, -NH₂), secundária (isto é, -NRH) e terciária (isto é, -NRH) em que R é H, alquil, um carbociclo, um heterociclo, alquil substituído por carbociclo ou alquil substituído por heterociclo, sendo que o alquil, alcoxi, carbociclo e heterociclo são conforme

definido no presente pedido. Aminas secundárias e terciárias específicas são dialquilamina, arilamina, diarilamina, aralquilamina e diaralquilamina, sendo que o alquil é opcionalmente substituído conforme definido no presente pedido. Aminas secundária e terciária específicas são metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, fenilamina, benzilamina dimetilamina, dietilamina, dipropilamina e disopropilamina.

O termo "grupo amino protetor", como usado no presente pedido, refere-se a um derivado dos grupos comumente empregados para bloquear ou proteger um grupo amino enquanto as reações são realizadas nos outros grupos funcionais no composto. Exemplos de tais grupos protetores incluem grupos carbamatos, amidas, alquil e aril, iminas, bem como muitos derivados de N-heteroátomos que podem ser removidos para regenerar o grupo amina desejado. Grupos amino protetores específicos são Boc, Fmoc e Cbz. Exemplos adicionais destes grupos são encontrados em T. W. Greene e P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2ª ed., John Wiley & Sons, Inc., Nova York, NY, 1991, capítulo 7; E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, Nova York, NY, 1973, Capítulo 5, e T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Nova York, NY, 1981. O termo "amino protegido" refere-se a um grupo amino substituído por um dos grupos amino protetores acima.

"Aril" quando usado sozinho ou como parte de outro termo significa um grupo carbocíclico aromático unido ou não, que tem o número de átomos de carbono designados ou se nenhum número é designado, até 14 átomos de carbono. Grupos aril específicos são fenil, naftil, bifenil, fenantrenil, naftacenil, e similares (consulte, por exemplo, *Lang's Handbook of Chemistry* (Dean, J. A., ed) 13ª ed. Tabela 7-2 [1985]). Um aril específico é fenil. Fenil substituído ou aril substituído significa um grupo fenil ou um grupo aril substituído por um, dois, três, quarto ou cinco, por exemplo, 1 a 2, 1 a 3 ou 1 a

4 substituintes escolhidos, a menos que especificado de outra forma, a partir de halogênio (F, Cl, Br, I), hidroxí, hidroxí protegido, ciano, nitro, alquil (por exemplo, alquil C₁-C₆), alcoxi (por exemplo, alcoxi C₁-C₆), benziloxi, carboxi, carboxi protegido, carboximetil, carboximetil protegido, hidroximetil, hidroximetil protegido, aminometil, aminometil protegido, trifluormetil, alquilsulfonilamino, alquilsulfonilaminoalquil, arilsulfonilamino, arilsulfonilaminoalquil, heterociclilsulfonilamino, heterociclilsulfonilaminoalquil, heterociclil, aril, ou outros grupos especificados. Um ou mais grupos metina (CH) e/ou metileno (CH₂) nestes substituintes podem ser, por sua vez, substituídos por um grupo similar como aqueles estipulados acima. Exemplos do termo "fenil substituído" inclui, mas não se limita ao grupo mono- ou di(halo)fenil como 2-clorofenil, 2-bromofenil, 4-clorofenil, 2,6-diclorofenil, 2,5-diclorofenil, 3,4-diclorofenil, 3-clorofenil, 3-bromofenil, 4-bromofenil, 3,4-dibromofenil, 3-cloro-4-fluorofenil, 2-fluorofenil e similares; um grupo mono ou di(hidroxí)fenil como 4-hidroxifenil, 3-hidroxifenil, 2,4-dihidroxifenil, os derivados hidroxí protegidos destes e similares; um grupo nitrofenil como 3- ou 4-nitrofenil; um grupo cianofenil, por exemplo, 4-cianofenil; um grupo mono- ou di(alquil inferior)fenil como 4-metilfenil, 2,4-dimetilfenil, 2-metilfenil, 4(iso-propil)fenil, 4-etilfenil, 3-(n-propil)fenil e similares; um grupo mono ou di(alcoxi)fenil, por exemplo, 3,4-dimetoxifenil, 3-metoxi-4-benziloxifenil, 3-metoxi-4-(1-clorometil)benziloxi-fenil, 3-etoxifenil, 4-(isopropoxi)fenil, 4-(t-butoxi)fenil, 3-etoxi-4-metoxifenil e similares; 3- ou 4-trifluorometilfenil; um mono- ou dicarboxifenil ou grupo (carboxi protegido)fenil como 4-carboxifenil, um mono- ou di(hidroximetil)fenil ou (hidroximetil protegido)fenil como 3-(hidroximetil protegido)fenil ou 3,4-di(hidroximetil)fenil; um mono- ou di(aminometil)fenil ou (aminometil protegido)fenil como 2-(aminometil)fenil ou 2,4-(aminometil protegido)fenil; ou um mono- ou di(N-(metilsulfonilamino))fenil como 3-(N-(metilsulfonilamino))fenil. Também, o termo "fenil substituído" representa grupos fenil disubstituídos onde os

substituintes são diferentes, por exemplo, 3-metil-4-hidroxifenil, 3-cloro-4-hidroxifenil, 2-metoxi-4-bromofenil, 4-etil-2-hidroxifenil, 3-hidroxi-4-nitrofenil, 2-hidroxi-4-clorofenil, e similares, bem como grupos fenil trissubstituídos onde os substituintes são diferentes, por exemplo, 3-metoxi-4-benziloxi-6-metil sulfonilamino, 3-metoxi-4-benziloxi-6-fenil sulfonilamino, e grupos fenil tetrasubstituídos onde os substituintes são diferentes como 3-metoxi-4-benziloxi-5-metil-6-fenil sulfonilamino. Grupos fenil substituídos específicos incluem grupos 2-clorofenil, 2-aminofenil, 2-bromofenil, 3-metoxifenil, 3-etoxifenil, 4-benziloxifenil, 4-metoxifenil, 3-etoxi-4-benziloxifenil, 3,4-dietoxifenil, 3-metoxi-4-benziloxifenil, 3-metoxi-4-(1-clorometil)benziloxi-fenil, 3-metoxi-4-(1-clorometil)benziloxi-6-metil sulfonil aminofenil. Anéis aril unidos também podem ser substituídos por qualquer um de, por exemplo, 1, 2 ou 3 dos substituintes especificados no presente pedido, da mesma maneira que os grupos alquil substituídos.

"Carbociclil", "carbocíclico" e "carbociclo" sozinhos, quando usados no presente pedido como um componente em um grupo complexo como carbocicloalquil, referem-se a um anel alifático mono-, bi-, ou tricíclico tendo 3 a 14 átomos de carbono, por exemplo, 3 a 7 átomos de carbono, que pode ser saturado ou insaturado, aromático ou não-aromático. Grupos carbocíclicos saturados específicos são grupos ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil e ciclohexil. Um carbociclo saturado específico é ciclopropil. Outro carbociclo saturado específico é ciclohexil. Carbociclos insaturados específicos são aromáticos, por exemplo, grupos aril, conforme previamente definidos, por exemplo, fenil. Os termos "carbociclil substituído" e "carbociclo" significam esses grupos substituídos pelos mesmos substituintes do grupo "alquil substituído".

"Grupo protetor carbóxi", como usado no presente pedido, refere-se a um dos ésteres derivados do grupo ácido carboxílico, comumente empregado para bloquear ou proteger um grupo ácido carboxílico, enquanto as

reações são realizadas nos outros grupos funcionais no composto. Exemplos de tais grupos de proteção de ácido carboxílico incluem 4-nitrobenzil, 4-metoxibenzil, 3,4-dimetoxibenzil, 2,4-dimetoxibenzil, 2,4,6-trimetoxibenzil, 2,4,6-trimetilbenzil, pentametilbenzil, 3,4-metilenodioxibenzil, benzidril, 4,4'-
5 dimetoxibenzydрил, 2,2',4,4'-tetrametoxibenzydрил, alquil como t-butil ou t-amil, tritil, 4-metoxitritil, 4,4'-dimetoxitritil, 4,4',4''-trimetoxitritil, 2-fenilprop-2-il, trimetilsilil, t-butildimetilsilil, fenacil, 2,2,2-tricloroetil, beta-(trimetilsilil)etil, beta-(di(n-butil)metilsilil)etil, p-toluenosulfoniletil, 4-nitrobenzilsulfoniletil, alil, cinamil, 1-(trimetilsililmetil)prop-1-en-3-il, e componentes similares. O tipo de grupo de
10 proteção carboxi empregado não é importante, desde que o derivado do ácido carboxílico seja estável à condição da(s) reação(ões) subseqüentes nas outras posições da molécula e possa ser removido no ponto apropriado sem romper o restante da molécula. Em específico, é importante não submeter uma molécula protegida por carbóxi a bases nucleofílicas fortes, como hidróxido de lítio ou
15 NaOH, ou condições de redução que empregam hidridos metálicos altamente ativados como LiAlH₄. (tais condições de remoção hostis também devem ser evitadas na remoção dos grupos de proteção amino e grupos de proteção hidróxi, discutidos abaixo). Grupos de proteção de ácido carboxílico específicos são alquil (por exemplo, grupos metil, etil, t-butil, benzil e p-nitrobenzil). Grupos
20 de proteção carbóxi similares usados na técnica como cefalosporina, penicilina e peptídeo também podem ser usados para proteger um substituinte do grupo carbóxi. Exemplos adicionais destes grupos são encontrados em T. W. Greene e P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2^a ed., John Wiley & Sons, Inc., Nova York, N.Y., 1991, capítulo 5; E. Haslam, "Protective Groups in
25 Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, Nova York, N.Y., 1973, Capítulo 5, e T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Nova York, NY, 1981. O termo "carboxi protegido" refere-se a um grupo carboxi substituído por um dos grupos protetores carboxi acima.

"Compostos" incluem sais e solvatos (por exemplo, hidratos) destes.

"Guanidina" significa o grupo -NH-C(NH)-NHR em que R é H, alquil, um carbociclo, um heterociclo, alquil substituído por carbociclo ou alquil substituído por heterociclo, sendo que o alquil, alcoxi, carbociclo e heterociclo são conforme definido no presente pedido. Uma guanidina específica é o grupo -NH-C(NH)-NH_2 .

O termo "grupo protetor hidróxi", como usado no presente pedido, refere-se a um derivado do grupo hidróxi comumente empregado para bloquear ou proteger um grupo hidróxi enquanto as reações são realizadas nos outros grupos funcionais no composto. Exemplos de tais grupos de proteção incluem grupos tetrahidropiraniloxi, benzoil, acetoxi, carbamoiloxi, benzil e sililéteres (por exemplo, TBS, TBDPS). Exemplos adicionais destes grupos são encontrados em T. W. Greene e P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2ª ed., John Wiley & Sons, Inc., Nova York, N.Y., 1991, capítulos 2 e 3; E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, Nova York, N.Y., 1973, Capítulo 5, e T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Nova York, NY, 1981. O termo "hidroxi protegido" refere-se a um grupo hidroxi substituído por um dos grupos hidroxi protetores acima.

"Grupo heterocíclico", "heterocíclico", "heterociclo", "heterociclil", ou "heterociclo" sozinho e quando usado como um componente em um grupo complexo como um grupo heterocicloalquil, é usado alternadamente e refere-se a qualquer anel mono-, bi- ou tricíclico, saturado ou insaturado, aromático (heteroaril) ou não-aromático que tem o número de átomos designados, geralmente anel com 5 a cerca de 14 átomos, onde os átomos do anel são carbono e pelo menos um heteroátomo (nitrogênio, enxofre ou oxigênio), por exemplo, 1 a 4 heteroátomos. Tipicamente, um anel com 5 membros tem 0 a 2

ligações duplas e um anel com 6 a 7 membros tem 0 a 3 ligações duplas e os heteroátomos de nitrogênio ou enxofre podem ser opcionalmente oxidados (por exemplo, SO, SO₂), e qualquer heteroátomo de nitrogênio pode ser opcionalmente quaternizado. Heterociclos não-aromáticos específicos são

5 morfolinil (morfolino), pirrolidinil, oxiranil, oxetanil, tetrahidrofuranyl, 2,3-diidrofuranil, 2H-piranil, tetrahidropiranil, tiiranil, tietanil, tetrahidrotietanil, aziridinil, azetidil, 1-metil-2-pirrolil, piperazinil e piperidinil. Um grupo "heterocicloalquil" é um grupo heterociclo, conforme definido acima, covalentemente ligado a um grupo alquil conforme definido acima.

10 Heterociclos com 5 membros específicos que contêm um a três átomos de enxofre ou oxigênio são tiazolil, em específico, tiazol-2-il e N-óxido de tiazol-2-il, tiadiazolil, em específico 1,3,4-tiadiazol-5-il e 1,2,4-tiadiazol-5-il, oxazolil, por exemplo, oxazol-2-il e oxadiazolil, como 1,3,4-oxadiazol-5-il e 1,2,4-oxadiazol-5-il. Anéis heterociclos específicos com 5 membros contendo 2 a 4 átomos de

15 nitrogênio incluem imidazolil, como imidazol-2-il; triazolil, como 1,3,4-triazol-5-il; 1,2,3-triazol-5-il, 1,2,4-triazol-5-il, e tetrazolil, como 1H-tetrazol-5-il. Heterociclos específicos com 5 membros unidos ao benzene são benzoxazol-2-il, benzotiazol-2-il e benzimidazol-2-il. Heterociclos com 6 membros específicos contêm um a três átomos de nitrogênio e opcionalmente um átomo de enxofre

20 ou oxigênio, por exemplo, piridil, como pirid-2-il, pirid-3-il e pirid-4-il; pirimidil, como pirimid-2-il e pirimid-4-il; triazinil, como 1,3,4-triazin-2-il e 1,3,5-triazin-4-il; piridazinil, em específico, piridazin-3-il, e pirazinil. Os piridina N-óxidos e piridazina N-óxidos e os grupos piridil, pirimid-2-il, pirimid-4-il, piridazinil e 1,3,4-triazin-2-il, um grupo específico. Substituintes para "heterociclos opcionalmente

25 substituídos" e exemplos adicionais dos sistemas de anéis com 5 e 6 membros discutidos acima podem ser encontrados em W. Druckheimer *et al.*, patente US 4.278.793. Em uma realização específica, tais grupos heterociclo opcionalmente substituídos são substituídos por hidroxila, alquil, alcoxi, acil,

halogênio, mercapto, oxo, carboxila, acil, alquil substituído por halo, amino, ciano, nitro, amidino e guanidino.

"Heteroaril" sozinho e quando usado como um componente em um grupo complexo como grupo heteroaralquil refere-se a qualquer sistema de

5 anel aromático mono, bi ou tricíclico tendo o número de átomos designado, onde pelo menos um anel é um anel com 5, 6 ou 7 membros contendo de um a quatro heteroátomos selecionados a partir do grupo nitrogênio, oxigênio e enxofre, e em uma realização específica pelo menos um heteroátomo é nitrogênio (Lang's Handbook of Chemistry, acima). Estão incluídos na definição

10 quaisquer grupos bicíclicos onde qualquer um dos anéis heteroaril acima está unido a um anel benzeno. O heteroaril específico incorpora um heteroátomo de nitrogênio ou oxigênio. Os sistemas de anéis a seguir são exemplos dos grupos heteroaril (substituídos ou não-substituídos) denotados pelo termo "heteroaril": tienil, furil, imidazolil, pirazolil, tiazolil, isotiazolil, oxazolil, isoxazolil,

15 triazolil, tiadiazolil, oxadiazolil, tetrazolil, tiatriazolil, oxatriazolil, piridil, pirimidil, pirazinil, piridazinil, tiazinil, oxazinil, triazinil, tiadiazinil, oxadiazinil, ditiazinil, dioxazinil, oxatiazinil, tetrazinil, tiatriazinil, oxatriazinil, ditiadiazinil, imidazolinil, dihidropirimidil, tetrahidropirimidil, tetrazolo[1,5-b]piridazinil e purinil, bem como derivados unidos ao benzeno, por exemplo benzoxazolil, benzofuril,

20 benzotiazolil, benzotiadiazolil, benzotriazolil, benzoimidazolil e indolil. Um "heteroaril" específico é: 1,3-tiazol-2-il, 4-(carboximetil)-5-metil-1,3-tiazol-2-il, sal de sódio de 4-(carboximetil)-5-metil-1,3-tiazol-2-il, 1,2,4-tiadiazol-5-il, 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il, 1,3,4-triazol-5-il, 2-metil-1,3,4-triazol-5-il, 2-hidroxi-1,3,4-triazol-5-il, sal de sódio de 2-carboxi-4-metil-1,3,4-triazol-5-il, 2-carboxi-4-metil-

25 1,3,4-triazol-5-il, 1,3-oxazol-2-il, 1,3,4-oxadiazol-5-il, 2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-il, 2-(hidroximetil)-1,3,4-oxadiazol-5-il, 1,2,4-oxadiazol-5-il, 1,3,4-tiadiazol-5-il, 2-tiol-1,3,4-tiadiazol-5-il, 2-(metiltio)-1,3,4-tiadiazol-5-il, 2-amino-1,3,4-tiadiazol-5-il, 1H-tetrazol-5-il, 1-metil-1H-tetrazol-5-il, 1-(1-(dimetilamino)et-2-il)-1H-tetrazol-

5-il, 1-(carboximetil)-1H-tetrazol-5-il, sal de sódio de 1-(carboximetil)-1H-tetrazol-5-il, 1-(ácido metilsulfônico)-1H-tetrazol-5-il, 1-(ácido metilsulfônico)-sal de sódio de 1H-tetrazol-5-il, 2-metil-1H-tetrazol-5-il, 1,2,3-triazol-5-il, 1-metil-1,2,3-triazol-5-il, 2-metil-1,2,3-triazol-5-il, 4-metil-1,2,3-triazol-5-il, N-óxido de
 5 pirid-2-il, 6-metoxi-2-(n-óxido)-piridaz-3-il, 6-hidroxipiridaz-3-il, 1-metilpirid-2-il, 1-metilpirid-4-il, 2-hidroxipirimid-4-il, 1,4,5,6-tetrahidro-5,6-dioxo-4-metil-as-triazin-3-il, 1,4,5,6-tetrahidro-4-(formilmetil)-5,6-dioxo-as-triazin-3-il, 2,5-dihidro-5-oxo-6-hidroxi-as-triazin-3-il, sal de sódio de 2,5-dihidro-5-oxo-6-hidroxi-as-triazin-3-il, sal de sódio de 2,5-dihidro-5-oxo-6-hidroxi-2-metil-as-triazin-3-il, 2,5-
 10 dihidro-5-oxo-6-hidroxi-2-metil-as-triazin-3-il, 2,5-dihidro-5-oxo-6-metoxi-2-metil-as-triazin-3-il, 2,5-dihidro-5-oxo-as-triazin-3-il, 2,5-dihidro-5-oxo-2-metil-as-triazin-3-il, 2,5-dihidro-5-oxo-2,6-dimetil-as-triazin-3-il, tetrazolo[1,5-b]piridazin-6-il e 8-aminotetrazolo[1,5-b]piridazin-6-il. Um grupo alternativo de "heteroaril" inclui: 4-(carboximetil)-5-metil-1,3-tiazol-2-il, sal de sódio de 4-(carboximetil)-5-
 15 metil-1,3-tiazol-2-il, 1,3,4-triazol-5-il, 2-metil-1,3,4-triazol-5-il, 1H-tetrazol-5-il, 1-metil-1H-tetrazol-5-il, 1-(1-(dimetilamino)et-2-il)-1H-tetrazol-5-il, 1-(
 (carboximetil)-1H-tetrazol-5-il, sal de sódio de 1-(carboximetil)-1H-tetrazol-5-il, 1-(ácido metilsulfônico)-1H-tetrazol-5-il, sal de sódio de 1-(ácido metilsulfônico)-1H-tetrazol-5-il, 1,2,3-triazol-5-il, 1,4,5,6-tetrahidro-5,6-dioxo-4-metil-as-triazin-
 20 3-il, 1,4,5,6-tetrahidro-4-(2-formilmetil)-5,6-dioxo-as-triazin-3-il, sal de sódio de 2,5-dihidro-5-oxo-6-hidroxi-2-metil-as-triazin-3-il, 2,5-dihidro-5-oxo-6-hidroxi-2-metil-as-triazin-3-il, tetrazolo[1,5-b]piridazin-6-il, e 8-aminotetrazolo[1,5-b]piridazin-6-il. Grupos heteroaril são opcionalmente substituídos conforme descrito para heterociclos.

25 "Inibidor" significa um composto que reduz ou evita a ligação de proteínas IAPs às proteínas caspase ou que reduz ou previne a inibição de apoptose por uma proteína IAP. Alternativamente, "inibidor" significa um composto que previne a ligação de interação de X-IAP com caspases ou a

ligação de interação de ML-IAP com SMAC.

“Opcionalmente substituído”, a menos que especificado de outra forma, significa que um grupo pode ser não-substituído ou substituído por um ou mais (por exemplo, 0, 1, 2, 3, ou 4) dos substituintes listados para o grupo no qual os ditos substituintes podem ser o mesmo ou diferentes. Em uma
5 realização um grupo opcionalmente substituído tem 1 substituinte. Em outra realização um grupo opcionalmente substituído tem 2 substituintes. Em outra realização um grupo opcionalmente substituído tem 3 substituintes.

“Sais farmacologicamente aceitáveis” incluem a adição de sais
10 ácidos ou básicos. “Sais ácidos de adição farmacologicamente aceitáveis” referem-se àqueles sais que mantêm a efetividade e propriedades biológicas das bases livres e que não são biologicamente, ou de outra forma, indesejáveis, formados por ácidos inorgânicos como ácido clorídrico, ácido bromídico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbônico, ácido fosfórico e
15 similares, e ácidos orgânicos podem ser selecionados a partir de classes de ácidos orgânicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos e sulfônicos como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiônico, ácido glicólico, ácido glucônico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido maléico, ácido malônico, ácido succínico,
20 ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido aspártico, ácido ascórbico, ácido glutâmico, ácido antranílico, ácido benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido embônico, ácido fenilacético, ácido metanosulfônico, ácido etanosulfônico, ácido p-toluenesulfônico, ácido salicílico, e similares.

“Sais básicos de adição farmacologicamente aceitáveis” incluem
25 aqueles derivados a partir de sais de bases inorgânicas como sódio, potássio, lítio, amônio, cálcio, magnésio, ferro, zinco, cobre, manganês e alumínio. Sais básicos de adição são especificamente sais de amônio, potássio, sódio, cálcio e magnésio. Sais derivados a partir de bases não-tóxicas farmacologicamente

aceitáveis incluem sais de aminas primárias, secundárias e terciárias, aminas substituídas incluindo as aminas substituídas de ocorrência natural, aminas cíclicas e básicas de resina de troca iônica, como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dietilaminoetanol, trimetamina, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilenodiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperizina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina e similares. Bases orgânicas não-tóxicas são especificamente isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetamina, diciclohexilamina, colina e cafeína.

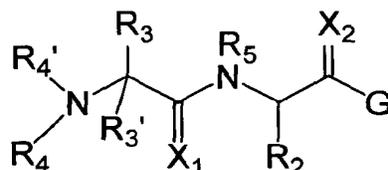
"Sulfonil" significa um grupo $-SO_2-R$ em que R é H, alquil, um carbociclo, um heterociclo, alquil substituído por carbociclo ou alquil substituído por heterociclo, sendo que o alquil, alcoxi, carbociclo e heterociclo são conforme definido no presente pedido. Grupos sulfonil específicos são alquilsulfonil (isto é, $-SO_2$ -alquil), por exemplo, metilsulfonil; arilsulfonil, por exemplo, fenilsulfonil; aralquilsulfonil, por exemplo, benzilsulfonil.

A presente invenção fornece novos compostos que têm a fórmula geral:



em que M é um grupo ligante que une covalentemente U_1 e U_2 .

em que U_1 e U_2 têm a fórmula (I) geral



M é um grupo ligante que une covalentemente U_1 e U_2 . Em uma realização, M é um grupo ligante que une covalentemente R₂, R₃, R₄, R₅ ou G de U_1 a R₂, R₃, R₄, R₅ ou G de U_2 . Em uma realização específica M une covalentemente G de U_1 a G de U_2 . Em uma realização específica M é um grupo ligante que une covalentemente R₂ de U_1 a R₂ de U_2 .

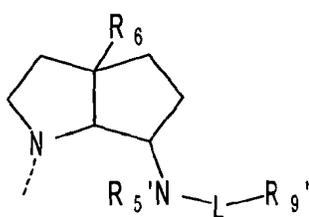
Em uma realização específica M é alquileno opcionalmente substituído por alquil e hidroxila e em que um ou mais grupos metileno não-adjacentes são opcionalmente substituídos por -O- ou -NH-. Em uma realização específica o dito alquileno é insaturado ou parcialmente insaturado.

- 5 Em uma realização específica M é $-\text{CH}_2-[\text{C}\equiv\text{C}]_{0-4}-\text{CH}_2-$. Em uma realização específica M é $\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$.

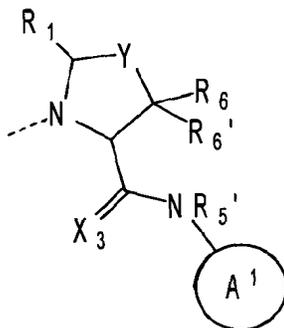
Em uma realização específica M é $-(\text{CR}_{10}\text{R}_{11})_{1-14}-$ em que R_{10} e R_{11} são independentemente alquil ou hidroxila. Em uma realização específica R_{10} e R_{11} são ambos metil. Em uma realização específica um dos R_{10} e R_{11} é hidroxila. Em uma realização específica M é $-(\text{CH}_2)_{1-6}-(\text{CHOH})-(\text{CH}_2)_{1-6}-$. Em uma realização específica M é $-(\text{CH}_2)_{1-6}-(\text{C}(\text{CH}_3)_2)-(\text{CH}_2)_{1-6}-$. Em uma realização específica M é $-(\text{CH}_2)_{1-14}-$, por exemplo, $-(\text{CH}_2)_{2-12}-$, $-(\text{CH}_2)_{4-8}-$, $-(\text{CH}_2)_{4-6}-$, $-(\text{CH}_2)_{1-}$, $-(\text{CH}_2)_{2-}$, $-(\text{CH}_2)_{3-}$, $-(\text{CH}_2)_{4-}$, $-(\text{CH}_2)_{5-}$, $-(\text{CH}_2)_{6-}$, $-(\text{CH}_2)_{7-}$, $-(\text{CH}_2)_{8-}$, $-(\text{CH}_2)_{9-}$, $-(\text{CH}_2)_{10-}$, $-(\text{CH}_2)_{11-}$ e $-(\text{CH}_2)_{12-}$.

15 Em uma realização específica M é $-(\text{CH}_2)_q[(\text{CH}_2)_r\text{O}]_s-(\text{CH}_2)_t-$ em que q é 1-2, r é 1-4, s é 0-8 e t é 1-4. Em uma realização específica M é $-(\text{CH}_2)_{1-4}-[\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-4}]_{1-8}-(\text{CH}_2)_{0-4}-$. Em uma realização específica M é $-(\text{CH}_2)_3-[\text{O}-(\text{CH}_2)_2]_3-\text{CH}_2-$. Em uma realização específica M é $-(\text{CH}_2)_2-[\text{O}-(\text{CH}_2)_2]_2-$. Em uma realização específica M é $-(\text{CH}_2)_{1-4}-[\text{NH}-(\text{CH}_2)_{1-4}]_{1-8}-(\text{CH}_2)_{0-4}-$. Em uma realização específica M é $-(\text{CH}_2)_3-[\text{NH}-(\text{CH}_2)_2]-\text{CH}_2-$.

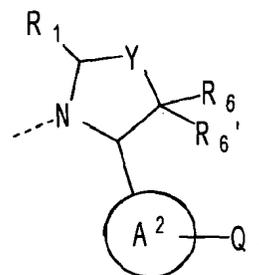
G é selecionado a partir do grupo que consiste em IVa até IVc.



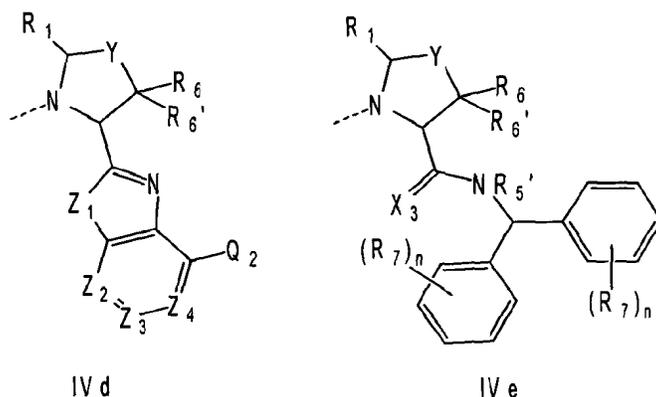
IV a



IV b

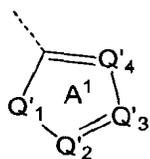


IV c

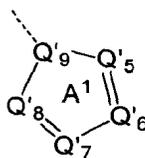


e A^1 , A^2 , L, Q_1 , Q_2 , X_3 , Y, Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , R_1 , R_5' , R_6 , R_6' , R_7 , R_9' e n são conforme descrito no presente pedido. Em uma realização específica G é IVa. Em uma realização específica G é IVb. Em uma realização específica G é IVc. Em uma realização específica G é IVd. Em uma realização específica G é IVe.

- 5 A^1 é um heterociclo com 5 membros que compreende 1 a 4 heteroátomos opcionalmente substituídos por amino, hidroxila, mercapto, halogênio, carboxila, amidino, guanidino, alquil, alcoxi, aril, ariloxi, acil, aciloxi, acilamino, alcóxicarbonilamino, cicloalquil, alquiltio, alquilsulfinil, alquilsulfonil, aminosulfonil, alquilaminosulfonil, alquilsulfonilamino ou um heterociclo; em que
- 10 cada substituição de alquil, alcoxi, aril, ariloxi, acil, aciloxi, acilamino, cicloalquil e heterociclo é opcionalmente substituída por hidroxila, halogênio, mercapto, carboxila, alquil, alcoxi, haloalquil, amino, nitro, ciano, cicloalquil, aril ou um heterociclo. Em uma realização, os grupos A^1 do anel heterociclo com 5
- 15 membros são opcionalmente substituídos por amino, hidroxila, mercapto, halogênio, carboxila, amidino, guanidino, alquil, alcoxi, aril, ariloxi, acil, aciloxi, acilamino, cicloalquil ou um heterociclo; em que cada substituição de alquil, alcoxi, aril, ariloxi, acil, aciloxi, acilamino, cicloalquil e heterociclo é
- 20 opcionalmente substituído por hidroxila, halogênio, mercapto, carboxila, alquil, haloalquil, amino, nitro, ciano, cicloalquil, aril ou um heterociclo; Em uma realização específica o anel A^1 é aromático. Em uma realização específica o anel A^1 tem a fórmula IIa ou IIb:



IIa



IIb

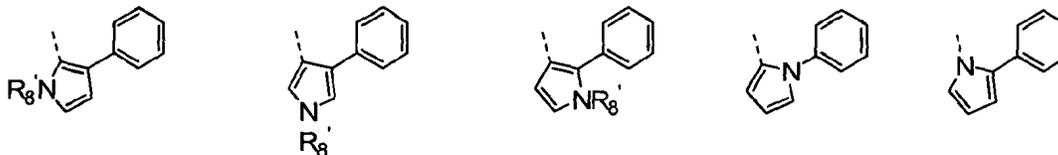
em que $Q'1$ é NR_8 , O ou S; $Q'2$, $Q'3$, $Q'4$, $Q'5$, $Q'6$, $Q'7$ e $Q'8$ são independentemente CR_9 ou N; em que R_9 é H, amino, hidroxila, mercapto, halogênio, carboxila, amidino, guanidino, alquil, alcoxi, aril, ariloxi, acil, aciloxi, acilamino, cicloalquil ou um heterociclo; sendo que cada substituição de alquil, alcoxi, aril, ariloxi, acil, aciloxi, acilamino, cicloalquil e heterociclo é

5 opcionalmente substituído por hidroxila, halogênio, mercapto, carboxila, alquil, haloalquil, amino, nitro, cicloalquil, aril ou um heterociclo; R_8 é H, alquil, acil, aril, cicloalquil ou um heterociclo; sendo que cada alquil, aril, cicloalquil e heterociclo é opcionalmente substituído por hidroxila, halogênio, mercapto, carboxila, alquil, haloalquil, amino, nitro, cicloalquil, aril ou um heterociclo; e $Q'9$ é CH ou N. Em uma realização específica o anel A^1 é um grupo de fórmula IIa. Em uma realização específica o anel A^1 é um grupo de fórmula IIa em que $Q'4$ é CR_9 , sendo que R_9 é aril ou heteroaril opcionalmente substituído conforme descrito acima. Em uma realização específica o anel A^1 é um grupo de fórmula

15 IIa em que $Q'4$ é CR_9 e R_9 é fenil. Em uma realização específica, o anel A^1 é um grupo de fórmula IIa em que $Q'4$ é CR_9 e R_9 é fenil e $Q'3$ é CH ou CF. Em outra realização específica o anel A^1 é um grupo de fórmula IIa em que $Q'4$ é CR_9 e R_9 é piridina-2-il. Em outra realização específica, o anel A^1 é um grupo de fórmula IIa em que $Q'4$ é CR_9 , R_9 é piridina-2-il e $Q'3$ é C-Me.

20 Em outra realização, o anel A^1 de acordo com IIa ou IIb é um anel pirrol opcionalmente substituído por alquil, aril, aralquil, cicloalquil, cicloalquilalquil, um heterociclo ou um heterociclo-alquil opcionalmente substituído por halogênio, hidroxila, mercapto, carboxila, alquil, haloalquil, amino, nitro, aril ou heteroaril. Em uma realização, o anel A^1 é substituído por

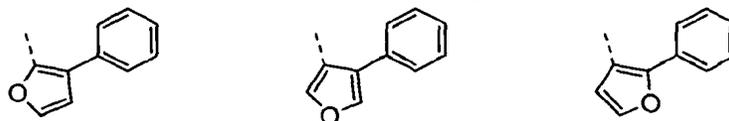
um grupo aril ou heteroaril. Em uma realização específica, o anel A^1 é selecionado a partir do grupo que consiste em:



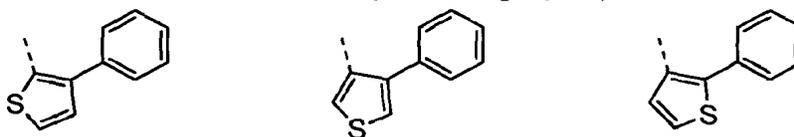
em que R_8 é H, alquil (por exemplo, metil, etil ou propil) ou acil (por exemplo, acetil).

5 Em uma realização específica R_8 é H.

Em outra realização, o anel A^1 é furano opcionalmente substituído por alquil, aril, aralquil, cicloalquil, cicloalquilalquil, um heterociclo ou um heterociclo-alquil opcionalmente substituído por halogênio, hidroxila, mercapto, carboxila, alquil, haloalquil, amino, nitro, aril ou heteroaril. Em uma realização, o anel A^1 é substituído por um grupo aril ou heteroaril. Em uma realização específica, o anel A^1 é selecionado a partir do grupo que consiste em:

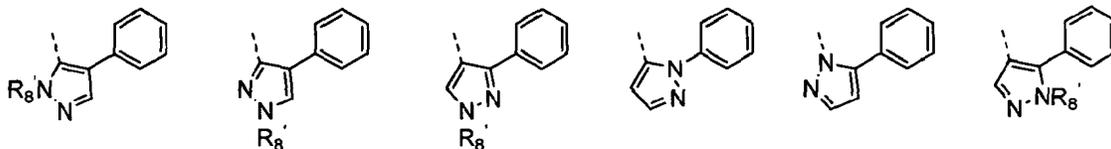


Em outra realização, o anel A^1 é tiofeno opcionalmente substituído por alquil, aril, aralquil, cicloalquil, cicloalquilalquil, um heterociclo ou um heterociclo-alquil opcionalmente substituído por halogênio, hidroxila, mercapto, carboxila, alquil, haloalquil, amino, nitro, aril ou heteroaril. Em uma realização, o anel A^1 é substituído por um grupo aril ou heteroaril. Em uma realização específica, o anel A^1 é selecionado a partir do grupo que consiste em:



Em outra realização, o anel A^1 é pirazol opcionalmente substituído por alquil, aril, aralquil, cicloalquil, cicloalquilalquil, um heterociclo ou um heterociclo-alquil opcionalmente substituído por halogênio, hidroxila, mercapto, carboxila, alquil, haloalquil, amino, nitro, aril ou heteroaril. Em uma realização,

o anel A¹ é substituído por um grupo aril ou heteroaril. Em uma realização específica, o anel A¹ é selecionado a partir do grupo que consiste em:

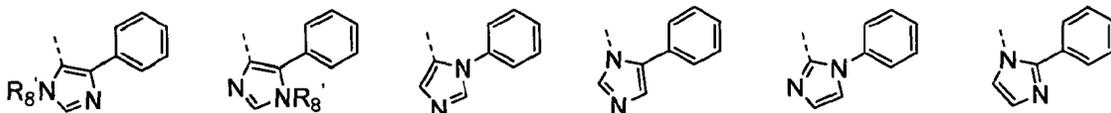


em que R₈' é H, alquil (por exemplo, metil, etil ou propil) ou acil (por exemplo, acetil). Em uma realização específica R₈' é H.

5

Em outra realização, o anel A¹ é imidazol opcionalmente substituído por alquil, aril, aralquil, cicloalquil, cicloalquilalquil, um heterociclo ou um heterociclo-alquil opcionalmente substituído por halogênio, hidroxila, mercapto, carboxila, alquil, haloalquil, amino, nitro, aril ou heteroaril. Em uma realização, o anel A¹ é substituído por um grupo aril ou heteroaril. Em uma realização específica, o anel A¹ é selecionado a partir do grupo que consiste em:

10

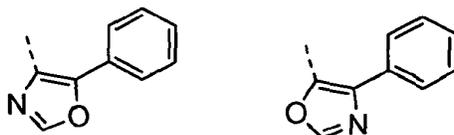


em que R₈' é H, alquil (por exemplo, metil, etil ou propil) ou acil (por exemplo, acetil). Em uma realização específica R₈' é H.

15

Em outra realização, o anel A¹ é oxazol opcionalmente substituído por alquil, aril, aralquil, cicloalquil, cicloalquilalquil, um heterociclo ou um heterociclo-alquil opcionalmente substituído por halogênio, hidroxila, mercapto, carboxila, alquil, haloalquil, amino, nitro, aril ou heteroaril. Em uma realização, o anel A¹ é substituído por um grupo aril ou heteroaril. Em uma realização específica, o anel A¹ é selecionado a partir do grupo que consiste em:

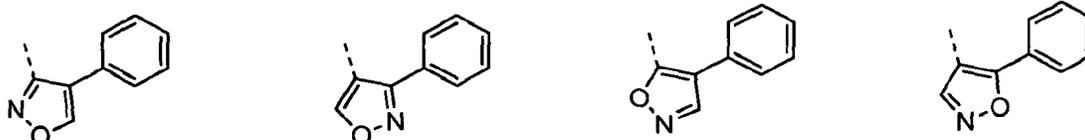
20



Em outra realização, o anel A¹ é isoxazol opcionalmente substituído por alquil, aril, aralquil, cicloalquil, cicloalquilalquil, um heterociclo ou

um heterociclo-alquil opcionalmente substituído por halogênio, hidroxila, mercapto, carboxila, alquil, haloalquil, amino, nitro, aril ou heteroaril. Em uma realização, o anel A¹ é substituído por um grupo aril ou heteroaril. Em uma realização específica, o anel A¹ é selecionado a partir do grupo que consiste

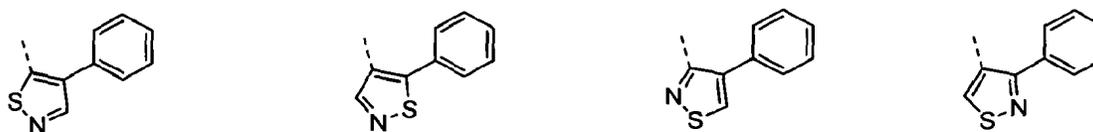
5 em:



Em outra realização, o anel A¹ é tiazol opcionalmente substituído por alquil, aril, aralquil, cicloalquil, cicloalquilalquil, um heterociclo ou um heterociclo-alquil opcionalmente substituído por halogênio, hidroxila, mercapto, carboxila, alquil, haloalquil, amino, nitro, aril ou heteroaril. Em uma realização, o anel A¹ é substituído por um grupo aril ou heteroaril. Em uma realização específica, o anel A¹ é selecionado a partir do grupo que consiste em:

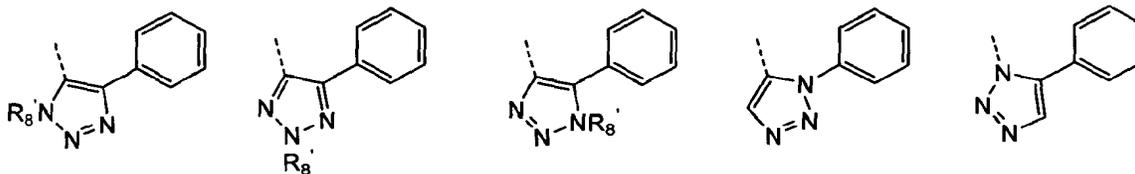


Em outra realização, o anel A¹ é isotiazol opcionalmente substituído por alquil, aril, aralquil, cicloalquil, cicloalquilalquil, um heterociclo ou um heterociclo-alquil opcionalmente substituído por halogênio, hidroxila, mercapto, carboxila, alquil, haloalquil, amino, nitro, aril ou heteroaril. Em uma realização, o anel A¹ é substituído por um grupo aril ou heteroaril. Em uma realização específica, o anel A¹ é selecionado a partir do grupo que consiste em:



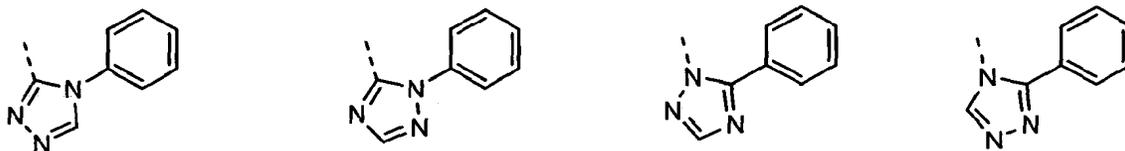
Em outra realização, o anel A¹ é 1,2,3-triazol opcionalmente substituído por alquil, aril, aralquil, cicloalquil, cicloalquilalquil, um heterociclo ou um heterociclo-alquil opcionalmente substituído por halogênio, hidroxila, mercapto,

carboxila, alquil, haloalquil, amino, nitro, aril ou heteroaril. Em uma realização, o anel A¹ é substituído por um grupo aril ou heteroaril. Em uma realização específica, o anel A¹ é selecionado a partir do grupo que consiste em:

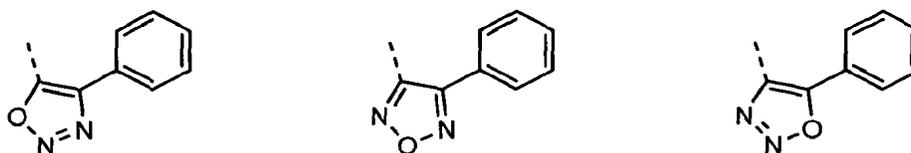


em que R₈ é H, alquil (por exemplo, metil, etil ou propil) ou acil (por exemplo, acetil). Em uma realização específica R₈ é H.

Em outra realização, o anel A¹ é 1,2,4-triazol opcionalmente substituído por alquil, aril, aralquil, cicloalquil, cicloalquilalquil, um heterociclo ou um heterociclo-alquil opcionalmente substituído por halogênio, hidroxila, mercapto, carboxila, alquil, haloalquil, amino, nitro, aril ou heteroaril. Em uma realização, o anel A¹ é substituído por um grupo aril ou heteroaril. Em uma realização específica, o anel A¹ é selecionado a partir do grupo que consiste em:

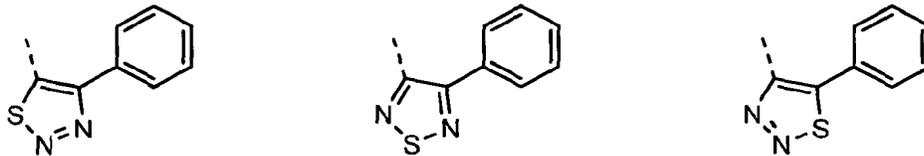


Em outra realização, o anel A¹ é oxadiazol opcionalmente substituído por alquil, aril, aralquil, cicloalquil, cicloalquilalquil, um heterociclo ou um heterociclo-alquil opcionalmente substituído por halogênio, hidroxila, mercapto, carboxila, alquil, haloalquil, amino, nitro, aril ou heteroaril. Em uma realização, o anel A¹ é substituído por um grupo aril ou heteroaril. Em uma realização específica, o anel A¹ é selecionado a partir do grupo que consiste em:



Em outra realização, o anel A¹ é tiadiazol opcionalmente

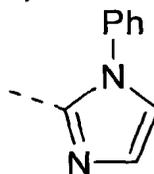
substituído por alquil, aril, aralquil, cicloalquil, cicloalquilalquil, um heterociclo ou um heterociclo-alquil opcionalmente substituído por halogênio, hidroxila, mercapto, carboxila, alquil, haloalquil, amino, nitro, aril ou heteroaril. Em uma realização, o anel A¹ é substituído por um grupo aril ou heteroaril. Em uma
 5 realização específica, o anel A¹ é selecionado a partir do grupo que consiste em:



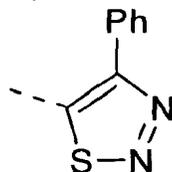
Em outra realização, o anel A¹ é tetrazol opcionalmente substituído por alquil, aril, aralquil, cicloalquil, cicloalquilalquil, um heterociclo ou um heterociclo-alquil opcionalmente substituído por halogênio, hidroxila, mercapto,
 10 carboxila, alquil, haloalquil, amino, nitro, aril ou heteroaril. Em uma realização, o anel A¹ é substituído por um grupo aril ou heteroaril. Em uma realização específica, o anel A¹ é selecionado a partir do grupo que consiste em:



Em uma realização específica o anel A¹ é:



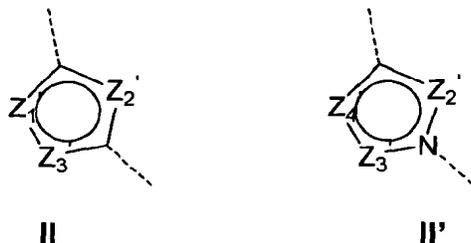
Em uma realização específica o anel A¹ é:



15 A² é um heterociclo aromático com 5 membros que incorpora 1 a 4 heteroátomos N, O ou S que é opcionalmente substituído por um grupo Q₁ e é opcionalmente substituído por uma ou mais R₇ (para substituições em um

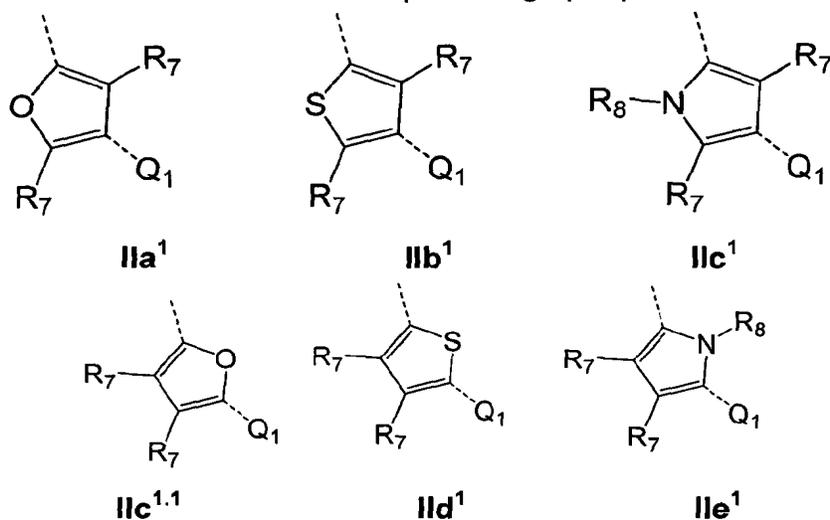
anel com átomo de carbono) e um ou mais R_8 (para substituições em uma anel com nitrogênio).

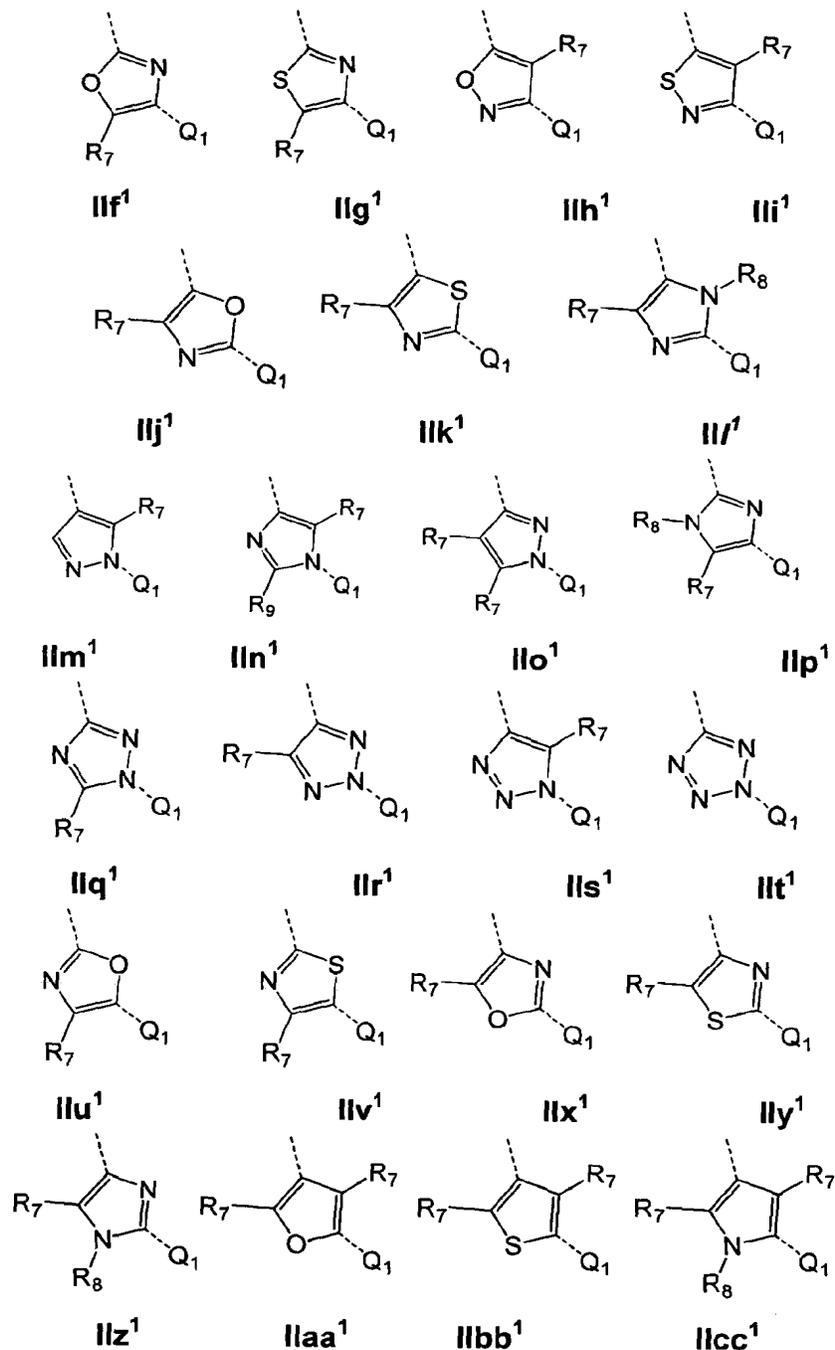
Em uma realização específica o anel A^2 tem a fórmula geral II:



em que Z_1 é NR_8 , O ou S; e Z_2 , Z_3 e Z_4 são cada um independentemente N ou CR_7 . O grupo Q_1 é ligado ao anel A^2 de fórmula II e II' no membro do anel entre Z_2 e Z_3 . Em uma realização específica Z_1 é S. Em uma realização específica Z_1 é O. Em outra realização específica Z_1 é NR_8 , em que R_8 é conforme definido no presente pedido. Em outra realização específica Z_1 é NR_8 , em que R_8 é H. Em outra realização específica Z_1 é NR_8 , em que R_8 é Me. Em outra realização específica Z_1 é O ou S, enquanto Z_2 é N, Z_3 é N ou CR_7 . Em outra realização específica Z_1 é S, enquanto Z_2 é N e Z_3 é CR_7 . Em outra realização específica Z_1 é S, enquanto Z_2 é N e Z_3 é CH.

Em uma realização específica, o anel A^1 (mostrado junto com Q_1) é um heterociclo aromático selecionado a partir do grupo que consiste em IIa¹ - IIc¹:





X_1 e X_2 são independentemente O ou S. Em uma realização específica, X_1 e X_2 são ambos O. Em uma realização específica X_1 e X_2 são ambos S. Em outra realização específica X_1 é S, enquanto X_2 é O. Em outra realização específica X_1 é O, enquanto X_2 é S.

5

Y is a bond, $(CR_7R_7)_n$, O or S. Em uma realização Y é uma

ligação, $(CR_7R_7)_{n'}$, O ou S; em que n' é 1 ou 2 e R_7 é conforme definido no presente pedido ou é H, halogênio, alquil, aril, aralquil, amino, arilamino, alquilamino, aralquilamino, alcoxi, ariloxi ou aralquiloxi. Em uma realização específica Y é $(CHR_7)_{n'}$, O ou S; em que n' é 1 ou 2 e R_7 é H, halogênio, alquil, aril, aralquil, amino, arilamino, alquilamino, aralquilamino, alcoxi, ariloxi ou aralquiloxi. Em uma realização específica, Y é CH_2 . Em uma realização específica n' é 1. Em uma realização específica Y é uma ligação. Em uma realização específica n' é 1 e Y é CHR_7 , em que R_7 é aralquiloxi, por exemplo, benziloxi. Em uma realização específica n' é 1 e Y é CHR_7 , em que R_7 é F. Em uma realização específica n' é 1 e Y é CHR_7 , em que R_7 é aralquilamino, por exemplo, benziloxi. Em outra realização específica Y é O. Em outra realização específica Y é S.

Z_1 é NR_8 , O, S, SO ou SO_2 ; em que R_8 é definido no presente pedido. Em uma realização específica, Z_1 é NR_8 , O ou S. Em uma realização específica Z_1 é NR_8 , em que R_8 é H, alquil, aril ou aralquil. Em uma realização específica Z_1 é NR_8 , em que R_8 é benzil. Em uma realização específica Z_1 é NR_8 , em que R_8 é Me. Em outra realização específica Z_1 é NR_8 , em que R_8 é H. Em uma realização específica, Z_1 é O. Em uma realização específica, Z_1 é S.

Z_2 , Z_3 e Z_4 são independentemente CQ_2 ou N. Em uma realização específica Z_2 é N. Em uma realização específica, Z_3 é N. Em uma realização específica, Z_4 é N. Em uma realização, Z_2 , Z_3 e Z_4 são CQ_2 . Em uma realização, Z_2 é N, Z_3 é CQ_2 e Z_4 é CQ_2 . Em uma realização, Z_2 é CQ_2 , Z_3 é N e Z_4 é CQ_2 . Em uma realização, Z_2 é CQ_2 , Z_3 é CQ_2 e Z_4 é N. Em uma realização, Z_2 é N, Z_3 é CQ_2 e Z_4 é N.

Q_1 e Q_2 são independentemente H, alquil, um carbociclo, um heterociclo, e sendo que um ou mais grupos CH_2 ou CH de um alquil são opcionalmente substituídos por -O-, -S-, -S(O)-, S(O)₂-N(R₈)-, -C(O)-, -C(O)-NR₈-, -NR₈-C(O)-, -SO₂-NR₈-, -NR₈-SO₂-, -NR₈-C(O)-NR₈-, -NR₈-C(NH)-NR₈-, -

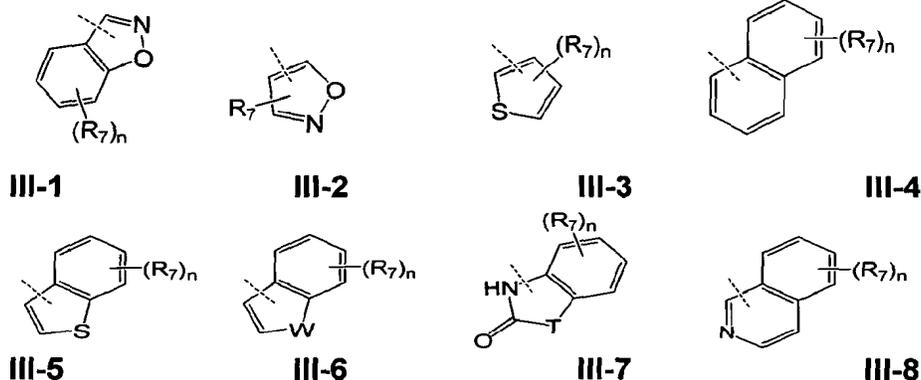
NR₈-C(NH)-, -C(O)-O- ou -O-C(O)-; e sendo que qualquer um dos grupos anteriores alquil, carbociclo e heterociclo é opcionalmente substituído por um ou mais grupos hidroxila, alcoxi, acil, halogênio, mercapto, oxo, carboxila, acil, alquil substituído por halo, amino, ciano, nitro, amidino, guanidino e carbociclo

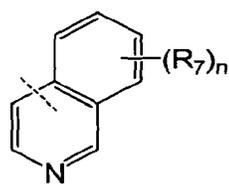
5 opcionalmente substituído ou um heterociclo opcionalmente substituído. Substituintes do “carbociclo opcionalmente substituído” e “heterociclo opcionalmente substituído” são conforme definido no presente pedido. Em uma realização específica, tais grupos carbociclo e heterociclo são substituídos

10 substituído por halo, amino, ciano, nitro, amidino e guanidino. Em uma realização específica, Q₁ e Q₂ são independentemente um carbociclo ou um heterociclo opcionalmente substituído por halogênio, amino, oxo, alquil, um carbociclo ou um heterociclo; sendo que um ou mais grupos CH₂ ou CH de um alquil são opcionalmente substituídos por -O-, -S-, -S(O)-, S(O)₂ -N(R₈)-, -C(O)-,

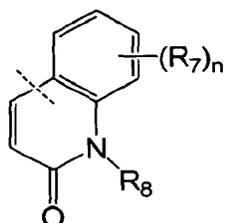
15 -C(O)-NR₈-, -NR₈-C(O)-, -SO₂-NR₈-, -NR₈-SO₂-, -NR₈-C(O)-NR₈-, -NR₈-C(NH)-NR₈-, -NR₈-C(NH)-, -C(O)-O- ou -O-C(O)-; e sendo que os ditos alquil, carbociclo ou heterociclo são opcionalmente substituídos por halogênio, amino, hidroxila, mercapto, carboxila, alcoxi, alcoxialcoxi, hidroxialcoxi, alquiltio, aciloxi, aciloxialcoxi, alquilsulfonyl, alquilsulfonylalkyl, alquilsulfinil e alquilsulfinilalkyl.

20 Em uma realização específica, Q₁ e Q₂ são independentemente um carbociclo ou heterociclo selecionado a partir do grupo que consiste em III-1 a III-16:

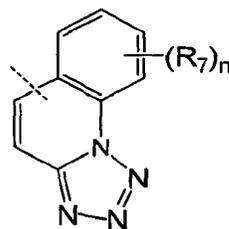




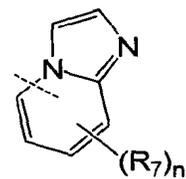
III-9



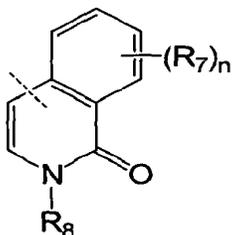
III-10



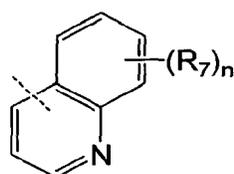
III-11



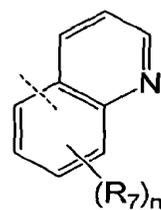
III-12



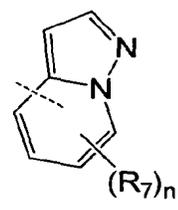
III-13



III-14



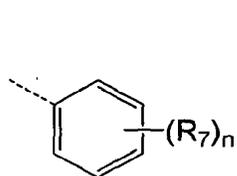
III-15



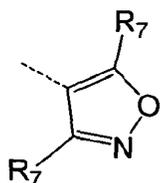
III-16

em que n é 1 a 4, por exemplo 1 a 3, por exemplo 1 a 2, por exemplo 1; T é O, S, NR_8 ou CR_7R_7 ; W é O, NR_8 ou CR_7R_7 ; e R_7 e R_8 são conforme definido no presente pedido.

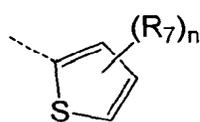
Em uma realização específica, Q_1 e Q_2 são independentemente um carbociclo ou heterociclo selecionado a partir do grupo que consiste em IIIa a IIIj:



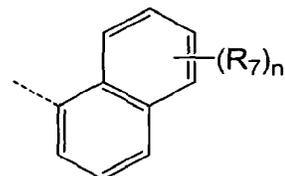
IIIa



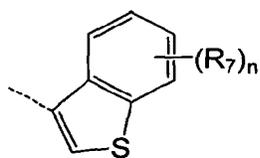
IIIb



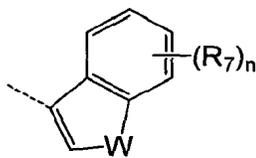
IIIc



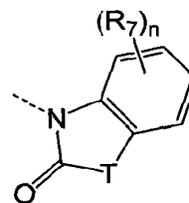
III-d



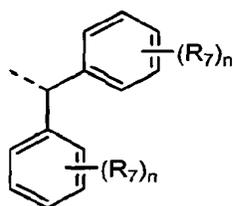
IIIe



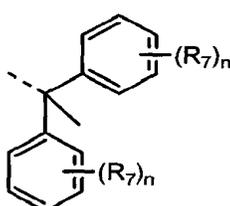
III-f



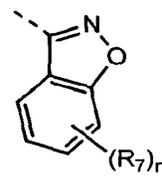
IIIg



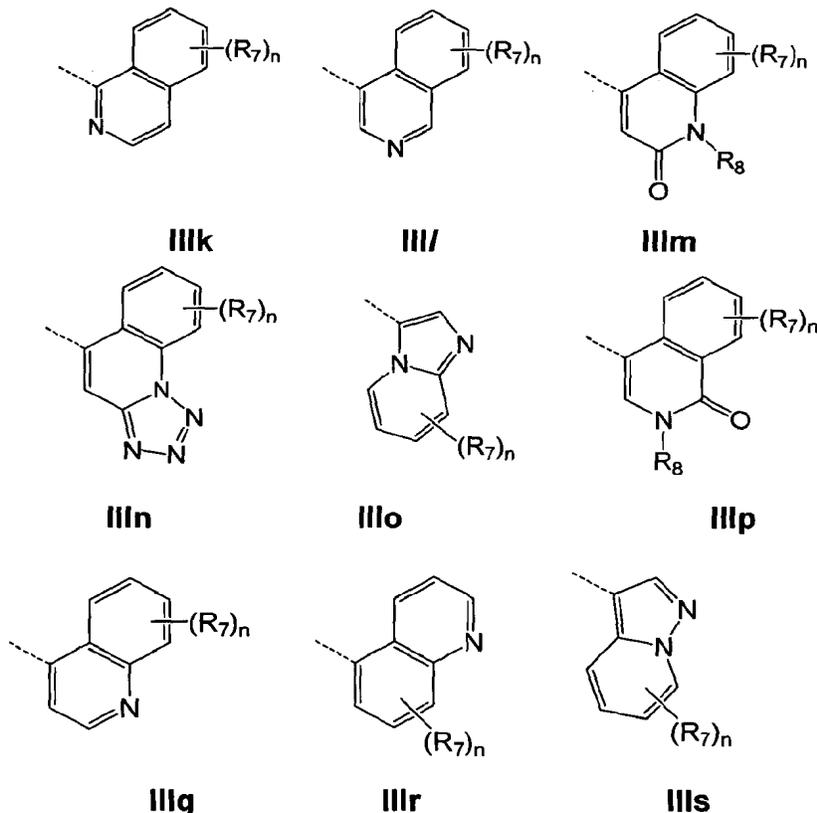
IIIh



IIIi



IIIj



em que n é 1 a 4, por exemplo 1 a 3, por exemplo 1 a 2, por exemplo 1; T é O, S, NR_8 ou CR_7R_7 ; W é O, NR_8 ou CR_7R_7 ; e R_7 e R_8 são conforme definido no presente pedido. Em uma realização específica, Q_1 e Q_2 são independentemente qualquer um de IIIa até IIIi em que R_8 é H e R_7 é selecionado a partir do grupo que consiste em H, F, Cl, Me, metoxi, hidroxietoxi, metoxietoxi, acetoxietoxi, metilsulfonyl, metilsulfonylmetil, fenil e morfolino-4-il. Em outra realização específica Q_1 e Q_2 são independentemente IIId. Em uma realização específica, Q_1 e Q_2 são independentemente IIId que é substituído na 4ª posição por R_7 . Em outra realização específica, Q_1 e Q_2 são independentemente IIId que é substituído na 5ª posição por R_7 . Em uma realização específica Q_1 e Q_2 são independentemente F, Me, iPr, fenil, fenil substituído, como segue: 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 2-F, 3-F ou 4-F substituído, benzil, pirid-3-il ou pirid-4-il.

R_1 é H, OH ou alquil; ou R_1 e R_2 formam juntos um heterociclo

com 5 a 8 membros. Em uma realização específica, R_1 é H. Em uma realização específica, R_1 e R_2 formam juntos um heterociclo com 6 membros. Em uma realização específica, R_1 e R_2 formam juntos um heterociclo com 7 membros. Em uma realização específica, R_1 e R_2 formam juntos um heterociclo com 8 membros. Em outra realização específica, R_1 e R_2 formam juntos um heterociclo com 7 membros, enquanto Y é S. Em outra realização específica, R_1 é H, enquanto Y é CH_2 . Em outra realização específica, R_1 é H, enquanto Y_2 is S. Em outra realização específica, R_1 é H, enquanto Y é O.

10 R_2 é alquil, um carbociclo, carbocicloalquil, um heterociclo ou heterocicloalquil, cada um opcionalmente substituído por halogênio, hidroxila, oxo, tiona, mercapto, carboxila, alquil, haloalquil, alcoxi, alquiltio, acil, hidroxiacil, alcoxiacil, sulfonil, amino e nitro. Em uma realização específica, R_2 é alquil, um carbociclo, carbocicloalquil, um heterociclo ou heterocicloalquil, cada um opcionalmente substituído por halogênio, hidroxila, oxo, mercapto, tiona, carboxila, alquil, haloalquil, alcoxi, alquiltio, acil, hidroxiacil, metoxiacil, sulfonil, amino e nitro. Em uma realização, R_2 é alquil, um carbociclo, carbocicloalquil, um heterociclo ou heterocicloalquil, cada um opcionalmente substituído por halogênio, hidroxila, mercapto, carboxila, alquil, alcoxi, amino e nitro. Em uma realização específica, R_2 é alquil, cicloalquil, cicloalquilalquil, aril, aralquil, um heterociclo ou heterocicilalquil. Em uma realização específica, R_2 é alquil, cicloalquil ou um heterociclo. Em uma realização específica, R_2 é selecionado a partir do grupo que consiste em t-butil, isopropil, ciclohexil, tetrahidropirano-4-il, N-metilsulfonilpiperidina-4-il, tetrahidrotiopirano-4-il, tetrahidrotiopirano-4-il (em que S está na forma oxidada SO ou SO_2), ciclohexano-4-ona, 4-hidroxiciclohexano, 4-hidroxi-4-metilciclohexano, 1-metil-tetrahidropirano-4-il, 2-hidroxiprop-2-il, but-2-il, tiofen-3-il, piperidina-4-il, N-acetilpiperidina-4-il, N-hidroxiethylpiperidina-4-il, N-(2-

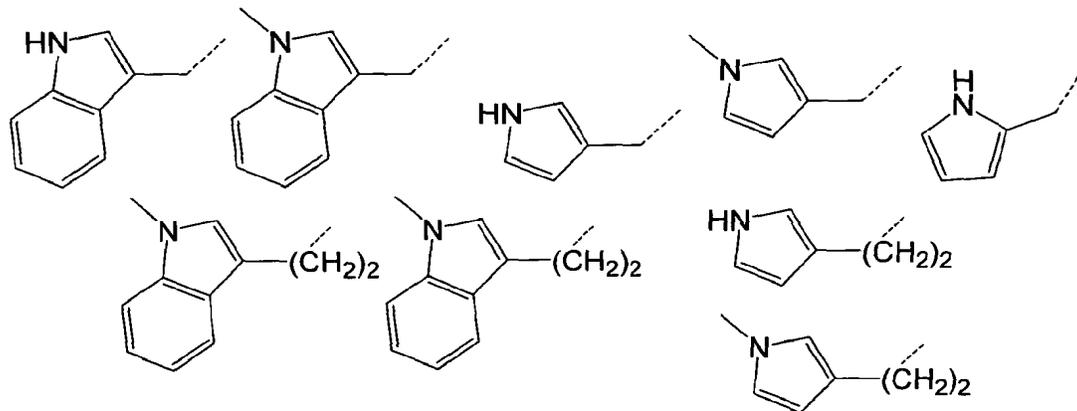
hidroxiacetil)piperidina-4-il, N-(2-metoxiacetil)piperidina-4-il, piridina-3-il, fenil e 1-hidroxiet-1-il. Em uma realização da invenção, R_2 é t-butil, isopropil, ciclohexil, ciclopentil, fenil ou tetrahidropirano-4-il. Em uma realização específica, R_2 é fenil. Em uma realização específica, R_2 é ciclohexil. Em outra realização, R_2 é tetrahidropirano-4-il. Em outra realização específica, R_2 é isopropil (isto é, a cadeia lateral do aminoácido valina). Em uma realização específica, R_2 é t-butil. Em uma realização específica R_2 é orientado de modo que o aminoácido ou análogo do aminoácido que este compreende está na configuração L.

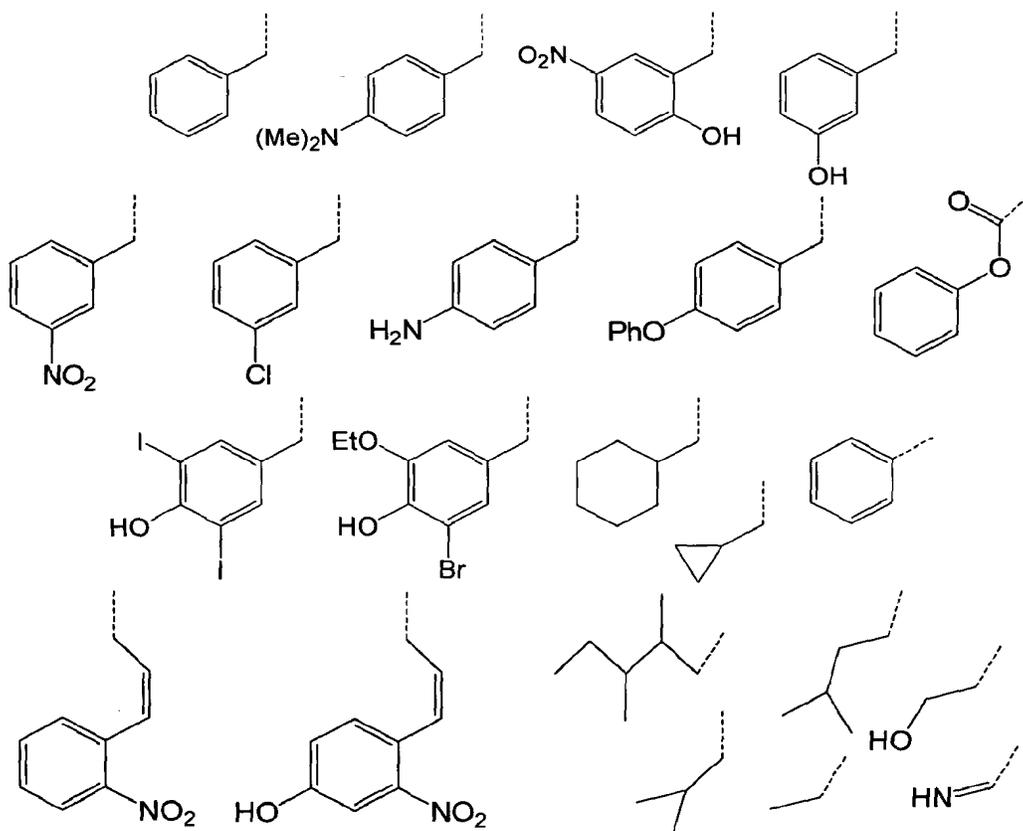
10 R_3 é H ou alquil opcionalmente substituído por halogênio ou hidroxila; ou R_3 e R_4 formam juntos um heterociclo com 3 a 6 membros; Em uma realização R_3 é H ou alquil; ou R_3 e R_4 formam juntos um heterociclo com 3 a 6 membros. Em uma realização R_3 é H ou metil, etil, propil e isopropil. Em uma realização específica, R_3 é H ou metil. Em outra realização específica, R_3 é metil. Em outra realização específica R_3 é fluorometil. Em outra realização específica, R_3 é etil. Em outra realização específica R_3 é hidroxietil. Em uma realização específica R_3 é fluorometil. Em uma realização específica R_3 é hidroxietil. Em outra realização específica R_3 é orientado de modo que o aminoácido ou análogo do aminoácido que este compreende está na configuração L. Em uma realização específica R_3 e R_4 , junto com os átomos que eles dependem, formam um heterociclo com 3 a 6 membros. Em uma realização específica, R_3 e R_4 formam juntos um anel azetidina. Em uma realização específica, R_3 e R_4 formam juntos uma pirrolidina.

25 R_3' é H, ou R_3 e R_3' formam juntos um carbociclo com 3 a 6 membros. Em uma realização, R_3' é H. Em uma realização específica, R_3 e R_3' formam juntos um heterociclo com 3 membros, por exemplo, um anel ciclopropil. Em uma realização específica, R_3 e R_3' são ambos metil.

R_4 e R_4' são independentemente H, hidroxila, amino, alquil,

carbociclo, carbocicloalquil, carbocicloalquiloxi, carbocicloalquiloxicarbonil, heterociclo, heterocicloalquil, heterocicloalquiloxi ou heterocicloalquiloxicarbonil; sendo que cada alquil, carbocicloalquil, carbocicloalquiloxi, carbocicloalquiloxicarbonil, heterociclo, heterocicloalquil, heterocicloalquiloxi e heterocicloalquiloxicarbonil é opcionalmente substituído por halogênio, hidroxila, mercapto, carboxila, alquil, alcoxi, amino, imino e nitro; ou R₄ e R₄' formam juntos um heterociclo. Em uma realização R₄ e R₄' são independentemente H, hidroxila, amino, alquil, aril, aralquil, cicloalquil, cicloalquilalquil, heteroaril ou heteroarilalquil, sendo que cada aril, aralquil, cicloalquil, cicloalquilalquil, heteroaril ou heteroarilalquil é opcionalmente substituído por halogênio, hidroxila, mercapto, carboxila, alquil, alcoxi, amino e nitro; ou R₄ e R₄' formam juntos um heterociclo. Em uma realização específica, R₄ e R₄' formam juntos um heterociclo, por exemplo, um anel azetidina ou um anel pirrolidina. Em uma realização específica, R₄ e R₄' são ambos H. Em outra realização específica, R₄ é metil e R₄' é H. Em uma realização específica, um dos R₄ e R₄' é hidroxila (OH), enquanto o outro é H. Em outra realização, um dos R₄ e R₄' é amino, como NH₂, NHMe e NHEt, enquanto o outro é H. Em uma realização específica, R₄' é H e R₄ é H, alquil, aril, aralquil, cicloalquil, cicloalquilalquil, heteroaril ou heteroarilalquil. Em outra realização específica, R₄ é um grupo selecionado a partir do grupo que consiste em:





R_5 é H ou alquil. Em uma realização específica, R_5 é H ou metil.

Em uma realização específica, R_5 é H. Em outra realização específica, R_5 é metil.

R_6 e R_6' são cada um independentemente H, alquil, aril ou aralquil. Em uma realização específica, R_6 é alquil, por exemplo, metil. Em
5 outra realização específica, R_6 é aril, por exemplo, fenil. Em outra realização específica, R_6 é aralquil, por exemplo, benzil. Em uma realização específica, R_6 e R_6' são os mesmos, por exemplo, ambos alquil, por exemplo, ambos metil. Em outra realização específica, R_6 é metil e R_6' é H.

10 R_7 em cada ocorrência é independentemente H, ciano, hidroxila, mercapto, halogênio, nitro, carboxila, amidino, guanidino, alquil, um carbociclo, um heterociclo ou U-V-; em que U é -O-, -S-, -S(O)-, S(O)₂-N(R₈)-, -C(O)-, -C(O)-NR₈-, -NR₈-C(O)-, -SO₂-NR₈-, -NR₈-SO₂-, -NR₈-C(O)-NR₈-, -NR₈-C(NH)-NR₈-, -NR₈-C(NH)-, -C(O)-O- ou -O-C(O)- e V é alquil, um carbociclo ou um

heterociclo, e sendo que um ou mais grupos CH_2 ou CH de um alquil são opcionalmente substituídos por O- , -S- , -S(O)- , S(O)_2 , $\text{-N(R}_8\text{)-}$, -C(O)- , -C(O)-NR_8 , $\text{-NR}_8\text{-C(O)-}$, $\text{-SO}_2\text{-NR}_8$, $\text{-NR}_8\text{-SO}_2$, $\text{-NR}_8\text{-C(O)-NR}_8$, $\text{-NR}_8\text{-C(NH)-NR}_8$, $\text{-NR}_8\text{-C(NH)-}$, -C(O)-O- or -O-C(O)- ; e um alquil, carbociclo e heterociclo são

5 opcionalmente substituídos por hidroxila, alcoxi, acil, halogênio, mercapto, oxo, carboxila, acil, alquil substituído por halo, amino, ciano, nitro, amidino, guanidino, um carbociclo opcionalmente substituído ou um heterociclo opcionalmente substituído. Substituintes do “carbociclo opcionalmente substituído” e “heterociclo opcionalmente substituído” são conforme definido no

10 presente pedido. Em uma realização específica, tais grupos carbociclo e heterociclo são substituídos por hidroxila, alquil, alcoxi, acil, halogênio, mercapto, oxo, carboxila, acil, alquil substituído por halo, amino, ciano, nitro, amidino e guanidino. Em uma realização, R_7 é H, halogênio, alquil, aril, aralquil, amino, arilamino, alquilamino, aralquilamino, alcoxi, ariloxi ou aralquiloxi.

15 R_8 é H, alquil, um carbociclo ou um heterociclo, sendo que um ou mais grupos CH_2 ou CH do dito alquil são opcionalmente substituídos por -O- , -S- , -S(O)- , S(O)_2 $\text{-N(R}_8\text{)-}$ ou -C(O)- , e os ditos alquil, carbociclo e heterociclo são opcionalmente substituídos por hidroxila, alcoxi, acil, halogênio, mercapto, oxo ($=\text{O}$), carboxila, acil, alquil substituído por halo, amino, ciano, nitro,

20 amidino, guanidino, um carbociclo opcionalmente substituído ou um heterociclo opcionalmente substituído. Substituintes do “carbociclo opcionalmente substituído” e “heterociclo opcionalmente substituído” são conforme definido no presente pedido. Em uma realização específica, tais grupos carbociclo e heterociclo são substituídos por hidroxila, alquil, alcoxi, acil, halogênio,

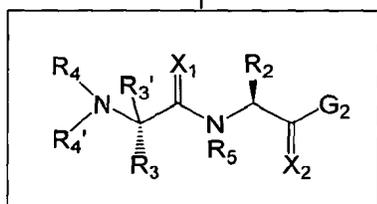
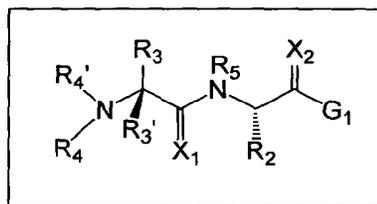
25 mercapto, oxo, carboxila, acil, alquil substituído por halo, amino, ciano, nitro, amidino e guanidino. Em uma realização específica, R_8 é H, alquil ou acil. Em uma realização R_8 é metil. Em outra realização R_8 é acetil. Em outra realização específica R_8 é H. Em outra realização específica R_7 é H, halogênio, amino,

hidroxila, carboxila, alquil, haloalquil ou aralquil. Em uma realização específica, R_7 é halogênio, por exemplo, Cl ou F. Em uma realização específica R_7 é H. Deve-se entender que as substituições definidas para R_7 e R_8 , bem como para todos os outros grupos variáveis no presente pedido estão sujeitas à permissibilidade de valência.

R_9' é Q_1 ou Q_2 conforme definido no presente pedido. Em uma realização, R_9' é alquil, um carbociclo, um alquil substituído por carbociclo, um heterociclo ou alquil substituído por heterociclo, sendo que cada um é opcionalmente substituído por halogênio, hidroxila, mercapto, carboxila, alquil, haloalquil, alcoxi, alquilsulfonyl, amino, nitro, aril e heteroaril. Em uma realização específica, R_9' é alquil, aril, aralquil, cicloalquil, cicloalquilalquil, heteroaril ou heteroalquil, sendo que cada um é opcionalmente substituído por halogênio, hidroxila, mercapto, carboxila, alquil, haloalquil, amino, nitro, aril e heteroaril.

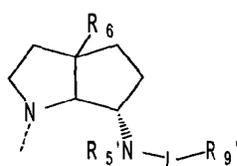
n é 1 a 4. Em uma realização n é 1. Em uma realização n é 2. Em uma realização n é 3. Em uma realização n é 4.

Compostos da invenção contêm um ou mais carbonos assimétricos. Conseqüentemente, os compostos podem existir como diastômeros, enantiômeros ou misturas destes. A síntese dos compostos pode empregar racematos, diastereômeros ou enantiômeros como materiais de partida ou como intermediários. Compostos diastereoméricos podem ser separados por cromatografia ou por métodos de cristalização. De maneira semelhante, misturas enantioméricas podem ser separadas usando-se as mesmas ou outras técnicas conhecidas. Cada um dos átomos de carbono pode estar na configuração R ou S e ambas as configurações estão dentro do escopo da invenção. Em uma realização específica, os compostos da invenção têm a seguinte configuração estereoquímica de fórmula I', na qual o monômero tem a mesma orientação estereoquímica:

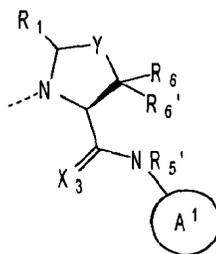


I'

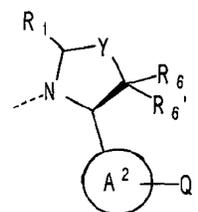
em que X_1 , X_2 , Y , Z , Q , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_4' , R_5 , R_6 e R_6' são conforme descrito no presente pedido e G_1 e G_2 são independentemente IVa', IVb', IVc', IVd' ou IVe':



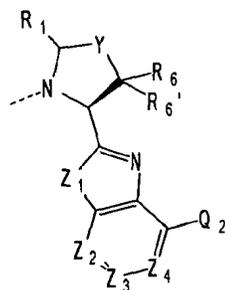
IVa'



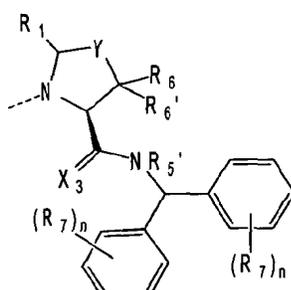
IVb'



IVc'



IVd'

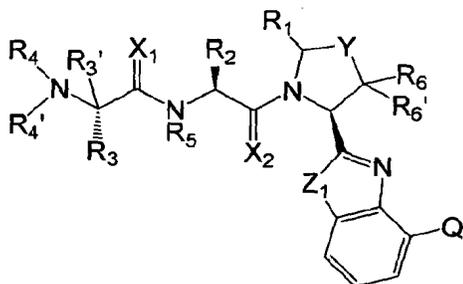


IVe'

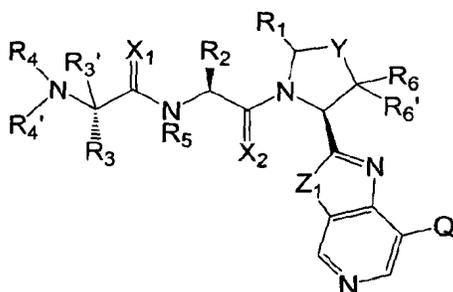
em que A^1 , A^2 , L , Q_1 , Q_2 , X_3 , Y , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , R_1 , R_5' , R_6 , R_6' , R_7 , R_9' e n são conforme descrito no presente pedido. Em uma realização específica G_1 e G_2 são IVa'. Em uma realização específica G_1 e G_2 são IVb'. Em uma realização específica G_1 e G_2 são IVc'. Em uma realização específica G_1 e G_2 são IVd'. Em uma realização específica G_1 e G_2 são IVe'.

Em realizações específicas G_1 e G_2 são independentemente II'a

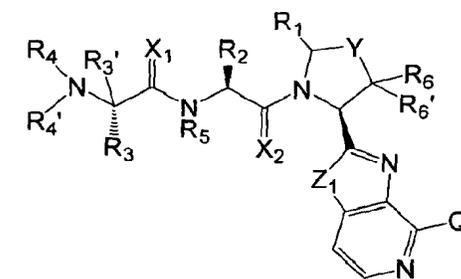
até II'e.



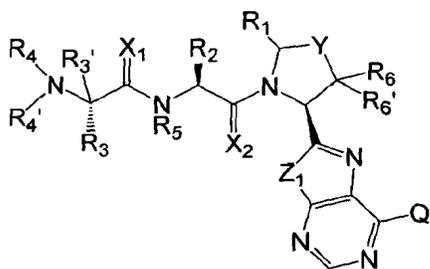
II'a



II'b



II'c

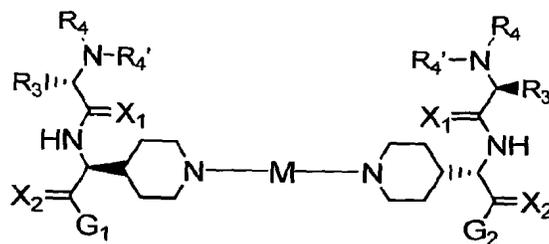


II'd

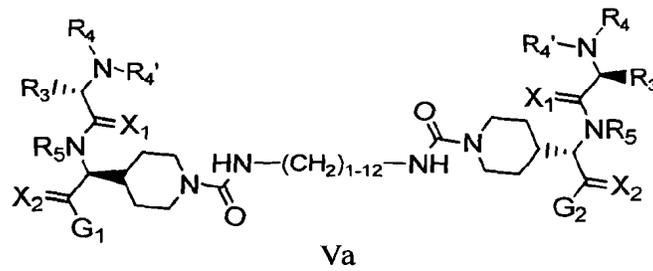
II'e

em que X_1 , X_2 , Y , Z_1 , Q , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_4' , R_5 , R_6 e R_6' são conforme descrito no presente pedido.

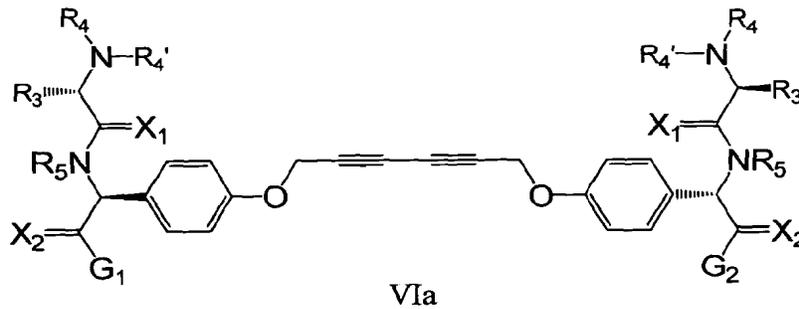
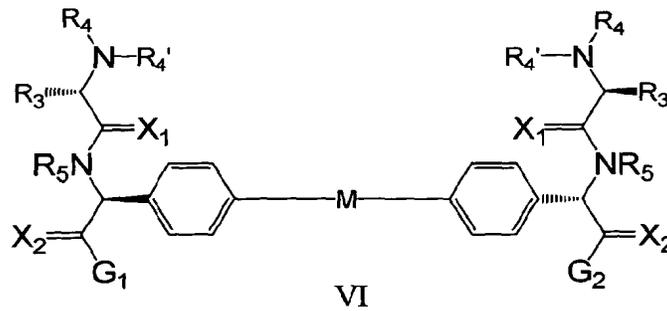
5 Em uma realização específica, os compostos da invenção têm a fórmula V ou Va.



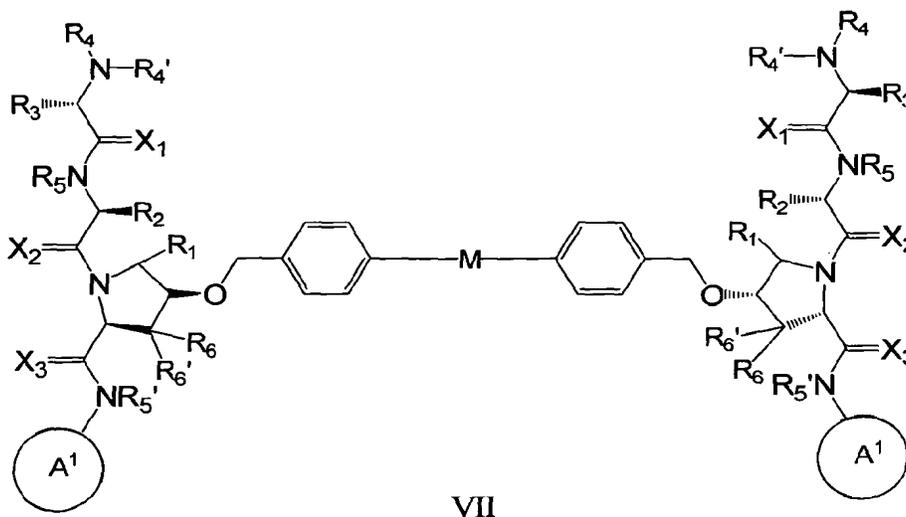
V

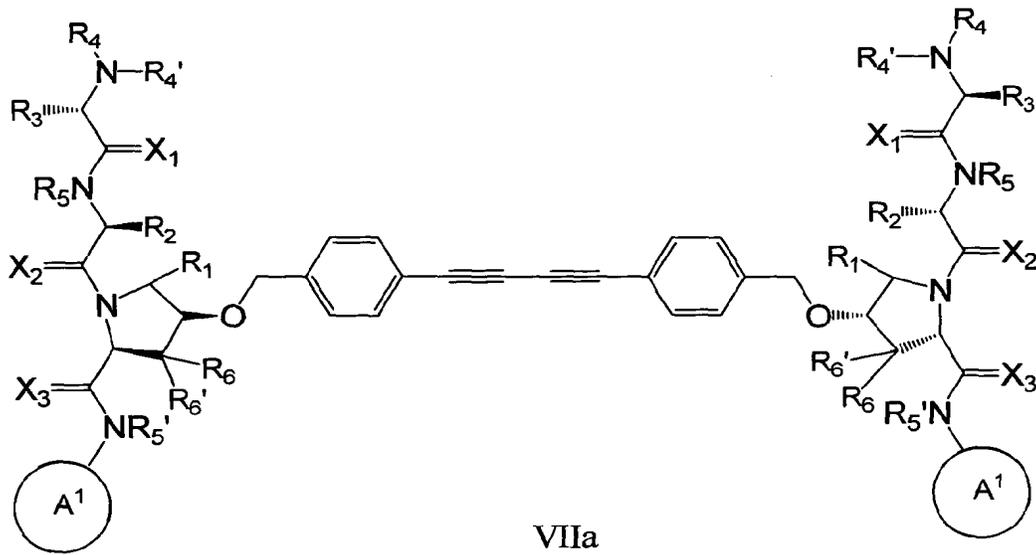


Em uma realização específica, os compostos da invenção têm a fórmula VI ou VIa.

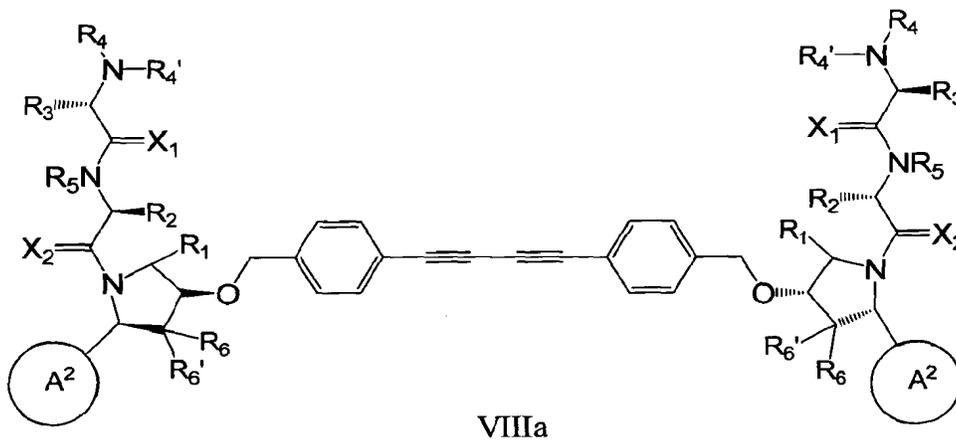
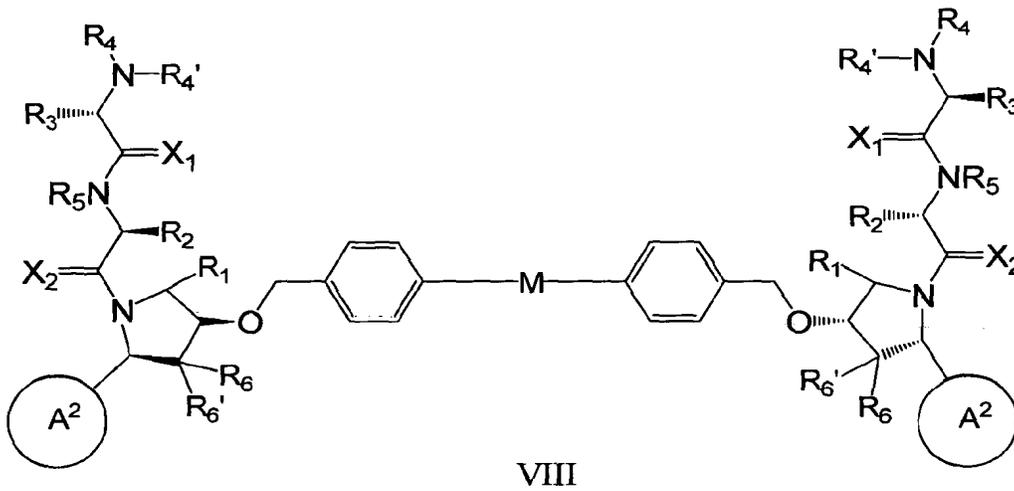


Em uma realização específica, os compostos da invenção têm a fórmula VII ou VIIa.



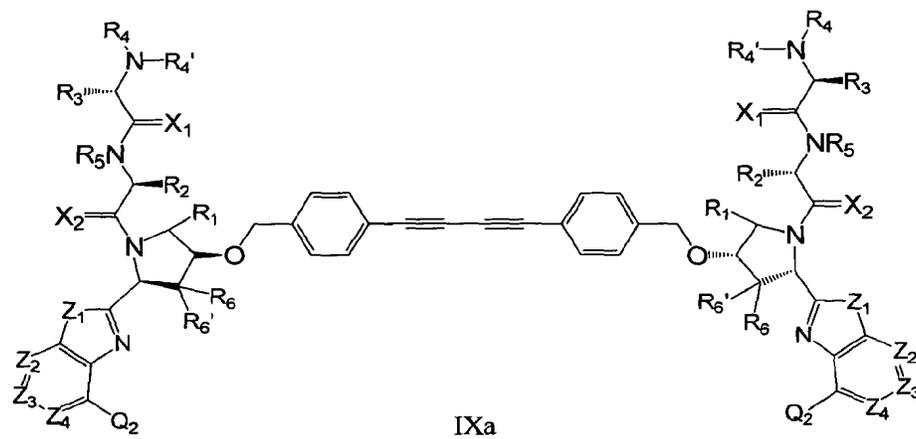
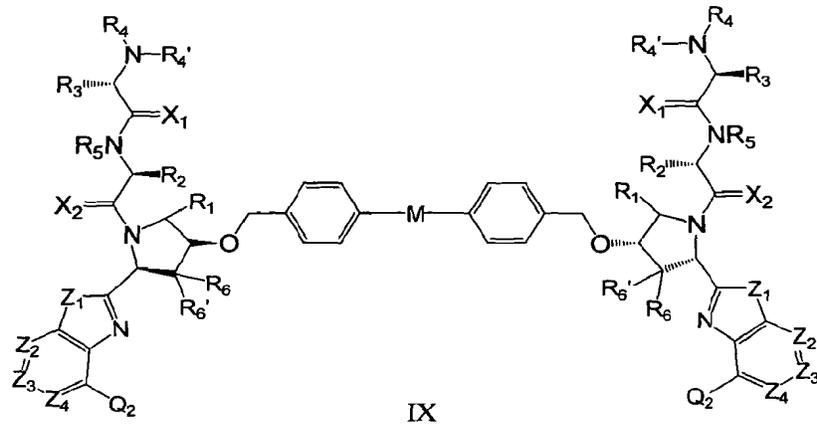


Em uma realização específica, os compostos da invenção têm a fórmula VIII ou VIIIa.



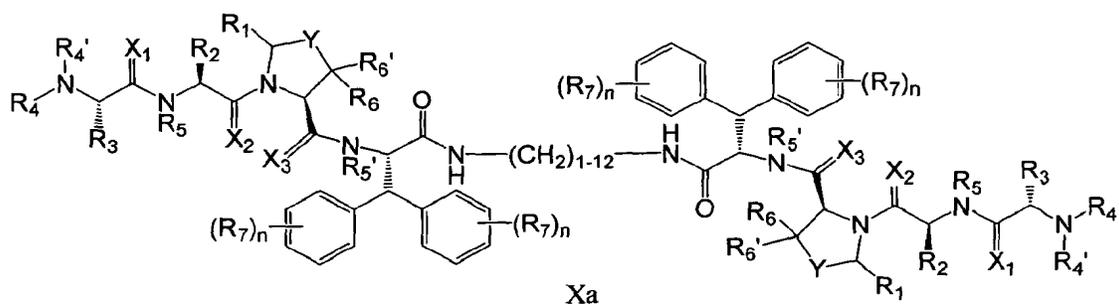
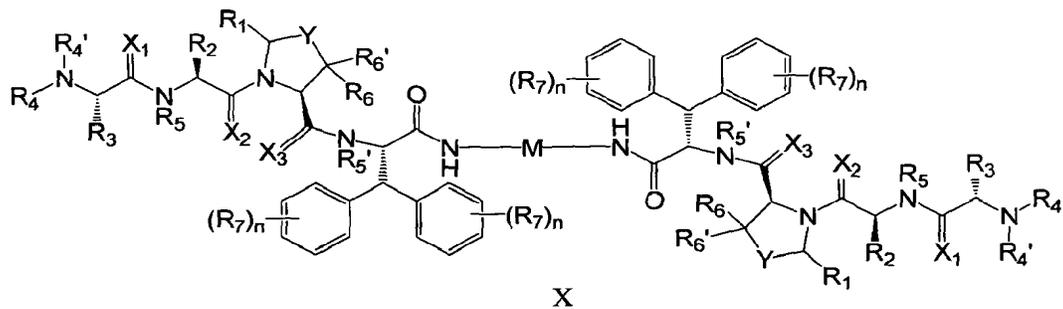
Em uma realização específica, os compostos da invenção têm a

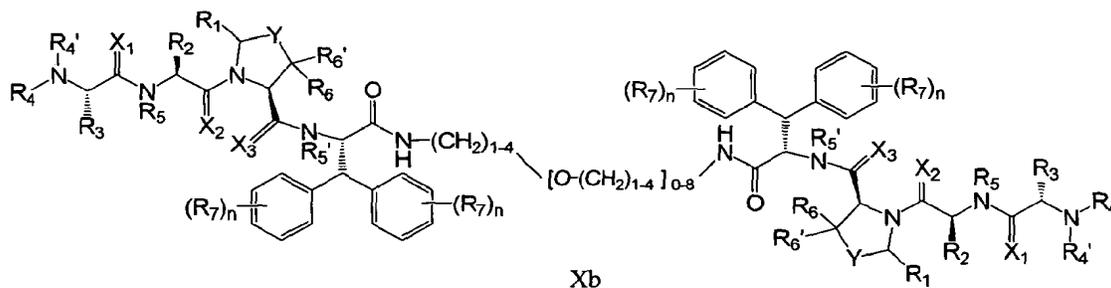
fórmula IX ou IXa.



Em uma realização específica, os compostos da invenção têm a

fórmula X, Xa ou Xb.

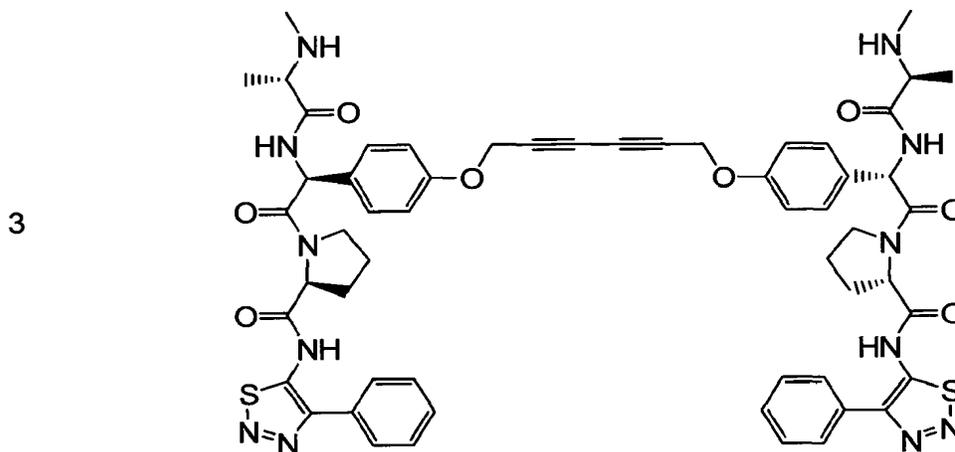
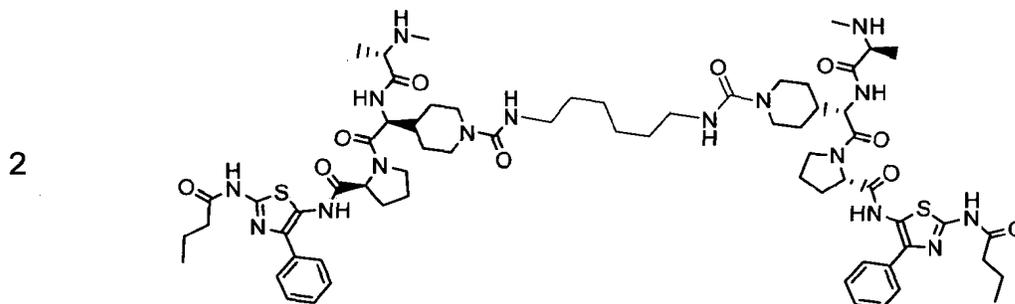
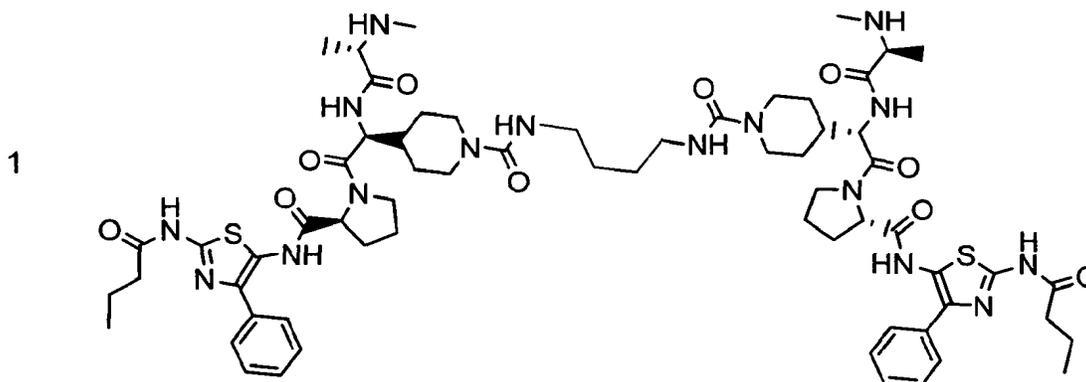




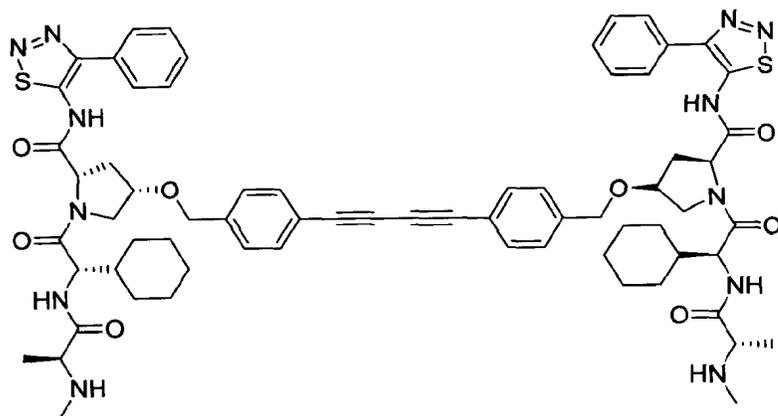
A invenção também engloba pró-drogas dos compostos descritos acima. Pró-drogas adequadas, quando aplicáveis, incluem grupos protetores amino e grupos protetores carbóxi que são liberados, por exemplo, hidrolisados, para produzir o composto parental mediante condições fisiológicas. Uma classe específica de pró-drogas são os compostos em que um átomo de nitrogênio em um grupo amino, amidino, aminoalquilenamino, iminoalquilenamino ou guanidino é substituído por um grupo hidroxil (OH), um alquilcarbonil(-CO-R), um alcóxicarbonil (-CO-OR), um aciloxialquil-alcóxicarbonil (-CO-O-R-O-CO-R) onde R é um grupo monovalente ou bivalente e conforme definido acima, ou um grupo que tem a fórmula -C(O)-O-CP1P2-haloalquil, onde P1 e P2 são iguais ou diferentes, e são H, alquil inferior, alcóxi inferior, ciano, halo alquil inferior ou aril. Em uma realização específica, o átomo de nitrogênio é um dos átomos de nitrogênio do grupo amidino dos compostos da invenção. Estes compostos pró-droga são preparados pela reação dos compostos da invenção descritos acima com um composto acil ativado para ligar um átomo de nitrogênio no composto da invenção ao carbonil do composto acil ativado. Compostos carbonil ativados adequados contêm um bom grupo de saída ligado ao carbono carbonil e inclui acil halidos, acil aminas, sais acil piridínicos, acil alcóxidos, em específico, acil fenóxidos como acil p-nitrofenoxi, acil dinitrofenoxi, acil fluorofenoxi e acil difluorofenoxi. As reações geralmente são exotérmicas e são conduzidas em solventes inertes em temperaturas reduzidas como -78°C a 50°C. As reações são usualmente conduzidas na presença de uma base inorgânica como

carbonato de potássio ou bicarbonato de sódio, ou uma base orgânica como amina, incluindo piridina, trietilamina, etc. Uma maneira para preparar pró-drogas está descrita na patente USSN 08/843.369, depositada em 15 de abril de 1997 (correspondente à publicação PCT documento WO 9846576), o conteúdo desta está incorporado ao presente pedido como referência.

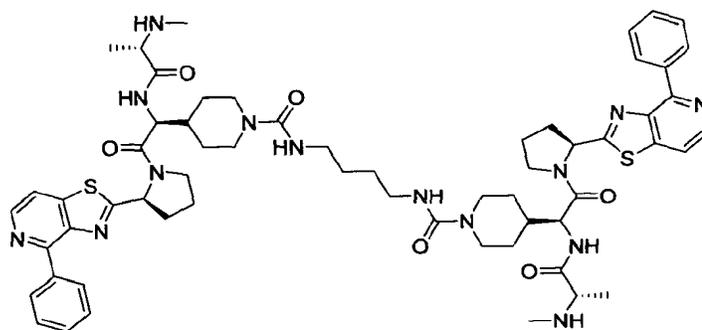
Compostos específicos de fórmula I incluem os seguintes:



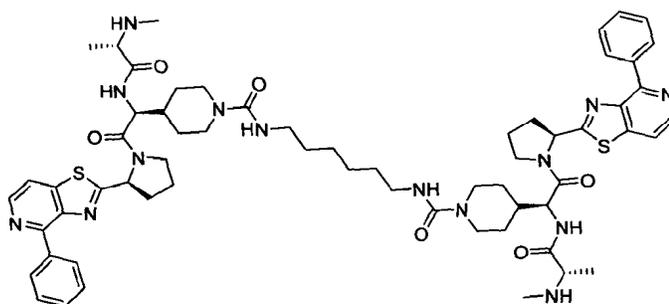
4



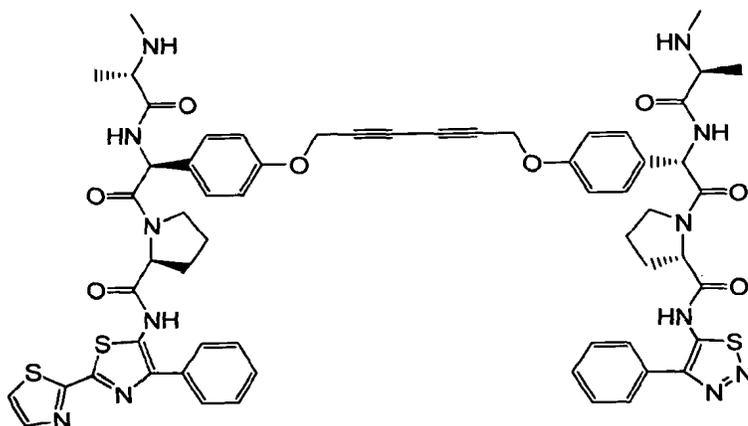
5

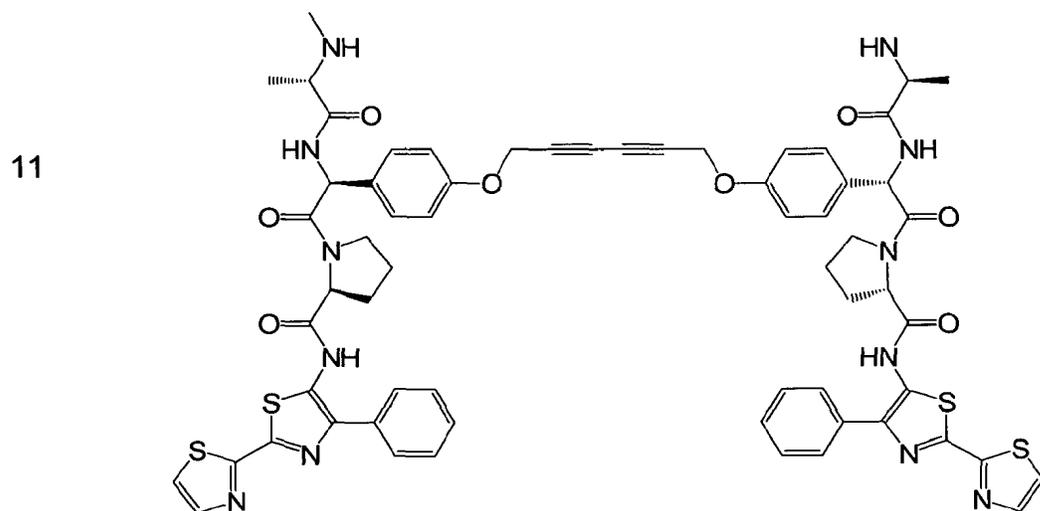
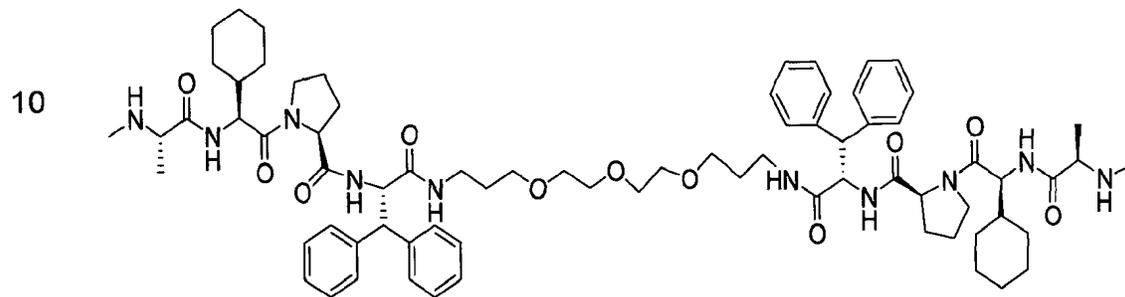
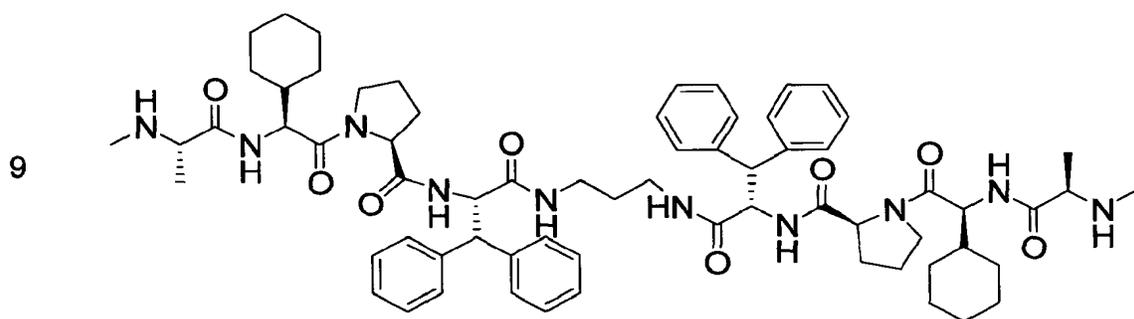
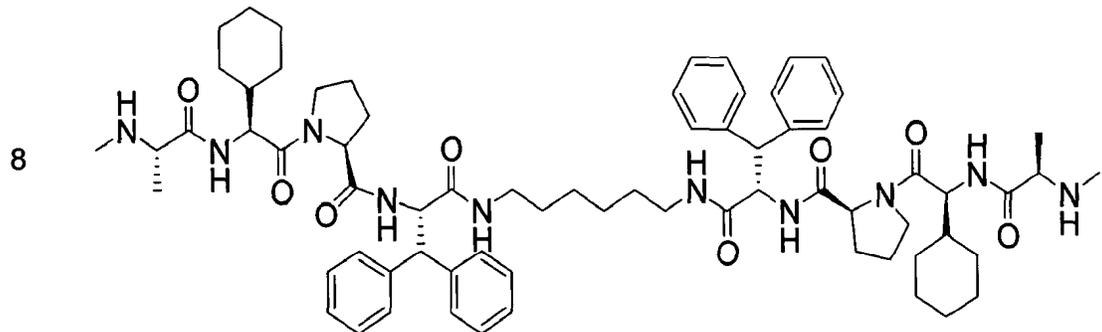


6

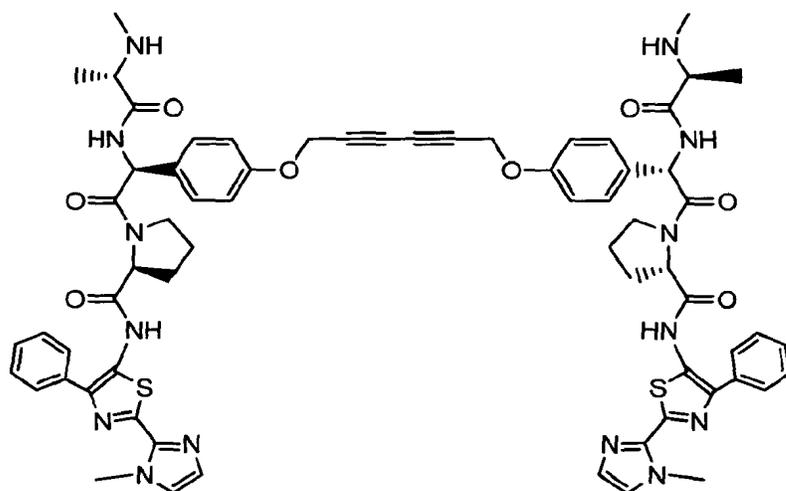


7

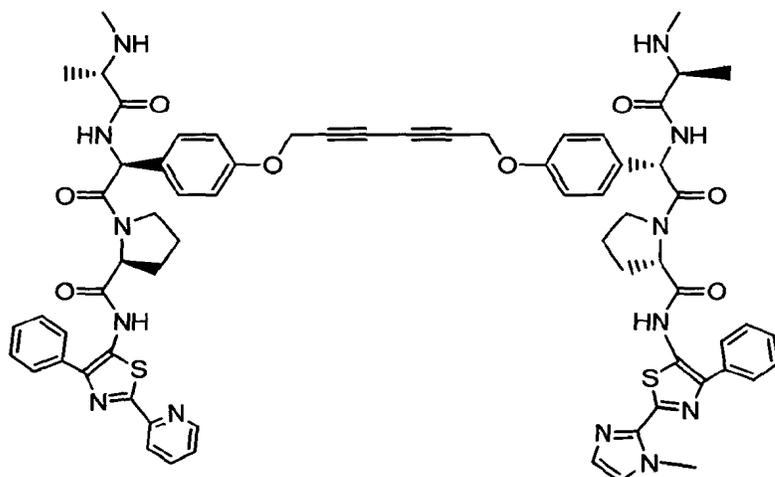




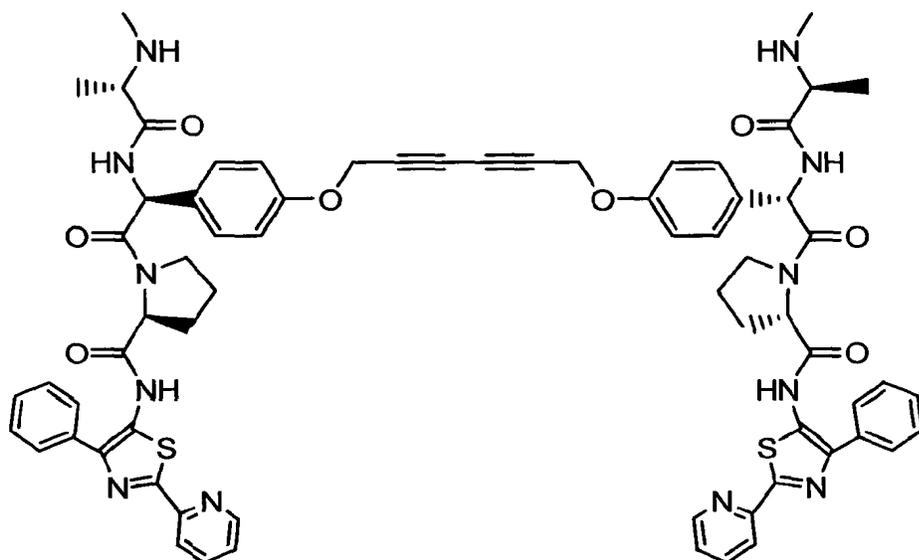
12

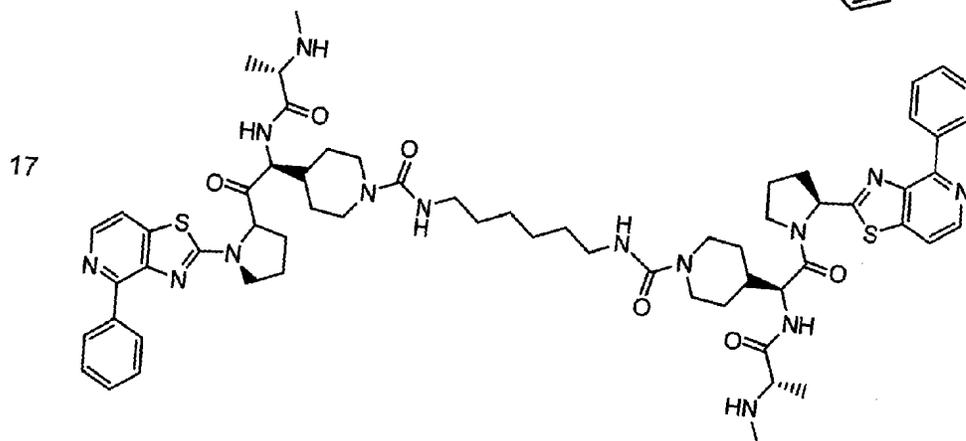
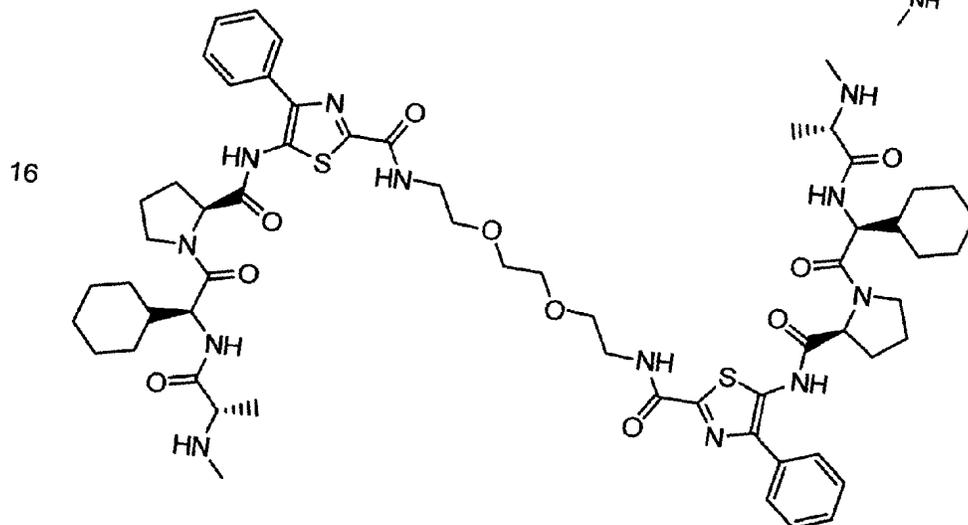
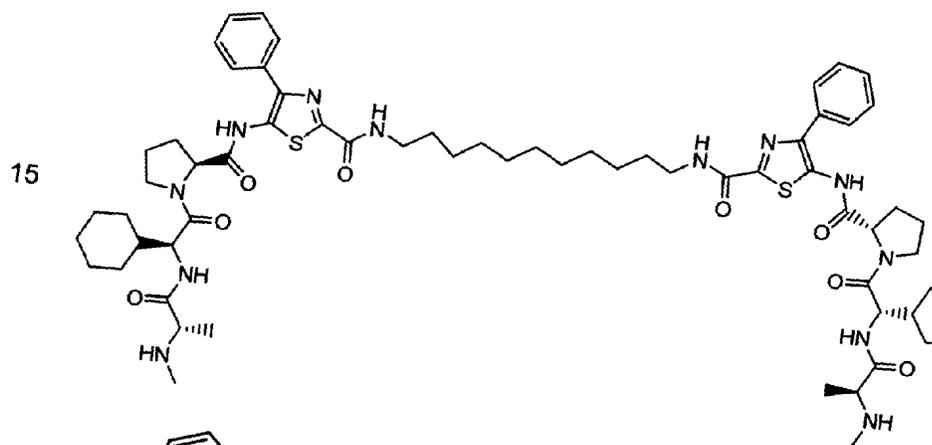


13

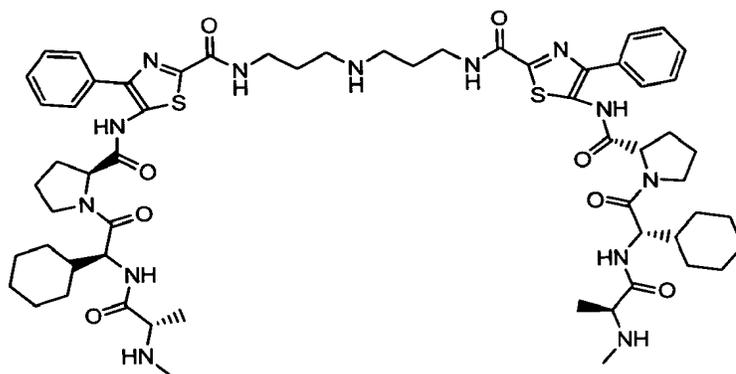


14

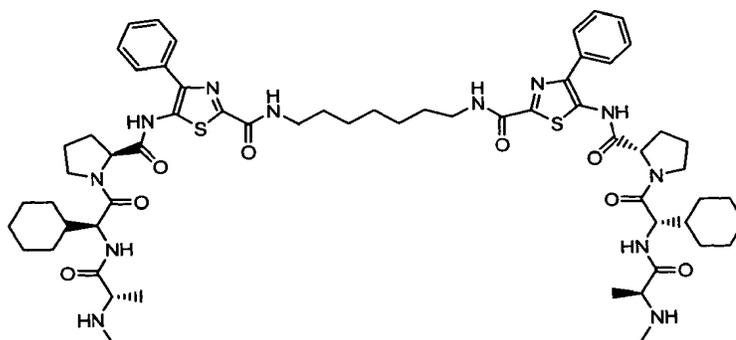




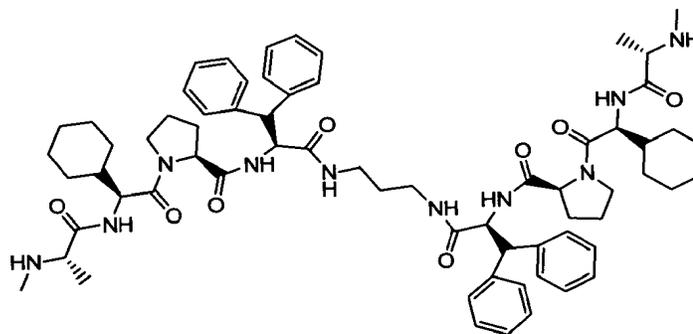
18



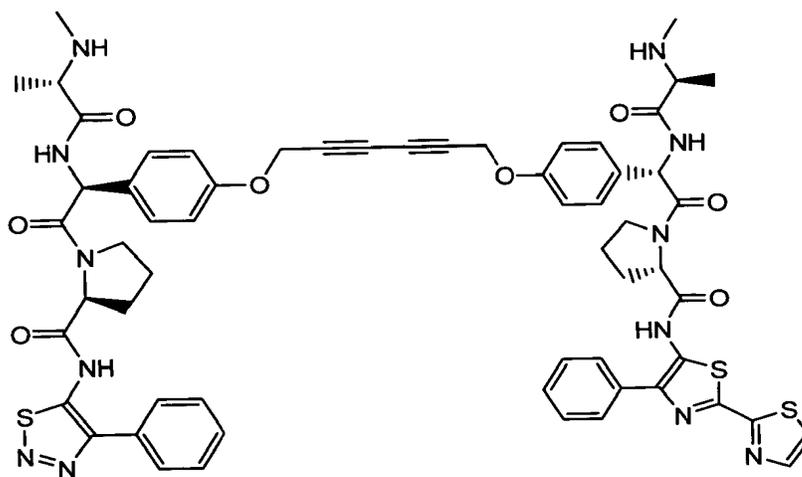
19



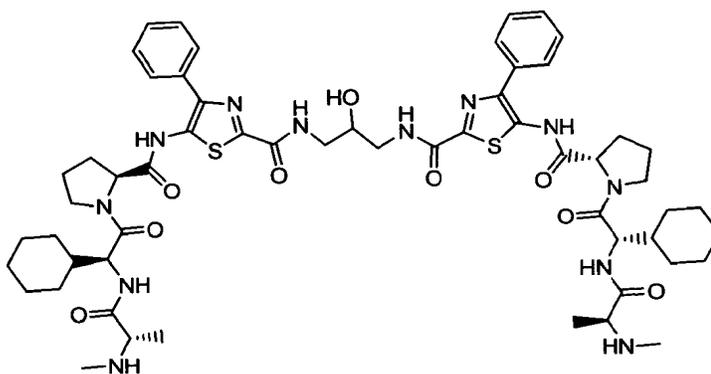
20



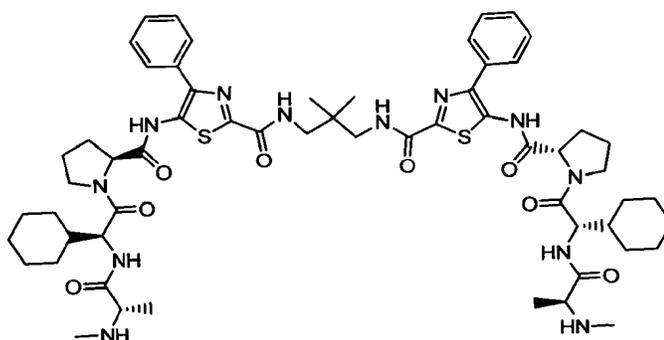
21



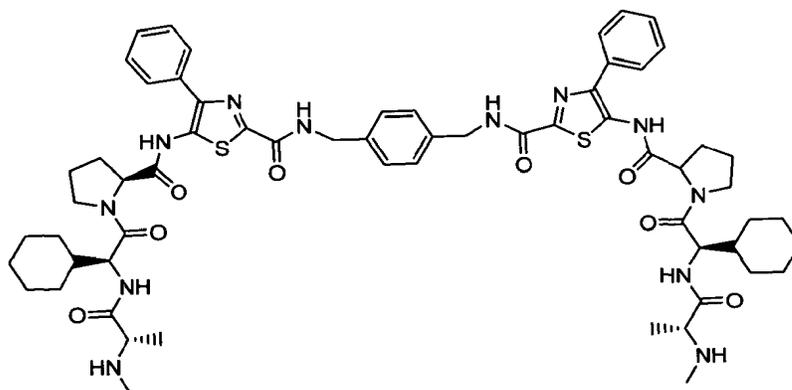
22



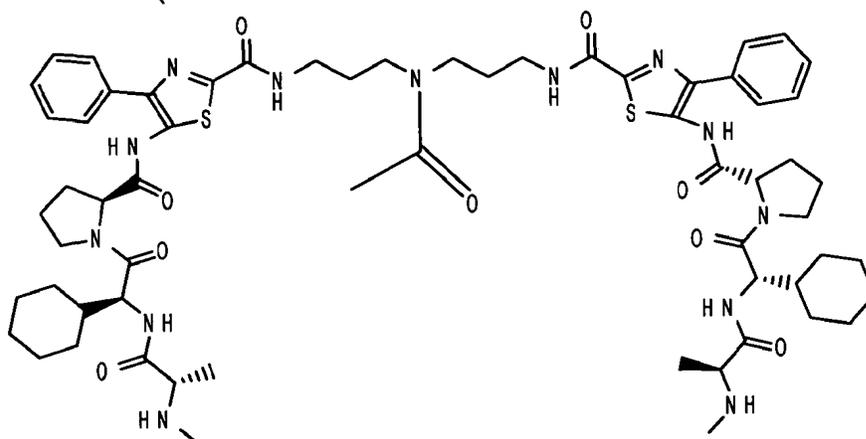
23



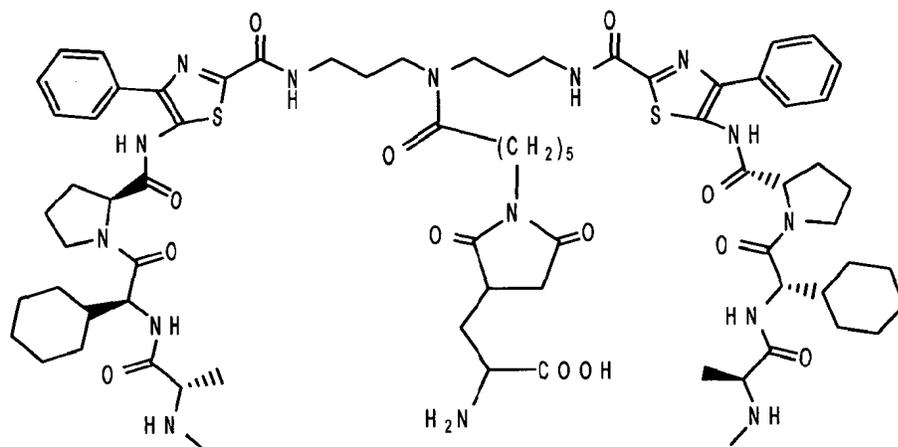
24



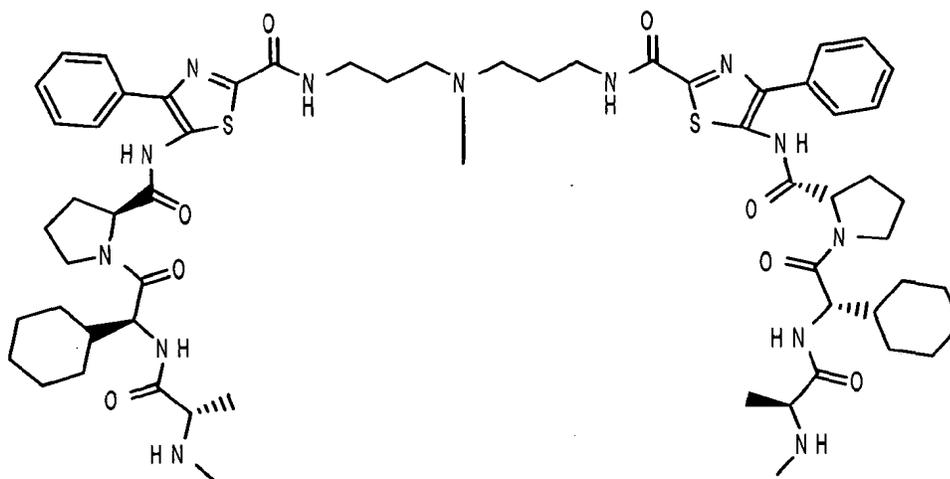
25



26



27



Compostos da invenção podem existir em diferentes formas de ressonância e todas as formas de ressonância estão dentro do escopo da invenção no presente pedido.

SÍNTESE

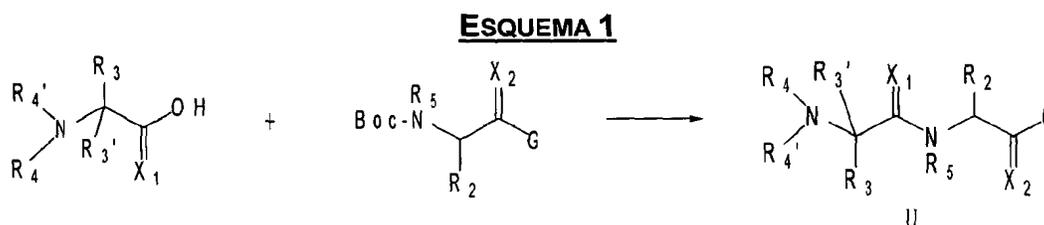
- 5 Compostos da invenção são preparados usando-se técnicas sintéticas orgânicas padrão de acordo com os materiais de partida e reagentes disponíveis comercialmente. Será apreciado que procedimentos sintéticos empregados na preparação de compostos da invenção dependerão dos substituintes específicos presentes em um composto e que várias etapas de
- 10 proteção e desproteção que são padrão nos sistemas orgânicos podem ser

necessárias, mas podem não estar ilustradas nos esquemas a seguir. Em um esquema sintético geral, os monômeros U_1 e U_2 são preparados primeiro e então acoplados ao grupo ligante M para fornecer compostos da invenção. Os monômeros podem ser preparados usando-se técnicas químicas de peptídeos

5 típicas pelo acoplamento do resíduo de aminoácido com procedimentos de acoplamento de amida que estão descritos nas patentes US 2005/0261203, 2006/0014700, 2006/0167066 e PCT/US 2006/062335 cada uma destas incorporada ao presente pedido como referência.

No esquema 1, os análogos do resíduo de aminoácido protegido

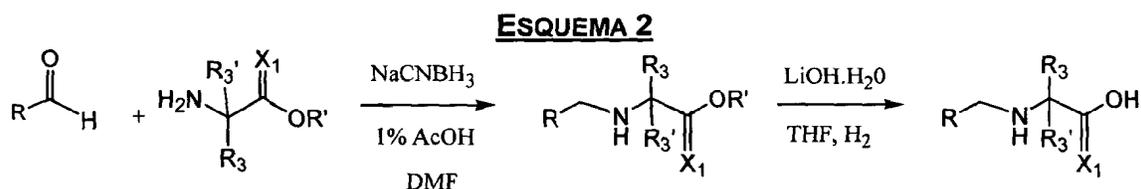
10 por amina são acoplados e desprotegidos sequencialmente para fornecer os compostos finais.



Os monômeros em que R_4 ou R_4' são exceto H podem ser preparados de acordo com técnicas padrão de química orgânica, por exemplo,

15 pela aminação redutiva na qual um análogo de resíduo de aminoácido de partida, por exemplo, $NH_2-CH(R_3)-C(O)-OH$ é reagido com um aldeído ou cetona adequados para fornecer os substituintes ilustrados no esquema a seguir. O intermediário de aminoácido R_4/R_4' substituído pode ser, então, conjugado com o intermediário de aminoácido seguinte ou com o restante do

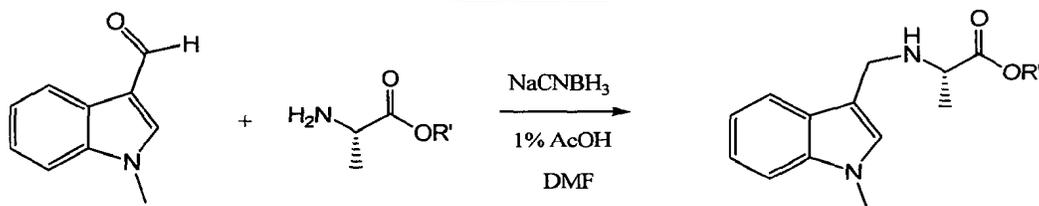
20 composto usando-se procedimentos de acoplamento peptídico padrão.



Em uma realização específica, a alanina é reagida com 1-

metilindola-2-carboxaldeído e reduzida com cianoborohidreto de sódio dissolvido em HOAc/DMF a 1% para fornecer o resíduo de alanina N-substituído que pode ser usado na preparação de compostos da invenção conforme mostrado no esquema a seguir.

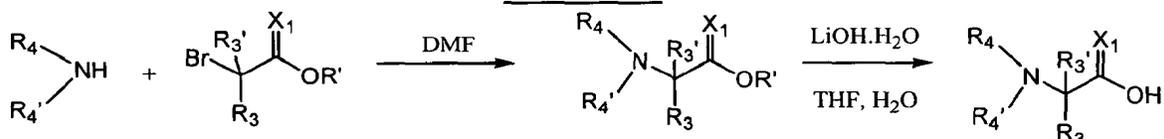
5

ESQUEMA 3

Alternativamente, o procedimento de aminação redutiva para introduzir substituintes R₄/R₄' é a etapa final na preparação do composto.

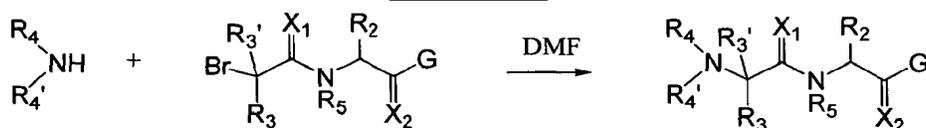
Quando os compostos da invenção incorporam substituintes R₄ ou R₄', exceto H, eles também podem ser preparados pela substituição de um intermediário de ácido adequado que incorpora um grupo de saída com uma amina desejada. Por exemplo, Br-CH(R₃)-C(O)-OH é substituído por uma amina R₄-NH₂ ou R₄-NH-R₄' de acordo com o esquema a seguir.

10

ESQUEMA 4

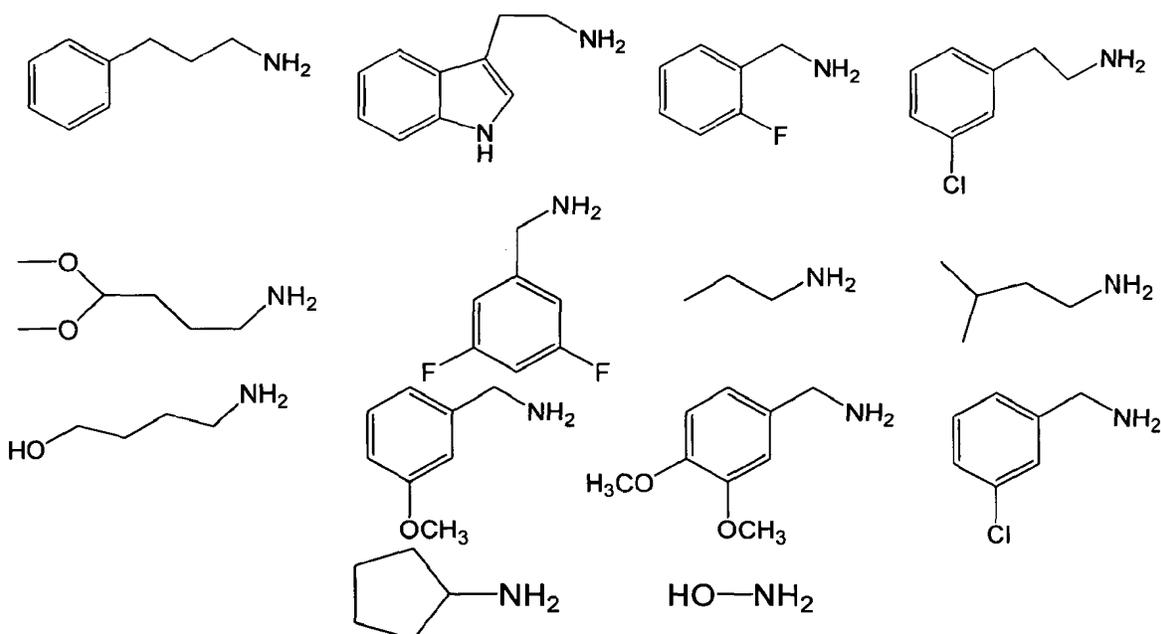
Alternativamente, a reação de substituição que introduz substituintes R₄ ou R₄' pode ser realizada como uma etapa final na preparação do composto, conforme ilustrado no esquema a seguir.

15

ESQUEMA 5

Em uma realização específica, o ácido 2-bromopropiônico é reagido com as aminas dissolvidas a seguir em DMF e borbulhado até que a substituição seja completada para formar resíduos de alanina N-substituídos:

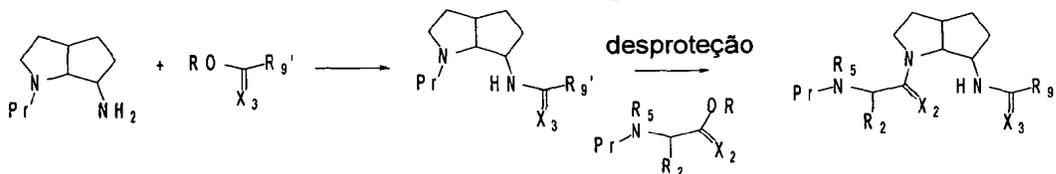
20

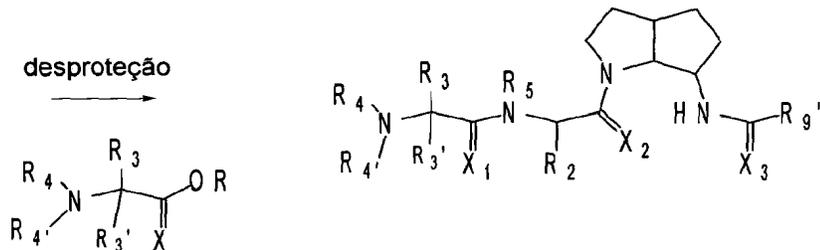


Compostos da invenção em que tanto X_1 como X_2 são enxofre, isto é, o composto incorpora uma tioamida, podem ser preparados de acordo com técnicas de química orgânica estabelecidas. Por exemplo, compostos em que X_2 é enxofre podem ser preparados iniciando-se com um análogo do resíduo de aminoácido $\text{NH}_2\text{-CH}(\text{R}_2)\text{-COOH}$ protegido por Fmoc que é reagido com um reagente que introduz tiona como Reagente de Lawesson ou P_4S_{10} .

Os monômeros (U_1 ou U_2) nos quais G tem a fórmula IVa em que L é $-\text{C}(\text{X}_3)-$, um esquema sintético geral pode envolver um grupo 6-aminoazabicyclo-octano N-protetido que é acoplado à um éster ativo do ácido desejado (por exemplo, ácido naftaleno-carboxílico) seguido pela desproteção do anel amina e subsequente acoplamento dos resíduos de aminoácidos usando-se procedimentos típicos de acoplamento de amida.

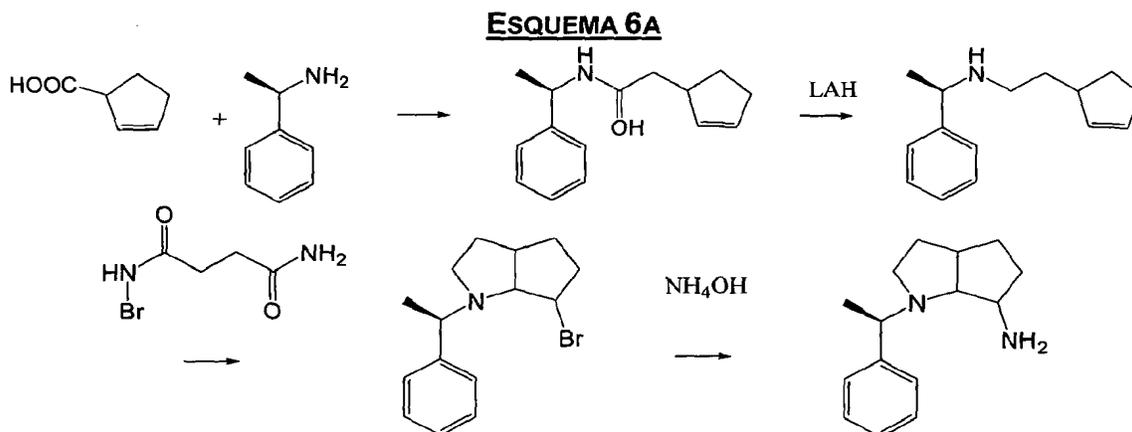
ESQUEMA 6





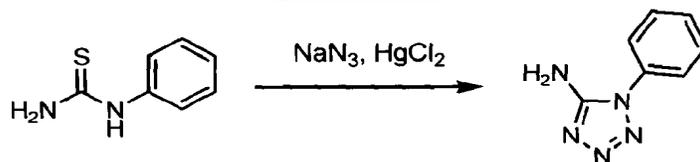
O intermediário 6-amino-azabíciclo-octano N-protetido pode ser preparado de acordo com os procedimentos descritos em Cary *et al*, *Tetrahedron Letters*, 1989, 30:5547 ilustrado no esquema a seguir. Em geral, um éster ativado de ácido acético ciclopentano é acoplado à amina metilbenzil.

- 5 O grupo metilbenzil serve como um grupo protetor amina para o produto anel antes do acoplamento nos resíduos de aminoácidos. A amida resultante é reduzida com hidreto de alumínio e lítio para formar uma amina secundária que é então reagida com N-bromosuccinamida. A amina N-bromo resultante é transformada em cíclica com uma quantidade catalítica de brometo cuproso para gerar o anel azabíciclo-octano 6-bromo substituído. O anel é então reagido com hidróxido de amônio para converter o grupo 6-bromo no anel 6-amino intermediário correspondente que então pode ser usado na síntese dos compostos da invenção.
- 10



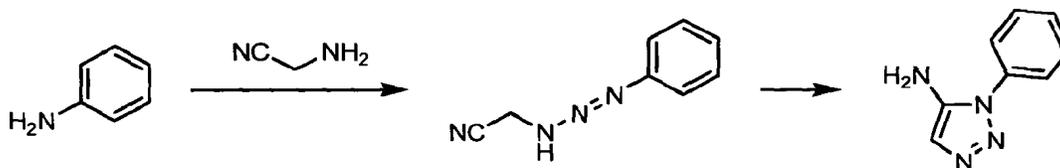
- 15 Os monômeros (U_1 ou U_2) em que G tem a fórmula IVb são preparados pelo acoplamento de um anel A amina substituído por um análogo da prolina empregando-se técnicas padrão de acoplamento de amida. O anel

A amina substituído está comercialmente disponível ou pode ser preparado a partir de técnicas padrão de química orgânica. Por exemplo, 1-aryl-5-aminotetrazol, como fenil-5-aminotetrazol, pode ser preparado de acordo com o esquema a seguir a partir de fenil tiouréia comercialmente disponível pela reação de azido de sódio e cloreto de mercúrio.

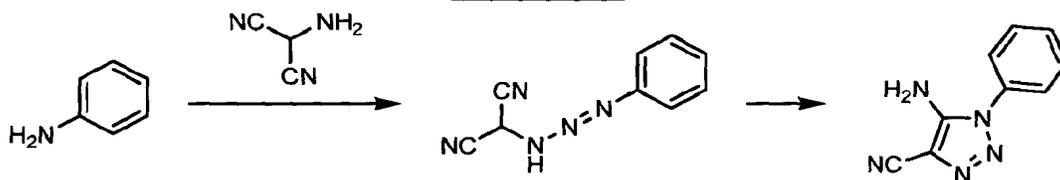
ESQUEMA 7A

3-aryl-5-amino-1,2,3-triazol, como 3-fenil-3H-[1,2,3]triazol-4-

ilamina, pode ser preparado de acordo com procedimentos descritos em *J. Org. Chem*, 1981, 46:856-9 e ilustrados no esquema a seguir pela reação de fenilamina com aminoacetonitrila.

ESQUEMA 7B

De maneira similar, 5-amino-1-fenil-1H-[1,2,3]triazola-4-carbonitrila pode ser preparada pela reação de fenilamina com 2-amino-malononitrila conforme ilustrado no esquema a seguir.

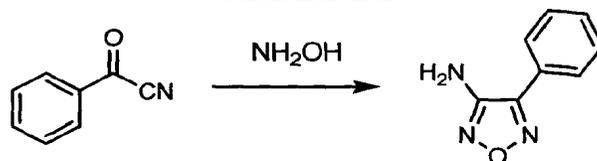
ESQUEMA 7C

4-aryl-5-amino-1,2,5-oxadiazol, como 4-fenil-furazan-3-ilamina

pode ser preparada de acordo com os procedimentos descritos em Lakhani *et al*, (*Indian Journal of Chemistry*, Seção B: Organic Chemistry incluindo Medicinal Chemistry (1987) 26B(7):690-2) ilustrados no esquema a seguir, pela

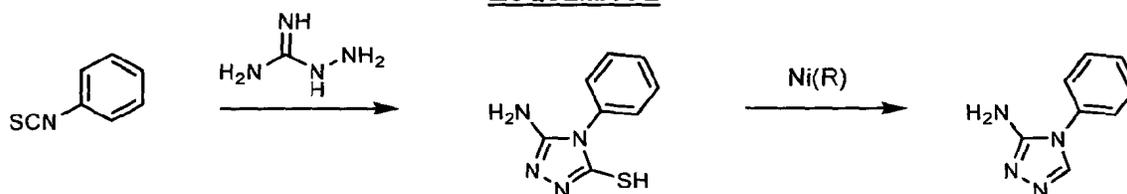
reação de benzoil cianida com hidroxilamina.

ESQUEMA 7D



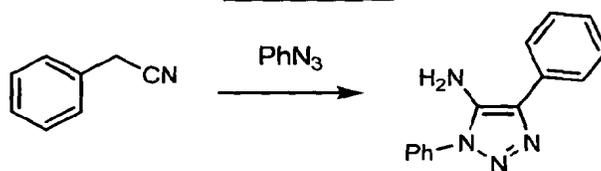
4-aryl-3-amino-1,2,4-triazol, como 4-fenil-4H-[1,2,4]triazol-3-
ilamina, pode ser preparada pela reação de fenilisotiocianato com
5 hidrazinacarboximidamida para fornecer 5-amino-4-fenil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol,
no qual o grupo tiol pode ser removido com catalisador de níquel Raney
conforme ilustrado no esquema a seguir.

ESQUEMA 7E

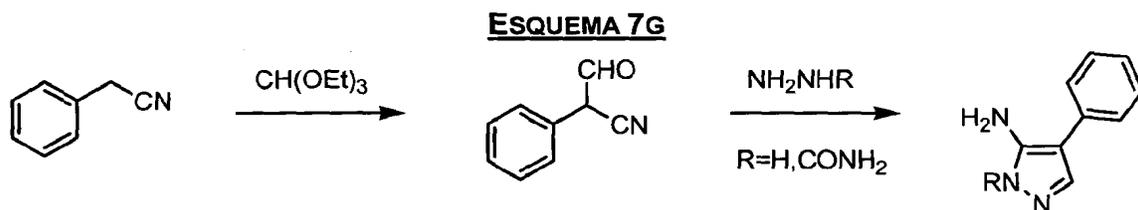


4-aryl-5-amino-1,2,3-triazol, como 3,5-difenil-3H-[1,2,3]triazol-4-
10 ilamina, pode ser preparada de acordo com procedimentos descritos em *J. Org.*
Chem, 1990, 55:3351-62 e ilustrados no esquema a seguir, pela reação de
benzenoacetonitrila com azidobenzeno (ou alternativamente trimetilsililazida,
TMS-N₃).

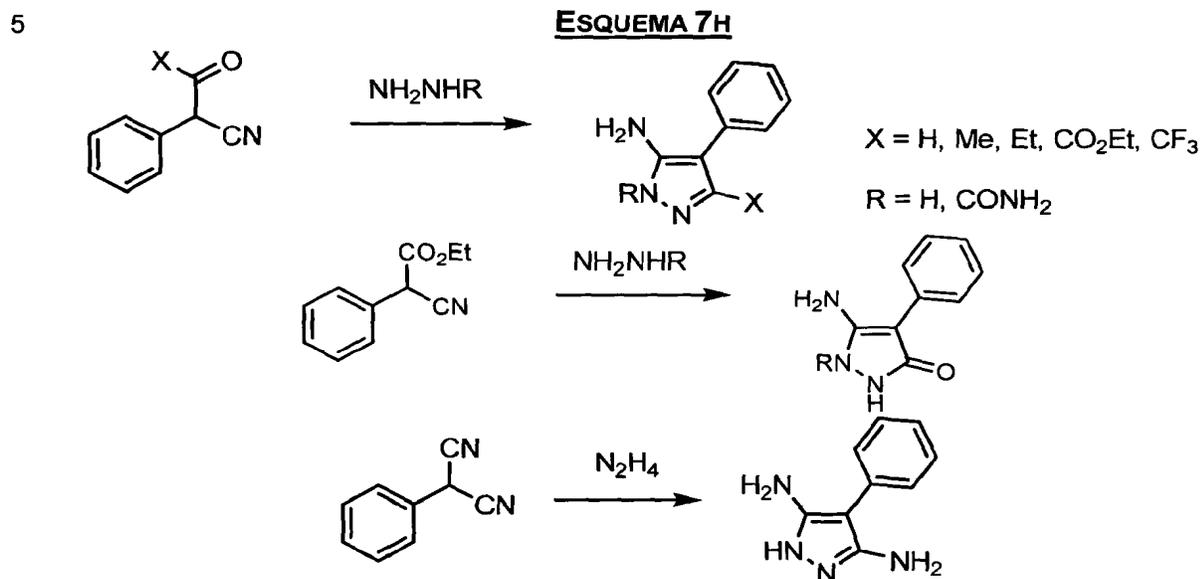
ESQUEMA 7F



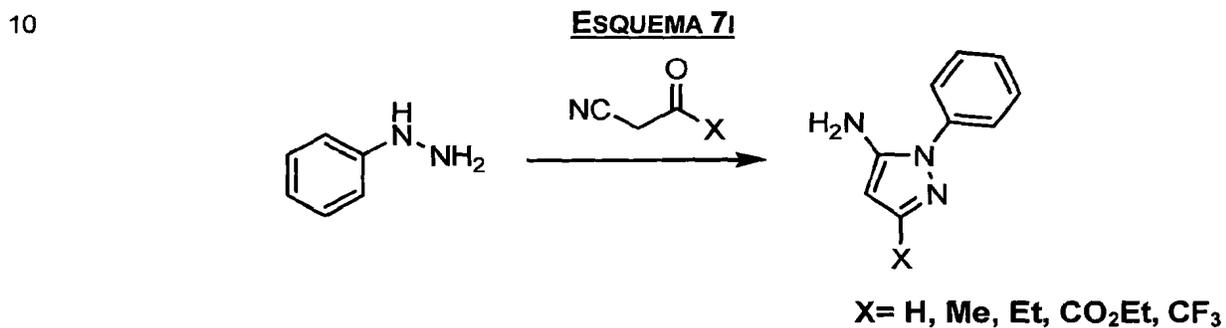
15 4-aryl-3-aminopirazol como 4-fenil-2H-pirazol-3-ilamina pode ser
preparada de acordo com procedimentos descritos na patente EP 269.859 e
ilustrados no esquema a seguir, pela reação de benzenoacetonitrila com éster
triétil de ácido ortofórmico para fornecer 3-oxo-2-fenil-propionitrila que é reagida
com hidrazina.



Várias hidrazinas e derivados de benzenoacetonitrila podem ser usados para preparar 4-aryl-3-aminopirazolas substituídas, conforme ilustrado nos esquemas a seguir.



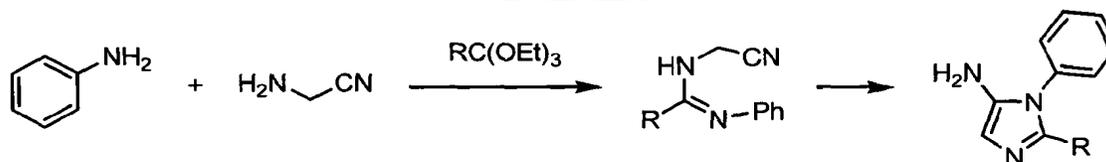
1-aryl-5-aminopirazolas como 2-fenil-2H-pirazol-3-ilamina pode ser preparada pela reação de fenilhidrazina com 3-oxo-propionitrila. Várias nitrilas podem ser usadas para introduzir a substituição na 3^a posição do anel pirazol conforme ilustrado no esquema a seguir.



3-aryl-4-aminoimidazol como 3-fenil-3H-imidazol-4-ilamina pode

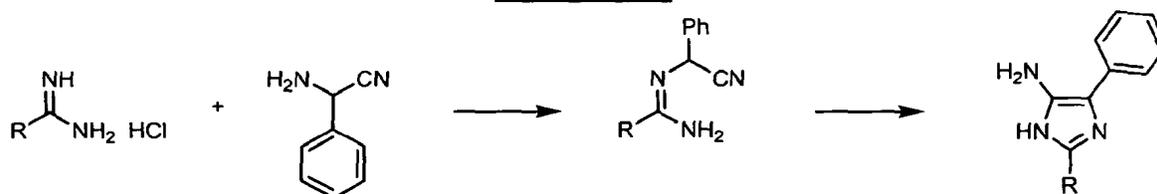
ser preparada pela reação de fenilamina com 2-amino-malononitrila e trietil éster de ácido ortofórmico, conforme ilustrado no esquema a seguir. A substituição na 2ª posição do imidazol pode ser introduzida usando-se análogos trietiléster do ácido ortofórmico como a seguir.

5

ESQUEMA 7J

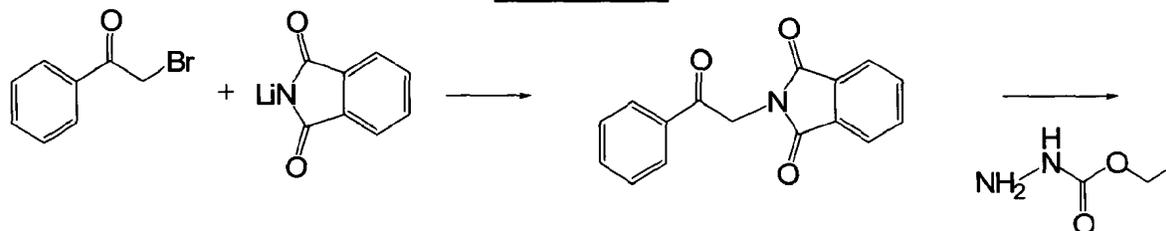
5-aryl-4-aminoimidazol como 5-fenil-3H-imidazol-4-ilamina pode ser preparada pela reação de formamidina com aminofenilacetoneitrila, conforme ilustrado no esquema a seguir. A substituição na 2ª posição do anel imidazol pode ser introduzida usando-se análogos da formamidina.

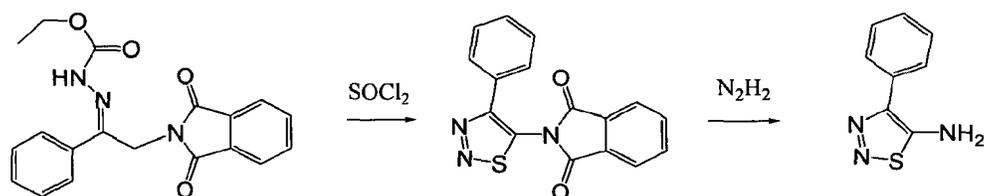
10

ESQUEMA 7K

4-aryl-[1,2,3]tiadiazol-5-ilaminas como 4-fenil-[1,2,3]tiadiazol-5-ilamina pode ser preparada de acordo com o seguinte. 2-bromo-1-fenil-etanona é reagida com ftalimida de lítio e o produto de substituição é reagido com etil éster de hidrazinacarboxilato. O etil éster de hidrazinacarboxilato resultante é transformado em cíclico para formar um tiadiazol pela reação de cloreto de tionil seguido pela remoção do grupo ftalimida com hidrazina.

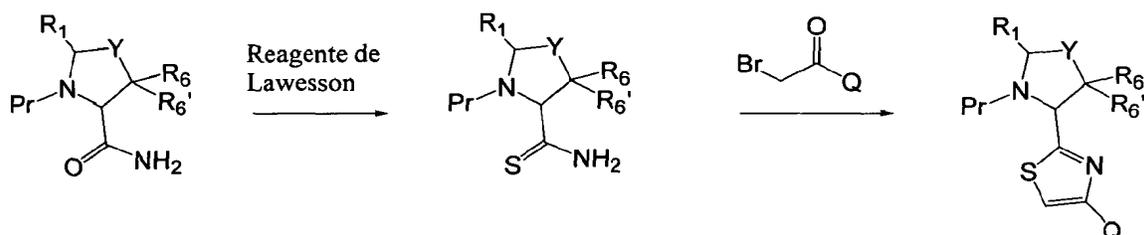
15

ESQUEMA 7L



Os monômeros (U_1 ou U_2) em que G tem a fórmula IVc são reagentes comercialmente disponíveis empregando-se técnicas padrão de química orgânica. Por exemplo, quando o anel A é tiazol, o intermediário pode ser preparado de acordo com o esquema a seguir:

5

ESQUEMA 8A

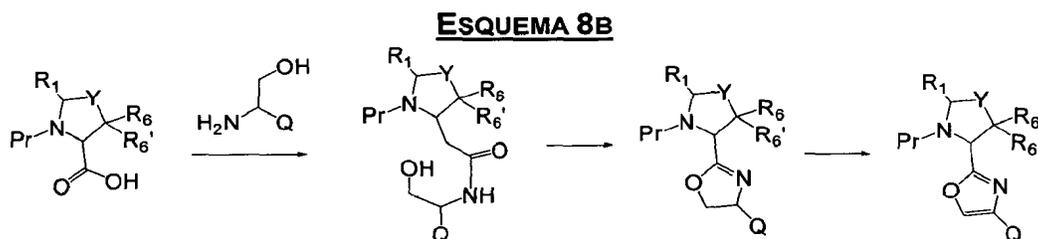
10

em que Q, Y, R_1 , R_6 , e R_6' são conforme definido no presente pedido e Pr é um grupo protetor amina. Um análogo da prolina em que o nitrogênio alfa é protegido (Pr), por exemplo, por Boc ou Cbz, e o amidado é convertido para a tioamida correspondente, por exemplo, usando-se reagente de Lawesson, de acordo com os procedimentos descritos em Williams *et al* (*J. Org. Chem.*, 2001, 66:8463). A tiamida é então transformada em cíclica com um brometo apropriado para fornecer o tiazol substituído desejado pelo grupo Q, por exemplo, usando-se os procedimentos descritos em Ciufolini *et al*, (*J. Org. Chem.* 1997, 62: 3804). Alternativamente, o brometo no presente esquema pode ser incorporado como um grupo funcional que pode ser usado para acoplar um grupo Q desejado ao tiazol formado a partir da etapa de ciclização.

15

20

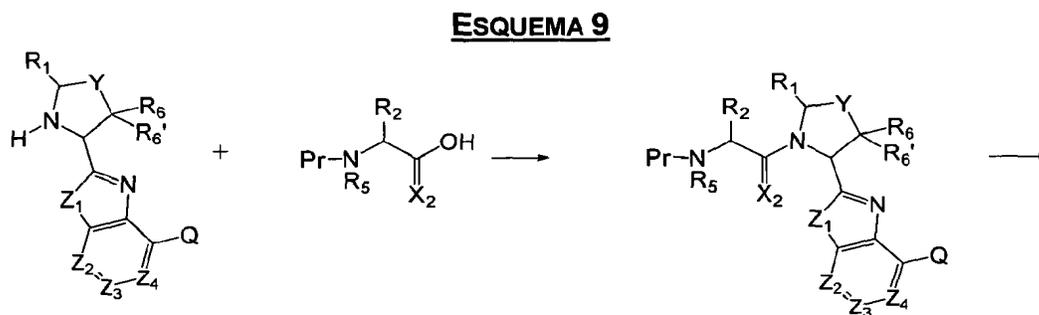
Para os monômeros em que G tem a fórmula IVc nos quais o anel A é um oxazol, o intermediário pode ser preparado de acordo com o esquema a seguir.

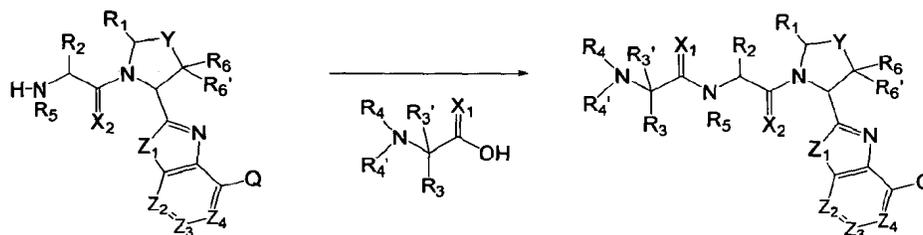


em que Q, Y, R₁, R₆, e R₆' são conforme definido no presente pedido e Pr é um grupo protetor amina. O análogo da prolina de partida é reagido com uma amina apropriada usando-se procedimentos padrão para formação de amida. A amida resultante é transformada em cíclica, por exemplo, usando-se reagente de Burgess para os procedimentos descritos em Pihko *et al* (*J. Org. Chem.*, 1999, 64:652), para fornecer o dihidro-oxazol. O dihidro-oxazol é então reduzido para fornecer o oxazol desejado substituído pelo grupo Q. Alternativamente, a amina na primeira etapa no esquema pode incorporar um grupo funcional no lugar de Q, que pode ser usado diretamente ou indiretamente para acoplar um grupo Q desejado ao tiazol formado a partir da etapa de ciclização.

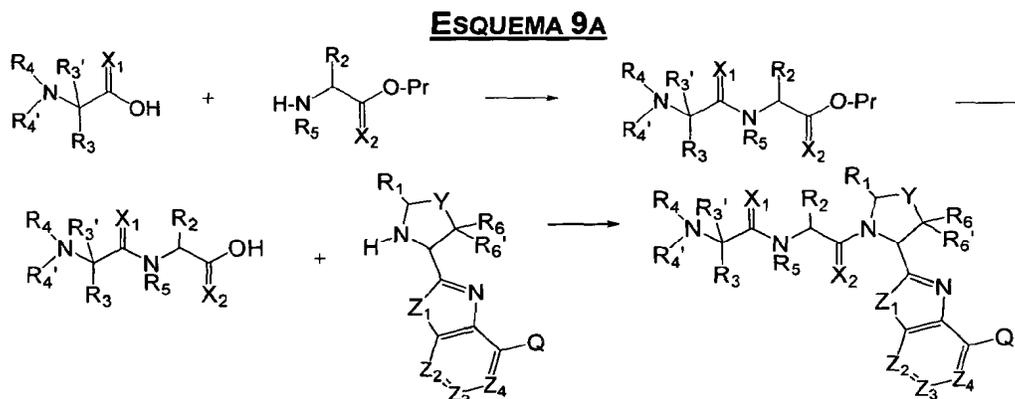
Os monômeros (U₁ ou U₂) em que G tem a fórmula IVd podem ser preparados pelo acoplamento dos análogos dos resíduos de aminoácidos que empregam procedimentos típicos de acoplamento de amida. No esquema a seguir, em que Q, Y, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, R₁, R₆ e R₆' são conforme definido no presente pedido e Pr é um grupo protetor adequado, os análogos do resíduo de aminoácido protegido por amina são acoplados e desprotegidos sequencialmente para fornecer os compostos finais.

20

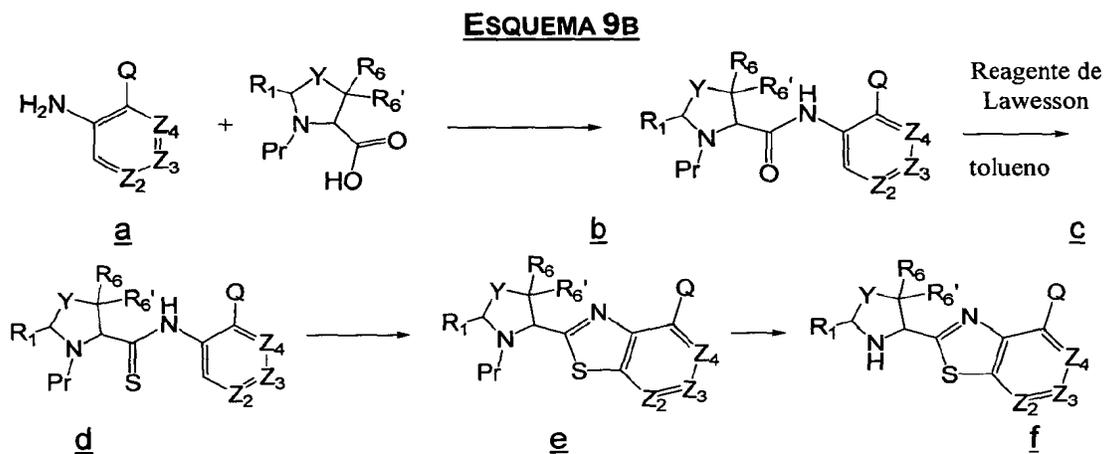




- Alternativamente, os monômeros em que G tem a fórmula IVd podem ser preparados pelo acoplamento de análogos de aminoácidos em qualquer ordem e podem ser preparados usando-se suporte de fase sólida que é de rotina na técnica. Por exemplo, o esquema a seguir ilustra uma rota de acoplamento alternativa do análogo do resíduo de aminoácido.



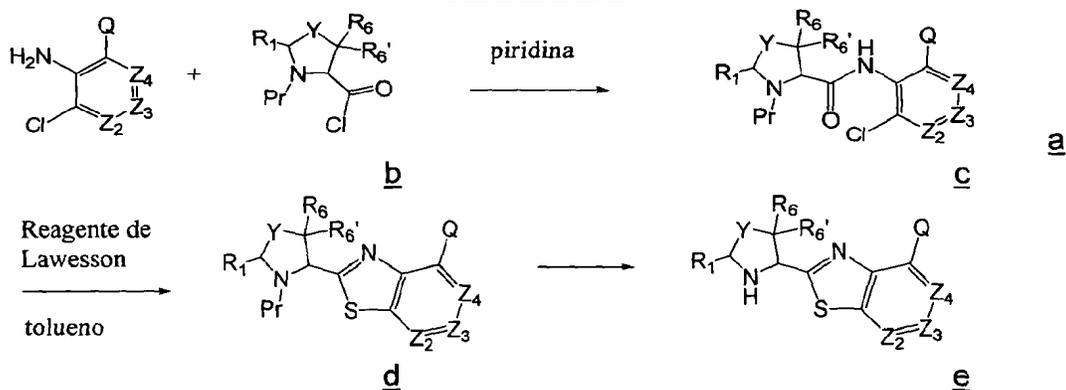
- Os análogos do aminoácido tiazol de fórmula IVd, em que Z₁ é S, podem ser preparados de acordo com o esquema 3, sendo que Q, Y, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, R₁, R₆ e R₆' são conforme definido no presente pedido e Pr é um grupo protetor adequado.



A amina a é acoplada em b usando-se procedimentos padrão de formação de amida, para formar a amida c que é convertida para a tiamida d correspondente, pela reação com o reagente de Lawesson. A tioamida d é transformada em cíclica, por exemplo com $K_3Fe(CN)_6$ em EtOH para formar e que é desprotegido para fornecer o análogo f do aminoácido tiazol desejado.

Alternativamente, os análogos do aminoácido tiazol em que Z_1 é S podem ser preparados de acordo com o esquema a seguir.

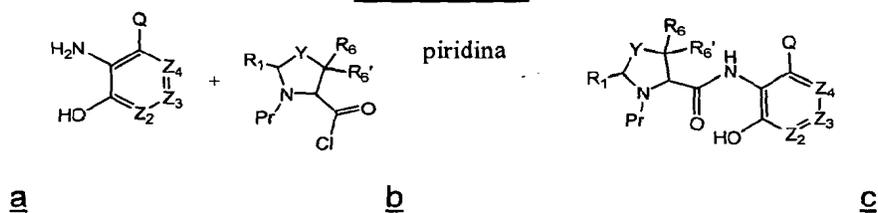
ESQUEMA 9C

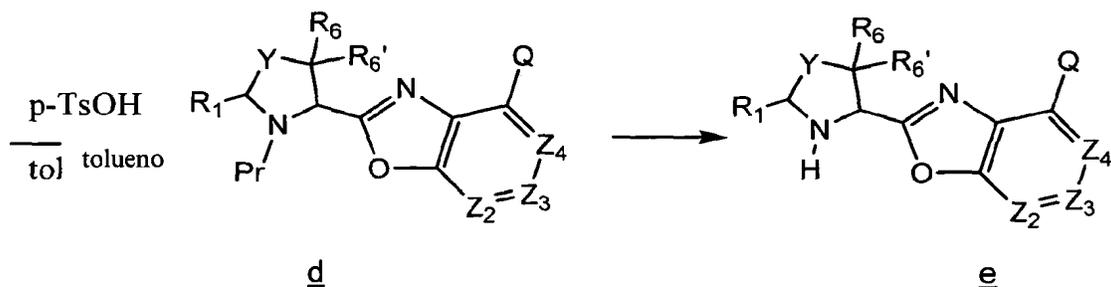


A amina a substituída por cloro é acoplada ao ácido clorídrico b para fornecer amida c que é reagida com o reagente de Lawesson e aquecida para fornecer um composto cíclico d. O composto d é então desprotegido para fornecer o intermediário tiazol e desejado para ser usado na preparação de compostos da invenção.

Os análogos do aminoácido oxazol de fórmula IVd, em que Z_1 é O, podem ser preparados de acordo com os procedimentos descritos por Wang *et al.* (Bioorganic & Medicinal Chemistry (2004), 12(1):17-21), conforme ilustrado no esquema a seguir.

ESQUEMA 9D

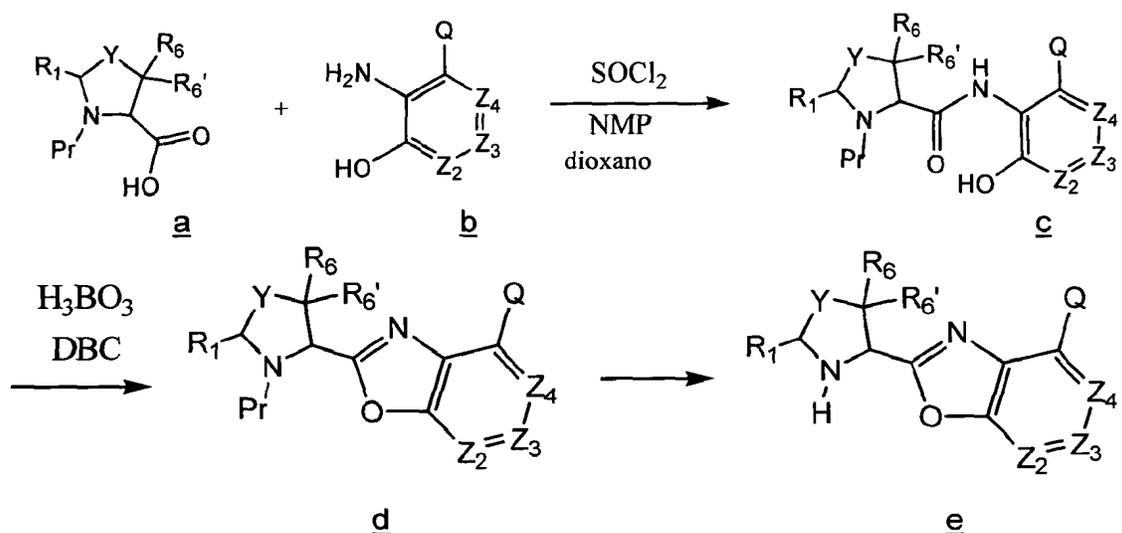




De forma semelhante aos esquemas anteriores, um ácido clorídrico **b** é acoplado à amina **a** para fornecer a amida **c**. Entretanto, a amida **c** é reintroduzida em uma solução de ácido p-tolueno sulfônico para fornecer **d** e o grupo protetor Pr é removido para fornecer o oxazol **e**.

5 Alternativamente, os análogos do aminoácido oxazol de fórmula IVd podem ser preparados de acordo com os procedimentos descritos por Kauffman *et al.* (*Journal of Heterocyclic Chemistry* (2002), 39(5), 981-988) ilustrados no esquema a seguir.

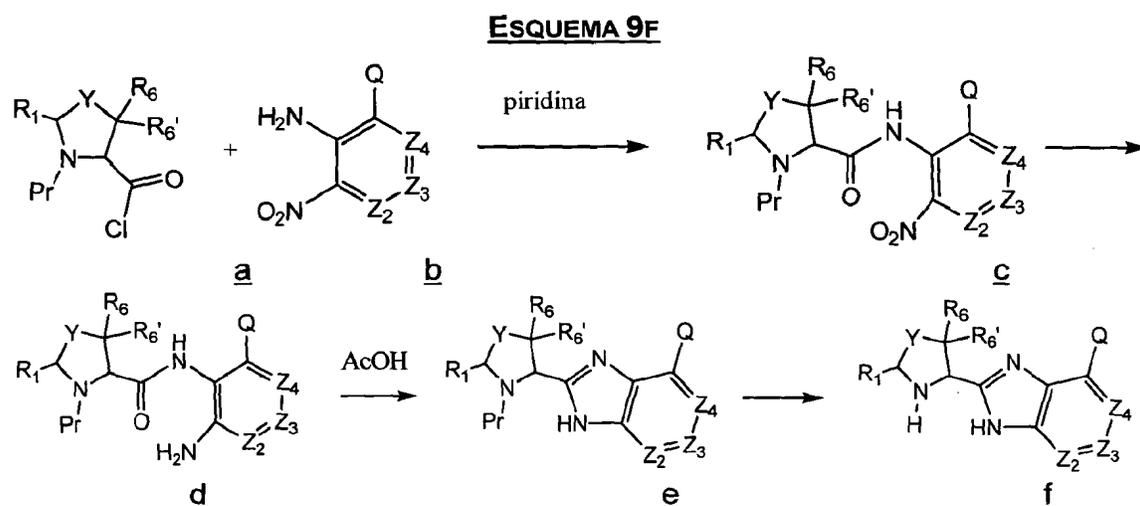
ESQUEMA 9E



10 O ácido **a** com dioxano, tionilcloreto e N-metilpirrolidinona são reintroduzidos mediante gás inerte e o ácido clorídrico resultante é acoplado com hidroxilamina **b** para fornecer amida **c**. Isto é então aquecido com ácido bórico em dibutilcarbitol para fornecer **e**, e o grupo protetor Pr é removido para fornecer o intermediário oxazol **e**.

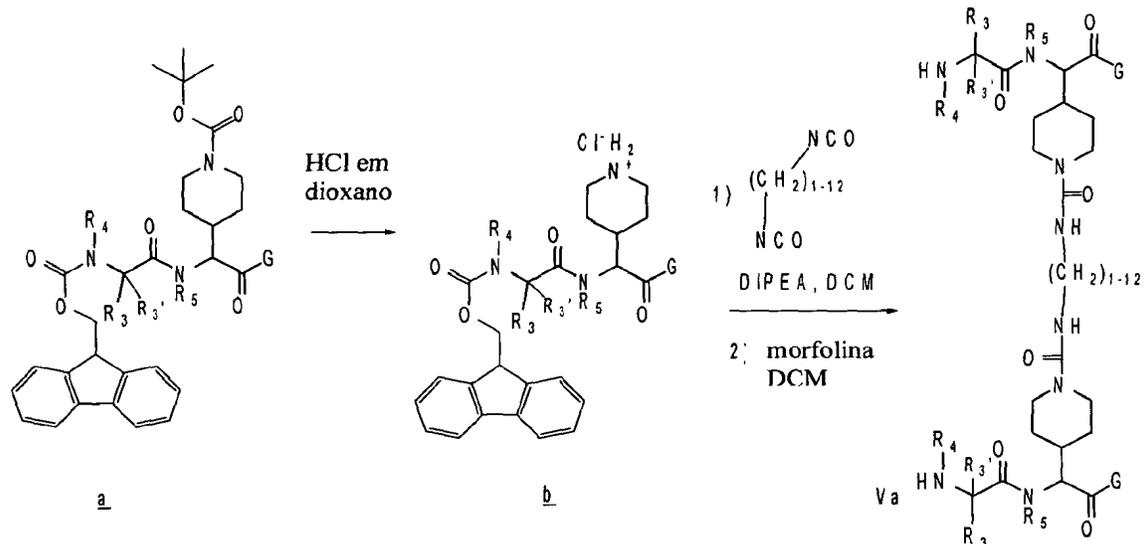
desejado.

Os análogos do aminoácido oxazol de fórmula IVd, nos quais Z_1 é NH, podem ser preparados de acordo com os procedimentos descritos por Kumar *et al.* (*Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2002, 10(12):3997-4004),
5 conforme ilustrado no esquema a seguir.



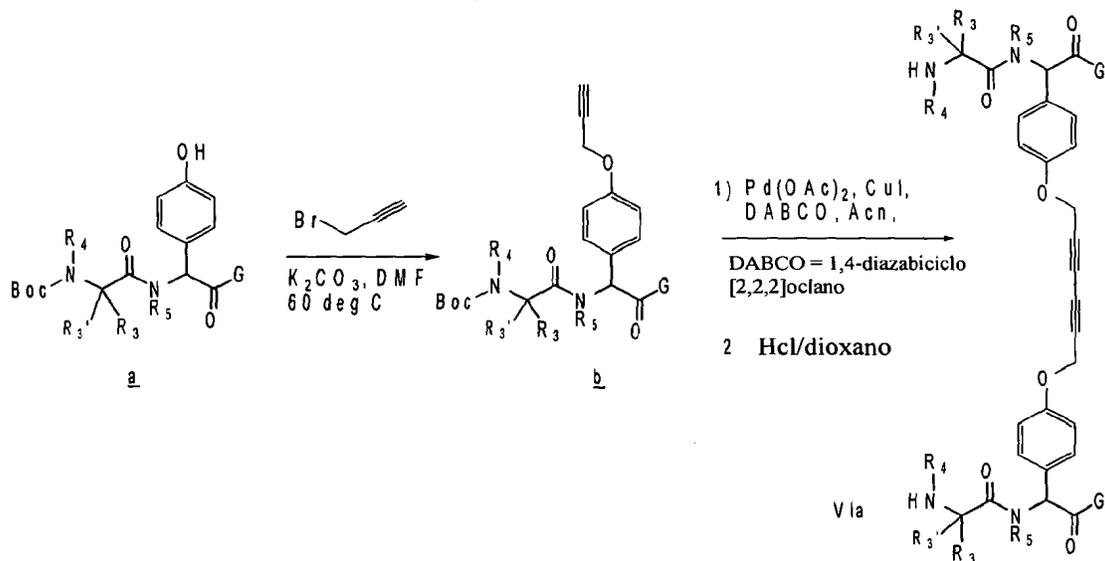
O ácido clorídrico a é acoplado ao nitro/amina b para fornecer amida c. O grupo nitro de amida c é reduzido para a amina correspondente d, por exemplo, com ferro, e é então transformado em
10 cíclico pelo aquecimento com ácido acético para fornecer e. O grupo protetor Pr de e é removido para fornecer o análogo f do aminoácido imidazol desejado.

Os compostos dímeros da invenção são preparados usando-se técnicas padrão de química orgânica. Isto pode ser convenientemente
15 preparado iniciando-se com um monômero U_1 e acoplando-se a um segundo monômero U_2 . Os compostos dímeros da invenção que têm a fórmula geral Va na qual R_2 é um t-butil protegido por piperidina podem ser preparados pela dissolução de um monômero a protegido por Fmoc em HCl em dioxano seguido pela reação com um ligante diisocianato.



Os compostos dímeros da invenção que têm a fórmula geral **Via** na qual R_2 é um hidroxifenil podem ser preparados pela reação de um monômero **a** protegido por Boc com brometo de propargil para fornecer o monômero **b** propiniloxi que é dimerizado pela combinação com $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, CuI e DABCO em acetonitrila seguido pela remoção de Boc com HCl em dioxano.

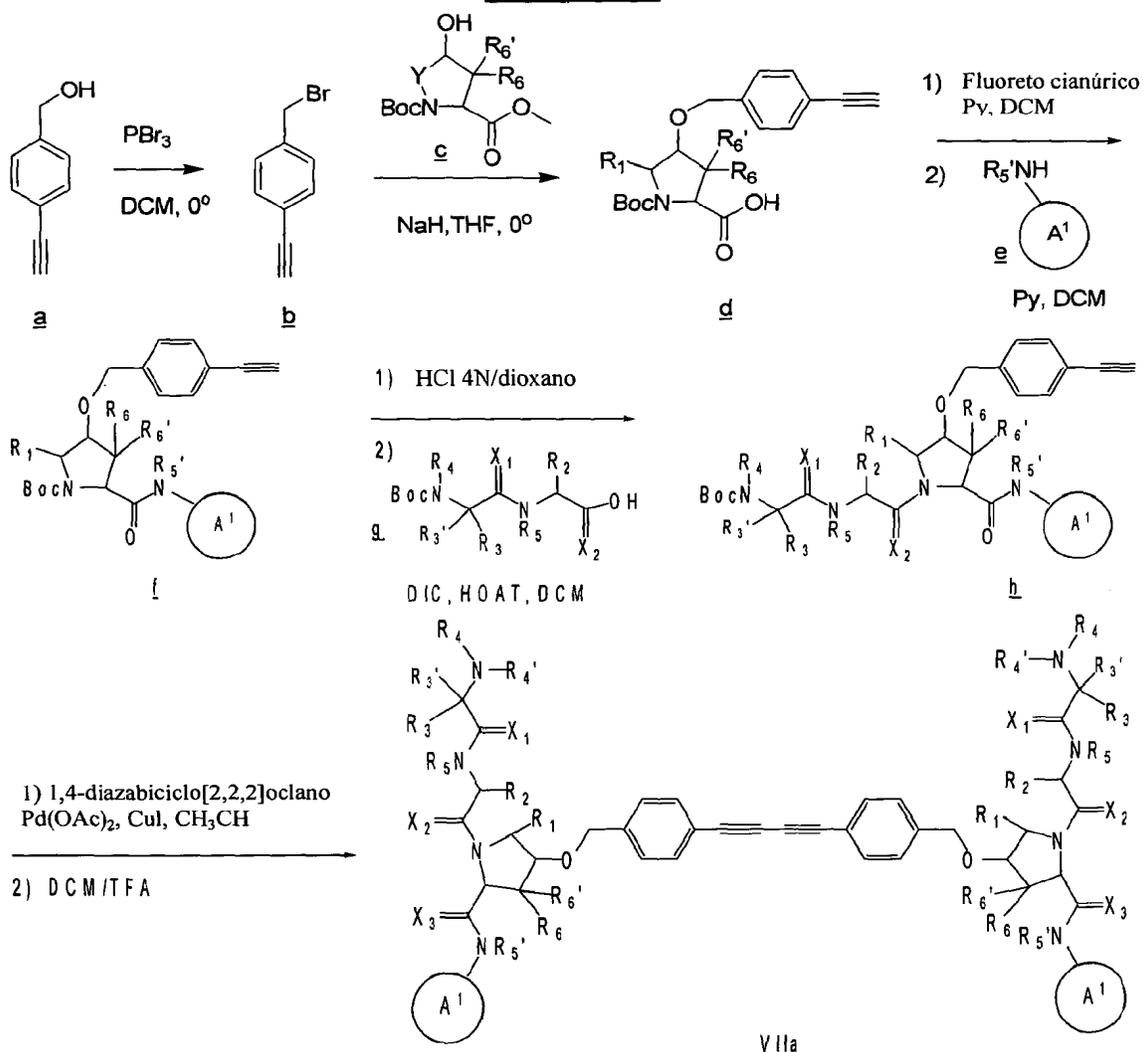
ESQUEMA 11



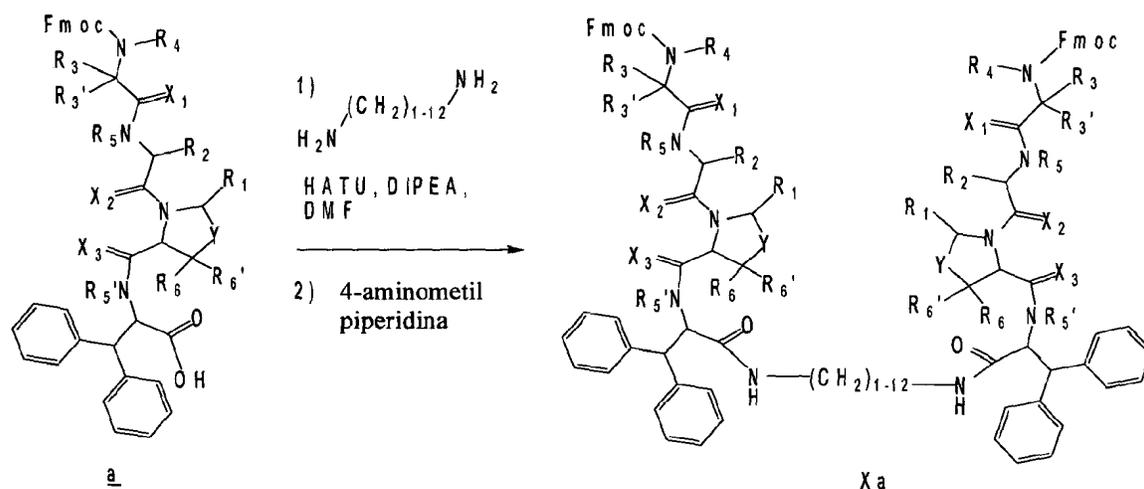
Os compostos dímeros da invenção que têm a fórmula geral **VIIa** que são ligados através de resíduos de prolina podem ser preparados pela reação de um resíduo hidroxil prolina **c** com 4-etinilbenzilbrometo **b**.

preparado a partir do álcool correspondente a. A etinilbenziloxi prolina d é dimerizada pela combinação com Pd(OAc)₂, DABCO e CuI em acetonitrila seguida pela desproteção de Boc com HCl em dioxano.

ESQUEMA 12



- 5 Os compostos dímeros da invenção que têm a fórmula geral Xa podem ser preparados pela reação de um monômero a do ácido carboxílico protegido por Fmoc com a diamina apropriada usando-se HATY e DIPEA em DMF seguido pela desproteção de de Fmoc com 4-aminometilpiperidina.



INDICAÇÕES

Os compostos da invenção inibem a ligação das proteínas IAP com as caspases, em especial, a interação de ligação da X-IAP com as caspases 3 e 7. Os compostos também inibem a ligação da ML-IAP com a proteína Smac. Conseqüentemente, os compostos da invenção são úteis para

5 induzir a apoptose em células ou sensibilizar as células a sinais apoptóticos especialmente em células de câncer. Compostos da invenção são úteis para induzir a apoptose em células que superexpressão proteínas IAP. Alternativamente, os compostos da invenção são úteis para induzir a apoptose nas células em que a via apoptótica mitocondrial está interrompida, de modo

10 que a liberação da Smac a partir das proteínas ML-IAP é inibida, por exemplo, pela supraregulação da Bcl-2 ou regulação negativa de Bax/Bak. De modo mais amplo, os compostos podem ser usados para o tratamento de todos os tipos de cânceres que falharam em se submeter a apoptose. Exemplos de tais tipos de cânceres incluem: o neuroblastoma, carcinoma do intestino, tal como o

15 carcinoma de reto, o carcinoma de cólon, carcinoma polipose Adenomatosa Familiar e câncer colorretal hereditário sem polipose, carcinoma de esôfago, carcinoma labial, carcinoma de laringe, carcinoma de hipofaringe, carcinoma de língua, carcinoma de glândulas salivares, carcinoma gástrico, adenocarcinoma, carcinoma medular de tireóide, carcinoma papilar de tireóide, carcinoma renal,

carcinoma do parênquima renal, carcinoma de ovário, carcinoma de colo uterino, carcinoma do corpo uterino, carcinoma de endométrio, carcinoma no córion, carcinoma pancreático, carcinoma de próstata, carcinoma testicular, carcinoma de mama, carcinoma urinário, melanoma, tumores cerebrais, tais como o glioblastoma, astrocitoma, meningioma, meduloblastoma e tumores neuroectodermicos periféricos, linfoma de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin, linfoma de Burkitt, leucemia linfática aguda (LLA), leucemia linfática crônica (LLC), leucemia mielóide aguda (LMA), leucemia mielóide crônica (LMC), leucemia-linfoma de células T do adulto (LLcTA), carcinoma hepatocelular, carcinoma de vesícula biliar, carcinoma brônquico, carcinoma de pulmão de pequenas células, carcinoma de pulmão de não pequenas células, mieloma múltiplo, basalioma, teratoma, retinoblastoma, melanoma de coróide, seminoma, rabdômio sarcoma, craniofaringeoma, osteossarcoma, condrossarcoma, mioossarcoma, lipossarcoma, fibrossarcoma, sarcoma de Ewing e plasmocitoma.

Compostos da invenção são úteis para sensibilizar as células a sinais apoptóticos. Conseqüentemente, os compostos podem ser administrados antes, concomitantemente ou após a administração da radioterapia ou quimioterapia citostática ou antineoplásica. Compostos quimioterápicos citostáticos adequados incluem, mas não estão limitados a (i) antimetabolitos, como a citarabina, fludarabina, 5-fluoro-2'-deoxouridina, gemcitabina, hidroxiuréia ou metotrexato, (ii) agentes fragmentadores de DNA, como bleomicina, (iii) agentes de reticulação do DNA, como o clorambucil, cisplatina, ciclofosfamida ou mostarda de nitrogênio, (iv) agentes intercalantes como a adriamicina (doxorubicina) ou mitoxantrona, (v) inibidores da síntese de proteínas, como a L-asparaginase, cicloheximida, puromicina ou Toxina difitérica (vi) venenos da topoisomerase I, como camptotecina ou topotecano, (vii) venenos da topoisomerase II, como o etoposido (VP-16) ou teniposido;

(viii) agentes direcionados aos microtubulos, tais como Colcemid, colchicina, paclitaxel, vinblastina ou vincristina; (ix) inibidores da quinase, tal como flavopiridol, staurosporina, STI571 (CPG 57148B) ou UCN-01 (7-hidroxi-staurosporina); (x) diversos agentes investigacionais, como tioplatina, PS-341, fenilbutirato, ET-18-OCH₃ ou inibidores da farnesil transferase (L-739749, L-744832); polifenóis, como a quercetina, resveratrol, piceatanol, galato de epigalocatequina, teaflavinas, flavonol, procianidinas, ácido betulínico e derivados destes; (xi) hormônios, tais como glicocorticóides ou fenretinida; (xii) antagonistas de hormônios, tais como tamoxifeno, finasterida ou antagonistas da LHRH. Em uma realização específica, os compostos da presente invenção são co-administrado com um composto citostático selecionado a partir do grupo que consiste em cisplatina, doxorubicina, taxol, taxotere e mitomicina C. Em uma realização específica, o composto citostático é a doxorubicina.

15 Outra classe de compostos ativos que podem ser utilizados na presente invenção são aquelas que são capazes de sensibilizar ou induzir a apoptose pela ligação aos receptores de morte ("agonistas do receptor de morte"). Esses agonistas de receptores de morte incluem: ligantes do receptor de morte tal como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), fator de necrose tumoral beta (TNF- β , linfotóxina- α), LT- β (linfotóxina- β), TRAIL (Apo2L, ligante de DR4), CD95 ligante (Fas, APO-1), ligante de TRAMP (DR3, Apo-3), ligante de DR6, bem como fragmentos e derivados de qualquer um dos ligantes mencionados. Em uma realização, o ligante do receptor de morte é o TNF- α . Em uma realização específica, o ligante do receptor de morte é o Apo2L/TRAIL. Além disso, os agonistas de receptores de morte incluem anticorpos agonísticos para os receptores de morte, tais como o anticorpo anti-CD95, anticorpo anti-TRAIL-R1 (DR4), anticorpo anti-TRAIL-R2 (DR5), anticorpo anti-TRAIL-R3, anticorpo anti-TRAIL-R4, anticorpo anti-DR6,

anticorpo anti-TNF-RI e anticorpo anti-TRAMP (DR3), bem como fragmentos e derivados de qualquer dos anticorpos mencionados.

Com a finalidade de sensibilizar as células a apoptose, os compostos da presente invenção podem ser usados também em combinação com a radioterapia. A frase "radioterapia" refere-se à utilização de radiações eletromagnéticas ou radiação particulada no tratamento da neoplasia. A radioterapia se baseia no princípio de que altas doses de radiação emitida em uma área-alvo irá resultar na morte das células em reprodução tanto no tecido tumoral quanto em tecidos normais. O regime de dosagem da radiação é geralmente definido em termos de dose de radiação absorvida (rad), tempo e fracionamento, e deve ser cuidadosamente definida pelo oncologista. A quantidade de radiação que um paciente recebe dependerá de várias considerações, mas as duas considerações mais importantes são: a localização do tumor em relação a outras estruturas críticas ou órgãos do corpo, e a extensão em que o tumor se espalhou. Exemplos de agentes radioterapêuticos são fornecidos, mas não se limitando, na radioterapia e é conhecido no estado da técnica (Hellman, *Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles I e Practice of Oncology*, 24875 (Devita et al., 4 ed., vol 1, 1993). recentes avanços na radioterapia incluem a radioterapia de feixe externo conformada tridimensional, a radioterapia de intensidade modulada (IMRT), radiocirurgia éstereotáxica e braquiterapia (terapia de radiação intersticial), esta última coloca a fonte de radiação diretamente no tumor como "sementes" implantadas. Estas novas modalidades de tratamento entregam doses maiores de radiação ao tumor, que responde com maior eficácia quando comparado com a radioterapia externa padrão.

Radiações ionizantes com radionuclídeos de emissão beta são consideradas as mais úteis para aplicações de radioterapia por causa da transferência de energia linear moderada (LET) das partículas ionizantes

(elétrons) e seu alcance intermediário (normalmente vários milímetros no tecido). Os raios gama entregam dosagens a níveis mais baixos em distâncias muito maiores. Partículas alfa representam o outro extremo, eles entregam doses muito elevadas de LET, mas têm um alcance extremamente limitado e deve, portanto, estar em contato íntimo com as células do tecido a ser tratado. Além disso, os metais emissores de alfa são geralmente metais pesados, o que limita a química possível e apresenta riscos indevidos de vazamento de radionuclídeos na área a ser tratada. Dependendo do tumor a ser tratado todos os tipos de emissores são concebíveis dentro do escopo da presente invenção.

Além disso, a presente invenção abrange os tipos de radiações não-ionizantes como, por exemplo, radiação ultravioleta (UV), luz visível de alta energia, a radiação de microondas (terapia de hipertermia), radiação infravermelha (IR) e laser. Em uma realização específica da presente invenção a radiação UV é aplicada.

A invenção também inclui composições farmacêuticas ou medicamentos contendo os compostos da invenção e um veículo terapeuticamente inerte, diluente ou excipiente, bem como métodos de uso dos compostos da presente invenção para preparar tais composições e medicamentos. Tipicamente, os compostos da fórmula I utilizada nos métodos da invenção são formulados pela mistura à temperatura ambiente em pH adequado, e com o grau desejado de pureza, com veículos fisiologicamente aceitáveis, ou seja, os veículos que não são tóxicos para os destinatários nas dosagens e concentrações empregadas em uma forma de administração galênica. O pH da formulação depende principalmente do uso específico e da concentração de compostos, mas pode variar entre cerca de 3 a cerca de 8. Formulação de um tampão acetato em pH 5 é uma realização adequada. Em uma realização o composto inibidor para o uso na presente invenção é estéril. O composto normalmente será armazenado como uma composição sólida,

embora formas liofilizadas e soluções aquosas sejam aceitáveis.

A composição da invenção será formulada, dosada e administrada de forma coerente com a boa prática médica. Fatores para serem considerados neste contexto incluem; o distúrbio específico a ser tratado, o mamífero específico a ser tratado, a condição clínica individual do paciente, a causa da doença, o local de entrega do agente, o método de administração, o esquema de administração e outros fatores conhecidos pelos médicos qualificados. A "quantidade eficaz" do composto a ser administrado será dirigida por tais considerações, e é a quantidade mínima necessária para inibir a interação da IAP com as caspases, ou induzir a apoptose de células malignas ou sensibilizar uma célula maligna a um sinal apoptótico. Essa quantidade pode ser inferior a quantidade que é tóxica para as células normais, ou para o mamífero como um todo.

Geralmente, a quantidade farmacologicamente eficaz inicial do composto da presente invenção administrada por via parenteral estará no intervalo de cerca de 0,01 - 100 mg/kg, por exemplo, cerca de 0,1 a 20 mg/kg de peso corporal do paciente por dia, com o intervalo inicial típico do composto utilizado estando entre 0,3 a 15 mg/kg/dia. Formas de dosagem em unidade oral tal como comprimidos e cápsulas, pode conter cerca de 25 a cerca de 1000 mg dos compostos da invenção.

O composto da invenção pode ser administrado por quaisquer meios adequado, inclusive oral, injetável, transdérmico, parenteral, subcutâneo, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal, e, se desejado para o tratamento local, administração intralesional. Infusão parenteral inclui a administração intramuscular, intravenosa, intra-arterial, intraperitoneal ou subcutânea. Um exemplo de uma forma de dosagem oral adequada é um comprimido que contém cerca de 25mg, 50mg, 100mg, 250mg ou 500mg do composto da invenção, composto com cerca de 90-30 mg de lactose anidra, cerca de 5-40

mg de croscarmelose sódica, cerca de 5 - 30mg de polivinilpirrolidona (PVP) K30, e cerca de 1-10 mg de estearato de magnésio. Os ingredientes em pó são primeiro misturados e em seguida misturados com uma solução de PVP. A composição resultante pode ser seca, granulada, misturada com o estearato de magnésio e compactada para formar o comprimido utilizando um equipamento convencional. Uma formulação em aerossol pode ser preparada dissolvendo o composto, por exemplo, 5-400 mg do composto da invenção de uma solução tampão adequada, por exemplo, um tampão fosfato, acrescentando um tonificante, por exemplo, um sal de cloreto de sódio, caso desejado. A solução é normalmente filtrada, por exemplo, usando um filtro de 0,2 micras, para remover as impurezas e contaminantes.

EXEMPLOS

A invenção será mais bem compreendida pela referência aos seguintes exemplos. Eles não devem, contudo, ser interpretados como limitantes do escopo da invenção. Reagentes e solventes foram obtidos a partir de fontes comerciais e utilizados como recebidos.

Abreviaturas utilizadas no presente documento são as seguintes:

AcOH: ácido acético;

ACN: acetonitrila;

20 Chg: ciclohexilglicina;

DCM: diclorometano

DIPEA: Diisopropiletilamina;

DMAP: 4- dimetilaminopiridina;

DME: 1,2-dimetoxietano

25 DMF: dimetilformamida;

DMSO: dimetilsulfóxido

EDC: 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida;

EEDQ: 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina;

EtOAc: Acetato de etila

EtOH: etanol;

LCMS: espectrometria de massa de cromatografia líquida;

HATU: O-(7-Azobenzotriazol-1-il) -1,1,3,3-tetrametiluronium

5 hexafluorofosfato;

HOBt: N-Hidroxibenzotriazol

HBTU: 2 - (1H-Benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-urônio

hexafluorofosfato;

HPLC: cromatografia líquida de alta performance;

10 MeOH: metanol;

NBS: N-bromosuccinamida;

TASF: tris (dimetilamino)sulfônio difluorotrimetilsilicato;

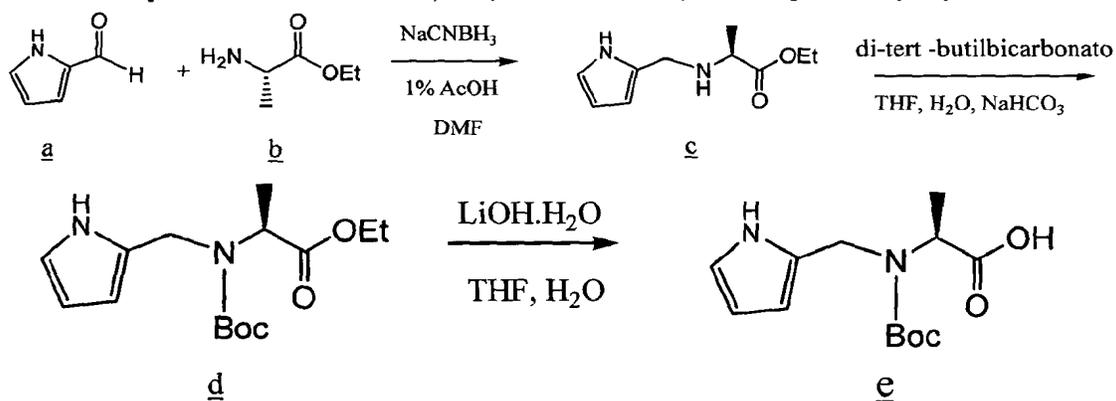
TEA: trietilamina;

TFA: ácido trifluoroacético;

15 THF: tetrahydrofurano;

EXEMPLO 1

2 - [terc-butoxicarbonil-(1H-pirrol-2-ilmetil)-amino]-ácido propiônico

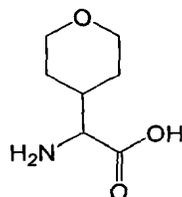


Etil éster alanina **b** (5g, 32,5 mmol), pirrol-2-carbaolaeído **a** (3,1
 g, 32,5 mmol), cianoborohidreto de sódio (2,04g, 32,5 mmol) e AcOH (1%)
 20 foram misturados em DMF e agitados durante a noite. A reação foi interrompida
 com H₂O, e o DMF foi evaporado. A mistura foi diluída com EtOAc, lavada com

NaOH 0,1 N, seca e concentrada para fornecer o produto c 2,5g. O éster c resultante (2,5 g, 12,8 mmol), di-terc-butildicarbonato (3,06 g, 14 mmol) foram misturados em THF, H₂O com NaHCO₃ e agitado durante a noite. O THF foi evaporado, e a mistura foi diluída com EtOAc, lavada por NaOH 1N, sat. NH₄Cl e salmoura. Depois de seca, a mistura foi concentrada para produzir o éter protegido por Boc d 3,3 g. O éster protegido por Boc d (1,67 g, 5,6 mol), hidróxido de lítio mono hidratado (284 mg, 6,77 mmol) foram misturados em THF e H₂O a 0 °C. THF foi aspirado, e a solução foi acidificada com H₂SO₄ diluído, e extraído por EtOAc duas vezes. As camadas orgânicas foram combinadas, secas e evaporadas formando o produto 2-[terc-butoxicarbonil-(1H-pirrol-2-ilmetil)-amino]-ácido propiônico e.

EXEMPLO 2

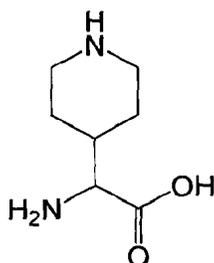
Tetrahidropiranilglicina



Tetrahidropiranilglicina foi adquirida pela Novabiochem, ou sintetizada de acordo com a literatura: Ghosh, A. K.; Thompson, W. J.; holloway, M. K.; McKee, S. P.; Duong, T. T.; Lee, H. Y.; Munson, P. M.; Smith, A. M.; Wai, J. M; Darke, P. L.; Zugay, J. A.; Emini, E. A.; Schleife, W. A.; Huff, J. R.; Anderson, P. S. *J. Med. Chem*, 1993, 36, 2300-2310.

EXEMPLO 3

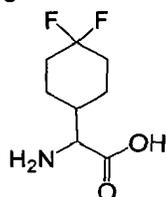
20 Piperidinilglicina



A piperidinilglicina foi sintetizada de acordo com os procedimentos descritos por Shieh *et al.* (*Tetrahedron: Asymmetry* 2001, 12, 2421-2425).

EXEMPLO 4

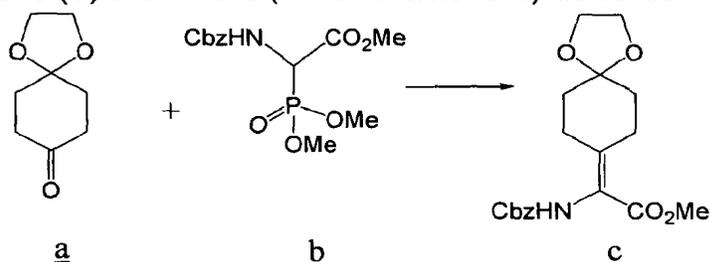
4,4-difluorociclohexilglicina



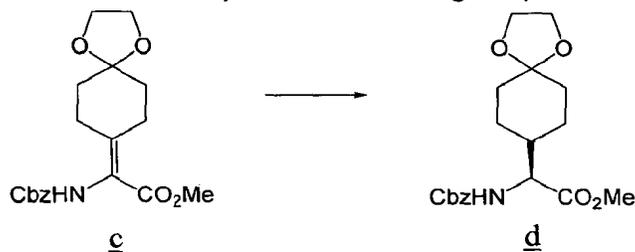
5 A 4,4-difluorociclohexilglicina foi feita de acordo com os procedimentos descritos no pedido de patente US 2003/0216325.

EXEMPLO 5

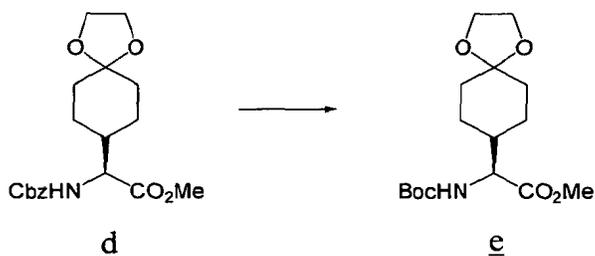
Boc (S)-2-amino-2-(4-hidroxiciclohexil) ácido acético



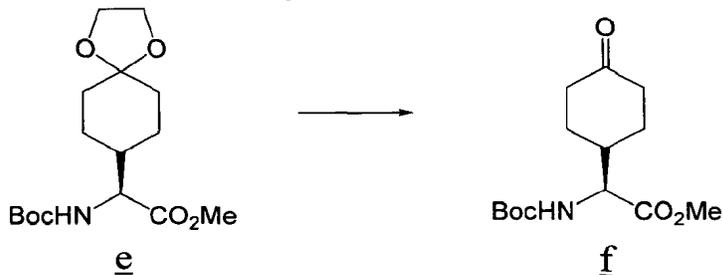
10 Seguindo o procedimento descrito por Sheih *et al.* (*Tetrahedron: Asymmetry* 2001, 12, 2421-2425), uma solução de uma cetona (8,4 g) e EtOAc (30 mL) foi adicionada a uma solução de *N*-Cbz-fosfonglicina éster metílico b, TMG (4,5 mL) e EtOAc (30 mL). A solução foi mantida em temperatura ambiente por 48h, em seguida lavada com HCl 1N (3x50 mL), salmoura (1 x 50 mL), seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi adsorvido em Celite,
15 e purificado por cromatografia, em seguida, purificada adicionalmente por recristalização a EtOAc / hexanos para formar 5,2 g do produto c.



Seguindo o procedimento descrito por Sheih, (*Tetrahedron: Asymmetry* 2001, 12, 2421-2425), uma solução de eneamida c (5,0 g), (S, S)-Me-BPE-Rh(I) (1,5 g, Strem Chemicals, Newburyport, MA) e MeOH (100 mL) foi vigorosamente agitada sob 70 psi de H₂ por 48h. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi recuperado em EtOAc e filtrado através de SiO₂ com mais EtOAc. O solvente foi removido sob pressão reduzida a formar 4,0 g do produto d como um sólido incolor.

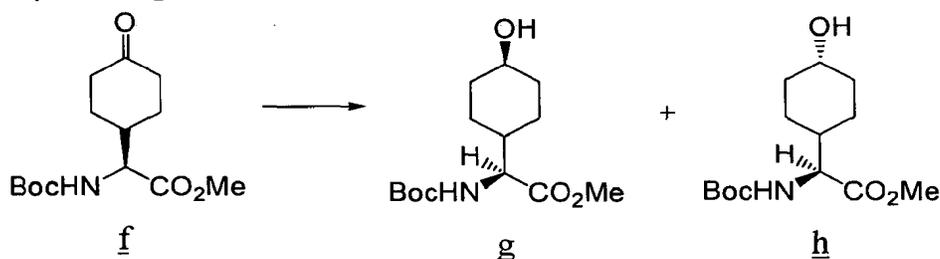


Uma mistura de Cbz-carbamato d, (4,0 g) Boc₂O, (2,9 g), 20% de Pd(OH)₂•C (1,0 mg) e MeOH (30 mL) foram mantidos sob uma atmosfera de H₂ por 6h. A mistura foi filtrada por Celite com MeOH. O solvente foi removido sob pressão reduzida para formar 4,5 g do resíduo e, que foi retirado diretamente.

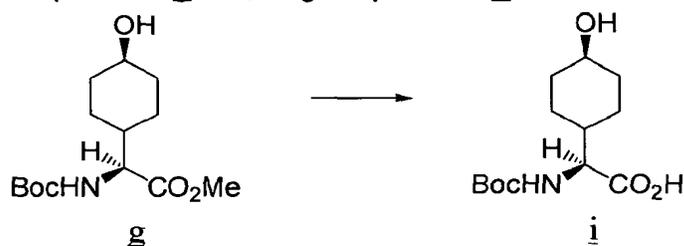


O resíduo e acima foi dissolvido em H₂O (10 mL), AcOH (30 mL), THF (5 mL) e ácido dicloroacético (3 mL) e mantido a temperatura ambiente durante a noite. Água (5 mL) foi adicionada e a solução foi mantida até que a hidrólise estivesse completa, monitorada por HPLC-MS. Na₂CO₃ sólido foi adicionado com cautela até que a evolução de gás cessasse, a mistura foi diluída com NaHCO₃ aquoso., e extraída com EtOAc/DCM 10%. As fases orgânicas combinadas foram lavadas uma vez com salmoura, secas (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia para fornecer

2,9 g de produto f.



Uma mistura de cetona f (1,5 g) em MeOH (50 ml) foi tratada com NaBH₄ (290 mg a 0 °C por 20 min. A mistura foi acidificada até ~ pH 1 com 10% de ácido cítrico aquoso e o MeOH foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água e extraído com AtOAc/DCM 20%. As fases orgânicas combinadas foram lavadas uma vez com salmoura, secas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia para fornecer 1,17 g de produto g e 0,23 g de produto h.

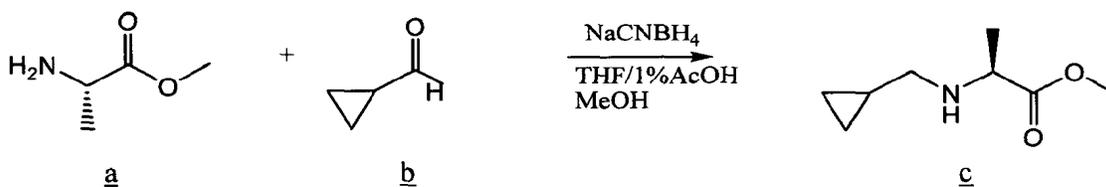


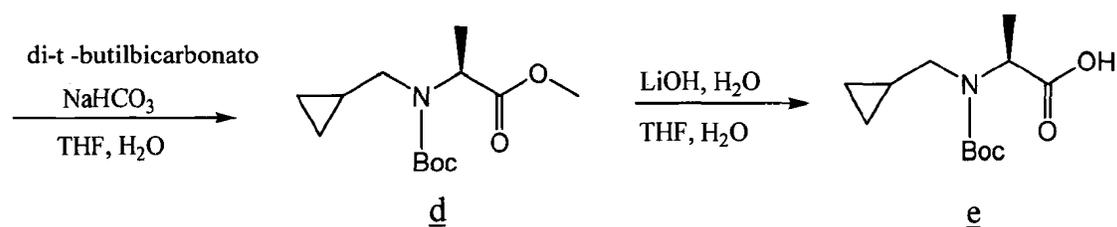
Uma mistura de éster g (1,17 g) LiOH·H₂O (160 mg), THF (3 mL) e água (4,5 mL) foi agitada vigorosamente em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi diluída com salmoura e extraída exaustivamente com AtOAc. As fases orgânicas combinadas foram lavadas uma vez com salmoura, secas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas para fornecer o ácido i (525 mg).

15

EXEMPLO 6

N-Boc-N-ciclopropilmetil-L-alanina





Cloridrato de L-alanina metil éster a (5 g, 35,8 mmol) e ciclopropanocarboxialdeído b (2,67 ml, 35,8 mmol) foram suspensos em 50 ml de THF com AcOH 1%. A adição de 5ml de CH₃OH fez com a solução turva tornar-se límpida. O NaCNBH₄ (2,25 g, 35,8 mmol) foi adicionado e a mistura

5 da reação foi agitada durante a noite. A reação foi interrompida pela adição de NaOH aq. 1N, extraída duas vezes com EtOAc, as camadas orgânicas foram secas sob Na₂SO₄ e concentradas até estarem secas. O material bruto foi purificado por cromatografia utilizando EtOAc / hexano 30% (corado por ninidrina) para obter o composto c (1g, 18%). O composto c (1 g, 6,37 mmol) e

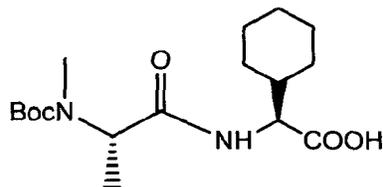
10 di-*t*-bocdicarbonato (2,1 g, 9,55 mmol) foi diluído em THF (20ml) e foi adicionado H₂O (20 mL), NaHCO₃ (1,3 g, 15,9 mmol). A mistura da reação foi agitada durante a noite para a conclusão. O THF foi removido sob pressão reduzida, e a fase aquosa foi extraída 3 vezes por EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com NaOH 1N saturado, NH₄Cl seguido por

15 salmoura, e concentrado até a estarem secas. O composto protegido por Boc d (1,39 g, 5,40 mmol) foi agitado com LiOH.H₂O (1,14 g, 27 mmol) em THF (20 mL) e H₂O (20 mL) durante à noite em temperatura ambiente. O THF foi separado, e a fase aquosa foi ajustada para o pH = 4 pela adição de ácido cítrico 10%, em seguida, extraído por 3 vezes com EtOAc. As fases orgânicas

20 combinadas foram lavadas em salmoura e concentradas. O bruto foi purificado por coluna C-18 de fase reversa eluído por 0% -50% de acetonitrila/H₂O para dar o composto puro e como um sólido branco (794 mg).

EXEMPLO 7

N-Boc-N-metil-L-alanina-L-ciclohexilglicina

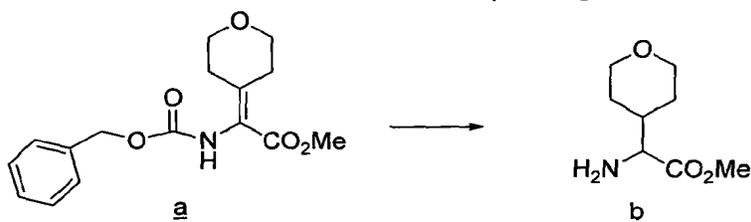


Uma solução de Fmoc-L-ciclohexilglicina (3,6 g, 9,6 mmol) dissolvido em DCM (50 mL) e DIPEA (5,6 mL, 32 mmol) foi adicionado à resina cloreto de 2-clorotritil (5 g, 8 mmol) e levemente agitado por 3 horas à temperatura ambiente. A resina foi lavada 4 vezes com DCM, 3 vezes com DCM/MeOH/DIPEA (17:2:1), 3 vezes com DCM, e 2 vezes com dimetilacetamida (DMA). O grupo Fmoc foi removido pelo tratamento da resina com 20% de piperidina/DMA (50 mL) por 15 minutos. A resina foi lavada por 6 vezes com DMA. Uma solução de Boc-N-metilalanina (3,3 g, 16 mmol), HBTU (6,1 g, 16 mmol), e DIPEA (5,6 mL, 32 mmol) e DMA/DCM (1:1, 50 mL) foi adicionado à resina e em seguida agitado levemente por 2 horas à temperatura ambiente. A resina foi lavada 5 vezes com DMA, 2 vezes com DCM, e seca sob pressão reduzida. O dipeptídeo foi clivado da resina por agitação suave com HOAc/TFE/DCM (1:1:3, 100 mL) por 2 horas em temperatura ambiente. A resina foi removida por filtração e a solução foi concentrada. O AcOH residual foi removido por destilação azeotrópica com hexanos (15 vezes o volume). O resíduo sólido foi purificado por HPLC de fase reversa (C₁₈, MeCN-H₂O, TFA 0,1%) e os solventes removidos por liofilização para fornecer 1,2 g (43%) de dipeptídeo N-Boc-N-metil-L-alanina-L-ciclohexilglicina na forma de um pó branco.

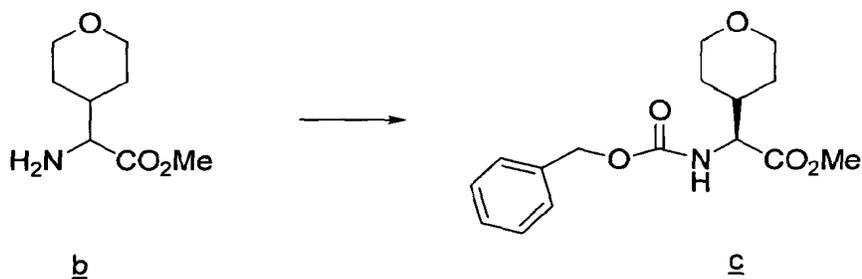
20

EXEMPLO 8

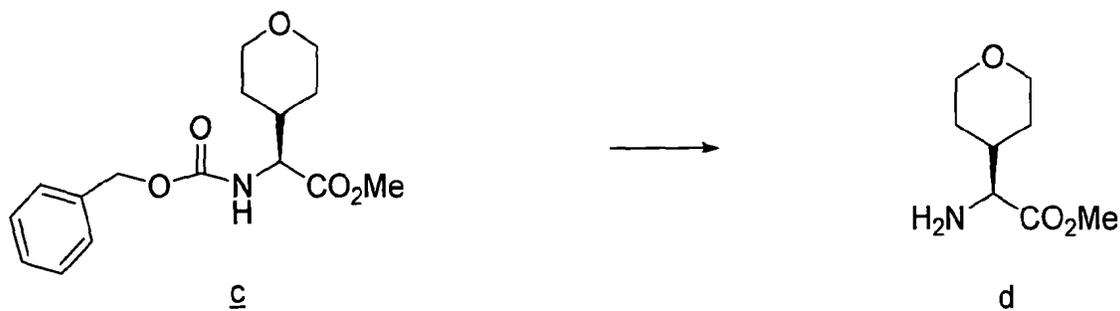
N-Boc-N-metil-L-alanina-L-dehidropiraniilglicina



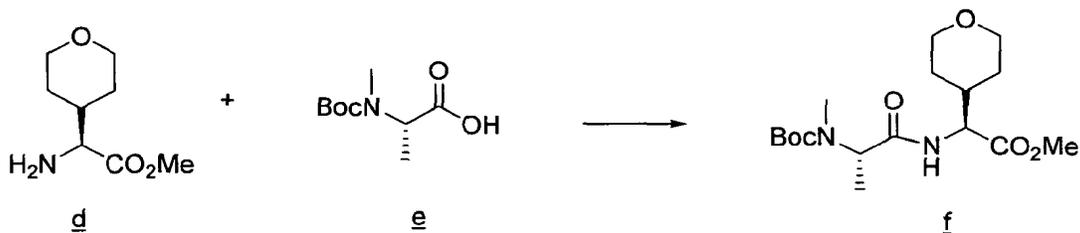
Uma mistura de N-Cbz-dehidropiraniilglicina metil éster a (Burk, M. J.; Gross, M. F.; Martinez, J. P. *J. Am Chem. Soc.* 1995, *117*, 9375, e as referências neste) (5,2 g, 17 mmol), 5% Pd·C (500 mg), MeOH (75 mL) e THF (25 mL) foram mantidos sob uma atmosfera de H₂ por 24 h. a mistura foi filtrada
 5 através de Celite e a Celita lavada com MeOH, e concentrada sob condições de pressão reduzida para fornecer uma produção quantitativa de amina b na forma de um óleo incolor, que foi conduzido diretamente.



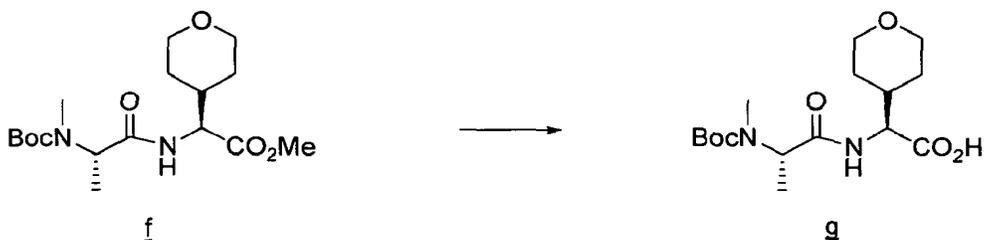
A amina b preparada anteriormente foi combinada com CH₂Cl₂ (40 mL), NaHCO₃ aquoso saturado (40 mL) e resfriado a 0 °C. cloreto de Benziloxi
 10 carbonil (3,0 mL) foi então adicionado gota a gota e a mistura foi agitada vigorosamente durante a noite. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com CH₂Cl₂ (3 × 20 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (1 × 50 mL), secas (Na₂SO₄), filtradas, adsorvidas em Celite e cromatografadas (ISCO, 120 g coluna de sílica, gradiente de eluição 5-
 15 55% EtOAc-hexanos) para fornecer 4,15 g (80%) de Cbz-piraniilglicina metil éster racêmico. Os enantiômeros foram separados em uma coluna Chiracel OD eluída com 10% EtOH-hexanos. O S-enantiômero desejado c foi eluído primeiro sob estas condições.



Uma mistura de (*S*)-*N*-Cbz-piranyl glicina c metil éster (2,4 g, 7,82 mmol) 10% Pd·C (700 mg), MeOH (80 mL) foi mantido sob 1 atmosfera de H₂ por 24 h. a mistura foi filtrada através de Celite com MeOH, e concentrada sob condições de pressão reduzida para fornecer 1,35 g (100%) de amina d na forma de um óleo incolor. Alternativamente, a piranyl glicina pode ser sintetizada na forma enantiopura seguindo o processo de Ghosh (Ghosh, A. K.; Thompson, W. J.; Holloway, M. K.; McKee, S. P.; Duong, T. T.; Lee, H. Y.; Munson, P. M.; Smith, A. M.; Wai, J. M.; Darke, P. L.; Zugay, J. A.; Imini, E. A.; Schleif, W. A.; Huff, J. R.; Anderson, P. S. *J. Med. Chem.*, 1993, 36, 2300).



Uma mistura de amina d (1,35 g, 7,8 mmol), *N*-Boc-*N*-metil alanina e (1,74 g, 8,6 mmol), EDC (1,65 g 8,8 mmol) e MeCN (50 mL) foi mantida a temperatura ambiente durante a noite. O MeCN foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo diluído com EtOAc, lavado com HCl 0,5 N (3 × 10 mL), NaOH 0,5 N (3 × 10 mL), seco (MgSO₄), filtrado, e concentrado para fornecer 2,1 g (75%) de dipeptídeo f protegido, na forma de um óleo clarificado.

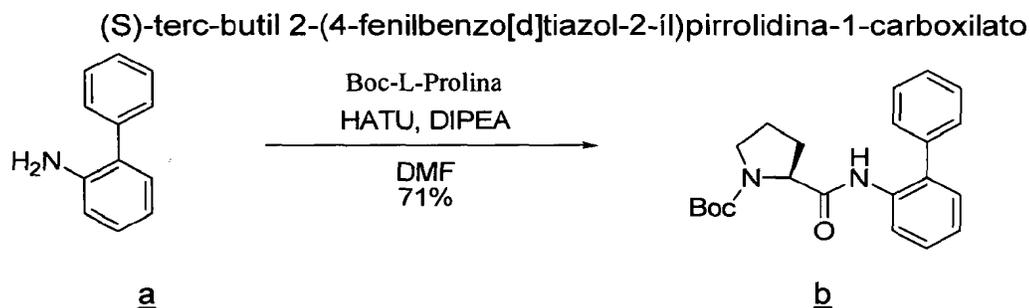


Para uma solução de éster f a 0 °C (2,10 g, 5,86 mmol) e THF (50 mL) foram adicionados LiOH·H₂O (1,23 g, 29,3 mmol) e água (2 mL). A mistura foi mantida a 0 °C por 2 h, em seguida o banho frio foi retirado e a mistura foi agitada durante a noite. A maior parte do THF foi então removido sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com CH₂Cl₂, lavado com 0,5 N

HCl, seco (MgSO_4), filtrado, e concentrado para fornecer 1,53 g (78%) de dipeptídeo N-Boc-N-metil-L-alanina-L-dehidropirranilglicina g, na forma de um sólido incolor.

EXEMPLO 9

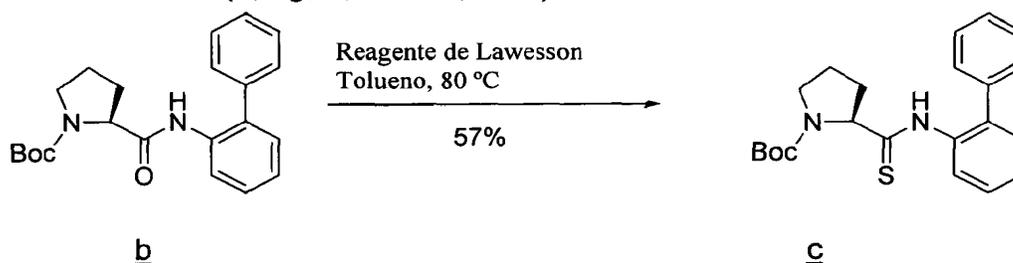
5



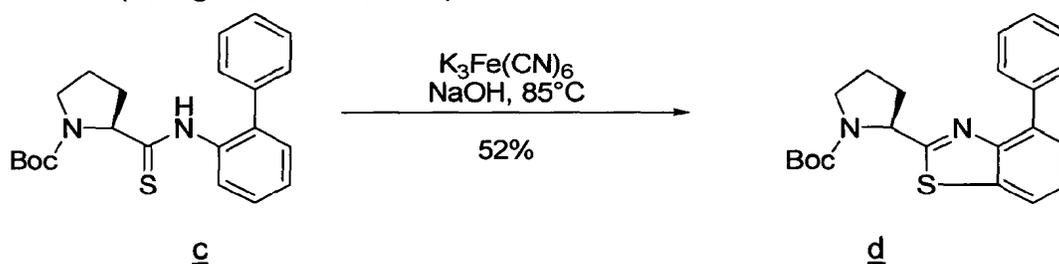
10

Para uma solução agitada de Boc-L-prolina (1,0 g, 4,6 mmol) em 50 ml de DMF seco foi adicionado DIPEA (2,4 ml, 13,8 mmol), seguido por HATU (1,75g, 4,6 mmol). A solução resultante foi agitada por 5 minutos a temperatura ambiente. 2-amino-bifenil a (0,89g, 5,3 mmol) foi então acrescentado em uma porção única, e agitação foi mantida a temperatura ambiente por 2h. A solução foi então aquecida a 45°C por 5h e resfriada a temperatura ambiente durante 16h. A reação foi então vertida em 250 ml de água, ao qual foi adicionado 50 ml de salmoura. A fase aquosa foi extraída 3 vezes com 50 ml de EtOAc, e as fases orgânicas foram combinadas. As fases orgânicas foram então lavadas com 100 ml de HCl 1M e 100 ml de salmoura antes de serem secas com MgSO_4 , filtradas e concentradas a um óleo. Este óleo foi adsorvido em sílica gel e purificado por cromatografia *flash* (40g SiO_2 , 0% a 40% EtOAc em hexanos) para fornecer a amida b desejada na forma de um óleo clarificado (1,2 g, 3,3 mmol, 71%).

15



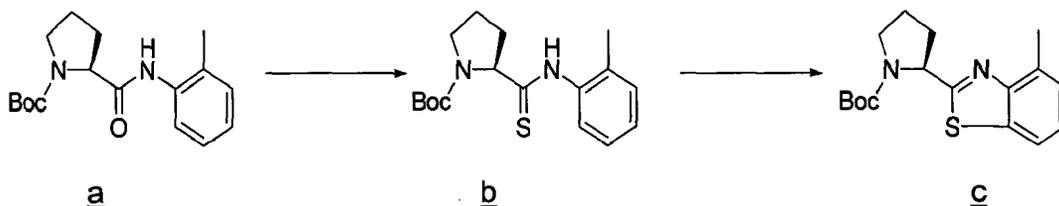
Para uma solução agitada de b (1,06g, 2,9 mmol) em 30 ml de tolueno, foi adicionado reagente de Lawesson (0,69g, 1,7 mmol) em uma única porção. A reação foi aquecida a 80°C em um banho de óleo por 3h, e em seguida, resfriada a temperatura ambiente durante 16h. A solução foi adsorvida em sílica gel e purificada por cromatografia *flash* (40g SiO₂, 0% a 40% EtOAc em hexanos) para fornecer a tioamida c desejada na forma de um óleo clarificado (0,63g, 1,6 mmol, 57%).



Para uma solução agitada de K₃Fe(CN)₆ (1,51g, 4,6 mmol) em 4 ml de água a 85°C foi adicionado lentamente uma suspensão de c obtido pela umidificação inicial de c (0,42g, 1,1 mmol) com algumas gotas de EtOH, e então adicionando uma solução a 30% de NaOH (1,2 ml, 9,0 mmol) e pipetando vigorosamente durante vários minutos. Após a adição completa, a reação foi agitada por 2 ½ horas a 85°C, depois que a reação foi diluída com 25 ml de água e filtrada. O filtrado foi dissolvido em diclorometano e adsorvido em sílica gel e purificado por cromatografia *flash* (12g SiO₂, 0% a 25% EtOAc em hexanos) para formar (S)-terc-butil 2-(4-fenilbenzo[d]tiazol-2-íl)pirrolidina-1-carboxilato d (0,22g, 0,58 mmol, 52%).

EXEMPLO 10

(S)-terc-butil 2-(4-metilbenzo[d]tiazol-2-íl)pirrolidina-1-carboxilato

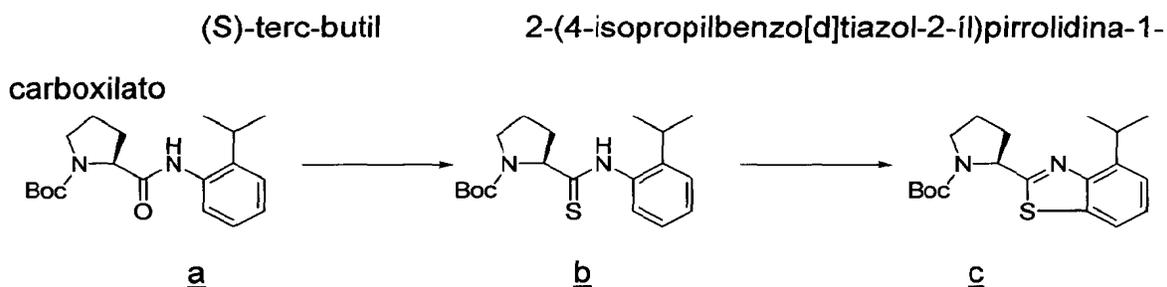


20

O composto c foi preparado de acordo com os procedimentos no

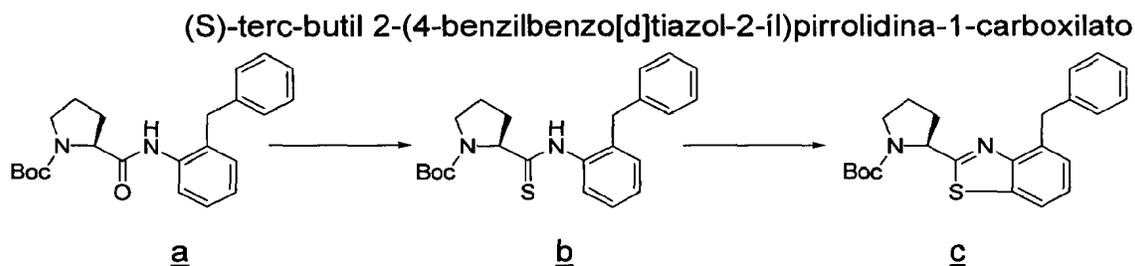
exemplo 9, acima. Orto-toluidina (0,72 ml, 6,7 mmol) foi convertida ao composto a (1,49g, 4,9 mmol, 87%). O composto a (1,14g, 3,7 mmol) foi então convertido ao composto b (0,27g, 0,84 mmol, 23%). O composto b (0,27g, 0,84 mmol), foi convertido ao composto c.

5

EXEMPLO 11

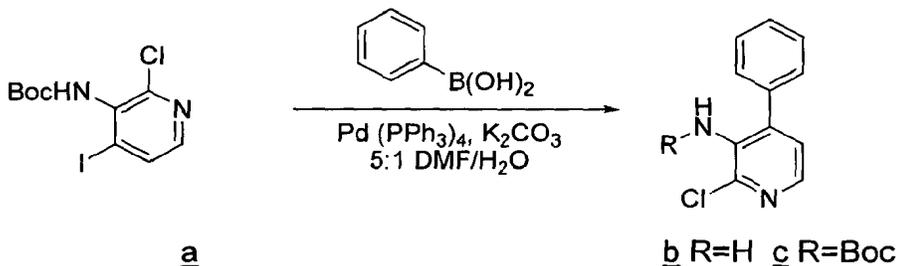
O composto c foi preparado de acordo com os procedimentos no exemplo 9. 2-isopropilanilina (0,9 ml, 5,2 mmol) foi convertida ao composto a (1,53g, 4,9 mmol, 87%). O composto a (1,53g, 4,9 mmol) foi então convertido ao composto b (1,14g, 3,3 mmol, 67%). O composto b (1,14g, 3,3 mmol), foi convertido para (S)-terc-butil 2-(4-isopropilbenzo[d]tiazol-2-íl)pirrolidina-1-carboxilato c (0,35g, 1,0 mmol, 31%).

15

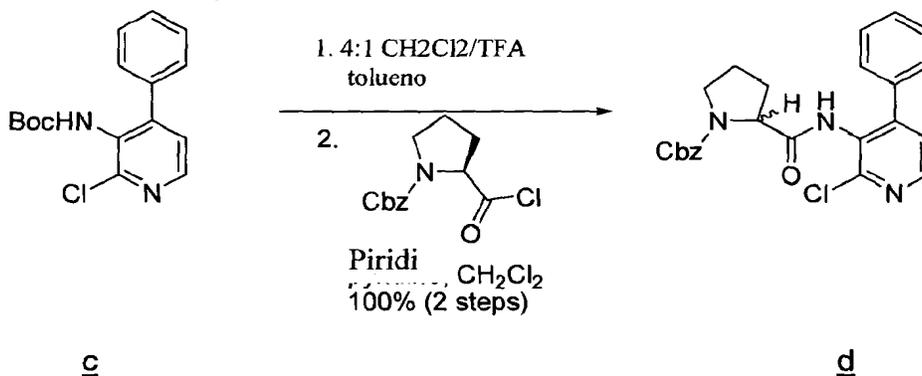
EXEMPLO 12

O composto c foi preparado de acordo com os procedimentos no exemplo 9. 2-benzil anilina (1,18g, 6,4 mmol) foi convertida ao composto a (1,43g, 3,8 mmol, 59%). O composto a (1,18g, 3,1 mmol) foi então convertido ao composto b (0,85g, 2,1 mmol, 69%). O composto b (0,85g, 2,1 mmol), foi convertido para (S)-terc-butil 2-(4-benzilbenzo[d]tiazol-2-íl)pirrolidina-1-carboxilato c (0,18g, 0,46 mmol, 22%).

20

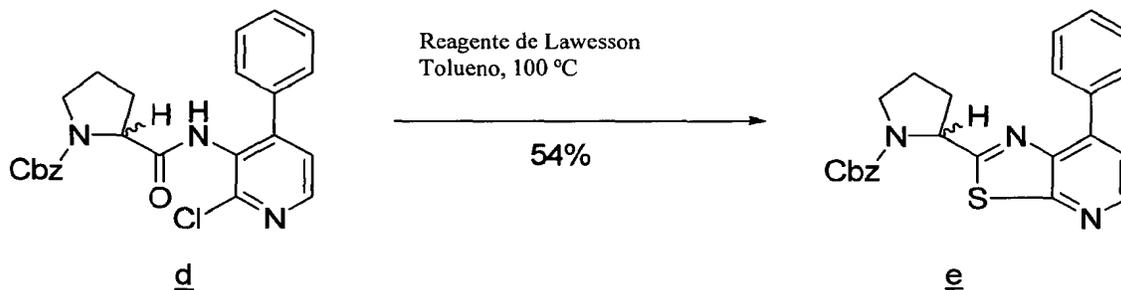
EXEMPLO 13**7-fenil-2-(pirrolidina-2-íl)tiazolo[5,4-b]piridina**

(2-cloro-4-iodo-piridina-3-íl)-ácido carbâmico terc-butil éster **a** (4,20g, 11,8 mmol), ácido fenil borônico (1,90g, 15,6 mmol), carbonato de potássio (2,42g, 17,5 mmol) e tetraquis(trifenilfosfina) paládio(0) (0,68g, 0,59 mmol) foram pesados em um frasco para microondas de 20 mL. O frasco foi submetido a vácuo, em seguida purgado com nitrogênio por 3 vezes. Foram adicionados 16,7 ml de DMF seco, e em seguida 3,3 ml de água, que havia sido degaseificada por borbulhamento com nitrogênio durante a noite. O frasco foi então tampado e aquecido em microondas a 130°C por 40 minutos. A solução resultante foi vertida em 250 ml de água e extraída com EtOAc (3x50 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄, filtradas e concentradas. O óleo resultante foi adsorvido em sílica gel e purificado por cromatografia *flash* (150g SiO₂, 0% a 40% EtOAc em hexanos) para formar 2-cloro-3-amino-4-fenil piridina **b** (0,84g, 4,1 mmol, 35%) e 2-cloro-3-amino-4-fenil piridina protegido por Boc **c** (1,74g, 5,7 mmol, 48%) na forma de um sólido amarelo e branco, respectivamente.



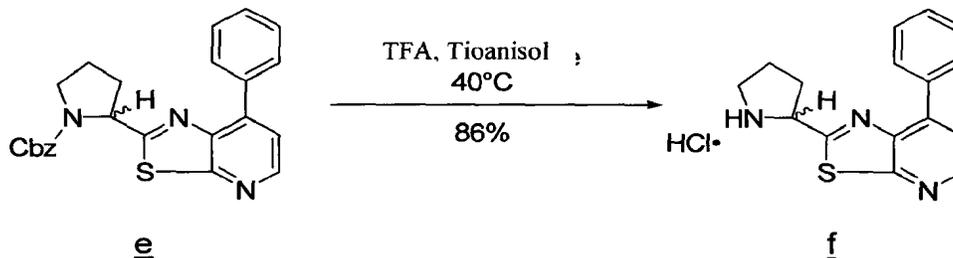
O composto c (1,74g, 5,7 mmol) foi dissolvido em 50 ml de 4:1 cloreto de metileno/TFA e 1 ml de tolueno foi adicionado. A solução resultante foi aquecida a 40°C por 2h, após o qual a mistura de reação foi concentrada a um sólido amarelado. Este sólido foi dissolvido em 50 ml de cloreto de metileno e lavado com 100 ml de NaOH 1N aquoso. Após a separação das camadas, a fase aquosa foi extraída por mais duas vezes com 50 ml de cloreto de metileno. Os extratos orgânicos foram combinados, secos com MgSO₄, filtrados e concentrados em um sólido amarelo, que foi realizado sem purificação adicional.

A uma solução agitada de 2-cloro-3-amino-4-fenil piridina em cloreto de metileno seco foi adicionado piridina (2,5 ml, 30,9 mmol) e em seguida (S)-benzil 2-(clorocarbonil)pirrolidina-1-carboxilato (1,83g, 6,8 mmol) preparado no exemplo 14, gota a gota. A mistura de reação foi agitada por 16h sob uma atmosfera de nitrogênio, e então vertida em 200 ml de HCl 1N. As camadas foram separadas, e a fase aquosa extraída com cloreto de metileno (3x50 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄, filtradas e concentradas. O óleo resultante foi adsorvido em sílica gel e purificado por cromatografia *flash* (40g SiO₂, 0% a 60% EtOAc em hexanos) para formar a amida d desejada na forma de espuma (2,51g, 5,8 mmol, 100%).



O composto d (2,51g, 5,76 mmol) e o reagente de Lawesson (1,37g, 3,4 mmol) foram dissolvidos em 50 mL de tolueno seco e aquecidos a 100°C por 16 horas. A solução foi resfriada, em seguida adsorvida em sílica gel e purificada por cromatografia *flash* (120g SiO₂, 0% a 40% EtOAc em hexanos)

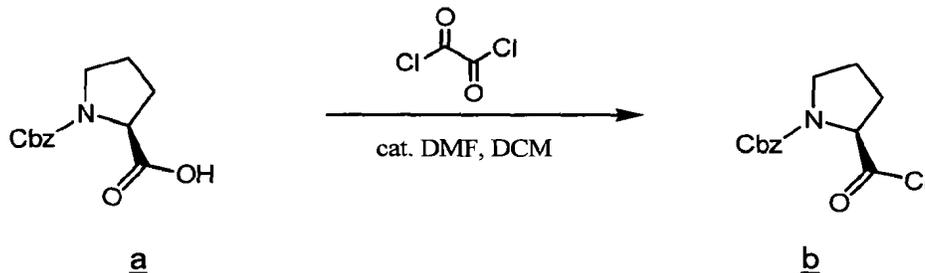
para formar o 7-aza benzotiazol e na forma de uma espuma branca (1,30 g, 3,1 mmol, 54%).



O composto e (1,30g, 3,1 mmol) foi dissolvido em 30 ml de TFA. Foi adicionado Tioanisol (2,9 ml, 24,7 mmol), e a solução foi aquecida a 40°C por 16 horas. Os voláteis foram removidos sob vácuo, e o óleo resultante dissolvido em éter dietílico (50 mL). A solução foi vertida em NaOH 1 N (200 ml) e as camadas separadas. A fase aquosa foi extraída com éter dietílico (2 x 50 ml) e as fases orgânicas foram combinadas. As fases orgânicas foram secas com MgSO₄, e filtradas. Foi adicionado HCl 4 N em dioxano (0,8 ml, 3,2 mmol), e um sólido branco foi precipitado. O material foi resfriado a 4°C por 4 horas, e então filtrado, lavado com ter dietílico frio (3 x 50 ml) para formar sal de cloridrato de 7-fenil-2-(pirrolidina-2-íl)tiázolo[5,4-b]piridina f (0,852g, 2,7 mmol, 86%) na forma de finos cristais brancos.

EXEMPLO 14

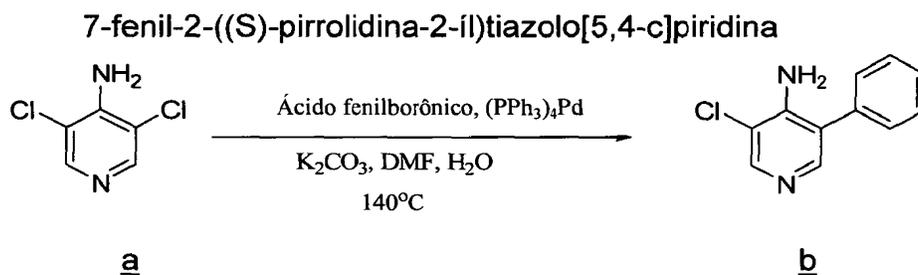
15 (S)-benzil 2-(clorocarbonil)pirrolidina-1-carboxilato



Cbz-Pro-OH a (2,0 g, 8,0 mmol) foi dissolvido em DCM (10 mL) e foi adicionado cloreto de oxalila (6 mL de uma solução de 2M, 12,0 mmol). Foi adicionado DMF (2 gotas) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 30min. A solução foi concentrada para fornecer 2,1 g (100%) de cloreto ácido

(S)-benzil 2-(clorocarbonil)pirrolidina-1-carboxilato **b** na forma de um óleo amarelo pálido.

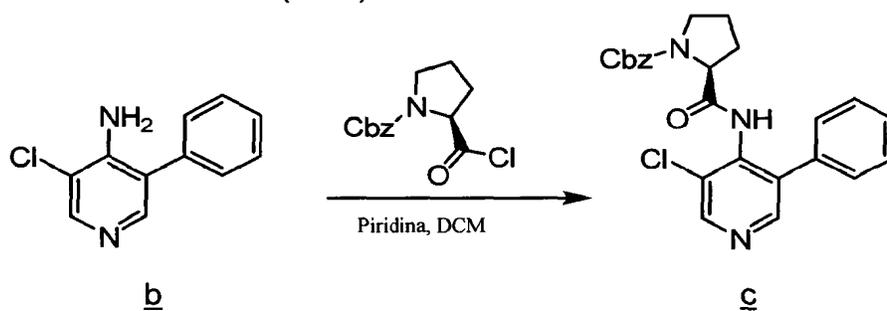
EXEMPLO 15



5 4-amino-3,5-dicloropiridina **a** (2,0 g, 12,3 mmol), tetraquis(trifenilfosfina) paládio (696 mg, 0,6 mmol), ácido fenilborônico (1,9 g, 15,9 mmol) e carbonato de potássio (2,2 g, 15,9 mmol) foram misturados em um frasco para microondas de 10 mL sob atmosfera de N₂. Foram adicionados DMF (6 mL) e H₂O desoxigenada (1,2 mL). N₂ foi borbulhado através da

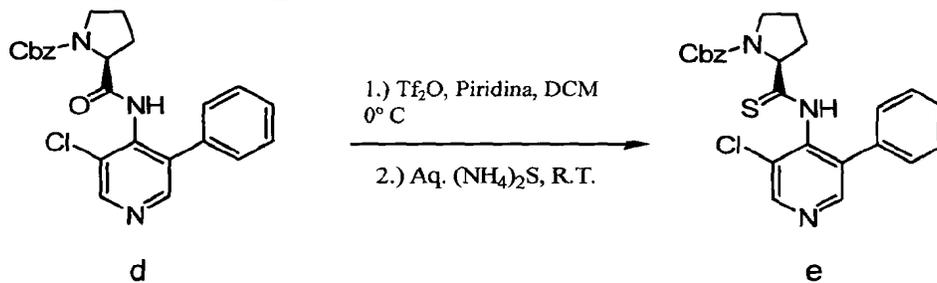
10 mistura por 5min e a mistura foi aquecida por 20min a 140°C em microondas. A mistura foi diluída com água (30 mL) e extraída com EtOAc (3x20 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (50 mL) e salmoura (50 mL), secas com MgSO₄, filtradas e concentradas. O óleo castanho resultante foi adsorvido em sílica gel e purificado por cromatografia *flash* (SiO₂, 0% a 70%

15 acetato de etila/hexanos) para fornecer 970 mg (37%) de **b** na forma de um óleo incolor. MS: m/z = 205 (M+H).

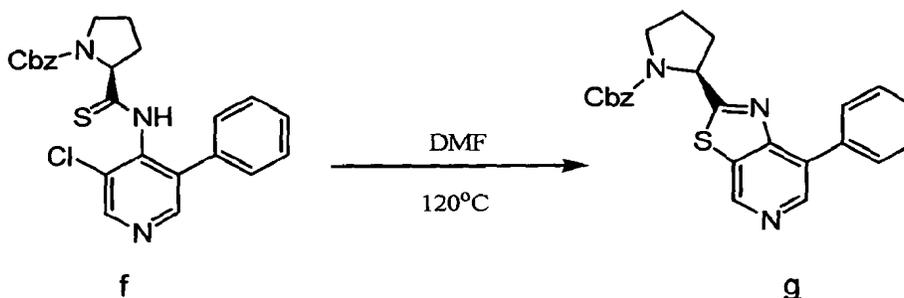


4-amino-3-cloro-5-fenilpiridina **b** (650 mg, 3,16 mmol) foi dissolvido em DCM (10 mL). foi adicionado Cbz-Pro-Cl (1,6 g, 6,3 mmol) dissolvido em DCM (5 mL), seguido por piridina (467 mg, 6,3 mmol) e a mistura

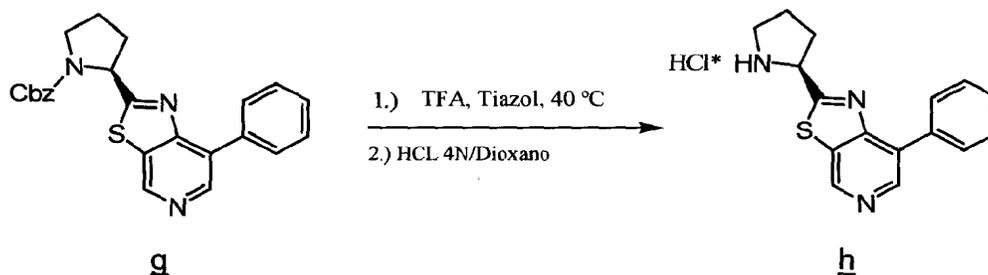
foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A reação foi interrompida com HCl 0,5N, as fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com DCM (2x20 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄, filtradas e concentradas. O óleo resultante foi adsorvido em sílica gel e purificado por cromatografia *flash* (SiO₂, 0% a 100% EtOAc/hexanos) para fornecer 1,12 g (80%) de c na forma de um óleo incolor. MS: m/z = 436 (M+H).



Seguindo o procedimento geral de Charette (Charette, A.B. *et al*, *J. Org. Chem.*, 2003, 68, 5792-5794), o composto d (1,7 g, 3,9 mmol) e piridina (0,89 mL, 4,7 mmol) foram misturados em DCM (20 mL) a 0°C e a solução foi agitada por 5min. Anidrido trifluorometanossulfônico (1,3 g, 4,7 mmol) foi lentamente adicionado. A solução foi agitada por 3h e deixada aquecer até a temperatura ambiente. A reação foi interrompida pela adição rápida de 20% sulfeto de amônio aquoso (2,0 mL, 5,8 mmol) e agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura foi filtrada através de um bloco de gel de sílica e lavada com DCM (50 mL). O filtrado foi concentrado e o óleo resultante foi adsorvido em sílica gel e purificado por cromatografia *flash* (SiO₂, 0% a 70% acetato de etila/hexanos) para fornecer 500 mg (28%) de e na forma de um sólido amarelo. MS: m/z = 452 (M+H).



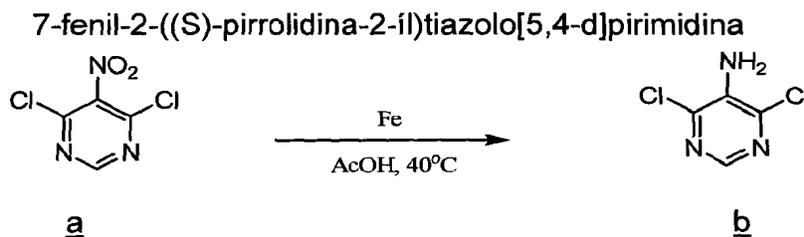
O composto f foi dissolvido em DMF (5 mL) e a solução foi agitada a uma temperatura de 120°C por 3 dias. A mistura foi resfriada a temperatura ambiente, diluída com 20 mL de H₂O e extraída com EtOAc (3x25 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (50 mL) e salmoura (50 mL), secas com MgSO₄, filtradas e concentradas. O óleo resultante foi adsorvido em sílica gel e purificado por cromatografia *flash* (SiO₂, hexanos a acetato de etila) para fornecer 423 mg (98%) de g na forma de um óleo amarelo. MS: m/z = 415 (M+H).



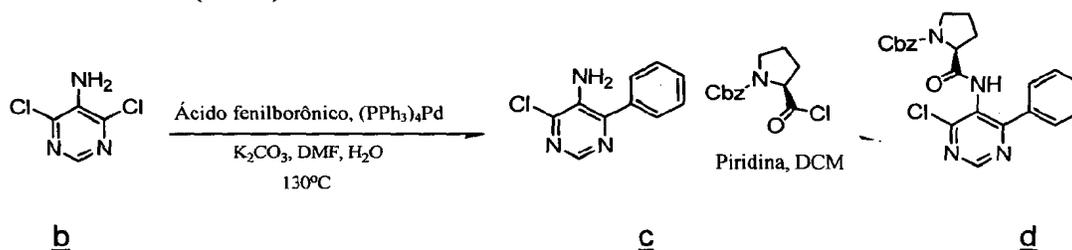
O composto g (423 mg, 1,0 mmol) e tioanisol (993 mg, 8,0 mmol) foram dissolvidos em TFA (40 mL). A mistura foi agitada a uma temperatura de 40°C durante a noite. A mistura foi resfriada a temperatura ambiente e concentrada. O óleo residual foi dissolvido em éter (20 mL) e lavado com NaOH 1N (30 mL). A fase aquosa foi extraída com éter (2x20 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄ e filtradas. HCl 4N em dioxano foi adicionado até a precipitação de um sólido. O sólido foi coletado por filtração, lavado com éter e seco em ar para fornecer 240 mg (76%) de 7-fenil-2-((S)-pirrolidina-2-íl)tiazol[5,4-c]piridina h na forma de um sólido amarelo pálido. MS: m/z = 282 (M+H).

EXEMPLO 16

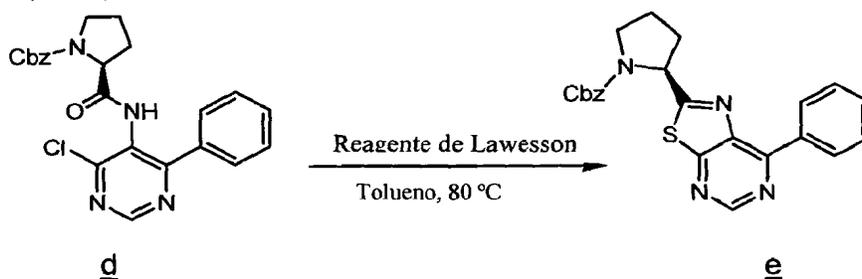
20



Pó de ferro (12,5 g, 112 mmol) foi adicionado a uma suspensão de 4,6-dicloro-5-nitropirimidina a (7,0 g, 36,1 mmol) em ácido acético (70 mL). A mistura foi agitada a uma temperatura de 40 °C por 45min. A mistura foi vertida sobre gelo e neutralizada pela adição bicarbonato de sódio sólido. A fase aquosa foi extraída com EtOAc (3x200 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄, filtradas e concentradas para fornecer um sólido amarelo pálido. A recristalização em acetato de etila quente proporcionou 3,6 g (61%) de composto b na forma de agulhas na cor marfim. MS: m/z = 165 (M+H).

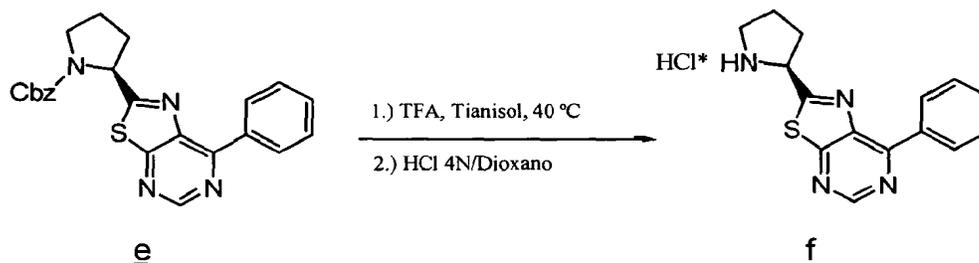


O composto c foi preparado a partir do composto b (1,0 g, 6,1 mmol) utilizando o processo geral para preparar o composto b no exemplo 15. O processo formou 410 mg (28%) de c na forma de um sólido amarelo. MS: m/z = 206 (M+H). O composto d foi preparado a partir do composto c (270 mg, 1,3 mmol) utilizando o processo geral para preparar o composto c no exemplo 15. O processo formou 565 mg (99%) de d na forma de um óleo incolor. MS: m/z = 437 (M+H).



Uma mistura do composto d (550 mg, 1,26 mmol) e reagente de Lawesson (341 mg, 0,84 mmol) em tolueno (10 mL) foi aquecida a uma temperatura de 80°C durante a noite. A solução foi concentrada, adsorvida em

silica gel e purificada por cromatografia *flash* (SiO₂, 0% a 60% acetato de etila/hexanos) para fornecer 514 mg (98%) de e na forma de um sólido amarelo pálido. MS: m/z = 417 (M+H).

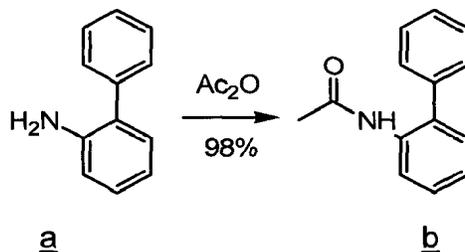


5 O composto f foi preparado a partir do composto e (510 mg, 1,2 mmol) usando o processo para preparar o composto h no exemplo 15. O processo formou 378 mg (98%) de 7-fenil-2-((S)-pirrolidina-2-íl)tiázolo[5,4-d]pirimidina f na forma de um sólido marfim. MS: m/z = 283 (M+H).

EXEMPLO 17

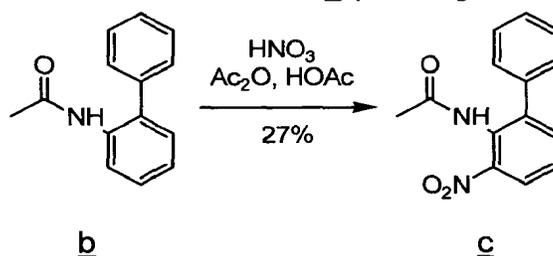
10

2,3-diaminobifenil



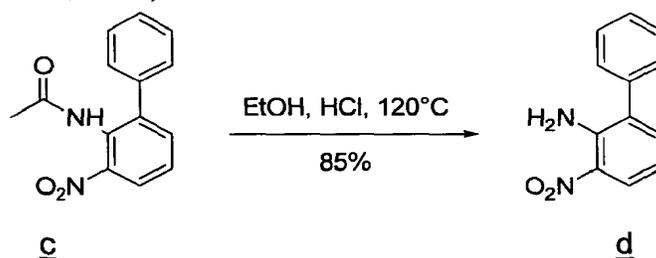
2-Aminobifenil a (21,9289g, 130 mmol) foi dissolvido em Ac₂O (30mL, 318 mmol) e agitado por 10 minutos. Foi adicionada uma porção adicional de Ac₂O (10mL, 106 mmol) e então agitado por mais 10 minutos. A amostra foi colocada sobre o gelo. O sólido resultante foi filtrado a vácuo e lavado com H₂O para formar N-acetil-2-aminobifenil b (26,955g, 128 mmol, 98%).

15

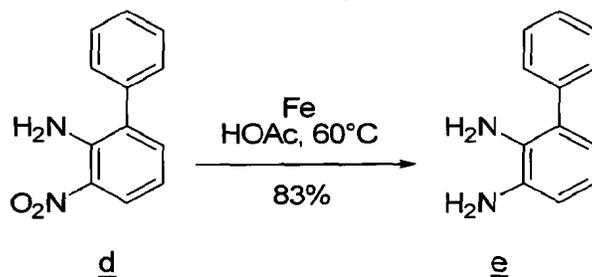


Seguindo o procedimento geral de Stepan (Stepan, A. H., *et al*, J.

Am. Chem. Soc., 1949, 71, 2438), N-acetil-2-aminobifenil b (7,198g, 34,1 mmol), HOAc (6mL), e Ac₂O (5mL) foram misturados e aquecidos a uma temperatura de 120°C por alguns minutos até que o N-acetil-2-aminobifenil b estivesse dissolvido. A amostra foi resfriada à temperatura ambiente. HOAc (1,5mL) foi adicionado lentamente a 2,3mL de HNO₃ fumegante (2,3mL, 54,5 mmol) em um banho de gelo. Enquanto era mantido a uma temperatura abaixo de 26,5°C, 1,5mL da mistura de HNO₃ foi adicionado rapidamente e então a mistura de HNO₃ remanescente foi adicionada gota a gota ao N-acetil-2-aminobifenil b. A amostra foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas e então armazenada a uma temperatura de 4°C durante a noite. A mistura da reação foi colocada sobre o gelo e extraída uma vez com benzeno. A camada de benzeno foi armazenada a 4°C por 1 hora. O sólido resultante foi filtrado a vácuo e lavado com benzeno gelado para formar N-acetil-2-amino-3-nitrobifenil c (2,346g, 9,15 mmol, 27%).



15 N-Acetil-2-amino-3-nitrobifenil c (1,008g, 3,93 mmol), EtOH (19mL, 325 mmol), e HCl concentrado (5mL, 50 mmol) foram misturados e aquecidos ao refluxo a 120°C durante a noite. A amostra foi adsorvida em sílica gel e purificada por cromatografia *flash* (12g SiO₂, 0-33% EtOAc em hexanos) para formar 2-amino-3-nitrobifenil d (0,720g, 3,36 mmol, 85%)



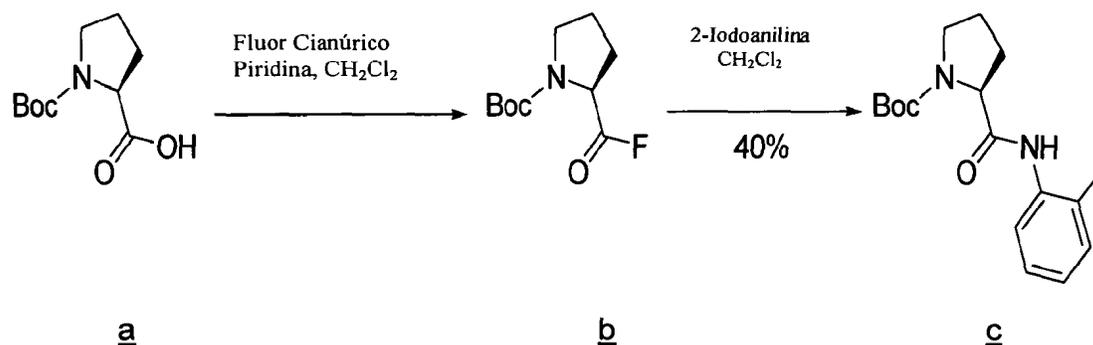
2-Amino-3-nitrobifenil d (0,613g, 2,86 mmol) foi purgada com nitrogênio por 30 minutos e então foi adicionado HOAc (5mL) seguido por pó de ferro (0,4895g, 8,76 mmol). A amostra foi aquecida a 60°C por 30 minutos e em seguida foi adicionado HOAc (5mL). A amostra foi agitada a
 5 uma temperatura de 60°C por 1 hora e então vertida em gelo. A amostra foi extraída com EtOAc (3 X 100 mL). Os extratos em EtOAc foram lavados com NaHCO₃ saturado (3 X 100 mL. A camada de EtOAc foi seca sob MgSO₄, filtrada, e concentrada para formar 2,3-diaminobifenil e (0,439g, 2,38 mmol, 83%).

10

EXEMPLO 18

2(S)-[[[(2-Iodofenil)amino]carbonil]-1-(1,1-dimetilester)-1-ácido

pirrolidinacarboxílico



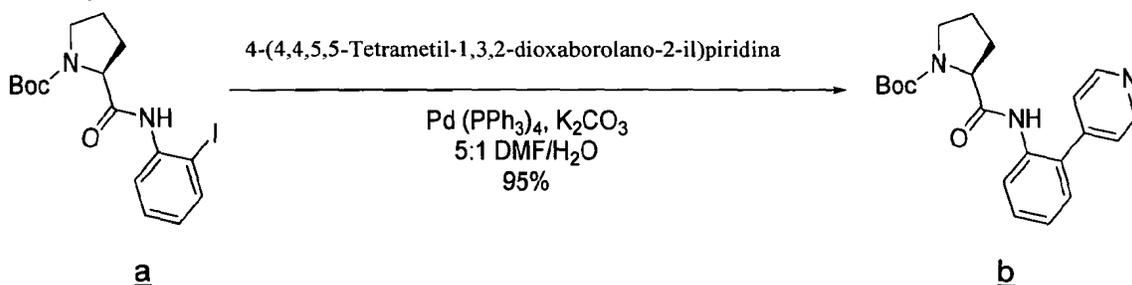
Boc-Pro-OH a (5,0030g, 23,2 mmol) foi dissolvido em CH₂Cl₂ seco (50mL) em seguida, resfriado a 0°C. Piridina seca (3,8mL, 46,4 mmol) foi
 15 adicionada. Flúor cianúrico (2,2mL, 25,5 mmol) foi adicionado gota a gota. A amostra foi aquecida a temperatura ambiente e agitada por 30 minutos. foi adicionado H₂O (5mL) para interromper a reação. A mistura da reação foi diluída com H₂O e extraída por três vezes com CH₂Cl₂. Os extratos de CH₂Cl₂ foram lavados com NaCl saturado, A camada de CH₂Cl₂ foi seca sob MgSO₄,
 20 filtrada, e concentrada para formar o fluoreto ácido b que foi usado sem purificação adicional. O fluoreto ácido b foi dissolvido em CH₂Cl₂ seco (50mL). Foi adicionado 2-Iodoanilina (4,9932g, 22,8 mmol), e a amostra foi agitada

durante a noite. A mistura da reação foi adsorvida em sílica gel e purificada por cromatografia *flash* (80g SiO₂, 0-50% EtOAc em hexanos) para formar 2(S)-[[[(2-iodofenil)amino]carbonil]-1-(1,1-dimetilester)-1-ácido pirrolidinacarboxílico **c** (3,845g, 9,24 mmol, 40%).

5

EXEMPLO 19

2(S)-[[[(2-(4-piridil)fenil)amino]carbonil]-1-(1,1-dimetilester)-1-ácido pirrolidinacarboxílico

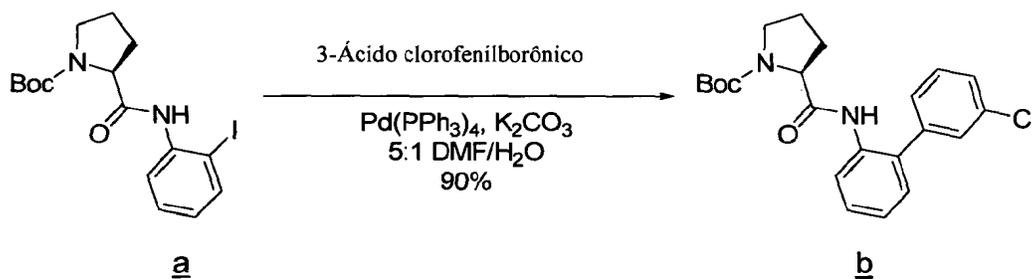


2(S)-[[[(2-iodofenil)amino]carbonil]-1-(1,1-dimetilester)-1-ácido pirrolidinacarboxílico **a** (0,4810g, 1,16 mmol), 4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0,3240g, 1,58 mmol), K₂CO₃ (0,2190g, 1,58 mmol), e Pd(PPh₃)₄ (0,0702g, 0,0607 mmol) foram combinados em um frasco de microondas de 5 mL. A amostra foi evacuada e purgada com nitrogênio por três vezes, DMF seco (2mL) e H₂O desoxigenada (0,4mL) foram adicionados. A amostra foi aquecida em microondas a 130°C por 10 minutos. A mistura da reação foi diluída com H₂O e extraída por três vezes com EtOAc. Os extratos em EtOAc foram secos sob MgSO₄, e filtrados. O material bruto foi adsorvido em sílica gel e purificado por cromatografia *flash* (4g SiO₂, 0-100%EtOAc em hexanos) para formar o 2(S)-[[[(2-(4-piridil)fenil)amino]carbonil]-1-(1,1-dimetilester)-1-ácido pirrolidinacarboxílico **b** (0,404g, 1,10 mmol, 95%).

20

EXEMPLO 20

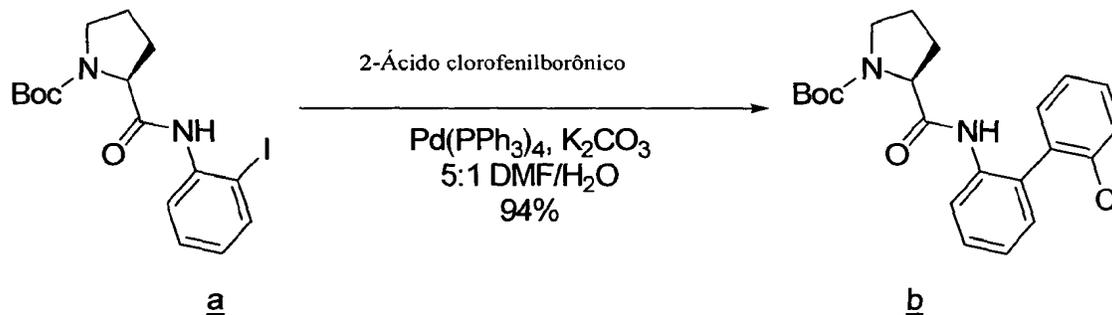
2(S)-[[[(2-(3'-Chloro(1,1'-bifenil))amino]carbonil)-1-(1,1-dimetilester)-1-ácido pirrolidinacarboxílico



Seguindo o processo do Exemplo 19, 2(S)-[[2-(2-iodofenil)amino]carbonyl]-1-(1,1-dimetilester)-1-ácido pirrolidinacarboxílico **a** (0,4576g, 1,10 mmol), 3-cloroácido fenilborônico (0,2520g, 1,61 mmol), K₂CO₃ (0,2431g, 1,76 mmol), e Pd(PPh₃)₄ (0,0725g, 0,0627 mmol) deu o 2(S)-[[2-(3-cloro(1,1'-bifenil))amino]carbonyl]-1-(1,1-dimetilester)-1-ácido pirrolidinacarboxílico **b** (0,399g, 0,995 mmol, 90%).

EXEMPLO 21

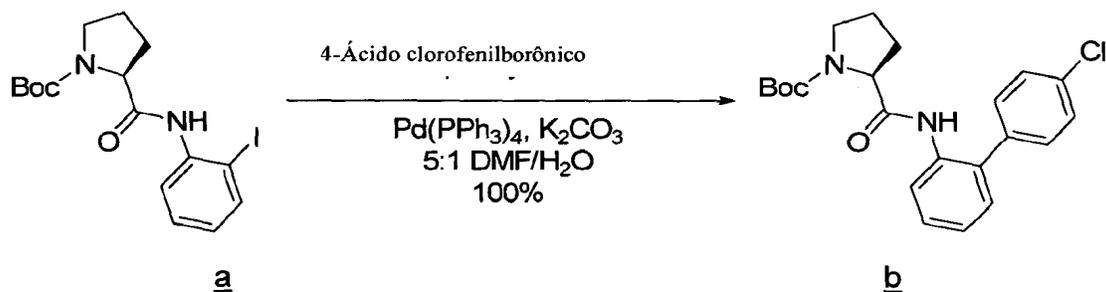
2(S)-[[2-(2'-Chloro(1,1'-bifenil))amino]carbonyl]-1-(1,1-dimetilester)-1-ácido pirrolidinacarboxílico



Seguindo o processo do Exemplo 19, 2(S)-[[2-(2-iodofenil)amino]carbonyl]-1-(1,1-dimetilester)-1-ácido pirrolidinacarboxílico **a** (0,4554g, 1,09 mmol), 2-cloroácido fenilborônico (0,2518g, 1,59 mmol), K₂CO₃ (0,2592g, 1,88 mmol), e Pd(PPh₃)₄ (0,0752g, 0,0651 mmol) deu o 2(S)-[[2-(2'-cloro(1,1'-bifenil))amino]carbonyl]-1-(1,1-dimetilester)-1-ácido pirrolidinacarboxílico **b** (0,414g, 1,03 mmol, 94%).

EXEMPLO 22

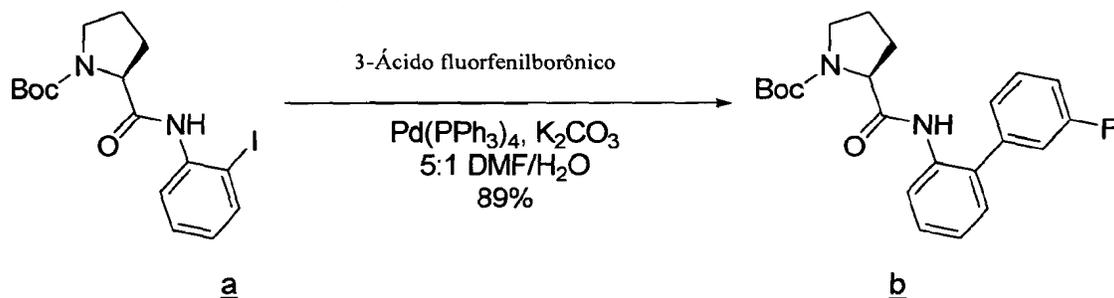
2(S)-[[2-(4'-Chloro(1,1'-bifenil))amino]carbonyl]-1-(1,1-dimetilester)-1-ácido pirrolidinacarboxílico



Seguindo o processo do Exemplo 19, 2(S)-[[2-(2-iodofenil)amino]carbonyl]-1-(1,1-dimetilester)-1-ácido pirrolidinacarboxílico a (0,4494g, 1,08 mmol), 4-cloroácido fenilborônico (0,2561g, 1,62 mmol), K₂CO₃ (0,2639g, 1,91 mmol), e Pd(PPh₃)₄ (0,0732g, 0,0633 mmol) deu o 2(S)-[[2-(4'-cloro(1,1'-bifenil))amino]carbonyl]-1-(1,1-dimetilester)-1-ácido pirrolidinacarboxílico b (0,411g, 1,08 mmol, 100%).

EXEMPLO 23

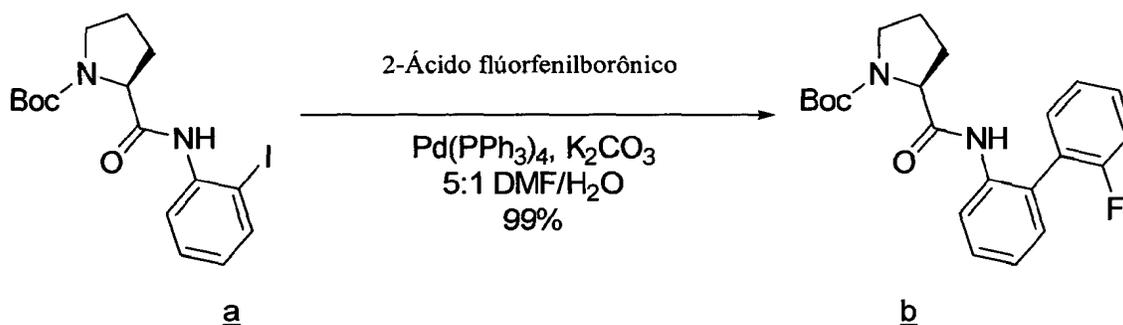
2(S)-[[2-(3'-Fluoro(1,1'-bifenil))amino]carbonyl]-1-(1,1-dimetilester)-1-ácido pirrolidinacarboxílico



Seguindo o processo do Exemplo 19, 2(S)-[[2-(2-iodofenil)amino]carbonyl]-1-(1,1-dimetilester)-1-ácido pirrolidinacarboxílico a (0,4507g, 1,08 mmol), 3-fluoroácido fenilborônico (0,2158g, 1,54 mmol), K₂CO₃ (0,2343g, 1,69 mmol), e Pd(PPh₃)₄ (0,0756g, 0,0654 mmol) resultaram no 2(S)-[[2-(3'-fluoro(1,1'-bifenil))amino]carbonyl]-1-(1,1-dimetilester)-1-ácido pirrolidinacarboxílico b (0,387g, 1,01 mmol, 89%).

EXEMPLO 24

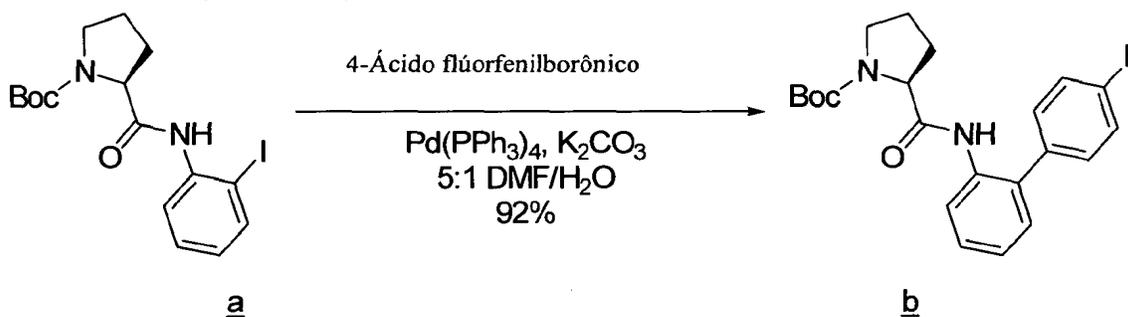
2(S)-[[2-(2'-Fluoro(1,1'-bifenil))amino]carbonyl]-1-(1,1-dimetilester)-1-ácido pirrolidinacarboxílico



Seguindo o processo do Exemplo 19, 2(S)-[[2-Iodofenil)amino]carbonil]-1-(1,1-dimetiletilester)-1-ácido pirrolidinacarboxílico **a** (0,4487g, 1,08 mmol), 2-fluoroácido fenilborônico (0,2154g, 1,54 mmol), K₂CO₃ (0,2305g, 1,67 mmol), e Pd(PPh₃)₄ (0,0663g, 0,0574 mmol) deu o 2(S)-[[2-(2'-fluoro(1,1'-bifenil))amino]carbonil]-1-(1,1-dimetiletilester)-1-ácido pirrolidinacarboxílico **b** (0,410g, 1,07 mmol, 99%).

EXEMPLO 25

2(S)-[[2-(4'-Fluoro(1,1'-bifenil))amino]carbonil]-1-(1,1-dimetiletilester)-1-ácido pirrolidinacarboxílico

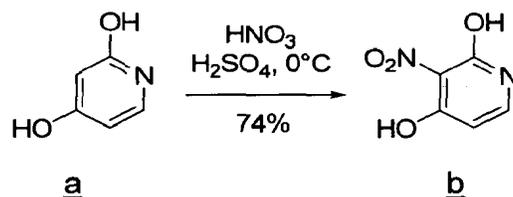


10 Seguindo o processo do Exemplo 19, 2(S)-[[2-Iodofenil)amino]carbonil]-1-(1,1-dimetiletilester)-1-ácido pirrolidinacarboxílico **a** (0,4467g, 1,07 mmol), 4-fluoroácido fenilborônico (0,2230 g, 1,59 mmol), K₂CO₃ (0,2434g, 1,76 mmol), e Pd(PPh₃)₄ (0,0686g, 0,0594 mmol) deu o 2(S)-[[2-(4'-fluoro(1,1'-bifenil))amino]carbonil]-1-(1,1-dimetiletilester)-1-ácido pirrolidinacarboxílico **a** (0,382g, 0,994 mmol, 92%).

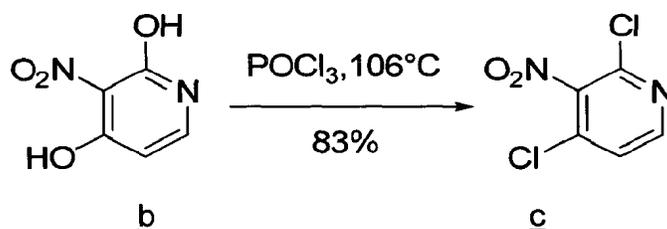
15

EXEMPLO 26

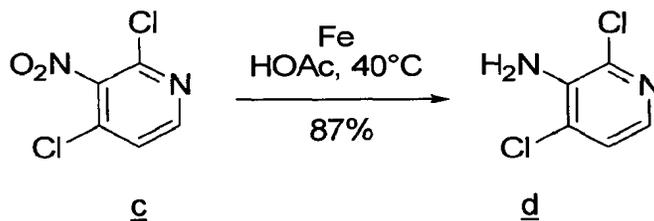
3-Amino-4-cloro-2-fenilpiridina



Seguindo o procedimento geral de Norman (Norman, M. H., *et al*, *J. Med. Chem.*, 2000, 43, 4288), 2,4-dihidroxipiridina (4,931g, 44,4 mmol) e H₂SO₄ (20mL) foram combinados e resfriados a 0°C. HNO₃ (20mL, 444 mmol) foi adicionado gota a gota. A amostra foi agitada por 30 minutos e, em seguida, vertida sobre o gelo. O sólido resultante foi armazenado a 4°C por 1 hora e então filtrado à vácuo para formar 2,4-dihidroxi-3-nitropiridina (5,143 g, 32,9 mmol, 74%).

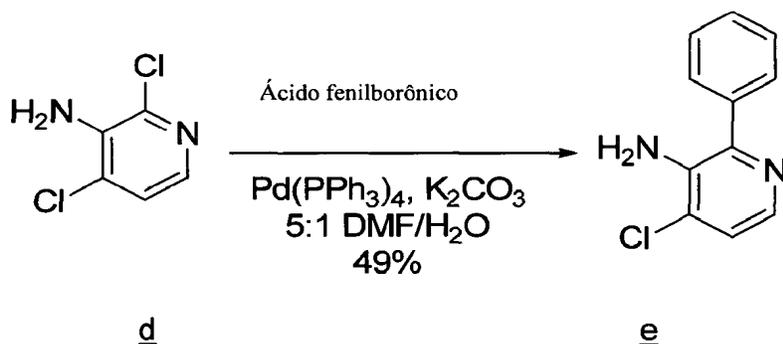


Seguindo o procedimento geral de Norman (Norman, M. H., *et al*, *J. Med. Chem.*, 2000, 43, 4288), 2,4-dihidroxi-3-nitropiridina b (2,0013 g, 12,9 mmol) e POCl₃ (25mL, 268 mmol) foram combinados sob nitrogênio. A mistura foi aquecida a 106°C e agitada durante a noite. A amostra foi concentrada e vertida sobre gelo. A mistura da reação foi extraída com EtOAc (3 X 100 mL). Os extratos em EtOAc foram lavados com NaCl saturado (1 X 100 mL). A camada de EtOAc foi seca sob MgSO₄ e filtrada. O material bruto foi adsorvido em sílica gel, filtrado através de um *plug* de sílica gel (50%EtOAc em hexanos), e concentrado para formar 2,4-dicloro-3-nitropiridina c (2,058 g, 10,7 mmol, 83%).



2,4-Dicloro-3-nitropiridina c (2,058g, 10,7 mmol) foi dissolvido em

HOAc (10mL) sob nitrogênio. Pó de ferro (1,9191 g, 34,4 mmol) foi adicionado. A amostra foi aquecida a 40°C por duas horas. A mistura da reação foi vertida em sobre gelo e então foi adicionado NaHCO₃ para formar uma solução neutra. A amostra foi extraída com EtOAc (3 X 100 mL). Os extratos em EtOAc foram lavados com NaHCO₃ saturado (1 X 100 mL). As camadas aquosas combinadas foram extraídas de volta uma vez com 100 mL de EtOAc. Os extratos combinados em EtOAc foram secos sob MgSO₄, filtrados, e concentrados para formar 3-amino-2,4-dicloropiridina d (1,510g, 9,26 mmol, 87%).

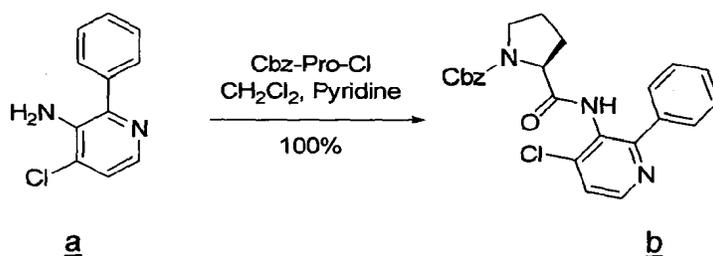


Foram combinados 3-Amino-2,4-dicloropiridina d (0,7047g, 4,32 mmol), ácido fenilborônico (0,5177g, 4,24 mmol), K₂CO₃ (0,8023g, 5,80 mmol), e Pd(PPh₃)₄ (0,0702g, 0,0607 mmol). A amostra foi evacuada e purgada com nitrogênio por três vezes. DMF seco (2mL) e H₂O desoxigenada (0,4mL) foram adicionados. A amostra foi aquecida em microondas a 130°C por 40 minutos. A mistura da reação foi diluída com H₂O (50 mL) e extraída com EtOAc (3 X 50 mL). Os extratos em EtOAc foram secos sob MgSO₄ e filtrados. O material bruto foi adsorvido em sílica gel e purificado por cromatografia *flash* (40g SiO₂, 0-30%EtOAc em hexanos) para formar 3-amino-4-cloro-2-fenilpiridina e (0,435g, 2,12 mmol, 49%).

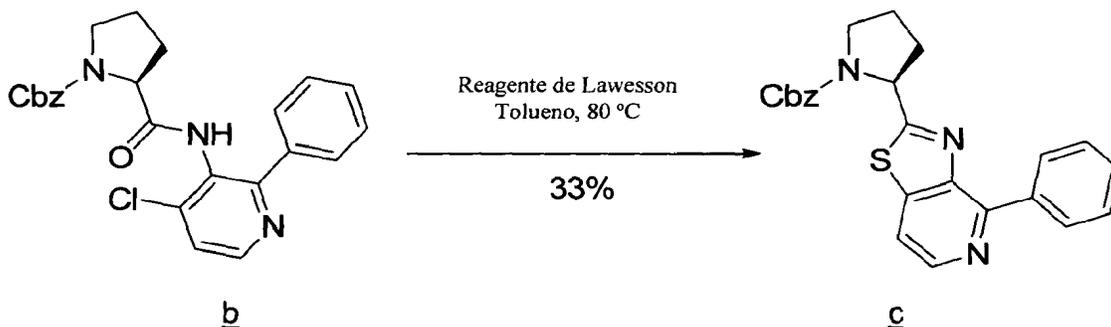
20

EXEMPLO 27

2(S)-[[4-fenil-2-tiazolo[4,5-c]piridina-il]-1-(9H-fluoreno-9-ílmetil)éster-1-ácido pirrolidinacarboxílico



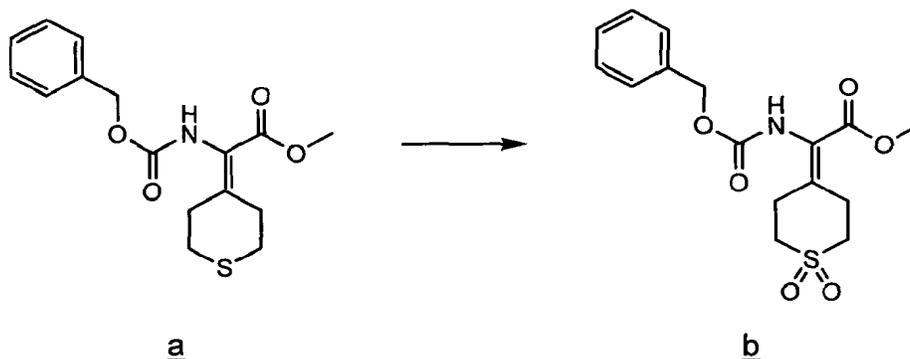
3-Amino-4-cloro-2-fenilpiridina **a** (0,435g, 2,12 mmol) foi dissolvido em CH_2Cl_2 seco (10mL). Piridina seca (0,86mL, 10,6 mmol) foi adicionada. Cbz-Pro-Cl (1,0804g, 4,04 mmol), preparado de acordo com exemplo 14, em CH_2Cl_2 (5mL) foi adicionado gota a gota. A amostra foi agitada por uma hora. A mistura da reação foi adsorvida em sílica gel e purificada por cromatografia *flash* (40g SiO_2 , 0-100%EtOAc em hexanos) para formar 2(S)-[[4-cloro-2-fenil-3-piridina-il)amino]carbonil]-1-(9H-fluoreno-9-ílmetil)éster-1-ácido pirrolidinacarboxílico **b** (0,986g, 2,12 mmol, 100%).



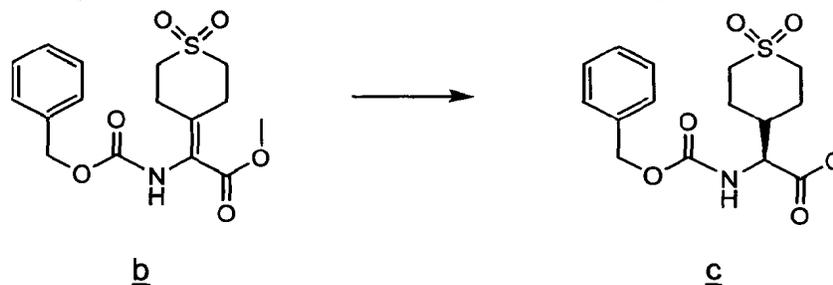
2(S)-[[4-Chloro-2-fenil-3-piridina-il)amino]carbonil]-1-(9H-fluoreno-9-ílmetil)éster-1-ácido pirrolidinacarboxílico **b** (0,986g, 2,12 mmol) foi dissolvido em tolueno seco (20mL). O reagente de Lawesson (0,6315g, 1,56 mmol) foi adicionado. A amostra foi aquecida a 80°C e agitada durante a noite. A mistura da reação foi adsorvida em sílica gel e purificada por cromatografia *flash* (40g SiO_2 , 0-100%EtOAc em hexanos) para formar 2(S)-[[4-fenil-2-tiazolo[4,5-c]piridina-il]-1-(9H-fluoreno-9-ílmetil)éster-1-ácido pirrolidinacarboxílico **c** (0,294, 0,71 mmol, 33%).

EXEMPLO 28

Aminoácido sufonil cíclico protegido por N-Boc

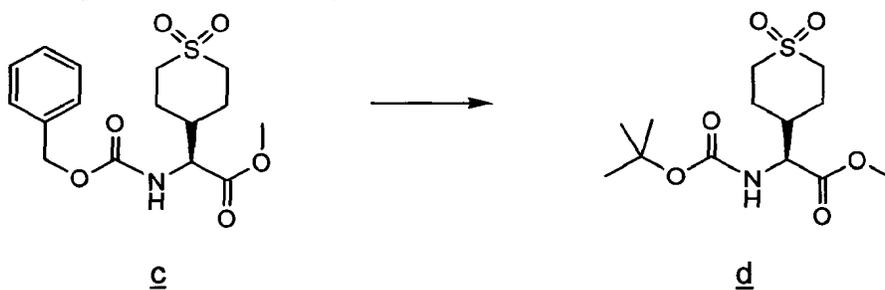


Sulfureto a (810 mg, 2,5 mmol), sintetizado de acordo com o processo geral de Shieh [Shieh, W-C.; Xue, S.; Reel, N.; Wu, R.; Fitt, J.; Repic, O. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2001, 12, 2421-2425], foi dissolvido em metanol (25 mL). Oxona (4,5g) foi dissolvida em água deionizada (25 mL). A solução de metanol do substrato foi resfriada a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, e a solução aquosa de oxona foi lentamente adicionada à reação. A reação foi mantida em gelo e aquecida gradualmente até a temperatura ambiente sob agitação durante a noite. Água deionizada foi utilizada para diluir a reação a aproximadamente 150 mL, e então vertida em 90% acetato de etila-hexanos para extração. A fase orgânica foi seca (Na_2SO_4), adsorvida em Celite e purificada por cromatografia ISCO coluna *CombiFlash* 40 g, 5-90% acetato de etila-hexanos por 30 min para fornecer 804 mg (2,27 mmol, 91%) do produto sulfona b.



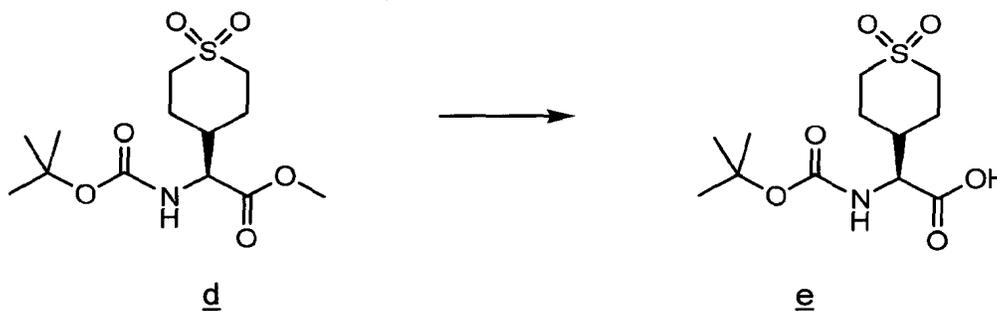
Seguindo o procedimento geral de Burk [Burk, M. J.; Gross, M. F.; Martinez, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 9375–9376.], alqueno b (774 mg, 2,19 mmol), metanol seco (40 mL), e [(*S,S*)-Me-BPE–Rh(COD)]⁺OTf⁻ (500 mg, 0,8 mmol) foram misturados em um balão agitador Parr purgado com nitrogênio. O balão Parr foi evacuado e subseqüentemente carregado a 60 psi

com gás hidrogênio e agitado vigorosamente durante a noite. Metanol foi removido sob pressão reduzida, e o produto bruto foi filtrado através de um pequeno plug de sílica gel utilizando acetato de etila. A evaporação do solvente rendeu 730 mg (2,0 mmol, 94%) de produto c com >98% de rendimento.



5 O amino éster Z-protetido c (804 mg, 2,27 mmol) foi dissolvido em metanol (16 mL). A esta solução foi adicionado BOC-anidrido (1,5 g, 6,8 mmol), seguido por Pd(OH)₂·C 20% (250 mg). Todo ar foi removido do frasco da reação por um recipiente a vácuo e a mistura foi agitada vigorosamente durante 5 min. O frasco foi então preenchido com gás hidrogênio e deixado sob

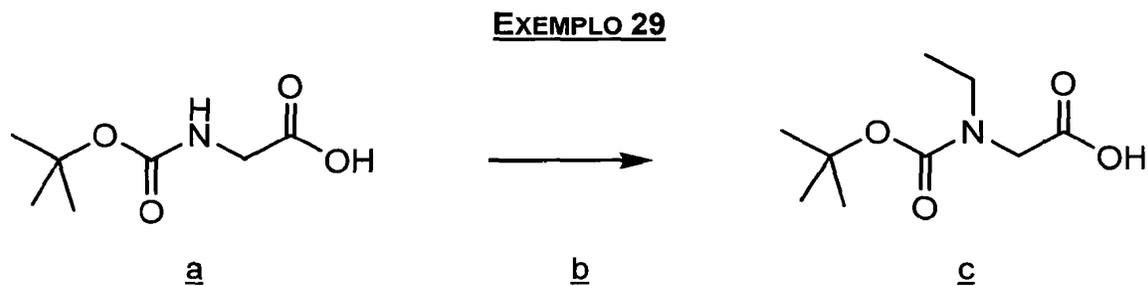
10 agitação vigorosa em temperatura ambiente durante 6 h. Após a retirada da atmosfera de hidrogênio, a mistura foi filtrada através de Celite utilizando metanol, e o produto bruto d foi obtido pela evaporação do solvente (508 mg, 1,56 mmol, 70% de rendimento).



O éster d (508 mg, 1,56 mmol) foi dissolvido em 8 mL de THF.

15 Água deionizada (4 mL) foi adicionada, seguido por LiOH · H₂O (120 mg, 2,8 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante a noite, acidificada pelo uso de HCl 1 N aquoso e extraída em acetato de etila (3 X 25 mL). Os extratos orgânicos foram secos adicionalmente com Na₂SO₄, filtrados

e concentrados para formar 372 mg (1,21 mmol, 78% de rendimento) do aminoácido sulfonil cíclico protegido por N-Boc e, que foi conduzido sem purificação.

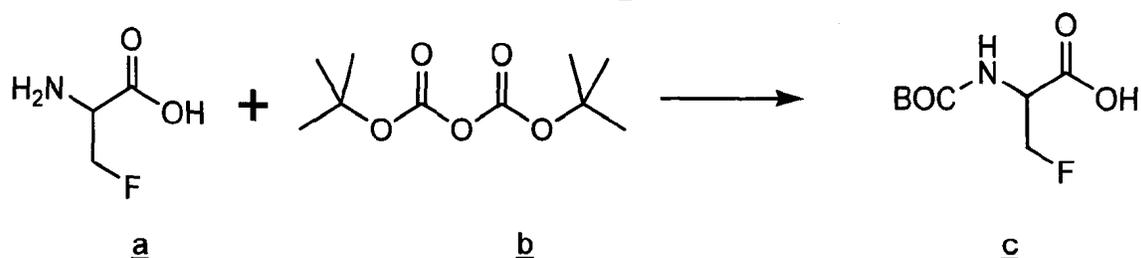


5 Seguindo o procedimento geral de Grigg [Blaney, P.; Grigg, R.; Rankovic, Z.; Thornton-Pett, M.; Xu, J. *Tetrahedron*, 2002, 58, 1719-1737] um balão de fundo redondo foi carregado com hidreto de sódio (480mg 60% dispersão em óleo, 12,0 mmol, 4,0 equiv) e purgado com nitrogênio durante 15 min. THF (6,0mL) foi adicionado ao balão, e a suspensão foi resfriada a uma

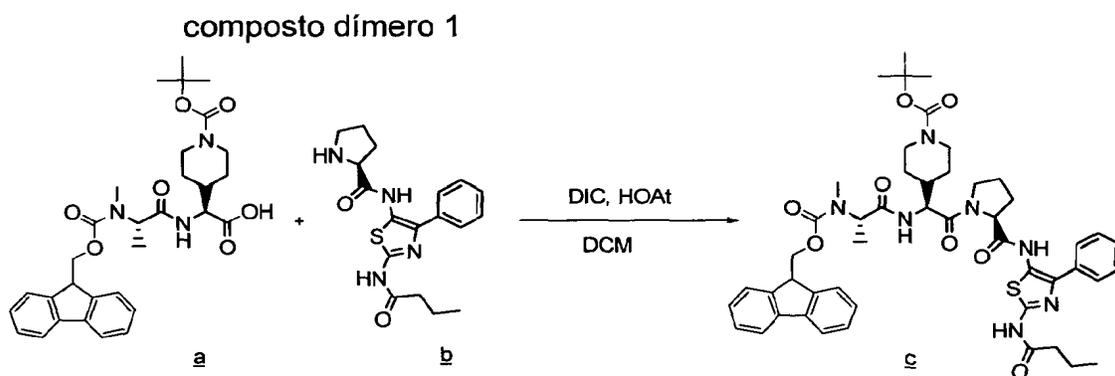
10 temperatura de 0 °C utilizando um banho de água com gelo. Um balão separado foi carregado com BOC-glicina a (525 mg, 3,0 mmol), THF seco (6,0 mL) e iodeto de etila (1,0 mL, 12 mmol, 4 equiv). Esta mistura foi adicionada gota a gota à suspensão de NaH em THF, com agitação vigorosa a 0 °C. Após 1 h de agitação, a reação foi aquecida a temperatura

15 ambiente e de deixada sob agitação durante a noite. A reação foi novamente resfriada a uma temperatura de 0 °C, e o metanol (4 mL) foram adicionados muito lentamente até extinguir o excesso de hidreto. Água deionizada foi adicionada para diluir a mistura, e o metanol foi removido sob pressão reduzida. Impurezas foram extraídas em acetato de etila-

20 hexanos 90% , a fase aquosa foi então acidificada pela adição de ácido cítrico sólido até que o pH atingisse 2-3. O produto foi extraído em acetato de etila-hexanos 90%. Esta camada orgânica foi seca (Na₂SO₄) e filtrada. A remoção dos solventes sob pressão reduzida forneceu um rendimento quantitativo do produto b.

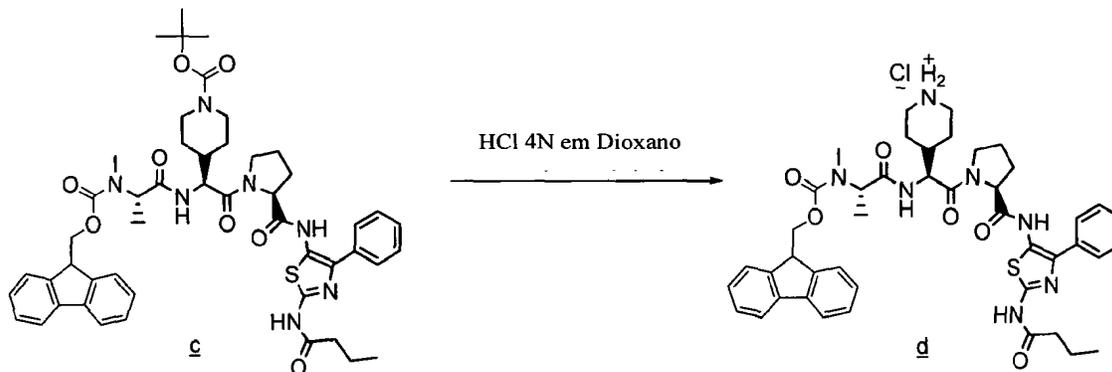
EXEMPLO 30

Uma mistura de aminoácido desprotegido **a** (775 mg, 7,24 mmol) e carbonato de sódio (1,69 g, 16,0 mmol) foi dissolvido em uma solução 1:1 de água deionizada e THF (15 mL each). A esta mistura foi adicionado BOC-anidrido **b** (1,73 g, 7,96 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante a noite e o THF foi removido sob pressão reduzida. A mistura foi então acidificada para pH 2–3 com ácido cítrico aquoso saturado, e produto foi extraído em acetato de etila-diclorometano 10%. A fase orgânica foi seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada sob condições de pressão reduzida para fornecer o aminoácido protegido por Boc **c** puro (1,40 g, 6,7 mmol, 93%) para ser utilizado sem purificação adicional.

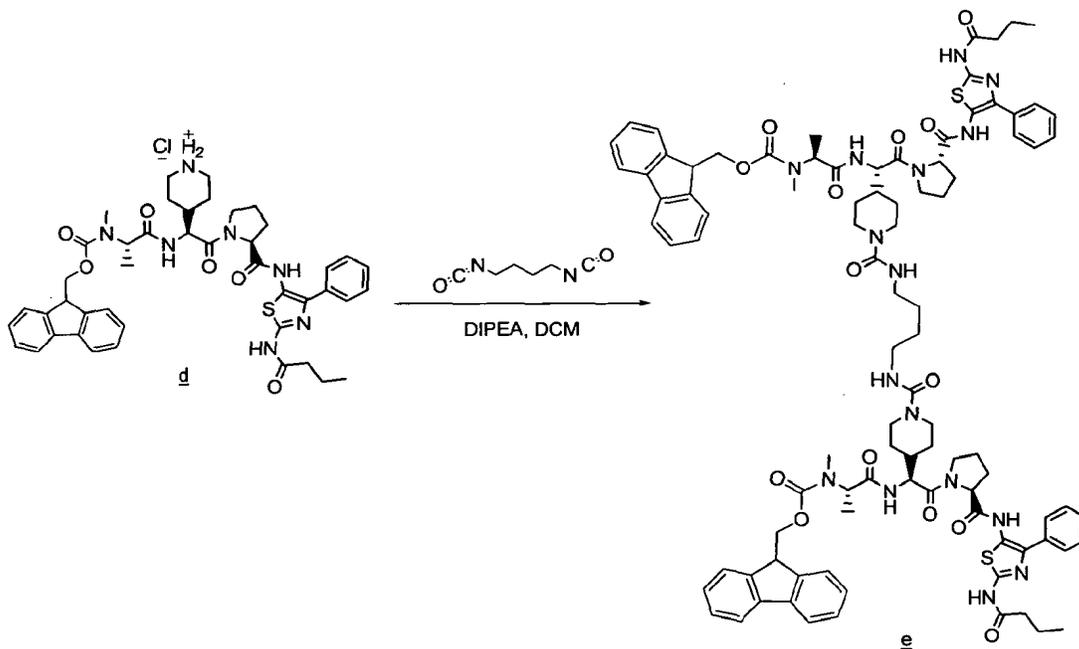
EXEMPLO 31

Em um balão de fundo redondo de 25 mL, o dipeptídeo **a** (1,2 g, 2,1 mmol) e o composto **b** (500 mg, 1,2 mmol) foram dissolvidos em diclorometano (5,0 mL). N,N-diisopropilcarbodiimida (0,35 mL, 2,2 mmol) e 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (300 mg, 2,2 mmol) foram adicionados e a mistura foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi então concentrada em sílica gel e purificada por cromatografia *flash* (100% Hex to

100% EtOAc, 40 g coluna) para fornecer 1,1 g (87%) de composto **c** na forma de um sólido branco. MS: M/Z = 907.

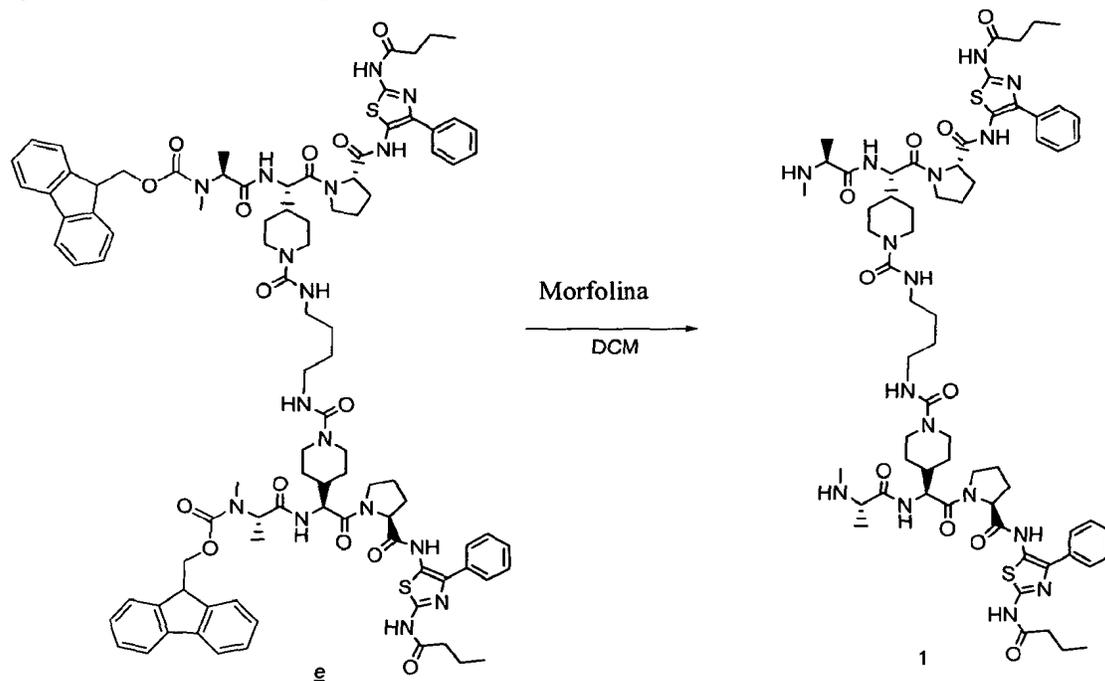


Em um balão de fundo redondo de 50 mL, o composto **c** (1,1 g, 1,2 mmol) foi dissolvido em uma solução de HCl 4N em dioxano (20 mL, 60 mmol) e a solução foi agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos. A solução foi então concentrada para fornecer 1,0 g (99%) de composto **d** na forma de um sólido amarelo pálido. MS: M/Z = 807.



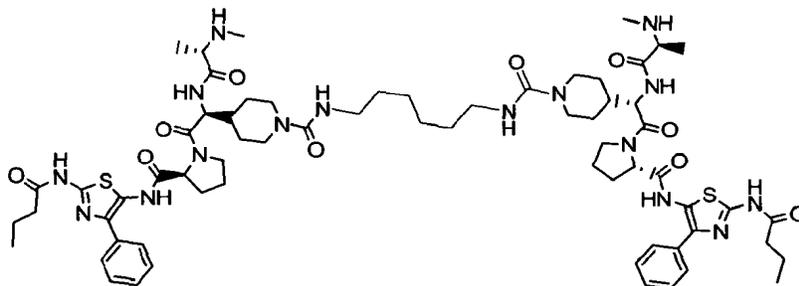
Em um balão de fundo redondo de 10 mL, 1,4-diisocianatobutano (9,0 μ L, 0,071 mmol), dissolvido em diclorometano (0,5 mL), foi adicionado lentamente a uma solução do composto **d** (120 mg, 0,14 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (37 μ L, 0,21 mmol) em diclorometano (0,5 mL) e a mistura foi agitada em temperatura

ambiente por 6h. A mistura foi então concentrada em sílica gel e purificada por cromatografia *flash* (100% DCM to 5% MeOH/DCM, 12 g coluna) para fornecer 81 mg (65%) de composto e na forma de um sólido branco. MS: M/Z = 1753.



Em um balão de fundo redondo de 25 mL, o composto e (81 mg, 0,046 mmol) foi dissolvido em diclorometano (5,0 mL) e morfolina (0,40 mL, 4,6 mmol) foi adicionada. A solução foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. A solução foi então concentrada e purificada por HPLC de fase reversa para fornecer 22,6 mg (37%) de composto 1 na forma de um sólido branco. MS: M/Z = 1308.

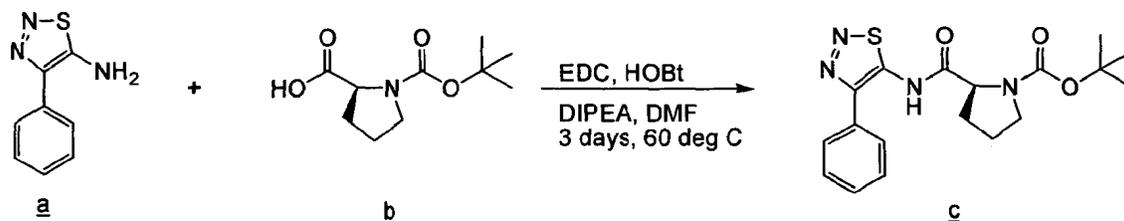
10

EXEMPLO 32**Composto dímero 2**

O composto 2 foi preparado utilizando o processo para o composto 1, (12,6 mg de um sólido branco). MS: M/Z = 1336.

EXEMPLO 33

Composto dímero 3



5 Boc anidrido (1,6 g, 7,2 mmol) em 10 ml de THF foi adicionado gota a gota a uma solução sob agitação resfriada em gelo de 4-hidroxi-L-fenilglicina (1,0 g, 6 mmol) e NaHCO₃ (1,0 g, 12 mmol) em 10 ml de água. Após a completa adição, solução foi aquecida à temperatura ambiente e agitada durante a noite. O THF foi retirado por evaporação e 10 ml de água foi

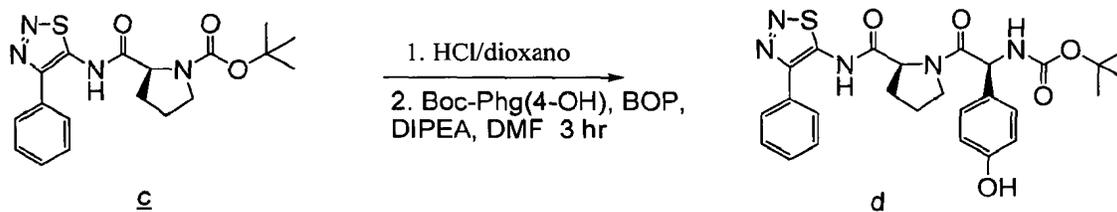
10 adicionado. A fase aquosa foi extraída duas vezes com 20 ml de acetato de etila e a fase aquosa foi acidificada para pH 3 com ácido cítrico aquoso. A fase aquosa foi extraída duas vezes com 25 ml de acetato de etila e as fases orgânicas combinadas. A fase orgânica foi lavada duas vezes com salmoura e uma vez com água, seca sob MgSO₄ e concentrada para render 1,5 g de Boc-

15 4-hidroxi-L-fenilglicina (Boc-Phg(4-OH)). O aminácido protegido foi de um único pico com a massa correta por LCMS e foi usado sem purificação adicional. Massa calculada 267,3, encontrada 268,5.

Boc-L-Prolina (9,7 g, 45,2 mmol), 4-fenil-1,2,3-tiadiazol-5-amina (4,0 g, 22,6 mmol), EDC (8,2 g, 42,9 mmol), HOBt (5,8 g, 42,9 mmol), DIPEA

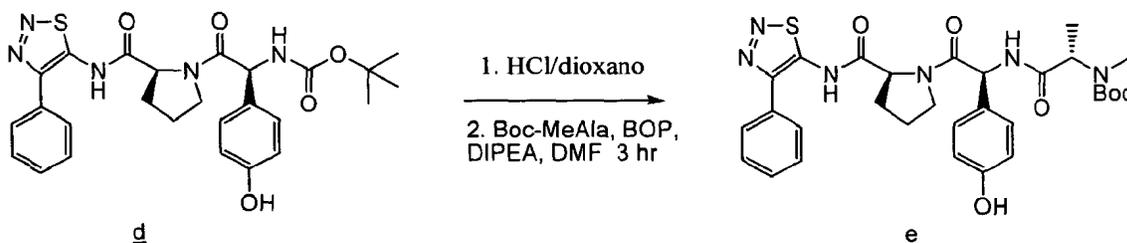
20 (19,7 ml, 113 mmol) foram combinados e agitados por 3 dias em 40 ml de DMF a 60 °C. Acetato de etila e NaHCO₃ aquoso saturado foram adicionados. A fase aquosa foi separada e extraída com acetato de etila. As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com NaHCO₃ aquoso e salmoura. A fase orgânica foi seca sob MgSO₄ e concentrada a um resíduo marrom. Boc-prolil-4-fenil-5-

amino-1,2,3-tiadiazol c puro foi obtido pela cristalização a partir de 100 ml de acetonitrila quente para obter 5,9 g. Massa calculada 374,5, encontrada 375,3.



O composto c (1,5 g, 4,25 mmol) foi tratado com 20 ml de HCl 4N/dioxano durante 30 minutos e o solvente foi removido. Boc-L-Phg(4-OH) (1,25 g, 4,68 mmol), BOP (2,1 g, 4,68 mmol), DIPEA (1,63 ml, 9,36 mmol) foram combinados em 30 ml de DMF e agitados por 3 horas em temperatura ambiente para formar o composto d. Procedimento padrão: Acetato de etila foi adicionado e a camada orgânica lavada duas vezes com bicarbonato de sódio aquoso, lavada duas vezes com salmoura, seca sob MgSO₄ e concentrada. O resíduo foi de um único pico com a massa correta por LCMS e foi utilizado na etapa seguinte sem a purificação.

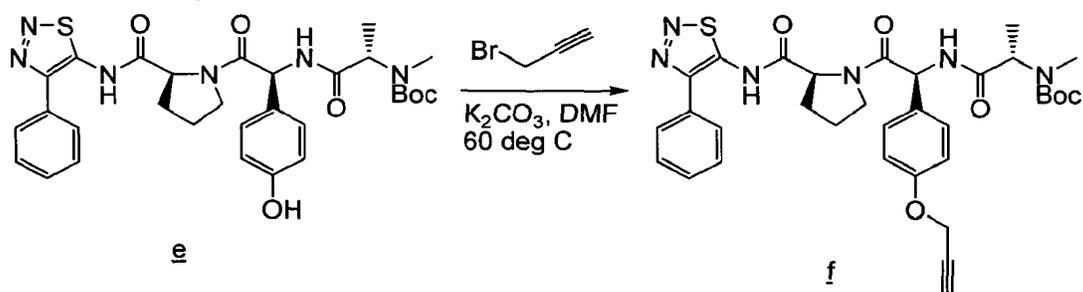
10 Massa calculada 523,6, encontrada 524,3.



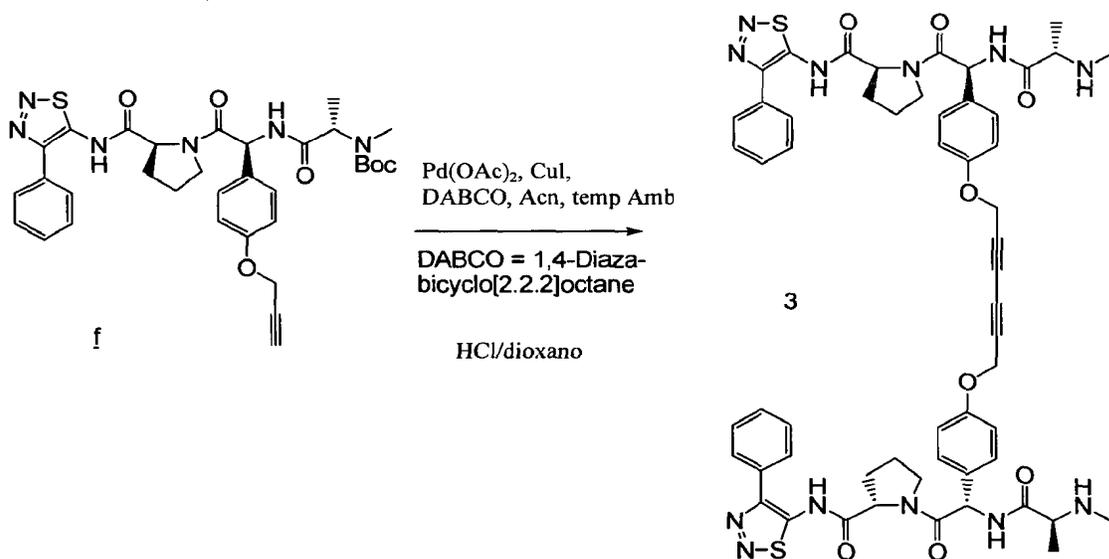
O composto d da etapa anterior foi tratado com 20 ml de HCl 4N/dioxano durante 30 minutos e o solvente removido. Boc-N-metilalanina (0,95 g, 4,68 mmol), BOP (2,1 g, 4,68 mmol) e DIPEA (1,63 ml, 9,36 mmol) foram combinados em 30 ml de DMF e agitados por 3 horas a temperatura ambiente. Procedimento padrão: Acetato de etila foi adicionado e a camada orgânica lavada duas vezes com bicarbonato de sódio aquoso, lavada duas vezes com salmoura, seca sob MgSO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC para render 1,2 g de composto e. Massa calculada 608,7,

20

encontrada 609,3.



O composto e (1,2 g, 1,97 mmol), 80 % em peso de brometo de propargil em tolueno (879 mg, 5,91 mmol), K_2CO_3 (817 mg, 5,91 mmol) foram combinados em 40 ml de DMF e agitados por 16 horas a 60 °C. Água foi adicionada a solução e extraída 3 vezes com acetato de etila. As fases orgânicas foram combinadas, lavadas duas vezes com NaHCO_3 aquoso, lavadas duas vezes com salmoura, secas sob MgSO_4 e concentradas. O resíduo bruto purificado por HPLC para render 200 mg de composto f. Massa calculada 646,8, encontrada 647,3.



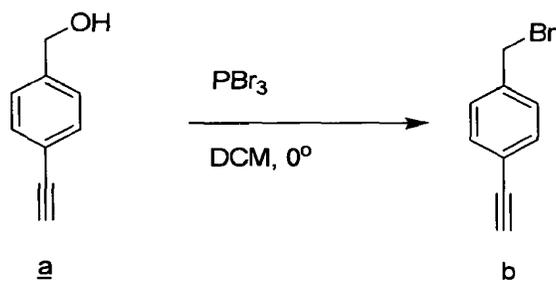
O composto f (200 mg, 0,31 mmol), Pd(OAc)_2 (1,2 mg, 0,0062 mmol), CuI (1,4 mg, 0,0062 mmol) e DABCO (104 mg, 0,93 mmol) foram combinados em 20 ml de acetonitrila e agitados durante a noite em temperatura ambiente. Acetato de etila foi adicionado e a camada orgânica foi lavada duas vezes com NaHCO_3 aquoso, lavada duas vezes com salmoura,

seca sob MgSO_4 e concentrada. O resíduo foi tratado com 20 ml de HCl 4N/dioxano durante 30 minutos e concentrada. O resíduo bruto foi purificado por HPLC para obter 81 mg de composto 3. Massa calculada 1091,3, encontrada 1091,7.

5

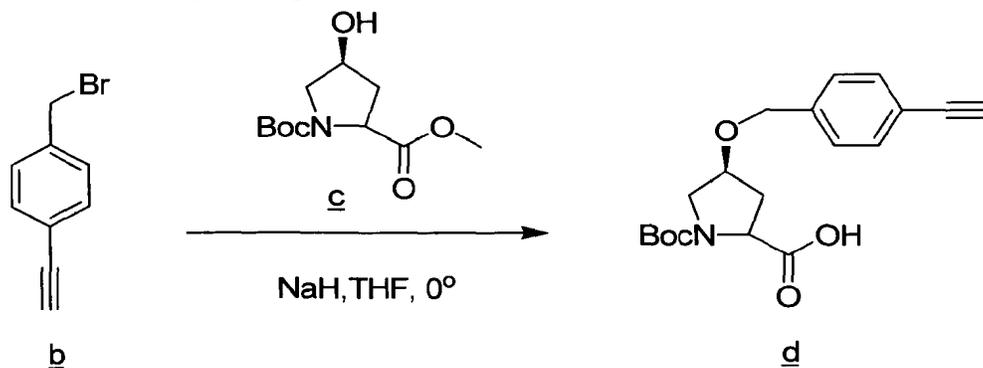
EXEMPLO 34

Composto dímero 4



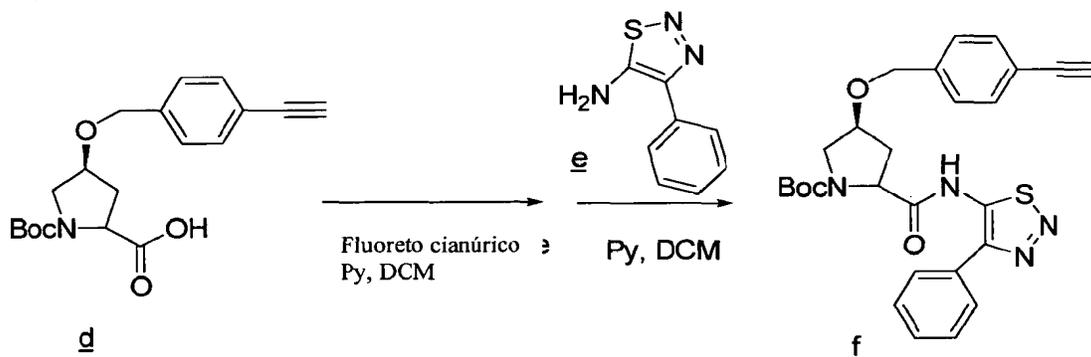
Álcool 4-Etinilbenzil **a** (1 g, 7,57 mmol) foi diluído em 20 ml de DCM, e resfriado a 0° em banho de gelo. Tribrometo de fósforo (4,1 g, 15 mmol) foi adicionado gota a gota. A reação foi aquecida até a temperatura ambiente de maneira gradual, e agitada sob nitrogênio durante a noite. A reação foi interrompida pela adição de H_2O em banho de gelo, extraída por DCM. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sob Na_2SO_4 e concentradas até estarem secas. O material bruto foi purificado por cromatografia (ISCO) utilizando 100% hexano para formar brometo de 4-
 10 etinilbenzil puro **b** (220 mg). $\text{M}+\text{H}^+$ 195,1

15

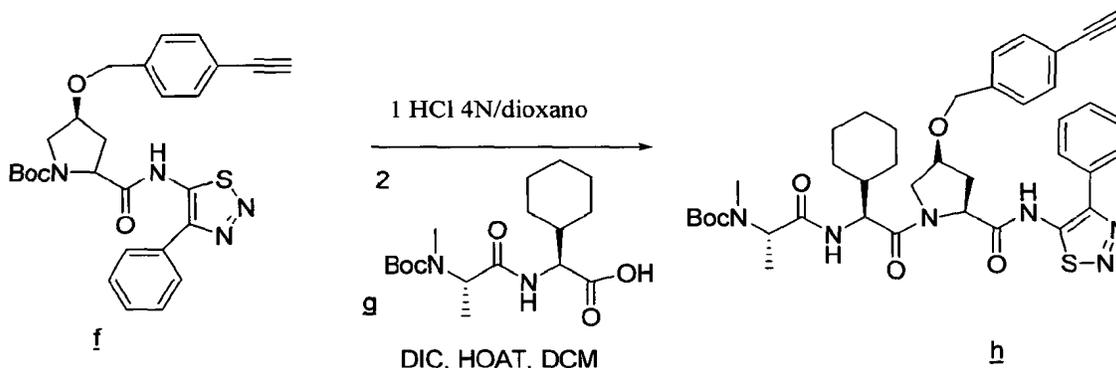


NaH (135 mg, 3,4 mmol, 60% dispersão em óleo mineral) foi suspenso em solução de THF anidro resfriada em gelo (5 ml) sob nitrogênio. N-

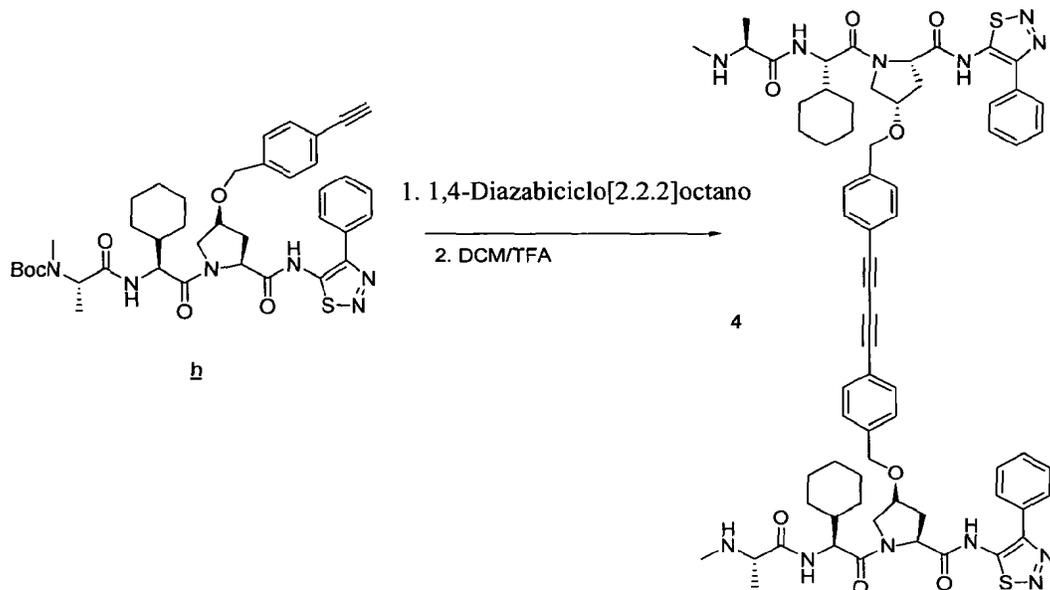
boc-*cis*-4-hidroxi-L-prolina metil éster c (417 mg, 1,7 mmol) foi adicionado seguido por brometo de 4-etinilbenzil b (220 mg, 1,13 mmol). A reação foi aquecida até a temperatura ambiente de maneira gradual, e agitada sob nitrogênio durante a noite. A reação foi interrompida pela adição de H₂O em
 5 banho de gelo, e concentrada até estar seca. O material bruto foi purificado por cromatografia (ISCO) utilizando 10% MeOH/DCM para obter 200 mg do composto d. M+H⁺ 346,2



O composto d (200 mg, 0,578 mmol) foi diluído em DCM (10 ml), resfriado em banho de gelo, tratado com piridina (137 mg, 1,73 mmol) e flúor cianúrico (109 mg, 0,81 mmol) gota a gota. Após a completa adição, a solução
 10 foi aquecida a temperatura ambiente e agitada por 4 horas. 1 ml de H₂O foi adicionado, a solução foi agitada por 15 minutos. Mais H₂O (20 ml) foi adicionado, e a fase aquosa foi extraída por DCM duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura saturada, secas sob
 15 Na₂SO₄, e concentradas até estarem secas. O resíduo foi utilizado na etapa seguinte sem purificação adicional. O óleo bruto (205 mg, 0,578 mmol), 4-fenil-1,2,3-tiadiazol-5-amina e (207 mg, 1,16 mmol) e piridina (136 mg, 1,76 mmol) foram combinados em 10ml de DCM e agitados durante a noite. Mais DCM foi adicionado, e lavado com NaHCO₃ aquoso. A fase aquosa foi extraída por
 20 DCM duas vezes, lavada com salmoura saturada, seca sob Na₂SO₄ e concentrada até estar seca. O material bruto foi purificado por cromatografia (ISCO) utilizando 40%-80% EtOAc/Hexano para obter 101 mg do composto f.

M+H⁺ 505,4

O composto **f** (40 mg, 0,079 mmol) foi tratado com 10 ml de HCl 4N/dioxano durante 30 minutos e o solvente foi removido. O resíduo, Boc-N-Meala-Chg-OH **g**, DIC e HOAt foram combinados em 5 ml de DCM seco e agitados por 4 horas a temperatura ambiente. H₂O foi adicionada na solução e extraída duas vezes com DCM. As fases orgânicas foram combinadas, secas sob Na₂SO₄, e concentradas. O material bruto foi purificado por cromatografia (ISCO) utilizando 40%-80% EtOAc/Hexano para obter 48 mg do composto **h** puro. M+H⁺ 729,5



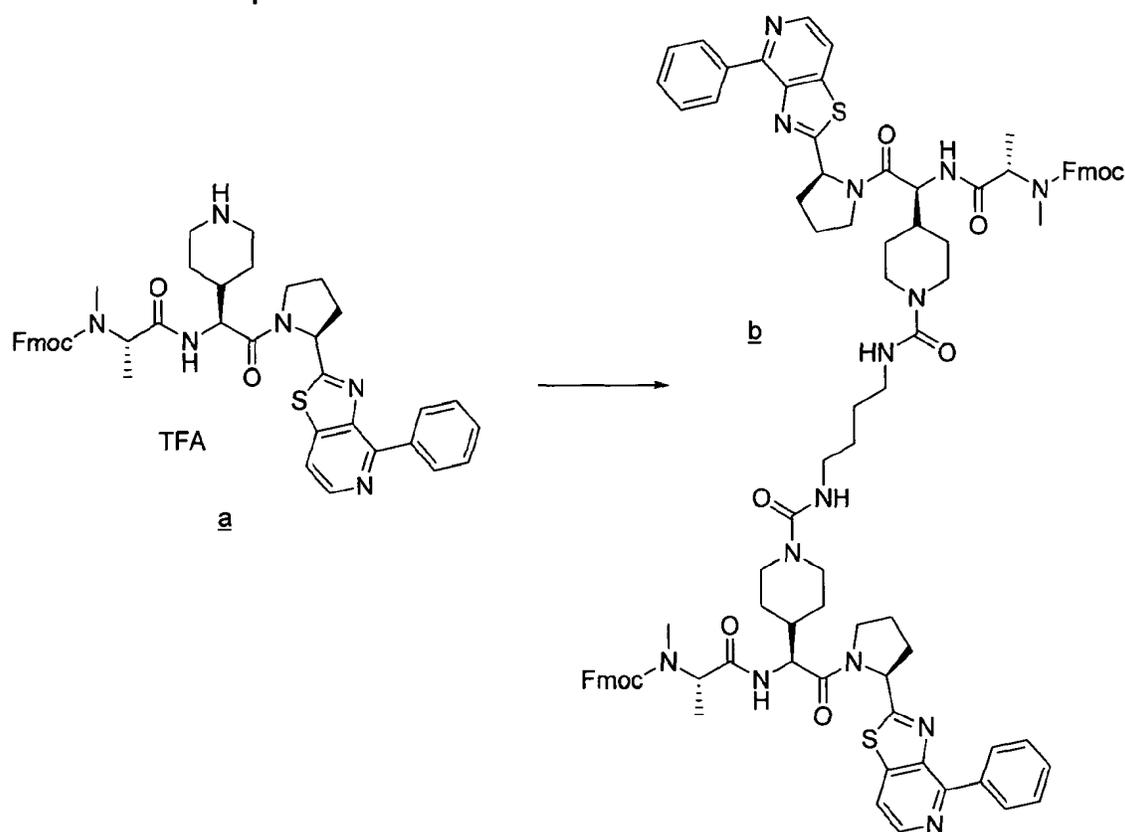
10

O composto **h** (20 mg, 0,027 mmol), Pd(OAc)₂ (0,121 mg, 0,00054 mmol), DABCO (9 mg, 0,082 mmol) e CuI (0,105 mg, 0,00054 mmol) foram combinados em 5 ml de acetonitrila e agitados durante a noite em temperatura

ambiente. Acetato de etila foi adicionado e a camada orgânica foi lavada duas vezes com NaHCO_3 aquoso, as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sob Na_2SO_4 e concentradas. O resíduo foi tratado com DCM e TFA 1:1 (20 ml) durante 30 minutos e concentrado. O material bruto foi purificado por HPLC para obter 7 mg de composto 4. $M+H^+$ 1255,6

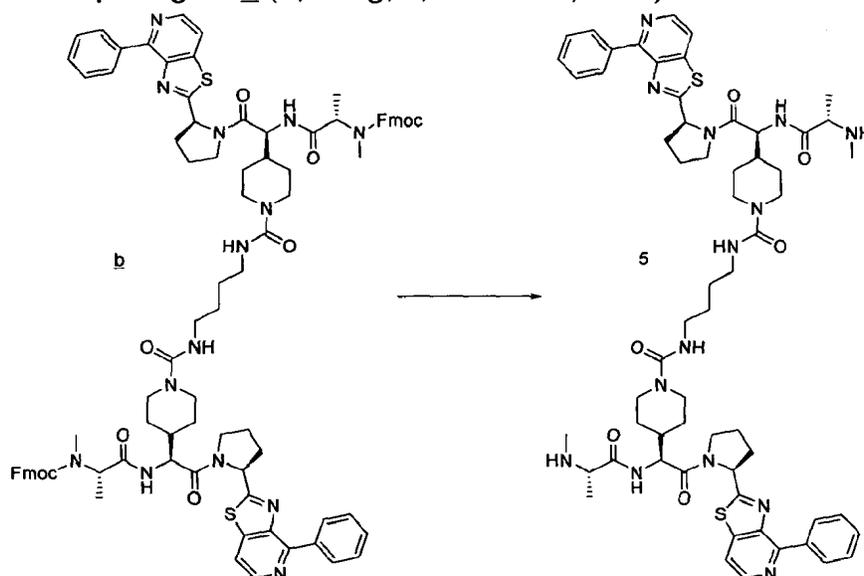
EXEMPLO 35

Composto dímero 5



Para uma solução de **a** (0,1 g, 0,12 mmol) em diclorometano (2 mL) foi adicionado diisopropilamina (0,0456 mL, 0,26 mmol). Cloreto de adipoíla (0,00862 mL, 0,06 mmol) foi adicionado na mistura. A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente por 4 horas. Diisopropilamina (0,0456 mL, 0,26 mmol) foi adicionado na mistura novamente. A solução foi agitada durante a noite. O material bruto foi adsorvido em sílica gel e purificado por cromatografia *flash* (4 g SiO_2 , 0-5% metanol em diclorometano) para formar

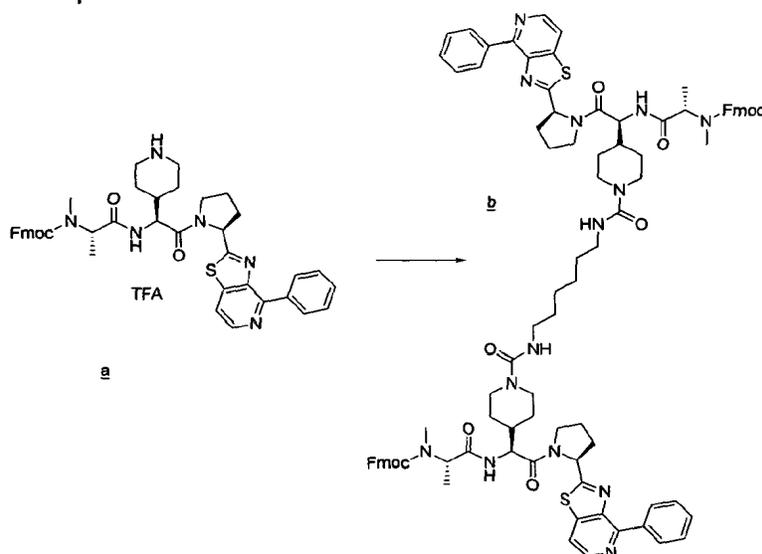
o dímero Fmoc protegido **b** (0,073 g, 0,046 mmol, 78%).



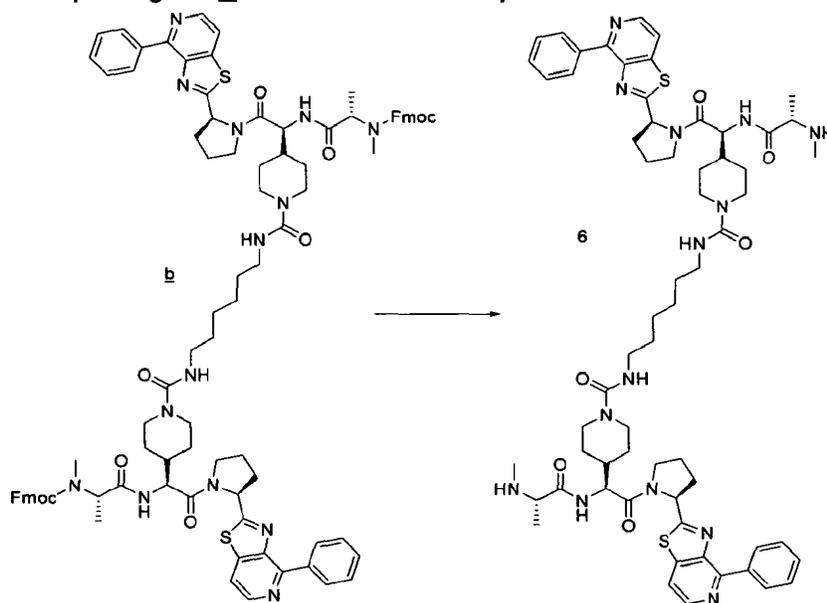
Para uma solução de dímero Fmoc protegido **b** (0,073 g, 0,046 mmol) em diclorometano (5 mL) foi adicionado morfolina (0,21 mL, 2,4 mmol). A mistura foi agitada durante 3 horas. Foi adicionado Morfolina (0,21 mL, 2,4 mmol) novamente na solução. A solução foi agitada durante a noite. A amostra foi concentrada e purificada por SFC (etil-piridina, 20-60% metanol em CO₂ em 6,5 min a 50 mL/min) para formar o dímero **5** (0,019g, 0,017 mmol, 36%).

EXEMPLO 36

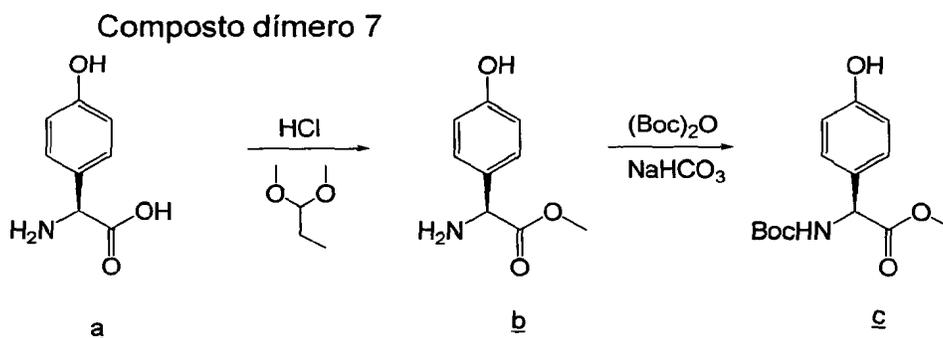
Composto dímero **6**



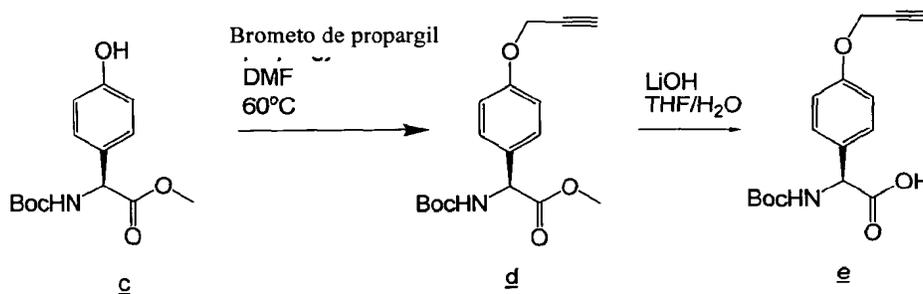
Para uma solução de a (0,1 g, 0,12 mmol) em diclorometano (2 mL) foi adicionado diisopropilamina (0,0228 mL, 0,13 mmol). 1,6-Diisocianato-hexano (0,00954 mL, 0,0593 mmol) foi adicionado na mistura. A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente por 4 horas. Um pequeno cristal de N,N-dimetilaminopiridina foi adicionado. A mistura foi agitada por 30 minutos. Diisopropilamina (0,0338 mL, 0,13 mmol) foi adicionada na mistura novamente. A mistura foi agitada por 30 minutos. Foi adicionado 1,6-Diisocianato-hexano (0,00478 mL, 0,0297 mmol). A solução foi agitada durante a noite. O material bruto foi adsorvido em sílica gel e purificado por cromatografia *flash* (4 g SiO₂, 0-5% metanol em diclorometano) para formar o dímero Fmoc protegido b com rendimento quantitativo.



Para uma solução de dímero Fmoc protegido b (0,12 mmol) em diclorometano (5 mL) foi adicionado morfolina (0,38 mL, 4,3 mmol). A mistura foi agitada durante 3 horas. A morfolina (0,38 mL, 4,3 mmol) foi adicionada novamente na solução. A solução foi agitada durante a noite. A amostra foi concentrada e purificada por SFC (etil-piridina, 20-60% metanol em CO₂ em 6,5 min a 50 mL/min) para formar o dímero 6 (0,0392g, 0,033 mmol, 28%).

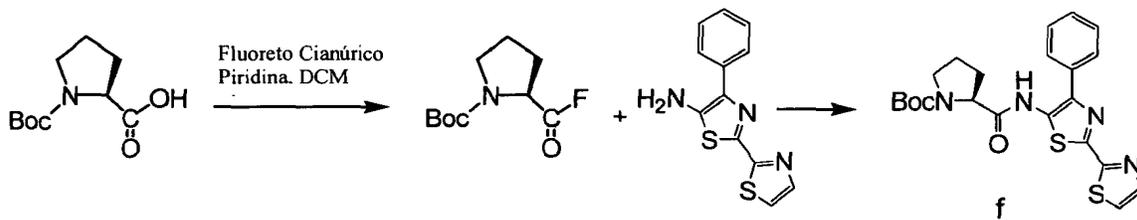
EXEMPLO 37

4-Hidroxifenilglicina a (1,0 g, 5,98 mmol) e HCl concentrado (6 ml) em 2,2-dimetoxipropano (33 ml, 813 mmol) foi agitado durante a noite em temperatura ambiente. A solução marrom foi evaporada e o composto puro b foi precipitado a partir de uma solução de metanol e éter etílico. 1,3 g foram obtidos. Massa calculada 181,2, massa encontrada 181,9. O composto b (1,3 g, 5,98 mmol) e NaHCO_3 (1,0 g, 12,0 mmol) foram dissolvidos em 15 ml de água e 15 ml de acetonitrila e Boc-anidrido (1,6 g, 7,2 mmol) em 10 ml de THF foi adicionado gota a gota e solução foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A solução foi evaporada e o acetato de etila foi adicionado. O procedimento de purificação padrão foi realizado: a solução orgânica foi lavada com NaHCO_3 aquoso, salmoura, água, seca sob MgSO_4 e concentrada ao composto c. Massa calculada 281,2, massa encontrada 282,1.

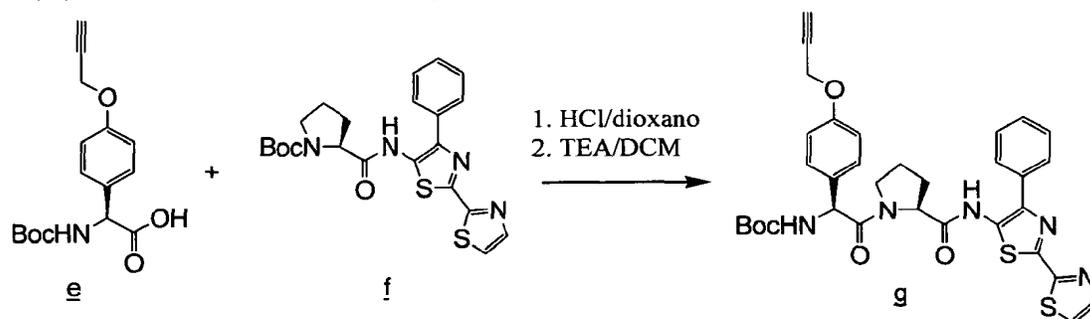


O composto c (1,63 g, 5,8 mmol), 80 % em peso de brometo de propargil em tolueno (1,93 ml, 17,4 mmol), K_2CO_3 (2,4 g, 17,4 mmol) foram dissolvidos em 30 ml de DMF e aquecidos a 50 °C durante a noite. A

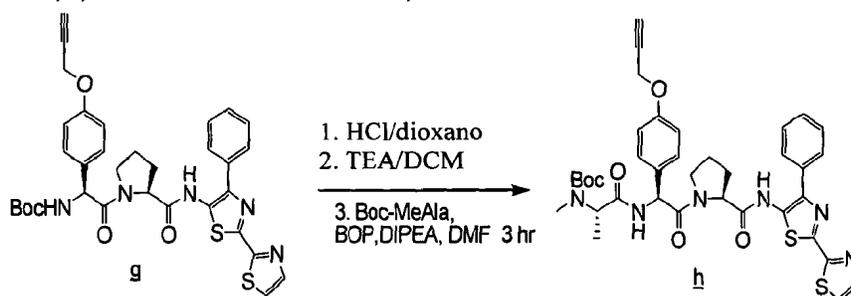
solução foi evaporada e o procedimento de purificação padrão foi realizado como descrito anteriormente. O composto puro d foi purificado por HPLC. Massa calculada 319,4, massa encontrada 320,1. O composto d (1,85 g, 5,8 mmol) foi dissolvido em 50 ml THF/água (1:1) com LiOH (487 mg, 11,6 mmol) e agitado por 4 hrs. A solução foi evaporada e acidificada com ácido cítrico aquoso. A solução foi extraída em EtOAc, lavada com salmoura, seca sob MgSO₄ e concentrada a um óleo amarelo de composto e. Produziu 770 mg. Massa calculada 305,3, massa encontrada 305,8.



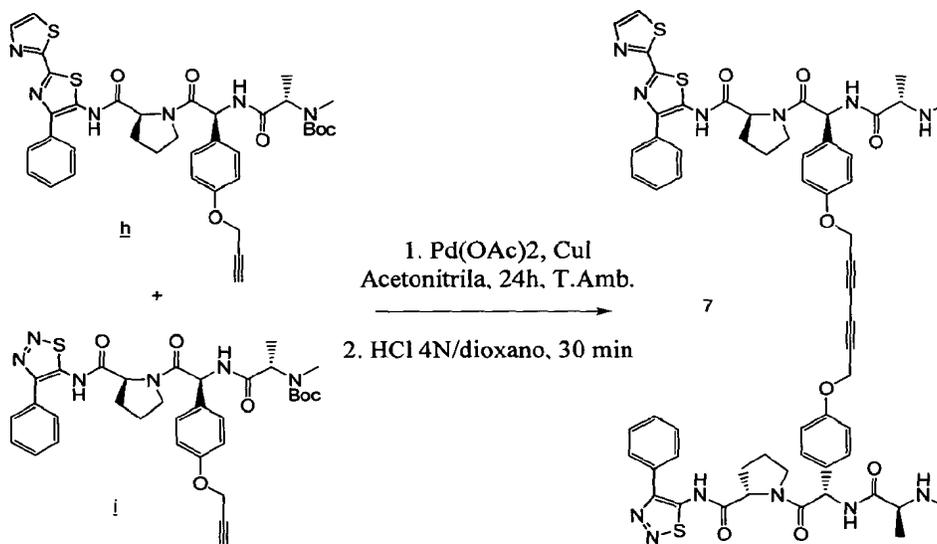
Em uma solução de Boc-Prolina resfriada em gelo (598 mg, 2,78 mmol) e piridina (411 ul, 5,09 mmol) em 10 ml de DCM, foi adicionado gota a gota flúor cianúrico (406 mg, 3,01 mmol). A solução foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 90 min. A solução foi evaporada e o EtOAc foi adicionado, em seguida a camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sob MgSO₄ e concentrada. 4-fenil-2,2'-Bitiazol-5-amina (600 mg, 2,31 mmol) com piridina foram adicionados ao resíduo e agitado durante a noite em temperatura ambiente. A solução foi evaporada, o EtOAc adicionado e foi realizado o procedimento de purificação padrão. O composto f foi purificado por HPLC. Produziu 270 mg. Massa calculada 456,6, massa encontrada 457,3.



O composto f (200 mg, 0,44 mmol) foi tratado com 20 ml de HCl 4N em dioxano por 30 min e o solvente removido. Boc-Phg(4-O-propargyl)-OH e (147 mg, 0,48 mmol), benzotriazol-1-íloxtris(dimetilamino)fosfônio hexafluorofosfato (BOP) (213 mg, 0,48 mmol) e DIPEA (168 μ l, 0,96 mmol) foram combinados em 20 ml de DMF e agitados por 3 hrs em temperatura ambiente. Procedimento padrão foi realizado e a purificação por HPLC foi realizada para se obter o composto g. Massa calculada 643,8, massa encontrada 644,3.

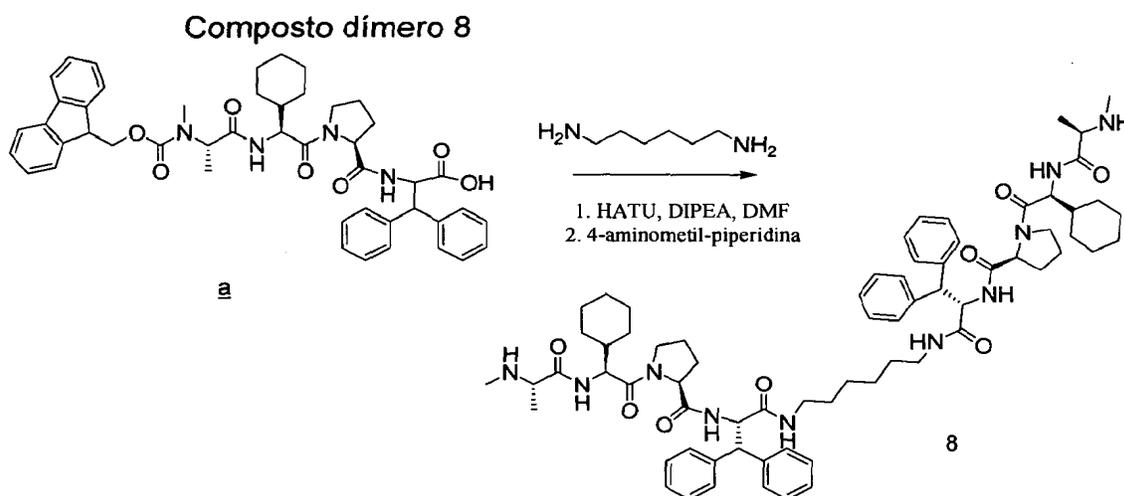


O composto g (282 mg, 0,44 mmol) foi tratado com 20 ml de HCl 4N em dioxano durante 30 min e o solvente removido. Boc-MeAla (98 mg, 0,48 mmol), BOP (213 mg, 0,48 mmol) e DIPEA (168 μ l, 0,66 mmol) foram combinados em 20 ml de DMF e agitados por 3 hrs em temperatura ambiente. Procedimento padrão foi realizado e a purificação por HPLC foi realizada para se obter o composto h. Produziu 47 mg. Massa calculada 728,9, massa encontrada 729,3.



O composto **g** (94 mg, 0,128 mmol), composto **i** (84 mg, 0,128 mmol), Pd(OAc)₂ (1,1 mg, 0,0051 mmol), CuI (0,98 mg, 0,0051 mmol) e DABCO (86 mg, 0,77 mmol) foram combinados em 20 ml de acetonitrila e agitados durante a noite em temperatura ambiente. Acetato de etila foi adicionado e a camada orgânica foi lavada duas vezes com NaHCO₃ aquoso, lavada duas vezes com salmoura, seca sob MgSO₄ e concentrada. O resíduo foi tratado com 20 ml de HCl 4N/dioxano durante 30 minutos e concentrado. O resíduo bruto foi purificado por HPLC para se obter 12 mg de composto **7**. Massa calculada 1173,4, encontrada 1173,8.

10

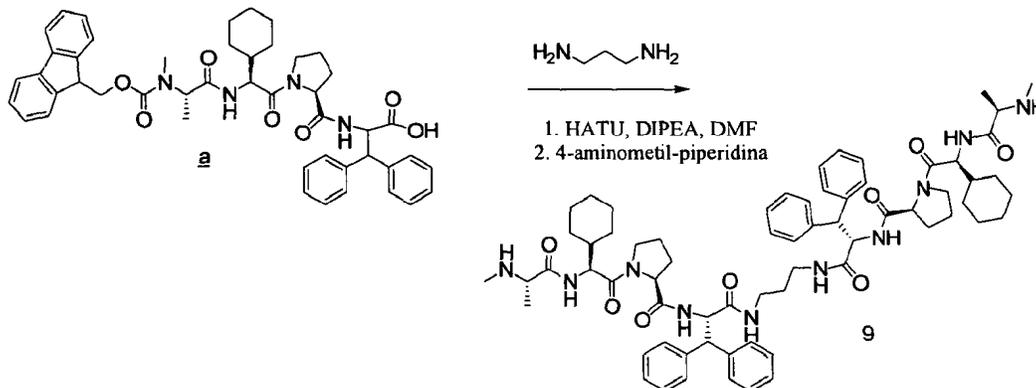
EXEMPLO 38

O composto **a** (160 mg, 0,2 mmol) foi dissolvido em 1 mL de DMF e HATU (91 mg, 0,24 mmol) seguido pela adição de 1,6-diaminohexano (12 mg, 0,1 mmol) e diisopropiletilamina (52 μL , 0,3 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 14 horas. A reação foi diluída com EtOAc, lavada 2x com NaHCO₃ saturado e lavada com salmoura. Seca sob MgSO₄ e concentrada. O resíduo foi dissolvido em 2 mL de DMF seguido pela adição de 4-aminometilpiperidina (120 μL , 1,0 mmol) e agitado em temperatura ambiente durante 3 horas. O HPLC preparatório deu o composto **8**. MS = 1205,2 (M+1).

20

EXEMPLO 39

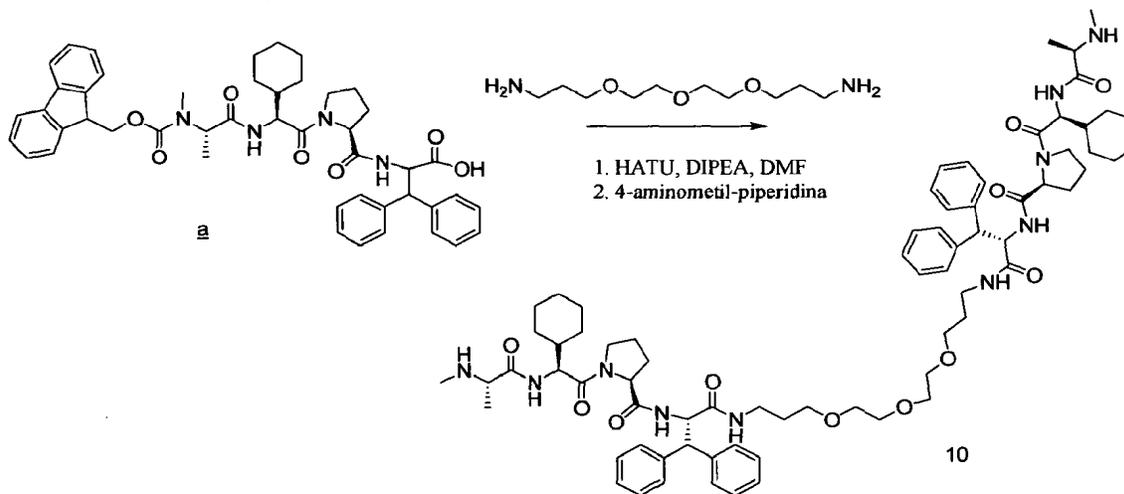
Composto dímero 9



O composto a (135 mg, 0,17 mmol) foi dissolvido em 1 mL de DMF, foi adicionado HATU (91 mg, 0,24 mmol) seguido por 1,6-diaminopropano (8 μL , 0,09 mmol) e diisopropiletilamina (44 μL , 0,26 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 14 horas. A reação foi diluída com EtOAc, lavada 2x com NaHCO_3 saturado e lavada com salmoura. Seca sob MgSO_4 e concentrada. O resíduo foi dissolvido em 2 mL de DMF seguido pela adição de 4-aminometilpiperidina (104 μL , 0,85 mmol) e agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. O HPLC preparatório deu o composto 8. MS = 1164,5 (M+1).

EXEMPLO 40

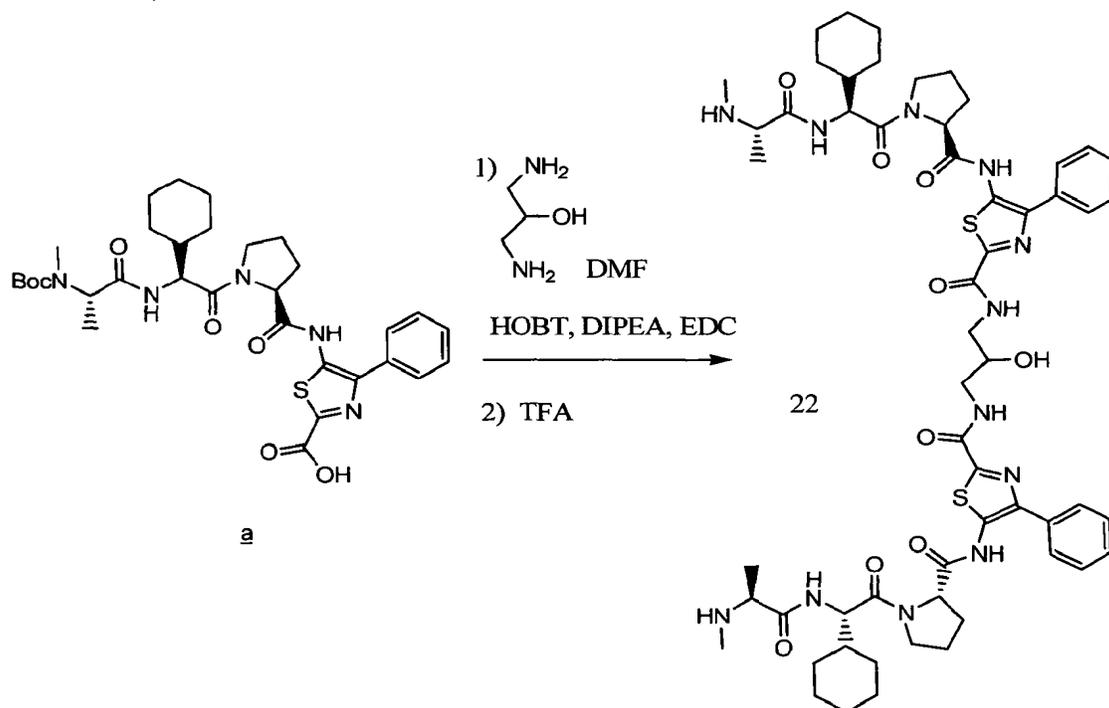
Composto dímero 9



O composto 9 foi preparado de acordo com os procedimentos descritos para o composto 8. MS = 1310,7 (M+1).

EXEMPLO 41

Composto dímero 22



5 Ao composto **a** (665,0 mg, 1,036 mmol) em N,N-dimetilformamida (10,0 mL, 129 mmol) foi adicionado 1-hidroxibenzotriazol (0,154 g, 1,14 mmol), 1,3-diaminopropano-2-ol (0,0467 g, 0,518 mmol), e N,N-diisopropiletilamina (0,451 mL, 2,59 mmol). Após os sólidos se incorporarem à solução, cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,218 g, 1,14 mmol) foi
10 adicionado e a solução foi agitada em temperatura ambiente durante a noite.

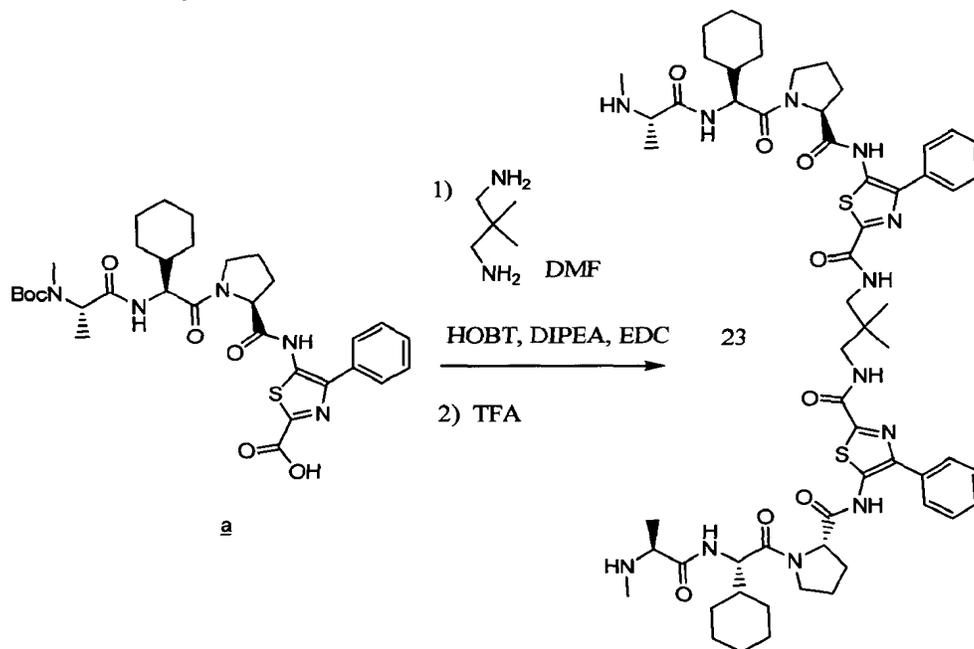
A solução foi aquecida a 50 °C e continuou sob agitação durante a noite. A solução foi diluída com EtOAc (150ml) e lavada com HCl 1N 2x (150ml). As fases aquosas ácidas combinadas foram extraídas com EtOAc 1x (100ml) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com NaOH 1N 2x
15 (150ml). As camadas básicas combinadas foram extraídas com EtOAc 1x (100ml). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura 1x

(150ml), secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas com um evaporador Genevac e então submetidas a cromatografia *flash* (ISCO 80G carga sólida (0-80%) 10% MeOH/DCM, DCM) para formar o dímero protegido por Boc.

O dímero protegido por Boc foi tratado com 1:1 solução de DCM e TFA (5 ml) por 10 minutos e concentrada. O material bruto foi purificado por HPLC para formar 77,3 mg do composto final dímero 22.

EXEMPLO 42

Composto dímero 23



No frasco do composto **a** (700,0 mg, 1,091 mmol) foram adicionados; 1-hidroxibenzotriazol (0,162 g, 1,20 mmol), N,N-dimetilformamida (3,500 mL, 45,20 mmol), 2,2-dimetilpropano-1,3-diamina (0,0655 mL, 0,545 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,475 mL, 2,73 mmol), cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,230 g, 1,20 mmol) nesta ordem e a 50 °C durante a noite. A solução foi diluída com EtOAc (150ml) e lavada com HCl 1N 2x (150ml). As fases aquosas ácidas combinadas foram extraídas com EtOAc 1x (100ml) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com bicarbonato saturado 2x (150ml). As fases básicas combinadas foram extraídas

com EtOAc 1x (100ml) e as fases orgânicas combinadas lavadas com salmoura 1x (150ml), secas (Na_2SO_4), filtradas, concentradas e então submetidas a cromatografia *flash* (ISCO 80G coluna de carga sólida 0-5% MeOH/DCM, 45 min) para formar o dímero protegido por Boc.

5 Ao resíduo foi adicionado TFA/DCM 1:1 solução de ácido trifluoroacético:cloro de metileno (5,00 mL) que foi agitado por 10 min a temperatura ambiente e então rotovaporizado seguido pela adição de DCM e então rotovaporizado novamente. Este foi concentrado por Genevac para formar 163,7 mg de dímero bruto que foi purificado por HPLC para formar 86,3
10 mg de composto dímero purificado 23.

EXEMPLO 43

ENSAIO DE INIBIÇÃO DA IAP

Nos experimentos seguintes foi utilizado um domínio BIR quimérico denominado de MLXBIR3SG em que 11 dos 110 resíduos
15 correspondem aos encontrados na XIAP-BIR3, enquanto que o restante corresponde a ML-IAP-BIR. A proteína quimérica MLXBIR3SG, demonstrou ligar e inibir a caspase-9 de maneira significativamente melhor do que qualquer um dos domínios BIR nativos, mas se ligou a peptídeos baseados em Smac e Smac maduros com afinidade semelhante aos encontrados no ML-IAP-BIR
20 nativo. A inibição melhorada da caspase-9 do domínio BIR quimérico MLXBIR3SG foi correlacionada com aumento da inibição da apoptose induzida pela doxorubicina, quando transfectada em células MCF7.

SEQÜÊNCIA MLXBIR3SG:

MGSSHHHHHSSGLVPRGSHMLETEEEEEEGAGATLSRGPAP
25 PGMGSEELRLASFYDWPLTAEVPELLAAAGFFHTGHQDKVRCFFCYGGLQS
WKRGDWPWTEHAKWFPGCQFLRSKGQEYINNIHLTHSL (SEQ ID NO.: 1)

ENSAIO DE LIGAÇÃO DO PEPTÍDEO POR TR-FRET

Experimentos de transferência de energia por ressonância

fluorescente competitiva com resolução temporal foram realizados no aparelho *Reader Wallac victor2 Multilabeled Counter* (Perkin Elmer Life e Analytical Sciences, Inc.) de acordo com os procedimentos de Kolb *et al* (Journal of Biomolecular Screening, 1996, 1(4):203). Um coquetel de reagentes contendo 300 nM de his-tagged MLXBIR3SG; 200 nM de peptídeo SMAC biotilado (AVPI), 5 mg/mL de anti-his Alloficocianina (XL665) (CISBio International); e 200 ng/mL estreptavidina-európio (Perkin Elmer) foi preparado em tampão reagente (50 mM Tris [pH 7,2], 120 mM de NaCl, globulinas bovina 0,1%, 5mM DTT e octilglucoside 0,05%).

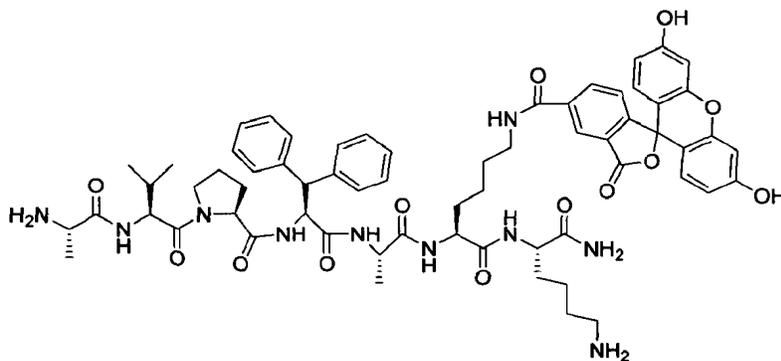
(Alternativamente, este coquetel pode ser feito usando anti-His marcado com europio (Perkin Elmer) e estreptavidina-Alloficocianina (Perkin Elmer) nas concentrações de 6,5 nM e 25nM, respectivamente). O coquetel de reagentes foi incubado em temperatura ambiente durante 30 minutos. Após a incubação, o coquetel foi adicionado a uma diluição seriada 1:3 de um composto antagonista (a partir da concentração de 50 mM) em placas de 384 poços pretos FIA (Greiner Bio-One, Inc.). Após 90 minutos de incubação em temperatura ambiente, a fluorescência foi lida com filtros para a excitação do európio (340 nm) e para os comprimentos de onda de emissão do európio (615 nm) e Alloficocianina (665 nm). Os dados do antagonista foram calculados como uma relação do sinal de emissão da Alloficocianina a 665 nm para a emissão do európio a 615 nm (estas relações foram multiplicadas por um fator de 10.000 para facilitar a manipulação dos dados). Os valores obtidos foram plotados como uma função da concentração de antagonista e ajustado a uma equação de 4 parâmetros usando o *software* Kaleidograph (Synergy Software, Reading, PA). Indicações de potência antagonística foram determinadas a partir dos valores de IC₅₀. Os compostos da invenção que foram testados neste ensaio apresentaram valores de IC₅₀ menores que 200 µM de IAP

indicando atividade inibitória.

ENSAIO DE LIGAÇÃO PEPTÍDICA POR POLARIZAÇÃO DE FLUORESCÊNCIA

Experimentos de polarização foram realizados em um Analyst HT 96-384 (Molecular Devices Corp), de acordo com o processo de Keating, S.M.,
 5 Marsters, J, Beresini, M., Ladner, C., Zioncheck, K., Clark, K., Arellano, F., e Bodary., S.(2000) em *Proceedings of SPIE : In Vitro Diagnostic Instrumentation* (Cohn, G.E., Ed.) págs 128-137, Bellingham, WA.

As amostras para as medições de afinidade da polarização de fluorescência foram preparadas pela adição de diluições seriadas 1:2 a partir
 10 de uma concentração final de 5 mM de MLXBIR3SG em tampão de polarização (50 mM Tris [pH 7,2], NaCl 120 mM, globulinas bovina 1% , DTT 5mM e octilglucosida 0,05 %) para AVPdi-Phe-NH₂ conjugada com 5-carboxifluoresceína (AVP-diPhe-FAM) com uma concentração de final de 5 mM.



Sonda AVP-diPhe-FAM

15

As reações foram lidas depois de um período de incubação de 10 minutos a temperatura ambiente com um corte padrão de filtros para o fluoróforo fluoresceína ($\lambda_{ex} = 485 \text{ nm}$; $\lambda_{em} = 530 \text{ nm}$) em placas de 96-poços pretos He96 (Molecular Devices Corp.). Os valores de fluorescência foram
 20 plotados como uma função de concentração de proteína, e as IC₅₀s foram obtidas pelo ajuste dos dados a uma equação de 4-parâmetros usando o software Kaleidograph (software Synergy, Reading, PA). Experimentos de

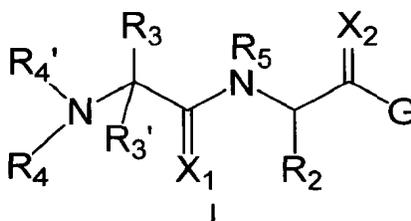
competição foram realizados pela adição de MLXBIR3SG 30 nM aos poços contendo 5 nM da sonda AVP-diPhe-FAM, com diluições seriadas 1:3 dos compostos antagonistas a partir de uma concentração de 300 nM em tampão de polarização. As amostras foram lidas após 10 minutos de incubação. Os valores de polarização de fluorescência foram plotados em função da concentração do antagonista, e os valores de IC_{50} foram obtidos pelo ajuste dos dados a uma equação de 4-parâmetros usando o software Kaleidograph (software Synergy, Reading, PA). As constantes de inibição (K_i) para os antagonistas foram determinados a partir dos valores IC_{50} . Os compostos da presente invenção que foram testados neste ensaio apresentaram uma IC_{50} menor que 10 μ M. O composto 2 teve uma IC_{50} de 0,2787 μ M, o composto 10 teve uma IC_{50} de 1,324 μ M, o composto 1 teve uma IC_{50} de 0,2309 μ M, o composto 4 teve uma IC_{50} de 2,4054 μ M, o composto 11 teve uma IC_{50} de 1,0261 μ M, o composto 12 teve uma IC_{50} de 1,0965 μ M, o composto 13 teve uma IC_{50} de 3,8188 μ M, o composto 14 teve uma IC_{50} de 2,3450 μ M, o composto 15 teve uma IC_{50} de 3,8334 μ M, o composto 16 teve uma IC_{50} de 0,2341 μ M, o composto 24 teve uma IC_{50} de 1,3802 μ M, o composto 17 teve uma IC_{50} de 0,1677 μ M, o composto 23 teve uma IC_{50} de 0,6793 μ M e o composto 22 teve uma IC_{50} de 0,3780 μ M.

REIVINDICAÇÕES

1. COMPOSTO, tendo a fórmula;



em que, U_1 e U_2 têm a fórmula geral (I)



em que,

5 cada X_1 e X_2 são independentemente O ou S;

R_2 é alquil, um carbociclo, carbociclilalquil, um heterociclo ou heterociclilalquil, sendo cada um opcionalmente substituído por halogênio, hidroxila oxo, tiona, mercapto, carboxila, alquil, haloalquil alcóxi, alquiltio, sulfonil, amino e nitro;

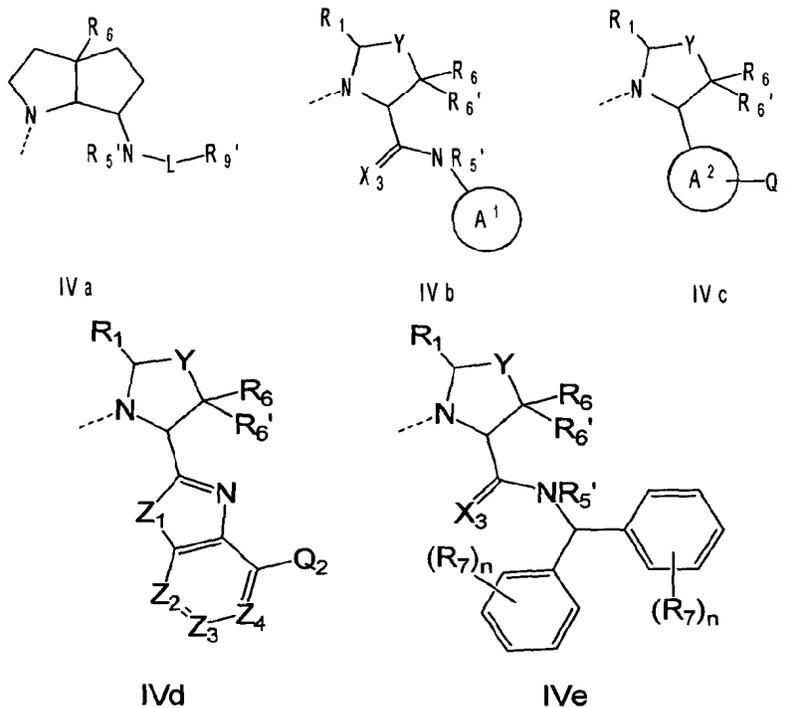
10 R_3 é H ou alquil opcionalmente substituído por halogênio ou hidroxil; ou R_3 e R_4 formam juntos um heterociclo 3-6;

R_3' é H, ou R_3 e R_3' formam juntos um carbociclo com 3-6 membros;

15 R_4 e R_4' são independentemente H, hidroxila amino, alquil, carbociclo, carbocicloalquil, carbocicloalquiloxi, carbocicloalquiloxicarbonil, heterociclo, heterocicloalquil, heterocicloalquiloxi ou heterocicloalquiloxicarbonil; em que cada alquil, carbocicloalquil, carbocicloalquiloxi, carbocicloalquiloxicarbonil, heterociclo, heterocicloalquil, heterocicloalquiloxi e heterocicloalquiloxicarbonil é opcionalmente substituído
20 por halogênio, hidroxila, mercapto, carboxila, alquil, alcóxi, amino, imino e nitro; ou R_4 e R_4' formam juntos um heterociclo;

R_5 é H ou alquil;

G é selecionado do grupo que consiste em IVa até Ivc.



em que,

R_1 é H, OH ou alquil; ou R_1 e R_2 formam juntos um heterociclo com 5-8 membros;

$R_{5'}$ é H ou alquil;

5 R_6 , e $R_{6'}$ são cada um independentemente H, alquil, aril ou aralquil;

R_7 é em cada ocorrência independentemente H, ciano, hidroxila mercapto, halogênio, nitro, carboxila, amidino, guanidino, alquil, um carbociclo, ou um heterociclo ou -U-V; em que U é -O-, -S-, -S(O)-, S(O)₂-, -N(R₈)-, -C(O)-, 10 -C(O)-NR₈-, -NR₈-C(O)-, -SO₂-NR₈-, -NR₈-SO₂-, -NR₈-C(O)-NR₈-, -NR₈-C(NH)-NR₈-, -NR₈-C(NH)-, -C(O)-O- ou -O-C(O)- e V é alquil, um carbociclo ou um heterociclo; e em que um ou mais grupos CH₂ ou CH de um alquil são 15 opcionalmente substituídos por -O-, -S-, -S(O)-, S(O)₂-, -N(R₈)-, -C(O)-, -C(O)-NR₈-, -NR₈-C(O)-, -SO₂-NR₈-, -NR₈-SO₂-, -NR₈-C(O)-NR₈-, -C(O)-O- ou -O-C(O)-; e um alquil, carbociclo e heterociclo é opcionalmente substituído por hidroxila, alcóxi, acil, halogênio, mercapto, oxo, carboxila, acil, alquil substituído

por halo, amino, nitro ciano, amidino, guanidino, um carbociclo opcionalmente substituído ou um heterociclo opcionalmente substituído;

R_8 é H, alquil, um carbociclo ou heterociclo, em que um ou mais grupos CH_2 ou CH do dito alquil é opcionalmente substituído por -O-, -S-, -S(O)-, $S(O)_2$, -N(R_8), ou -C(O)-; e o dito alquil, carbociclo e heterociclo é opcionalmente substituído por hidroxila, alcóxi, acil, halogênio, mercapto, oxo (=O), carboxila, acil, alquil substituído por halo, amino, nitro ciano, amidino, guanidino, um carbociclo opcionalmente substituído ou um heterociclo opcionalmente substituído;

10 R_9' é Q_1 ou Q_2 ;

A^1 é um heterociclo com 5 membros compreendendo de 1 a 4 heteroátomos, opcionalmente substituído por amino, hidroxila mercapto, halogênio, carboxila, amidino, guanidino, alquil, alcóxi, aril, ariloxi, acil, aciloxi, acilamino, alcóxicarbonilamino, cicloalquil, alquiltio, alquilsulfinil, alquilsulfonil, aminosulfonil, alquilaminosulfonil, alquilsulfonilamino ou um heterociclo; em que cada uma das substituições de alquil, alcóxi, aril, ariloxi, acil, aciloxi, acilamino, cicloalquil e heterociclo é opcionalmente substituída por hidroxila halogênio, mercapto, carboxila, alquil, alcóxi, haloalquil, amino, nitro, ciano, cicloalquil, aril ou um heterociclo;

20 A^2 é um heterociclo aromático com 5 membros incorporando de 1-4 heteroátomos N, O ou S e é opcionalmente substituído por um ou mais grupos R_7 e R_8 ;

L é uma ligação, -C(X_3)-, -C(X_3)NR₁₂ ou -C(X_3)O-, em que X_3 é O ou S e R_{12} é H ou R_1 ;

25 Q, Q_1 e Q_2 são independentemente H, alquil, um carbociclo, um heterociclo; em que um ou mais grupos CH_2 ou CH de um alquil é opcionalmente substituído por -O-, -S-, -S(O)-, $S(O)_2$, -N(R_8)-, -C(O)-, -C(O)-NR₈-, -NR₈-C(O)-, -SO₂-NR₈-, -NR₈-SO₂-, -NR₈-C(O)-NR₈-, -NR₈-C(NH)-NR₈-, -

NR₈-C(NH)-, -C(O)-O- ou -O-C(O)-; e, sendo que qualquer um dos seguintes; alquil, carbociclo e heterociclo é opcionalmente substituído por um ou mais grupo hidroxila, alcóxi, acil, halogênio, mercapto, oxo, carboxila, acil, alquil substituído por halo, amino, nitro ciano, amidino, guanidino, um carbociclo
 5 opcionalmente substituído, ou um heterociclo opcionalmente substituído.

X₃ é O ou S;

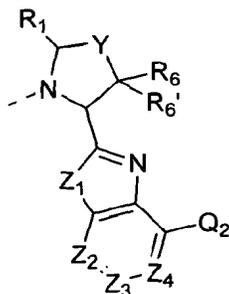
Y é uma ligação, (CR₇R₇)_{n'}, O ou S; em que n' é 1 ou 2 e R₇ é H, halogênio, alquil, aril, aralquil, amino, arilamino, alquilamino, aralquilamino, alcóxi, ariloxi ou aralquiloxi;

10 Z₁ é NR₈, O, S, SO ou SO₂;

Z₂, Z₃ e Z₄ são independentemente CQ₂ ou N;

M é um grupo de ligação que une de maneira covalente U₁ e U₂; e n é de um número de 1 a 4.

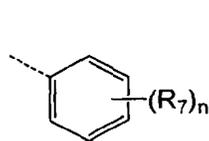
2. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, G é um
 15 grupo da fórmula IVd.



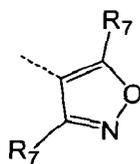
IVd

em que,

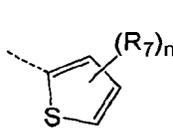
Q₂ é um carbociclo ou heterociclo selecionado a partir do grupo que consiste em IIIa - IIIs:



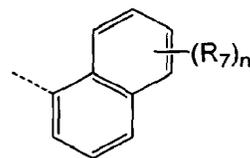
IIIa



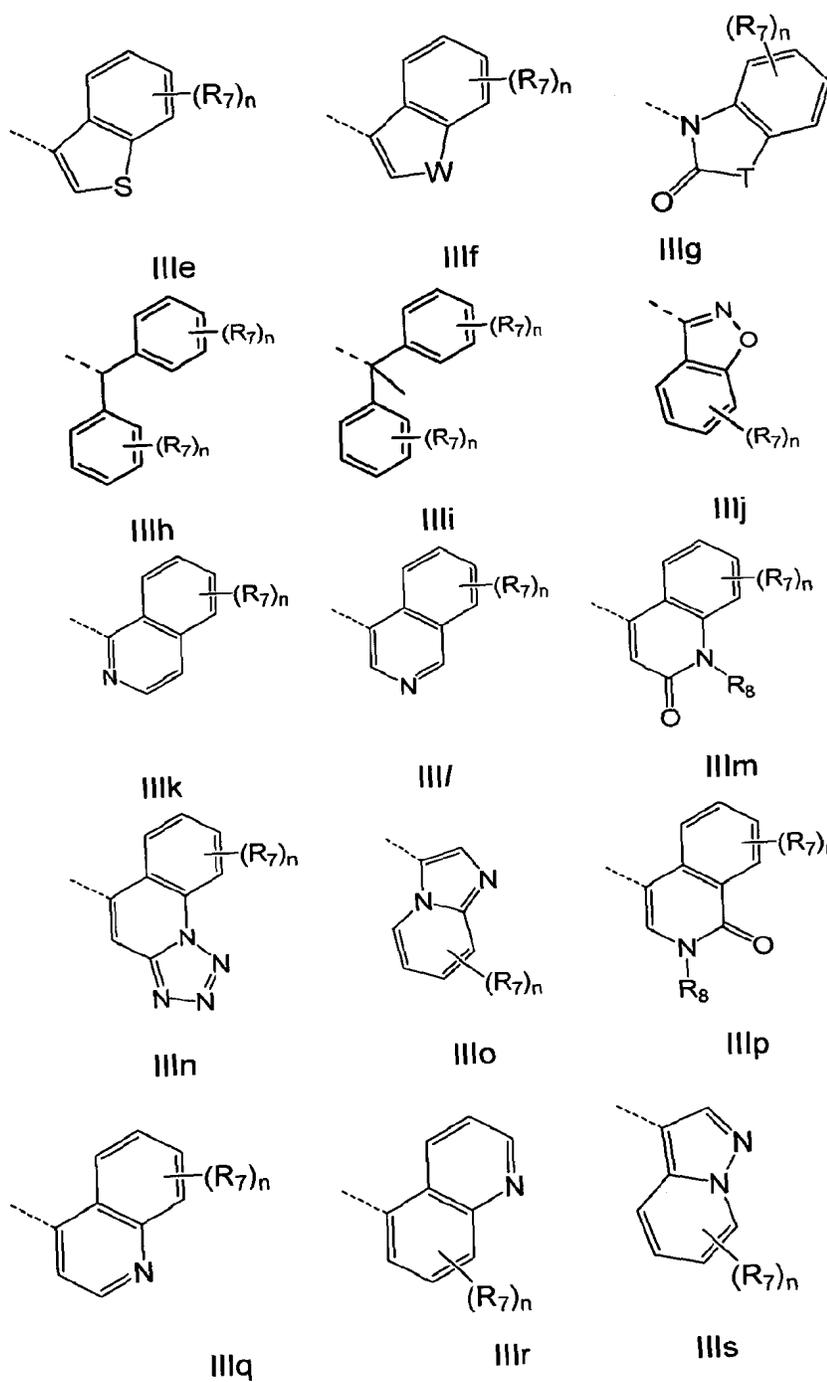
IIIb



IIIc



IIIld



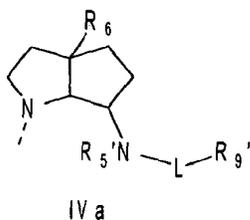
em que, n é 1-4; T é O, S, NR_8 ou CR_7R_7 ; e W é O, NR_8 ou

CR_7R_7 ; e

R_7 é H, halogênio, alquil, aril, aralquil, amino, arilamino, alquilamino, aralquilamino, alcóxi, ariloxi ou aralquiloxi.

3. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, em que G é

um grupo da fórmula IVa:



em que,

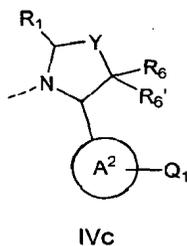
R_9' é alquil, um carbociclo, um alquil substituído por carbociclo, um heterociclo ou alquil substituído por heterociclo, em que cada um é
5 opcionalmente substituído por halogênio, hidroxila mercapto, carboxila, alquil, haloalquil, alcóxi, alquilsulfonil, amino, nitro, aril e heteroaril;

L é uma ligação, $-C(X_3)-$, em que X_3 é O ou S; e

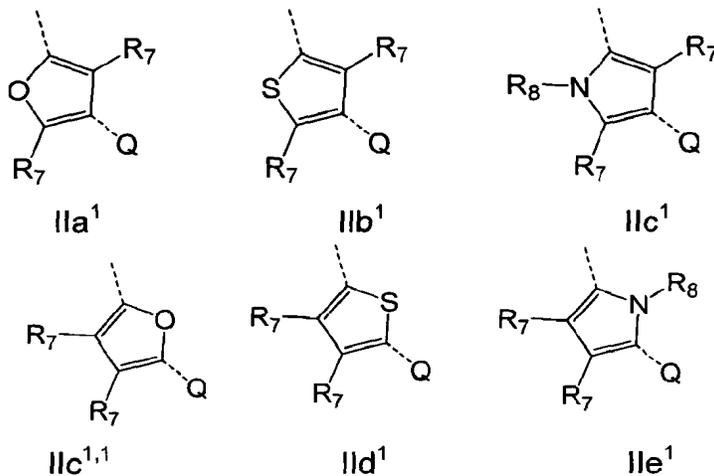
R_5' é H.

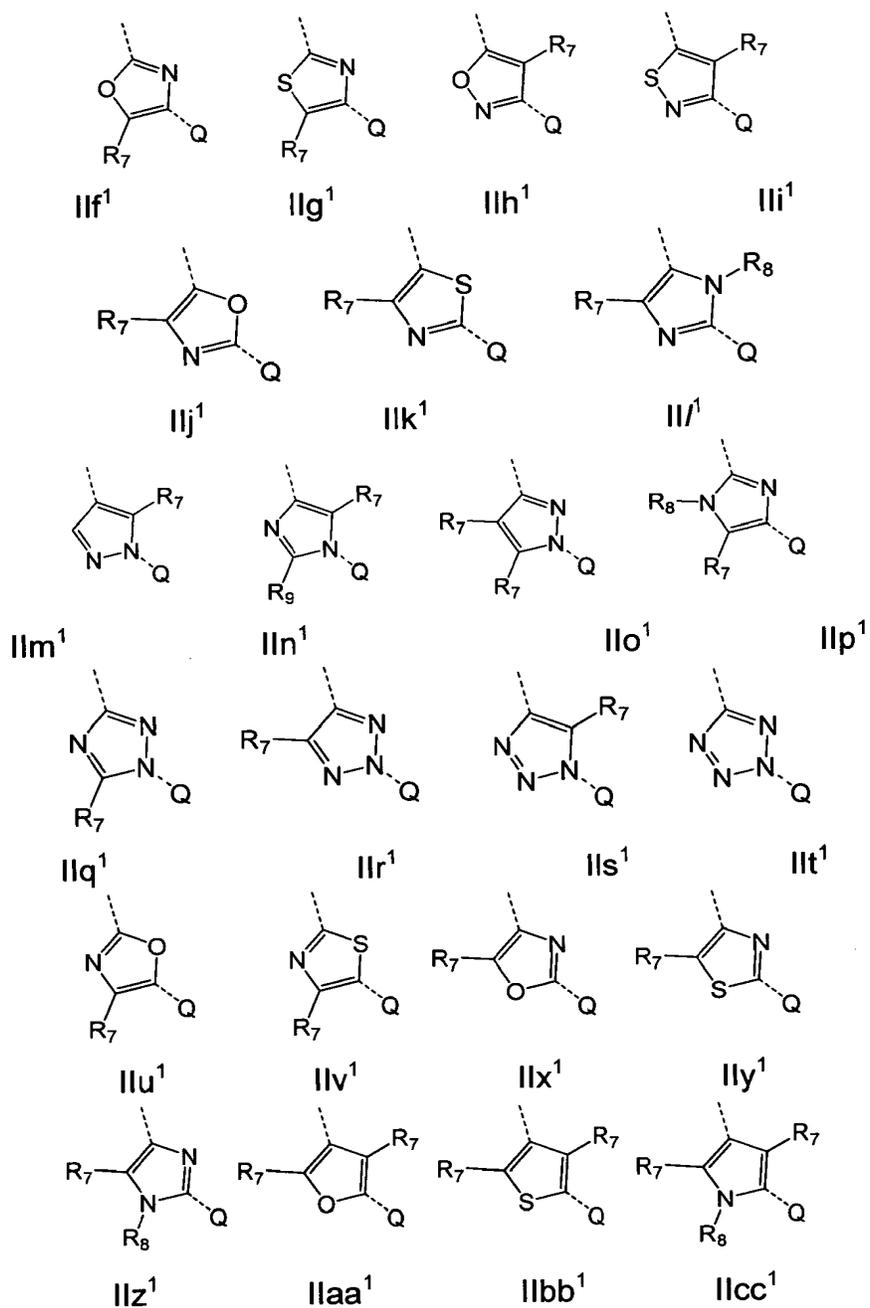
4. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, em que G é

10 um grupo da fórmula IVc

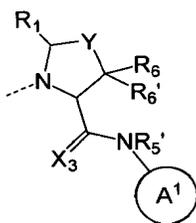


em que, A^2 é um heterociclo aromático selecionado a partir do grupo que consiste em IIa - IIc:



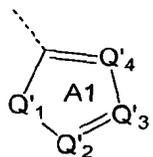


5. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, em que G é um grupo da fórmula IVb:

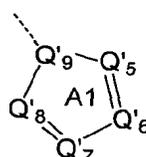


IVb

em que A^1 tem a fórmula IIa ou IIb:



IIa



IIb

em que,

R_1, R_5, R_6 e R_6' são cada um H;

X_3 é O;

5 Y é CH_2 ; e

Q'_1 é NR_8, O ou S ; $Q'_2, Q'_3, Q'_4, Q'_5, Q'_6, Q'_7,$ e $Q'_8,$ são independentemente CR_9 ou N ; em que R_9 é H, amino, hidroxila, mercapto, halogênio, carboxila, amidino, guanidino, alquil, alcóxi, aril, ariloxi, acil, aciloxi, acilamino, cicloalquil ou um heterociclo; em que cada substituição de alquil, alcóxi, aril, ariloxi, acil, aciloxi, acilamino, cicloalquil e heterociclo é

10 opcionalmente substituída por hidroxila halogênio, mercapto, carboxila, alquil, haloalquil, amino, nitro, cicloalquil, aril ou um heterociclo; R_8 é H, alquil, acil, aril, cicloalquil ou um heterociclo; em que cada alquil, aril, cicloalquil e heterociclo é opcionalmente substituído por hidroxila halogênio, mercapto,

15 carboxila, alquil, haloalquil, amino, nitro, cicloalquil, aril ou um heterociclo; e Q'_9 é CH ou N;

6. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, em que R_1 é H.

7. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, em que R_2 é alquil, cicloalquil ou um heterociclo.

20

8. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, em que R_2 é selecionado a partir do grupo que consiste em t-butil, isopropil, ciclohexil, tetrahidropirano-4-íl, N-metilsulfonilpiperidina-4-íl, tetrahidrotiopirano-4-íl, tetrahidrotiopirano-4-íl (em que S está na forma oxidada de SO ou SO_2),

ciclohexano-4-ona, 4-hidroxiciclohexano, 4-hidroxi-4-metilciclohexano, 1-metil-tetrahidropirano-4-íl, 2-hidroxi-2-propil, but-2-íl, tiofeno-3-íl, piperidina-4-íl, N-acetilpiperidina-4-íl, N-hidroxi-etilpiperidina-4-íl, N-(2-hidroxiacetil)piperidina-4-íl, N-(2-metoxiacetil)piperidina-4-íl, piridina-3-íl, fenil e 1-hidroxi-etil-1-íl.

- 5 9. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, em que R₃ é metil.
10. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, em que R₄ é H ou metil, e R₄' é H.
11. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R₅ é H ou metil.
- 10 12. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, em que R₆ e R₆' são ambos H.
13. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que X₁ e X₂ são ambos O.
- 15 14. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que R₁ é H; R₂ é isopropil, t-butil, ciclohexil ou pirano; R₃ é metil; R₄ é metil, R₄' é H; R₅ é H; e X₁ e X₂ são ambos O.
15. MÉTODO DE INDUÇÃO DA APOPTOSE EM UMA CÉLULA, compreendendo a introdução na dita célula do composto da reivindicação 1.
- 20 16. MÉTODO DE SENSIBILIZAÇÃO DE UMA CÉLULA PARA UM SINAL APOPTÓTICO, compreendendo a introdução do composto da reivindicação 1 na dita célula.
17. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 16, em que o dito sinal apoptótico é induzido pelo contato da dita célula com um composto selecionado a partir do grupo que consiste em citarabina, fludarabina, 5-fluoro-2'-deoxiuridina, gemcitabina, metotrexato, bleomicina, cisplatina, ciclofosfamida, adriamicina (doxorubicina), mitoxantrona, camptotecina,
- 25

topotecano, Colcemid, colquicina, paclitaxel, vinblastina, vincristina, tamoxifeno, finasterida, taxotere e mitomicina C ou radiação.

18. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 16, em que o dito é sinal de apoptose é induzido pelo contato da dita célula com o Apo2L/TRAIL.

5 19. MÉTODO PARA INIBIR A LIGAÇÃO DE UMA PROTEÍNA IAP A UMA PROTEÍNA CASPASE, compreendendo em expor a dita proteína IAP com o composto da reivindicação 1.

10 20. MÉTODO, para o tratamento de uma doença ou condição associada com a superexpressão de uma IAP em um mamífero, que compreende a administração de uma quantidade eficaz do composto da reivindicação 1 ao dito mamífero.

21. MÉTODO, para tratamento do câncer que compreende a administração de uma quantidade eficaz do composto da reivindicação 1 ao dito mamífero.

RESUMO**“COMPOSTO, MÉTODO DE INDUÇÃO DA APOPTOSE EM UMA CÉLULA,
MÉTODO DE SENSIBILIZAÇÃO DE UMA CÉLULA PARA UM SINAL
APOPTÓTICO, MÉTODO PARA INIBIR A LIGAÇÃO DE UMA PROTEÍNA IAP
5 A UMA PROTEÍNA CASPASE E MÉTODOS”**

A invenção fornece novos inibidores da IAP, que são úteis como agentes terapêuticos para o tratamento de tumores malignos, em que os compostos possuem a fórmula geral.

em que M é um grupo de ligação covalente unindo R_2 , R_3 , R_4 ou
10 R_5 de U_1 a um grupo R_2 , R_3 , R_4 ou R_5 de U_2 ; U_1 e U_2 tem a fórmula geral (I).

e G , X_1 , X_2 , R_2 , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' e R_5 , são como descritos no presente.