

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

(21) **PI 0613030-5 A2**

(22) Data de Depósito: 11/07/2006
(43) Data da Publicação: 03/01/2012
(RPI 2139)



(51) Int.Cl.:

C07C 237/22
C07C 235/84
C07D 317/58
C07D 333/24
C07D 213/56
C07D 277/30
C07C 323/41
C07C 259/06
C07C 237/42
C07C 231/16
A61K 31/166
A61K 31/36
A61K 31/381
A61K 31/4409
A61K 31/426

(54) Título: COMPOSTO DE FÓRMULA I; COMPOSTO OU SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO COMPOSTO; MÉTODO PARA MODULAR A ATIVIDADE DE UMA METALOPROTEINASE EM ANIMAL QUE DELE NECESSITE; COMPOSIÇÃO; MÉTODO PARA TRATAMENTO DE UM DISTÚRBIO RELACIONADO A METALOPROTEINASE EM ANIMAL QUE DELE NECESSITE; MÉTODO DE SINTETIZAR UM COMPOSTO; COMPOSTO DE FÓRMULA II

(57) Resumo: COMPOSTO DE FÓRMULA I COMPOSTO OU SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO COMPOSTO; MÉTODO PARA MODULAR A ATIVIDADE DE UMA METALOPROTEINASE EM ANIMAL QUE DELE NECESSITE; COMPOSIÇÃO; MÉTODO PARA TRATAMENTO DE UM DISTÚRBIO RELACIONADO A METALOPROTEINASE EM ANIMAL QUE DELE NECESSITE; MÉTODO DE SINTETIZAR UM COMPOSTO; COMPOSTO DE FÓRMULA II. A presente invenção refere-se à modulação da atividade de metaloproteinase.

(30) Prioridade Unionista: 11/07/2005 US 60/697,590

(73) Titular(es): WYETH

(72) Inventor(es): David Brian How, Eric Feyfant, Jason Shaoyun Xiang, Joshua James Sabatini, Manus Ipek, Phaik-Eng Sum

(74) Procurador(es): Trench, Rossi e Watanabe

(86) Pedido Internacional: PCT US2006027066 de 11/07/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/008994de 18/01/2007

"COMPOSTO DE FÓRMULA I; COMPOSTO OU SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO COMPOSTO; MÉTODO PARA MODULAR A ATIVIDADE DE UMA METALOPROTEINASE EM ANIMAL QUE DELE NECESSITE; COMPOSIÇÃO; MÉTODO PARA TRATAMENTO DE UM
5 DISTÚRBIO RELACIONADO A METALOPROTEINASE EM ANIMAL QUE DELE NECESSITE; MÉTODO DE SINTETIZAR UM COMPOSTO; COMPOSTO DE FÓRMULA II".

Por todo este pedido de patente, são citadas várias publicações. A descrição integral dessas publicações
10 está incorporada por referência neste pedido, de modo a descrever mais detalhadamente o estado da técnica, como é do conhecimento dos peritos na técnica presente, assim como a data da invenção aqui descrita e reivindicada.

Esta revelação de patente contém matéria protegida
15 por leis de direitos autorais. O proprietário dos direitos autorais não faz objeção à sua reprodução via fac-símile de quaisquer documentos de patente ou descrição de patente, conforme revisto nos arquivos ou depósitos de patente do Departamento de Patentes e Marcas dos E.U.A; não obstante,
20 de outro modo, reserva-se a quaisquer e todos os direitos autorais.

PEDIDO RELACIONADO

Este pedido reivindica o benefício sob o pedido Provisório dos E.U. 35 U.S.C. § 119(e) N° 60/697.590,
25 depositado em 11 de julho de 2005, ora incorporado por referência ao presente em sua integralidade.

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a compostos e a seu uso, como por exemplo, inibidores de metaloproteinase.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Metaloproteinases, incluindo metaloproteinases
5 matrizes e agrecanases, são conhecidas por terem um papel na
quebra do tecido conjuntivo. Metaloproteinases matrizes
("MMPs") constituem-se numa superfamília de enzimas
proteolíticas que estão geneticamente relacionadas e são
capazes de degradar quase todos os constituintes da matriz
10 extracelular e a membrana basal que restringem o movimento
celular. As agrecanases são membros da família de proteínas
ADAMTS (Uma desintegrina e metaloproteinase com motivos de
trombospondina). Agrecanase-1 e asgrecanase-2 foram designadas
ADAMTS-4 e ADAMTS-5, respectivamente (Tang BL, *Int J*
15 *Biochem Cell Biol* 2001, 33, 33-44).

A família de ADAMTS está envolvida na clivagem de
agrecan, um componente cartilaginoso também conhecido como o
grande proteoglican sulfato de condroitina de agregação
(Abbaszade I et al., *J Biol Chem* 1999, 274, 23443-23450),
20 processamento de pro-colágeno (Colige A et al., *Proc Natl*
Acad Sci USA 1997, 94, 2374-2379), angiogênese (Vazquez F et
al., *J Biol Chem* 1999, 274, 23349-23357), inflamação (Kuno K
et al., *J Biol Chem* 1997, 272, 556-562) e invasão de tumor
(Masui T. et al., *J Biol Chem* 1997, 272, 556-562). As MMPs
25 também demonstraram clivar agrecan.

A perda de agrecan esteve implicada na degradação
da cartilagem articular, em doenças artríticas, por exemplo,
osteoartrite, é uma doença debilitante que afeta pelo menos

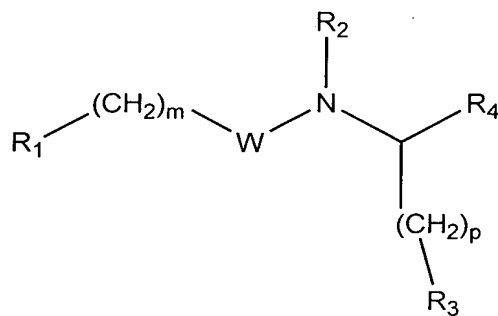
30 milhões de americanos. A degradação da cartilagem articular e a resultante dor crônica podem reduzir, gravemente, a qualidade de vida. Uma característica primária e importante do processo de osteoartrite é a perda de agrecan da matriz extracelular, resultando em deficiências nas características biomecânicas da cartilagem. Similarmente, MMPs e agrecanases são conhecidas por desempenhar um papel em muitos distúrbios em que ocorre a degradação ou destruição de proteína extracelular, tal como câncer, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica ("COPD"), aterosclerose, degeneração macular relacionada à idade, ulceração da córnea e outras doenças superficiais oculares, hepatite, aneurismas aórticos, tendinite, doenças do sistema nervoso central, cura anormal de ferimentos, angiogênese, restenose, cirrose, esclerose múltipla, glomerulonefrite, doença enxerto-versus-hospedeiro, diabetes, doença inflamatória do intestino, choque, degeneração do disco intervertebral, Acidente vascular, osteopenia, e doenças periodontais.

Portanto, são necessários inibidores de metaloproteínase, incluindo os inibidores de MMPs e agrecanases.

A presente invenção está direcionada a essas e outras importantes finalidades.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Numa modalidade, a invenção proporciona compostos de Fórmula (I):



(I)

e os seis farmacêuticamente aceitáveis destes,
onde:

W é -C(O)-, -OC(O)-, -NHC(O)-, -C(O)O-, ou -C(O)NH-;

R₁ é fenila, heteroarila, bifenila, arila bicíclico,
5 arila tricíclico, heteroarila bicíclico, ou heteroarila tricíclico, cada qual opcionalmente substituído com um ou mais de R₅ ou R₆, e quando R₁ é substituído com mais que um de R₅ ou R₆, os substituintes podem ser iguais ou diferentes;

10 R₂ é hidrogênio, (C₁-C₆) alquila, (C₂-C₆) alquenila, (C₂-C₆) alquinila -(CH₂)_nR₁₁, -OH, ou

-O-(C₁-C₆) alquila;

R₃ é -CO₂H, -CONH₂, -CONHOH, -CONHSO₂R₇, tetrazol,
-SO₂NHR₇, -SO₃H,

15 -PO(OH)NH₂, -PO(OH)OR₇, -CONHR₇, -COOR₇, um grupo ácido mimético, ou um heterocicloalquila ou heteroarila de 5 ou 6-membros contendo 1 a 4 heteroátomos selecionados de O, N, S;

R₄ é -CO₂H, -CONH₂, -(CH₂)_nOR₇, ou -CONR₉R₁₀;

20 R₅ é arila, heteroarila, -(CH₂)_n-arila, -(CH₂)_n-heteroarila, -O-arila, -O-heteroarila, -S-arila,

-S-heteroarila, -NH-arila, -NH-heteroarila, -CO-(C₁-C₆) alquila, -CO-arila,

-CO-heteroarila, -SO₂-(C₁-C₆) alquila, -SO₂-arila, -SO₂-heteroarila, -SO₂NH-arila,

5 -SO₂NH-heteroarila, -NHSO₂-(C₁-C₆) alquila, -NHSO₂-arila, -NHSO₂-heteroarila,

-NHCO-arila, -NHCO-heteroarila, -CONH-arila, -CONH-heteroarila, (C₁-C₆) alquila, -O-(C₁-C₆) alquila, -S-(C₁-C₆) alquila, -NH-(C₁-C₆) alquila, -NHCO-(C₁-C₆) alquila,

10 -CONH-(C₁-C₆) alquila, -O-(C₃-C₆) cicloalquila -S-(C₃-C₆) cicloalquila,

-NH-(C₃-C₆) cicloalquila, -NHCO-(C₃-C₆) cicloalquila, ou -CONH-(C₃-C₆) cicloalquila; cada alquila, arila, cicloalquila ou heteroarila opcionalmente substituído com um ou mais de R₆, e quando R₅ é substituído com mais de um R₆, os substituintes podem ser iguais ou diferentes;

R₆ e R₁₂ são cada qual, independentemente, hidrogênio, halogênio, -CN, -OCF₃, -CF₃, -NO₂,

-OH, -SH, -NR₇R₈, -CONR₇R₈, -NR₈COR₇, -NR₈CO₂R₇,

20 -CO₂R₇, -COR₇,

-SO₂-(C₁-C₆) alquila, -SO₂-arila, -SO₂-heteroarila, -SO₂R₇, -NR₇SO₂R₈, -SO₂NR₇R₈; (C₁-C₆) alquila, -O-(C₁-C₆) alquila, -S-(C₁-C₆) alquila, -NH-(C₁-C₆) alquila,

-NHCO-(C₁-C₆) alquila, -CONH-(C₁-C₆) alquila, -O-(C₃-C₆) cicloalquila,

25 -S-(C₃-C₆) cicloalquila, -NH-(C₃-C₆) cicloalquila, -NHCO-(C₃-C₆) cicloalquila,

-CONH-(C₃-C₆) cicloalquila, heterocicloalquila,
(C₁-C₆) alquil-OR₇,

(C₂-C₆) alquinila, (C₂-C₆) alquenila, -O-(C₁-C₆)
alquila-(C₃-C₆) cicloalquila, -O-alquenila,

5 -O-(C₁-C₆) alquila substituído com arila, arila,
heteroarila, -(CH₂)_n-arila,

-(CH₂)_n-heteroarila, -O-arila, -O-heteroarila, -S-
arila, ou -S-heteroarila; cada alquila, arila, cicloalquila,
heterocicloalquila, heteroarila, alquenila ou alquinila

10 opcionalmente substituído com um ou mais de R₁₃;

R₇ e R₈ são cada qual independentemente, hidro-
gênio, (C₁-C₆) alquila, arila, heteroarila, (C₂-C₆) alque-
nila, (C₂-C₆) alquinila, cicloalquila, -(CH₂)_n-arila, ou
-(CH₂)_n-heteroarila; ou R₇ e R₈ junto com o átomo ao qual eles
15 estão ligados formam um grupo cíclico de cinco- a sete
membros contendo até 3 heteroátomos selecionados N, O, ou S;

R₉ e R₁₀ são cada qual independentemente hidrogê-
nio, (C₁-C₆) alquila, (C₁-C₆) alquila-OH,

(C₁-C₆) alquil-O-(C₁-C₆) alquila, arila, ciclo-
20 alquila, heteroarila, (C₂-C₆) alquenila, (C₂-C₆) alquinila,
arila bicíclico, arila tricíclico, heteroarila bicíclico, ou
heteroarila tricíclico, cada alquila, arila, cicloalquila ou
heteroarila opcionalmente substituído com um ou mais R₁₂; ou
R₉ e R₁₀ juntos, podem formar um grupo cíclico de cinco- a
25 sete membros contendo até 3 heteroátomos selecionados dentre
N, O, ou S;

R₁₁ é arila, heteroarila, ou cicloalquila;

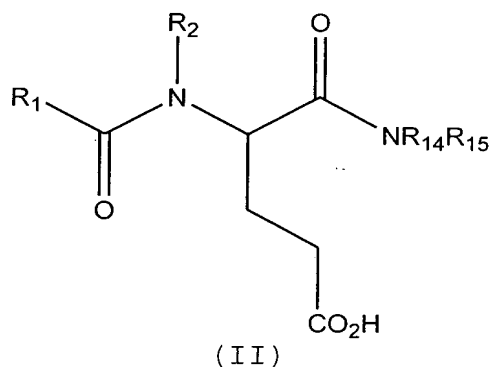
R_{13} é halogênio, $-O-(C_1-C_6)$ alquila, $-CO_2H$, $-OH$, $-CF_3$, hidrogênio, (C_1-C_6) alquila, arila, heteroarila, (C_2-C_6) alquenila, (C_2-C_6) alquinila, cicloalquila, cicloalquila substituído com $-OH$, arila substituído com $-NH_2$, arila substituído com $-O-(C_1-C_6)$ alquila, $-(CH_2)_n$ -arila, ou $-(CH_2)_n$ -heteroarila;

m é 0-4;

n é 0-4; e

p é 0-2.

10 Numa outra modalidade, a invenção proporciona compostos de fórmula (II):



e os sais farmaceuticamente aceitáveis destes, onde:

R_2 é hidrogênio, (C_1-C_6) alquila, (C_2-C_6) alquinila, (C_2-C_6) alquinila, $-(CH_2)_pR_{11}$, $-OH$, ou $-O-(C_1-C_6)$ alquila;

R_{14} e R_{15} são cada qual, independentemente, hidrogênio, (C_1-C_6) alquila, arila, heteroarila, (C_2-C_6) alquenila, (C_2-C_6) alquinila, cicloalquila, heterocicloalquil $-(CH_2)_n$ -arila, arila bicíclico, arila tricíclico, heteroarila bicíclico, ou heteroarila tricíclico; cada alquila, arila,

cicloalquila, heterocicloalquila, ou heteroarila, opcionalmente substituído com um ou mais R_{12} ; ou R_{14} e R_{15} juntos podem formar um grupo cíclico de cinco a sete membros, contendo até heteroátomos selecionados dentre N, O, ou S;

5 p é 0-2, e

R_1 , R_{11} , R_{12} , e n são como descritos acima para os compostos de Fórmula (I)

10 Numa modalidade, os compostos ou os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de Formula (I) ou Formula (II) são úteis como composições farmacêuticas, os compostos ou os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de Formula (I) ou Formula (II) e um veículo farmaceuticamente aceitável.

15 Numa modalidade, os compostos ou os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de Formula (I) ou Formula (II) são úteis como moduladores de metaloproteinase.

20 Numa modalidade, a invenção propicia o tratamento de um distúrbio relacionado a metaloproteinase, compreendendo a administração ao animal em necessidade de tratamento, dos compostos ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de Formula (I) ou Formula (II) numa quantidade eficaz para tratar um distúrbio relacionado com metaloproteinase.

25 Numa modalidade, a invenção propicia métodos de sintetizar os compostos ou os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de Formula (I) ou Formula (II).

 Numa modalidade, a invenção propicia compostos ou os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de

Formula (I) ou Formula (II) produzidos por processos particulares.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

Entende-se, para finalidade deste relatório descritivo, que, todas as indicações de um grupo, tal como
5 alquila abrangem tanto formas substituídas como não substituídas.

O termo "alquila" como aqui empregado, seja sozinho ou como parte de um outro grupo, refere-se a uma cadeia de
10 hidrocarboneto alifática substituída ou não substituída, incluindo, sem limitação, cadeias lineares e ramificadas contendo de 1-12 átomos de carbono, ou em alguns casos, de 1-6 átomos de carbono, a menos que seja explicitado de outro modo. Por exemplo, metila, etila, propila, isopropila,
15 butila, isobutila, e terc-butila são abrangidos pelo termo "alquila" (C₁-C₆)-alquil inclui grupos alifáticos de cadeia linear ou ramificada tendo de 1-6 carbonos. Estão incluídos especificamente na definição de "alquila" as cadeias de hidrocarboneto alifático que são opcionalmente substituídas.

20 O alquila pode ser adequadamente, um (C₁-C₃)-alquila. Numa modalidade, um alquila é opcionalmente substituído com um ou mais dos seguintes grupos: -V-halogênio, -V-(C₁-C₆)-alquila, -V-(C₂-C₆)-alquenila, -V-(C₂-C₆)-alquinila, -V-N(R')₂, metilenodioxo, etilenodioxo, -V-NHSO₂R', -V-NR'COR', -V-NHCO₂R',
25 -V-NO₂, -V-SO₂N(R')₂, -V-SO₂R', -V-OR', -V-COR', -V-CO₂R', -V-CON(R')₂, ou -V-CN, onde cada R' é independentemente hidrogênio, C₁-C₆)-alquila não substituído, ou arila

não substituído; e onde cada V é independentemente , uma ligação ou (C₁-C₆)-alquila.

O número de carbonos conforme empregado nas definições presentes, refere-se à cadeia central carbônica e às ramificações carbônicas, porém não inclui átomos de carbono dos substituintes, tais como substituições alcóxi e similar.

O termo "alquenila" conforme aqui empregado, seja sozinho ou como parte de um outro grupo, refere-se a uma cadeia de hidrocarboneto substituída ou não substituída, incluindo, sem limitação, cadeias lineares ou ramificadas, tendo de 2-8 átomos de carbono, por exemplo 2-6 átomos de carbono, contendo pelo menos uma dupla ligação. Numa modalidade, a fração alquinila possui 1 ou 2 duplas ligações. Tais frações alquenila podem existir nas conformações E ou Z, e os compostos desta invenção incluem ambas as conformações. (C₂-C₆) alquinila inclui uma cadeia de 2-6 carbonos linear ou ramificada, tendo pelo menos uma dupla ligação carbono-carbono. De modo específico, está incluído dentro da definição de "alquenila" as cadeias de hidrocarboneto alifático que sejam opcionalmente substituídas. Numa modalidade, um heteroátomo, tal como O, S ou N, ligados a um grupo alquinila não está ligado ao átomo de carbono que está ligado a uma dupla ligação. Numa modalidade, um alquenila é opcionalmente substituído com um ou mais dos seguintes grupos: -V-halogênio, -V-(C₁-C₆)-alquila, -V-(C₂-C₆)-alquenila, -V-(C₂-C₆)-alquinila, -V-N(R')₂, metilenodioxo, etilenodioxo, -V-NHSO₂R', -V-NR'COR', -V-NHCO₂R', -V-NO₂, -V-SO₂N(R')₂, -V-SO₂R', -V-OR', -V-COR', -V-CO₂R', -V-CON(R')₂,

ou $-V-CN$, onde cada R' é independentemente, hidrogênio, (C_1-C_6) -alquil não substituído, ou arila não substituído; e, onde V é independentemente uma ligação ou um (C_1-C_6) -alquila.

5 O termo "alquinila" conforme aqui empregado, seja sozinho ou como parte de um outro grupo, refere-se a uma fração de hidrocarboneto contendo pelo menos uma tripla ligação carbono-carbono. (C_2-C_6) alquinila inclui uma cadeia linear ou ramificada de 2-6 carbonos tendo pelo menos uma tripla ligação carbono-carbono. Numa modalidade, um alqui-
 10 nila é opcionalmente substituído com um ou mais dos seguintes grupos: $-V$ -halogênio, $-V-(C_1-C_6)$ -alquila, $-V-(C_2-C_6)$ -alquenila, $-V-(C_2-C_6)$ -alquinila, $-V-N(R')_2$, metileno-dioxo, etilenodioxo, $-V-NHSO_2R'$, $-V-NR'COR'$, $-V-NHCO_2R'$, $-V-$
 15 NO_2 , $-V-SO_2N(R')_2$, $-V-SO_2R'$, $-V-OR'$, $-V-COR'$, $-V-CO_2R'$, $-V-CON(R')_2$, ou $-V-CN$, onde cada R' é independentemente hidrogênio, C_1-C_6 -alquila não substituído, ou arila não substituído; e onde cada V é independentemente uma ligação ou (C_1-C_6) -alquila.

20 O termo "cicloalquila" refere-se a um sistema de anel hidrocarboneto não aromático saturado ou insaturado, monocíclico, bicíclico, tricíclico, fundido, ligado por ponte, ou espiro monovalente de 3-15 átomos de carbono, por exemplo 3-6 átomos de carbono. Qualquer posição no anel
 25 adequada da fração cicloalquila pode ser covalentemente ligada à estrutura química definida. Exemplos de frações cicloalquila incluem, sem limitação, ciclopropila, ciclopropilmetila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, ciclo-

eptila, norbornila, adamantila, espiro[4.5]decanila, e os
 homólogos, isômeros e similar. C₃-C₆ cicloalquila inclui
 anéis saturados monocíclicos, de 3 a 6 carbonos. Numa
 modali-dade, um cicloalquila é opcionalmente substituído com
 5 um ou mais dos seguintes grupos: -V-halogênio, -V-(C₁-C₆)-
 alquila, -V-(C₂-C₆)-alquenila, -V-(C₂-C₆)-alquinila, -V-
 N(R')₂, metilenodioxo, etilenodioxo, -V-NHSO₂R', -V-NR'COR',
 -V-NHCO₂R', -V-NO₂, -V-SO₂N(R')₂, -V-SO₂R', -V-OR', -V-COR',
 -V-CO₂R', -V-CON(R')₂, ou -V-CN, onde cada R' é
 10 independentemente, hidrogênio, (C₁-C₆)-alquila não substi-
 tuído, ou arila não substituído; e onde cada V é independen-
 temente, uma ou (C₁-C₆)-alquila. Cicloalquilalquila, quando
 aqui empregado, refere-se a um grupo (C₁-C₆)-alquila conforme
 indicado supra substituído com um grupo C₃ a C₁₅ ciclo-
 15 alquila, conforme indicado supra, por exemplo, cicloexil-
 metila e cicloexiletila.

"Heteroarila" refere-se a um anel heterocíclico
 aromático de 5-6 membros contendo de 1-4 heteroátomos
 selecionados do grupo consistindo de átomos de oxigênio,
 20 nitrogênio e enxofre no anel podendo ser fundido com um anel
 carbocíclico ou heterocíclico em qualquer posição possível
 (por exemplo, fundido a um ou mais anéis carbocíclicos ou
 heterocíclicos, contendo de 1-4 heteroátomos selecionados do
 grupo consistindo de átomos de oxigênio, nitrogênio e
 25 enxofre no anel) por exemplo, ele é de modo adequado um anel
 bicíclico ou tricíclico.

Grupos heteroarila exemplares, incluem, sem limi-
 tação, furanila, furazanila, homopiperazinila, imidazoli-

nila, isotiazolila, isoxazolila, oxadiazolila, oxazolila, pirimidinila, fenantridinila, piranila, pirazinila, pirazolinila, pirazolila, piridazinila, pirido-oxazolila, piridoimidazolila, piridotiazolila, piridinila, pirimidinila, 5 pirrolinila, tiadiazinila, tiadiazolila, tienila, tienotiazolila, tienooxazolila, tienoimidazolila, tiofenila, triazinila, e triazolila. Numa modalidade, um heteroarila é opcionalmente substituído com um ou mais dos seguintes grupos: -V-halogênio, -V-(C₁-C₆)-alquila, -V-(C₂-C₆)-alquenila, -V-(C₂-C₆)-alquinila, -V-N(R')₂, metilenodioxo, 10 etilenodioxo, -V-NHSO₂R', -V-NR'COR', -V-NHCO₂R', -V-NO₂, -V-SO₂N(R')₂, -V-SO₂R', -V-OR', -V-COR', -V-CO₂R', -V-CON(R')₂, ou -V-CN, cada R' é independentemente hidrogênio, (C₁-C₆)-alquil não substituído, ou arila não substituído; e, onde 15 cada V é independentemente uma ligação ou (C₁-C₆)-alquila.

"Heterocicloalquila" refere-se a um anel não aromático saturado ou insaturado de 5-7 membros, contendo átomos de carbonos e de 1-4 heteroátomos selecionados dentre N, O, e S, os quais podem ser de modo adequado, monocíclicos 20 ou podem ser fundidos a um ou mais de outros anéis para proporcionar uma fração policíclica, por exemplo, uma fração bicíclica ou tricíclica. Os anéis adicionais podem ser anéis carbocíclicos ou eles pode conter de 1-4 outros heteroátomos, selecionados dentre N, O e S, preferivelmente, 25 eles são anéis carbocíclicos. Os anéis adicionais podem ser saturados, insaturados ou aromáticos. De preferência, eles são anéis não-aromáticos). Grupos heterocicloalquila exemplares incluem, sem limitação, azepanila, azetidínila,

aziridinila, imidazo-lidinila, morfolinila, oxazolidinila, oxazolidinila, piperazinila, piperidinila, pirazolidinila, pirrolidinila, quinuclidinila, tetraidrofurana, e tiomorfolinila. Numa modalidade, um heterocicloalquila é

5 opcionalmente substituído com um ou mais dos seguintes grupos: -V-halogênio, -V-(C₁-C₆)-alquila, -V-(C₂-C₆)-alquenila, -V-(C₂-C₆)-alquinila, -V-N(R')₂, metilenodioxo, etilenodioxo, -V-NHSO₂R', -V-NR'COR', -V-NHCO₂R', -V-NO₂, -V-SO₂N(R')₂, -V-SO₂R', -V-OR',

10 -V-COR', -V-CO₂R', -V-CON(R')₂, ou -V-CN, cada R' é independentemente hidrogênio, (C₁-C₆)-alquil não substituído, ou arila não substituído; e, onde cada V é independentemente uma ligação ou (C₁-C₆)-alquila.

O termo "arila" conforme aqui empregado, como um

15 grupo ou parte de um grupo refere-se a um sistema de anel carbocíclico, por exemplo, de 6-14 átomos de carbono, tal como fenila, que pode opcionalmente substituído. Um grupo arila pode ser fundido com anel carbocíclico ou heterocíclico em qualquer posição possível (por exemplo, fundido a

20 um ou mais anéis carbocíclicos ou heterocíclicos tendo cada um 5-8 átomos no anel, contendo o anel heterocíclico fundido de 1-4 heteroátomos, selecionados do grupo consistindo de átomos de oxigênio, nitrogênio, e enxofre no anel. "Fenila" como aqui empregado, seja sozinho ou como parte de um outro

25 grupo, refere-se a um grupo fenila substituído ou não substituído. O arila fundido com um anel carbocíclico pode ser adequadamente, um arila bicíclico ou um arila tricíclico. Numa modalidade, um grupo arila tal como fenila,

é opcionalmente substituído com um ou mais dos seguintes:
 Numa modalidade, um heteroarila é opcionalmente substituído
 com um ou mais dos seguintes grupos: -V-halogênio, -V-(C₁-
 C₆)-alquila, -V-(C₂-C₆)-alquenila, -V-(C₂-C₆)-alquinila, -V-
 5 N(R')₂, metilenodioxo, etilenodioxo, -V-NHSO₂R', -V-NR'COR',
 -V-NHCO₂R', -V-NO₂, -V-SO₂N(R')₂, -V-SO₂R', -V-OR', -V-COR',
 -V-CO₂R', -V-CON(R')₂, ou -V-CN, cada R' é independentemente
 hidrogênio, (C₁-C₆)-alquil não substituído, ou arila não
 substituído; e, onde cada V é independentemente uma ligação
 10 ou (C₁-C₆)-alquila.

O termo "bifenila" como aqui empregado, refere-se
 a dois grupos fenila ligados em qualquer sítio carbono em
 cada anel. Numa modalidade, um ou ambos os grupos fenila
 é/são independentemente, opcionalmente substituídos com um
 15 ou mais dos seguintes grupos: Numa modalidade, um hetero-
 arila é opcionalmente substituído com um ou mais dos
 seguintes grupos: -V-halogênio, -V-(C₁-C₆)-alquila, -V-(C₂-
 C₆)-alquenila, -V-(C₂-C₆)-alquinila, -V-N(R')₂, metileno-
 dioxo, etilenodioxo, -V-NHSO₂R', -V-NR'COR', -V-NHCO₂R', -V-
 20 NO₂, -V-SO₂N(R')₂, -V-SO₂R', -V-OR', -V-COR', -V-CO₂R', -V-
 CON(R')₂, ou -V-CN, cada R' é independentemente hidrogênio,
 (C₁-C₆)-alquil não substituído, ou arila não substituído; e,
 onde cada V é independentemente uma ligação ou (C₁-C₆)-
 alquila.

25 O termo "biarila", conforme aqui empregado,
 refere-se a dois grupos arila ligados em um sítio do carbono
 em cada anel. Numa modalidade, um ou ambos os grupos arila é

independentemente , opcionalmente substituído com um ou mais dos seguintes grupos:

-V-halogênio, -V-(C₁-C₆)-alquila, -V-(C₂-C₆)-alquên-
nila, -V-(C₂-C₆)-alquinila, -V-N(R')₂, metilenodioxo,
5 etilenodioxo, -V-NHSO₂R', -V-NR'COR', -V-NHCO₂R', -V-NO₂, -V-
SO₂N(R')₂, -V-SO₂R', -V-OR', -V-COR', -V-CO₂R', -V-CON(R')₂,
ou -V-CN, onde cada R' é independentemente hidrogênio, (C₁-
C₆)-alquil não substituído, ou arila não substituído; e,
onde cada V é independentemente uma ligação ou (C₁-C₆)-
10 alquila.

O termo "arila bicíclico" conforme aqui empregado, refere-se a dois grupos carbocíclicos fundidos, onde um ou ambos os grupos carbocíclicos é/são aromáticos. Por exemplo, um arila bicíclico pode conter de 8-12 átomos no anel. Numa
15 modalidade, um ou ambos os grupos carbocíclicos do arila bicíclico é/são independentemente, opcionalmente substituído(s) com um ou mais dos seguintes grupos: -V-halogênio, -V-(C₁-C₆)-alquila, -V-(C₂-C₆)-alquên-
nila, -V-(C₂-C₆)-alquinila, -V-N(R')₂, metilenodioxo, etilenodioxo, -V-NHSO₂R',
20 -V-NR'COR', -V-NHCO₂R', -V-NO₂, -V-SO₂N(R')₂, -V-SO₂R', -V-OR', -V-COR', -V-CO₂R', -V-CON(R')₂, ou -V-CN, cada R' é independentemente hidrogênio, (C₁-C₆)-alquil não substituído, ou arila não substituído; e, onde cada V é independentemente uma ligação ou (C₁-C₆)-alquila.

25 O termo "arila tricíclico" conforme aqui empregado, refere-se a três grupos carbocíclicos fundidos, onde dois ou três dos grupos carbocíclicos é aromático. Por exemplo, um arila tricíclico pode conter de 13 a 18 átomos

no anel. Numa modalidade, um ou mais grupos carbocíclicos do arila tricíclico são independentemente, opcionalmente substituídos com um ou mais dos seguintes grupos: -V-halogênio, -V-(C₁-C₆)-alquila, -V-(C₂-C₆)-alquenila, -V-(C₂-C₆)-alquini-
 5 la, -V-N(R')₂, metilenodioxo, etilenodioxo, -V-NHSO₂R', -V-NR'COR', -V-NHCO₂R', -V-NO₂, -V-SO₂N(R')₂, -V-SO₂R', -V-OR', -V-COR', -V-CO₂R', -V-CON(R')₂, ou -V-CN, cada R' é independentemente hidrogênio, (C₁-C₆)-alquil não substituído, ou arila não substituído; e, onde cada V é
 10 independentemente uma ligação ou (C₁-C₆)-alquila.

O termo "heteroarila bicíclico" conforme aqui empregado, refere-se a dois grupos cíclicos fundidos, onde um ou ambos os grupos cíclicos é aromático e contém um a quatro heteroátomos selecionados dentre O, S, e N. Por exem-
 15 plo, um heteroarila bicíclico pode conter de 8-12 átomos no anel, e de 1-3 heteroátomos selecionados dentre O, N, e S em cada anel. Numa modalidade, um ou ambos os grupos cíclicos é/são independentemente, opcionalmente substituídos com um ou mais dos seguintes grupos: -V-halogênio, -V-(C₁-C₆)-
 20 alquila, -V-(C₂-C₆)-alquenila, -V-(C₂-C₆)-alquinila, -V-N(R')₂, metilenodioxo, etilenodioxo, -V-NHSO₂R', -V-NR'COR', -V-NHCO₂R', -V-NO₂, -V-SO₂N(R')₂, -V-SO₂R', -V-OR', -V-COR', -V-CO₂R', -V-CON(R')₂, ou -V-CN, cada R' é independentemente hidrogênio, (C₁-C₆)-alquil não substituído, ou arila não
 25 substituído; e, onde cada V é independentemente uma ligação ou (C₁-C₆)-alquila.

O termo "heteroarila tricíclico" como aqui empregado refere-se a três grupos cíclicos fundidos, onde dois ou

três grupos cíclicos são aromáticos e pelo menos um grupo aromático contém um a quatro heteroátomos selecionados dentre O, S, e N. Por exemplo, um arila tricíclico pode conter de 8-12 átomos no anel, e de 1-3 heteroátomos selecionados dentre O, N, e S em cada anel. Numa modalidade, os grupos cíclicos são independentemente substituídos com um ou mais dos seguintes grupos: -V-halogênio, -V-(C₁-C₆)-alquila, -V-(C₂-C₆)-alquenila, -V-(C₂-C₆)-alquinila, -V-N(R')₂, metilenodioxo, etilenodioxo, -V-NHSO₂R', -V-NR'COR', -V-NHCO₂R', -V-NO₂, -V-SO₂N(R')₂, -V-SO₂R', -V-OR', -V-COR', -V-CO₂R', -V-CON(R')₂, ou -V-CN, cada R' é independentemente hidrogênio, (C₁-C₆)-alquil não substituído, ou arila não substituído; e, onde cada V é independentemente uma ligação ou (C₁-C₆)-alquila.

Uma fração opcionalmente substituída pode ser substituída com um ou mais substituintes, cujos exemplos estão aqui ilustrados. Numa modalidade, uma fração "opcionalmente substituída" é substituída com um ou mais dos seguintes grupos:

-V-halogênio, -V-(C₁-C₆)-alquila, -V-(C₂-C₆)-alquenila, -V-(C₂-C₆)-alquinila, -V-N(R')₂, metilenodioxo, etilenodioxo, -V-NHSO₂R', -V-NR'COR', -V-NHCO₂R', -V-NO₂, -V-SO₂N(R')₂, -V-SO₂R', -V-OR', -V-COR', -V-CO₂R', -V-CON(R')₂, ou -V-CN, cada R' é independentemente hidrogênio, (C₁-C₆)-alquil não substituído, ou arila não substituído; e, onde cada V é independentemente uma ligação ou (C₁-C₆)-alquila.

Quando essas frações são substituídas, por exemplo, elas podem ser tipicamente, mono-, di-, tri- ou

per-substituídas. Exemplos para um halogênio substituído, incluem 1-bromo vinila, 1-flúor vinila, 1,-difluorvinila, 2,2-difluorvinila, 1,2,2-trifluorvinila, 1,2-dibronoetano, 1,2-difluoretano, 1-flúor-2-bromo etano, CF_2F_3 , $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, e
5 similar.

O termo halogênio inclui, bromo, cloro, flúor e iodo.

À guisa de simplicidade, pontos de conexão ("—") não estão ilustrados.

10 Quando um átomo ou composto está descrito indicando uma variável, entende-se que, ele se destina a substituir a variável num modo que satisfaça a valência do átomo ou composto. Por exemplo, caso "X*" fosse $\text{C}(\text{R}^*)=\text{C}(\text{R}^*)$, ambos os átomos de carbono formam uma parte do anel, de modo
15 a satisfazer suas respectivas valências. Similarmente, quando estão presentes substituintes divalentes, entende-se que, eles não estão limitados à ordem descrita, por exemplo, como empregado neste relatório descritivo " OCH_2 " abrange CH_2O e OCH_2 .

20 O termo "administrar", "administrando", ou "administração" conforme empregado neste relatório, refere-se , tanto a administração direta de um composto ou sal farmacêuticamente aceitável do composto ou uma composição a um animal, ou administração de um derivado de prodroga ou
25 análogo do composto ou sal farmacêuticamente aceitável do composto ou composição ao animal, que pode compor uma quantidade equivalente do composto ativo no corpo do animal.

O termo "animal" conforme aqui empregado, inclui, sem limitação um ser humano, camundongo, rato, cobaia, cão, gato, cavalo, vaca, porco macacão, chimpanzé, babuíno, ou macaco resus. Numa modalidade, o animal é um mamífero. Numa
5 outra modalidade, o animal é um humano.

O termo "grupo protetor de amina" conforme aqui empregado refere-se a uma fração que bloqueia, temporariamente, um sítio amina reativo num composto. Em geral, isto é feito de modo que possa ser realizada uma reação química
10 fora de um outro sítio reativo num composto multifuncional ou de outro modo, estabilizar a amina. Numa modalidade, um grupo protetor de amina, é seletivamente removível por uma reação química. Um grupo protetor de amina exemplar é um grupo protetor 9-fluorenilmetoxycarbonila. Um outro grupo
15 protetor de amina exemplar é um grupo protetor carbamato. Grupos protetores carbamato incluem, sem limitação, terc-butil carbamato, metil carbamato, etil carbamato, 2,2,2-tricloroetil carbamato, 2-(trimetilsilil)etil carbamato, 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetil carbamato, benzil carbamato,
20 p-metoxibenzil carbamato, p-nitrobenzilcarbamato, p-bromobenzil carbamato, para-clorobenzil carbamato, e 2,4-diclorobenzil carbamato. Ver, Greene and Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, John Wiley & Sons (1991).

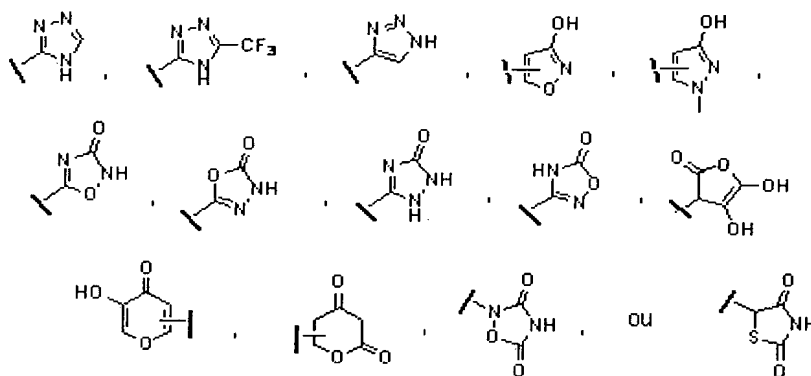
25 O termo "grupo protetor de ácido carboxílico" como aqui empregado refere-se a uma fração que bloqueia, temporariamente, um sítio ácido carboxílico reativo num composto. Geralmente isto é feito de modo que possa ser realizada uma

reação química em um outro sítio reativo num composto multifuncional, ou de outro modo, estabilizar, o ácido carboxílico. Numa modalidade, um grupo protetor de ácido carboxílico é seletivamente removível por uma reação química. Um

5 grupo protetor de ácido carboxílico exemplar é um grupo protetor éster alquila, tal como éster terc-butilico.

O termo "grupo ácido mimético" como aqui empregado, refere-se a uma fração que possui similaridades químicas e físicas tendo propriedades biológicas amplamente

10 similares para um ácido. Numa modalidade, um grupo ácido mimético é um heterociclo de 5- ou 6 membros contendo 1-4 heteroátomos selecionados de O, N, S. Grupos ácido mimético exemplares incluem:



O termo "condições eficazes para", conforme aqui

15 empregado, refere-se a condições de reação sintéticas, que serão evidentes aos versados na técnica da química orgânica sintética.

O termo "quantidade eficaz" conforme aqui empregado, refere-se a uma quantidade de um composto ou sal de um

20 composto farmacologicamente aceitável que, quando administrado a um animal, é eficaz para prevenir, para

melhorar, pelo menos parcialmente, ou a curar, uma condição da qual o animal está sofrendo ou é suspeito de estar sofrendo.

O termo "distúrbio relacionado a metaloproteinase" conforme aqui empregado refere-se a uma condição para a qual seria benéfico modular a atividade de metaloproteinase. Distúrbios relacionados com metaloproteinase exemplares, incluem, sem limitação, distúrbios artríticos, osteoartrite, câncer, artrite reumatóide, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, aterosclerose, degeneração macular relacionada à idade, infarto do miocárdio, ulceração da córnea e outras doenças superficiais oculares, hepatite, aneurismas aórticos, tendinite, doenças do sistema nervoso central, cura anormal de ferimentos, angiogênese, restenose, cirrose, esclerose múltipla, glomerulonefrite, doença do enxerto-versus-hospedeiro, diabetes, doença inflamatória do intestino, choque, degeneração do disco intervertebrado, acidente vascular, osteopenia e doenças periodontais.

O termo "modulador de metaloproteinase" refere-se a um composto que é capaz de modular a expressão de uma metaloproteinase. Por exemplo, um modulador de metaloproteinase pode intensificar a expressão de metaloproteinase. Um modulador de metaloproteínas também pode ser um inibidor de uma metaloproteinase.

O termo "isolado e purificado" conforme aqui empregado, refere-se a um isolado que é separado dos outros componentes de uma mistura de reação ou uma fonte natural. Em algumas modalidades, o isolado contém pelo menos cerca de

50%, pelo menos cerca de 55%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 65% pelo menos cerca de 70%, pelo menos cerca de 75%, pelo menos cerca de 80%, pelo menos cerca de 85%, pelo menos cerca de 90%, pelo menos cerca de 95%, ou pelo menos cerca de 98% do composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto em peso do isolado.

Conforme aqui empregado, um composto da invenção inclui um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. O termo "sal farmaceuticamente aceitável" como aqui empregado, refere-se a um sal de um ácido e um átomo de nitrogênio básico de um composto da presente invenção. Sais exemplares incluem, sem limitação, a sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloreto, cloridrato, brometo, bromidrato, iodeto, nitrato, bissulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartarato, oleato, tanato, pantotenato, bitartarato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanossulfonato, etanossulfonato, benzenossulfonato, para-toluenossulfonato, canforsulfonato, naftalenossulfonato, naftalenossulfonato, propionato, succinato, fumarato, maleato, malonato, mandelato, malto, ftalato e pamoato. O termo "sal farmaceuticamente aceitável" conforme aqui empregado, também se refere a um sal de um composto da presente invenção tendo um grupo funcional ácido, tal como um grupo funcional ácido carboxílico, e uma base. Bases exemplares incluem, sem limitação, hidróxidos de metais alcalinos terrosos, tais como cálcio e magnésio, hidróxidos de outros metais, tais como alumínio e

zinc; amônia, aminas orgânicas tais como mono-, di- ou trialkuilaminas, não substituídas ou hidroxil-substituídas, dicicloexilamina, tributil amina, piridina, N-metil, N-etilamina, dietilamina, trietilamina, mono-, bis-, ou tris-
5 (2-OH-(C₁-C₆)-alkuilamina), tal como N,N-dimetil-N-(2-hidroxi-
etil)amina ou tri-(2-hidroxi-
etil)amina; N-metil-D-glucamina; morfolina; tiomorfolina; piperidina; pirrolidina; e aminoácidos tais como arginina, lisina e similar. O termo

“sal farmaceuticamente aceitável” também inclui um
10 hidrato de um composto da presente invenção.

O termo “substancialmente isento de seus correspondentes enantiômeros opostos” significa que o composto contém no máximo 10% em peso de seu correspondente enantiômero oposto. Em outras modalidades, o composto que é substancialmente isento de seu correspondente enantiômero oposto
15 não contém mais que cerca de 5% , não mais que cerca de 1%, não mais que cerca de 0,5%, ou não mais que cerca de 0,1% em peso de seu correspondente enantiômero oposto. Um enantiômero que é substancialmente isento de seu correspondente
20 enantiômero oposto, inclui um composto que foi isolado e purificado ou foi preparado substancialmente isento de seu correspondente enantiômero oposto

O termo “tautômero” conforme aqui empregado, refere-se a compostos produzidos pelo fenômeno em que um
25 próton de um átomo de uma molécula desvia-se para um outro átomo. Ver, Jerry March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures*, Fourth Edition, John Wiley & Sons, páginas 69-74 (1992).

As seguintes abreviações como aqui empregado, significam: Ac é acetato; boc é terc-butil carbamato, Bu é butila; DIEA é diisopropiletilamina; DMF é dimetilformamida; DMSO é dimetilsulfóxido; ESI é ionização por eletropul-
5 verização; Et é etila; HPLC é cromatografia líquida de alta pressão; HRMS é espectrometria de massa de alta resolução; Me é metila; EM é Espectroscopia de massa; m/z é relação massa-para-carga; r.t. é tempo de retenção; TFA é ácido trifluoracético, THF é tetraidrofurano; Fmoc é 9-fluorenil-
10 metoxycarbonila; DEA é dietilamina; DME é dimetoxietano; Bop é hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfônio; PyBop é hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfônio e HBTU é O-benzotriazol-
N,N,N',N'-tetrametil-urônio-hexafluor-fosfato; e EDC é
15 cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida.

Compostos e Sais Farmaceuticamente Aceitáveis dos Compostos da Invenção

Os compostos ou os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da presente invenção podem conter um
20 átomo de carbono assimétrico e alguns dos compostos ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da invenção, podem conter um ou mais centros assimétricos e podem assim, dar origem a isômeros ópticos e diastereoisômeros. Embora
ilustrado sem relação à estereoquímica nos compostos ou sais
25 farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da presente invenção, a presente invenção inclui tais isômeros ópticos e diastereoisômeros, bem como estereoisômeros R e S enantiomericamente puros, e também outras misturas dos estéreo-

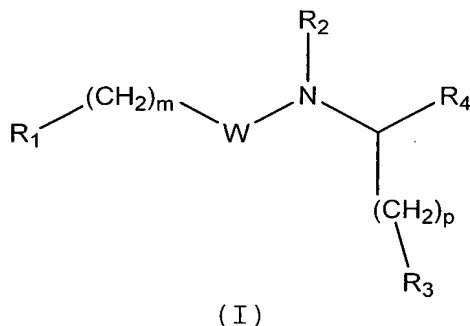
isômeros R e S e os sais farmacêuticamente aceitáveis destes. Onde for providenciado um estereoisômeros, ele pode, em algumas modalidades, ser providenciado substancialmente isento de seu correspondente enantiômero oposto.

5 Além disso, os compostos e os sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos da presente invenção, podem existir como tautômeros. Tais tautômeros podem ser passageiros ou podem ser isolados como um produto estável. Esses tautômeros encontram-se no escopo da presente invenção.

10 Prodrogas dos compostos ou sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos encontra-se também no escopo da presente invenção.

Compostos de Fórmula (I)

15 Numa modalidade, a presente invenção dirige-se aos compostos de Fórmula (I)



e aos sais farmacêuticamente aceitáveis destes, onde:

W é -C(O)-, -OC(O)-, -NHC(O)-, -C(O)O-, ou -C(O)NH-;

20 R₁ é fenila, heteroarila, bifenila, arila bicíclico, arila tricíclico, heteroarila bicíclico, ou heteroarila tricíclico, cada qual opcionalmente substituído com um

ou mais de R_5 ou R_6 , e quando R_1 é substituído com mais que um de R_5 ou R_6 , os substituintes podem ser iguais ou diferentes;

R_2 é hidrogênio, (C_1-C_6) alquila, (C_2-C_6) alquenila,
5 (C_2-C_6) alquinila $-(CH_2)_nR_{11}$, $-OH$, ou

$-O-(C_1-C_6)$ alquila;

R_3 é $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CONHOH$, $-CONHSO_2R_7$, tetrazol,
 $-SO_2NHR_7$, $-SO_3H$,

$-PO(OH)NH_2$, $-PO(OH)OR_7$, $-CONHR_7$, $-COOR_7$, um grupo
10 ácido mimético, ou um heterocicloalquila ou heteroarila de 5 ou 6-membros contendo 1 a 4 heteroátomos selecionados de O, N, S;

R_4 é $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-(CH_2)_nOR_7$, ou $-CONR_9R_{10}$;

R_5 é arila, heteroarila, $-(CH_2)_n$ -arila, $-(CH_2)_n$ -
15 heteroarila, $-O$ -arila, $-O$ -heteroarila, $-S$ -arila,

$-S$ -heteroarila, $-NH$ -arila, $-NH$ -heteroarila, $-CO$ -
 (C_1-C_6) alquila, $-CO$ -arila,

$-CO$ -heteroarila, $-SO_2-(C_1-C_6)$ alquila, $-SO_2$ -arila,
 $-SO_2$ -heteroarila, $-SO_2NH$ -arila,

20 $-SO_2NH$ -heteroarila, $-NHSO_2-(C_1-C_6)$ alquila, $-NHSO_2$ -
arila, $-NHSO_2$ -heteroarila,

$-NHCO$ -arila, $-NHCO$ -heteroarila, $-CONH$ -arila, $-CONH$ -
heteroarila, (C_1-C_6) alquila, $-O-(C_1-C_6)$ alquila, $-S-(C_1-C_6)$
alquila, $-NH-(C_1-C_6)$ alquila, $-NHCO-(C_1-C_6)$ alquila,

25 $-CONH-(C_1-C_6)$ alquila, $-O-(C_3-C_6)$ cicloalquila $-S$ -
 (C_3-C_6) cicloalquila,

$-NH-(C_3-C_6)$ cicloalquila, $-NHCO-(C_3-C_6)$ cicloalqui-
la, ou $-CONH-(C_3-C_6)$ cicloalquila; cada alquila, arila,

cicloalquila ou heteroarila opcionalmente substituído com um ou mais de R_6 , e quando R_5 é substituído com mais de um R_6 , os substituintes podem ser iguais ou diferentes;

R_6 e R_{12} são cada qual, independentemente,
5 hidrogênio, halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$,

$-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{COR}_7$, $-\text{NR}_8\text{CO}_2\text{R}_7$,
 $-\text{CO}_2\text{R}_7$, $-\text{COR}_7$,

$-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquila, $-\text{SO}_2$ -arila, $-\text{SO}_2$ -heteroarila,
 $-\text{SO}_2\text{R}_7$, $-\text{NR}_7\text{SO}_2\text{R}_8$, $-\text{SO}_2\text{NR}_7\text{R}_8$; (C_1-C_6) alquila, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$
10 alquila, $-\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquila, $-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquila,
 $-\text{NHCO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquila, $-\text{CONH}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquila, $-\text{O}-$
 (C_3-C_6) cicloalquila,

$-\text{S}-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ cicloalquila, $-\text{NH}-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ cicloalquila,
 $-\text{NHCO}-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ cicloalquila,

15 $-\text{CONH}-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ cicloalquila, heterocicloalquila,
 (C_1-C_6) alquil- OR_7 ,

(C_2-C_6) alquinila, (C_2-C_6) alquenila, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$
alquila- (C_3-C_6) cicloalquila, $-\text{O}$ -alquenila,

$-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquila substituído com arila, arila,
20 heteroarila, $-(\text{CH}_2)_n$ -arila,

$-(\text{CH}_2)_n$ -heteroarila, $-\text{O}$ -arila, $-\text{O}$ -heteroarila, $-\text{S}$ -
arila, ou $-\text{S}$ -heteroarila; cada alquila, arila, cicloalquila,
heterocicloalquila, heteroarila, alquenila ou alquinila
opcionalmente substituído com um ou mais de R_{13} ;

25 R_7 e R_8 são cada qual independentemente, hidro-
gênio, (C_1-C_6) alquila, arila, heteroarila, (C_2-C_6) alque-
nila, (C_2-C_6) alquinila, cicloalquila, $-(\text{CH}_2)_n$ -arila, ou
 $-(\text{CH}_2)_n$ -heteroarila; ou R_7 e R_8 junto com o átomo ao qual eles

estão ligados formam um grupo cíclico de cinco- a sete membros contendo até 3 heteroátomos selecionados N, O, ou S;

R_9 e R_{10} são cada qual independentemente hidrogênio, (C_1-C_6) alquila, (C_1-C_6) alquila-OH,

5 (C_1-C_6) alquil-O- (C_1-C_6) alquila, arila, cicloalquila, heteroarila, (C_2-C_6) alquenila, (C_2-C_6) alquinila, arila bicíclico, arila tricíclico, heteroarila bicíclico, ou heteroarila tricíclico, cada alquila, arila, cicloalquila ou heteroarila opcionalmente substituído com um ou mais R_{12} ; ou

10 R_9 e R_{10} juntos, podem formar um grupo cíclico de cinco- a sete membros contendo até 3 heteroátomos selecionados dentre N, O, ou S;

R_{11} é arila, heteroarila, ou cicloalquila;

15 R_{13} é halogênio, -O- (C_1-C_6) alquila, -CO₂H, -OH, -CF₃, hidrogênio, (C_1-C_6) alquila, arila, heteroarila, (C_2-C_6) alquenila, (C_2-C_6) alquinila, cicloalquila, cicloalquila substituído com -OH, arila substituído com -NH₂, arila substituído com -O- (C_1-C_6) alquila, -(CH₂)_n-arila, ou -(CH₂)_n-heteroarila;

20 m é 0-4;

n é 0-4; e

p é 0-2.

Numa modalidade W é -CO.

Numa outra modalidade, R_3 é -CO₂H.

25 Numa modalidade, R_1 é arila bicíclico opcionalmente substituído com um ou mais de R_5 e R_6 .

Numa outra modalidade, R_1 é arila tricíclico opcionalmente substituído com um ou mais de R_5 e R_6 .

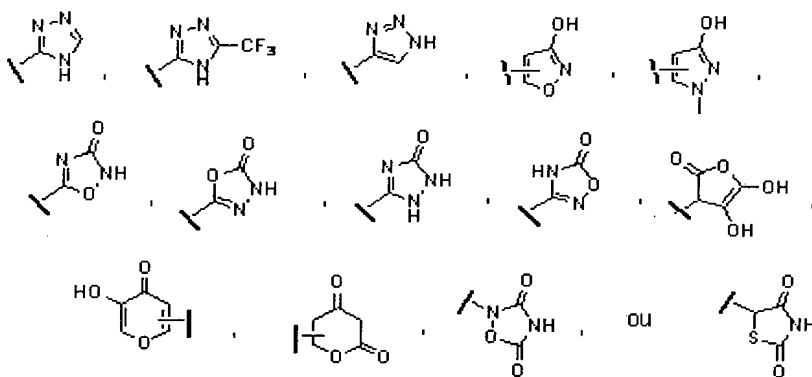
Numa modalidade, R_1 é bifenila opcionalmente substituído com um ou mais de R_5 e R_6 .

Numa modalidade, m é 0-2. Numa outra modalidade m é 0.

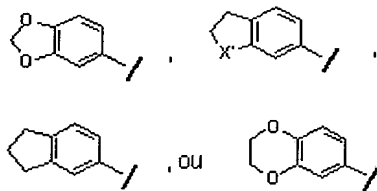
5 Numa modalidade, p é 0-2. Numa outra modalidade p é 2.

Numa outra modalidade m é 0 e p é 2

Numa outra modalidade R_3 é



Numa outra modalidade R_5 é



10 onde X' é O, S, ou NH.

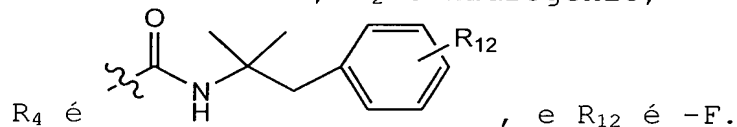
Numa modalidade, R_4 é $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CONH}_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}_7$, ou $-\text{CONR}_9\text{R}_{10}$.

Numa modalidade, W é $-\text{CO}$, R_2 é hidrogênio, R_3 é $-\text{CO}_2\text{H}$, R_1 é bifenila opcionalmente substituído com um mais
15 de R_5 e R_6 , R_4 é $-\text{CONR}_9\text{R}_{10}$, m é 0, e p é 2.

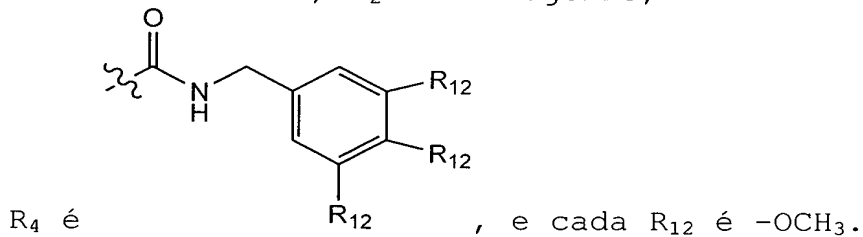
Numa outra modalidade, quando R_4 é diferente de hidrogênio, o composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto é o enantiômero S com relação ao carbono ao qual R_4 está ligado.

5

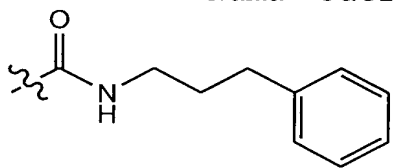
Numa modalidade, R_2 é hidrogênio,



Numa modalidade, R_2 é hidrogênio,



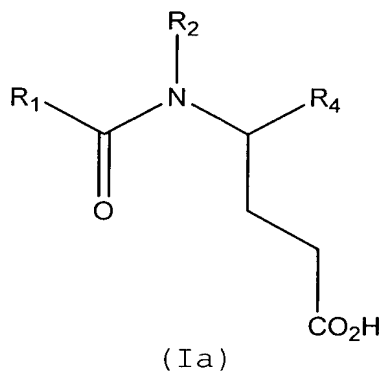
Numa outra modalidade R_2 é hidrogênio ; e R_4 é



10

Compostos de Fórmula (Ia)

Numa modalidade, a invenção dirige-se a compostos de Fórmula (Ia):



e os sais farmaceuticamente aceitáveis deste,

onde:

15

R_1 é fenila, heteroarila, bifenila, arila bicíclico, arila tricíclico, heteroarila bicíclico, ou heteroarila tricíclico, cada qual opcionalmente substituído com um ou mais de R_5 ou R_6 , e quando R_1 é substituído com mais que
 5 um de R_5 ou R_6 , os substituintes podem ser iguais ou diferentes;

R_2 é hidrogênio, (C_1-C_6) alquila, (C_2-C_6) alquenila, (C_2-C_6) alquinila $-(CH_2)_nR_{11}$, $-OH$, ou

$-O-(C_1-C_6)$ alquila;

10 $-PO(OH)NH_2$, $-PO(OH)OR_7$, $-CONHR_7$, $-COOR_7$, um grupo ácido mimético, ou um heterocicloalquila ou heteroarila de 5 ou 6-membros contendo 1 a 4 heteroátomos selecionados de O, N, S;

R_4 é $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-(CH_2)_nOR_7$, ou $-CONR_9R_{10}$;

15 R_5 é arila, heteroarila, $-(CH_2)_n$ -arila, $-(CH_2)_n$ -heteroarila, $-O$ -arila, $-O$ -heteroarila, $-S$ -arila,

$-S$ -heteroarila, $-NH$ -arila, $-NH$ -heteroarila, $-CO-(C_1-C_6)$ alquila, $-CO$ -arila,

20 $-CO$ -heteroarila, $-SO_2-(C_1-C_6)$ alquila, $-SO_2$ -arila, $-SO_2$ -heteroarila, $-SO_2NH$ -arila,

$-SO_2NH$ -heteroarila, $-NHSO_2-(C_1-C_6)$ alquila, $-NHSO_2$ -arila, $-NHSO_2$ -heteroarila,

$-NHCO$ -arila, $-NHCO$ -heteroarila, $-CONH$ -arila, $-CONH$ -heteroarila, (C_1-C_6) alquila, $-O-(C_1-C_6)$ alquila, $-S-(C_1-C_6)$ alquila, $-NH-(C_1-C_6)$ alquila, $-NHCO-(C_1-C_6)$ alquila,

25 $-CONH-(C_1-C_6)$ alquila, $-O-(C_3-C_6)$ cicloalquila $-S-(C_3-C_6)$ cicloalquila,

-NH-(C₃-C₆) cicloalquila, -NHCO-(C₃-C₆) cicloalquila, ou -CONH-(C₃-C₆) cicloalquila; cada alquila, arila, cicloalquila ou heteroarila opcionalmente substituído com um ou mais de R₆, e quando R₅ é substituído com mais de um R₆,
 5 os substituintes podem ser iguais ou diferentes;

R₆ e R₁₂ são cada qual, independentemente, hidrogênio, halogênio, -CN, -OCF₃, -CF₃, -NO₂,

-OH, -SH, -NR₇R₈, -CONR₇R₈, -NR₈COR₇, -NR₈CO₂R₇,
 -CO₂R₇, -COR₇,

10 -SO₂-(C₁-C₆) alquila, -SO₂-arila, -SO₂-heteroarila, -SO₂R₇, -NR₇SO₂R₈, -SO₂NR₇R₈; (C₁-C₆) alquila, -O-(C₁-C₆) alquila, -S-(C₁-C₆) alquila, -NH-(C₁-C₆) alquila,

-NHCO-(C₁-C₆) alquila, -CONH-(C₁-C₆) alquila, -O-(C₃-C₆) cicloalquila,

15 -S-(C₃-C₆) cicloalquila, -NH-(C₃-C₆) cicloalquila, -NHCO-(C₃-C₆) cicloalquila,

-CONH-(C₃-C₆) cicloalquila, heterocicloalquila, (C₁-C₆) alquil-OR₇,

(C₂-C₆) alquinila, (C₂-C₆) alquenila, -O-(C₁-C₆)
 20 alquila-(C₃-C₆) cicloalquila, -O-alquenila,

-O-(C₁-C₆) alquila substituído com arila, arila, heteroarila, -(CH₂)_n-arila,

-(CH₂)_n-heteroarila, -O-arila, -O-heteroarila, -S-arila, ou -S-heteroarila; cada alquila, arila, cicloalquila, heterocicloalquila, heteroarila, alquenila ou alquinila
 25 opcionalmente substituído com um ou mais de R₁₃;

R₇ e R₈ são cada qual independentemente, hidrogênio, (C₁-C₆) alquila, arila, heteroarila, (C₂-C₆) alquenila,

(C₂-C₆) alquinila, cicloalquila, -(CH₂)_n-arila, ou -(CH₂)_n-heteroarila; ou R₇ e R₈ junto com o átomo ao qual eles estão ligados formam um grupo cíclico de cinco- a sete membros contendo até 3 heteroátomos selecionados N, O, ou S;

5 R₉ e R₁₀ são cada qual independentemente hidrogênio, (C₁-C₆) alquila, (C₁-C₆) alquila-OH,

(C₁-C₆) alquil-O-(C₁-C₆) alquila, arila, cicloalquila, heteroarila, (C₂-C₆) alquenila, (C₂-C₆) alquinila, arila bicíclico, arila tricíclico, heteroarila bicíclico, ou
10 heteroarila tricíclico, cada alquila, arila, cicloalquila ou heteroarila opcionalmente substituído com um ou mais R₁₂; ou R₉ e R₁₀ juntos, podem formar um grupo cíclico de cinco- a sete membros contendo até 3 heteroátomos selecionados dentre N, O, ou S;

15 R₁₁ é arila, heteroarila, ou cicloalquila;

R₁₃ é halogênio, -O-(C₁-C₆) alquila, -CO₂H, -OH, -CF₃, hidrogênio, (C₁-C₆) alquila, arila, heteroarila, (C₂-C₆) alquenila, (C₂-C₆) alquinila, cicloalquila, cicloalquila substituído com -OH, arila substituído com -NH₂, arila
20 substituído com -O-(C₁-C₆) alquila, -(CH₂)_n-arila, ou -(CH₂)_n-heteroarila; e

n é 0-4;

Numa modalidade, R₁ é arila bicíclico opcionalmente substituído com um ou mais de R₅ e R₆.

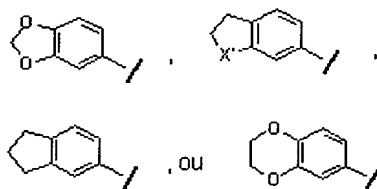
25 Numa outra modalidade, R₁ é arila tricíclico opcionalmente substituído com um ou mais de R₅ e R₆.

Numa modalidade, R₁ é bifenila opcionalmente substituído com um ou mais de R₅ e R₆.

Numa modalidade, R_4 é $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CONH}_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}_7$, ou $-\text{CONR}_9\text{R}_{10}$.

Numa modalidade, R_1 é bifenila opcionalmente substituído com um ou mais de R_5 e R_6 , e R_4 é $-\text{CONR}_9\text{R}_{10}$.

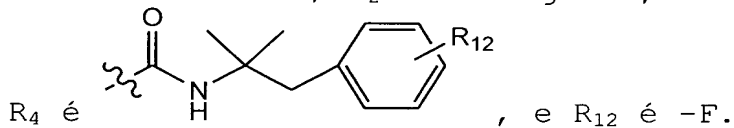
5 Numa outra modalidade, R_5 é



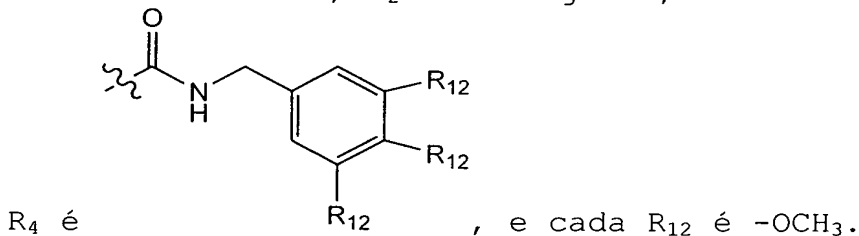
onde X' é O, S, ou NH.

Numa outra modalidade, quando R_4 é diferente de hidrogênio, o composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto é o enantiômero S com relação ao carbono ao qual R_4 está ligado.

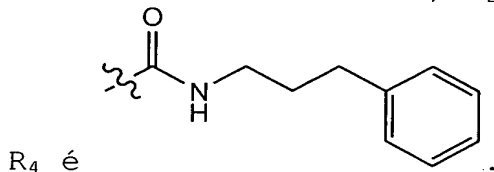
Numa modalidade, R_2 é hidrogênio,



Numa modalidade, R_2 é hidrogênio,

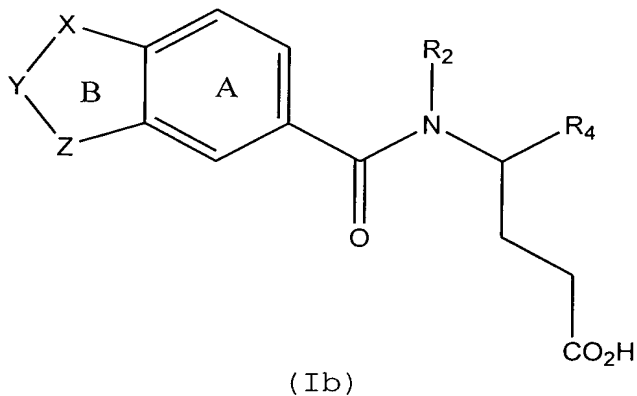


15 Numa outra modalidade, R_2 é hidrogênio; e



Compostos de Fórmula (Ib)

Numa modalidade, a invenção dirige-se a compostos de fórmula (Ib)



e os sais farmacêuticamente aceitáveis do mesmo, onde

5 X, Y, e Z são cada qual independentemente $(CH_2)_n$, O, S, NR_7 , CO, ou SO_2 ; ou X, Y, e Z formam um anel benzeno; o anel A e anel B são cada qual, independentemente, opcionalmente substituído com um ou mais de R_5 e R_6 ;

R_2 é hidrogênio, (C_1-C_6) alquila, (C_2-C_6) alquenila, (C_2-C_6) alquinila, $-(CH_2)_nR_{11}$, -OH, ou

-O- (C_1-C_6) alquila;

R_4 é $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-(CH_2)_nOR_7$, ou $-CONR_9R_{10}$;

R_5 é arila, heteroarila, $-(CH_2)_n$ -arila, $-(CH_2)_n$ -heteroarila, -O-arila, -O-heteroarila, -S-arila,

15 -S-heteroarila, -NH-arila, -NH-heteroarila, -CO- (C_1-C_6) alquila, -CO-arila,

-CO-heteroarila, $-SO_2$ - (C_1-C_6) alquila, $-SO_2$ -arila, $-SO_2$ -heteroarila, $-SO_2NH$ -arila,

$-SO_2NH$ -heteroarila, $-NHSO_2$ - (C_1-C_6) alquila, $-NHSO_2$ -

20 arila, $-NHSO_2$ -heteroarila

-NHCO-arila, -NHCO-heteroarila, -CONH-arila, -CONH-heteroarila, (C₁-C₆) alquila, -O-(C₁-C₆) alquila, -S-(C₁-C₆) alquila, -NH-(C₁-C₆) alquila, -NHCO-(C₁-C₆) alquila,

-CONH-(C₁-C₆) alquila, -O-(C₃-C₆) cicloalquila, -S-(C₃-C₆) cicloalquila,

-NH-(C₃-C₆) cicloalquila, -NHCO-(C₃-C₆) cicloalquila, ou -CONH-(C₃-C₆) cicloalquila; cada alquila, arila, cicloalquila ou heteroarila opcionalmente substituído com um ou mais de R₆, e quando R₅ é substituído com mais de um R₆ os substituintes são iguais ou diferentes;

R₆ e R₁₂ são cada qual independentemente, hidrogênio, halogênio, -CN, -OCF₃, -CF₃, -NO₂,

-OH, -SH, -NR₇R₈, -CONR₇R₈, -NR₈COR₇, -NR₈CO₂R₇, -CO₂R₇, -COR₇, -SO₂-(C₁-C₆) alquila, -SO₂-arila, -SO₂-heteroarila, -SO₂R₇, -NR₇SO₂R₈, -SO₂NR₇R₈; (C₁-C₆) alquila, -O-(C₁-C₆) alquila, -S-(C₁-C₆) alquila, -NH-(C₁-C₆) alquila,

-NHCO-(C₁-C₆) alquila, -CONH-(C₁-C₆) alquila, -O-(C₃-C₆) cicloalquila,

-S-(C₃-C₆) cicloalquila, -NH-(C₃-C₆) cicloalquila, -NHCO-(C₃-C₆) cicloalquila,

-CONH-(C₃-C₆) cicloalquila, heterocicloalquila, -(C₁-C₆) alquil-OR₇,

(C₂-C₆) alquinila, (C₂-C₆) alquenila, -O-(C₁-C₆) alquil-(C₃-C₆) cicloalquila, -O-alquenila,

-O-(C₁-C₆) alquila substituído com arila, heteroarila, -(CH₂)_n-arila,

-(CH₂)_n-heteroarila, -O-arila, -O-heteroarila, -S-arila, ou -S-heteroarila; cada alquila, arila, cicloalquila,

heterocicloalquila, heteroarila, alquenila ou alquinila
opcionalmente substituído com um ou mais de R_{13} ;

R_7 e R_8 são cada qual independentemente, hidrogênio, (C_1-C_6) alquila, arila, heteroarila, (C_2-C_6) alquenila,
5 (C_2-C_6) alquinila, cicloalquila, $-(CH_2)_n$ -arila, ou $-(CH_2)_n$ -heteroarila; ou R_7 e R_8 junto com o átomo ao qual eles estão ligados formam um grupo cíclico de cinco- a sete membros contendo até 3 heteroátomos selecionados N, O, ou S;

R_9 e R_{10} são cada qual independentemente hidrogênio,
10 (C_1-C_6) alquila, (C_1-C_6) alquila-OH, (C_1-C_6) alquil-O- (C_1-C_6) alquila, arila, cicloalquila, heteroarila, (C_2-C_6) alquenila, (C_2-C_6) alquinila, arila bicíclico, arila tricíclico, heteroarila bicíclico, ou heteroarila tricíclico, cada alquila, arila, cicloalquila ou heteroarila
15 opcionalmente substituído com um ou mais R_{12} ; ou R_9 e R_{10} juntos, podem formar um grupo cíclico de cinco- a sete membros contendo até 3 heteroátomos selecionados dentre N, O, ou S;

R_{11} é arila, heteroarila, ou cicloalquila;

20 R_{13} é halogênio, $-O-(C_1-C_6)$ alquila, $-CO_2H$, $-OH$, $-CF_3$, hidrogênio, (C_1-C_6) alquila, arila, heteroarila, (C_2-C_6) alquenila, (C_2-C_6) alquinila, cicloalquila, cicloalquila substituído com $-OH$, arila substituído com $-NH_2$, arila substituído com $-O-(C_1-C_6)$ alquila, $-(CH_2)_n$ -arila, ou $-(CH_2)_n$ -
25 heteroarila; e

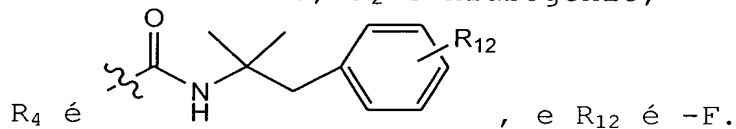
n é 0-4;

Numa modalidade, R_4 é $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-(CH_2)_nOR_7$, ou $-CONR_9R_{10}$.

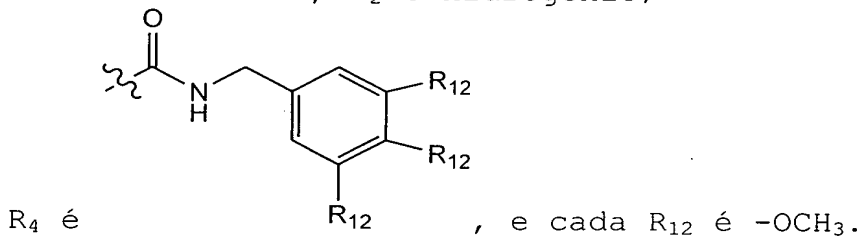
Numa modalidade, quando R_4 é diferente de hidrogênio, o composto ou sal farmacêuticamente aceitável do composto é o enantiômero S com relação ao carbono ao qual R_4 está ligado.

5

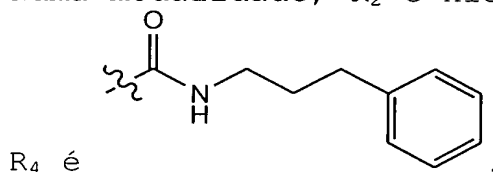
Numa modalidade, R_2 é hidrogênio,



Numa modalidade, R_2 é hidrogênio;



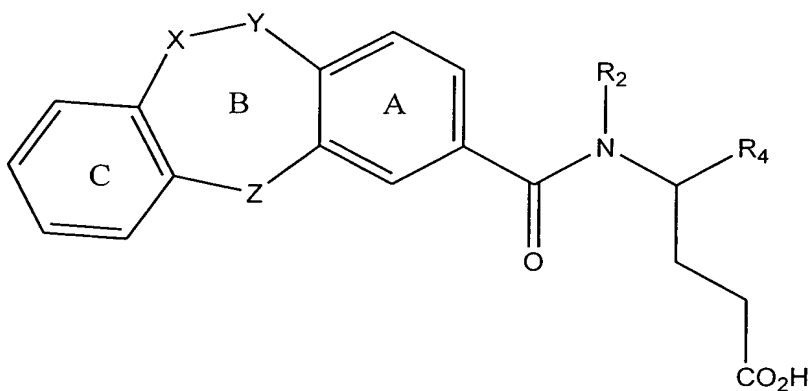
Numa modalidade, R_2 é hidrogênio; e



10

Compostos de Fórmula (Ic)

Numa modalidade a invenção dirige-se a compostos de fórmula (Ic):



(Ic)

e aos sais farmacêuticamente aceitáveis deste, onde:

15

X, Y, e Z são cada qual independentemente $(\text{CH}_2)_n$, O, S, NR_7 , CO, ou SO_2 ; ou X, Y, e Z formam um benzeno no anel B; anel A, anel B e anel C são cada qual independentemente opcionalmente substituído com um ou mais de R_5 e

5 R_6 ;

R_2 é hidrogênio, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ alquenila, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ alquinila, $-(\text{CH}_2)_n\text{R}_{11}$, $-\text{OH}$, ou

$-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila;

R_4 é $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CONH}_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}_7$, ou $-\text{CONR}_9\text{R}_{10}$;

10 R_5 é arila, heteroarila, $-(\text{CH}_2)_n\text{-arila}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-heteroarila}$, $-\text{O-arila}$, $-\text{O-heteroarila}$, $-\text{S-arila}$, $-\text{S-heteroarila}$, $-\text{NH-arila}$, $-\text{NH-heteroarila}$, $-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, $-\text{CO-arila}$,

$-\text{CO-heteroarila}$, $-\text{SO}_2-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, $-\text{SO}_2\text{-arila}$,
 15 $-\text{SO}_2\text{-heteroarila}$, $-\text{SO}_2\text{NH-arila}$, $-\text{SO}_2\text{NH-heteroarila}$, $-\text{NHSO}_2-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, $-\text{NHSO}_2\text{-arila}$, $-\text{NHSO}_2\text{-heteroarila}$, $-\text{NHCO-arila}$, $-\text{NHCO-heteroarila}$, $-\text{CONH-arila}$, $-\text{CONH-heteroarila}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, $-\text{S}-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, $-\text{NH}-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, $-\text{NHCO}-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila,

20 $-\text{CONH}-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, $-\text{O}-(\text{C}_3\text{-C}_6)$ cicloalquila, $-\text{S}-(\text{C}_3\text{-C}_6)$ cicloalquila,

$-\text{NH}-(\text{C}_3\text{-C}_6)$ cicloalquila, $-\text{NHCO}-(\text{C}_3\text{-C}_6)$ cicloalquila, ou $-\text{CONH}-(\text{C}_3\text{-C}_6)$ cicloalquila; cada alquila, arila, cicloalquila, ou heteroarila opcionalmente substituído com
 25 um ou mais de R_6 , e quando R_5 é substituído com mais de um R_6 , os substituintes podem ser iguais ou diferentes.

R_6 e R_{12} são cada um independentemente, hidrogênio, halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{COR}_7$, $-\text{NR}_8\text{CO}_2\text{R}_7$, $-\text{CO}_2\text{R}_7$, $-\text{COR}_7$,

$-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquila, $-\text{SO}_2$ -arila, $-\text{SO}_2$ -heteroarila,
 5 $-\text{SO}_2\text{R}_7$, $-\text{NR}_7\text{SO}_2\text{R}_8$, $-\text{SO}_2\text{NR}_7\text{R}_8$; (C_1-C_6) alquila, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquila, $-\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquila, $-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquila, $-\text{NHCO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquila, $-\text{CONH}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquila, $-\text{O}-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ cicloalquila, $-\text{S}-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ cicloalquila, $-\text{NH}-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ cicloalquila, $-\text{NHCO}-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ cicloalquila,

10 $-\text{CONH}-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ cicloalquila, heterocicloalquila, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquila- OR_7 ,

(C_2-C_6) alquinila, (C_2-C_6) alquenila, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquila- (C_3-C_6) cicloalquila, $-\text{O}$ -alquenila,

$-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquila substituído com arila, arila,
 15 heteroarila, $-(\text{CH}_2)_n$ -arila,

$-(\text{CH}_2)_n$ -heteroarila, $-\text{O}$ -arila, $-\text{O}$ -heteroarila, $-\text{S}$ -arila, ou $-\text{S}$ -heteroarila; cada alquila, arila, cicloalquila, heterocicloalquila, heteroarila, alquenila, ou alquinila opcionalmente substituído com um ou mais de R_{13} ;

20 R_7 e R_8 são cada qual independentemente, hidrogênio, (C_1-C_6) alquila, arila, heteroarila, (C_2-C_6) alquenila, (C_2-C_6) alquinila, cicloalquila, $-(\text{CH}_2)_n$ -arila, ou $-(\text{CH}_2)_n$ -heteroarila; ou R_7 e R_8 junto com o átomo ao qual eles estão ligados podem formar um grupo cíclico de 5 a sete membros,
 25 contendo até 3 heteroátomos selecionados de N, O, ou S;

R_9 e R_{10} são cada qual, independentemente hidrogênio, (C_1-C_6) alquila, (C_1-C_6) alquila-OH, (C_1-C_6) alquila-O- (C_1-C_6) alquila, arila, cicloalquila, heteroarila, (C_2-C_6)

alquenila, (C₂-C₆) alquinila, arila bicíclico, arila tricíclico, heteroarila bicíclico, ou heteroarila tricíclico, cada alquila, arila, cicloalquila, ou heteroarila opcionalmente substituído com um ou mais R₁₂; ou R₉ e R₁₀ juntos podem
 5 formar um grupo cíclico de cinco a sete membros contendo até 3 heteroátomos selecionados de N, O, ou S;

R₁₁ é arila, heteroarila, ou cicloalquila;

R₁₃ é halogênio, -O-(C₁-C₆) alquila, -CO₂H, -OH, -CF₃, hidrogênio, (C₁-C₆) alquila, arila, heteroarila, (C₂-C₆)
 10 alquenila, (C₂-C₆) alquinila, cicloalquila, cicloalquila substituído com -OH, arila substituído com -NH₂, arila substituído com -O-(C₁-C₆) alquila,

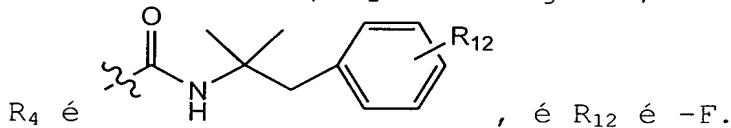
-(CH₂)_n-arila, ou -(CH₂)_n-heteroarila; e

n é 0-4.

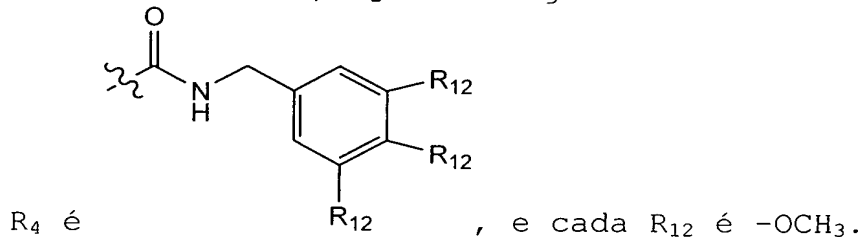
15 Numa modalidade R₄ é -CO₂H, -CONH₂, -(CH₂)_nOR₇, ou -CONR₉R₁₀.

Numa outra modalidade, quando R₄ é diferente de hidrogênio, o composto ou o sal farmaceuticamente aceitável do composto é o enantiômero S com relação ao carbono ao qual
 20 R₄ está ligado.

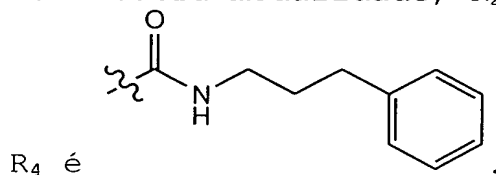
Numa modalidade, R₂ é hidrogênio,



Numa modalidade, R₂ é hidrogênio e

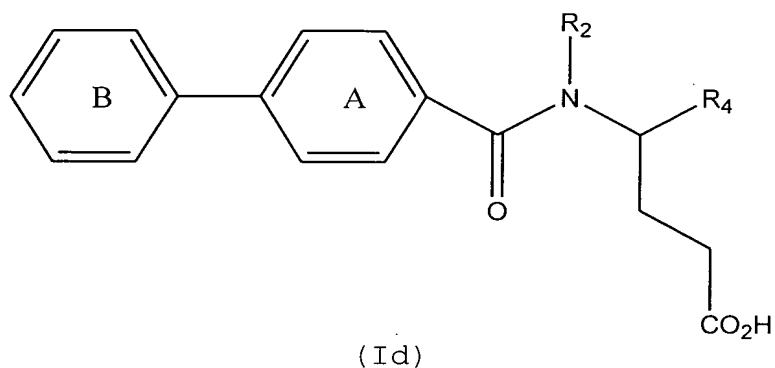


Numa outra modalidade, R_2 é hidrogênio ; e



Compostos de Fórmula (Id)

Numa modalidade, a invenção dirige-se a compostos
5 de Fórmula (Id)



e aos sais farmaceuticamente aceitáveis destes,
onde:

anel A e anel B são cada qual independentemente
opcionalmente substituído com um ou mais de R_5 e R_6 ;

10 R_2 é hidrogênio, (C_1-C_6) alquila, (C_2-C_6) alquenila,
 (C_2-C_6) alquinila, $-(CH_2)_nR_{11}$, $-OH$, ou

$-O-(C_1-C_6)$ alquila;

R_4 é $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-(CH_2)_nOR_7$, ou $-CONR_9R_{10}$;

R_5 é arila, heteroarila, $-(CH_2)_n$ -arila, $-(CH_2)_n$ -
15 heteroarila, $-O$ -arila, $-O$ -heteroarila, $-S$ -arila,
 $-S$ -heteroarila, $-NH$ -arila, $-NH$ -heteroarila, $-CO$ -
 (C_1-C_6) alquila, $-CO$ -arila,

$-CO$ -heteroarila, $-SO_2-(C_1-C_6)$ alquila, $-SO_2$ -arila,
 $-SO_2$ -heteroarila, $-SO_2NH$ -arila,

-SO₂NH-heteroarila, -NHSO₂-(C₁-C₆) alquila, -NHSO₂-
 arila, -NHSO₂-heteroarila, -NHCO-arila, -NHCO-heteroarila, -
 CONH-arila, -CONH-heteroarila, (C₁-C₆) alquila, -O-(C₁-C₆)
 alquila, -S-(C₁-C₆) alquila, -NH-(C₁-C₆) alquila, -NHCO-(C₁-
 5 C₆) alquila,

-CONH-(C₁-C₆) alquila, -O-(C₃-C₆) cicloalquila, -S-
 (C₃-C₆) cicloalquila, -NH-(C₃-C₆) cicloalquila, -NHCO-(C₃-C₆)
 cicloalquila, ou -CONH-(C₃-C₆) cicloalquila; cada alquila,
 arila, cicloalquila, ou heteroarila opcionalmente
 10 substituído com um ou mais de R₆, e quando R₅ é substituído
 com mais de um R₆, os substituintes podem ser iguais ou
 diferentes;

R₆ e R₁₂ são cada qual, independentemente, hidrogê-
 nio, halogênio, -CN, -OCF₃, -CF₃, -NO₂, -OH, -SH, -NR₇R₈,
 15 -CONR₇R₈, -NR₈COR₇, -NR₈CO₂R₇, -CO₂R₇, -COR₇, -SO₂-(C₁-C₆)
 alquila, -SO₂-arila, -SO₂-heteroarila, -SO₂R₇, -NR₇SO₂R₈,
 -SO₂NR₇R₈; (C₁-C₆) alquila, -O-(C₁-C₆) alquila, -S-(C₁-C₆)
 alquila, -NH-(C₁-C₆) alquila,

-NHCO-(C₁-C₆) alquila, -CONH-(C₁-C₆) alquila, -O-
 20 (C₃-C₆) cicloalquila, -S-(C₃-C₆) cicloalquila, -NH-(C₃-C₆)
 cicloalquila, -NHCO-(C₃-C₆) cicloalquila, -CONH-(C₃-C₆)
 cicloalquila, heterocicloalquila, -(C₁-C₆) alquila-OR₇,

(C₂-C₆) alquinila, (C₂-C₆) alquenila, -O-(C₁-C₆)
 alquila-(C₃-C₆) cicloalquila, -O-alquenila,

-O-(C₁-C₆) alquila substituído com arila, arila,
 25 heteroarila, -(CH₂)_n-arila, -(CH₂)_n-heteroarila, -O-arila,
 -O-heteroarila, -S-arila, ou -S-heteroarila; cada alquila,
 arila, cicloalquila, heterocicloalquila, heteroarila, alque-

nila, ou alquinila, opcionalmente substituído com um ou mais de R_{13} ;

R_7 e R_8 são cada qual, independentemente hidrogênio, (C_1-C_6) alquila, arila, heteroarila, (C_2-C_6) alquenila, (C_2-C_6) alquinila, cicloalquila, $-(CH_2)_n$ -arila, ou $-(CH_2)_n$ -heteroarila; ou R_7 e R_8 junto com o átomo ao qual eles estão ligados podem formar um grupo cíclico de cinco a sete membros contendo até 3 heteroátomos selecionados de N, O, ou S;

R_9 e R_{10} são cada qual independentemente hidrogênio, (C_1-C_6) alquila, (C_1-C_6) alquila-OH, (C_1-C_6) alquila-O- (C_1-C_6) alquila, arila, cicloalquila, heteroarila, (C_2-C_6) alquenila, (C_2-C_6) alquinila, arila bicíclico, arila tricíclico, heteroarila bicíclico, ou heteroarila tricíclico, cada alquila, arila, cicloalquila, ou heteroarila opcionalmente substituído com um ou mais de R_{12} ou R_9 e R_{10} juntos podem formar um grupo cíclico de cinco a sete membros contendo até 3 heteroátomos selecionados de N, O, ou S;

R_{11} é arila, heteroarila, ou cicloalquila;

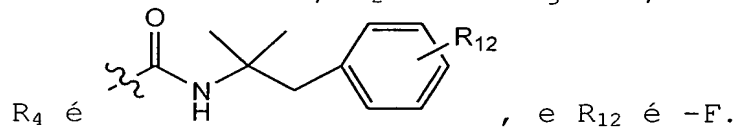
R_{13} é halogênio, $-O-(C_1-C_6)$ alquila, $-CO_2H$, $-OH$, $-CF_3$, hidrogênio, (C_1-C_6) alquila, arila, heteroarila, (C_2-C_6) alquenila, (C_2-C_6) alquinila, cicloalquila, cicloalquila substituído com $-OH$, arila substituído com $-NH_2$, arila substituído com $-O-(C_1-C_6)$ alquila,

$-(CH_2)_n$ -arila, ou $-(CH_2)_n$ -heteroarila; e
 n é 0-4.

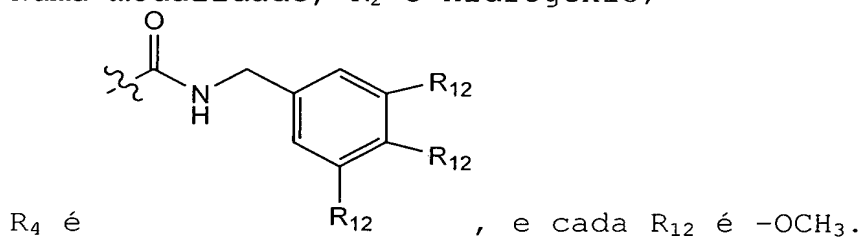
Numa modalidade, R_4 é $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-(CH_2)_nOR_7$, ou $-CONR_9R_{10}$.

Numa modalidade, quando R_4 é diferente de hidrogênio, o composto ou o sal farmaceuticamente aceitável do composto é o S-enantiômero com relação ao carbono ao qual está ligado.

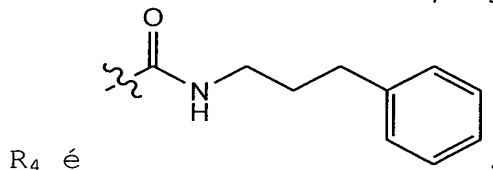
5 Numa modalidade, R_2 é hidrogênio,



Numa modalidade, R_2 é hidrogênio;



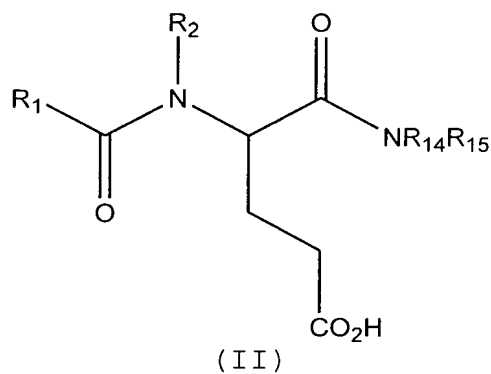
Numa outra modalidade, R_2 é hidrogênio; e



10

Compostos de Fórmula (II)

Numa outra modalidade a invenção proporciona compostos de fórmula (II):



e os sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo,
onde:

15

R_1 é fenila, (C_1-C_6) alquila substituído com fenila, heteroarila, bifenila, arila bicíclico, arila tricíclico, heteroarila bicíclico, ou heteroarila tricíclico, cada qual opcionalmente substituído com um ou mais de R_5 ou R_6 , e quando R_1 é substituído com mais de um R_5 ou R_6 , os substituintes podem ser iguais ou diferentes;

R_2 é hidrogênio, (C_1-C_6) alquila, (C_2-C_6) alquenila, (C_2-C_6) alquinila $-(CH_2)_pR_{11}$, $-OH$, ou

$-O-(C_1-C_6)$ alquila;

R_5 é arila, heteroarila, $-(CH_2)_n$ -arila, $-(CH_2)_n$ -heteroarila, $-O$ -arila, $-O$ -heteroarila, $-S$ -arila, $-S$ -heteroarila, $-NH$ -arila, $-NH$ -heteroarila, $-CO-(C_1-C_6)$ alquila, $-CO$ -arila, $-CO$ -heteroarila, $-SO_2-(C_1-C_6)$ alquila, $-SO_2$ -arila, $-SO_2$ -heteroarila, $-SO_2NH$ -arila,

$-SO_2NH$ -heteroarila, $-NHSO_2-(C_1-C_6)$ alquila, $-NHSO_2$ -arila, $-NHSO_2$ -heteroarila,

$-NHCO$ -arila, $-NHCO$ -heteroarila, $-CONH$ -arila, $-CONH$ -heteroarila, (C_1-C_6) alquila, $-O-(C_1-C_6)$ alquila, $-S-(C_1-C_6)$ alquila, $-NH-(C_1-C_6)$ alquila, $-NHCO-(C_1-C_6)$ alquila,

$-CONH-(C_1-C_6)$ alquila, $-O-(C_3-C_6)$ cicloalquila, $-S-(C_3-C_6)$ cicloalquila,

$-NH-(C_3-C_6)$ cicloalquila, $-NHCO-(C_3-C_6)$ cicloalquila, ou $-CONH-(C_3-C_6)$ cicloalquila; cada alquila, arila, cicloalquila, ou heteroarila opcionalmente substituído com um ou mais de R_6 , e quando R_5 é substituído com mais de um R_6 , os substituintes podem ser iguais ou diferentes;

R_6 e R_{12} são cada qual, independentemente, hidrogênio, halogênio, $-CN$, $-OCF_3$, $-CF_3$, $-NO_2$, $-OH$,

-SH, -NR₇R₈, -CONR₇R₈, -NR₈COR₇, -NR₈CO₂R₇, -CO₂R₇,
-COR₇, -SO₂-(C₁-C₆) alquila, -SO₂-arila, -SO₂-heteroarila,
-SO₂R₇, -NR₇SO₂R₈, -SO₂NR₇R₈; (C₁-C₆) alquila,

-O-(C₁-C₆) alquila, -S-(C₁-C₆) alquila, -NH-(C₁-C₆)
5 alquila, -NHCO-(C₁-C₆) alquila,

-CONH-(C₁-C₆) alquila, -O-(C₃-C₆) cicloalquila, -S-
(C₃-C₆) cicloalquila, -NH-(C₃-C₆) cicloalquila, -NHCO-(C₃-C₆)
cicloalquila, -CONH-(C₃-C₆) cicloalquila, heterocicloalqui-
la, -(C₁-C₆) alquila-OR₇, (C₂-C₆) alquinila, (C₂-C₆) alque-
10 nila,

-O-(C₁-C₆) alquila-(C₃-C₆) cicloalquila, -O-alque-
nila, -O-(C₁-C₆) alquila substituído com arila, arila,
heteroarila, -(CH₂)_n-arila, -(CH₂)_n-heteroarila, -O-arila,
-O-heteroarila, -S-arila, ou -S-heteroarila; cada alquila,
15 arila, cicloalquila, heterocicloalquila, heteroarila, alque-
nila, ou alquinila opcionalmente substituído com um ou mais
de R₁₃;

R₇ e R₈ são cada qual, independentemente hidrogê-
nio, (C₁-C₆) alquila, arila, heteroarila, (C₂-C₆) alquenila,
20 (C₂-C₆) alquinila, cicloalquila, -(CH₂)_n-arila, ou -(CH₂)_n-
heteroarila; ou R₇ e R₈ junto com o átomo ao qual eles estão
ligados podem formar um grupo cíclico de cinco a sete
membros um grupo cíclico de cinco a sete membros contendo
até 3 heteroátomo selecionados de N, O, ou S;

25 R₁₁ é arila, heteroarila, ou cicloalquila;

R₁₃ é halogênio, -O-(C₁-C₆) alquila, -CO₂H, -OH,
-CF₃, hidrogênio, (C₁-C₆) alquila, arila, heteroarila, (C₂-
C₆) alquenila, (C₂-C₆) alquinila, cicloalquila, cicloalquila

substituído com -OH, arila substituído com -NH₂, arila substituído com -O-(C₁-C₆) alquila,

-(CH₂)_n-arila, ou -(CH₂)_n-heteroarila;

5 R₁₄ e R₁₅ são cada qual, independentemente hidrogênio, (C₁-C₆) alquila, arila, heteroarila,

(C₂-C₆) alquenila, (C₂-C₆) alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila -(CH₂)_n-arila, arila bicíclico, arila tricíclico, heteroarila bicíclico, ou heteroarila tricíclico; cada alquila, arila, cicloalquila, heterocicloalquila, ou heteroarila opcionalmente substituído com um ou mais R₁₂; ou R₁₄ e R₁₅ juntos, podem formar um grupo cíclico de cinco a sete membros, contendo até 3 heteroátomo, selecionados de N, O, ou S;

n é 0-4, e

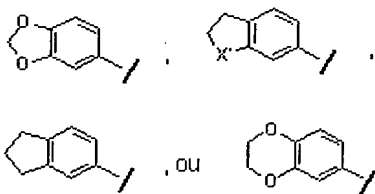
15 p é 0-2.

Numa modalidade, R₁ é arila bicíclico opcionalmente substituído com um ou mais de R₅ e R₆.

Numa outra modalidade, R₁ é arila tricíclico opcionalmente substituído com um ou mais de R₅ e R₆.

20 Numa modalidade, R₁ é bifenila opcionalmente substituído com um ou mais de R₅ e R₆.

Numa outra modalidade, R₅ é



onde X' é O, S, ou NH.

Numa outra modalidade, R₂ é hidrogênio.

- Numa modalidade, o composto de Fórmula (I) é
 N^2 -(4-benzoilbenzoil)- N^1 -benzil-L- α -glutamina,
 ácido N -(4-benzoilbenzoil)-L-glutâmico,
 N^1 -(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)- N^2 -(1,1'-bifenil-4-
 5 ilcarbonil)-L- α -glutamina,
 N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -butil-L- α -glutamina,
 N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -ciclopropil-L- α -glutamina,
 10 N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -cicloexil-L- α -glutamina,
 N^1 -benzil- N^2 -(4-tien-2-ilbenzoil)-L- α -glutamina,
 N^1 -benzil- N^2 -[4-(2-furil)benzoil]-L- α -glutamina,
 N^1 -benzil- N^2 -[(4'-etinil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]
 15 -L- α -glutamina,
 N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(4-fluorbenzil)-L- α -glutamina,
 N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -ciclooctil-L- α -glutamina,
 20 N^1 -benzil- N^2 -(4-bromobenzoil)-L- α -glutamina,
 N^1 -benzil- N^2 -[(2',5'-dimetil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina,
 N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3,4-dimetóxiben-
 zil)-L- α -glutamina,
 25 N^1 -benzil- N^2 -(4-piridin-4-ilbenzoil)-L- α -glutamina,
 N^1 -benzil- N^2 -[(3',5'-dimetil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina,

N^1 -benzil- N^2 -[(4'-etil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-
L- α -glutamina,

N^1 -benzil- N^2 -[(3'-etóxi-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]
-L- α -glutamina,

5 N^1 -benzil- N^2 -[(2'-etóxi-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]
-L- α -glutamina,

N^1 -benzil- N^2 -[(2',6'-dimetil-1,1'-bifenil-4-il)car-
bonil]-L- α -glutamina,

10 N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -ciclopentil-L- α -
glutamina,

N^1 -[2-(acetilamino)etil]- N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcar-
bonil)-L- α -glutamina,

N^1 -2-adamantil- N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)-L- α -
glutamina,

15 N^1 -(2-adamantilmetil)- N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbo-
nil)-L- α -glutamina,

N^1 -benzil- N^2 -(4-ciclo-2-ilbenzoil)-L- α -glutamina,

N^1 -benzil- N^2 -(4-ciclo-3-ilbenzoil)-L- α -glutamina,

20 N^1 -benzil- N^2 -[4-(1,3-tiazol-2-il)benzoil]-L- α -glu-
tamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(4-metoxibenzil)-
L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(3,4-dimetoxi-
fenil)etil]-L- α -glutamina,

25 N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2-metoxietil)-L-
 α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4-metoxifenil)
etil]-L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(1-naftilmetil)-
L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3-metilbenzil)-
L- α -glutamina,

5 N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2-furilmetil)-L-
 α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3-metoxibenzil)-
L- α -glutamina,

10 N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3,4,5-trimetoxi-
benzil)-L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2,4-di-cloroben-
zil)-L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[4-(triflúormeto-
xi)benzil]-L- α -glutamina,

15 N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[3-(triflúormeto-
xi)benzil]-L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[4-(metiltio)ben-
zil]-L- α -glutamina,

20 N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(4-fenoxibenzil)-
L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(3-metoxifenil)
etil]-L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2,4-dimetoxiben-
zil)-L- α -glutamina,

25 N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2-metoxibenzil)-
L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3,4-di-cloroben-
zil)-L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3,5-difluorbenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^5 -hidróxi- N^1 -[3-(trifluor metóxi)benzil]-L-glutamamida,

5 N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^5 -hidróxi- N^1 -[2-(3-metoxifenil)etil]-L-glutamamida,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^5 -hidróxi- N^1 -(3,4,5-trimetoxibenzil)-L-glutamamida,

10 N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3,5-dimetoxibenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3,5-dimetoxibenzil)- N^5 -hidróxi-L-glutamamida,

N^1 -benzil- N^2 -[(4'-vinil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina,

15 N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3,4-dimetilbenzil)-L- α -glutamina,

N^1 -benzil- N^2 -[(4'-etóxi-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina,

20 N^1 -benzil- N^2 -[(4'-propóxi-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina,

N^1 -benzil- N^2 -[(4'-butóxi-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina,

N^1 -benzil- N^2 -{[4'-(ciclobutilmetóxi)-1,1'-bifenil-4-il]carbonil}-L- α -glutamina,

25 N^1 -benzil- N^2 -{[4'-(cicloexilmetóxi)-1,1'-bifenil-4-il]carbonil}-L- α -glutamina,

N^2 -{[4'-(alilóxi)-1,1'-bifenil-4-il]carbonil}- N^1 -benzil-L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3,4-dimetilbenzil)- N^5 -hidróxi-L-glutamamida,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilacetil)- N^1 -(3-metoxibenzil)-L- α -glutamina,

5 N^2 -[(3-fluor fenil)acetil]- N^1 -(3-metoxibenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -{[4'-(acetilamino)-1,1'-bifenil-4-il]carbonil}- N^1 -benzil-L- α -glutamina,

10 N^1 -benzil- N^2 -{[4'-(2-furoilamino)-1,1'-bifenil-4-il]carbonil}-L- α -glutamina,

N^1 -benzil- N^2 -({4'-[(4-fluor benzoil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)-L- α -glutamina,

N^2 -{[4'-(benzoilamino)-1,1'-bifenil-4-il]carbonil}- N^1 -benzil-L- α -glutamina,

15 N^1 -benzil- N^2 -(5-fenil-2-furoil)-L- α -glutamina,

N^1 -benzil- N^2 -[5-(3-etoxifenil)-2-furoil]-L- α -glutamina,

N^1 -benzil- N^2 -[5-(3,5-dimetilfenil)-2-furoil]-L- α -glutamina,

20 N^1 -benzil- N^2 -(2,2'-bifuran-5-ilcarbonil)-L- α -glutamina,

N^1 -benzil- N^2 -(5-tien-2-il-2-furoil)-L- α -glutamina,

N^2 -[(2,2'-dimetil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]- N^1 -(3-metoxibenzil)-L- α -glutamina,

25 N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2-feniletíl)-L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[3-(trifluor metil)benzil]-L- α -glutamina,

N^1 -(4-aminobenzil)- N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)-
L- α -glutamina,

N^1 -(3-aminobenzil)- N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)-
L- α -glutamina,

5 N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(trifluorme-
til)benzil]-L- α -glutamina,

N^1 -benzil- N^2 -[(2-flúor-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-
L- α -glutamina,

10 N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3-fluor benzil)-
L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3-fenilpropil)-
L- α -glutamina,

N^1 -benzil- N^2 -(1,1'-bifenil-3-ilcarbonil)-L- α -gluta-
mina,

15 N^1 -benzil- N^2 -(3-tien-2-ilbenzoil)-L- α -glutamina,

N^1 -benzil- N^2 -[(3-cloro-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-
L- α -glutamina,

N^1 -benzil- N^2 -[(3-flúor-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-
L- α -glutamina,

20 N^1 -benzil- N^2 -[(2,6-dimetóxi-1,1'-bifenil-4-il)car-
bonil]-L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(3-clorofenil)
etil]-L- α -glutamina,

25 N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2-fluorbenzil)-
L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3,4-difluorben-
zil)-L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2-metilbenzil)-
L- α -glutamina,

N^1 -benzil- N^2 -({4'-[(3-metoxibenzil)oxi]-1,1'-bife-
nil-4-il}carbonil)-L- α -glutamina,

5 N^1 -benzil- N^2 -({4'-[(3,5-dimetoxibenzil)oxi]-1,1'-
bifenil-4-il}carbonil)-L- α - glutamina,

N^1 -benzil- N^2 -({4'-(2-naftilmetóxi)-1,1'-bifenil-4-
il}carbonil)-L- α -glutamina,

10 N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -2,3-diidro-1H-
inden-2-il-L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2,3-dimetilben-
zil)-L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(4-fenilbutil)-L-
 α -glutamina,

15 N^1 -(2-benzilfenil)- N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)-
L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(4-metóxi-1,1'-
bifenil-3-il)-L- α -glutamina,

20 N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(4-metilbenzil)-
L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[4-flúor-3-(tri-
fluormetil)benzil]-L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -heptil-L- α -gluta-
mina,

25 N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3-iodobenzil)-L-
 α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3-vinilbenzil)-
L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3-tien-2-ilbenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4-fluor fenil)-1,1-dimetiletil]-L- α - glutamina,

5 N^1 -benzil- N^2 -[(6-fenilciclo-3-il)carbonil]-L- α -glutamina,

N^1 -(3-metoxibenzil)- N^2 -[(6-fenilciclo-3-il)carbonil]-L- α -glutamina,

10 N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(4-terc-butylbenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(4-iodobenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(4-vinilbenzil)-L- α -glutamina,

15 N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(sec-butyl)-L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(ciclopropilmetil)-L- α -glutamina,

20 N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[4-(dimetilamino)benzil]-L- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4-bromofenil)etil]-L- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2-bifenil-4-iletel)-L- α -glutamina,

25 N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(2'-etoxibifenil-4-il)etil]-L- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4'-etinilbifenil-4-il)etil]-L- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -{2-[4-(2-tienil) fenil] etil}-L- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4-ciclo-2-ilfenil) etil]-L- α -glutamina,

5 N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[3-(dimetilamino) benzil]-L- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3,3-difenilpropil)-L- α -glutamina,

10 N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3,3-dimetilbutil)-L- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -isopropil-L- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(ciclo-4-ilmetil)-L- α -glutamina,

15 N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 , N^1 -dietil-L- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(1,1-dimetilpropil)-L- α -glutamina,

20 N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4'-formilbifenil-4-il)etil]-L- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -{2-[4'-(trifluormetil) bifenil-4-il]etil}-L- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4'-formilbifenil-3-il)etil]-L- α -glutamina,

25 N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -{2-[4'-(trifluormetil) bifenil-3-il]etil}-L- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4'-metoxibifenil-3-il)etil]-L- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4'-metoxibifenil-4-il)etil]-L- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(3-bromofenil)etil]-L- α -glutamina,

5 N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -pentil-L- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4-ciclo-4-ilfenil)etil]-L- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(terc-butil)-L- α -glutamina,

10 N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -{[4'-(trifluor metil)bifenil-3-il]metil}-L- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2,2-dimetilpropil)-L- α -glutamina,

15 N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[(4'-etinilbifenil-3-il)metil]-L- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3-ciclo-2-ilbenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(1,1-dimetil-2-feniletal)-L- α -glutamina,

20 N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletal]-L- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -hexil-L- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(1-metil-1-feniletal)-L- α -glutamina,

25 N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(1,1,3,3-tetrametilbutil)-L- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2-moufolin-4-iletal)-L- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2-hidróxi-1,1-dimetiletil)-L- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4-fluorfenil)etil]-L- α -glutamina,

5 N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(2-fluorfenil)etil]-L- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4-clorofenil)etil]-L- α -glutamina,

10 N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(2-tienil)etil]-L- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(2-clorofenil)etil]-L- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(6-hidroxiexil)-L- α -glutamina,

15 N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(5-hidroxipentil)-L- α -glutamina,

ácido 3-[(bifenil-4-ilmetil)amino]-3-oxopropanóico,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -propil-L- α -glutamina,

20 N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4-fluor fenil)-1,1-dimetiletil]- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4-fluor fenil)-1,1-dimetiletil]-D- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(3-ciclo-2-ilfenil)etil]-L- α -glutamina,

25 N^2 -2-naftoil- N^1 -(3-fenilpropil)-L- α -glutamina,

N^2 -(9H-fluor-en-2-ilcarbonil)- N^1 -(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -(9H-fluoren-1-ilcarbonil)- N^1 -(3,4,5-trimetoxi-benzil)-L- α -glutamina,

N^2 -[(9-oxo-9H-fluoren-2-il)carbonil]- N^1 -(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina,

5 N^2 -(9H-fluoren-2-ilcarbonil)- N^1 -(3-fenilpropil)-L- α -glutamina,

N^2 -(9H-fluoren-1-ilcarbonil)- N^1 -(3-fenilpropil)-L- α -glutamina,

10 N^2 -(4-fenoxibenzoil)- N^1 -(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -(9H-fluoren-2-ilcarbonil)- N^1 -hexil-L- α -glutamina,

N^2 -(9H-fluoren-1-ilcarbonil)- N^1 -hexil-L- α -glutamina,

15 N^1 -hexil- N^2 -(4-fenoxibenzoil)-L- α -glutamina,

N^1 -hexil- N^2 -[(9-oxo-9H-fluoren-2-il)carbonil]-L- α -glutamina,

N^2 -[(9-oxo-9H-fluoren-2-il)carbonil]- N^1 -(3-fenilpropil)-L- α -glutamina,

20 N^2 -(4-fenoxibenzoil)- N^1 -(3-fenilpropil)-L- α -glutamina,

ácido N -[4-(pirimidin-2-ilamino)benzoil]-L-glutâmico,

ácido N -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)-D-glutâmico,

25 N -[4-(pirimidin-2-ilamino)benzoil]-L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)-D- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(4-hidroxibutil)-L- α -glutamina,

N^1 -benzil- N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)-L- α -glutamina,

N^1 -benzil- N^2 -[4-(pirimidin-2-ilamino)benzoil]-L- α -glutamina,

5 ácido (4S)-4-[(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)amino]-5-hidroxipentanóico,

 ácido N -({4'-[(fenilacetil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)-L-glutâmico,

 ácido N -[{4'-{(3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil}amino}-1,1'-bifenil-4-il]carbonil]-L-glutâmico,

 ácido N -[{4'-(2-furoilamino)-1,1'-bifenil-4-il}carbonil]-L-glutâmico,

 ácido N -[{4'-(acetilamino)-1,1'-bifenil-4-il}carbonil]-L-glutâmico,

15 ácido N -[{4'-(benzoilamino)-1,1'-bifenil-4-il}carbonil]-L-glutâmico,

 ácido N -({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)-L-glutâmico

N^1 -(1,1-dimetil-2-feniletil)- N^2 -(9H-fluoren-2-ilcarbonil)-L- α -glutamina,

N^1 -[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletil]- N^2 -(9H-fluoren-2-ilcarbonil)-L- α -glutamina,

N^2 -(9H-fluoren-2-ilcarbonil)- N^1 -(6-hidroxiexil)-L- α -glutamina,

25 N^1 -(6-hidroxiexil)- N^2 -(4-fenoxibenzoil)-L- α -glutamina,

N^2 -(9H-fluoren-9-ilcarbonil)- N^1 -(6-hidroxiexil)-L- α -glutamina,

N^2 -(9H-fluoren-9-ilcarbonil)- N^1 -(3,4,5-trimetoxi-benzil)-L- α -glutamina,

N^2 -(3-fenoxibenzoil)- N^1 -(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina,

5 N^2 -(9H-fluoren-4-ilcarbonil)- N^1 -(3,4,5-trimetoxi-benzil)-L- α -glutamina,

N^1 -1-adamantil- N^2 -[(9-oxo-9H-fluoren-2-il)carbonil]-L- α -glutamina,

N^1 -1-adamantil- N^2 -(4-fenoxibenzoil)-L- α -glutamina,

10 N^1 -1-adamantil- N^2 -(9H-fluoren-2-ilcarbonil)-L- α -glutamina,

N^1 -1-adamantil- N^2 -(9H-fluoren-9-ilcarbonil)-L- α -glutamina,

15 N^2 -(9H-fluoren-2-ilcarbonil)- N^1 -(3-metilbenzil)-L- α -glutamina,

N^1 -(3-metilbenzil)- N^2 -[(9-oxo-9H-fluoren-2-il)carbonil]-L- α -glutamina,

N^2 -(9H-fluoren-9-ilcarbonil)- N^1 -(3-metilbenzil)-L- α -glutamina,

20 N^2 -(9H-fluoren-2-ilcarbonil)- N^1 -propil-L- α -glutamina,

N^1 -benzil- N^2 -[(9-oxo-9H-fluoren-2-il)carbonil]-L- α -glutamina,

25 N^1 -benzil- N^2 -(9H-fluoren-2-ilcarbonil)-L- α -glutamina,

N^1 -benzil- N^2 -(9H-fluoren-9-ilcarbonil)-L- α -glutamina,

N^1 -benzil- N^2 -(3-fenoxibenzoil)-L- α -glutamina,

N^1 -(1-metil-1-feniletil)- N^2 -[(9-oxo-9H-fluoren-2-il) carbonil]-L- α -glutamina,

N^2 -(9H-fluoren-9-il carbonil)- N^1 -(1-metil-1-feniletil)-L- α -glutamina,

5 N^1 -(1-metil-1-feniletil)- N^2 -(3-fenoxibenzoil)-L- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-il carbonil)- N^1 -[(1S)-1-feniletil]-L- α -glutamina,

10 N^2 -(9H-fluoren-2-il carbonil)- N^1 -[(1S)-1-feniletil]-L- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-il carbonil)- N^1 -[(1S)-1-(4-fluorfenil)etil]-L- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-il carbonil)- N^1 -(1-feniletil)-L- α -glutaminato de terc-butila

15 N^2 -(bifenil-4-il carbonil)- N^1 -[(1R)-1-(4-fluorfenil)etil]-L- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-il carbonil)- N^1 -[(1R)-1-feniletil]-L- α -glutamina,

20 N^2 -(9H-fluoren-2-il carbonil)- N^1 -[(1R)-1-feniletil]-L- α -glutamina,

N^2 -(9H-fluoren-1-il carbonil)- N^1 -(6-hidroxiexil)-L- α -glutamina,

N^1 -(6-hidroxiexil)- N^2 -[(9-oxo-9H-fluoren-2-il) carbonil]-L- α -glutamina,

25 N^2 -(bifenil-4-il carbonil)- N^1 -9H-fluoren-9-il-L- α -glutamina,

N^2 -(9H-fluoren-2-il carbonil)- N^1 -[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletal]-L- α -glutamina,

N^2 -[(3'-etoxibifenil-4-il)carbonil]-N-(3,4,5-tri-
metoxibenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -[(2'-etoxibifenil-4-il)carbonil]-N-(3,4,5-tri-
metoxibenzil)-L- α -glutamina,

5 N^2 -[(4'-metoxibifenil-4-il)carbonil]-N-(3,4,5-tri-
metoxibenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -(4-bromobenzoil)-N-(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -
glutamina,

N^2 -[(3'-metoxibifenil-4-il)carbonil]-N-(3,4,5-tri-
10 metoxibenzil)-L- α -glutamina,

ácido 4'-{[(1S)-3-carbóxi-1-{[(3,4,5-trimetoxi-
benzil)amino]carbonil}propil)amino]carbonil}bifenil-3-carbo-
xílico,

N^2 -[(4'-etilbifenil-4-il)carbonil]-N-(3,4,5-trime-
15 toxibenzil)-L- α -glutamina,

N-benzil- N^2 -[4-(2-naftil)benzoil]-L- α -glutamina,

N^2 -[(3',4'-dimetoxibifenil-4-il)carbonil]-N-(3,4,
5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -[(2',4'-dimetoxibifenil-4-il)carbonil]-N-(3,4,
20 5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina,

N-(3,4,5-trimetoxibenzil)- N^2 -[(3',4',5'-trimetoxi-
bifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina,

N-(1-adamantilmetil)- N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)-L-
 α -glutamina,

25 N-(1,1-dimetil-2-feniletil)- N^2 -[(3'-metoxibifenil-
4-il)carbonil]-L- α -glutamina,

N^2 -[(3',4'-dimetoxibifenil-4-il)carbonil]-N-(1,1-
dimetil-2-feniletil)-L- α -glutamina,

N -(1,1-dimetil-2-feniletil)- N^2 -[(2'-etoxibifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina,

N -(1,1-dimetil-2-feniletil)- N^2 -[(3'-flúor-4'-metilbifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina,

5 N^2 -(4-bromobenzoil)- N -(1,1-dimetil-2-feniletil)-L- α -glutamina,

N -[(1S)-1-benzil-2-hidroxietyl]- N^2 -(bifenil-4-il-carbonil)-L- α -glutamina,

10 N -[(1S)-1-benzil-2-hidroxietyl]- N^2 -(9H-fluoren-2-ilcarbonil)-L- α -glutamina,

N -(1-adamantilmetil)- N^2 -(4-bromobenzoil)-L- α -glutamina,

N -(1-adamantilmetil)- N^2 -[(4'-hidroxibifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina,

15 N^2 -[4-(1,3-benzodioxol-5-il)benzoil]- N -(1,1-dimetil-2-feniletil)-L- α -glutamina,

N^2 -[(2',4'-dimetoxibifenil-4-il)carbonil]- N -(1,1-dimetil-2-feniletil)-L- α -glutamina,

20 N^2 -[(3'-flúor-4'-metilbifenil-4-il)carbonil]- N -(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -({4'-[(3,5-dimetoxibenzil)oxi]bifenil-4-il}carbonil)- N -(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina,

N -(1-adamantilmetil)- N^2 -({4'-[(3-metoxibenzil)oxi]bifenil-4-il}carbonil)-L- α -glutamina,

25 N -(1-adamantilmetil)- N^2 -({4'-[(3,5-dimetoxibenzil)oxi]bifenil-4-il}carbonil)-L- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N -metil- N -(2-feniletil)-L- α -glutamina,

N^2 -[(4'-sec-butylbifenil-4-il)carbonil]-N-(1,1-dimetil-2-feniletil)-L- α -glutamina,

N-(1,1-dimetil-2-feniletil)- N^2 -[(4'-isopropilbifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina,

5 N-(1,1-dimetil-2-feniletil)- N^2 -(1,1':4',1''-terfenil-4-ilcarbonil)-L- α -glutamina,

N^2 -({4'-[(3,5-dimetoxibenzil)oxi]bifenil-4-il}carbonil)-N-(1,1-dimetil-2-feniletil)-L- α -glutamina,

10 N^2 -[(4'-hidroxibifenil-4-il)carbonil]-N-(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina,

N-(1-adamantilmetil)- N^2 -({3'-[(dimetilamino)carbonil]bifenil-4-il}carbonil)-L- α -glutamina,

N-(1-adamantilmetil)- N^2 -[(3',5'-dimetilbifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina,

15 N^2 -(9H-fluoren-2-ilcarbonil)-N-metil-N-(2-feniletil)-L- α -glutamina,

N-[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]- N^2 -[(3'-metilbifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina,

20 N^2 -({4'-[(3,5-dimetilbenzil)oxi]bifenil-4-il}carbonil)-N-(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -[(4'-{[3,5-bis(trifluormetil)benzil]oxi}bifenil-4-il)carbonil]-N-(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -[(3'-isopropilbifenil-4-il)carbonil]-N-(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina,

25 N^2 -[(4'-isopropilbifenil-4-il)carbonil]-N-(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina,

N-(1-adamantilmetil)- N^2 -[4-(1-benzofuran-5-il)benzoil]-L- α -glutamina,

N -(1-adamantilmetil)- N^2 -[4-(1H-indol-5-il)benzoil]
-L- α -glutamina,

N^2 -[(3'-etoxibifenil-4-il)carbonil]- N -[2-(4-fluor-
fenil)-1,1-dimetiletíl]-L- α -glutamina,

5 N -[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletíl]- N^2 -[(3'-meto-
xibifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina,

N -[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletíl]- N^2 -[(3'-iso-
propilbifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina,

N^2 -[(3'-flúor-4'-metilbifenil-4-il)carbonil]- N -[2-
10 (4-fluorfenil)-1,1-dimetiletíl]-L- α -glutamina,

N -[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletíl]- N^2 -[(4'-iso-
butilbifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina,

N^2 -(1,1':4',1''-terfenil-4-ilcarbonil)- N -(3,4,5-
trimetoxibenzil)-L- α -glutamina,

15 N -benzil- N^2 -{[3'-(hidroximetil)bifenil-4-il]carbo-
nil}-L- α -glutamina,

N -benzil- N^2 -{[4'-[(3-fluorbenzil)oxi]bifenil-4-il]
carbonil}-L- α -glutamina,

N -benzil- N^2 -{[4'-(benzilóxi)bifenil-4-il]carbonil}
20 -L- α -glutamina,

N -benzil- N^2 -[4-(feniletinil)benzoil]-L- α -glutamina,

N -benzil- N^2 -{4-[(9-hidróxi-9H-fluoren-9-il)etinil]
benzoil}-L- α -glutamina,

N -benzil- N^2 -{4-[(1E)-3-oxo-3-fenilprop-1-en-1-il]
25 benzoil}-L- α -glutamina,

N -(3,4,5-trimetoxibenzil)- N^2 -[(2',4',6'-trimetil-
bifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina,

N -(1,1-dimetil-2-feniletil)- N^2 -({4'-[(3-metoxibenzil)oxi]bifenil-4-il}carbonil)-L- α -glutamina,

N -(1,1-dimetil-2-feniletil)- N^2 -[{4'-hidroxibifenil-4-il}carbonil]-L- α -glutamina,

5 N -(1,1-dimetil-2-feniletil)- N^2 -[{3'-etoxibifenil-4-il}carbonil]-L- α -glutamina,

N^2 -({4'-[(3,5-dimetoxibenzil)oxi]bifenil-4-il}carbonil)- N -(6-hidroxiexil)-L- α -glutamina,

10 N^2 -({4'-[(3-metoxibenzil)oxi]bifenil-4-il}carbonil)- N -(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -(4-bromobenzoil)- N -(3-metilbenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -[4-(1,3-benzodioxol-5-il)benzoil]- N -(3-metilbenzil)-L- α -glutamina,

15 N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N -butil- N -metil-L- α -glutamina,

N -[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletal]- N^2 -[{4'-hidroxibifenil-4-il}carbonil]-L- α -glutamina,

20 N -butil- N^2 -(9H-fluoren-2-ilcarbonil)- N -metil-L- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N -[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]- N -metil-L- α -glutamina,

N^2 -[4-(1,3-benzodioxol-5-il)benzoil]- N -[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletal]-L- α -glutamina,

25 N -[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]- N^2 -(9H-fluoren-2-ilcarbonil)- N -metil-L- α -glutamina,

N^2 -(9H-fluoren-2-ilcarbonil)- N -[(2R)-2-fenilpropil]-L- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N -[(2R)-2-fenilpropil]-
L- α -glutamina,

N -benzil- N^2 -{4-[(4-hidroxicicloexil)etinil]benzoil}-L- α -glutamina,

5 N^2 -{4-[(3-aminofenil)etinil]benzoil}- N -benzil-L- α -glutamina,

N -benzil- N^2 -[4-(3-hidr3xi-3,3-difenilprop-1-in-1-il)benzoil]-L- α -glutamina,

10 N -benzil- N^2 -{4-[(3-metoxifenil)etinil]benzoil}-L- α -glutamina,

N^2 -[(3'-hidroxibifenil-4-il)carbonil]- N -(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina,

N -(1,1-dimetil-2-feniletíl)- N^2 -{[4'-(hidróximetil)bifenil-4-il]carbonil}-L- α -glutamina,

15 N -(1,1-dimetil-2-feniletíl)- N^2 -[(4'-metilbifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletíl]-L-glutamamida,

20 N^2 -({4'-[(3-terc-butilfen3xi)metil]bifenil-4-il}carbonil)- N -(1,1-dimetil-2-feniletíl)-L- α -glutamina,

N^2 -({4'-[(3,5-di-terc-butilfen3xi)metil]bifenil-4-il}carbonil)- N -(1,1-dimetil-2-feniletíl)-L- α -glutamina,

N -(1,1-dimetil-2-feniletíl)- N^2 -({4'-[(3-etilfen3xi)metil]bifenil-4-il}carbonil)-L- α -glutamina,

25 N -(1,1-dimetil-2-feniletíl)- N^2 -({4'-[(3-metoxifen3xi)metil]bifenil-4-il}carbonil)-L- α -glutamina,

N -[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletíl]- N^2 -[(3'-hidroxibifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4-fluorfenil)-1,2-dimetiletíl]- N^5 -hidróxi-L-glutamanida,

N^2 -[4-(5-bromo-2-tienil)benzoil]- N -[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletíl]-L- α -glutamina,

5 N -[2-(5-cloro-2-tienil)-1,1-dimetiletíl]- N^2 -[(3'-fluorbifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina,

N^2 -[(3',4'-difluorbifenil-4-il)carbonil]- N -[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletíl]-L- α -glutamina,

10 N -[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletíl]- N^2 -[(3',4'-difluorbifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina,

N -[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletíl]- N^2 -[(2',4'-difluorbifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina,

N -[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletíl]- N^2 -[(2',5'-difluorbifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina,

15 N -[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletíl]- N^2 -[(2',6'-difluorbifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina,

N -[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletíl]- N^2 -[(3',5'-difluorbifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina,

20 N -[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletíl]- N^2 -[(2',3'-difluorbifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina,

N -(1,1-dimetil-2-feniletíl)- N^2 -(4-pirimidin-5-ilbenzoil)-L- α -glutamina,

N^2 -[(3',4'-difluorbifenil-4-il)carbonil]- N -(1,1-dimetil-2-feniletíl)-L- α -glutamina,

25 N^2 -[(3',5'-difluorbifenil-4-il)carbonil]- N -(1,1-dimetil-2-feniletíl)-L- α -glutamina,

N -[2-(5-cloro-2-tienil)-1,1-dimetiletíl]- N^2 -[(3',4'-difluorbifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N -[2-(5-cloro-2-tienil)-1,1-dimetiletil]-L- α -glutamina,

N^2 -{[5-(3-cloro-4-fluorfenil)-2-tienil]carbonil}- N -[2-(5-cloro-2-tienil)-1,1-dimetiletil]-L- α -glutamina,

5 N^2 -{[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]carbonil}- N -(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -{[4'-(bromometil)bifenil-4-il]carbonil}- N -(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina,

10 N -[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]- N^2 -[4-(2-tienil)benzoil]-L- α -glutamina,

N -[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]- N^2 -[4-(2-furil)benzoil]-L- α -glutamina,

N^2 -{[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]carbonil}- N -(3-metilbenzil)-L- α -glutamina,

15 N^2 -{[3'-(hidroximetil)bifenil-4-il]carbonil}- N -(3-metilbenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -[4-(2,3-diidro-1-benzofuran-5-il)benzoil]- N -[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]-L- α -glutamina,

20 N^2 -{[3'-cloro-4'-fluorbifenil-4-il]carbonil}- N -[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]-L- α -glutamina,

N^2 -{[3'-(bromometil)bifenil-4-il]carbonil}- N -(3-metilbenzil)-L- α -glutamina,

N -[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]- N^2 -[4-(3-tienil)benzoil]-L- α -glutamina,

25 N -[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]- N^2 -[4-(5-metil-2-tienil)benzoil]-L- α -glutamina,

N^2 -[4-(5-cloro-2-tienil)benzoil]- N -[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]-L- α -glutamina,

N -[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetilettil]- N^2 -[4-(2-tienil)benzoil]-L- α -glutamina,

N -[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetilettil]- N^2 -{[5-(3-metoxifenil)-2-tienil]carbonil}-L- α -glutamina,

5 N -[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetilettil]- N^2 -[(5-fenil-2-tienil)carbonil]-L- α -glutamina,

N^2 -(2,2'-bitien-5-ilcarbonil)- N -[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetilettil]-L- α -glutamina,

10 N^2 -[4-(2,3-diidro-1-benzofuran-6-il)benzoil]- N -[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetilettil]-L- α -glutamina,

N -[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetilettil]- N^2 -{[6-(3-metoxifenil)ciclo-3-il]carbonil}-L- α -glutamina,

N -[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetilettil]- N^2 -[(6-fenil-ciclo-3-il)carbonil]-L- α -glutamina,

15 N -[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetilettil]- N^2 -[(5-fenil-2-tienil)carbonil]-L- α -glutamina,

N^2 -[(3-fluorbifenil-4-il)carbonil]- N -[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetilettil]-L- α -glutamina,

20 N -[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetilettil]- N^2 -[(5-ciclo-4-il-2-tienil)carbonil]-L- α -glutamina,

N^2 -{[5-(3-cloro-4-fluorfenil)-2-tienil]carbonil}- N -[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetilettil]-L- α -glutamina,

N -[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetilettil]- N^2 -[4-(2,3-diidro-1-benzofuran-6-il)benzoil]-L- α -glutamina,

25 N -[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetilettil]- N^2 -[(5-ciclo-3-il-2-tienil)carbonil]-L- α -glutamina,

N^2 -[4-(2,3-diidro-1-benzofuran-6-il)benzoil]- N -(1,1-dimetil-2-fenilettil)-L- α -glutamina,

N^2 -{[5-(3-cloro-4-fluorfenil)-2-tienil]carbonil}-N
 -(1,1-dimetil-2-fenilettil)-L- α -glutamina,

N-(1,1-dimetil-2-fenilettil)- N^2 -[4-(2-tienil)benzo-
 il]-L- α -glutamina,

5 N-(1,1-dimetil-2-fenilettil)- N^2 -{[5-(3-metoxifenil)
 -2-tienil]carbonil}-L- α -glutamina,

N-(1,1-dimetil-2-fenilettil)- N^2 -[(5-fenil-2-tienil)
 carbonil]-L- α -glutamina,

N^2 -(2,2'-bitien-5-ilcarbonil)-N-(1,1-dimetil-2-fe-
 10 nilettil)-L- α -glutamina,

N-(1,1-dimetil-2-fenilettil)- N^2 -[(5-ciclo-4-il-2-
 tienil)carbonil]-L- α -glutamina,

N-(1,1-dimetil-2-fenilettil)- N^2 -[(5-ciclo-3-il-2-
 tienil)carbonil]-L- α -glutamina,

15 N-[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetilettil]- N^2 -[4-(5-clo-
 ro-2-tienil)benzoil]-L- α -glutamina,

N^2 -{[6-(5-cloro-2-tienil)ciclo-3-il]carbonil}-N-
 (1,1-dimetil-2-fenilettil)-L- α -glutamina,

N-(1,1-dimetil-2-fenilettil)- N^2 -[(6-fenilciclo-3-
 20 il)carbonil]-L- α -glutamina,

N-[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetilettil]- N^2 -(5-fenil-
 2-furoil)-L- α -glutamina,

N-[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetilettil]- N^2 -{[6-(5-
 cloro-2-tienil)ciclo-3-il]carbonil}-L- α -glutamina,

25 N-[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetilettil]- N^2 -[(6-fenil-
 ciclo-3-il)carbonil]-L- α -glutamina,

N-[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetilettil]- N^2 -{[5-(3-me-
 toxifenil)-2-tienil]carbonil}-L- α -glutamina,

N -[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetilettil]- N^2 -[(5-ciclo-
3-il-2-tienil)carbonil]-L- α -glutamina,

N^2 -{[5-(3-cloro-4-fluorfenil)-2-tienil]carbonil}- N -
[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetilettil]-L- α -glutamina,

5 N^2 -(2,2'-bitien-5-ilcarbonil)- N -[2-(4-fluorfenil)-
1,1-dimetilettil]-L- α -glutamina,

N -[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetilettil]- N^2 -[4-(5-for-
mil-2-tienil)benzoil]-L- α -glutamina,

10 N^2 -[4-(5-acetil-2-tienil)benzoil]- N -[2-(4-clorofe-
nil)-1,1-dimetilettil]-L- α -glutamina,

N -[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetilettil]- N^2 -[4-(1,3-
tiazol-2-il)benzoil]-L- α -glutamina,

N -(1,1-dimetil-2-fenilettil)- N^2 -[4-(1,3-tiazol-2-
il)benzoil]-L- α -glutamina,

15 N -(1,1-dimetil-2-fenilettil)- N^2 -(5-fenil-2-furoil)-
L- α -glutamina,

N -(1,1-dimetil-2-fenilettil)- N^2 -[4-(5-formil-2-tie-
nil)benzoil]-L- α -glutamina,

20 N^2 -[4-(5-acetil-2-tienil)benzoil]- N -(1,1-dimetil-
2-fenilettil)-L- α -glutamina,

N -[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetilettil]- N^2 -[3-(5-clo-
ro-2-tienil)benzoil]-L- α -glutamina,

N -[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetilettil]- N^2 -[3-(2-tie-
nil)benzoil]-L- α -glutamina,

25 N -[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetilettil]- N^2 -{[5-(4-
clorofenil)-2-tienil]carbonil}-L- α -glutamina,

N -[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetilettil]- N^2 -{[5-(4-
fluorfenil)-2-tienil]carbonil}-L- α -glutamina,

N^2 -[4-(5-bromo-2-tienil)benzoil]-N-[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletil]-L- α -glutamina,

N^2 -[4-(5-bromo-2-tienil)benzoil]-N-(1,1-dimetil-2-feniletil)-L- α -glutamina,

5 N-(1,1-dimetil-2-feniletil)- N^2 -{[5-(4-fluorfenil)-2-tienil]carbonil}-L- α - glutamina,

N^2 -[3-(5-cloro-2-tienil)benzoil]-N-(1,1-dimetil-2-feniletil)-L- α -glutamina,

10 N-(1,1-dimetil-2-feniletil)- N^2 -[3-(2-tienil)benzoil]-L- α -glutamina,

N^2 -[(3'-clorobifenil-4-il)carbonil]-N-[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]-L- α -glutamina,

N^2 -[(4'-clorobifenil-4-il)carbonil]-N-[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]-L- α -glutamina,

15 N^2 -[(4'-fluorbifenil-4-il)carbonil]-N-[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]-L- α -glutamina,

N^2 -[(3'-fluorbifenil-4-il)carbonil]-N-[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]-L- α -glutamina,

20 N-[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletil]- N^2 -[(3-fenil-2-tienil)carbonil]-L- α -glutamina,

N^2 -[(4'-clorobifenil-4-il)carbonil]-N-[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletil]-L- α -glutamina,

N^2 -[(3'-clorobifenil-4-il)carbonil]-N-[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletil]-L- α -glutamina,

25 N-[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]- N^2 -{[5-(4-fluorfenil)-2-tienil]carbonil}-L- α -glutamina,

N^2 -{[5-(4-clorofenil)-2-tienil]carbonil}-N-(1,1-dimetil-2-feniletil)-L- α -glutamina,

N -(1,1-dimetil-2-feniletil)- N^2 -[(3-fenil-2-tienil) carbonil]-L- α -glutamina,

N^2 -(4-bromobenzoil)- N -[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletal]-L- α -glutamina,

5 N -(1,1-dimetil-2-feniletil)- N^2 -[(4'-fluorbifenil-4-il) carbonil]-L- α -glutamina,

N -(1,1-dimetil-2-feniletil)- N^2 -[(3'-fluorbifenil-4-il) carbonil]-L- α -glutamina,

10 N^2 -[4-(5-cloro-2-tienil)benzoil]- N -[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletal]-D- α -glutamina,

N^2 -{[6-(5-cloro-2-tienil)ciclo-3-il] carbonil}- N -[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletal]-L- α -glutamina,

N^2 -{[5-(4-clorofenil)-2-tienil] carbonil}- N -[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletal]-L- α -glutamina,

15 N^2 -{[5-(3,4-difluorfenil)-2-tienil] carbonil}- N -[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletal]-L- α -glutamina,

N^2 -[(4'-{[3,5-bis(trifluormetil)fenóxi]metil}bifenil-4-il) carbonil]- N -(1,1-dimetil-2-feniletal)-L- α -glutamina,

20 N^2 -({4'-[(1,3-benzodioxol-5-ilóxi)metil]bifenil-4-il} carbonil)- N -(1,1-dimetil-2-feniletal)-L- α -glutamina,

N^2 -{[3'-(benzilóxi)bifenil-4-il] carbonil}- N -(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina,

25 N^2 -({3'-[(3,5-dimetoxibenzil)oxi]bifenil-4-il} carbonil)- N -(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -({3'-[(3-metoxibenzil)oxi]bifenil-4-il} carbonil)- N -(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -({4'-[(3,5-dimetoxibenzil)oxi]bifenil-4-il}carbonil)-N-[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletíl]-L- α -glutamina,

N-benzil- N^2 -({4'-(bifenil-3-ilmetóxi)bifenil-4-il}carbonil)-L- α -glutamina,

5 N-benzil- N^2 -({4'-[(3'-metoxibifenil-3-il)metóxi]bifenil-4-il}carbonil)-L- α -glutamina,

N^2 -({4'-[(3,5-dimetoxifenóxi)metil]bifenil-4-il}carbonil)-N-(3-metilbenzil)-L- α -glutamina,

10 N^2 -({3'-[(3,5-dimetoxifenóxi)metil]bifenil-4-il}carbonil)-N-(3-metilbenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -[{3'-[(3,5-bis(trifluormetil)fenóxi)metil]bifenil-4-il}carbonil]-N-(3-metilbenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -({3'-[(3-etilfenóxi)metil]bifenil-4-il}carbonil)-N-(3-metilbenzil)-L- α -glutamina,

15 N-benzil- N^2 -({4'-(bifenil-2-ilmetóxi)bifenil-4-il}carbonil)-L- α -glutamina, ou

N-benzil- N^2 -({4'-[(3'-metoxibifenil-2-il)metóxi]bifenil-4-il}carbonil)-L- α -glutamina.

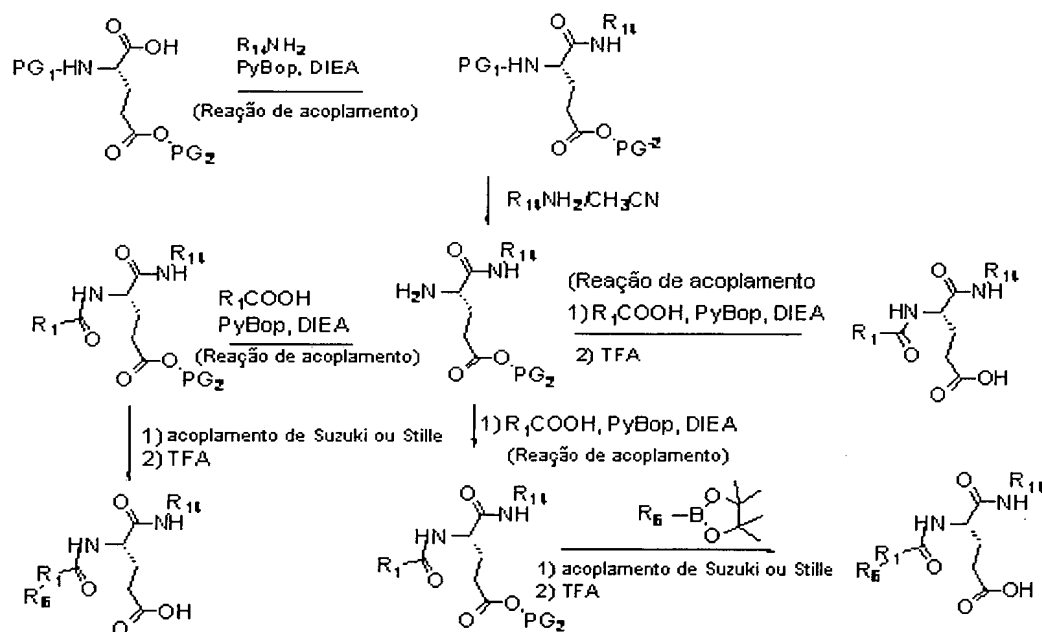
Métodos para Produção dos Compostos e Sais Farmaceuticamente
20 aceitável dos Compostos da Invenção

Os compostos e os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da presente invenção podem ser preparados usando uma série de métodos, iniciando de compostos comercialmente disponíveis, compostos conhecidos ou compostos preparados, pro métodos conhecidos. Vias sintéticas gerais a
25 muitos compostos da presente invenção estão inclusas nos esquemas a seguir. Deve ficar entendido pelos versados na técnica que, etapas de proteção e desproteção não mostradas

nos Esquemas podem ser necessárias para essas sínteses, e que a ordem das etapas pode ser alterada com o fito de acomodar funcionalidades na molécula alvo.

Conforme utilizado nos esquemas, PG₁ é um grupo protetor de amina; PG₂ é um grupo protetor de ácido carboxílico; e R₁, R₂, R₆, R₁₂, R₁₃, R₁₄, e R₁₅ são como indicados supra.

Esquemas Sintéticos Genéricos para Preparação dos Compostos



A formação da amida entre um ácido carboxílico e uma amina é feita usando um reagente de acoplamento num solvente, tal como DMF. Reagentes de acoplamento que podem ser usados incluem, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfônio (reagente Bop), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfônio (reagente PyBop), hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-urônio (HBTU), cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (EDC), e outros

reagentes de acoplamento conhecidos ou comercialmente disponíveis

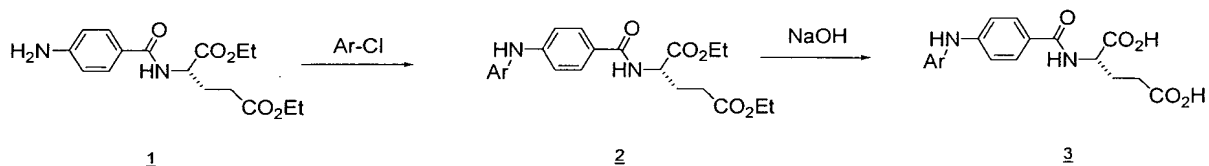
O acoplamento cruzado é em geral referido como reações de acoplamento de Suzuki ou Stille.

5 O grupo protetor de amina é clivado sob condições brandas com uma base amina para dar a amina livre. Uma série de bases amina podem ser usadas, incluindo, por exemplo, dietilamina, piperidina, morfolina, dicicloexilamina, para-
 10 dimetilaminopiridina, ou diisopropiletilamina num solvente tal como acetonitrila ou DMF.

A hidrólise do grupo protetor de ácido carboxílico é feita usando TFA, NaOH, LiOH, carbonato de potássio, ou similares.

O Esquema 1 demonstra a preparação dos compostos
 15 da invenção em duas etapas, a partir de éster dietil N-(4-aminobenzoyl)-L-glutâmico (1). Aquecimento de um cloreto de arila ou heteroarila, tal como cloropiridina com éster dietil N-(4-aminobenzoyl)-L-glutâmico conferiu o éster dietílico (2), que foi hidrolisado com bases tais como NaOH,
 20 LiOH, ou similar, para dar (3).

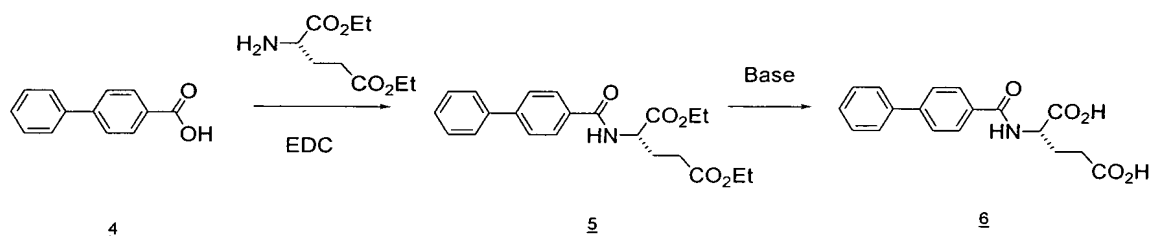
Esquema 1



O esquema 2 proporciona a preparação de um composto da invenção em duas etapas a partir do ácido bifenilcarboxílico (4). A formação da amida foi feita usando um

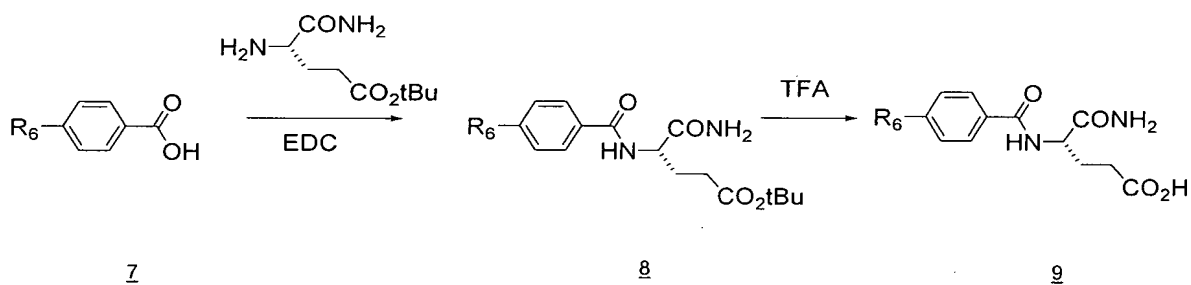
reagente de acoplamento tal como EDC. A hidrólise do éster dietílico (5) sob condições básicas deu o produto final ácido dicarboxílico. (6).

Esquema 2



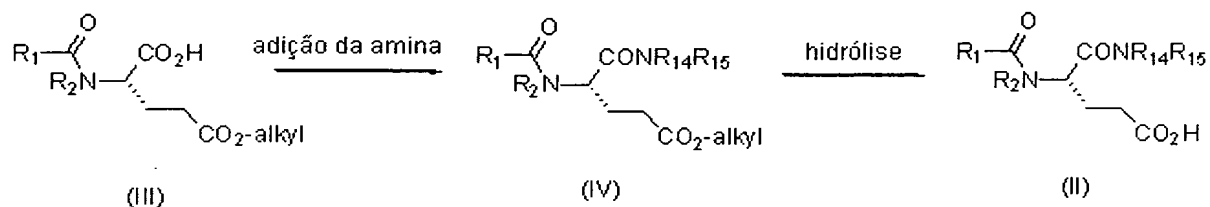
O esquema 3 proporciona a preparação dos compostos da invenção em duas etapas. O acoplamento da amina e do ácido carboxílico (7) foi feito, usando um reagente de acoplamento tal como EDC. O grupo protetor terc-butila em (8) foi hidrolisado em condições ácidas (TFA em diclorometano) dando o produto (9).

Esquema 3



O Esquema 4 demonstra a síntese de um composto ou sal farmacêuticamente aceitável de um composto de Fórmula. Como se vê no Esquema 4, um composto da Fórmula (III) é tratado com uma amina em condições eficazes para proporcionar um composto de fórmula (IV). A hidrólise do éster de alquila proporciona um composto da Fórmula (II)

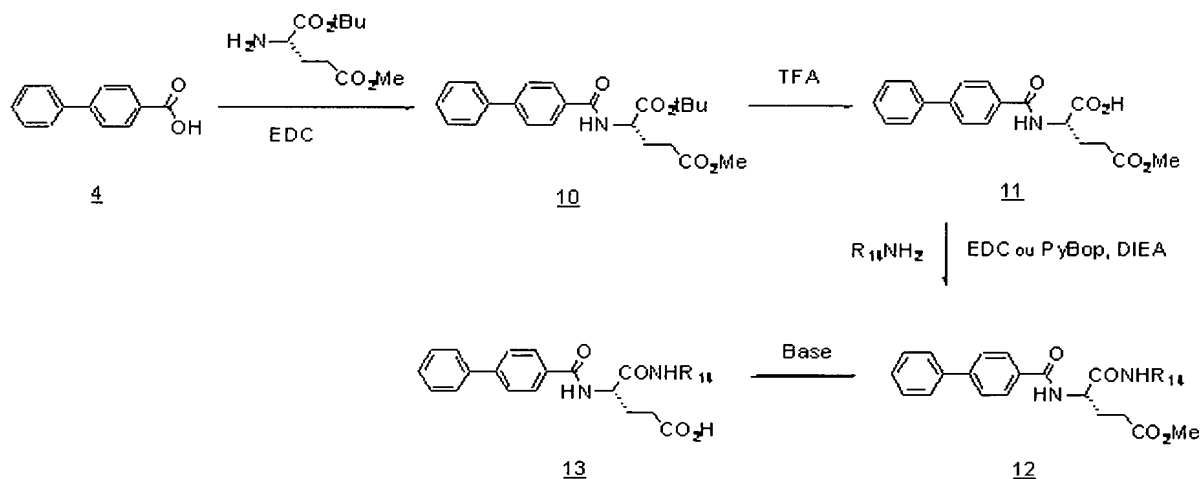
Esquema 4



O esquema 5 proporciona a síntese dos composto de Fórmula (II) seguinte a procedimentos gerais dados no Esquema 4. O acoplamento de aminas comercialmente disponíveis, aminas conhecidas na literatura ou outras aminas com ácido bifenilcarboxílico (4, ou ácidos fluorencarboxílicos ou outros ácidos carboxílicos) pode ser feito em EDC, PyBop/DIEA, ou outros reagentes de acoplamento, conforme descrito acima no Esquema Geral. A hidrólise do éster terci-
 5 butílico (10) foi feita usando TFA. A segunda reação de acoplamento do ácido carboxílico (11) com uma série de aminas foi feita empregando um procedimento similar ao empregado na primeira etapa. Finalmente o éster metílico (12) foi hidrolisado com NaOH/MeOH em THF para dar (13).

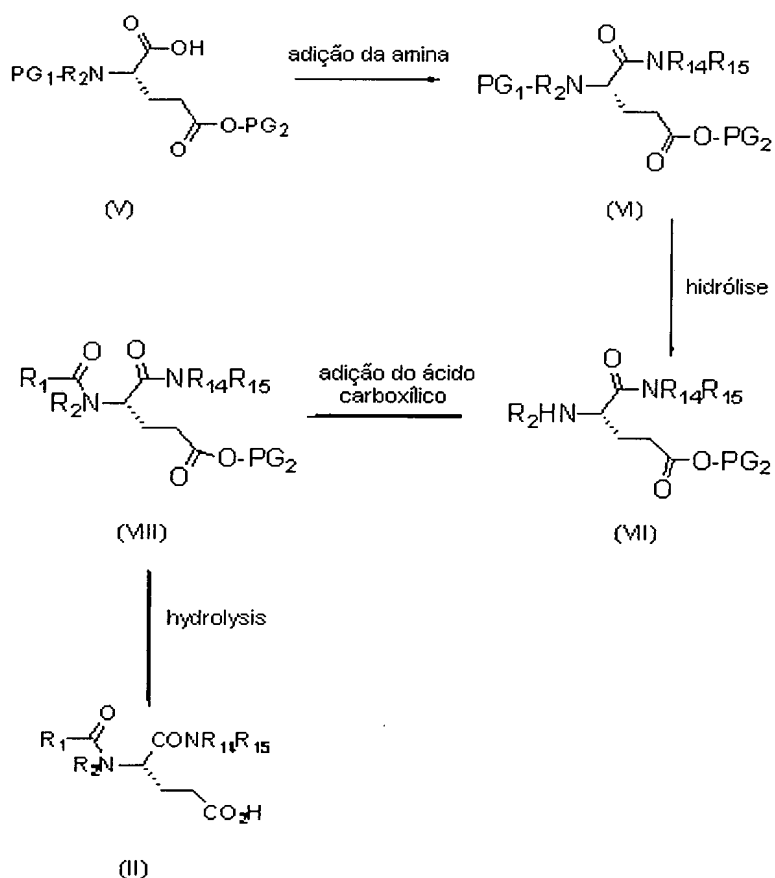
15

Esquema 5



O Esquema 6 demonstra a síntese de um composto ou sal farmaceuticamente aceitável de um composto de Fórmula (II). Como se vê no Esquema 6, um composto de Fórmula (V) é tratado com uma amina sob condições eficazes para dar um composto de fórmula (VI). A hidrólise do grupo protetor de amina proporciona um composto de Fórmula (VII), que é acoplado com um ácido carboxílico sob condições eficazes para dar um composto de fórmula (VIII). A hidrólise do ácido carboxílico protegido proporciona um composto de Fórmula (II).

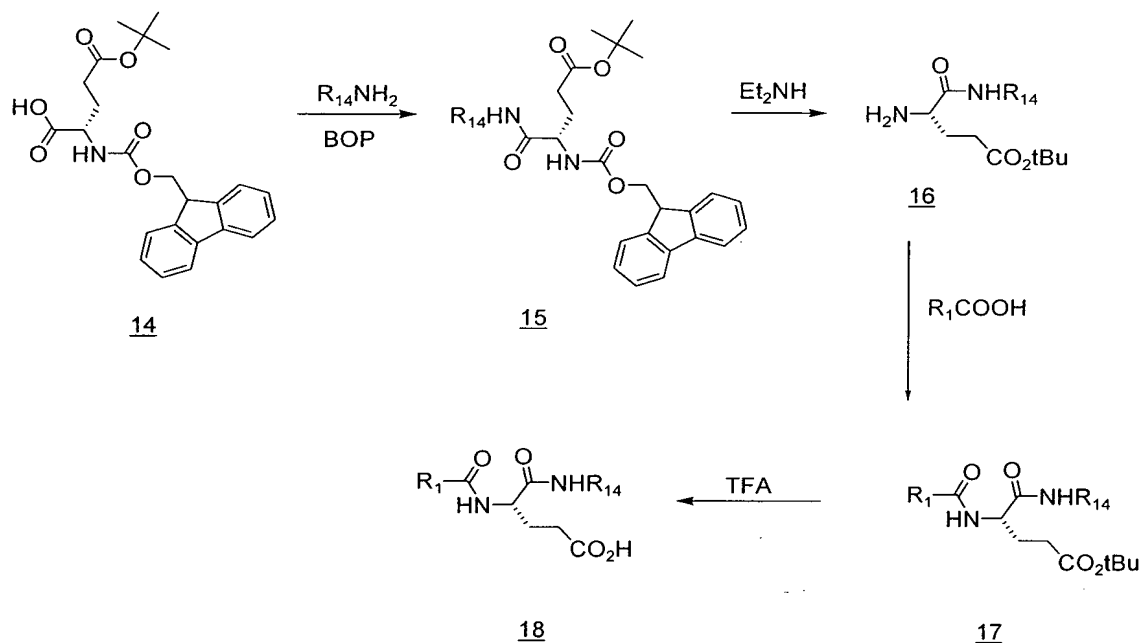
Esquema 6



O Esquema 7 propicia a síntese dos composto de Fórmula (II) seguinte procedimentos gerais dados no Esquema

6. No Esquema 7, Fmoc-glu(Obut)OH (**14**) foi reagido com uma amina primária ou secundária conhecida ou comercialmente disponível. A hidrólise do grupo protetor Fmoc de (**15**) foi feita com dietilamina em acetonitrila. A amina (**16**) foi a seguir acoplada com um ácido carboxílico (por exemplo, ácido 4-bifenilcarboxílico ou ácido fluorencarboxílico) e o éster terc-butílico resultante (**17**) foi hidrolisado usando TFA em diclorometano para dar (**18**).

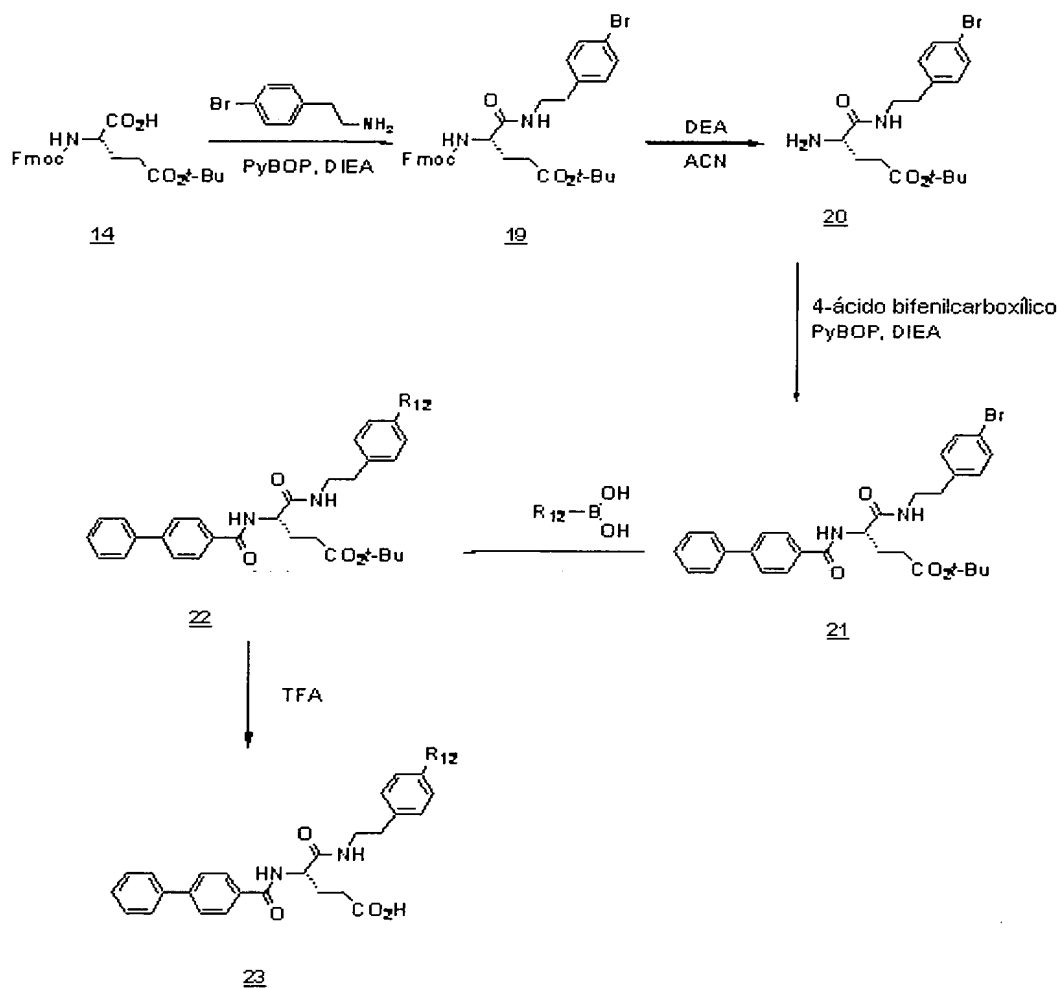
Esquema 7



10 O Esquema 8 demonstra a preparação dos compostos da invenção similar ao procedimento descrito no Esquema 7. Bromo ou iodofenetilamina (ou bromo ou iodo benzilamina) foi acoplado com o ácido amino protegido com Fmoc (**14**). A remoção do grupo protetor de (**19**) foi realizada numa base e 15 o composto resultante (**20**) foi reagido com ácido 4-bifenilcarboxílico (ou ácido fluorencarboxílico ou outro

ácido carboxílico). O acoplamento cruzado do intermediário bromo ou iodo (21) com um éster borônico ou reagente estanila (via método de Suzuki ou Stille) deu o produto de acoplamento éster terc-butílico (22), que foi a seguir
5 hidrolisado para dar o produto final ácido carboxílico (23).

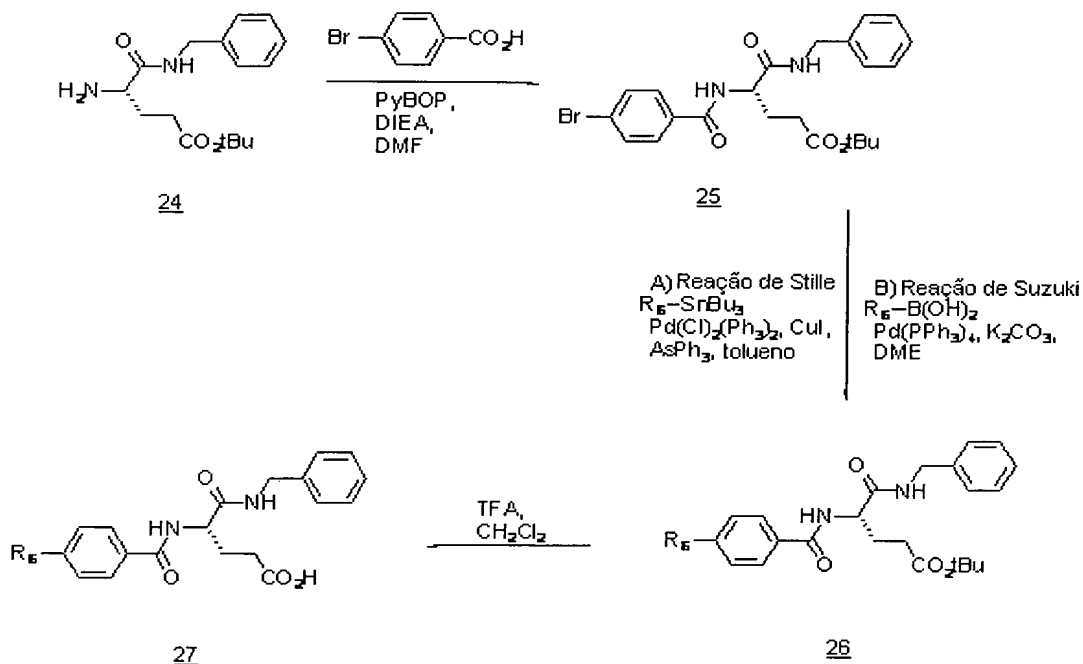
Esquema 8



O Esquema 9 demonstra a preparação dos compostos da invenção em três etapas a partir dos compostos de bromo. O acoplamento cruzado de (25) seja com um éster borônico ou
10 um composto estanila, empregando acoplamento de Suzuki ou

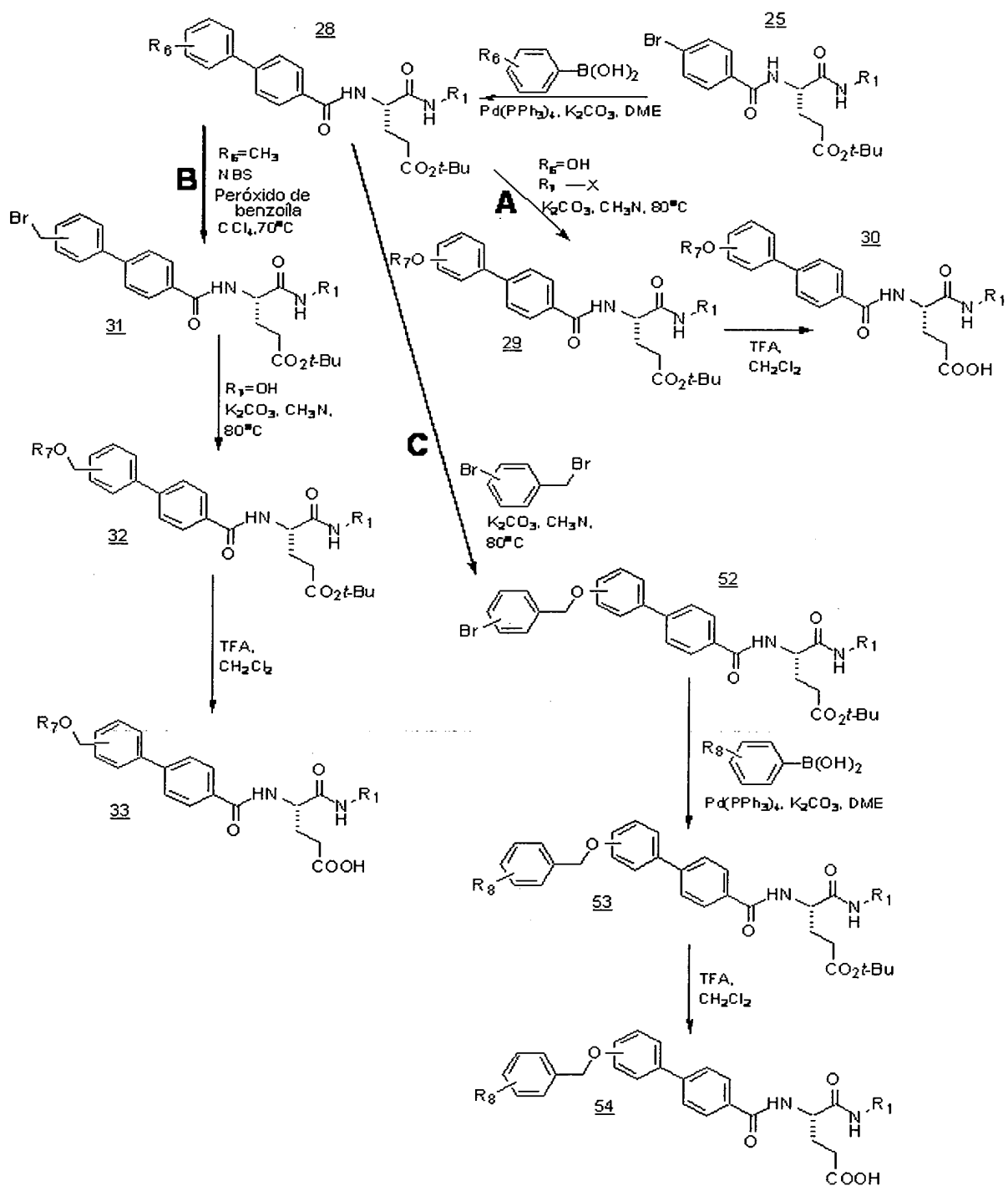
Stille deu o éster terc-butílico (**26**), que foi a seguir hidrolisado no ácido carboxílico (**27**).

Esquema 9



O Esquema 10 propicia compostos da invenção preparados em três ou quatro etapas a partir de composto de bromo. O acoplamento de Suzuki de (**25**) com o ácido 4-hidroxifenilborônico deu o intermediário (**28**). Passo A: A alquilação do composto fenólico com um halogeneto de alquila ou benzila deu (**29**), seguido pela hidrólise ácida dando o ácido carboxílico (**30**). Passo B: O composto bromado (**31**) foi tratado com um álcool para dar (**32**), seguido pela hidrólise ácida para dar o ácido carboxílico (**33**). Passo C: O intermediário (**28**) foi tratado com um composto brometo de bromobenzila para dar (**52**), seguido por tratamento com ácido fenilborônico dando (**53**), que foi a seguir hidrolisado para dar (**54**).

Esquema 10

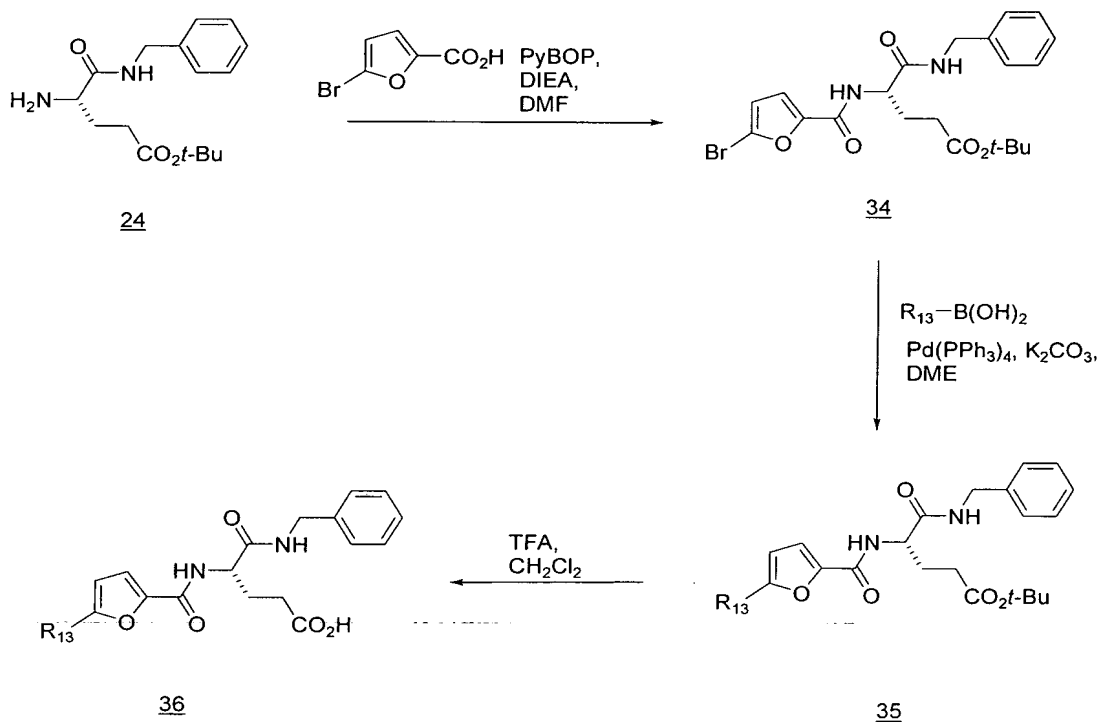


O Esquema 11 propicia compostos da invenção preparados num modo similar ao descrito no Esquema 10, exceto que

foi usado ácido 5-bromofuróico na primeira etapa de reação de acoplamento. O intermediário bromo (**34**) foi a seguir reagido com um ácido borônico e a hidrólise do éster terc-butílico resultante (**35**) em ácido deu o ácido carboxílico (**36**).

5

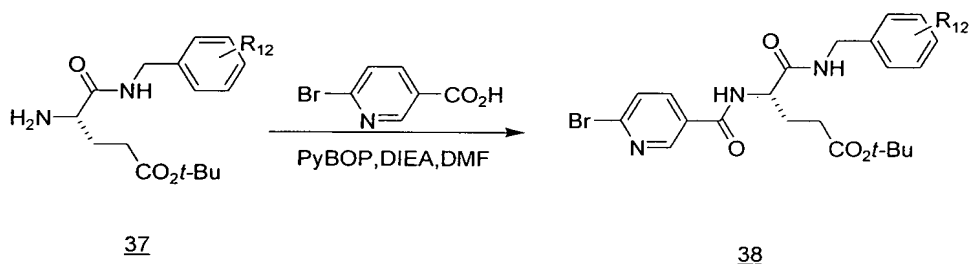
Esquema 11



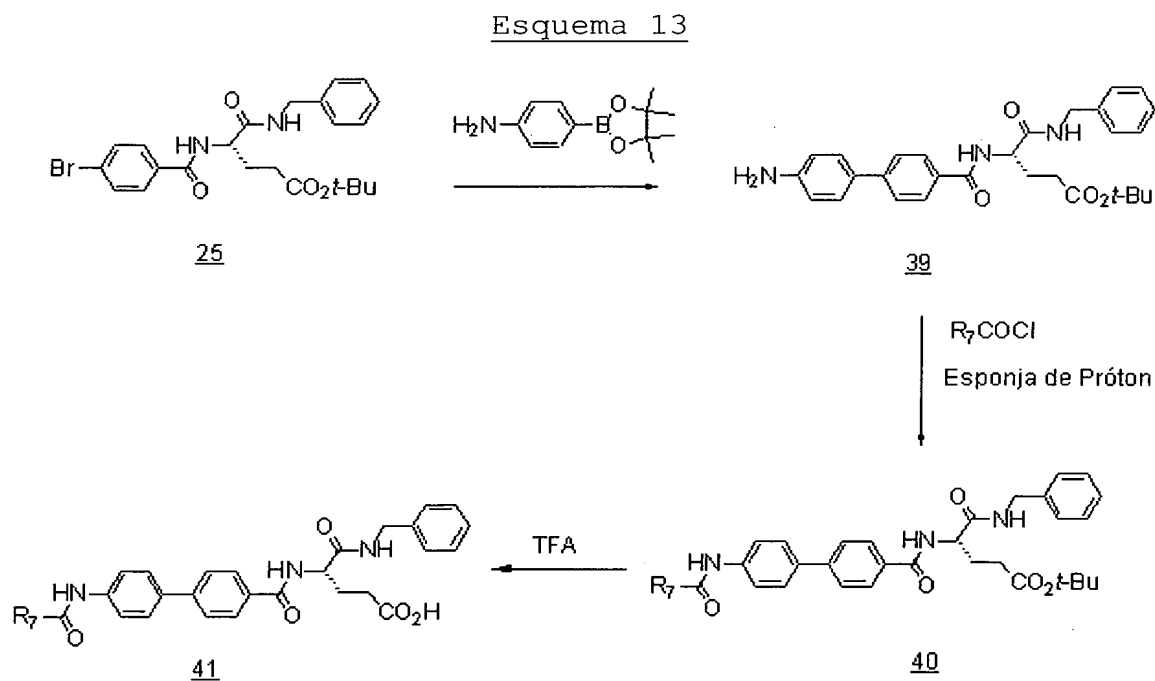
O Esquema 12 propicia compostos da invenção preparados de acordo com o procedimento descrito no Esquema 11, exceto que foi usado ácido 6-bromonicotínico para acoplamento com o intermediário amino (**37**) para dar (**38**).

10

Esquema 12



O Esquema 13 propicia compostos da invenção preparados de acordo com o procedimento descrito no Esquema 10, exceto que foi usado 4-(4,4,5,5)-tetrametil-1,3,2-dioxo-borolan-2-il)anilina na reação de acoplamento de Suzuki (25). O intermediário amino (39) foi a seguir acilado com um cloreto de ácido e o éster terc-butílico (40) foi hidrolisado em condições ácidas para dar o desejado ácido carboxílico (41).

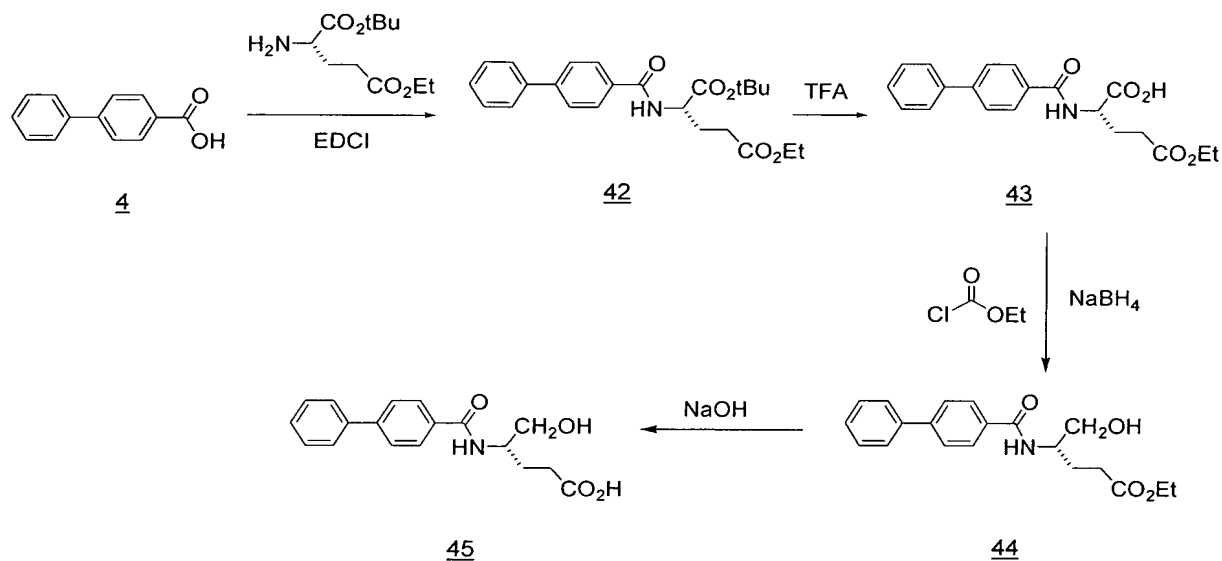


O Esquema 14 demonstra a preparação dos compostos da invenção em quatro etapas. O éster γ -etílico do ácido α -terc-butyl glutâmico foi reagido com ácido 4-bifenilcarboxílico (41), ou outro ácido carboxílico) usando EDC, PyBop, Bop, ou outro agente de acoplamento. A hidrólise do éster alfa-terc butílico (42) em ácido trifluoracético deu o intermediário ácido alfa-carboxílico (43) com bons rendimentos. O tratamento do ácido com uma base (por exemplo,

triethylamina) e cloroformiato de etila seguido por boroi-
 dreto de sódio deu o correspondente álcool (**44**). O éster
 etílico foi a seguir hidrolisado em condições básicas para
 dar o produto final (**45**).

5

Esquema 14

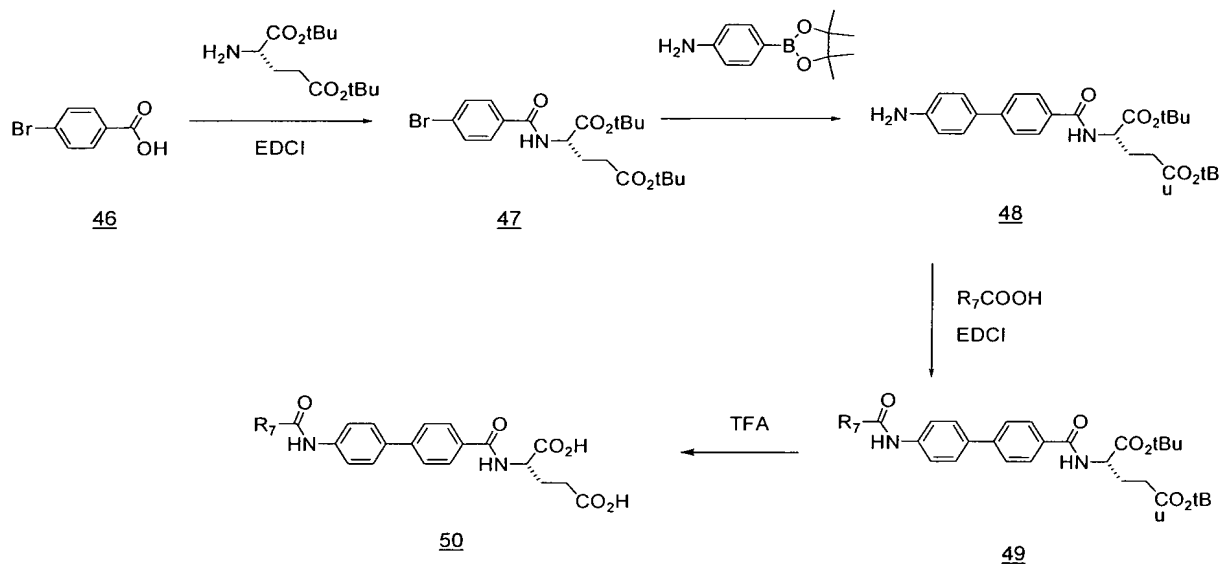


O Esquema 15 propicia compostos da invenção
 preparados em quatro etapas a partir do ácido bromobenzóico.
 Éster di-terc-butílico do ácido L-glutâmico foi acoplado com
 ácido bromobenzóico (**46**). O acoplamento de Suzuki do composto
 bromo (**47**) com 4-(4,4,5,5)-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-
 il)anilina deu o intermediário amino (**48**) em bom rendimento.
 A acilação da amina com um cloreto de ácido deu o produto
 acilado (**49**), e a hidrólise do éster terc-butílico em
 condições acidas conferiu o produto final, ácido dicarbo-
 xílico (**50**).

10

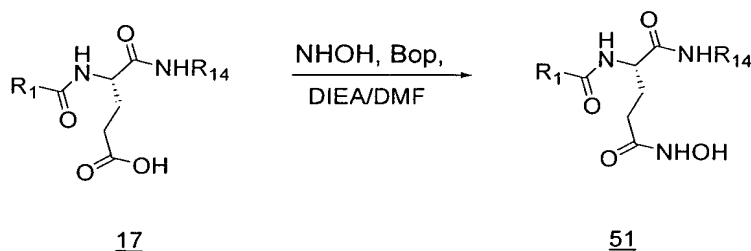
15

Esquema 15



Esquema 16 propicia compostos da invenção preparados numa etapa única a partir de um ácido carboxílico. Um ácido carboxílico da invenção (**17**) é reagido com Bop, 5 cloridrato de hidroxilamina e DIEA para dar o ácido hidroxâmico (**51**).

Esquema 16



O prático na técnica reconhecerá que, os Esquemas 1-16 podem ser adaptados para produzir outros compostos e 10 sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos da invenção de acordo com a presente invenção.

Administração Terapêutica

Quando administrado a um animal, os compostos ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da invenção, podem ser administrados puros ou como um componente de uma
5 composição que, compreende um veículo fisiologicamente aceitável. Uma composição da invenção pode ser preparada usando um método que compreende a mistura do composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto e um excipiente, veículo ou diluente fisiologicamente aceitável. A mistura
10 pode se realizar usando métodos do conhecimento da técnica de misturação de um composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto e um veículo, excipiente ou diluente fisiologicamente aceitável .

As presentes composições, compreendendo os compostos ou os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da
15 invenção podem ser administrados oralmente. Os compostos ou os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da invenção, também podem ser administrados por qualquer outra via conveniente, por exemplo, por infusão ou injeção de
20 bolo, por absorção através de revestimentos epiteliais ou mucocutâneo, (eg, mucosa oral, retal, vaginal, e intestinal), podendo ser administrados junto com um outro agente terapêutico. A administração pode ser sistêmica ou local.

Vários sistemas de distribuição, incluindo encapsulação em lipossomas, micropartículas, microcápsulas e
25 cápsulas podem ser empregados.

Métodos de administração incluem, sem limitação, administração intradérmica, intramuscular, intraperitonal,

intravenosa, subcutânea, intranasal, epidural, oral, sublingual, intracerebral, intravaginal transdérmica, retal, por inalação, ou tópica, particularmente, ao ouvido, olhos ou pele. Em alguns casos, a administração resultará na liberação
5 do composto ou um sal farmacêuticamente aceitável do composto à corrente sanguínea. O modo de administração está submetido a julgamento médico.

Numa modalidade, o composto ou um sal farmacêuticamente aceitável do composto é administrado oralmente.

10 Numa modalidade, o composto ou um sal farmacêuticamente aceitável do composto é administrado intravenosamente.

Numa outra modalidade, pode ser conveniente administrar o composto ou um sal farmacêuticamente aceitável do
15 composto ao local. Isto pode ser feito, por exemplo, por infusão local durante cirurgia, aplicação tópica, por exemplo, em conjunto com um curativo do ferimento após cirurgia, por injeção, por meio de um cateter, por meio de um supositório ou enema, ou por meio de um implante, sendo
20 este de material poroso, não poroso ou gelatinoso, incluindo membranas tais como membranas sialásticas ou fibras.

Em algumas modalidades, pode ser conveniente introduzir o composto ou um sal farmacêuticamente aceitável do composto ao sistema nervoso central, sistema circulatório
25 ou sistema gastrointestinal por qualquer via adequado, inclusive intraventricular, injeção intratecal, injeção para-espinhal, injeção epidural, enema, e por injeção adjacente ao nervo periférico. A injeção intraventricular

pode ser facilitada por um cateter intraventricular, por exemplo, ligado a um reservatório, tal como um reservatório de Ommaya.

A administração pulmonar também pode ser empregada, por exemplo, mediante uso de um inalador ou nebulizador, e formulação com um agente de transformação em aerossol, ou via perfusão em um tensoativo de fluorcarbono ou pulmonar sintético. Em algumas modalidades, o composto ou sal farmacologicamente aceitável do composto pode ser formulado como um supositório, com aglutinantes tradicionais e excipientes tais como triglicérides.

Numa outra modalidade, o composto ou um sal farmacologicamente aceitável do composto pode ser distribuído numa vesícula, particularmente, um lipossoma (ver Langer, *Science* 1990, 249, 1527-1533 e Treat et al., *Liposomes in the Therapy of Infectious-Disease and Cancer* 1989, 317-327 e 353-365).

Em ainda uma outra modalidade, o composto ou um sal farmacologicamente aceitável do composto pode ser distribuído num sistema de liberação controlada ou sistema de liberação prolongada (ver, por exemplo., Goodson, in *Medical Applications of Controlled Release* 1984, vol. 2, 115-138). Outros sistemas de liberação controlada ou prolongada que podem ser empregados, apresentam-se na revisão por Langer, *Science* 1990, 249, 1527-1533 . Numa modalidade, pode ser empregado uma bomba. (Langer, *Science* 1990, 249, 1527-1533; Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 1987, 14, 201; Buchwald et al., *Surgery* 1980, 88, 507; e Saudek et al., *N.*

Engl. J. Med. 1989, 321, 574). Numa outra modalidade, materiais poliméricos podem ser empregados (ver *Medical Applications of Controlled Release* (Langer and Wise, eds., 1974); *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance* (Smolen and Ball, eds., 1984); Ranger and Peppas, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* 1983, 2, 61; Levy et al., *Science* 1935, 228, 190; During et al., *Ann. Neural.* 1989, 25, 351; and Howard et al., *J. Neurosurg.* 1989, 71, 105).

10 Em ainda uma outra modalidade, um sistema de liberação prolongada ou controlada pode ser colocado na proximidade de um alvo do composto ou de um sal farmacêuticamente aceitável do composto, por exemplo, os órgãos reprodutores, necessitando assim, apenas uma fração da dose

15 sistêmica

As presentes composições podem compreender, opcionalmente, uma quantidade eficaz de um excipiente fisiologicamente aceitável.

Tais excipientes fisiologicamente aceitáveis podem

20 ser líquidos, tal como água, e óleos, incluindo os de petróleo, animal, vegetal ou de origem sintética, tal como óleo de amendoim, óleo de soja, óleo mineral, óleo de gergelim, e similar. Os excipientes fisiologicamente aceitáveis podem ser solução salina, goma acácia, gelatina

25 amido em pasta, talco, queratina, sílica coloidal, uréia e similar. Além disso, agentes auxiliares, estabilizantes, espessantes, lubrificantes e colorantes também podem ser empregados. Numa modalidade, os excipientes fisiologicamente

aceitáveis são estéreis quando administrados a um animal. O excipiente fisiologicamente aceitável deve ser estável sob condições de manufatura e armazenagem e devem ser preservados contra a ação contaminante dos microorganismos.

- 5 Água é, em particular, um excipiente útil quando o composto ou um sal farmacêuticamente aceitável do composto é administrado intravenosamente.

Soluções salinas e dextrose aquosa e soluções de glicerol também podem ser empregadas como excipientes
10 líquidos, particularmente para soluções injetáveis. Excipientes fisiologicamente aceitáveis adequados também incluem amido, glicose, lactose, sacarose, gelatina, malte, arroz, farinha, giz, gel de sílica, estearato de sódio, monoestearato de glicerol, talco, cloreto de sódio, leite em
15 pó desnatado, glicerol, propileno glicol, água etanol e similar. As presentes composições, caso desejado, também podem conter quantidades secundárias de agentes umectantes, ou emulsificantes, ou agentes de tamponamento de pH.

Veículos líquidos podem ser usados na preparação
20 de soluções, suspensões, emulsões, xaropes e elixires. O composto ou sal farmacêuticamente aceitável do composto desta invenção pode ser dissolvido ou suspenso num veículo líquido farmacêuticamente aceitável como água, um solvente orgânico, uma mistura de ambos, ou óleos ou gordura
25 farmacêuticamente aceitáveis. O veículo líquido pode conter outros aditivos farmacêuticamente aceitáveis, incluindo solubilizantes, emulsificantes, tampões, conservantes, agentes adoçantes, aromatizantes, agentes de suspensão,

agentes de espessamento, colorantes, reguladores da viscosidade, estabilizantes ou osmo-reguladores. Exemplos adequados de veículos líquidos para administração oral e parenteral incluem água (particularmente, contendo aditivos
5 como descrito acima, por exemplo, derivados de celulose, incluindo solução de carboximetil celulose de sódio), álcoois, (incluindo álcoois monoídricos e álcoois poliídricos, por exemplo, glicóis) e seus derivados, e óleos, (por exemplo, óleo de coco fracionado e óleo de amendoim). Para
10 administração parenteral, o veículo também pode ser um éster oleoso, tal como oleato de etila e miristato de isopropila. Veículos líquidos estéreis são empregados nas composições na forma líquida estéril para administração parenteral. O veículo líquido para as composições pressurizadas pode se
15 hidrocarboneto halogenado ou outro propelente farmacologicamente aceitável.

As presentes composições podem tomar a forma de soluções, suspensões, comprimidos, pílulas, pelotas, cápsulas, cápsulas contendo líquidos, pós, formulações de
20 liberação controlada, supositórios, emulsões, aerossóis, sprays, suspensões, ou qualquer outra forma adequada para uso. Numa modalidade, a composição está na forma de uma cápsula. Outros exemplos de excipientes fisiologicamente aceitável estão descritos em *Remington's Pharmaceutical*
25 *Sciences* 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro, ed., 19th ed. 1995).

Numa modalidade, o composto ou um sal farmacologicamente aceitável do composto é formulado de acordo com procedimentos de rotina como uma composição adaptada para

administração oral a humanos. As composições para administração oral podem estar na forma de comprimidos, cápsulas, formas bucais, trociscos, suspensões ou soluções aquosas ou oleosas, grânulos, pós, emulsões, cápsulas, xaropes ou elixires, por exemplo. A administração oral das composições pode conter um ou mais agentes, por exemplo, agentes adoçantes, tais como frutose, aspartame, ou sacarina; agentes aromatizantes tais como hortelã-pimenta, óleo de gaultéria, de cereja; agentes colorantes e agentes conservantes para propiciar uma preparação farmacêuticamente apetecível. Na forma de pós, o veículo pode ser um sólido finamente dividido, o qual, é uma mistura com o composto finamente dividido ou sal farmacêuticamente aceitável do composto. Na forma de comprimidos, o composto ou sal farmacêuticamente aceitável do composto é misturado com um veículo com as propriedades —necessárias de—compressão nas—proporções adequadas e compactadas no tamanho e formato desejado. Os pós e comprimidos podem conter até cerca de 99% do composto ou do sal farmacêuticamente aceitável do composto.

Cápsulas podem conter misturas dos compostos ou sais farmacêuticamente aceitáveis do composto com cargas inertes e/ou diluentes tais como amidos farmacêuticamente aceitáveis (por exemplo, amido de milho, batata ou tapioca), açúcares, agentes adoçantes artificiais, celulosas pulverizadas (tais como celulosas cristalinas e microcristalinas), farinhas, gelatinas, gomas, etc.

Formulações de comprimido podem ser feitas por técnicas de compressão convencionais, granulação a úmido, ou

métodos de granulação a seco e utilizam diluentes, agentes de aglutinação, lubrificantes, desintegrantes, agentes modificadores da superfície (incluindo tensoativos), agentes de suspensão ou estabilização, incluindo, sem limitação a

5 estearato de magnésio, ácido esteárico, lauril sulfato de sódio, talco, açúcares, lactose, dextrina, amido, gelatina, celulose metil celulose, celulose microcristalina, carboxi-

metil celulose de sódio, carboximetil celulose de cálcio, polivinilpirrolidona, ácido algínico, goma acácia, goma

10 xantana, citrato de sódio, silicatos complexos, carbonato de cálcio, glicina, sacarose, sorbitol, fosfato de dicálcio, sulfato de cálcio, lactose, caulim, manitol cloreto de sódio, ceras de baixa fusão, e resinas de troca iônica. Agentes modificadores da superfície incluem agentes

15 modificadores da superfície não iônicos e iônicos. Exemplos representativos de agentes modificadores da superfície incluem, sem limitação, a poloxâmero 188, cloreto de benzal-

cônio, estearato de cálcio, álcool cetoestearílico, cera emulsificante cetomacrogol, ésteres de sorbitan, dióxido de

20 silício coloidal, fosfatos, dodecilsulfato de sódio, silicato de alumínio magnésio e trietilamina.

Além disso, quando numa forma de comprimido ou pílula, as composições podem ser revestidas para retardar a desintegração e absorção no trato gastrointestinal, propi-

25 ciando assim, uma ação controlada durante um período de tempo prolongado. Membranas seletivamente permeáveis que circundam um composto de ação osmoticamente ativa, ou um sal farmacologicamente aceitável do composto são também adequadas

para as composições administradas oralmente. Nessas últimas, o fluido do meio que circunda a cápsula pode ser absorvido pelo composto de ação, que incha para deslocar o agente ou composição do agente através de um orifício.

5 Esses níveis de fornecimento podem propiciar um perfil de distribuição da ordem, essencialmente, zero, em oposição aos perfis rejeitados das formulações de liberação imediata. Um material prolongador de tempo tal como mono-
10 estearato de glicerol ou estearato de glicerol também pode ser usado. As composições orais podem incluir excipientes padrão, tais como manitol, lactose, amido, estearato de magnésio, sacarina sódica, celulose e carbonato de magnésio. Numa modalidade os excipientes são de grau farmacêutico.

 Numa outra modalidade, o composto ou um sal farma-
15 ceuticamente aceitável do composto pode ser formulado por meio de administração intravenosa.

 Tipicamente, composições para administração intra-
venosa compreendem um tampão aquoso isotônico estéril. Quando necessário as composições também incluem um agente
20 solubilizante. As composições para administração intravenosa podem incluir, opcionalmente, um anestésico local tal como lignocaína para diminuir a dor no ponto da injeção. Em geral, os ingredientes são fornecidos, seja em separado, ou misturados juntos numa forma de dosagem unitária, por
25 exemplo, como um pó liofilizado seco ou concentrado isento de água num recipiente hermeticamente fechado, tal como uma ampola ou sachet indicando a quantidade do agente ativo. Onde o composto ou um sal farmacêuticamente aceitável do

composto deva ser administrado por infusão, ele pode ser fornecido por exemplo ,com uma garrafa de infusão contendo água de grau farmacêutico estéril ou solução salina. Onde o composto ou um sal farmacêuticamente aceitável do composto é

5 administrado por injeção, uma ampola de água estéril para injeção ou solução salina pode ser provi-denciado, de modo que os ingredientes possam ser misturados antes da administração.

Numa outra modalidade, o composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto pode ser administrado

10 transdermicamente mediante uso de um adesivo transdérmico. Administrações transdérmicas incluem a administração pela superfície do corpo e revestimentos internos das passagens corporais incluindo tecidos epiteliais e mucosais. Tais

15 administrações podem ser feitas usando os presentes compostos ou sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos, em loções, cremes, espumas adesivos, suspensões, soluções e supositórios. (por exemplo., retal ou vaginal).

A administração transdérmica pode ser realizada

20 através do uso de um adesivo transdérmico contendo o composto ou sal farmacêuticamente aceitável do composto e um veículo que é inerte ao composto ou sal farmacêuticamente aceitável do composto, não seja tóxico para a pele, e permita distribuição do agente para absorção sistêmica à corrente

25 sanguínea, através da pele. O veículo pode possuir qualquer formas tais como cremes ou ungüentos, pastas, geles, ou dispositivos oclusivos. Os cremes ou ungüentos podem ser emulsões viscosas líquidas ou semi-sólidas, ou emulsões do

tipo óleo-em-água ou água-em-óleo. Pastas compostas de pós absorptivos dispersos em petróleo ou petróleo hidrofílico contendo o ingrediente ativo podem ser adequadas também.

5 Uma série de dispositivos oclusivos podem ser empregados para soltar o composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto para a corrente sanguínea, tal como uma membrana semi-permeável que protege um reservatório contendo o composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto com ou sem um veículo, ou uma matriz contendo o
10 ingrediente ativo.

Os compostos ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da invenção podem ser administrados ao reto ou à vagina na forma de um supositório convencional. Formulações de supositório podem ser feitas de materiais tradicionais,
15 incluindo manteiga de cacau, com ou sem adição de ceras, que alterem o ponto de fusão do supositório, e glicerina. Bases para supositório hidrossolúveis tais como polietileno glicol de pesos moleculares variados também podem ser empregadas.

20 O composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto pode ser administrado por meio de liberação controlada ou prolongada, por meio de dispositivos de distribuição do conhecimento da técnica. Tais formas de dosagem podem ser utilizada para propiciar liberação controlada ou prolongada
25 de um ou mais ingredientes ativos através do uso de, por exemplo, hidroxipropilmetil celulose, outras matrizes poliméricas, geles, membranas permeáveis, sistemas osmóticos, revestimentos em múltiplas camadas, micropartículas,

lipossomas, microesferas, ou uma combinação dos acima, para dar o desejado perfil em variadas proporções. Formulações de liberação controlada ou prolongada conhecidas dos versados na técnica, incluindo aquelas aqui descritas, podem ser prontamente selecionadas para emprego com os ingredientes ativos da invenção. A invenção assim abrange formas de dosagem unitária adequadas para administração oral, tais como sem limitação, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel, drágeas adaptadas para liberação controlada ou prolongada.

10 Numa modalidade, uma composição de liberação controlada ou prolongada compreende uma quantidade mínima do composto ou de um sal farmacologicamente aceitável do composto para tratamento ou prevenção de um distúrbio relacionado à metaloproteinase num tempo mínimo. As vantagens das composições de liberação controlada ou prolongada, incluem atividade prolongada do fármaco, frequência reduzida de dosagem, e maior confiança por parte do animal em tratamento. Além disso, composições de liberação controlada ou prolongada podem afetar favoravelmente o tempo da arremetida da ação ou outras características, tais como níveis sanguíneos do composto ou de um sal farmacologicamente aceitável do composto, podendo assim, reduzir a ocorrência de efeitos colaterais adversos.

25 Composições de liberação controlada ou prolongada podem, inicialmente liberar uma quantidade do composto ou de um sal farmacologicamente aceitável do composto que, produza, prontamente, o efeito terapêutico ou profilático desejado, e que libere gradualmente e continuamente, outras quan-

tidades do composto ou de um sal farmacêuticamente aceitável do composto, a fim de manter este nível de efeito terapêutico ou profilático durante um período de tempo prolongado. A fim de manter um nível constante do composto ou de um sal farmacêuticamente aceitável do composto no corpo, o do composto ou sal farmacêuticamente aceitável do composto pode ser liberado de uma forma de dosagem a uma velocidade que irá substituir a quantidade de um composto ou de um sal farmacêuticamente aceitável do composto que está sendo metabolizado e excretado pelo corpo. A liberação controlada ou prolongada de um ingrediente ativo pode ser estimulada por várias condições, incluindo, sem limitação, alterações no pH, alterações na temperatura, concentração ou disponibilidade de água ou de outras condições fisiológicas dos compostos.

Em algumas modalidades, a presente invenção dirige-se a prodrogas dos compostos ou de um sal farmacêuticamente aceitável dos compostos da presente invenção. Várias formas de prodrogas são do conhecimento da técnica, conforme descrito, por exemplo, em Bundgaard, ed., *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985); Widder et al., ed., *Methods in Enzymology*, vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen et al., ed., "Design and Application of Prodrugs", *Textbook of Drug Design and Development*, Capítulo 5, 113-191 (1991); Bundgaard et al., *Journal of Drug Delivery Reviews* 1992, 8, 1-38; Bundgaard et al., *J. Pharmaceutical Sciences* 1988, 77, 285 et seq.; e Higuchi e Stella, eds., *Prodrugs as Drug Delivery Systems*, American Chemical Society (1975).

A proporção do composto ou um sal farmacêuticamente aceitável do composto é uma proporção eficaz para tratamento ou prevenção de um distúrbio relacionado com metaloproteinase. Além disso, testes *in vitro* ou *in vivo*,
5 podem, opcionalmente, ser empregados para auxiliar na identificação de faixas ótimas de dosagem . A dose exata a ser empregada também pode depender da via de administração, da condição, da gravidade da condição sendo tratada, bem como de vários fatores físicos, relacionados ao indivíduo
10 que está em tratamento, e também pode ser decidida por meio do julgamento de um profissional da saúde. Dosagens equivalentes podem ser administradas durante vários períodos de tempo, incluindo sem limitação, cada 2 horas, cerca de cada 6 horas, cerca de cada 8 horas, cerca de cada 12 horas,
15 cerca de cada 24 horas, cerca de cada 36 horas, cerca de cada 48 horas, cerca de cada 72 horas, cerca de 1 vez por semana, cerca de cada duas semanas, cerca de cada três semanas, cerca de 1 vez ao mês, e cerca de cada dois meses. O número e frequência das dosagens correspondentes a um
20 curso completo da terapia, será determinado pelo julgamento de um profissional da saúde. As quantidades eficazes de dosagem aqui descritas referem-se a quantidades totais administradas; ou seja, caso mais de um composto ou sal farmacêuticamente aceitável do composto seja administrado,
25 as quantidades de dosagem eficazes correspondem à quantidade total administrada.

A quantidade do composto ou um sal farmacêuticamente aceitável do composto eficaz para tratamento ou

prevenção de um distúrbio relacionado a metaloproteinase irá variar, tipicamente, de cerca de 0,001 mg/kg a cerca de 250 mg/kg de peso corpóreo, por dia, numa modalidade, de cerca de 1 mg/kg a cerca de 250 mg/kg de peso corpóreo por dia, uma outra modalidade, de cerca de 1 mg/kg a cerca de 50 mg/kg de peso corpóreo por dia, e numa outra modalidade, de cerca de 1 mg/kg a cerca de 20 mg/kg de peso corpóreo por dia.

Numa modalidade, a composição farmacêutica está na forma de dosagem unitária, por exemplo, como um comprimido, cápsula, pó, solução, suspensão, emulsão, granulo ou supositório. Em tal forma, a composição é subdividida em dose unitária contendo quantidades adequadas do ingrediente ativo. A forma de dosagem unitária pode ser na forma de composições embaladas, por exemplo, pós acondicionados, frascos, ampolas, seringas para enchimento prévio, ou sachês contendo líquidos. A forma de dosagem unitária pode ser, por exemplo, a própria cápsula ou comprimido, ou ela pode constar do número apropriado de quaisquer dessas composições na forma de embalagem. Tal forma de dosagem unitária pode conter de cerca de 1 mg/kg a cerca de 250 mg/kg, e pode ser oferecida numa única dose ou em duas ou mais doses divididas.

O composto ou um sal farmacêuticamente aceitável do composto pode ser analisado *in vitro* ou *in vivo* para a desejada atividade terapêutica ou profilática antes de ser utilizado em humanos. Sistemas de modelo animal podem ser usados a demonstração de segurança e eficácia.

Assim, numa modalidade, a invenção propicia uma composição compreendendo uma quantidade eficaz do composto ou um sal farmacologicamente aceitável do composto da presente invenção e um veículo farmacologicamente aceitável.

5 Numa outra modalidade, o veículo farmacologicamente aceitável é adequado para administração oral e a composição compreende uma forma de dosagem oral..

Usos Terapêuticos ou Profiláticos

10 Numa modalidade, os compostos ou sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos da presente invenção são úteis como moduladores de metaloproteinase. Portanto, os compostos e sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos da presente invenção são de utilidade no tratamento de um animal com um distúrbio relacionado à metaloproteinase.

15 Numa modalidade, a invenção propicia um método para tratamento de um distúrbio relacionado à metaloproteinase, composto a administração ao animal em necessidade do mesmo, de um composto ou um sal farmacologicamente aceitável do composto de Fórmula (I) ou Fórmula (II) numa
20 quantidade eficaz para tratar um distúrbio relacionado à metaloproteinase. Numa outra modalidade, o composto ou sal farmacologicamente aceitável do composto é de Fórmula (Ia), (Ib), (Ic), ou (Id).

25 Numa modalidade, a metaloproteinase é uma metaloproteinase matriz ou uma agrecanase.

 Numa outra modalidade, a agrecanase é agrecanase-1 ou agrecanase-2

Numa modalidade, o distúrbio relacionado à metaloproteínase é selecionado do grupo consistindo de: distúrbios artríticos, osteoartrite, câncer, artrite reumatóide, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, aterosclerose, degeneração macular relacionada à idade, infarto do miocárdio, 5 ulceração da córnea e outras doenças superficiais oculares, hepatite, aneurismas aórticos, tendinite, doenças do sistema nervoso central, cura anormal de ferimentos, angiogênese, reestenose, cirrose, esclerose múltipla, glomerulonefrite, 10 doença enxerto-versus-hospedeiro, diabetes, doença inflamatória do intestino, choque, degeneração do disco intervertebrado, acidente vascular, osteopenia e doenças periodontais.

Numa outra modalidade, o distúrbio relacionado à 15 metaloproteínase é osteoartrite.

Numa modalidade, a presente invenção direciona-se a um método para modulação da atividade de uma metaloproteínase num animal em necessidade do mesmo, compreendendo o contato da metaloproteínase com uma quantidade eficaz de um 20 composto ou sal farmacologicamente aceitável do composto de Fórmula (I) ou Fórmula (II). Numa modalidade, o método compreende adicionalmente, determinar a atividade de metaloproteínase. Numa modalidade, a etapa de determinar a atividade de metaloproteínase é realizada antes da etapa de 25 contato da metaloproteínase com o composto ou um sal farmacologicamente aceitável do composto. Numa outra modalidade, a etapa de determinar a atividade de metaloproteínase é realizada depois da etapa de contato da metaloproteínase com

o composto ou um sal farmacêuticamente aceitável do composto. Numa outra modalidade, o composto ou sal farmacêuticamente aceitável do composto pertence à Fórmula (Ia), (Ib), (Ic), ou (Id).

5 Os compostos e sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (II) também são úteis na manufatura de medicamentos para tratamento de um distúrbio relacionado à metaloproteinase num animal. Numa outra modalidade, o composto ou sal farmacêuticamente
10 aceitável do composto pertence à Fórmula (Ia), (Ib), (Ic), ou (Id).

Portanto, numa modalidade, invenção propicia o uso de um composto ou sal farmacêuticamente aceitável do composto de Fórmula (I) ou Fórmula (II) para manufatura de
15 um medicamento no tratamento de um distúrbio relacionado à metaloproteinase. Numa outra modalidade o composto ou sal farmacêuticamente aceitável do composto pertence à Fórmula (Ia), (Ib), (Ic), ou (Id).

20 Numa modalidade, a metaloproteinase é uma metaloproteinase matriz ou uma agrecanase.

Numa outra modalidade, a agrecanase é agrecanase-1 ou agrecanase-2.

Numa modalidade, o distúrbio relacionado à metaloproteinase é selecionado dentre o grupo consistindo de:
25 distúrbios artríticos, osteoartrite, câncer, artrite reumatóide, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, aterosclerose, degeneração macular relacionada à idade, infarto do miocárdio, ulceração da córnea e outras doenças superficiais

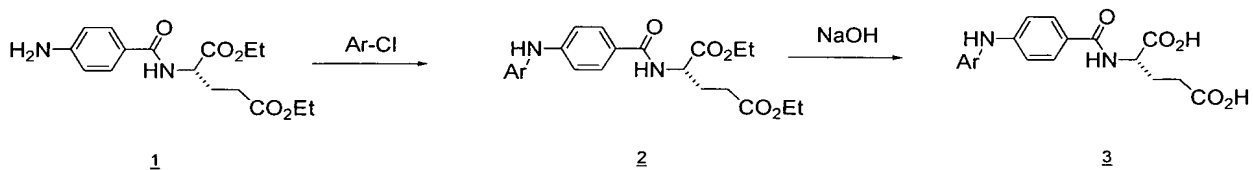
oculares, hepatite, aneurismas aórticos, tendinite, doenças do sistema nervoso central, cura anormal de ferimentos, angiogênese, reestenose, cirrose, esclerose múltipla, glomerulonefrite, doença enxerto-versus-hospedeiro, diabetes, doença inflamatória do intestino, choque, degeneração do disco intervertebrado, acidente vascular, osteopenia e doenças periodontais.

Numa outra modalidade, o distúrbio relacionado à metaloproteinase é osteoartrite.

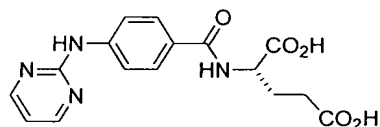
10 Numa modalidade, a presente invenção dirige-se ao uso de um composto ou sal farmacêuticamente aceitável do composto de Fórmula (I) ou Fórmula (II) para manufatura de um medicamento para modular a atividade de uma metaloproteinase. Numa modalidade, o medicamento também se presta a determinar a atividade do receptor. Numa outra modalidade, o composto ou sal farmacêuticamente aceitável do composto pertence a Fórmula (Ia), (Ib), (Ic), ou (Id).

Exemplos

Esquema 1



20 Exemplo 1: ácido N-[4-(pirimidin-2-ilamino)benzoil]-L-glutâmico



Etapa A: éster dietílico do ácido 2-[4-(pirimidin-2-ilamino)-benzoilamino]-pentanodióico

2-Cloropirimidina (0,72 g, 6,3 mmol) e éster dietílico do ácido N-(4-aminobenzoil)-L-glutâmico (2,04 g, 6,3 mmol, 1 equiv.) foram dissolvidos em DMF (4 mL) e a
5 mistura resultante foi aquecida a 110°C por 3 hrs. A reação se completou conforme determinado por TLC. A mistura foi resfriada a temperatura ambiente e dividida entre acetato de etila e água. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca
10 sobre MgSO₄, e concentrada por evaporação rotativa. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel, 50% EtOAc/hexano) para dar 1,75 g do produto desejado éster dietílico do ácido 2-[4-(pirimidin-2-ilamino)-benzoilamino]-pentanodióico em 69% de rendimento. EM (ESI)
15 m/z 399.

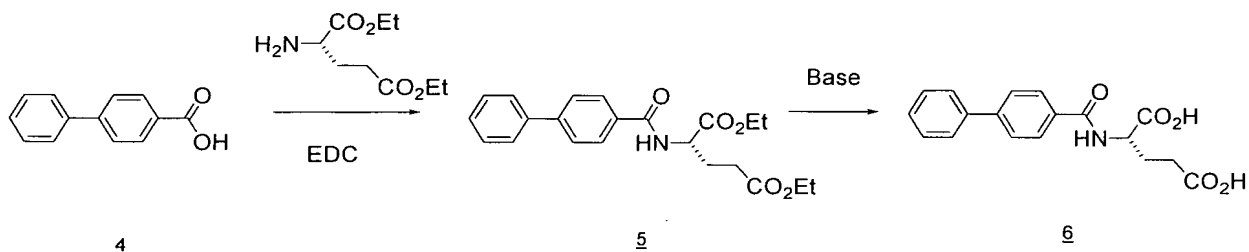
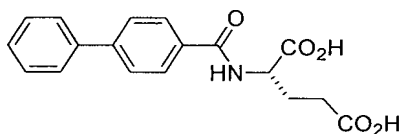
Etapa B: ácido N-[4-(pirimidin-2-ilamino)benzoil]-L-glutâmico

Uma solução de éster dietílico do ácido 2-[4-(pirimidin-2-ilamino)-benzoilamino]-pentanedióico (250 mg,
20 0,62 mmol) em THF (4 mL) foi adicionada a MeOH (4 mL), seguido por adição de solução 1N de NaOH 5 mL, 5 mmol, 8 equiv.).

A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. A reação terminou conforme determinado por
25 HPLC. Removeram-se os solventes por evaporação rotativa e uma pequena quantidade de água (5 mL) foi adicionada para produzir uma solução homogênea. Adicionou-se 1N HCl gota a gota até a solução atingir um pH de 4. O precipitado sólido

foi coletado por filtração, lavado com EtOAc, e seco em forno a vácuo. O produto ácido N-[4-(pirimidin-2-ilamino) benzoyl]-L-glutâmico (120 mg) foi isolado em 45% de rendimento. EM (ESI) m/z 343.

5

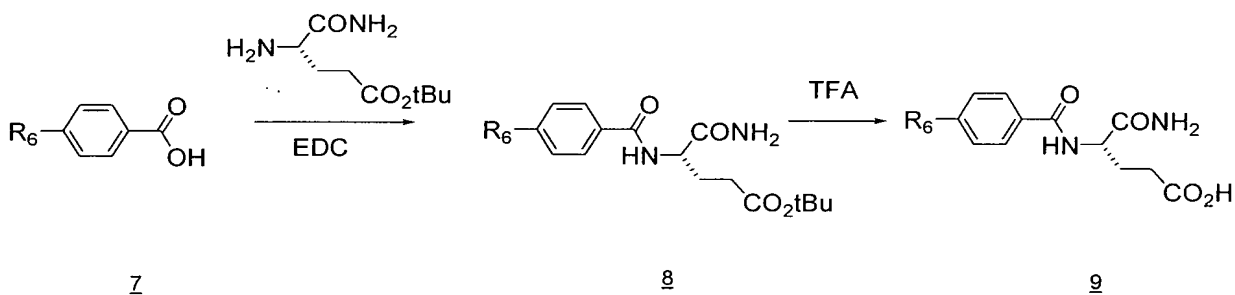
Esquema 2Exemplo ácido 2: N-(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)-D-glutâmicoEtapa A: éster dietílico do ácido 2-[(Bifenil-4-carbonil)-amino]-pentanedióico

Uma solução de ácido 4-bifenilcarboxílico (670 mg, 3,4 mmol) e (809 mg, 3,4 mmol, 1 equiv.) em DMF seco (20 mL) foi adicionado para EDCI (801 mg, 5.1 mmol, 1,5 equiv.), trietilamina (853 mg, 8,4 mmol, 2,5 equiv.) e DMAP (82 mg, 0,7 mmol, 20%). A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. A reação se completou conforme determinado por TLC. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com H₂O, salmoura, e seca sobre suma. Removeu-se o solvente, e o resíduo foi submetido a cromatografia de coluna (sílica gel, 50% EtOAc/hexano). Foram isolados 660 mg do produto desejado éster dietílico do ácido 2-[(Bifenil-4-carbonil)-amino]-pentanedióico em 51% de rendimento. EM (ESI) m/z 382.

Etapa B: ácido N-(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)-D-glutâmico

Uma solução de éster dietílico do ácido 2-
 [(bifenil-4-carbonil)-amino]-pentanodióico (250 mg, 0,65
 mmol) em THF (6 mL) foi adicionada a MeOH (6 mL), seguido
 5 por adição de solução 1N de NaOH (5,2 mL, 5,2 mmol, 8 eq.).
 A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante a
 noite. A reação terminou conforme determinado por HPLC. Os
 solventes foram removidos por evaporação rotativa e uma
 pequena quantidade de água (5 mL) foi adicionado para tornar
 10 a solução homogênea. Adicionou-se 1N HCl gota a gota até a
 solução atingir um pH de 4. O precipitado sólido foi
 coletado por filtração, lavado com EtOAc, e seco em forno a
 vácuo. O produto ácido N-(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)-D-
 glutâmico (189 mg) foi isolado em 89% de rendimento. EM
 15 (ESI) m/z 326.

Esquema 3



Exemplo 3: N²-[4-(pirimidin-2-ilamino)benzoil]-L-alfa-glutamina

Etapa A: éster terc-butílico do ácido 4-carbamóil -4-[4-(pirimidin-2-ilamino)-benzoilamino]-butírico

Ácido 4-(pirimidin-2-ilamino)-benzóico (1,80 g, 8,4 mmol, 1 equiv.) e EDCI (2,41 g, 12,6 mmol, 1,5 equiv.)

foram dissolvidos em DMF (60 mL) sob N₂. A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 20 minutos seguido por adição de H-Glu (OtBu)-NH₂ (2 g, 8,4 mmol, 1 equiv), Et₃N (2,92 mL, 20,9 mmol, 2,5 equiv.), e DMAP (0,512 g, 4,2 mmol, 0,5 equiv). A mistura foi deixada agitar a temperatura ambiente durante a noite. A reação terminou conforme determinado por TLC. DMF foi removido por evaporação rotativa e o resíduo foi dissolvido em EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre MgSO₄. A maior parte do solvente foi removida por evaporação rotativa e um sólido precipitou-se da mistura durante evaporação do solvente. O sólido foi coletado por filtração e lavado com EtOAc. 823 mg de ácido 4-carbamoil-4-[4-(pirimidin-2-ilamino)-benzoilamino]-butírico foi obtido em 25 % de rendimento. EM (ESI) *m/z* 400.

Etapa B: N²-[4-(pirimidin-2-ilamino)benzoil]-L-alfa-glutamina

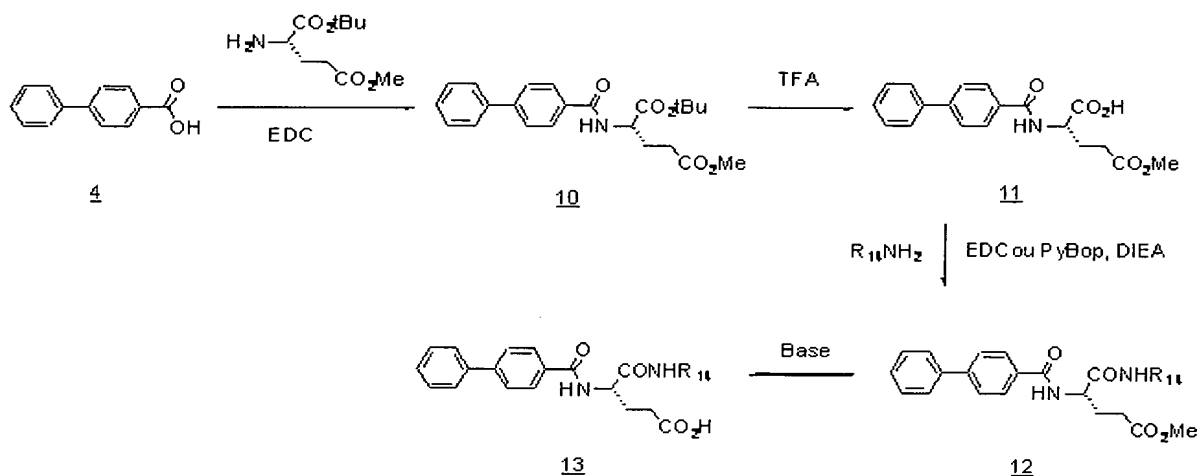
éster terc-butílico do ácido N²-[4-(pirimidin-2-ilamino)benzoil]-L-alfa-glutamina foi dissolvido em diclorometano (10 mL), seguido por adição de TFA (5 mL). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 4 horas. A reação estava completa conforme indicado por TLC. Os solventes foram então removidos por evaporação rotativa e o resíduo foi lavado com EtOAc. Um sólido foi coletado por filtração, sendo seco em forno de vácuo durante a noite. Obteve-se ácido 4-carbamoil-4-[4-(pirimidin-2-ilamino)-benzoilamino]-butírico em rendimento quantitativo (285 mg). EM (ESI) *m/z* 344.

Exemplo 4: N²-(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)-D-alfa-glutamina

O composto titular foi preparado de acordo com procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 3. Rendimento: 95%, EM (ESI) *m/z* 327.

5

Esquema 5



Exemplo 5: N²-(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)-N¹-(4-hidroxibutil)-L-alfa-glutamina

Etapas A: éster terc-butílico do ácido 2-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-pentanodióico

10

Uma solução de ácido 4-difenil carboxílico (3,18 mmol, 1,0 equiv.) em DMF (40 mL) foi adicionado a EDCI (4,28 g, 22,3 mmol, 1,24 equiv.) e agitada a temperatura ambiente por 0,5 horas. H-Glu(OMe)Ot-Bu (5,02 g, 19,8 mmol, 1,1 equiv.) foi adicionado seguido por adição de Et₃N (6,77 mL, 48,6 mmol, 2,7 equiv.) e DMAP (330 mg, 2,7 mmol, 15%). A mistura foi agitada durante a noite sob N₂. A reação terminou conforme determinado por TLC. A mistura de reação foi diluída com EtOAc, lavada com H₂O, a seguir solução de salmoura. A camada orgânica foi separada e seca sobre MgSO₄.

15

Após concentração, o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (Sílica gel, 20% EtOAc/Hexano) rendendo 3,2 g de éster 1-terc-butil-5-metílico do ácido 2-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-pentanedióico em 44.7% rendimento EM (ESI) m/z 396.

Etapa B: éster 5-metílico do ácido 2-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-pentanodióico

Uma solução de éster 1-terc-butil-5-metílico do ácido 2-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-pentanodióico (1,5 g, 3,8 mmol) em diclorometano (26 mL) foi adicionada a TFA (13 mL) a temperatura ambiente. A mistura foi agitada por 4 hrs. quando TLC indicou o término da reação. O solvente foi removido por evaporação rotativa. O sólido assim obtido foi seco sob vácuo para dar 1,128 g de éster 5-metílico do ácido 2-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-pentanedióico [G9591-161-1] em 87% de rendimento. EM (ESI) m/z 342.

Etapa C: éster metílico do ácido 4-[bifenil-4-carbonil)-amino]-4-(4-hidróxi-butilcarbamoil)-butírico.

Uma solução de éster 5-metílico do ácido 2-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-pentanodióico (400 mg, 1,2 mmol, 1 equiv.) em DMF (10 mL) foi adicionada a EDCI (337 mg, 1,8 mmol, 1,5 equiv.). A solução foi agitada a temperatura ambiente sob N_2 por 40 minutos. 4-amino-1-butanol (0,11 mL, 1,2 mmol, 1 equiv.) foi adicionado seguido por adição de Et_3N (0,41 mL, 2,9 mmol, 2,5 equiv.) e DMAP (72 mg, 0,59 mmol, 0,5 equiv.). A mistura foi agitada durante a noite sob N_2 . A mistura de reação foi a seguir despejada em água fria e um sólido foi precipitado da solução. O sólido foi

coletado por filtração e seco sob vácuo para dar 229 mg de éster metílico do ácido 4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-4-(4-hidróxi-butilcarbamoil)-butírico em 47% de rendimento.

EM (ESI) m/z 413.

5 Etapa D: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(4-hidroxibutil)-
L-alfa-glutamina

Uma solução de éster metílico do ácido 4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-4-(4-hidróxi-butilcarbamoil)-butírico (229 mg, 0,56 mmol, 1 equiv.) em THF (10 mL) e MeOH (2,8 mL) 10 foi adicionada to 1N NaOH (2,8 mL, 2,8 mmol, 5 equiv.). A solução foi agitada a temperatura ambiente por 2,5 h. Após ser indicado por TLC que a reação estava terminada, o solvente foi evaporado e o resíduo dissolvido em água. Após ajuste do pH da solução para 3, usando HCl 1N, um sólido 15 precipitou-se da solução. O sólido foi coletado por filtração e lavado com água. Após secagem 120 mg de N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(4-hidroxibutil)-L-alfa-glutamina foi isolado em 54,1% de rendimento. EM (ESI) m/z 399.

Exemplo 6

20 Os compostos a seguir foram preparados de acordo com o procedimento similar aos descritos no Exemplo 5.

Exemplo 6A: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -2,3-diidro-1H-
inden-2-il-L- α -glutamina

25 Etapa C: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -2,3-diidro-1H-
inden-2-il-L- α -glutaminato de metila

São como descritos supra de acordo com o procedimento no Exemplo 5, exceto que foi usado PyBop/DIEA (ou Bop/DIEA). EM (ESI) m/z 457.2; EM (ESI) m/z 913.4; HRMS:

calculado para $C_{28}H_{28}N_2O_4 + H^+$, 457.21218; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 457.21403.

Etapa D: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -2,3-diidro-1H-inden-2-il-L- α -glutamina

5 EM (ESI) m/z 441.2; EM (ESI) m/z 883.3; HRMS: calculado para $C_{27}H_{26}N_2O_4 + H^+$, 443.19653; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 443.19699.

Exemplo 6B: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2-hidróxi-1,1-dimetiletil)-L- α -glutamina

10 Etapa C: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2-hidróxi-1,1-dimetiletil)-L- α -glutaminato de metila

Como descrito acima de acordo com o procedimento no Exemplo 5, exceto que foi usado PyBop/DIEA (ou Bop/DIEA). EM (ESI) m/z 413.1; EM (ESI) m/z 825.2; HRMS: calculado para $C_{23}H_{28}N_2O_5 + H^+$, 413.20710; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 413.20705.

Etapa D: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2-hidróxi-1,1-dimetiletil)-L- α -glutamina

20 EM (ESI) m/z 399.1; EM (ESI) m/z 797.3; HRMS: calculado para $C_{22}H_{26}N_2O_5 + H^+$, 399.19145; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 399.19217.

Exemplo 6C: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(1,1,3,3-tetrametilbutil)-L- α -glutamina

25 Etapa C: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(1,1,3,3-tetrametilbutil)-L- α -glutaminato de metila

Como descrito acima de acordo com o procedimento no Exemplo 5, exceto que foi usado PyBop/DIEA (ou Bop/DIEA). EM (ESI) m/z 453.2; EM (ESI) m/z 905.4; HRMS: calculado para

$C_{27}H_{36}N_2O_4 + H^+$, 453.27478; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 453.27588.

Etapa D: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(1,1,3,3-tetrametilbutil)-L- α -glutamina

5 EM (ESI) m/z 439.2; EM (ESI) m/z 877.4; HRMS: calculado para $C_{26}H_{34}N_2O_4 + H^+$, 439.25913; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 439.25974.

Exemplo 6D: N^1 -(1,1-dimetil-2-feniletíl)- N^2 -(9H-fluoren-2-ilcarbonil)-L- α -glutamina

10 Etapa A: 5-metil-N-(9H-fluoren-2-ilcarbonil)-L-glutamato de 1-terc-butila

Como descrito acima de acordo com o procedimento no Exemplo 5, exceto que foi usado ácido 2-fluorencarboxílico. EM (ESI) m/z 410.2; EM (ESI) m/z 819.4; HRMS: 15 calculado para $C_{24}H_{27}NO_5 + Na^+$, 432.17814; encontrado (ESI-FTMS, $[M+Na]^{1+}$), 432.17902.

Etapa B: ácido (2S)-2-[(9H-fluoren-2-ilcarbonil) amino]-5-metóxi-5-oxopentanóico

20 EM (ESI) m/z 354.1; EM (ESI) m/z 707.3; HRMS: calculado para $C_{20}H_{19}NO_5 + H^+$, 354.13360; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 354.13428.

Etapa C: N^1 -(1,1-dimetil-2-feniletíl)- N^2 -(9H-fluoren-2-ilcarbonil)-L- α -glutaminato de metila

25 EM (ESI) m/z 485.3; EM (ESI) m/z 969.5; EM (ESI) m/z 507.3; HRMS: calculado para $C_{30}H_{32}N_2O_4 + Na^+$, 507.22543; encontrado (ESI-FTMS, $[M+Na]^{1+}$), 507.22863.

Etapa D: N^1 -(1,1-dimetil-2-feniletíl)- N^2 -(9H-fluoren-2-ilcarbonil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 471.3; EM (ESI) m/z 941.5.

Exemplo 6E: N¹-[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletil]-N²-(9H-fluoren-2-ilcarbonil)-L-α-glutamina

Etapa A:

5 Como descrito acima de acordo com o procedimento no Exemplo 5, exceto que foi usado ácido 2-fluorencarboxílico.

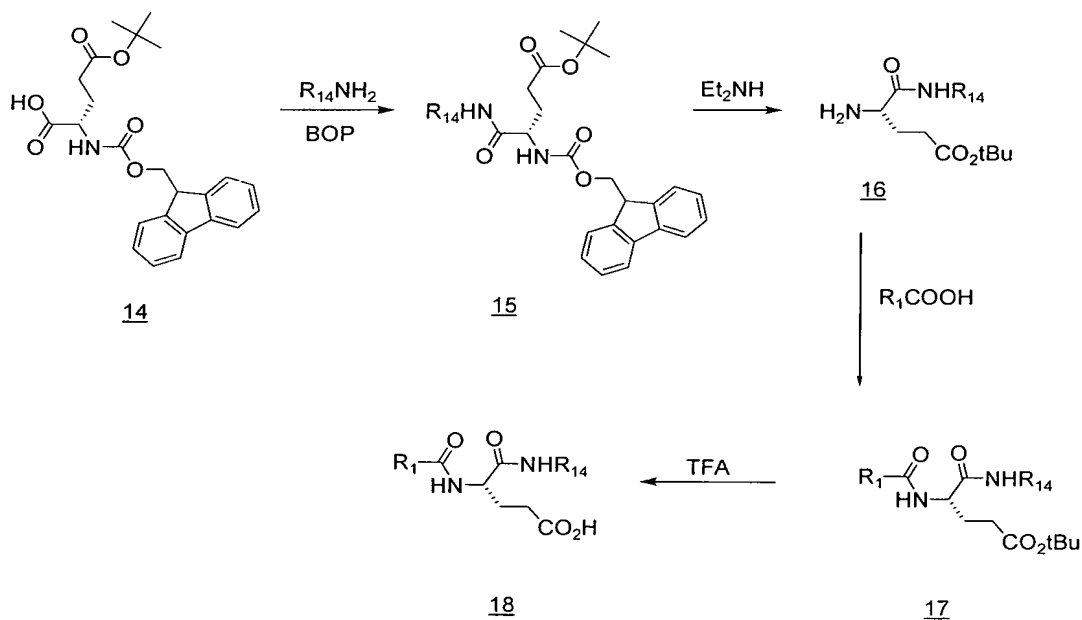
Etapa C: N¹-[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletil]-N²-(9H-fluoren-2-ilcarbonil)-L-α-glutaminato de metila

10 EM (ESI) m/z 519.2; EM (ESI) m/z 1037.5; HRMS: calculado para C₃₀H₃₁ClN₂O₄ + H⁺, 519.20451; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 519.20406.

Etapa D: N¹-[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletil]-N²-(9H-fluoren-2-ilcarbonil)-L-α-glutamina

15 EM (ESI) m/z 505.2; EM (ESI) m/z 1009.5.

Esquema 7



Exemplo 7: N^1 -(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)- N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)-L- α -glutamina

Etapa A: N^1 -(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)- N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

5 Num frasco de fundo redondo de 50 mL, Fmoc-L-Glu-(OtBu)-OH (2,127 g, 5 mmol) foi dissolvido em DMF (10 mL) e agitado a temperatura ambiente sob nitrogênio. PyBOP (2,6 g, 5 mmol) foi adicionado para a mistura de agitação seguido por piperonilamina (0,755 g, 5 mmol), e DIEA (1,2

10 equivalentes) gota a gota. A mistura foi agitada à noite (18-24 horas) a temperatura ambiente sob nitrogênio. A mistura de reação foi então despejada em 150 mL de água e o sólido foi coletado e lavado com água. O sólido úmido foi a seguir dissolvido em acetato de etila (cerca de 500 mL), e

15 lavado consecutivamente com 10% HCl (aq.), NaHCO₃ (saturado.), e NaCl (sat.). A fase orgânica foi seca sobre MgSO₄ (anidro) e concentrada. O produto bruto foi redissolvido em acetona e hexanos foram adicionados. O precipitado sólido foi filtrado, lavado com hexanos e seco

20 num dessecador a vácuo durante a noite para dar 1,56 g de N^1 -(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)- N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila como um sólido branco fino. EM (ESI) m/z 559.1; HRMS: calculado para C₃₂H₃₄N₂O₇ + H⁺, 559.24388; encontrado (ESI-FT, [M+H]¹⁺),

25 559.24348.

Etapa B: N^1 -(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

O produto éster Fmoc (1,5 g, 2,7 mmol) foi (parcialmente) dissolvido em acetonitrila (17 mL) e agitado a temperatura ambiente sob nitrogênio. A mistura foi totalmente dissolvida cerca de 30 minutos após adição de dietilamina (4,2 mL) sendo agitada por duas horas. Após o término da reação, a mistura foi cuidadosamente concentrada (<30°C) sob pressão reduzida por evaporação rotativa. O produto bruto (óleo límpido) foi então filtrado por uma coluna "flash" curta. A coluna foi eluída com gradiente iniciando com 5% de acetona/CH₂Cl₂ até o subproduto Fmoc ser removido e equilibrado a 50% Acetona/CH₂Cl₂ enquanto o produto purificava. As frações desejadas foram coletadas e concentradas dando 0,8 g de óleo límpido. EM (ESI) *m/z* 337.1; HRMS: calculado para C₁₇H₂₄N₂O₅ + H⁺, 337.17580; encontrado (ESI_FT, [M+H]¹⁺), 337.17605.

Etapa C: N¹-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-N²-(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)-L-α-glutaminato de *tert*-butila

A amina livre (0,36 g, 1,07 mmol) foi dissolvida em DMF (5 mL) e agitada a temperatura ambiente sob nitrogênio. Ácido 4-bifenil carboxílico (0,557 g, 1,07 mmol) foi adicionado seguido por reagente PyBOP (0,21 g, 1,07 mmol) com vigorosa agitação. A mistura de reação foi resfriada para 0°C sendo adicionado DIEA (1,2 equiv.) gota a gota. A reação estava terminada em 14-24 horas. A mistura de reação foi a seguir despejada em 100 mL de água e o sólido coletado. O sólido foi redissolvido em acetato de etila e lavado com 10% HCl (aq.), NaHCO₃ (sat.) e NaCl (sat.). A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ (anidro) e concentrada.

Adicionou-se acetona ao resíduo e diluiu-se com hexanos. O precipitado foi coletado e seco num dessecador a vácuo durante a noite para dar 0,4 g do produto desejado. EM (ESI) m/z 517.2; HRMS: calculado para $C_{30}H_{32}N_2O_6 + H^+$, 517.23331; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 517.23311.

Etapa D: N^1 -(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)- N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)-L- α -glutamina

O éster terc-butílico (0,31 g, 0,6 mmol) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (4 mL) e agitado a temperatura ambiente sob nitrogênio. Adicionou-se ácido trifluoracético (4 mL) dissolvido em CH_2Cl_2 (4 mL) para a solução e a solução amarelo claro foi agitada a temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi evaporada e diluída com tolueno (10 mL), para remover totalmente o TFA. Obtém-se um sólido dissolvendo-se no mínimo de acetona possível (cerca de 25-50 mL) aquecendo-se ligeiramente e adicionando-se hexanos. O sólido branco foi coletado e seco num dessecador a vácuo, rendendo 0,214 g do produto. EM (ESI) m/z 461.1; HRMS: calculado para $C_{26}H_{24}N_2O_6 + H^+$, 461.17071; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 461.1704.

Exemplo 8

Os compostos a seguir foram preparados de acordo com procedimentos similares ao do Exemplo 7.

Exemplo 8A: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -cicloexil-L- α -glutamina

Etapa A: N^1 -cicloexil- N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi) carbonil]-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 507.2; HRMS: calculado para $C_{30}H_{38}N_2O_5$ + H⁺, 507.28535; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^{1+}$), 507.28583.

Etapa B: N^1 -cicloexil-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 285.2; HRMS: calculado para $C_{15}H_{28}N_2O_3$ + H⁺, 285.21727; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^{1+}$), 285.21644

Etapa C: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -ciclo-exil-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 465.2; HRMS: calculado para $C_{28}H_{36}N_2O_4$ + H⁺, 465.27478; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^{1+}$), 465.27386.

10. Etapa D: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -ciclo-exil-L- α -glutamina

HRMS: calculado para $C_{24}H_{28}N_2O_4$ + H⁺, 409.21218; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^{1+}$), 409.21163.

15. Exemplo 8B: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -ciclopropil-L- α -glutamina

Etapa A: N^1 -ciclopropil- N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 465.1; HRMS: calculado para $C_{27}H_{32}N_2O_5$ + H⁺, 465.23840; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^{1+}$), 465.23816.

20. Etapa C: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -ciclo-propil-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 423.2; HRMS: calculado para $C_{25}H_{30}N_2O_4$ + H⁺, 423.22783; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^{1+}$), 423.22725.

25. Etapa D: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -ciclo-propil-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 367.1; EM (ESI) m/z 733.2; HRMS: calculado para $C_{21}H_{22}N_2O_4$ + H⁺, 367.16523; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^{1+}$), 367.16454.

Exemplo 8C: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -butil-L- α -
glutamina

Etapa A: N^1 -butil- N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]-L- α -
glutaminato de tert-butila

5 EM (ESI) m/z 481.2; EM (ESI) m/z 503.2; HRMS:
calculado para $C_{28}H_{36}N_2O_5 + H^+$, 481.26970; encontrado (ESI_FT,
[M+H] $^{1+}$), 481.26789.

Etapa C: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -butil-L- α -
glutaminato de tert-butila

10 EM (ESI) m/z 439.1; EM (ESI) m/z 877.3; HRMS:
calculado para $C_{26}H_{34}N_2O_4 + H^+$, 439.25913; encontrado (ESI_FT,
[M+H] $^{1+}$), 439.25884.

Etapa D: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -butil-L- α -
glutamina

15 EM (ESI) m/z 381.2; EM (ESI) m/z 763.3; HRMS:
calculado para $C_{22}H_{26}N_2O_4 + H^+$, 383.19653; encontrado (ESI_FT,
[M+H] $^{1+}$), 383.19514.

Exemplo 8D: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(4-
fluorbenzil)-L- α -glutamina

20 Etapa A: N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]- N^1 -(4-
fluorbenzil)-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 533.2; HRMS: calculado para $C_{31}H_{33}FN_2O_5$
+ H^+ , 533.24463; encontrado (ESI_FT, [M+H] $^{1+}$), 533.24546.

Etapa B: N^1 -(4-fluorbenzil)-L- α -glutaminato de tert-butila

25 EM (ESI) m/z 311.1; HRMS: calculado para $C_{16}H_{23}FN_2O_3$
+ H^+ , 311.17655; encontrado (ESI_FT, [M+H] $^{1+}$), 311.17696.

Etapa C: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(4-fluor-benzil)-
L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 491.2; HRMS: calculado para $C_{29}H_{31}FN_2O_4$ + H^+ , 491.23406; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^{1+}$), 491.23339.

Etapa D: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(4-fluor-benzil)-
L- α -glutamina

5 EM (ESI) m/z 435.1; HRMS: calculado para $C_{25}H_{23}FN_2O_4$ + H^+ , 435.17146; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^{1+}$), 435.17056.

Exemplo 8E: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -ciclooctil-L-
 α -glutamina

Etapa A: N^1 -ciclooctil- N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)
carbonil]-L- α -glutaminato de tert-butila

10

EM (ESI) m/z 535.2; HRMS: calculado para $C_{32}H_{42}N_2O_5$ + H^+ , 535.31665; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^{1+}$), 535.31782.

Etapa B: N^1 -ciclooctil-L- α -glutaminato de tert-butila

15 MS (ESI_FT) m/z 313.24821; EM (ESI_FT) m/z 313.24857; HRMS: calculado para $C_{17}H_{32}N_2O_3$ + H^+ , 313.24857; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^{1+}$), 313.24821.

Etapa C: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -ciclooctil-L- α -
glutaminato de tert-butila

20 EM (ESI) m/z 493.4; EM (ESI) m/z 985.6; HRMS: calculado para $C_{30}H_{40}N_2O_4$ + H^+ , 493.30608; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^{1+}$), 493.30412.

Etapa D: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -ciclo-octil-L- α -
glutamina

25 EM (ESI) m/z 437.3; EM (ESI) m/z 873.6; HRMS: calculado para $C_{26}H_{32}N_2O_4$ + H^+ , 437.24348; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^{1+}$), 437.24272.

Exemplo 8F: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3,4-
dimetoxibenzil)-L- α -glutamina

Etapa A: N^1 -(3,4-dimetoxibenzil)- N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 575.3; EM (ESI) m/z 1149.6; HRMS: calculado para $C_{33}H_{38}N_2O_7 + H^+$, 575.27518; encontrado (ESI_FT, [M+H]¹⁺), 575.27609.

Etapa B: N^1 -(3,4-dimetoxibenzil)-L- α -glutaminato de tert-butila

MS (ESI+) m/z 353.2; EM (ESI+) m/z 297.1; HRMS: calculado para $C_{18}H_{28}N_2O_5 + H^+$, 353.20710; encontrado (ESI_FT, [M+H]¹⁺), 353.20629.

Etapa C: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3,4-dimetoxibenzil)-L- α -glutaminato de tert-butila

MS (ESI+) m/z 533.3; HRMS: calculado para $C_{31}H_{36}N_2O_6 + H^+$, 533.26461; encontrado (ESI_FT, [M+H]¹⁺), 533.26323.

Etapa D: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3,4-dimetoxibenzil)-L- α -glutamina

EM (ESI-) m/z 475.3; HRMS: calculado para $C_{27}H_{28}N_2O_6 + H^+$, 477.20201; encontrado (ESI_FT, [M+H]¹⁺), 477.20053.

Exemplo 8G: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -ciclopentil-L- α -glutamina

Etapa A: N^1 -ciclopentil- N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]-L- α -glutaminato de tert-butila

MS (ESI+) m/z 493.3; EM (ESI+) m/z 437.2; HRMS: calculado para $C_{29}H_{36}N_2O_5 + H^+$, 493.26970; encontrado (ESI_FT, [M+H]¹⁺), 493.26812.

Etapa B: N^1 -ciclopentil-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 271.2; HRMS: calculado para $C_{14}H_{26}N_2O_3 + H^+$, 271.20162; encontrado (ESI_FT, [M+H]¹⁺), 271.202.

Etapa C: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -ciclopentil-L- α -
glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 451.3; EM (ESI) m/z 901.6; HRMS:
calculado para $C_{27}H_{34}N_2O_4 + H^+$, 451.25913; encontrado (ESI_FT,
5 [M+H]¹⁺), 451.25803.

Etapa D: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -ciclo-pentil-L- α -
glutamina

EM (ESI) m/z 395.2; EM (ESI) m/z 789.4; HRMS:
calculado para $C_{23}H_{26}N_2O_4 + H^+$, 395.19653; encontrado (ESI_FT,
10 [M+H]¹⁺), 395.19564.

Exemplo 8H: N^1 -2-adamantil- N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)-L-
 α -glutamina

Etapa A: N^1 -2-adamantil- N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)
carbonil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

15 EM (ESI) m/z 559.4; EM (ESI) m/z 1117.7; HRMS:
calculado para $C_{34}H_{42}N_2O_5 + H^+$, 559.31665; encontrado (ESI_FT,
[M+H]¹⁺), 559.31524.

Etapa B: N^1 -2-adamantil-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 337.2; EM (ESI) m/z 673.5; HRMS:
20 calculado para $C_{19}H_{32}N_2O_3 + H^+$, 337.24857; encontrado (ESI_FT,
[M+H]¹⁺), 337.2475.

Etapa C: N^1 -2-adamantil- N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)-L- α -
glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 517.3; EM (ESI) m/z 1033.6; HRMS:
25 calculado para $C_{32}H_{40}N_2O_4 + H^+$, 517.30608; encontrado (ESI_FT,
[M+H]¹⁺), 517.30505.

Etapa D: N^1 -2-adamantil- N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)-L- α -
glutamina

EM (ESI) m/z 461.3; EM (ESI) m/z 921.5; HRMS: calculado para $C_{28}H_{32}N_2O_4 + H^+$, 461.24348; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^{1+}$), 461.24227.

Exemplo 8I: N^1 -(2-adamantilmetil)- N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)-L- α -glutamina

5

Etapa A: N^1 -(2-adamantilmetil)- N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 573.3; EM (ESI) m/z 1145.5; HRMS: calculado para $C_{35}H_{44}N_2O_5 + H^+$, 573.33230; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^{1+}$), 573.33089.

10

Etapa B: N^1 -(2-adamantilmetil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 351.2; HRMS: calculado para $C_{20}H_{34}N_2O_3 + H^+$, 351.26422; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^{1+}$), 351.26491.

15

Etapa C: N^1 -(2-adamantilmetil)- N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 531.3; EM (ESI) m/z 1061.4; HRMS: calculado para $C_{33}H_{42}N_2O_4 + H^+$, 531.32173; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^{1+}$), 531.32031.

20

Etapa D: N^1 -(2-adamantilmetil)- N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 475.2; EM (ESI) m/z 949.3; HRMS: calculado para $C_{29}H_{34}N_2O_4 + H^+$, 475.25913; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^{1+}$), 475.25734.

25

Exemplo 8J: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2-metoxietil)-L- α -glutamina

Etapa A: N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]- N^1 -(2-metoxietil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 483.2; EM (ESI) m/z 965.3; HRMS: calculado para $C_{27}H_{34}N_2O_6 + H^+$, 483.24896; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 483.24851.

Etapas B: N^1 -(2-metoxietil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

5 EM (ESI) m/z 261.1; HRMS: calculado para $C_{12}H_{24}N_2O_4 + H^+$, 261.18088; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 261.18071.

Etapas C: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2-metoxietil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

10 EM (ESI) m/z 441.2; EM (ESI) m/z 881.3; HRMS: calculado para $C_{25}H_{32}N_2O_5 + H^+$, 441.23840; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 441.23803.

Etapas D: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2-metoxietil)-L- α -glutamina

15 EM (ESI) m/z 385.1; EM (ESI) m/z 769.2; HRMS: calculado para $C_{21}H_{24}N_2O_5 + H^+$, 385.17580; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 385.17538.

Exemplo 8K: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(4-metoxibenzil)-L- α -glutamina

20 Etapas A: N^2 -[(9*H*-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]- N^1 -(4-metoxibenzil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 545.2; MS

(ESI) m/z 1089.3; HRMS: calculado para $C_{32}H_{36}N_2O_6 + H^+$, 545.26461; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 545.26277.

Etapas B: N^1 -(4-metoxibenzil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

25 EM (ESI) m/z 323.2; HRMS: calculado para $C_{17}H_{26}N_2O_4 + H^+$, 323.19653; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 323.19702.

Etapas C: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(4-metoxibenzil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 503.2; EM (ESI) m/z 1005.4; HRMS: calculado para $C_{30}H_{34}N_2O_5 + H^+$, 503.25405; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 503.25435.

Etapa D: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(4-metoxibenzil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 445.2; EM (ESI) m/z 891.5; HRMS: calculado para $C_{26}H_{26}N_2O_5 + H^+$, 447.19145; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 447.19235.

Exemplo 8L: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-L- α -glutamina

Etapa A: N^1 -[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]- N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 589.2; EM (ESI) m/z 1177.3; HRMS: calculado para $C_{34}H_{40}N_2O_7 + H^+$, 589.29083; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 589.28932.

Etapa B: N^1 -[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 367.2; HRMS: calculado para $C_{19}H_{30}N_2O_5 + H^+$, 367.22275; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 367.22308.

Etapa C: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 547.3; EM (ESI) m/z 1093.4; HRMS: calculado para $C_{32}H_{38}N_2O_6 + H^+$, 547.28026; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 547.280241.

Etapa D: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 491.2; EM (ESI) m/z 981.2; HRMS: calculado para $C_{28}H_{30}N_2O_6 + H^+$, 491.21766; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 491.21697.

Exemplo 8M: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4-metoxifenil)etil]-L- α -glutamina

Etapa A: N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]- N^1 -[2-(4-metoxifenil)etil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 559.2; EM (ESI) m/z 1117.3; HRMS: calculado para $C_{33}H_{38}N_2O_6 + H^+$, 559.28026; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 559.27899.

Etapa B: N^1 -[2-(4-metoxifenil)etil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 337.1; EM (ESI) m/z 673.3; HRMS: calculado para $C_{18}H_{28}N_2O_4 + H^+$, 337.21218; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 337.21196.

Etapa C: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4-metoxifenil)etil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 517.2; EM (ESI) m/z 1033.4; HRMS: calculado para $C_{31}H_{36}N_2O_5 + H^+$, 517.26970; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 517.26875.

Etapa D: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4-metoxifenil)etil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 461.2; EM (ESI) m/z 921.3; HRMS: calculado para $C_{27}H_{28}N_2O_5 + H^+$, 461.20710; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 461.2062.

Exemplo 8N: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(1-naftilmetil)-L- α -glutamina

Etapa A: N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]- N^1 -(1-naftilmetil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 565.2; EM (ESI) m/z 1129.4; HRMS: calculado para $C_{35}H_{36}N_2O_5 + H^+$, 565.26970; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 565.26849.

Etapa B: N^1 -(1-naftilmetil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 343.1; EM (ESI) m/z 685.3; HRMS: calculado para $C_{20}H_{26}N_2O_3 + H^+$, 343.20162; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 343.2014.

10 Etapa C: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(1-naftilmetil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 523.2; EM (ESI) m/z 1045.4; HRMS: calculado para $C_{33}H_{34}N_2O_4 + H^+$, 523.25913; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 523.2583.

15 Etapa D: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(1-naftilmetil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 467.2; EM (ESI) m/z 933.3; HRMS: calculado para $C_{29}H_{26}N_2O_4 + H^+$, 467.19653; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 467.19528.

20 Exemplo 80: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3-metilbenzil)-L- α -glutamina

Etapa A: N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]- N^1 -(3-metilbenzil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 529.1; EM (ESI) m/z 1057.4; HRMS: calculado para $C_{32}H_{36}N_2O_5 + H^+$, 529.26970; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 529.26804.

Etapa B: N^1 -(3-metilbenzil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 307.1; EM (ESI) m/z 613.3; HRMS: calculado para $C_{17}H_{26}N_2O_3 + H^+$, 307.20162; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^{1+}$), 307.20079.

Etapa C: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3-metilbenzil)-
L- α -glutaminato de *tert*-butila

HRMS: calculado para $C_{30}H_{34}N_2O_4 + H^+$, 487.25913; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^{1+}$), 487.25842.

Etapa D: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3-metilbenzil)-
L- α -glutamina

HRMS: calculado para $C_{26}H_{26}N_2O_4 + H^+$, 431.19653; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^{1+}$), 431.19568.

Exemplo 8P: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2-
furilmetil)-L- α -glutamina

Etapa A: N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]- N^1 -(2-
furilmetil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 505.2; HRMS: calculado para $C_{29}H_{32}N_2O_6 + H^+$, 505.23331; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^{1+}$), 505.23263.

Etapa B: N^1 -(2-furilmetil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

HRMS: calculado para $C_{14}H_{22}N_2O_4 + H^+$, 283.16523; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^{1+}$), 283.16497.

Etapa C: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2-furilmetil)-L-
 α -glutaminato de *tert*-butila

HRMS: calculado para $C_{27}H_{30}N_2O_5 + H^+$, 463.22275; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^{1+}$), 463.22212.

Etapa D: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2-furilmetil)-L-
 α -glutamina

HRMS: calculado para $C_{23}H_{22}N_2O_5 + H^+$, 407.16015; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^{1+}$), 407.15957.

Exemplo 8Q: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3-metoxibenzil)-L- α -glutamina

Etapa A: N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]- N^1 -(3-metoxibenzil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

5 EM (ESI) m/z 545.3; EM (ESI) m/z 1089.5; HRMS: calculado para $C_{32}H_{36}N_2O_6 + H^+$, 545.26461; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 545.26286.

Etapa B: N^1 -(3-metoxibenzil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

10 EM (ESI) m/z 323.3; EM (ESI) m/z 645.7; HRMS: calculado para $C_{17}H_{26}N_2O_4 + H^+$, 323.19653; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 323.19687.

Etapa C: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3-metoxibenzil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

15 EM (ESI) m/z 503.2; EM (ESI) m/z 1005.5; HRMS: calculado para $C_{30}H_{34}N_2O_5 + H^+$, 503.25405; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 503.25322.

Etapa D: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3-metoxibenzil)-L- α -glutamina

20 EM (ESI) m/z 447.2; EM (ESI) m/z 893.3; HRMS: calculado para $C_{26}H_{26}N_2O_5 + H^+$, 447.19145; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 447.19079.

Exemplo 8R: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina

Etapa A: N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]- N^1 -(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

25 EM (ESI) m/z 605.2; EM (ESI) m/z 1209.4; HRMS: calculado para $C_{34}H_{40}N_2O_8 + H^+$, 605.28574; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 605.28453.

Etapa B: N^1 -(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutaminato de
tert-butila

EM (ESI) m/z 383.1; EM (ESI) m/z 765.3; HRMS:
 calculado para $C_{19}H_{30}N_2O_6 + H^+$, 383.21766; encontrado (ESI_FT,
 5 $[M+H]^+$), 383.21755.

Etapa C: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3,4,5-
trimetoxibenzil)-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 563.3; EM (ESI) m/z 1125.5; HRMS:
 calculado para $C_{32}H_{38}N_2O_7 + H^+$, 563.27518; encontrado (ESI_FT,
 10 $[M+H]^+$), 563.2744.

Etapa D: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3,4,5-
trimetoxibenzil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 507.2; EM (ESI) m/z 1013.4; HRMS:
 calculado para $C_{28}H_{30}N_2O_7 + H^+$, 507.21258; encontrado (ESI_FT,
 15 $[M+H]^+$), 507.21179.

Exemplo 8S: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2,4-
diclorobenzil)-L- α -glutamina

Etapa A: N^1 -(2,4-diclorobenzil)- N^2 -[(9H-fluoren-9-
ilmetóxi)carbonil]-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 583.1; HRMS: calculado para
 20 $C_{31}H_{32}Cl_2N_2O_5 + H^+$, 583.17610; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$),
 583.1742.

Etapa B: N^1 -(2,4-diclorobenzil)-L- α -glutaminato de tert-
butila

EM (ESI) m/z 361.1; EM (ESI) m/z 721.2; HRMS:
 calculado para $C_{16}H_{22}Cl_2N_2O_3 + H^+$, 361.10802; encontrado
 25 (ESI_FT, $[M+H]^+$), 361.10891.

Etapa C: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2,4-diclorobenzil)-L- α -glutaminato

EM (ESI) m/z 541.2; EM (ESI) m/z 1081.3; HRMS: calculado para $C_{29}H_{30}Cl_2N_2O_4 + H^+$, 541.16554; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 541.16693.

Etapa D: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2,4-diclorobenzil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 483.1; EM (ESI) m/z 967.2; HRMS: calculado para $C_{25}H_{22}Cl_2N_2O_4 + H^+$, 485.10294; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 485.10231.

Exemplo 8T: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[4-(trifluorometoxi)benzil]-L- α -glutamina

Etapa A: N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]- N^1 -[4-(trifluorometoxi)benzil]-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 599.1; EM (ESI) m/z 1197.3; HRMS: calculado para $C_{32}H_{33}F_3N_2O_6 + H^+$, 599.23635; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 599.23521.

Etapa B: N^1 -[4-(trifluormetóxi)benzil]-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 377.1; HRMS: calculado para $C_{17}H_{23}F_3N_2O_4 + H^+$, 377.16827; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 377.16901.

Etapa C: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[4-(trifluormetóxi)benzil]-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 557.2; EM (ESI) m/z 1113.4; HRMS: calculado para $C_{30}H_{31}F_3N_2O_5 + H^+$, 557.22578; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 557.22537.

Etapa D: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[3-(trifluormetóxi)benzil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 501.2; EM (ESI) m/z 1001.3; HRMS: calculado para $C_{26}H_{23}F_3N_2O_5 + H^+$, 501.16318; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^{1+}$), 501.16263.

Exemplo 8U: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[3-(trifluormetóxi)benzil]-L- α -glutamina

Etapa A: N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]- N^1 -[3-(trifluormetóxi)benzil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

10 EM (ESI) m/z 599.2; EM (ESI) m/z 1197.4; HRMS: calculado para $C_{32}H_{33}F_3N_2O_6 + H^+$, 599.23635; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^{1+}$), 599.23596.

Etapa B: N^1 -[3-(trifluormetóxi)benzil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

15 EM (ESI) m/z 377.1; EM (ESI) m/z 753.3; HRMS: calculado para $C_{17}H_{23}F_3N_2O_4 + H^+$, 377.16827; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^{1+}$), 377.1691.

Etapa C: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[3-(trifluormetóxi)benzil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

20 EM (ESI) m/z 557.2; EM (ESI) m/z 1113.4; HRMS: calculado para $C_{30}H_{31}F_3N_2O_5 + H^+$, 557.22578; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^{1+}$), 557.22558.

Etapa D: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[3-(trifluormetóxi)benzil]-L- α -glutamina

25 EM (ESI) m/z 499.1; EM (ESI) m/z 999.3; HRMS: calculado para $C_{26}H_{23}F_3N_2O_5 + H^+$, 501.16318; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^{1+}$), 501.16265.

Exemplo 8V: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[4-(metiltio)benzil]-L- α -glutamina

Etapa A: N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]- N^1 -[4-(metiltio)benzil]-L- α -glutaminato de tert-butila

5 EM (ESI) m/z 561.2; EM (ESI) m/z 1121.4; HRMS: calculado para $C_{32}H_{36}N_2O_5S + H^+$, 561.24177; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 561.24183.

Etapa B: N^1 -[4-(metiltio)benzil]-L- α -glutaminato de tert-butila

10 EM (ESI) m/z 339.2; EM (ESI) m/z 677.3; HRMS: calculado para $C_{17}H_{26}N_2O_3S + H^+$, 339.17369; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 339.1748.

Etapa C: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[4-(metiltio)benzil]-L- α -glutaminato de tert-butila

15 EM (ESI) m/z 519.2; EM (ESI) m/z 1037.4; HRMS: calculado para $C_{30}H_{34}N_2O_4S + H^+$, 519.23120; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 519.23078.

Etapa D: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[4-(metiltio)benzil]-L- α -glutamina

20 EM (ESI) m/z 461.1; EM (ESI) m/z 923.3; HRMS: calculado para $C_{26}H_{26}N_2O_4S + H^+$, 463.16860; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 463.16807.

Exemplo 8W: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(4-fenoxibenzil)-L- α -glutamina

25 Etapa A: N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]- N^1 -(4-fenoxibenzil)-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 607.3; EM (ESI) m/z 1213.5; HRMS: calculado para $C_{37}H_{38}N_2O_6 + H^+$, 607.28026; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 607.27904.

Etapla B: N^1 -(4-fenoxibenzil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

5 EM (ESI) m/z 385.2; EM (ESI) m/z 769.4; HRMS: calculado para $C_{22}H_{28}N_2O_4 + H^+$, 385.21218; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 385.21141.

Etapla C: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(4-fenoxibenzil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

10 EM (ESI) m/z 565.3; EM (ESI) m/z 1129.5; HRMS: calculado para $C_{35}H_{36}N_2O_5 + H^+$, 565.26970; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 565.27062.

Etapla D: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(4-fenoxibenzil)-L- α -glutamina

15 EM (ESI) m/z 507.2; EM (ESI) m/z 1015.4; HRMS: calculado para $C_{31}H_{28}N_2O_5 + H^+$, 509.20710; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 509.20657.

Exemplo 8X: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(3-metoxifenil)etil]-L- α -glutamina

20 Etapla A: N^2 -[(9*H*-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]- N^1 -[2-(3-metoxifenil)etil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 559.3; EM (ESI) m/z 1117.6; HRMS: calculado para $C_{33}H_{38}N_2O_6 + H^+$, 559.28026; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 559.28074.

25 Etapla B: N^1 -[2-(3-metoxifenil)etil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 337.2; HRMS: calculado para $C_{18}H_{28}N_2O_4 + H^+$, 337.21218; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 337.21275.

Etapa C: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(3-metoxifenil)etil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

5 EM (ESI) m/z 517.3; EM (ESI) m/z 1033.6; HRMS: calculado para $C_{31}H_{36}N_2O_5 + H^+$, 517.26970; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 517.27068.

Etapa D: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(3-metoxifenil)etil]-L- α -glutamina

10 EM (ESI) m/z 461.2; EM (ESI) m/z 921.4; HRMS: calculado para $C_{27}H_{28}N_2O_5 + H^+$, 461.20710; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 461.20723.

Exemplo 8Y: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2,4-dimetoxibenzil)-L- α -glutamina

Etapa A: N^1 -(2,4-dimetoxibenzil)- N^2 -[(9*H*-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

15 EM (ESI) m/z 575.3; EM (ESI) m/z 1149.5; HRMS: calculado para $C_{33}H_{38}N_2O_7 + H^+$, 575.27518; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 575.275181.

Etapa B: N^1 -(2,4-dimetoxibenzil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

20 EM (ESI) m/z 353.2; EM (ESI) m/z 705.4; HRMS: calculado para $C_{18}H_{28}N_2O_5 + H^+$, 353.20710; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 353.20767.

Etapa C: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2,4-dimetoxibenzil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

25 EM (ESI) m/z 533.3; EM (ESI) m/z 1065.6; HRMS: calculado para $C_{31}H_{36}N_2O_6 + H^+$, 533.26461; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 533.26569.

Etapa D: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2,4-dimetoxibenzil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 477.2; EM (ESI) m/z 953.4; HRMS: calculado para $C_{27}H_{28}N_2O_6 + H^+$, 477.20201; encontrado (ESI_FT, [M+H]¹⁺), 477.2019.

Exemplo 8Z: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2-metoxibenzil)-L- α -glutamina

Etapa A: N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]- N^1 -(2-metoxibenzil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 545.2; HRMS: calculado para $C_{32}H_{36}N_2O_6 + H^+$, 545.26461; encontrado (ESI_FT, [M+H]¹⁺), 545.26356.

Etapa B: N^1 -(2-metoxibenzil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 323.2; EM (ESI) m/z 645.4; HRMS: calculado para $C_{17}H_{26}N_2O_4 + H^+$, 323.19653; encontrado (ESI_FT, [M+H]¹⁺), 323.19657.

Etapa C: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2-metoxibenzil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 503.2; EM (ESI) m/z 1005.5; HRMS: calculado para $C_{30}H_{34}N_2O_5 + H^+$, 503.25405; encontrado (ESI_FT, [M+H]¹⁺), 503.2546.

Etapa D: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2-metoxibenzil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 447.2; EM (ESI) m/z 893.4; HRMS: calculado para $C_{26}H_{26}N_2O_5 + H^+$, 447.19145; encontrado (ESI_FT, [M+H]¹⁺), 447.19143.

Exemplo 8AA: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3,5-difluorbenzil)-L- α -glutamina

Etapa A: N^1 -(3,5-difluorbenzil)- N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 551.2; EM (ESI) m/z 1101.4; HRMS:
calculado para $C_{31}H_{32}F_2N_2O_5 + H^+$, 551.23521; encontrado
5 (ESI_FT, $[M+H]^{1+}$), 551.23338.

Etapa B: N^1 -(3,5-difluorbenzil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 329.1; EM (ESI) m/z 657.3; HRMS:
calculado para $C_{16}H_{22}F_2N_2O_3 + H^+$, 329.16712; encontrado
10 (ESI_FT, $[M+H]^{1+}$), 329.16762.

Etapa C: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3,5-difluorbenzil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 509.2; EM (ESI) m/z 1017.3; HRMS:
calculado para $C_{29}H_{30}F_2N_2O_4 + H^+$, 509.22464; encontrado
15 (ESI_FTMS, $[M+H]^{1+}$), 509.22463.

Etapa D: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3,5-difluorbenzil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 451.1; EM (ESI) m/z 903.3; HRMS:
calculado para $C_{25}H_{22}F_2N_2O_4 + H^+$, 453.16204; encontrado
20 (ESI_FTMS, $[M+H]^{1+}$), 453.16222.

Exemplo 8BB: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3,4-diclorobenzil)-L- α -glutamina

Etapa A: N^1 -(3,4-diclorobenzil)- N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 583.1; EM (ESI) m/z 1165.2; HRMS:
calculado para $C_{31}H_{32}Cl_2N_2O_5 + H^+$, 583.17610; encontrado
25 (ESI_FT, $[M+H]^{1+}$), 583.17528.

Etapa B: N^1 -(3,4-diclorobenzil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 361.1; EM (ESI) m/z 721.2; HRMS: calculado para $C_{16}H_{22}Cl_2N_2O_3 + H^+$, 361.10802; encontrado
5 (ESI_FT, $[M+H]^+$), 361.10861.

Etapa C: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3,4-diclorobenzil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 541.2; EM (ESI) m/z 1081.3; HRMS: calculado para $C_{29}H_{30}Cl_2N_2O_4 + H^+$, 541.16554; encontrado
10 (ESI_FT, $[M+H]^+$), 541.16685.

Etapa D: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3,4-diclorobenzil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 483.1; EM (ESI) m/z 967.2; HRMS: calculado para $C_{25}H_{22}Cl_2N_2O_4 + H^+$, 485.10294; encontrado
15 (ESI_FTMS, $[M+H]^+$), 485.10288.

Exemplo 8CC: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3,5-dimetoxibenzil)-L- α -glutamina

Etapa A: N^1 -(3,5-dimetoxibenzil)- N^2 -[(9*H*-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

20 EM (ESI) m/z 575.3; HRMS: calculado para $C_{33}H_{38}N_2O_7 + H^+$, 575.27518; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^+$), 575.27468.

Etapa B: N^1 -(3,5-dimetoxibenzil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 353.2; HRMS: calculado para $C_{18}H_{28}N_2O_5 + H^+$, 353.20710; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^+$), 353.20732.
25

Etapa C: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3,5-dimetoxibenzil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 533.3; EM (ESI) m/z 1065.5; HRMS: calculado para $C_{31}H_{36}N_2O_6 + H^+$, 533.26461; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^+$), 533.26474.

5 Etapla D: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3,5-dimetoxibenzil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 477.2; EM (ESI) m/z 953.4; HRMS: calculado para $C_{27}H_{28}N_2O_6 + H^+$, 477.20201; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 477.202.

10 Exemplo 8DD: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3,4-dimetilbenzil)-L- α -glutamina

Etapla A: N^1 -(3,4-dimetilbenzil)- N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

15 EM (ESI) m/z 543.3; EM (ESI) m/z 1085.4; HRMS: calculado para $C_{33}H_{38}N_2O_5 + H^+$, 543.28535; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^+$), 543.28604.

Etapla B: N^1 -(3,4-dimetilbenzil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

20 EM (ESI) m/z 321.2; HRMS: calculado para $C_{18}H_{28}N_2O_3 + H^+$, 321.21727; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^+$), 321.21716.

Etapla C: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3,4-dimetilbenzil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 501.3; EM (ESI) m/z 1001.4; HRMS: calculado para $C_{31}H_{36}N_2O_4 + H^+$, 501.27478; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^+$), 501.2735.

25 Etapla D: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3,4-dimetilbenzil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 445.2; EM (ESI) m/z 889.3; HRMS: calculado para $C_{27}H_{28}N_2O_4 + H^+$, 445.21218; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^+$), 445.21199.

Exemplo 8EE: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2-metilbenzil)-L- α -glutamina

5

Etapa A: N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]- N^1 -(2-metilbenzil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 529.2; EM (ESI) m/z 1057.4; HRMS: calculado para $C_{32}H_{36}N_2O_5 + H^+$, 529.26970; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^+$), 529.27003.

10

Etapa B: N^1 -(2-metilbenzil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 307.2; EM (ESI) m/z 613.4; HRMS: calculado para $C_{17}H_{26}N_2O_3 + H^+$, 307.20162; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^+$), 307.20094.

15

Etapa C: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2-metilbenzil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 487.2; EM (ESI) m/z 973.3; HRMS: calculado para $C_{30}H_{34}N_2O_4 + H^+$, 487.25913; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^+$), 487.2588.

20

Etapa D: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2-metilbenzil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 431.2; EM (ESI) m/z 861.3; HRMS: calculado para $C_{26}H_{26}N_2O_4 + H^+$, 431.19653; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^+$), 431.1966.

25

Exemplo 8FF: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3-fenilpropil)-L- α -glutamina

Etapa A: N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]- N^1 -(3-fenilpropil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 543.3; HRMS: calculado para $C_{33}H_{38}N_2O_5$ + H^+ , 543.28535; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^{1+}$), 543.2847.

Etapa B: N^1 -(3-fenilpropil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 321.2; EM (ESI) m/z 641.4; HRMS: calculado para $C_{18}H_{28}N_2O_3$ + H^+ , 321.21727; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^{1+}$), 321.2167.

Etapa C: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3-fenilpropil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 501.3; HRMS: calculado para $C_{31}H_{36}N_2O_4$ + H^+ , 501.27478; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^{1+}$), 501.2742.

Etapa D: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3-fenilpropil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 445.2; HRMS: calculado para $C_{27}H_{28}N_2O_4$ + H^+ , 445.21218; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^{1+}$), 445.2121.

Exemplo 8GG: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -2,3-diidro-1H-inden-2-il-L- α -glutamina

Etapa A: N^1 -2,3-diidro-1H-inden-2-il- N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 541.2; EM (ESI) m/z 1081.4; HRMS: calculado para $C_{33}H_{36}N_2O_5$ + H^+ , 541.26970; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^{1+}$), 541.27088.

Etapa B: N^1 -2,3-diidro-1H-inden-2-il-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 319.1; EM (ESI) m/z 637.3; HRMS: calculado para $C_{18}H_{26}N_2O_3$ + H^+ , 319.20162; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^{1+}$), 319.20275.

Etapa C: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -2,3-diidro-1H-inden-2-il-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 499.2; EM (ESI) m/z 997.4; HRMS: calculado para $C_{31}H_{34}N_2O_4 + H^+$, 499.25913; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 499.258.

5 Etapa D: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -2,3-diidro-1H-inden-2-il-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 441.2; EM (ESI) m/z 883.3; HRMS: calculado para $C_{27}H_{26}N_2O_4 + H^+$, 443.19653; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 443.19699.

10 Exemplo 8HH: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2,3-dimetilbenzil)-L- α -glutamina

Etapa A: N^1 -(2,3-dimetilbenzil)- N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

15 EM (ESI) m/z 543.2; EM (ESI) m/z 1085.4; HRMS: calculado para $C_{33}H_{38}N_2O_5 + H^+$, 543.28535; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 543.28623.

Etapa B: N^1 -(2,3-dimetilbenzil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

20 EM (ESI) m/z 321.2; EM (ESI) m/z 641.4; HRMS: calculado para $C_{18}H_{28}N_2O_3 + H^+$, 321.21727; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 321.2186.

Etapa C: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2,3-dimetilbenzil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

25 EM (ESI) m/z 501.2; EM (ESI) m/z 1001.4; HRMS: calculado para $C_{31}H_{36}N_2O_4 + H^+$, 501.27478; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 501.27629.

Etapa D: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2,3-dimetilbenzil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 443.2; HRMS: calculado para $C_{27}H_{28}N_2O_4$ + H^+ , 445.21218; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 445.21354.

Exemplo 8II: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(4-fenilbutil)-L- α -glutamina

5 Etapa A: 2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]- N^1 -(4-fenilbutil)-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 557.2; EM (ESI) m/z 1113.4; HRMS: calculado para $C_{34}H_{40}N_2O_5$ + H^+ , 557.30100; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 557.30162.

10 Etapa B: 1 -(4-fenilbutil)-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 335.2; HRMS: calculado para $C_{19}H_{30}N_2O_3$ + H^+ , 335.23292; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 335.23453;

Etapa C: 2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(4-fenilbutil)-L- α -glutaminato de tert-butila

15 EM (ESI) m/z 515.3; EM (ESI) m/z 1029.5; HRMS: calculado para $C_{32}H_{38}N_2O_4$ + H^+ , 515.29043; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 515.29152.

Etapa D: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(4-fenilbutil)-L- α -glutamina

20 EM (ESI) m/z 459.2; EM (ESI) m/z 917.4; HRMS: calculado para $C_{28}H_{30}N_2O_4$ + H^+ , 459.22783; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 459.22972.

Exemplo 8JJ: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3-iodobenzil)-L- α -glutamina

25 Etapa A: N^2 -(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]- N^1 -(3-iodobenzil)-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 641.1; EM (ESI) m/z 1281.1; HRMS: calculado para $C_{31}H_{33}IN_2O_5 + H^+$, 641.15070; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 641.15111.

Etapas B: N^1 -(3-iodobenzil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

5 EM (ESI) m/z 419.1; EM (ESI) m/z 837.1; HRMS: calculado para $C_{16}H_{23}IN_2O_3 + H^+$, 419.08262; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 419.08459.

Etapas C: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3-iodobenzil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

10 EM (ESI) m/z 599.1; EM (ESI) m/z 1197.1; HRMS: calculado para $C_{29}H_{31}IN_2O_4 + H^+$, 599.14013; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 599.1414.

Etapas D: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3-iodobenzil)-L- α -glutamina

15 EM (ESI) m/z 543.1; EM (ESI) m/z 1085.1; EM (ESI) m/z 601.1; HRMS: calculado para $C_{25}H_{23}IN_2O_4 + H^+$, 543.07753; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 543.07723.

Exemplo 8KK: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(4-*tert*-butilbenzil)-L- α -glutamina

20 Etapas A: N^1 -(4-*tert*-butilbenzil)- N^2 -[(9*H*-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 571.3; EM (ESI) m/z 1141.6; HRMS: calculado para $C_{35}H_{42}N_2O_5 + H^+$, 571.31665; encontrado (ESI-FT, $[M+H]^+$), 571.31581.

25 Etapas B: N^1 -(4-*tert*-butilbenzil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 349.2; HRMS: calculado para $C_{20}H_{32}N_2O_3 + H^+$, 349.24857; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 349.2489.

Etapa C: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(4-tert-butilbenzil)-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 529.2; EM (ESI) m/z 1057.4; HRMS: calculado para $C_{33}H_{40}N_2O_4 + H^+$, 529.30608; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 529.30622.

Etapa D: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(4-tert-butilbenzil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 473.2; EM (ESI) m/z 945.3; EM (ESI) m/z 531.2; HRMS: calculado para $C_{29}H_{32}N_2O_4 + H^+$, 473.24348; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 473.24348.

Exemplo 8LL: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(4-iodobenzil)-L- α -glutamina

Etapa A: N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]- N^1 -(4-iodobenzil)-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 641.1; EM (ESI) m/z 1281.1; HRMS: calculado para $C_{31}H_{33}IN_2O_5 + H^+$, 641.15070; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 641.15129.

Etapa B: N^1 -(4-iodobenzil)-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 419; HRMS: calculado para $C_{16}H_{23}IN_2O_3 + H^+$, 419.08262; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 419.08332.

Etapa C: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(4-iodobenzil)-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 599; EM (ESI) m/z 1197; HRMS: calculado para $C_{29}H_{31}IN_2O_4 + H^+$, 599.14013; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 599.1407.

Etapa D: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(4-iodobenzil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 543; EM (ESI) m/z 1085; HRMS: calculado para $C_{25}H_{23}IN_2O_4 + H^+$, 543.07753; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 543.07755.

Exemplo 8MM: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(1,1-dimetilpropil)-L- α -glutamina

5

Etapla A: N^1 -(1,1-dimetilpropil)- N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 495.3; HRMS: calculado para $C_{29}H_{38}N_2O_5 + H^+$, 495.28535; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^{1+}$), 495.28577.

10

Etapla B: N^1 -(1,1-dimetilpropil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 273.2; HRMS: calculado para $C_{14}H_{28}N_2O_3 + H^+$, 273.21727; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 273.21738.

Etapla C: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(1,1-dimetilpropil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

15

EM (ESI) m/z 453.2; EM (ESI) m/z 905.5; HRMS: calculado para $C_{27}H_{36}N_2O_4 + H^+$, 453.27478; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 453.27627.

Etapla D: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(1,1-dimetilpropil)-L- α -glutamina

20

EM (ESI) m/z 397.2; EM (ESI) m/z 793.4; HRMS: calculado para $C_{23}H_{28}N_2O_4 + H^+$, 397.21218; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 397.2139.

Exemplo 8NN: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletil]-L- α -glutamina

25

Etapla A: N^1 -[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletil]- N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 591.1; EM (ESI) m/z 1181.2; HRMS: calculado para $C_{34}H_{39}ClN_2O_5 + H^+$, 591.26203; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 591.26263.

Etapa B: N^1 -[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletil]-L- α -
glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 369.1; EM (ESI) m/z 737.2; HRMS: calculado para $C_{19}H_{29}ClN_2O_3 + H^+$, 369.19395; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 369.19351.

Etapa C: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4-clorofenil)-1,1-
dimetiletil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 549.1; EM (ESI) m/z 1097.2; RMS: calculado para $C_{32}H_{37}ClN_2O_4 + H^+$, 549.25146; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 549.25189.

Etapa D: 2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4-clorofenil)-1,1-
dimetiletil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 493.1; HRMS: calculado para $C_{28}H_{29}ClN_2O_4 + H^+$, 493.18886; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 493.1895.

Exemplo 800: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4-
fluorfenil)-1,1-dimetiletil]-L- α -glutamina

Etapa A: N^2 -[(9*H*-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]- N^1 -[2-(4-
fluorfenil)-1,1-dimetiletil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 575.3; EM (ESI) m/z 1149.4; HRMS: calculado para $C_{34}H_{39}FN_2O_5 + H^+$, 575.29158; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 575.29261.

Etapa B: N^1 -[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]-L- α -
glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 353.2; HRMS: calculado para $C_{19}H_{29}FN_2O_3$ + H^+ , 353.22350; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 353.22526.

Etapa C: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

5 EM (ESI) m/z 533.2; EM (ESI) m/z 1065.4; HRMS: calculado para $C_{32}H_{37}FN_2O_4$ + H^+ , 533.28101; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 533.28063.

Etapa D: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]-L- α -glutamina

10 EM (ESI) m/z 477.2; EM (ESI) m/z 953.3; HRMS: calculado para $C_{28}H_{29}FN_2O_4$ + H^+ , 477.21841; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 477.21783.

Exemplo 8PP: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(1,1-dimetil-2-feniletil)-L- α -glutamina

15 Etapa A: N^1 -(1,1-dimetil-2-feniletil)- N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 557.2; HRMS: calculado para $C_{34}H_{40}N_2O_5$ + H^+ , 557.30100; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 557.2994.

Etapa B: N^1 -(1,1-dimetil-2-feniletil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

20 EM (ESI) m/z 335.1; EM (ESI) m/z 669.3; HRMS: calculado para $C_{19}H_{30}N_2O_3$ + H^+ , 335.23292; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 335.23259.

Etapa C: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(1,1-dimetil-2-feniletil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

25 EM (ESI) m/z 515.2; EM (ESI) m/z 1029.3; HRMS: calculado para $C_{32}H_{38}N_2O_4$ + H^+ , 515.29043; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 515.29018.

Etapa D: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(1,1-dimetil -2-feniletil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 459.1; EM (ESI) m/z 917.3; HRMS: calculado para $C_{28}H_{30}N_2O_4 + H^+$, 459.22783; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 459.22858.

Exemplo 8QQ: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3-isopropoxipropil)-L- α -glutamina

Etapa A: N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]- N^1 -(3-isopropoxipropil)-L- α -glutaminato de tert-butila

10 EM (ESI) m/z 525.3; EM (ESI) m/z 1049.5; HRMS: calculado para $C_{30}H_{40}N_2O_6 + H^+$, 525.29591; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 525.29528.

Etapa B: N^1 -(3-isopropoxipropil)-L- α -glutaminato de tert-butila

15 EM (ESI) m/z 303.2; HRMS: calculado para $C_{15}H_{30}N_2O_4 + H^+$, 303.22783; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 303.22747.

Etapa C: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3-isopropoxipropil)-L- α -glutaminato de tert-butila

20 EM (ESI) m/z 483.3; EM (ESI) m/z 965.5; HRMS: calculado para $C_{28}H_{38}N_2O_5 + H^+$, 483.28535; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 483.28364.

Etapa D: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3-isopropoxipropil)-L- α -glutamina

25 EM (ESI) m/z 427.2; EM (ESI) m/z 853.4; EM (ESI) m/z 449.2; HRMS: calculado para $C_{24}H_{30}N_2O_5 + H^+$, 427.22275; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 427.22227.

Exemplo 8RR: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3-metilbutil)-L- α -glutamina

Etapa A: N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]- N^1 -(3-metilbutil)-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 495.2; EM (ESI) m/z 989.5; HRMS: calculado para $C_{29}H_{38}N_2O_5 + H^+$, 495.28535; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 495.28729.

Etapa B: N^1 -(3-metilbutil)-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 273.2; HRMS: calculado para $C_{14}H_{28}N_2O_3 + H^+$, 273.21727; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 273.21718.

Etapa C: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3-metilbutil)-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 453.3; EM (ESI) m/z 905.5; EM (ESI) m/z 475.2; HRMS: calculado para $C_{27}H_{36}N_2O_4 + H^+$, 453.27478; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 453.27427.

Etapa D: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3-metilbutil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 397.2; EM (ESI) m/z 793.3; HRMS: calculado para $C_{23}H_{28}N_2O_4 + H^+$, 397.21218; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 397.21129.

Exemplo 8SS: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4-fluorfenil)etil]-L- α -glutamina

Etapa A: N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]- N^1 -[2-(4-fluorfenil)etil]-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 547.2; EM (ESI) m/z 1093.3; HRMS: calculado para $C_{32}H_{35}FN_2O_5 + H^+$, 547.26028; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 547.26067.

Etapa B: N^1 -[2-(4-fluorfenil)etil]-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 325.1; HRMS: calculado para $C_{17}H_{25}FN_2O_3 + H^+$, 325.19220; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 325.19212.

Etapa C: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4-fluorfenil)etil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

5 EM (ESI) m/z 505.2; EM (ESI) m/z 1009.3; HRMS: calculado para $C_{30}H_{33}FN_2O_4 + H^+$, 505.24971; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 505.25021.

Etapa D: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4-fluorfenil)etil]-L- α -glutamina

10 EM (ESI) m/z 449.1; EM (ESI) m/z 897.2; HRMS: calculado para $C_{26}H_{25}FN_2O_4 + H^+$, 449.18711; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 449.18705.

Exemplo 8TT: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(2-fluorfenil)etil]-L- α -glutamina

15 Etapa A: N^2 -[(9*H*-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]- N^1 -[2-(2-fluorfenil)etil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 547.2; EM (ESI) m/z 1093.3; HRMS: calculado para $C_{32}H_{35}FN_2O_5 + H^+$, 547.26028; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 547.26138.

20 Etapa B: N^1 -[2-(2-fluorfenil)etil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 325.1; EM (ESI) m/z 649.3; HRMS: calculado para $C_{17}H_{25}FN_2O_3 + H^+$, 325.19220; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 325.19217.

25 Etapa C: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(2-fluorfenil)etil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 505.2; EM (ESI) m/z 1009.3; HRMS: calculado para $C_{30}H_{33}FN_2O_4 + H^+$, 505.24971; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 505.2497.

Etapa D: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(2-fluorfenil)etil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 449.1; EM (ESI) m/z 897.2; HRMS: calculado para $C_{26}H_{25}FN_2O_4 + H^+$, 449.18711; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 449.18744.

Exemplo 8UU: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4-clorofenil)etil]-L- α -glutamina

Etapa A: N^1 -[2-(4-clorofenil)etil]- N^2 -[(9H-fluoren -9-ilmetóxi)carbonil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 563.1; EM (ESI) m/z 1125.2; HRMS: calculado para $C_{32}H_{35}ClN_2O_5 + Na^+$, 585.21267; encontrado (ESI-FTMS, $[M+Na]^+$), 585.21454.

Etapa B: N^1 -[2-(4-clorofenil)etil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 341.1; EM (ESI) m/z 681.2; HRMS: calculado para $C_{17}H_{25}ClN_2O_3 + H^+$, 341.16265; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 341.16311.

Etapa C: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4-clorofenil)etil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 521.2; EM (ESI) m/z 1041.3; HRMS: calculado para $C_{30}H_{33}ClN_2O_4 + Na^+$, 543.20210; encontrado (ESI-FTMS, $[M+Na]^+$), 543.20393.

Etapa D: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4-clorofenil)etil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 463.1; EM (ESI) m/z 927.1; HRMS: calculado para $C_{26}H_{25}ClN_2O_4 + H^+$, 465.15756; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 465.15776.

Exemplo 8VV: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(2-clorofenil)etil]-L- α -glutamina

Etapas A: N^1 -[2-(2-clorofenil)etil]- N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 563.1; EM (ESI) m/z 1125.2; HRMS: calculado para $C_{32}H_{35}ClN_2O_5 + H^+$, 563.23073; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 563.23042.

Etapas B: N^1 -[2-(2-clorofenil)etil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 341.2; EM (ESI) m/z 681.3; EM (ESI) m/z 703.3; HRMS: calculado para $C_{17}H_{25}ClN_2O_3 + H^+$, 341.16265; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 341.16301.

Etapas C: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(2-clorofenil)etil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 521.2; EM (ESI) m/z 1041.4; HRMS: calculado para $C_{30}H_{33}ClN_2O_4 + H^+$, 521.22016; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 521.22075.

Etapas D: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(2-clorofenil)etil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 465; EM (ESI) m/z 487; HRMS: calculado para $C_{26}H_{25}ClN_2O_4 + H^+$, 465.15756; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 465.15834.

Exemplo 8WW: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(2-tienil)etil]-L- α -glutamina

Etapa A: N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]- N^1 -[2-(2-tienil)etil]-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 535.1; EM (ESI) m/z 1069.2; HRMS: calculado para $C_{30}H_{34}N_2O_5S + H^+$, 535.22612; encontrado (ESI-
5 FTMS, $[M+H]^+$), 535.22756.

Etapa B: N^1 -[2-(2-tienil)etil]-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 313.1; EM (ESI) m/z 625.2; HRMS: calculado para $C_{15}H_{24}N_2O_3S + H^+$, 313.15804; encontrado (ESI-
10 FTMS, $[M+H]^+$), 313.15788.

Etapa C: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(2-tienil)etil]-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 493.2; EM (ESI) m/z 985.4; HRMS: calculado para $C_{28}H_{32}N_2O_4S + H^+$, 493.21555; encontrado (ESI-
15 FTMS, $[M+H]^+$), 493.21561.

Etapa D: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(2-tienil) etil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 437.1; EM (ESI) m/z 873.3; HRMS: calculado para $C_{24}H_{24}N_2O_4S + H^+$, 437.15295; encontrado (ESI-
20 FTMS, $[M+H]^+$), 437.15163.

Exemplo 8XX: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3-fluorbenzil)-L- α -glutamina

Etapa A: N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]- N^1 -(3-fluorbenzil)-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 533.2; HRMS: calculado para $C_{31}H_{33}FN_2O_5 + H^+$, 533.24463; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^+$), 533.2447.

Etapa B: N^1 -(3-fluorbenzil)-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 311.2; HRMS: calculado para $C_{16}H_{23}FN_2O_3$ + H^+ , 311.17655; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^{1+}$), 311.1764.

Etapa C: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3-fluorbenzil)-
L- α -glutaminato de tert-butila

5 EM (ESI) m/z 491.2; EM (ESI) m/z 981.4; HRMS: calculado para $C_{29}H_{31}FN_2O_4$ + H^+ , 491.23406; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^{1+}$), 491.2339.

Etapa D: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3-fluor-benzil)-
L- α -glutamina

10 EM (ESI) m/z 435.1; EM (ESI) m/z 869.2; HRMS: calculado para $C_{25}H_{23}FN_2O_4$ + H^+ , 435.17146; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^{1+}$), 435.1712.

Exemplo 8YY: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(3-clorofenil)etil]-L- α -glutamina

15 Etapa A: N^1 -[2-(3-clorofenil)etil]- N^2 -[(9H-fluoren -9-ilmetóxi)carbonil]-L- α -glutaminato de tert-butila

EM m/z 03-305496LMS; HRMS: calculado para $C_{32}H_{35}ClN_2O_5$ + H^+ , 563.23073; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^{1+}$), 563.2309.

20 Etapa B: N^1 -[2-(3-clorofenil)etil]-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 341.1; HRMS: calculado para $C_{17}H_{25}ClN_2O_3$ + H^+ , 341.16265; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^{1+}$), 341.1611.

25 Etapa C: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(3-clorofenil)etil]-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 521.1; EM (ESI) m/z 1041.1; HRMS: calculado para $C_{30}H_{33}ClN_2O_4 + H^+$, 521.22016; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 521.22136.

5 Etapa D: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2-(3-clorofenil)etil)-L- α -glutamina

EM (ESI-) m/z 463.2; EM (ESI-) m/z 197; HRMS: calculado para $C_{26}H_{25}ClN_2O_4 + H^+$, 465.15756; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 465.15709.

10 Exemplo 8ZZ: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2-fluorbenzil)-L- α -glutamina

Etapa A: N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]- N^1 -(2-fluorbenzil)-L- α -glutaminato de tert-butila

15 EM (ESI) m/z 533.1; EM (ESI) m/z 1065.1; HRMS: calculado para $C_{31}H_{33}FN_2O_5 + H^+$, 533.24463; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^{1+}$), 533.24461.

Etapa B: N^1 -(2-fluorbenzil)-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 311.1; EM (ESI) m/z 621.2; HRMS: calculado para $C_{16}H_{23}FN_2O_3 + H^+$, 311.17655; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^{1+}$), 311.1762.

20 Etapa C: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2-fluor-benzil)-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 491.1; EM (ESI) m/z 981.2; HRMS: calculado para $C_{29}H_{31}FN_2O_4 + H^+$, 491.23406; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 491.23526.

25 Etapa D: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2-fluor-benzil)-L- α -glutamina

EM (ESI-) m/z 433.1; HRMS: calculado para $C_{25}H_{23}FN_2O_4 + H^+$, 435.17146; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 435.17161.

Exemplo 8AAA: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3,4-difluorbenzil)-L- α -glutamina

5

Etapa A: N^1 -(3,4-difluorbenzil)- N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 551.2; EM (ESI) m/z 1101.4; HRMS: calculado para $C_{31}H_{32}F_2N_2O_5 + H^+$, 551.23521; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^{1+}$), 551.23407.

10

Etapa B: N^1 -(3,4-difluorbenzil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 329; EM (ESI) m/z 657.2; HRMS: calculado para $C_{16}H_{22}F_2N_2O_3 + H^+$, 329.16712; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^{1+}$), 329.1664.

15

Etapa C: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3,4-difluorbenzil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 509.1; EM (ESI) m/z 1017.1; HRMS: calculado para $C_{29}H_{30}F_2N_2O_4 + H^+$, 509.22464; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 509.22485.

20

Etapa D: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3,4-difluorbenzil)-L- α -glutamina

EM (ESI-) m/z 451.1; HRMS: calculado para $C_{25}H_{22}F_2N_2O_4 + H^+$, 453.16204; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 453.1614.

25

Exemplo 8BBB: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(sec-butyl)-L- α -glutamina

Etapa A: N^1 -(sec-butil)- N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)
carbonil]-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 481.2; HRMS: calculado para $C_{28}H_{36}N_2O_5$
+ H^+ , 481.26970; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 481.26966.

5 Etapa B: N^1 -(sec-butil)-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 259.1; HRMS: calculado para $C_{13}H_{26}N_2O_3$
+ H^+ , 259.20162; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 259.20164.

Etapa C: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(sec-butil)-L- α -
glutaminato de tert-butila

10 EM (ESI) m/z 439.2; EM (ESI) m/z 877.4; HRMS:
calculado para $C_{26}H_{34}N_2O_4$ + H^+ , 439.25913; encontrado (ESI-
FTMS, $[M+H]^{1+}$), 439.25972.

Etapa D: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(sec-butil)-L- α -
glutamina

15 EM (ESI) m/z 383.1; EM (ESI) m/z 765.3; EM (ESI)
 m/z 441.2; HRMS: calculado para $C_{22}H_{26}N_2O_4$ + H^+ , 383.19653;
encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 383.19745.

Exemplo 8CCC: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -
(ciclopropilmetil)-L- α -glutamina

20 Etapa A: N^1 -(ciclopropilmetil)- N^2 -[(9H-fluoren-9-
ilmetóxi)carbonil]-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 479.2; EM (ESI) m/z 957.3; HRMS:
calculado para $C_{28}H_{34}N_2O_5$ + H^+ , 479.25405; encontrado (ESI-
FTMS, $[M+H]^{1+}$), 479.25563.

25 Etapa B: N^1 -(ciclopropilmetil)-L- α -glutaminato de tert-
butila

EM (ESI) m/z 257.1; HRMS: calculado para $C_{13}H_{24}N_2O_3$
+ H^+ , 257.18597; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 257.18608.

Etapa C: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -
(ciclopropilmetil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 437.2; EM (ESI) m/z 873.3; HRMS:
calculado para $C_{26}H_{32}N_2O_4 + H^+$, 437.24348; encontrado (ESI-
5 FTMS, $[M+H]^+$), 437.24446.

Etapa D: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -
(ciclopropilmetil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 381.1; EM (ESI) m/z 761.2; HRMS:
calculado para $C_{22}H_{24}N_2O_4 + H^+$, 381.18088; encontrado (ESI-
10 FTMS, $[M+H]^+$), 381.18186.

Exemplo 8DDD: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2-morfolin-4-
iletil)-L- α -glutamina

Etapa A: N^2 -[(9*H*-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]- N^1 -(2-
morfolin-4-iletil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

15 EM (ESI) m/z 538.3; HRMS: calculado para $C_{30}H_{39}N_3O_6$
+ H^+ , 538.29116; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 538.29233.

Etapa C: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2-morfolin-4-iletil)-
L- α -glutaminato de *tert*-butila

20 EM (ESI) m/z 496.2; HRMS: calculado para $C_{28}H_{37}N_3O_5$
+ H^+ , 496.28060; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 496.28079.

Etapa D: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2-morfolin-4-iletil)-
L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 440.2; HRMS: calculado para $C_{24}H_{29}N_3O_5$
+ H^+ , 440.21800; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 440.21827.

25 Exemplo 8EEE: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 , N^1 -dietil-L- α -
glutamina

Etapa A: N^1 , N^1 -dietil- N^2 -[(9*H*-fluoren-9-ilmetóxi) carbonil]-
L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 481.3; EM (ESI) m/z 961.5; HRMS: calculado para $C_{28}H_{36}N_2O_5 + Na^+$, 503.25164; encontrado (ESI-FTMS, $[M+Na]^{1+}$), 503.25163.

Etapa B: N^1, N^1 -dietil-L- α -glutaminato de *tert*-butila

5 EM (ESI) m/z 259.2; HRMS: calculado para $C_{13}H_{26}N_2O_3 + H^+$, 259.20162; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 259.20149.

Etapa C: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1, N^1 -dietil-L- α -glutaminato de *tert*-butila

10 EM (ESI) m/z 439.2; EM (ESI) m/z 877.4; HRMS: calculado para $C_{26}H_{34}N_2O_4 + H^+$, 439.25913; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 439.26093.

Etapa D: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1, N^1 -dietil-L- α -glutamina

15 EM (ESI) m/z 383.2; EM (ESI) m/z 765.4; HRMS: calculado para $C_{22}H_{26}N_2O_4 + H^+$, 383.19653; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 383.19675.

Exemplo 8FFF: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2-feniletil)-L- α -glutamina

Etapa A: N^2 -[(9*H*-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]- N^1 -(2-feniletil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

20 EM (ESI) m/z 529.2; HRMS: calculado para $C_{32}H_{36}N_2O_5 + H^+$, 529.26970; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 529.2693.

Etapa B: N^1 -(2-feniletil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

25 HRMS: calculado para $C_{17}H_{26}N_2O_3 + H^+$, 307.20162; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 307.2011.

Etapa C: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2-feniletil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 487.2; EM (ESI) m/z 973.3; HRMS: calculado para $C_{30}H_{34}N_2O_4 + H^+$, 487.25913; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^+$), 487.2588.

Etapa D: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2-feniletíl)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 431.2; EM (ESI) m/z 861.3; HRMS: calculado para $C_{26}H_{26}N_2O_4 + H^+$, 431.19653; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^+$), 431.1963.

Exemplo 8GGG: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[3-(trifluormetil)benzil]-L- α -glutamina

Etapa A: N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]- N^1 -[3-(trifluormetil)benzil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 583.2; HRMS: calculado para $C_{32}H_{33}F_3N_2O_5 + H^+$, 583.24143; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^+$), 583.2409.

Etapa B: N^1 -[3-(trifluormetil)benzil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

HRMS: calculado para $C_{17}H_{23}F_3N_2O_3 + H^+$, 361.17335; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^+$), 361.173.

Etapa C: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[3-(trifluormetil)benzil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 541.2; EM (ESI) m/z 1081.3; HRMS: calculado para $C_{30}H_{31}F_3N_2O_4 + H^+$, 541.23087; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^+$), 541.2301.

Etapa D: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[3-(trifluormetil)benzil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 485.2; EM (ESI) m/z 969.3; HRMS: calculado para $C_{26}H_{23}F_3N_2O_4 + H^+$, 485.16827; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^+$), 485.1682.

Exemplo 8HHH: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(trifluormetil)benzil]-L- α -glutamina

Etapa A: N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]- N^1 -[2-(trifluormetil)benzil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 583.2; HRMS: calculado para $C_{32}H_{33}F_3N_2O_5 + H^+$, 583.24143; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 583.24162.

Etapa B: N^1 -[2-(trifluormetil)benzil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

HRMS: calculado para $C_{17}H_{23}F_3N_2O_3 + H^+$, 361.17335; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^+$), 361.1725.

Etapa C: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(trifluormetil)benzil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 541.2; EM (ESI) m/z 1081.2; HRMS: calculado para $C_{30}H_{31}F_3N_2O_4 + H^+$, 541.23087; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^+$), 541.23091.

Etapa D: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(trifluormetil)benzil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 485; EM (ESI) m/z 969; HRMS: calculado para $C_{26}H_{23}F_3N_2O_4 + H^+$, 485.16827; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^+$), 485.168.

Exemplo 8III: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(4-metilbenzil)-L- α -glutamina

Etapa A: N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]- N^1 -(4-metilbenzil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 529.2; EM (ESI) m/z 1057.4; HRMS: calculado para $C_{32}H_{36}N_2O_5 + H^+$, 529.26970; encontrado (ESI-FT, $[M+H]^{1+}$), 529.26796.

Etapa B: N^1 -(4-metilbenzil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila
 5 HRMS: calculado para $C_{17}H_{26}N_2O_3 + H^+$, 307.20162; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 307.20274.

Etapa C: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(4-metilbenzil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

HRMS: calculado para $C_{30}H_{34}N_2O_4 + H^+$, 487.25913;
 10 encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 487.25856.

Etapa D: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(4-metilbenzil)-L- α -glutamina

HRMS: calculado para $C_{26}H_{26}N_2O_4 + H^+$, 431.19653; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 431.19627.

15 Exemplo 8JJJ: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -ateu-L- α -glutamina

Etapa A: N^2 -[(9*H*-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]- N^1 -heptil-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 523.3; EM (ESI) m/z 1045.5; HRMS:
 20 calculado para $C_{31}H_{42}N_2O_5 + H^+$, 523.31665; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 523.31783.

Etapa B: N^1 -heptil-L- α -glutaminato de *tert*-butila

HRMS: calculado para $C_{16}H_{32}N_2O_3 + H^+$, 301.24857; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 301.2499.

25 Etapa C: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -heptil-L- α -glutaminato de *tert*-butila

HRMS: calculado para $C_{29}H_{40}N_2O_4 + H^+$, 481.30608; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 481.30706.

Etapa D: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -heptil-L- α -
glutamina

HRMS: calculado para $C_{25}H_{32}N_2O_4 + H^+$, 425.24348;
encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 425.24417.

5 Exemplo 8KKK: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4-
bromofenil)etil]-L- α -glutamina

Etapa A: N^1 -[2-(4-bromofenil)etil]- N^2 -[(9H-fluoren -9-
ilmetóxi)carbonil]-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 607.1; HRMS: calculado para
10 $C_{32}H_{35}BrN_2O_5 + H^+$, 607.18021; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$),
607.18182.

Etapa B: N^1 -[2-(4-bromofenil)etil]-L- α -glutaminato de tert-
butila

EM (ESI) m/z 385; HRMS: calculado para $C_{17}H_{25}BrN_2O_3$
15 $+ H^+$, 385.11213; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 385.11309.

Etapa C: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4-
bromofenil)etil]-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 565.1; EM (ESI) m/z 1129.1; HRMS:
calculado para $C_{30}H_{33}BrN_2O_4 + H^+$, 565.16965; encontrado (ESI-
20 FTMS, $[M+H]^+$), 565.17.

Etapa D: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4-
bromofenil)etil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 507.2; HRMS: calculado para
 $C_{26}H_{25}BrN_2O_4 + H^+$, 509.10705; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$),
25 509.10906.

Exemplo 8LLL: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3,3-
dimetilbutil)-L- α -glutamina

Etapa A: N^1 -(3,3-dimetilbutil)- N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 509.3; EM (ESI) m/z 1017.5; HRMS: calculado para $C_{30}H_{40}N_2O_5 + H^+$, 509.30100; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 509.30165.

Etapa C: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3,3-dimetilbutil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 467.3; EM (ESI) m/z 933.5; EM (ESI) m/z 489.3; HRMS: calculado para $C_{28}H_{38}N_2O_4 + H^+$, 467.29043; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 467.29134.

Etapa D: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3,3-dimetilbutil)-L- α -glutamina

HRMS: calculado para $C_{24}H_{30}N_2O_4 + H^+$, 411.22783; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 411.22929.

15 Exemplo 8MMM: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(3-bromofenil)etil]-L- α -glutamina

Etapa A: N^1 -[2-(3-bromofenil)etil]- N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 607.1; EM (ESI) m/z 1213.3; HRMS: calculado para $C_{32}H_{35}BrN_2O_5 + H^+$, 607.18021; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 607.18017.

Etapa B: N^1 -[2-(3-bromofenil)etil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 385.1; EM (ESI) m/z 769.2; HRMS: calculado para $C_{17}H_{25}BrN_2O_3 + H^+$, 385.11213; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 385.11175.

Etapa C: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(3-bromofenil)etil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

HRMS: calculado para $C_{30}H_{33}BrN_2O_4 + H^+$, 565.16965;
encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 565.16854.

Etapla D: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(3-bromofenil)etil]-L- α -glutamina

5 HRMS: calculado para $C_{26}H_{25}BrN_2O_4 + H^+$, 509.10705;
encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 509.10648.

Exemplo 8NNN: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[4-flúor-3-(trifluormetil)benzil]-L- α -glutamina

10 Etapla A: N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]- N^1 -[4-flúor-3-(trifluormetil)benzil]-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 601.2; EM (ESI) m/z 1201.3; HRMS:
calculado para $C_{32}H_{32}F_4N_2O_5 + H^+$, 601.23201; encontrado (ESI-
FTMS, $[M+H]^+$), 601.23172.

15 Etapla B: N^1 -[4-flúor-3-(trifluormetil)benzil]-L- α -glutaminato de tert-butila

HRMS: calculado para $C_{17}H_{22}F_4N_2O_3 + H^+$, 379.16393;
encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 379.16566.

Etapla C: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[4-flúor -3-(trifluormetil)benzil]-L- α -glutaminato de tert-butila

20 HRMS: calculado para $C_{30}H_{30}F_4N_2O_4 + H^+$, 559.22145;
encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 559.22077.

Etapla D: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[4-flúor-3-(trifluormetil)benzil]-L- α -glutamina

25 HRMS: calculado para $C_{26}H_{22}F_4N_2O_4 + H^+$, 503.15885;
encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 503.1582.

Exemplo 8000: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3,3-difenilpropil)-L- α -glutamina

Etapa A: N^1 -(3,3-difenilpropil)- N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 619.3; EM (ESI) m/z 1237.6; HRMS: calculado para $C_{39}H_{42}N_2O_5 + H^+$, 619.31665; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 619.31658.

Etapa C: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3,3-difenilpropil)-L- α -glutaminato de tert-butila

HRMS: calculado para $C_{37}H_{40}N_2O_4 + H^+$, 577.30608; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 577.30483.

10 Etapa D: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3,3-difenilpropil)-L- α -glutamina

HRMS: calculado para $C_{33}H_{32}N_2O_4 + H^+$, 521.24348; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 521.24166.

15 Exemplo 8PPP: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -isopropil-L- α -glutamina

Etapa A: N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]- N^1 -isopropil-L- α -glutaminato de tert-butila

20 EM (ESI) m/z 467.2; EM (ESI) m/z 933.5; HRMS: calculado para $C_{27}H_{34}N_2O_5 + Na^+$, 489.23599; encontrado (ESI-FTMS, $[M+Na]^+$), 489.23577.

Etapa C: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -isopropil-L- α -glutaminato de tert-butila

25 EM (ESI) m/z 425.2; EM (ESI) m/z 447.2; EM (ESI) m/z 871.4; HRMS: calculado para $C_{25}H_{32}N_2O_4 + Na^+$, 447.22543; encontrado (ESI-FTMS, $[M+Na]^+$), 447.22701.

Etapa D: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -isopropil-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 367.2; EM (ESI) m/z 735.3; EM (ESI) m/z 481.2; HRMS: calculado para $C_{21}H_{24}N_2O_4 + Na^+$, 391.16283; encontrado (ESI-FTMS, $[M+Na]^{1+}$), 391.16451.

Exemplo 8QQQ: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(piridin-4-ilmetil)-L- α -glutamina

5

Etapa A: N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]- N^1 -(piridin-4-ilmetil)-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 516.3; HRMS: calculado para $C_{30}H_{33}N_3O_5 + H^+$, 516.24930; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^{1+}$), 516.24875.

10

Etapa C: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(piridin-4-ilmetil)-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 474.2; HRMS: calculado para $C_{28}H_{31}N_3O_4 + H^+$, 474.23873; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 474.24265.

Etapa D: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(piridin-4-ilmetil)-L- α -glutamina

15

HRMS: calculado para $C_{24}H_{23}N_3O_4 + H^+$, 418.17613; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 418.17812.

Exemplo 8RRR: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -pentil-L- α -glutamina

20

Etapa A: N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]- N^1 -pentil-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 495.2; EM (ESI) m/z 989.5; HRMS: calculado para $C_{29}H_{38}N_2O_5 + Na^+$, 517.26729; encontrado (ESI-FTMS, $[M+Na]^{1+}$), 517.26785.

25

Etapa B: N^1 -pentil-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 273.2; HRMS: calculado para $C_{14}H_{28}N_2O_3 + H^+$, 273.21727; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 273.21761.

Etapa C: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -pentil-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 453.2; EM (ESI) m/z 905.5; HRMS: calculado para $C_{27}H_{36}N_2O_4 + H^+$, 453.27478; encontrado (ESI-
5 FTMS, $[M+H]^+$), 453.27694.

Etapa D: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -pentil-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 397.2; EM (ESI) m/z 793.4; HRMS: calculado para $C_{23}H_{28}N_2O_4 + H^+$, 397.21218; encontrado (ESI-
FTMS, $[M+H]^+$), 397.2136.

10 Exemplo 8SSS: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(tert-butil)-L- α -glutamina

Etapa A: N^1 -(tert-butil)- N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 481.2; EM (ESI) m/z 961.5; HRMS: calculado para $C_{28}H_{36}N_2O_5 + H^+$, 481.26970; encontrado (ESI-
15 FTMS, $[M+H]^+$), 481.27074.

Etapa B: N^1 -(tert-butil)-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 259.1; EM (ESI) m/z 517.3; HRMS: calculado para $C_{13}H_{26}N_2O_3 + H^+$, 259.20162; encontrado (ESI-
20 FTMS, $[M+H]^+$), 259.20174.

Etapa C: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(tert-butil)-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 439.2; EM (ESI) m/z 877.4; HRMS: calculado para $C_{26}H_{34}N_2O_4 + H^+$, 439.25913; encontrado (ESI-
25 FTMS, $[M+H]^+$), 439.25922.

Etapa D: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(tert-butil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 383.2; EM (ESI) m/z 765.3; HRMS: calculado para $C_{22}H_{26}N_2O_4 + H^+$, 383.19653; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 383.19812.

5 Exemplo 8TTT: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(1-metil-1-feniletil)-L- α -glutamina

EtapA A: N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]- N^1 -(1-metil-1-feniletil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

10 EM (ESI) m/z 543.2; EM (ESI) m/z 1085.4; HRMS: calculado para $C_{33}H_{38}N_2O_5 + H^+$, 543.28535; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 543.28707.

EtapA B: N^1 -(1-metil-1-feniletil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

15 EM (ESI) m/z 321.1; EM (ESI) m/z 641.3; HRMS: calculado para $C_{18}H_{28}N_2O_3 + H^+$, 321.21727; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 321.21716.

EtapA C: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(1-metil-1-feniletil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

20 EM (ESI) m/z 501.2; EM (ESI) m/z 1001.4; HRMS: calculado para $C_{31}H_{36}N_2O_4 + H^+$, 501.27478; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 501.27462.

EtapA D: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(1-metil-1-feniletil)-L- α -glutamina

HRMS: calculado para $C_{27}H_{28}N_2O_4 + H^+$, 445.21218; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 445.21311.

25 Exemplo 8UUU: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2,2-dimetilpropil)-L- α -glutamina

EtapA A: N^1 -(2,2-dimetilpropil)- N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 495.2; EM (ESI) m/z 989.4; HRMS: calculado para $C_{29}H_{38}N_2O_5 + H^+$, 495.28535; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 495.2859.

Etapa C: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2,2-dimetilpropil)-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 453.2; EM (ESI) m/z 905.4; HRMS: calculado para $C_{27}H_{36}N_2O_4 + H^+$, 453.27478; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 453.2764.

Etapa D: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2,2-dimetilpropil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 397.1; EM (ESI) m/z 793.3; HRMS: calculado para $C_{23}H_{28}N_2O_4 + H^+$, 397.21218; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 397.21242.

Exemplo 8VVV: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -hexil-L- α -glutamina

Etapa A: N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]- N^1 -hexil-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 509.3; EM (ESI) m/z 1017.5; HRMS: calculado para $C_{30}H_{40}N_2O_5 + H^+$, 509.30100; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 509.30265.

Etapa B: N^1 -hexil-L- α -glutaminato de tert-butila

HRMS: calculado para $C_{15}H_{30}N_2O_3 + H^+$, 287.23292; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 287.23282.

Etapa C: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -hexil-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 467.2; EM (ESI) m/z 933.4; HRMS: calculado para $C_{28}H_{38}N_2O_4 + H^+$, 467.29043; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 467.29169.

Etapa D: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -hexil-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 411.1; EM (ESI) m/z 821.3; HRMS: calculado para $C_{24}H_{30}N_2O_4 + H^+$, 411.22783; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 411.22833.

5 Exemplo 8WWW: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(5-hidroxipentil)-L- α -glutamina

Etapa A: N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]- N^1 -(5-hidroxipentil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

10 EM (ESI) m/z 511.2; EM (ESI) m/z 1021.4; HRMS: calculado para $C_{29}H_{38}N_2O_6 + H^+$, 511.28026; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 511.28078.

Etapa B: N^1 -(5-hidroxipentil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

15 HRMS: calculado para $C_{14}H_{28}N_2O_4 + H^+$, 289.21218; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 289.21245.

Etapa C: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(5-hidroxi-pentil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

HRMS: calculado para $C_{27}H_{36}N_2O_5 + H^+$, 469.26970; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 469.27133.

20 Etapa D: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(5-hidroxi-pentil)-L- α -glutamina

HRMS: calculado para $C_{23}H_{28}N_2O_5 + H^+$, 413.20710; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 413.20657.

Exemplo 8XXX: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(6-hidroxiexil)-L- α -glutamina

25 Etapa A: N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]- N^1 -(6-hidroxiexil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 525.2; EM (ESI) m/z 1049.4; HRMS: calculado para $C_{30}H_{40}N_2O_6 + Na^+$, 547.27786; encontrado (ESI-FTMS, $[M+Na]^{1+}$), 547.27869.

Etapa B: N^1 -(6-hidroxiexil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

5 HRMS: calculado para $C_{15}H_{30}N_2O_4 + H^+$, 303.22783; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 303.22841.

Etapa C: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(6-hidroxi-exil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

10 HRMS: calculado para $C_{28}H_{38}N_2O_5 + H^+$, 483.28535; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 483.28725.

Etapa D: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(6-hidroxi-exil)-L- α -glutamina

HRMS: calculado para $C_{24}H_{30}N_2O_5 + H^+$, 427.22275; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 427.22304.

15 Exemplo 8YYY: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -propil-L- α -glutamina

Etapa A: N^2 -[(9*H*-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]- N^1 -propil-L- α -glutaminato de *tert*-butila

20 EM (ESI) m/z 467.1; EM (ESI) m/z 933.1; EM (ESI) m/z 955.1; HRMS: calculado para $C_{27}H_{34}N_2O_5 + H^+$, 467.25405; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 467.25527.

Etapa B: N^1 -propil-L- α -glutaminato de *tert*-butila

25 EM (ESI) m/z 245.1; EM (ESI) m/z 489.2; HRMS: calculado para $C_{12}H_{24}N_2O_3 + H^+$, 245.18597; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 245.1861.

Etapa C: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -propil-L- α -glutaminato de *tert*-butila

HRMS: calculado para $C_{25}H_{32}N_2O_4 + H^+$, 425.24348;
encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 425.24455.

Etapas D: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -propil-L- α -glutamina

HRMS: calculado para $C_{21}H_{24}N_2O_4 + H^+$, 369.18088;
5 encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 369.18091.

Exemplo 8ZZZ: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[4-(dimetilamino)benzil]-L- α -glutamina

Etapas A: N^1 -[4-(dimetilamino)benzil]- N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

10 EM (ESI) m/z 558.2; HRMS: calculado para $C_{33}H_{39}N_3O_5 + H^+$, 558.29625; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 558.29668.

Etapas B: N^1 -[4-(dimetilamino)benzil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 336.2; EM (ESI) m/z 671.3; HRMS:
15 calculado para $C_{18}H_{29}N_3O_3 + H^+$, 336.22817; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 336.22836.

Etapas C: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[4-(dimetilamino)benzil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 516.2; HRMS: calculado para $C_{31}H_{37}N_3O_4 + H^+$, 516.28568; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 516.28631.
20

Etapas D: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[4-(dimetilamino)benzil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 460.1; HRMS: calculado para $C_{27}H_{29}N_3O_4 + H^+$, 460.22308; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 460.22347.

25 Exemplo 8AAAA: N^1 -(4-aminobenzil)- N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)-L- α -glutamina

Etapas A: N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]- N^1 -(4-nitrobenzil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 560.3; EM (ESI) m/z 1119.5; HRMS: calculado para $C_{31}H_{33}N_3O_7 + H^+$, 560.23913; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^+$), 560.23944.

Etapa B: N^1 -(4-nitrobenzil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

5 EM (ESI) m/z 338.2; HRMS: calculado para $C_{16}H_{23}N_3O_5 + H^+$, 338.17105; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 338.17116.

Etapa C: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(4-nitrobenzil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

10 EM (ESI) m/z 518.2; EM (ESI) m/z 1035.5; HRMS: calculado para $C_{29}H_{31}N_3O_6 + H^+$, 518.22856; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 518.22861.

Etapa C':

A Alquilação redutiva de N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(4-nitrobenzil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila com 30 % de formalina em água e 10% Pd/C conferiu N^1 -(4-aminobenzil)- N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

20 EM (ESI) m/z 488.2; EM (ESI) m/z 975.4; HRMS: calculado para $C_{29}H_{33}N_3O_4 + H^+$, 488.25438; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^+$), 488.2542.

Etapa D: N^1 -(4-aminobenzil)- N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 432.2; HRMS: calculado para $C_{25}H_{25}N_3O_4 + H^+$, 432.19178; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^+$), 432.1915.

25 Exemplo 8BBBB: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[3-(dimetilamino)benzil]-L- α -glutamina

Etapa A: N^2 -[(9*H*-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]- N^1 -(3-nitrobenzil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 560.3; EM (ESI) m/z 1119.4; HRMS: calculado para $C_{31}H_{33}N_3O_7 + H^+$, 560.23913; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 560.23892.

Etapa B: N^1 -(3-nitrobenzil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

5 EM (ESI) m/z 338.1; EM (ESI) m/z 675.3; HRMS: calculado para $C_{16}H_{23}N_3O_5 + H^+$, 338.17105; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 338.17102.

Etapa C: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3-nitrobenzil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

10 EM (ESI) m/z 518.2; EM (ESI) m/z 1035.4; HRMS: calculado para $C_{29}H_{31}N_3O_6 + H^+$, 518.22856; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 518.22868.

Etapa C':

15 A alquilação redutiva de N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3-nitrobenzil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila em 30 % de formalina e 10% Pd/C conferiu N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[3-(dimetilamino)benzil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

20 EM (ESI) m/z 516.2; HRMS: calculado para $C_{31}H_{37}N_3O_4 + H^+$, 516.28568; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 516.28548.

Etapa D: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[3-(dimetilamino)benzil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 460.3; HRMS: calculado para $C_{27}H_{29}N_3O_4 + H^+$, 460.22308; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 460.22304.

25 Exemplo 8CCCC: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3-nitrobenzil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 462.2; EM (ESI) m/z 923.2; HRMS: calculado para $C_{25}H_{23}N_3O_6 + H^+$, 462.16596; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^+$), 462.16599.

5 Exemplo 8DDDD: N^1 -(3-aminobenzil)- N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)-L- α -glutamina

HRMS: calculado para $C_{25}H_{25}N_3O_4 + H^+$, 432.19178; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^+$), 432.1917.

Exemplo 8EEEE: N^1 -benzil- N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)-L- α -glutamina

10 Etapa A: N^1 -benzil- N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 458 (M-tBut).

Etapa B: N^1 -benzil-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 293.

15 Etapa C: N^1 -benzil- N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 473.

Etapa D: N^1 -benzil- N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)-L- α -glutamina

20 EM (ESI) m/z 417.

Exemplo 8FFFF: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]-D- α -glutamina

Etapa A: N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]- N^1 -[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]-D- α -glutaminato de *tert*-butila

25 Como descrito supra de acordo com o procedimento do Exemplo 7, exceto que foi usado Fmoc-D-Glu-(OtBu)-OH como o material de partida para a primeira Etapa. HRMS: calculado

para $C_{34}H_{39}FN_2O_5 + H^+$, 575.29158; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 575.2927.

Etapa B: N^1 -[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]-D- α -glutaminato de *tert*-butila

5 HRMS: calculado para $C_{19}H_{29}FN_2O_3 + H^+$, 353.22350; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 353.22483.

Etapa C: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]-D- α -glutaminato de *tert*-butila

10 HRMS: calculado para $C_{32}H_{37}FN_2O_4 + H^+$, 533.28101; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 533.28347.

Etapa D: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]-D- α -glutamina

15 EM (ESI) m/z 477.1; EM (ESI) m/z 499; EM (ESI) m/z 953.1; HRMS: calculado para $C_{28}H_{29}FN_2O_4 + H^+$, 477.21841; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 477.21815.

Exemplo 8GGGG: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]- α -glutamina

Etapa A: N^2 -[(9*H*-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]- N^1 -[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]- α -glutaminato de *tert*-butila

20 Como descrito acima, de acordo com o procedimento do Exemplo 7, exceto que foi usado Fmoc-DL-Glu-(OtBu)-OH (mistura racêmica) como o material de partida para a primeira Etapa. HRMS: calculado para $C_{34}H_{39}FN_2O_5 + H^+$, 575.29158; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 575.29217.

25 Etapa B: N^1 -[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]- α -glutaminato de *tert*-butila

HRMS: calculado para $C_{19}H_{29}FN_2O_3 + H^+$, 353.22350; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 353.22429.

Etapa C: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]- α -glutaminato de *tert*-butila

HRMS: calculado para $C_{32}H_{37}FN_2O_4 + H^+$, 533.28101; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 533.28268.

5 Etapa D: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]- α -glutamina

EM (ESI) m/z 477.1; EM (ESI) m/z 953.1; HRMS: calculado para $C_{28}H_{29}FN_2O_4 + H^+$, 477.21841; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 477.21805.

10 Exemplo 8HHHH: ácido terc-butílico do ácido 4-benzilcarbamoil-4-[4-(pirimidin-2-ilamino)-benzoilamino-butílico

Etapa C: éster terc-butila do ácido 4-benzilcarbamoil-4-[4-(pirimidin-2-ilamino)-benzoilamino-butílico

15 EM (ESI) m/z 488.

Etapa D: ácido terc-butila do ácido 4-benzilcarbamoil-4-[4-(pirimidin-2-ilamino)-benzoilamino-butílico

EM (ESI) m/z 432.

20 Exemplo 8IIII: N^2 -(9H-fluoren-2-ilcarbonil)- N^1 -(3-fenilpropil)-L- α -glutamina

Etapa A: N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]- N^1 -(3-fenilpropil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

éster terc-butil monoidratado do ácido 1,9(Fmoc)L-glutâmico (1,33g, 3,00mmol) foi dissolvido em DMF (8mL) sob nitrogênio. BOP (1,33g, foi adicionado como um sólido, seguido por 3-fenil-1-propilamina (427mL, 3 mmol). Finalmente, DIEA (627mL, 3,6mmol) foi adicionado gota a gota. A reação foi monitorada por TLC, e agitada por 24

horas. A mistura de reação foi então adicionada a H₂O em agitação (400mL). Após agitar por 1 hora, formaram-se torrões de sólido branco. Os torrões foram desfeitos com uma espátula e agitados por mais 30 minutos. O sólido foi
 5 filtrado e lavado com H₂O. O sólido foi então dissolvido em CH₂Cl₂ e seco com Na₂SO₄. A solução foi filtrada e concentrada, deixando um sólido branco. O sólido foi dissolvido em acetona o mínimo possível, adicionando-se hexanos. Os solventes foram então removidos e o sólido
 10 branco foi seco sob vácuo. Rendimento: 1,8g de N²-[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]-N¹-(3-fenilpropil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila com 97% de rendimento.

EM (ESI) *m/z* 543.3; HRMS: calculado para C₃₃H₃₈N₂O₅ + H⁺, 543.2853; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 543.2847.

15 Etapa B: N¹-(3-fenilpropil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila
 N²-[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]-N¹-(3-fenilpropil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila (1,5g, 2,76mmol) foi dissolvido parcialmente em CH₃CN (15mL). Adicionou-se DEA (2,9mL, 27,6mmol) sendo totalmente dissolvido em 10 minutos.
 20 A reação foi monitorada por TLC estando completa em 2 horas. O solvente foi removido e o material restante seco sob vácuo. O material foi purificado numa coluna curta de sílica usando 5% de acetona/ CH₂Cl₂ para eluir o subproduto Fmoc e em seguida 50% acetona/CH₂Cl₂ para eluir o produto. O óleo
 25 límpido presente no final foi seco logo sob vácuo, sendo retirado para a próxima etapa imediatamente. Jamais ficou totalmente isento de solvente de forma que, o rendimento do N¹-(3-fenilpropil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila foi de

1,65g, presumindo-se ser quantitativo. EM (ESI) m/z 321.2; EM (ESI) m/z 641.4; HRMS: calculado para $C_{18}H_{28}N_2O_3 + H^+$, 321.2173; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 321.2167.

Etapas C: N^2 -(9H-fluoren-2-ilcarbonil)- N^1 -(3-fenilpropil)-L-

5 α -glutaminato de *tert*-butila

N^1 -(3-fenilpropil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila (350mg, 1,09mmol) foi dissolvido em DMF (5mL), num frasco de 20mL vial sob nitrogênio ácido 2-fluorenocarboxílico (229mg, 1,09mmol) BOP (530mg, 1,20mmol) foram adicionados como

10 sólidos e dissolvidos. Finalmente, DIEA (228mL, 1,31mmol) foi adicionado sendo a reação agitada durante a noite. A reação estava completa conforme monitorado por TLC, durante a noite. A mistura de reação foi adicionada a H_2O (100mL), precipitando um sólido amarelo pálido. O sólido foi filtrado

15 e seco num dessecador durante a noite. Quando seco, retirou-se o sólido numa pequena quantidade de acetona sendo adicionado hexanos para precipitar um sólido amarelo pálido. O sólido foi filtrado, lavado com hexanos e seco num dessecador. Rendimento: 293mg de N^2 -(9H-fluoren-2-

20 ilcarbonil)- N^1 -(3-fenilpropil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila a 52% rendimento, EM (ESI) m/z 513.3; EM (ESI) m/z 1025.6; EM (ESI) m/z 535.3; HRMS: calculado para $C_{32}H_{36}N_2O_4 + H^+$, 513.27478; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 513.2766.

Etapas D: N^2 -(9H-fluoren-2-ilcarbonil)- N^1 -(3-fenilpropil)-L-

25 α -glutamina

N^2 -(9H-fluoren-2-ilcarbonil)- N^1 -(3-fenilpropil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila (273mg, 0,533mmol) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (1,5mL). TFA (1,23mL, 16,0mmol) foi

diluído CH_2Cl_2 (2mL) sendo então lentamente adicionado para a primeira solução. A reação foi monitorada por TLC completando-se em 2 horas. O solvente foi removido com insuflador de nitrogênio e o óleo amarelo restante seco sob vácuo. O óleo amarelo foi então dissolvido minimamente em acetona adicionando-se hexanos para precipitar um sólido branco. O sólido foi filtrado, lavado com hexanos e seco sob vácuo. Rendimento da reação: 194mg de N^2 -(9H-fluoren-2-ilcarbonil)- N^1 -(3-fenilpropil)-L- α -glutamina num rendimento de 80%. EM (ESI) m/z 457.3; EM (ESI) m/z 913.5.

Exemplo 8JJJJ: N^2 -(9H-fluoren-1-ilcarbonil)- N^1 -(3-fenilpropil)-L- α -glutamina

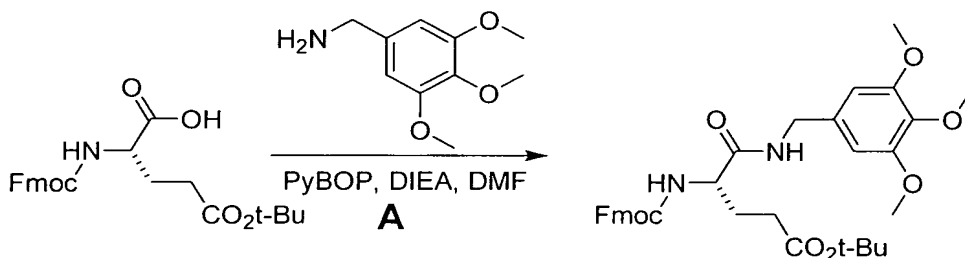
Etapa C: N^2 -(9H-fluoren-1-ilcarbonil)- N^1 -(3-fenilpropil)-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 513.3; EM (ESI) m/z 1025.6; HRMS: calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4 + \text{H}^+$, 513.27478; encontrado (ESI-FTMS, $[\text{M}+\text{H}]^{1+}$), 513.27653.

Etapa D: N^2 -(9H-fluoren-1-ilcarbonil)- N^1 -(3-fenilpropil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 457.3; EM (ESI) m/z 913.5; EM (ESI) m/z 479.3.

Exemplo 8KKKK: N^2 -(9H-fluoren-2-ilcarbonil)- N^1 -(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina



Etapa A: N^2 -(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil)- N^1 -(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 605.2; EM (ESI) m/z 1209.4; HRMS: calculado para $C_{34}H_{40}N_2O_8 + H^+$, 605.28574; encontrado (ESI_FT, 5 [M+H]¹⁺), 605.28453.

Etapa B: N^1 -(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 383.1; EM (ESI) m/z 765.3; HRMS: calculado para $C_{19}H_{30}N_2O_6 + H^+$, 383.21766; encontrado (ESI_FT, 10 [M+H]¹⁺), 383.21755.

Etapa C: N^2 -(9H-fluoren-2-ilcarbonil)- N^1 -(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 575.4; EM (ESI) m/z 1149.7; HRMS: calculado para $C_{33}H_{38}N_2O_7 + H^+$, 575.27518; encontrado (ESI- 15 FTMS, [M+H]¹⁺), 575.27604.

Etapa D: N^2 -(9H-fluoren-2-ilcarbonil)- N^1 -(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 519.3; EM (ESI) m/z 1037.6; HRMS: calculado para $C_{29}H_{30}N_2O_7 + H^+$, 519.21258; encontrado (ESI- 20 FTMS, [M+H]¹⁺), 519.2133.

Exemplo 8LLL: N^2 -(9H-fluoren-1-ilcarbonil)- N^1 -(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina

Etapa C: N^2 -(9H-fluoren-1-ilcarbonil)- N^1 -(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 575.4; EM (ESI) m/z 1149.7; HRMS: calculado para $C_{33}H_{38}N_2O_7 + H^+$, 575.27518; encontrado (ESI- 25 FTMS, [M+H]¹⁺), 575.2761.

Etapa D: N^2 -(9H-fluoren-1-ilcarbonil)- N^1 -(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 519.3; EM (ESI) m/z 1037.6; EM (ESI) m/z 541.3; HRMS: calculado para $C_{29}H_{30}N_2O_7 + H^+$, 519.21258; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 519.21329.

Exemplo 8MMMM: N^2 -[(9-oxo-9H-fluoren-2-il)carbonil]- N^1 -(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina

Etapa C: N^2 -[(9-oxo-9H-fluoren-2-il)carbonil]- N^1 -(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutaminato de tert-butila

10 EM (ESI) m/z 589.4; EM (ESI) m/z 1177.7; EM (ESI) m/z 606.4; HRMS: calculado para $C_{33}H_{36}N_2O_8 + H^+$, 589.25444; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 589.25507.

Etapa D: N^2 -[(9-oxo-9H-fluoren-2-il)carbonil]- N^1 -(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina

15 EM (ESI) m/z 531.3; EM (ESI) m/z 1063.5; HRMS: calculado para $C_{29}H_{28}N_2O_8 + H^+$, 533.19184; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 533.19236.

Exemplo 8NNNN: N^2 -(4-fenoxibenzoil)- N^1 -(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina

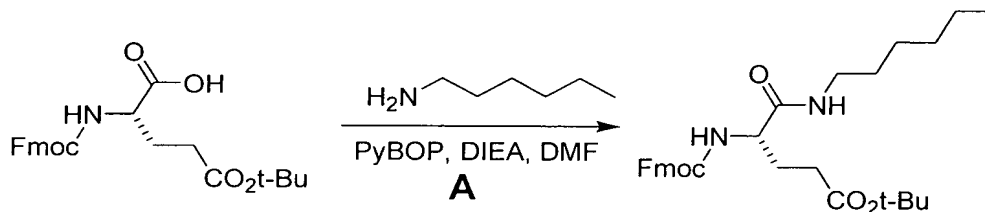
20 Etapa C: N^2 -(4-fenoxibenzoil)- N^1 -(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 579.3; EM (ESI) m/z 1157.7; HRMS: calculado para $C_{32}H_{38}N_2O_8 + H^+$, 579.27009; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 579.2719.

25 Etapa D: N^2 -(4-fenoxibenzoil)- N^1 -(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 523.3; EM (ESI) m/z 1045.5.

Exemplo 80000: N^2 -(9H-fluoren-2-ilcarbonil)- N^1 -hexil-L- α -
glutamina



Etapa A: N^2 -[(9H-fluoren-9-ilmetóxi)carbonil]- N^1 -hexil-L- α -
glutaminato de *tert*-butila

5 EM (ESI) m/z 509.3; EM (ESI) m/z 1017.5; HRMS: calculado para $C_{30}H_{40}N_2O_5 + H^+$, 509.30100; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 509.30265.

Etapa B: N^1 -hexil-L- α -glutaminato de *tert*-butila

HRMS: calculado para $C_{15}H_{30}N_2O_3 + H^+$, 287.23292;
10 encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 287.23282.

Etapa C: N^2 -(9H-fluoren-2-ilcarbonil)- N^1 -hexil-L- α -
glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 479.1; EM (ESI) m/z 979.2; EM (ESI) m/z 501.1; HRMS: calculado para $C_{29}H_{38}N_2O_4 + H^+$, 479.29043;
15 encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 479.29145.

Etapa D: N^2 -(9H-fluoren-2-ilcarbonil)- N^1 -hexil-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 423.3; EM (ESI) m/z 845.6; EM (ESI) m/z 445.3.

Exemplo 8PPPP: N^2 -(9H-fluoren-1-ilcarbonil)- N^1 -hexil-L- α -
glutamina

Etapa C: N^2 -(9H-fluoren-1-ilcarbonil)- N^1 -hexil-L- α -
glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 479.1; EM (ESI) m/z 957.3; EM (ESI) m/z 979.2; HRMS: calculado para $C_{29}H_{38}N_2O_4 + H^+$, 479.29043; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 479.29145.

Etapla D: N^2 -(9H-fluoren-1-ilcarbonil)- N^1 -hexil-L- α -glutamina

5 EM (ESI) m/z 423.3; EM (ESI) m/z 845.5; EM (ESI) m/z 445.3.

Exemplo 8QQQQ: N^1 -hexil- N^2 -(4-fenoxibenzoil)-L- α -glutamina

Etapla C: N^1 -hexil- N^2 -(4-fenoxibenzoil)-L- α -glutaminato de
tert-butila

10 EM (ESI) m/z 483.1; EM (ESI) m/z 965.3; EM (ESI) m/z 987.3; HRMS: calculado para $C_{28}H_{38}N_2O_5 + H^+$, 483.28535; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 483.28715.

Etapla D: N^1 -hexil- N^2 -(4-fenoxibenzoil)-L- α -glutamina

15 EM (ESI) m/z 427.3; EM (ESI) m/z 853.5; EM (ESI) m/z 449.3.

Exemplo 8RRRR: N^1 -hexil- N^2 -[(9-oxo-9H-fluoren-2-il)carbonil]-L- α -glutamina

Etapla C: N^1 -hexil- N^2 -[(9-oxo-9H-fluoren-2-il)carbonil]-L- α -glutaminato de tert-butila

20 EM (ESI) m/z 493.1; EM (ESI) m/z 985.3; HRMS: calculado para $C_{29}H_{36}N_2O_5 + H^+$, 493.26970; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 493.27119.

Etapla D: N^1 -hexil- N^2 -[(9-oxo-9H-fluoren-2-il)carbonil]-L- α -glutamina

25 EM (ESI) m/z 437.3; EM (ESI) m/z 873.5; EM (ESI) m/z 1309.8.

Exemplo 8SSSS: N^2 -(4-benzoilbenzoil)- N^1 -benzil-L- α -glutamina

Etapa C: N²-(4-benzoilbenzoil)-N¹-benzil-L-α-glutaminato de
tert-butila

EM (ESI) m/z 501.2; EM (ESI) m/z 523.2; HRMS:
 calculado para C₃₀H₃₂N₂O₅ + H⁺, 501.23840; encontrado (ESI+,
 5 [M+H]¹⁺), 501.23859.

Etapa D: N²-(4-benzoilbenzoil)-N¹-benzil-L-α-glutamina

EM (ESI) m/z 445.2; HRMS: calculado para C₂₆H₂₄N₂O₅
 + H⁺, 445.17580; encontrado (ESI+, [M+H]¹⁺), 445.17619.

10 Exemplo 8TTTT: N¹-(6-hidroxiexil)-N²-(4-fenoxibenzoil)-L-α-
glutamina

EM (ESI) m/z 443.2; EM (ESI) m/z 885.5; HRMS:
 calculado para C₂₄H₃₀N₂O₆ + H⁺, 443.21766; encontrado (ESI-
 FTMS, [M+H]¹⁺), 443.21905.

15 Exemplo 8UUUU: N²-(9H-fluoren-9-ilcarbonil)-N¹-(6-
hidroxiexil)-L-α-glutamina

EM (ESI) m/z 437.3; EM (ESI) m/z 551.3; HRMS:
 calculado para C₂₅H₃₀N₂O₅ + H⁺, 439.22275; encontrado (ESI-
 FTMS, [M+H]¹⁺), 439.22374.

20 Exemplo 8VVVV: N²-(9H-fluoren-9-ilcarbonil)-N¹-(3,4,5-
trimetoxibenzil)-L-α-glutamina

EM (ESI) m/z 519.1; EM (ESI) m/z 1037.2; EM (ESI)
 m/z 536.1; HRMS: calculado para C₂₉H₃₀N₂O₇ + H⁺, 519.21258;
 encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 519.213.

25 Exemplo 8WWWW: N²-(3-fenoxibenzoil)-N¹-(3,4,5-
trimetoxibenzil)-L-α-glutamina

EM (ESI) m/z 523.1; EM (ESI) m/z 1045.2; EM (ESI)
 m/z 545.1; HRMS: calculado para C₂₈H₃₀N₂O₈ + H⁺, 523.20749;
 encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 523.20712.

Exemplo 8XXXX: N²-(9H-fluoren-4-ilcarbonil)-N¹-(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 519.1; EM (ESI) m/z 1037.2; HRMS: calculado para C₂₉H₃₀N₂O₇ + H⁺, 519.21258; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 519.21308.

Exemplo 8YYYY: N¹-1-adamantil-N²-[(9-oxo-9H-fluoren-2-il)carbonil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 485.3; EM (ESI) m/z 971.6; EM (ESI) m/z 521.3; HRMS: calculado para C₂₉H₃₀N₂O₅ + H⁺, 487.22275; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 487.22272.

Exemplo 8ZZZZ: N¹-1-adamantil-N²-(4-fenoxibenzoil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 477.1; EM (ESI) m/z 953.3; EM (ESI) m/z 499.1; HRMS: calculado para C₂₈H₃₂N₂O₅ + H⁺, 477.23840; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 477.23857.

Exemplo 8AAAAA: N¹-1-adamantil-N²-(9H-fluoren-2-ilcarbonil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 473.3; EM (ESI) m/z 945.5; HRMS: calculado para C₂₉H₃₂N₂O₄ + H⁺, 473.24348; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 473.24374.

Exemplo 8BBBBB: N¹-1-adamantil-N²-(9H-fluoren-9-ilcarbonil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 471.3; EM (ESI) m/z 585.3; EM (ESI) m/z 943.6; HRMS: calculado para C₂₉H₃₂N₂O₄ + H⁺, 473.24348; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 473.2437.

Exemplo 8CCCCC: N²-(9H-fluoren-2-ilcarbonil)-N¹-(3-metilbenzil)-L- α -glutamina

HRMS: calculado para $C_{27}H_{26}N_2O_4 + H^+$, 443.19653;
encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 443.1974.

Exemplo 8DDDDD: N^1 -(3-metilbenzil)- N^2 -[(9-oxo-9H-fluoren-2-il)carbonil]-L- α -glutamina

5 HRMS: calculado para $C_{27}H_{24}N_2O_5 + H^+$, 457.17580;
encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 457.17616.

Exemplo 8EEEEEE: N^2 -(9H-fluoren-9-ilcarbonil)- N^1 -(3-metilbenzil)-L- α -glutamina

10 HRMS: calculado para $C_{27}H_{26}N_2O_4 + H^+$, 443.19653;
encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 443.19709.

Exemplo 8FFFFFF: N^2 -(9H-fluoren-2-ilcarbonil)- N^1 -propil-L- α -glutamina

HRMS: calculado para $C_{22}H_{24}N_2O_4 + H^+$, 381.18088;
encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 381.18117.

15 Exemplo 8GGGGG: ácido 4-[(9H-fluoren-9-carbonil)-amino]-4-propilcarbamoil-butírico

EM (ESI) m/z 395.1; EM (ESI) m/z 789.2; EM (ESI) m/z 811.2; HRMS: calculado para $C_{22}H_{24}N_2O_4 + H^+$, 381.18088;
encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 395.16097.

20 Exemplo 8HHHHH: ácido 4-[(9-oxo-9H-fluoren-2-carbonil)-amino]-4-propilcarbamoil-butírico

EM (ESI) m/z 381.1; EM (ESI) m/z 403.1; EM (ESI) m/z 761.2; HRMS: calculado para $C_{22}H_{22}N_2O_5 + H^+$, 395.16015;
encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 381.18165.

25 Exemplo 8IIIII: N^1 -benzil- N^2 -[(9-oxo-9H-fluoren-2-il)carbonil]-L- α -glutamina

calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5 + \text{H}^+$, 443.16015; encontrado (ESI-FTMS, $[\text{M}+\text{H}]^{1+}$), 443.16063.

Exemplo 8JJJJJ: N¹-benzil-N²-(9H-fluoren-2-ilcarbonil)-L-α-
glutamina

EM (ESI) m/z 427.2; EM (ESI) m/z 855.3; HRMS:
calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4 + \text{H}^+$, 429.18088; encontrado (ESI-
FTMS, $[\text{M}+\text{H}]^{1+}$), 429.18148.

Exemplo 8KKKKK: N¹-benzil-N²-(9H-fluoren-9-ilcarbonil)-L-α-
glutamina

EM (ESI) m/z 429; EM (ESI) m/z 857; EM (ESI) m/z 451; HRMS: calculado para $C_{26}H_{24}N_2O_4 + H^+$, 429.18088; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 429.1815.

Exemplo 8LLLLL: N¹-benzil-N²-(3-fenoxibenzoil)-L-α-glutamina

EM (ESI) m/z 433; EM (ESI) m/z 455; EM (ESI) m/z 865; HRMS: calculado para $C_{25}H_{24}N_2O_5 + H^+$, 433.17580; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 433.17696.

Exemplo 8MMMMM: N¹-(1-metil-1-feniletil)-N²-[(9-oxo-9H-fluoren-2-il)carbonil]-L-α-glutamina

EM (ESI) m/z 471.2; EM (ESI) m/z 941.5; EM (ESI) m/z 493.2; HRMS: calculado para $C_{28}H_{26}N_2O_5 + H^+$, 471.19145; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 471.19271.

Exemplo 8NNNNN: N²-(9H-fluoren-9-ilcarbonil)-N¹-(1-metil-1-feniletil)-L-α-glutamina

EM (ESI) m/z 455.1; EM (ESI) m/z 911.3; HRMS:
calculado para $C_{28}H_{28}N_2O_4 + H^+$, 457.21218; encontrado (ESI-
FTMS, $[M+H]^{1+}$), 457.214.

Exemplo 800000: N¹-(1-metil-1-feniletil)-N²-(3-fenoxibenzoil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 461.2; EM (ESI) m/z 921.5; EM (ESI) m/z 483.2; HRMS: calculado para C₂₇H₂₈N₂O₅ + H⁺, 461.20710; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 461.20882.

Exemplo 8PPPPP: N²-(bifenil-4-ilcarbonil)-N¹-[(1S)-1-feniletil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 431.2; EM (ESI) m/z 861.4; EM (ESI) m/z 453.2; HRMS: calculado para C₂₆H₂₆N₂O₄ + H⁺, 431.19653; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 431.19802.

Exemplo 8QQQQQ: N²-(9H-fluoren-2-ilcarbonil)-N¹-[(1S)-1-feniletil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 443.2; EM (ESI) m/z 885.4; EM (ESI) m/z 465.2; HRMS: calculado para C₂₇H₂₆N₂O₄ + H⁺, 443.19653; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 443.19772.

Exemplo 8RRRRR: N²-(bifenil-4-ilcarbonil)-N¹-[(1S)-1-(4-fluorfenil)etil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 449.2; EM (ESI) m/z 897.4; HRMS: calculado para C₂₆H₂₅FN₂O₄ + H⁺, 449.18711; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 449.18839.

Exemplo 8SSSSS: N²-(bifenil-4-ilcarbonil)-N¹-(1-feniletil)-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 505.3.

Exemplo 8TTTTT: N²-(bifenil-4-ilcarbonil)-N¹-[(1R)-1-(4-fluorfenil)etil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 449.2; EM (ESI) m/z 897.5; EM (ESI) m/z 471.2; HRMS: calculado para C₂₆H₂₅FN₂O₄ + H⁺, 449.18711; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 449.18679.

Exemplo 8UUUUU: N²-(bifenil-4-ilcarbonil)-N¹-[(1R)-1-feniletil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 431.2; EM (ESI) m/z 861.5; EM (ESI) m/z 453.2; HRMS: calculado para C₂₆H₂₆N₂O₄ + H⁺, 431.19653; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 431.19828.

Exemplo 8VVVVV: N²-(9H-fluoren-2-ilcarbonil)-N¹-[(1R)-1-feniletil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 443.2; EM (ESI) m/z 885.5; EM (ESI) m/z 465.2; HRMS: calculado para C₂₇H₂₆N₂O₄ + H⁺, 443.19653; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 443.19676.

Exemplo 8WWWWW: N²-(9H-fluoren-1-ilcarbonil)-N¹-(6-hidroxiexil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 437.3; EM (ESI) m/z 875.5; HRMS: calculado para C₂₅H₃₀N₂O₅ + H⁺, 439.22275; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 439.22313.

Exemplo 8XXXXX: N¹-(6-hidroxiexil)-N²-[(9-oxo-9H-fluoren-2-il)carbonil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 453.2; HRMS: calculado para C₂₅H₂₈N₂O₆ + H⁺, 453.20201; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 453.2027.

Exemplo 8YYYYY: N²-(bifenil-4-ilcarbonil)-N¹-9H-fluoren-9-il-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 489.1; EM (ESI) m/z 979.2; HRMS: calculado para C₃₁H₂₆N₂O₄ + H⁺, 491.19653; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 491.19778.

Exemplo 8ZZZZZ: N²-(9H-fluoren-2-ilcarbonil)-N¹-[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 489.2; EM (ESI) m/z 977.4; HRMS: calculado para $C_{29}H_{29}FN_2O_4 + H^+$, 489.21841; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 489.21827.

Exemplo 8AAAAAA: N-(1-adamantilmetil)-N²-(bifenil-4-ilcarbonil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 475.2; EM (ESI) m/z 949.5; HRMS: calculado para $C_{29}H_{34}N_2O_4 + H^+$, 475.25913; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 475.25916.

Exemplo 8BBBBBB: N-[(1S)-1-benzil-2-hidroxietil]-N²-(9H-fluoren-2-ilcarbonil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 473.2; EM (ESI) m/z 945.4; HRMS: calculado para $C_{28}H_{28}N_2O_5 + H^+$, 473.20710; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 473.2073.

Exemplo 8CCCCC: N²-(bifenil-4-ilcarbonil)-N-metil-N-(2-feniletil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 445.4; EM (ESI) m/z 889.7; HRMS: calculado para $C_{27}H_{28}N_2O_4 + H^+$, 445.21218; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 445.21312.

Exemplo 8DDDDDD: N²-(9H-fluoren-2-ilcarbonil)-N-metil-N-(2-feniletil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 457.4; EM (ESI) m/z 913.7; HRMS: calculado para $C_{28}H_{28}N_2O_4 + H^+$, 457.21218; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 457.21146.

Exemplo 8EEEEEE: N²-(bifenil-4-ilcarbonil)-N-butil-N-metil-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 397.2; EM (ESI) m/z 793.4; EM (ESI) m/z 419.2; HRMS: calculado para $C_{23}H_{28}N_2O_4 + H^+$, 397.21218; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 397.21249.

Exemplo 8FFFFFF: N-butil-N²-(9H-fluoren-2-ilcarbonil)-N-
metil-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 409.3; EM (ESI) m/z 817.5; HRMS:
 calculado para C₂₄H₂₈N₂O₄ + H⁺, 409.21218; encontrado (ESI-
 5 FTMS, [M+H]¹⁺), 409.21227.

Exemplo 8GGGGGG: N²-(bifenil-4-ilcarbonil)-N-[2-(3,4-
dimetoxifenil)etil]-N-metil-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 505.3; EM (ESI) m/z 527.3; EM (ESI)
 m/z 1009.6; HRMS: calculado para C₂₉H₃₂N₂O₆ + H⁺, 505.23331;
 10 encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 505.23512.

Exemplo 8HHHHHH: N²-[4-(1,3-benzodioxo-5-il)benzoil]-N-[2-
(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 521.1; EM (ESI) m/z 1041.3; HRMS:
 calculado para C₂₉H₂₉FN₂O₆ + H⁺, 521.20824; encontrado (ESI-
 15 FTMS, [M+H]¹⁺), 521.20872.

Exemplo 8IIIIII: N-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-N²-(9H-
fluoren-2-ilcarbonil)-N-metil-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 517.2; EM (ESI) m/z 1033.3; HRMS:
 calculado para C₃₀H₃₂N₂O₆ + H⁺, 517.23331; encontrado (ESI-
 20 FTMS, [M+H]¹⁺), 517.23342.

Exemplo 8JJJJJJ: N²-(9H-fluoren-2-ilcarbonil)-N-[(2R)-2-
fenilpropil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 457.2; EM (ESI) m/z 913.3; EM (ESI)
 m/z 479.1; HRMS: calculado para C₂₈H₂₈N₂O₄ + H⁺, 457.21218;
 25 encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 457.21246.

Exemplo 8KKKKKK: N²-(bifenil-4-ilcarbonil)-N-[(2R)-2-
fenilpropil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 445.2; EM (ESI) m/z 889.3; HRMS: calculado para $C_{27}H_{28}N_2O_4 + H^+$, 445.21218; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 445.21285.

5 Exemplo 8LLLLLL: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]-L-glutamamida

EM (ESI) m/z 476.2; EM (ESI) m/z 951.5; HRMS: calculado para $C_{28}H_{30}FN_3O_3 + H^+$, 476.23440; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 476.23543.

10 Exemplo 8MMMMMM: N-[(1S)-1-benzil-2-hidroxietyl]- N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 461.2; EM (ESI) m/z 921.4; EM (ESI) m/z 943.4; HRMS: calculado para $C_{27}H_{28}N_2O_5 + H^+$, 461.20710; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 461.20748.

15 Exemplo 8NNNNNN: N^1 -benzil- N^2 -(4-bromobenzoil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 419.1; EM (ESI) m/z 837.2; HRMS: calculado para $C_{19}H_{19}BrN_2O_4 + H^+$, 419.06009; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^{1+}$), 419.05998.

20 Exemplo 8OOOOOO: N^1 -[2-(acetilamino)etyl]- N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 410.2; EM (ESI) m/z 821.5; HRMS: calculado para $C_{22}H_{25}N_3O_5 + H^+$, 412.18670; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^{1+}$), 412.18628.

25 Exemplo 8PPPPPP: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilacetil)- N^1 -(3-metoxibenzil)-L- α -glutamina

O composto titular foi preparado de acordo com procedimentos similares aos descritos no exemplo 7, exceto que foi usado ácido bifenilacético.

EM (ESI) m/z 461.2; EM (ESI) m/z 921.4; HRMS: calculado para $C_{27}H_{28}N_2O_5 + H^+$, 461.20710; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 461.20514.

Exemplo 8QQQQQQ: N^1 -(2-benzilfenil)- N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)-L- α -glutamina

EM (ESI-) m/z 491.3; HRMS: calculado para $C_{31}H_{28}N_2O_4 + H^+$, 493.21218; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 493.21319.

Exemplo 8RRRRRR: N^2 -2-naftoil- N^1 -(3-fenilpropil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 419.1; EM (ESI) m/z 837.1; EM (ESI) m/z 441.1; HRMS: calculado para $C_{25}H_{26}N_2O_4 + H^+$, 419.19653; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 419.19678.

Exemplo 8SSSSSS: N^2 -[(9-oxo-9H-fluoren-2-il)carbonil]- N^1 -(3-fenilpropil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 471.3; EM (ESI) m/z 941.5; HRMS: calculado para $C_{28}H_{26}N_2O_5 + H^+$, 471.19145; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 471.19142.

Exemplo 8TTTTTT: N^2 -(4-fenoxibenzoil)- N^1 -(3-fenilpropil)-L- α -glutamina

HRMS: calculado para $C_{27}H_{28}N_2O_5 + H^+$, 461.20710; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 461.20673.

Exemplo 8UUUUUU: N^1 -benzil- N^2 -[4-(pirimidin-2-ilamino)benzoil]-L- α -glutamina

EM m/z 02-101699GMS.

Exemplo 8VVVVVV: N^2 -(9H-fluoren-2-ilcarbonil)- N^1 -(6-hidroxiexil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 439.2; HRMS: calculado para $C_{25}H_{30}N_2O_5 + H^+$, 439.22275; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 439.22379.

Exemplo 8WWWWWW: N^2 -[4-(5-bromo-2-tienil)benzoil]-N-[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 561.3; EM (ESI) m/z 1121.5; HRMS: calculado para $C_{26}H_{26}BrFN_2O_4S + H^+$, 561.08534; encontrado
5 (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 561.08472.

Exemplo 8XXXXXX: N-[2-(5-cloro-2-tienil)-1,1-dimetiletil]- N^2 -[(3'-fluorbifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 517.3; EM (ESI) m/z 1033.5; EM (ESI) m/z 539.3; HRMS: calculado para $C_{26}H_{26}ClFN_2O_4S + H^+$,
10 517.13586; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 517.13517.

EM (ESI) m/z 517.3; EM (ESI) m/z 1033.6; EM (ESI) m/z 539.3; HRMS: calculado para $C_{26}H_{26}ClFN_2O_4S + H^+$,
517.13586; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 517.13686.

Exemplo 8YYYYYY: N^2 -[(3',4'-difluorbifenil-4-il)carbonil]-N-[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 513.4; EM (ESI) m/z 1025.7; EM (ESI) m/z 535.3; HRMS: calculado para $C_{28}H_{27}F_3N_2O_4 + H^+$, 513.19957;
encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 513.19837.

EM (ESI) m/z 513.4; EM (ESI) m/z 1025.8; EM (ESI) m/z 535.4; HRMS: calculado para $C_{28}H_{27}F_3N_2O_4 + H^+$, 513.19957;
20 encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 513.20152.

Exemplo 8ZZZZZZ: N-[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletil]- N^2 -[(3',4'-difluorbifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 529.2; EM (ESI) m/z 1057.5; HRMS: calculado para $C_{28}H_{27}ClF_2N_2O_4 + H^+$, 529.17002; encontrado
25 (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 529.16931.

Exemplo 8AAAAAAA: N-[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletil]- N^2 -[(2',4'-difluorobifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 529.2; EM (ESI) m/z 1057.5; HRMS: calculado para $C_{28}H_{27}ClF_2N_2O_4 + H^+$, 529.17002; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 529.16951.

Exemplo 8BBBBBBB: N -[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletil]- N^2 -

5 [(2',5'-difluorobifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 529.3; EM (ESI) m/z 1057.5; EM (ESI) m/z 551.2; HRMS: calculado para $C_{28}H_{27}ClF_2N_2O_4 + H^+$, 529.17002; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 529.16954.

Exemplo 8CCCCCCC: N -[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletil]- N^2 -

10 [(2',6'-difluorobifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 529.2; EM (ESI) m/z 1057.4; HRMS: calculado para $C_{28}H_{27}ClF_2N_2O_4 + H^+$, 529.17002; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 529.16943.

Exemplo 8DDDDDDD: N -[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletil]- N^2 -

15 [(3',5'-difluorobifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 529.3; EM (ESI) m/z 1057.5; EM (ESI) m/z 551.3; HRMS: calculado para $C_{28}H_{27}ClF_2N_2O_4 + H^+$, 529.17002; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 529.17191.

Exemplo 8EEEEEEE: N -[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletil]- N^2 -

20 [(2',3'-difluorobifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina

HRMS: calculado para $C_{28}H_{27}ClF_2N_2O_4 + H^+$, 529.17002; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 529.17167.

Exemplo 8FFFFFFF: N -(1,1-dimetil-2-feniletil)- N^2 -(4-

pirimidin-5-ilbenzoil)-L- α -glutamina

25 EM (ESI) m/z 461.2; EM (ESI) m/z 921.4; HRMS: calculado para $C_{26}H_{28}N_4O_4 + H^+$, 461.21833; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 461.21863.

Exemplo 8GGGGGGG: N^2 -[(3',4'-difluorobifenil-4-il)carbonil]-
N-(1,1-dimetil-2-feniletil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 495.2; EM (ESI) m/z 989.4; HRMS:
calculado para $C_{28}H_{28}F_2N_2O_4 + H^+$, 495.20899; encontrado (ESI-
5 FTMS, $[M+H]^{1+}$), 495.21035.

Exemplo 8HHHHHHH: N^2 -[(3',5'-difluorobifenil-4-il)carbonil]-
N-(1,1-dimetil-2-feniletil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 495.2; EM (ESI) m/z 989.4; EM (ESI)
 m/z 517.2; HRMS: calculado para $C_{28}H_{28}F_2N_2O_4 + H^+$, 495.20899;
10 encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 495.21017.

Exemplo 8IIIIIII: N-[2-(5-cloro-2-tienil)-1,1-dimetiletil]-
 N^2 -[(3',4'-difluorobifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 533.3; EM (ESI) m/z 1067.7; HRMS:
calculado para $C_{26}H_{25}ClF_2N_2O_4S + H^+$, 535.12644; encontrado
15 (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 535.1267.

Exemplo 8JJJJJJJ: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)-N-[2-(5-cloro-2-
tienil)-1,1-dimetiletil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 499.4; EM (ESI) m/z 997.7; EM (ESI)
 m/z 521.4; HRMS: calculado para $C_{26}H_{27}ClN_2O_4S + H^+$, 499.14528;
20 encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 499.14616.

Exemplo 8KKKKKKK: N^2 -{[5-(3-cloro-4-fluorfenil)-2-
tienil]carbonil}-N-[2-(5-cloro-2-tienil)-1,1-dimetiletil]-
L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 557.3; EM (ESI) m/z 1113.6; HRMS:
25 calculado para $C_{24}H_{23}Cl_2FN_2O_4S_2 + H^+$, 557.05331; encontrado
(ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 557.05439.

Exemplo 8LLLLLLL: N^2 -{[4'-(hidroximetil)bifenil-4-
il]carbonil}-N-(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 537.1; EM (ESI) m/z 1073.3; HRMS: calculado para $C_{29}H_{32}N_2O_8 + H^+$, 537.22314; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 537.22326.

5 Exemplo 8MMMMMMM: N^2 -{[4'-(bromometil)bifenil-4-il]carbonil}-N-(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 599.1; EM (ESI) m/z 1197.1; HRMS: calculado para $C_{29}H_{31}BrN_2O_7 + H^+$, 599.13874; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 599.13934.

10 Exemplo 8NNNNNNN: N-[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]- N^2 -[4-(2-tienil)benzoil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 483.3; EM (ESI) m/z 965.5; HRMS: calculado para $C_{26}H_{27}FN_2O_4S + H^+$, 483.17483; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 483.1743.

15 Exemplo 8OOOOOOO: N-[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]- N^2 -[4-(2-furil)benzoil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 467.3; EM (ESI) m/z 933.6; HRMS: calculado para $C_{26}H_{27}FN_2O_5 + H^+$, 467.19768; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 467.19704.

20 Exemplo 8PPPPPPP: N^2 -{[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]carbonil}-N-(3-metilbenzil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 459.1; EM (ESI) m/z 919.5; HRMS: calculado para $C_{27}H_{28}N_2O_5 + H^+$, 461.20710; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 461.20822.

25 Exemplo 8QQQQQQQ: N^2 -{[3'-(hidroximetil)bifenil-4-il]carbonil}-N-(3-metilbenzil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 459.2; HRMS: calculado para $C_{27}H_{28}N_2O_5 + H^+$, 461.20710; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 461.20807.

Exemplo 8RRRRRRR: N^2 -[4-(2,3-diidro-1-benzofuran-5-il)benzoil]
-N-[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 517.3; EM (ESI) m/z 1035.7; HRMS:
 calculado para $C_{30}H_{31}FN_2O_5 + H^+$, 519.22898; encontrado (ESI-
 5 FTMS, $[M+H]^{1+}$), 519.22989.

Exemplo 8SSSSSSS: N^2 -[(3'-cloro-4'-fluorobifenil-4-il)
carbonil]-N-[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 529.3; EM (ESI) m/z 1057.6; HRMS:
 calculado para $C_{28}H_{27}ClF_2N_2O_4 + H^+$, 529.17002; encontrado
 10 (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 529.17061.

Exemplo 8TTTTTTT: N^2 -{[3'-(bromometil)bifenil-4-
il]carbonil}-N-(3-metilbenzil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 521.1; HRMS: calculado para
 $C_{27}H_{27}BrN_2O_4 + H^+$, 523.12270; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$),
 15 523.12235.

Exemplo 8UUUUUUU: N-[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]- N^2 -
[4-(3-tienil)benzoil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 483.1; EM (ESI) m/z 965.3; HRMS:
 calculado para $C_{26}H_{27}FN_2O_4S + H^+$, 483.17483; encontrado (ESI-
 20 FTMS, $[M+H]^{1+}$), 483.17572.

Exemplo 8VVVVVVV: N-[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]- N^2 -
[4-(5-metil-2-tienil)benzoil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 495.4; EM (ESI) m/z 991.7; HRMS:
 calculado para $C_{27}H_{29}FN_2O_4S + H^+$, 497.19048; encontrado (ESI-
 25 FTMS, $[M+H]^{1+}$), 497.19118.

Exemplo 8WWWWWW: N^2 -[4-(5-cloro-2-tienil)benzoil]-N-[2-(4-
fluorfenil)-1,1-dimetiletil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 515.3; EM (ESI) m/z 1031.7; HRMS:
calculado para $C_{26}H_{26}ClFN_2O_4S + H^+$, 517.13586; encontrado
(ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 517.13644.

EM (ESI) m/z 515.3; EM (ESI) m/z 1031.6; HRMS:
5 calculado para $C_{26}H_{26}ClFN_2O_4S + H^+$, 517.13586; encontrado
(ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 517.13658.

Exemplo 8XXXXXXX: N -[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletil]- N^2 -
[4-(2-tienil)benzoil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 497.3; EM (ESI) m/z 995.6; HRMS:
10 calculado para $C_{26}H_{27}ClN_2O_4S + H^+$, 499.14528; encontrado (ESI-
FTMS, $[M+H]^+$), 499.14509.

Exemplo 8YYYYYYY: N -[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletil]- N^2 -
{[5-(3-metoxifenil)-2-tienil]carbonil}-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 529.3; EM (ESI) m/z 1057.5; HRMS:
15 calculado para $C_{27}H_{29}ClN_2O_5S + H^+$, 529.15585; encontrado (ESI-
FTMS, $[M+H]^+$), 529.15608.

Exemplo 8ZZZZZZZ: N -[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletil]- N^2 -
[(5-fenil-2-tienil)carbonil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 499.2; EM (ESI) m/z 997.5; HRMS:
20 calculado para $C_{26}H_{27}ClN_2O_4S + H^+$, 499.14528; encontrado (ESI-
FTMS, $[M+H]^+$), 499.14644.

Exemplo 8AAAAAAA: N^2 -(2,2'-bitien-5-ilcarbonil)- N -[2-(4-
clorofenil)-1,1-dimetiletil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 505.1; EM (ESI) m/z 1009.1; HRMS:
25 calculado para $C_{24}H_{25}ClN_2O_4S_2 + H^+$, 505.10170; encontrado
(ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 505.10282.

Exemplo 8BBBBBBB: N^2 -[4-(2,3-diidro-1-benzofuran-6-il)benzoil]
- N -[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 517.5; EM (ESI) m/z 1035.9; HRMS: calculado para $C_{30}H_{31}FN_2O_5 + H^+$, 519.22898; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 519.22971.

Exemplo 8CCCCCCCC: N-[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]-N²-

5 {[6-(3-metoxifenil)piridin-3-il]carbonil}-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 508.4; HRMS: calculado para $C_{28}H_{30}FN_3O_5 + H^+$, 508.22423; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 508.22472.

Exemplo 8DDDDDDDD: N-[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]-N²-

[(6-fenilpiridin-3-il)carbonil]-L- α -glutamina

10 EM (ESI) m/z 478.4; HRMS: calculado para $C_{27}H_{28}FN_3O_4 + H^+$, 478.21366; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 478.21435.

Exemplo 8EEEEEEEE: N-[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]-N²-

[(5-fenil-2-tienil)carbonil]-L- α -glutamina

15 EM (ESI) m/z 483.2; EM (ESI) m/z 965.4; HRMS: calculado para $C_{26}H_{27}FN_2O_4S + H^+$, 483.17483; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 483.17576.

Exemplo 8FFFFFFF: N²-[(3-fluorobifenil-4-il)carbonil]-N-[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]-L- α -glutamina

20 EM (ESI) m/z 495.3; EM (ESI) m/z 989.6; HRMS: calculado para $C_{28}H_{28}F_2N_2O_4 + H^+$, 495.20899; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 495.20963.

Exemplo 8GGGGGGG: N-[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletil]-N²-

[(5-piridin-4-il-2-tienil)carbonil]-L- α -glutamina

25 EM (ESI) m/z 500.3; HRMS: calculado para $C_{25}H_{26}ClN_3O_4S + H^+$, 500.14053; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 500.13984.

Exemplo 8HHHHHHHH: N²-{[5-(3-cloro-4-fluorfenil)-2-tienil]carbonil}-N-[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 549.3; HRMS: calculado para $C_{26}H_{25}Cl_2FN_2O_4S + H^+$, 551.09689; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 551.09834.

Exemplo 8IIIIIIII: N -[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletil]- N^2 -
5 [4-(2,3-diidro-1-benzofuran-6-il)benzoil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 535.4; EM (ESI) m/z 1069.8; HRMS: calculado para $C_{30}H_{31}ClN_2O_5 + H^+$, 535.19943; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 535.20047.

Exemplo 8JJJJJJJJ: N -[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletil]- N^2 -
10 [(5-piridin-3-il-2-tienil)carbonil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 500.3; HRMS: calculado para $C_{25}H_{26}ClN_3O_4S + H^+$, 500.14053; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 500.1423.

Exemplo 8KKKKKKKK: N^2 -[4-(2,3-diidro-1-benzofuran-6-
15 il)benzoil]- N -(1,1-dimetil-2-feniletil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 501.4; EM (ESI) m/z 1001.8; HRMS: calculado para $C_{30}H_{32}N_2O_5 + H^+$, 501.23840; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 501.23954.

Exemplo 8LLLLLLLL: N^2 -{[5-(3-cloro-4-fluorfenil)-2-
20 tienil]carbonil}- N -(1,1-dimetil-2-feniletil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 515.3; EM (ESI) m/z 1031.7; HRMS: calculado para $C_{26}H_{26}ClFN_2O_4S + H^+$, 517.13586; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 517.13443.

Exemplo 8MMMMMMM: N -(1,1-dimetil-2-feniletil)- N^2 -[4-(2-
25 tienil)benzoil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 465.2; EM (ESI) m/z 929.4; HRMS: calculado para $C_{26}H_{28}N_2O_4S + H^+$, 465.18425; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 465.18402.

Exemplo 8NNNNNNNN: N-(1,1-dimetil-2-feniletil)-N²-{[5-(3-metoxifenil)-2-tienil]carbonil}-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 495.2; EM (ESI) m/z 989.4; HRMS: calculado para $C_{27}H_{30}N_2O_5S + H^+$, 495.19482; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 495.1942.

Exemplo 800000000: N-(1,1-dimetil-2-feniletil)-N²-[(5-fenil-2-tienil)carbonil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 465.2; EM (ESI) m/z 929.4; HRMS: calculado para $C_{26}H_{28}N_2O_4S + H^+$, 465.18425; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 465.18359.

Exemplo 8PPPPPPPP: N²-(2,2'-bitien-5-ilcarbonil)-N-(1,1-dimetil-2-feniletil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 469.3; EM (ESI) m/z 939.6; HRMS: calculado para $C_{24}H_{26}N_2O_4S_2 + H^+$, 471.14067; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 471.1403.

Exemplo 8QQQQQQQQ: N-(1,1-dimetil-2-feniletil)-N²-[(5-piridin-4-il-2-tienil)carbonil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 466.4; HRMS: calculado para $C_{25}H_{27}N_3O_4S + H^+$, 466.17950; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 466.17836.

Exemplo 8RRRRRRRR: N-(1,1-dimetil-2-feniletil)-N²-[(5-piridin-3-il-2-tienil)carbonil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 466.3; HRMS: calculado para $C_{25}H_{27}N_3O_4S + H^+$, 466.17950; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 466.17912.

Exemplo 8SSSSSSSS: N-[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletal]-N²-[4-(5-cloro-2-tienil)benzoil]-L- α -glutamina

HRMS: calculado para $C_{26}H_{26}Cl_2N_2O_4S + H^+$, 533.10631; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 533.10629.

Exemplo 8TTTTTTT: N^2 -{[6-(5-cloro-2-tienil)piridin-3-il]carbonil}-N-(1,1-dimetil-2-feniletil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 500.3; EM (ESI) m/z 999.6; HRMS: calculado para $C_{25}H_{26}ClN_3O_4S + H^+$, 500.14053; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 500.14123.

Exemplo 8UUUUUUUU: N-(1,1-dimetil-2-feniletil)- N^2 -[(6-fenilpiridin-3-il)carbonil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 460.4; HRMS: calculado para $C_{27}H_{29}N_3O_4 + H^+$, 460.22308; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 460.22319.

10 Exemplo 8VVVVVVVV: N-[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletil]- N^2 -(5-fenil-2-furoil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 483.3; EM (ESI) m/z 965.6; EM (ESI) m/z 987.6; HRMS: calculado para $C_{26}H_{27}ClN_2O_5 + H^+$, 483.16813; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 483.16818.

15 Exemplo 8WWWWWWW: N-[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletil]- N^2 -{[6-(5-cloro-2-tienil)piridin-3-il]carbonil}-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 534.3; HRMS: calculado para $C_{25}H_{25}Cl_2N_3O_4S + H^+$, 534.10156; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 534.10123.

20 Exemplo 8XXXXXXXX: N-[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletil]- N^2 -[(6-fenilpiridin-3-il)carbonil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 494.4; HRMS: calculado para $C_{27}H_{28}ClN_3O_4 + H^+$, 494.18411; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 494.18423.

25 Exemplo 8YYYYYYYY: N-[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]- N^2 -[5-(3-metoxifenil)-2-tienil]carbonil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 513.3; EM (ESI) m/z 1025.7; HRMS: calculado para $C_{27}H_{29}FN_2O_5S + H^+$, 513.18540; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 513.18635.

Exemplo 8ZZZZZZZZ: N -[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]- N^2 -[(5-piridin-3-il-2-tienil)carbonil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 484.3; HRMS: calculado para $C_{25}H_{26}FN_3O_4S + H^+$, 484.17008; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 484.17109.

Exemplo 8AAAAAAAAA: N^2 -{[5-(3-cloro-4-fluorfenil)-2-tienil]carbonil}- N -[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 535.2; EM (ESI) m/z 557.2; EM (ESI) m/z 1069.5; HRMS: calculado para $C_{26}H_{25}ClF_2N_2O_4S + H^+$, 535.12644; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 535.12696.

EM (ESI) m/z 533.3; EM (ESI) m/z 1067.6; HRMS: calculado para $C_{26}H_{25}ClF_2N_2O_4S + H^+$, 535.12644; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 535.12796.

Exemplo 8BBBBBBBBBB: N^2 -(2,2'-bitien-5-ilcarbonil)- N -[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 489.3; EM (ESI) m/z 977.5; HRMS: calculado para $C_{24}H_{25}FN_2O_4S_2 + H^+$, 489.13125; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 489.13208.

Exemplo 8CCCCCCCCC: N -[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletil]- N^2 -[4-(5-formil-2-tienil)benzoil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 527.1; EM (ESI) m/z 1053.1; EM (ESI) m/z 549; HRMS: calculado para $C_{27}H_{27}ClN_2O_5S + H^+$, 527.14020; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 527.14185.

Exemplo 8DDDDDDDDD: N^2 -[4-(5-acetil-2-tienil)benzoil]- N -[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 541.1; EM (ESI) m/z 1081.2; EM (ESI) m/z 563.1; HRMS: calculado para $C_{28}H_{29}ClN_2O_5S + H^+$, 541.15585; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 541.15471.

Exemplo 8EEEEEEEEEE: N -[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletíl]-
5 N^2 -[4-(1,3-tiazol-2-il)benzoil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 500.3; HRMS: calculado para $C_{25}H_{26}ClN_3O_4S + H^+$, 500.14053; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 500.14163.

Exemplo 8FFFFFFFFF: N -(1,1-dimetil-2-feniletíl)- N^2 -[4-(1,3-
10 tiazol-2-il)benzoil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 466.3; HRMS: calculado para $C_{25}H_{27}N_3O_4S + H^+$, 466.17950; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 466.18052.

Exemplo 8GGGGGGGGG: N -(1,1-dimetil-2-feniletíl)- N^2 -(5-fenil-
2-furoil)-L- α -glutamina

15 EM (ESI) m/z 449.3; EM (ESI) m/z 897.6; EM (ESI) m/z 471.3; HRMS: calculado para $C_{26}H_{28}N_2O_5 + H^+$, 449.20710; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 449.20772.

Exemplo 8HHHHHHHHH: N -(1,1-dimetil-2-feniletíl)- N^2 -[4-(5-
formil-2-tienil)benzoil]-L- α -glutamina

20 EM (ESI) m/z 493.3; EM (ESI) m/z 985.6; EM (ESI) m/z 515.3; HRMS: calculado para $C_{27}H_{28}N_2O_5S + H^+$, 493.17917; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 493.18011.

Exemplo 8IIIIIIIIII: N^2 -[4-(5-acetil-2-tienil)benzoil]- N -
(1,1-dimetil-2-feniletíl)-L- α -glutamina

25 EM (ESI) m/z 507.3; EM (ESI) m/z 1013.7; EM (ESI) m/z 529.3; HRMS: calculado para $C_{28}H_{30}N_2O_5S + H^+$, 507.19482; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 507.19518.

Exemplo 8JJJJJJJJJJ: N-[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletil]-

N²-[3-(5-cloro-2-tienil)benzoil]-L-α-glutamina

EM (ESI) *m/z* 533.3; EM (ESI) *m/z* 1065.5; EM (ESI)
m/z 555.3; HRMS: calculado para C₂₆H₂₆Cl₂N₂O₄S + H⁺,
 5 533.10631; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 533.10835.

Exemplo 8KKKKKKKKKK: N-[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletil]-

N²-[3-(2-tienil)benzoil]-L-α-glutamina

EM (ESI) *m/z* 499.3; EM (ESI) *m/z* 997.6; EM (ESI)
m/z 521.3; HRMS: calculado para C₂₆H₂₇ClN₂O₄S + H⁺, 499.14528;
 10 encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 499.14679.

Exemplo 8LLLLLLLLLL: N-[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletil]-

N²-{[5-(4-clorofenil)-2-tienil]carbonil}-L-α-glutamina

EM (ESI) *m/z* 533.3; EM (ESI) *m/z* 1065.5; EM (ESI)
m/z 555.3; HRMS: calculado para C₂₆H₂₆Cl₂N₂O₄S + H⁺,
 15 533.10631; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 533.10784.

Exemplo 8MMMMMMMMMM: N-[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletil]-

N²-{[5-(4-fluorfenil)-2-tienil]carbonil}-L-α-glutamina

EM (ESI) *m/z* 517.3; EM (ESI) *m/z* 539.3; EM (ESI)
m/z 1033.6; HRMS: calculado para C₂₆H₂₆ClFN₂O₄S + H⁺,
 20 517.13586; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 517.13691.

Exemplo 8NNNNNNNNNN: N²-[4-(5-bromo-2-tienil)benzoil]-N-[2-

(4-clorofenil)-1,1-dimetiletil]-L-α-glutamina

EM (ESI) *m/z* 577.2; EM (ESI) *m/z* 1153.4; HRMS:
 calculado para C₂₆H₂₆BrClN₂O₄S + H⁺, 577.05579; encontrado
 25 (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 577.05597.

Exemplo 8OOOOOOOOO: N²-[4-(5-bromo-2-tienil)benzoil]-N-(1,1-

dimetil-2-feniletil)-L-α-glutamina

EM (ESI) m/z 543.1; EM (ESI) m/z 1085.2; HRMS: calculado para $C_{26}H_{27}BrN_2O_4S + H^+$, 543.09477; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 543.0965; HRMS: calculado para $C_{26}H_{27}BrN_2O_4S + H^+$, 543.09477; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 543.09494.

5 Exemplo 8PPPPPPPPP: N -(1,1-dimetil-2-feniletil)- N^2 -{[5-(4-fluorfenil)-2-tienil]carbonil}-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 483.2; EM (ESI) m/z 965.4; EM (ESI) m/z 505.2; HRMS: calculado para $C_{26}H_{27}FN_2O_4S + H^+$, 483.17483; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 483.17634.

10 Exemplo 8QQQQQQQQQ: N^2 -[3-(5-cloro-2-tienil)benzoil]- N -(1,1-dimetil-2-feniletil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 499.2; EM (ESI) m/z 997.3; EM (ESI) m/z 521.1; HRMS: calculado para $C_{26}H_{27}ClN_2O_4S + H^+$, 499.14528; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 499.14544.

15 Exemplo 8RRRRRRRRR: N -(1,1-dimetil-2-feniletil)- N^2 -[3-(2-tienil)benzoil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 465.2; EM (ESI) m/z 929.4; EM (ESI) m/z 487.2; HRMS: calculado para $C_{26}H_{28}N_2O_4S + H^+$, 465.18425; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 465.18439.

20 Exemplo 8SSSSSSSSS: N^2 -[(3'-clorobifenil-4-il)carbonil]- N -[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletíl]-L- α -glutamina

HRMS: calculado para $C_{28}H_{28}ClFN_2O_4 + H^+$, 511.17944; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 511.17974.

25 Exemplo 8TTTTTTTTT: N^2 -[(4'-clorobifenil-4-il)carbonil]- N -[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletíl]-L- α -glutamina

HRMS: calculado para $C_{28}H_{28}ClFN_2O_4 + H^+$, 511.17944; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 511.17972.

Exemplo 8UUUUUUUUU: N^2 -[(4'-fluorobifenil-4-il)carbonil]-N-[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]-L- α -glutamina

HRMS: calculado para $C_{28}H_{28}F_2N_2O_4 + H^+$, 495.20899; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 495.20933.

5 Exemplo 8VVVVVVVVV: N^2 -[(3'-fluorobifenil-4-il)carbonil]-N-[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]-L- α -glutamina

HRMS: calculado para $C_{28}H_{28}F_2N_2O_4 + H^+$, 495.20899; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 495.20937.

10 Exemplo 8WWWWWWWW: N-[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletil]- N^2 -[(3-fenil-2-tienil)carbonil]-L- α -glutamina

HRMS: calculado para $C_{26}H_{27}ClN_2O_4S + H^+$, 499.14528; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 499.14664.

Exemplo 8XXXXXXXXX: N^2 -[(4'-clorobifenil-4-il)carbonil]-N-[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletil]-L- α -glutamina

15 EM (ESI) m/z 527.3; EM (ESI) m/z 1053.7; EM (ESI) m/z 549.3; HRMS: calculado para $C_{28}H_{28}Cl_2N_2O_4 + H^+$, 527.14989; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 527.15049.

HRMS: calculado para $C_{28}H_{28}Cl_2N_2O_4 + H^+$, 527.14989; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 527.14931.

20 Exemplo 8YYYYYYYY: N^2 -[(3'-clorobifenil-4-il)carbonil]-N-[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 527.3; EM (ESI) m/z 1053.7; EM (ESI) m/z 549.3; HRMS: calculado para $C_{28}H_{28}Cl_2N_2O_4 + H^+$, 527.14989; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 527.15048.

25 Exemplo 8ZZZZZZZZ: N-[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]- N^2 -{[5-(4-fluorfenil)-2-tienil]carbonil}-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 501.3; EM (ESI) m/z 1001.6; EM (ESI) m/z 523.3; HRMS: calculado para $C_{26}H_{26}F_2N_2O_4S + H^+$, 501.16541; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 501.16642.

5 EM (ESI) m/z 501.3; EM (ESI) m/z 1001.6; EM (ESI) m/z 523.3; HRMS: calculado para $C_{26}H_{26}F_2N_2O_4S + H^+$, 501.16541; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 501.16709.

Exemplo 8AAAAAAAAAAAA: N^2 -{[5-(4-clorofenil)-2-tienil]carbonil}-N-(1,1-dimetil-2-feniletal)-L- α -glutamina

10 EM (ESI) m/z 499.1; EM (ESI) m/z 997.2; HRMS: calculado para $C_{26}H_{27}ClN_2O_4S + H^+$, 499.14528; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 499.14552.

Exemplo 8BBBBBBBBBBBB: N-(1,1-dimetil-2-feniletal)- N^2 -[(3-fenil-2-tienil)carbonil]-L- α -glutamina

15 EM (ESI) m/z 465.2; EM (ESI) m/z 929.4; EM (ESI) m/z 951.4; HRMS: calculado para $C_{26}H_{28}N_2O_4S + H^+$, 465.18425; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 465.18455.

Exemplo 8CCCCCCCCCCC: N^2 -(4-bromobenzoil)-N-[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletal]-L- α -glutamina

20 EM (ESI) m/z 479.3; EM (ESI) m/z 957.5; EM (ESI) m/z 501.2; HRMS: calculado para $C_{22}H_{24}BrFN_2O_4 + H^+$, 479.09762; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 479.0983.

Exemplo 8DDDDDDDDDD: N-(1,1-dimetil-2-feniletal)- N^2 -[(4'-fluorobifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina

25 EM (ESI) m/z 477.3; EM (ESI) m/z 499.3; EM (ESI) m/z 953.7; HRMS: calculado para $C_{28}H_{29}FN_2O_4 + H^+$, 477.21841; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 477.21891.

Exemplo 8EEEEEEEEEEE: N-(1,1-dimetil-2-feniletal)- N^2 -[(3'-fluorobifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 477.3; EM (ESI) m/z 499.3; EM (ESI) m/z 953.7; HRMS: calculado para $C_{28}H_{29}FN_2O_4 + H^+$, 477.21841; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 477.21875.

5 Exemplo 8FFFFFFFFF: N^2 -[4-(5-cloro-2-tienil)benzoil]- N -[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]-D- α -glutamina

EM (ESI) m/z 517.2; EM (ESI) m/z 539.2; EM (ESI) m/z 1033.5; HRMS: calculado para $C_{26}H_{26}ClFN_2O_4S + H^+$, 517.13586; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 517.1365.

10 Exemplo 8GGGGGGGGGG: N^2 -{[6-(5-cloro-2-tienil)piridin-3-il]carbonil}- N -[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 518.2; HRMS: calculado para $C_{25}H_{25}ClFN_3O_4S + H^+$, 518.13111; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 518.13169.

15 Exemplo 8HHHHHHHHHH: N^2 -{[5-(4-clorofenil)-2-tienil]carbonil}- N -[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]-L- α -glutamina

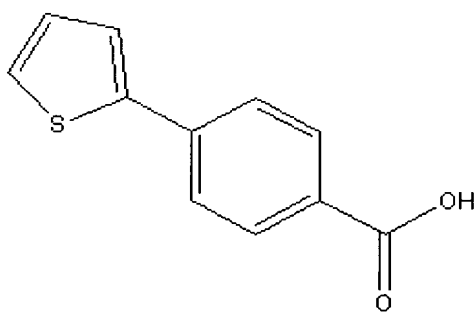
EM (ESI) m/z 517.3; EM (ESI) m/z 539.3; EM (ESI) m/z 1033.6; HRMS: calculado para $C_{26}H_{26}ClFN_2O_4S + H^+$, 517.13586; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 517.1363.

20 Exemplo 8IIIIIIIIIII: N^2 -{[5-(3,4-difluorfenil)-2-tienil]carbonil}- N -[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 519.3; EM (ESI) m/z 1037.7; EM (ESI) m/z 541.3; HRMS: calculado para $C_{26}H_{25}F_3N_2O_4S + H^+$, 519.15599; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 519.1568.

25 Os seguintes intermediários (R_1COOH no esquema 7) foram preparados e utilizados na preparação de alguns compostos do Exemplo 8:

Exemplo 8JJJJJJJJJJ: ácido 4-(2-tienil)benzóico



ácido 4-iodobenzóico (3g, 12,1mmol), ácido 2-tiofeneborônico (3,10g, 24,2 mmol), e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,4g, 1,21 mmol) foram dissolvidos em DMF (75mL) 350mL num vaso rosqueado por pressão. Num vaso separado, K_2CO_3 (5,02g, 36,3mmol) foi dissolvido em H_2O (12mL) sendo adicionado para o vaso de reação. O frasco foi vedado, aquecido para 100°C e agitado durante a noite (17h).

A reação foi a seguir diluída com H_2O (150mL), colocada num funil de separação sendo adicionado NaOH 1N para elevar o pH a 10. A camada aquosa foi lavada com EtOAc (2x250mL). A camada aquosa foi separada, adicionando-se carvão ativado, e a mistura foi aquecida e agitada. Adicionou-se Celite, seguindo-se a filtração da mistura através do celite. O filtrado foi a seguir acidulado com HCl conc. A pH 7 começou a precipitar um sólido castanho. O pH foi baixado para 5 e o sólido que se formou é filtrado. O sólido foi parcialmente dissolvido numa pequena quantidade de tolueno, que foi a seguir removido para remover alguma água presente. Esta Etapa foi repetida, sendo então o sólido seco sob vácuo. Rendimento: - 2.01g do sólido castanho, 81%. EM (ESI) m/z 202.9; HRMS: calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_2\text{S} + \text{H}^+$, 205.03178; encontrado (ESI-FTMS, $[\text{M}+\text{H}]^{1+}$), 205.03127.

Os compostos a seguir foram preparados de acordo com o procedimento similar ao descrito no Exemplo 8JJJJJJJJJJ, de reagentes apropriados, comercialmente disponíveis:

- 5 i: ácido 5-(3-metoxifenil)tiofeno-2-carboxílico
 EM (ESI) m/z 233.1; HRMS: calculado para $C_{12}H_{10}O_3S + H^+$, 235.04234; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 235.04226;
- ii. ácido 2,2'-bitiofeno-5-carboxílico
 EM (ESI) m/z 209.1; HRMS: calculado para $C_9H_6O_2S_2 + H^+$, 210.98820; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 210.98816;
- 10 iii. ácido 5-piridin-4-iltiofeno-2-carboxílico
 EM (ESI) m/z 206.1; HRMS: calculado para $C_{10}H_7NO_2S + H^+$, 206.02703; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 206.02691;
- iv. ácido 4-(5-cloro-2-tienil)benzóico
 15 HRMS: calculado para $C_{11}H_7ClO_2S - H^+$, 236.97825; encontrado (ESI-FTMS, $[M-H]^{1-}$), 236.97751;
- v. ácido 5-fenil-2-furóico
 HRMS: calculado para $C_{11}H_8O_3 + H^+$, 189.05462; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 189.05445;
- 20 vi. ácido 4-(5-acetil-2-tienil)benzóico
 EM (ESI) m/z 245.1; HRMS: calculado para $C_{13}H_{10}O_3S + H^+$, 247.04234; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 247.04223;
- vii. ácido 3-(5-cloro-2-tienil)benzóico
 EM (ESI) m/z 237; HRMS: calculado para $C_{11}H_7ClO_2S - H^+$, 236.97825; encontrado (ESI-FTMS, $[M-H]^{1-}$), 236.97757;
- 25 viii. ácido 3-(2-tienil)benzóico
 EM (ESI) m/z 203.1; HRMS: calculado para $C_{11}H_8O_2S + H^+$, 205.03178; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 205.03194;

ix. ácido 5-(4-clorofenil)tiofeno-2-carboxílico

EM (ESI) m/z 237; EM (ESI) m/z 283; EM (ESI) m/z 475.1; HRMS: calculado para $C_{11}H_7ClO_2S - H^+$, 236.97825; encontrado (ESI-FTMS, $[M-H]^{1-}$), 236.97825;

5 x. ácido 3-feniltiofeno-2-carboxílico

EM (ESI) m/z 203.1; EM (ESI) m/z 249.1; HRMS: calculado para $C_{11}H_8O_2S + H^+$, 205.03178; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 205.03177;

xi. ácido 4'-clorobifenil-4-carboxílico

10 EM (ESI) m/z 231.1; HRMS: calculado para $C_{13}H_9ClO_2 - H^+$, 231.02183; encontrado (ESI-FTMS, $[M-H]^{1-}$), 231.02129;

xii. ácido 3'-clorobifenil-4-carboxílico

EM (ESI) m/z 231.1; HRMS: calculado para $C_{13}H_9ClO_2 - H^+$, 231.02183; encontrado (ESI-FTMS, $[M-H]^{1-}$), 231.02128;

15 xiii. ácido 5-(3,4-difluorfenil)tiofeno-2-carboxílico

EM (ESI) m/z 239; EM (ESI) m/z 285.1; EM (ESI) m/z 479.1; HRMS: calculado para $C_{11}H_6F_2O_2S + H^+$, 241.01293; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 241.01183;

xiv. ácido 5-(2,4-difluorfenil)tiofeno-2-carboxílico

20 EM (ESI) m/z 239; EM (ESI) m/z 285; HRMS: calculado para $C_{11}H_6F_2O_2S + H^+$, 241.01293; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 241.01187;

xv. ácido 4-fenoxibenzóico

25 EM (ESI) m/z 213.1; HRMS: calculado para $C_{13}H_{10}O_3 + H^+$, 215.07027; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 215.07029;

xvi. ácido 4-(2,3-diidro-1-benzofuran-6-il)benzóico

EM (ESI) m/z 239.1; HRMS: calculado para $C_{15}H_{12}O_3 - H^+$, 239.07137; encontrado (ESI-FTMS, $[M-H]^{1-}$), 239.07131;

xvii. ácido 5-(3-cloro-4-fluorfenil)tiofeno-2-carboxílico

EM (ESI) m/z 255.1; EM (ESI) m/z 511.2; HRMS: calculado para $C_{11}H_6ClFO_2S - H^+$, 254.96883; encontrado (ESI-FTMS, $[M-H]^{1-}$), 254.96892;

xviii. ácido 5-piridin-3-iltiofeno-2-carboxílico

EM (ESI) m/z 206.1; HRMS: calculado para $C_{10}H_7NO_2S + H^+$, 206.02703; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 206.02708;

xix. ácido 6-(5-cloro-2-tienil)nicotínico

EM (ESI) m/z 238;

xx. ácido 6-fenilnicotínico

EM (ESI) m/z 200.1; HRMS: calculado para $C_{12}H_9NO_2 + H^+$, 200.07061; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 200.07052;

xxi. ácido 4-(1,3-tiazol-2-il)benzóico

mp 235-237°C; EM (ESI) m/z 206; EM (ESI) m/z 204;

xxii. ácido 4-(5-bromo-2-tienil)benzóico

EM (ESI) m/z 281; EM (ESI) m/z 394.8;

xxiii. ácido 5-(4-fluorfenil)tiofeno-2-carboxílico

MS (ES) m/z 221.0; EM (ES) m/z 443.0;

xxiv. ácido 4-[5-(aminossulfonil)-2-tienil]benzóico

EM (ESI) m/z 282.1; EM (ESI) m/z 565.2;

xxv. ácido 4-(5-ciano-2-tienil)benzóico

EM (ESI) m/z 228.1;

xxvi. ácido 3'-fluorobifenil-4-carboxílico

EM (ESI) m/z 215.1;

xxvii. ácido 3',4'-difluorobifenil-4-carboxílico

EM (ESI) m/z 233;

xxviii. ácido 2',4'-difluorobifenil-4-carboxílico

EM (ESI) m/z 233.1;

xxix. ácido 2',5'-difluorobifenil-4-carboxílico

EM (ESI) m/z 233.1;

xxx. ácido 3',5'-difluorobifenil-4-carboxílico

5 EM (ESI) m/z 233.1;

xxxii. ácido 2',6'-difluorobifenil-4-carboxílico

EM (ESI) m/z 233.1;

xxxiii. ácido 2',3'-difluorobifenil-4-carboxílico

EM (ESI) m/z 233;

10 xxxiii. ácido 4-(5-metil-2-tienil)benzóico

EM (ESI) m/z 217.1; HRMS: calculado para $C_{12}H_{10}O_2S + H^+$, 219.04743; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 219.04744;

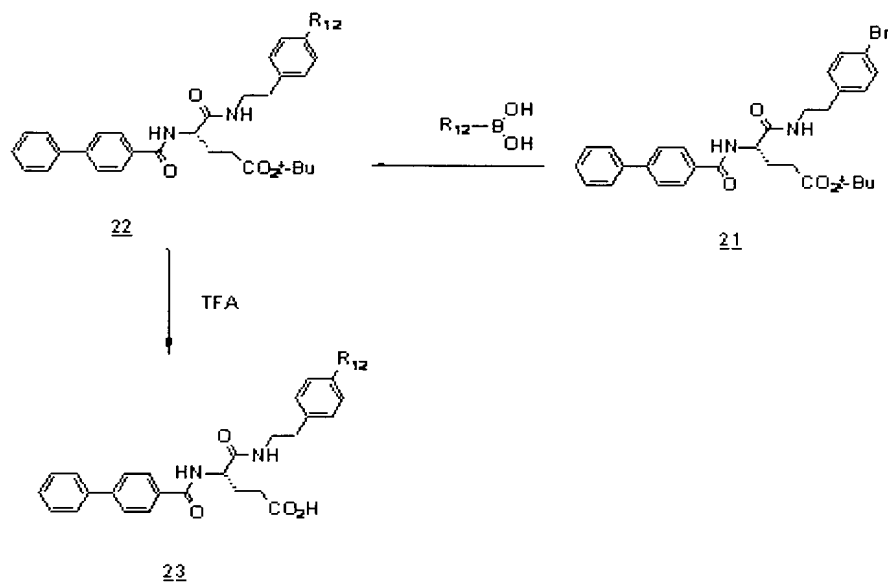
xxxiv. ácido 6-(3-metoxifenil)nicotínico

EM (ESI) m/z 230.1;

15 xxxv. ácido 3-fluorobifenil-4-carboxílico

EM (ESI) m/z 215.1; HRMS: calculado para $C_{13}H_9FO_2 + H^+$, 217.06593; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 217.06598.

Esquema 8



Exemplo 9: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4'-formilbifenil-4-il)etil]-L- α -glutamina

Etapa A: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4'-formilbifenil-4-il)etil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

5 N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4-bromofenil)etil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila (333 mg, 0,59 mmol, 1 equiv.) foi dissolvido em DME (5 mL) sendo a mistura adicionada a ácido 4-formilfenil borônico (0,97 g, 0,65 mmol, 1,1 equiv.) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (68 mg, 0,059 mmol, 0,1 equiv.) e agitada por 30 minutos antes da adição de K_2CO_3 aq. (163 mg, 1,18 mmol, 2 equiv.) em 1 mL H_2O . A mistura foi colocada num frasco vedado e agitada durante a noite a 80°C. A reação estava completa conforme se determinou por TLC. A mistura foi filtrada sobre celite, sendo o solvente removido e o sólido castanho resultante foi diluído com EtOAc (20 mL) e lavado consecutivamente com H_2O , 10% HCl, salmoura, e seco sobre Na_2SO_4 . O sólido foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel, 41% acetona/hexanos) dando 38 mg de N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4'-formilbifenil-4-il)etil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila em 11% de rendimento.

EM (ESI) m/z 591.3; EM (ESI) m/z 1181.5; HRMS: calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5 + \text{H}^+$, 591.28535; encontrado (ESI-FTMS, $[\text{M}+\text{H}]^{1+}$), 591.28473.

Etapa B: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4'-formilbifenil-4-il)etil]-L- α -glutamina

25 N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4'-formilbifenil-4-il)etil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila 100 mg, 0,17 mmol, 1 equiv.) foi dissolvido em $n\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (5 mL) sendo adicionado

a TFA (2 mL). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 3 horas. A reação estava completa conforme se determinou por TLC. Removeu-se o solvente e o sólido resultante foi purificado por HPLC preparativa para dar N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4'-formilbifenil-4-il)etil]-L- α -glutamina em 89% de rendimento (80 mg). EM (ESI) m/z 533.1; HRMS: calculado para $C_{33}H_{30}N_2O_5 + H^+$, 535.22275; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 535.22464.

Exemplo 10:

10 Os seguintes compostos foram preparados de acordo com procedimentos similares aos descritos no Exemplo 9.

Exemplo 10A: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -{2-[4'-(trifluormetil)bifenil-4-il]etil}-L- α -glutamina

15 Etapa A: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -{2-[4'-(trifluormetil)bifenil-4-il]etil}-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 631.2; EM (ESI) m/z 1261.4; EM (ESI) m/z 653.2; HRMS: calculado para $C_{37}H_{37}F_3N_2O_4 + H^+$, 631.27782; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 631.27719.

20 Etapa B: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -{2-[4'-(trifluormetil)bifenil-4-il]etil}-L- α -glutamina

HRMS: calculado para $C_{33}H_{29}F_3N_2O_4 + H^+$, 575.21522; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 575.21548.

Exemplo 10B: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4'-metoxibifenil-4-il)etil]-L- α -glutamina

25 Etapa A: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4'-metoxibifenil-4-il)etil]-L- α -glutaminato de tert-butila

EM (ESI) m/z 593.3; EM (ESI) m/z 1185.5; HRMS: calculado para $C_{37}H_{40}N_2O_5 + H^+$, 593.30100; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 593.29946.

5 Etapa B: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4'-metoxibifenil-4-il)etil]-L- α -glutamina

HRMS: calculado para $C_{33}H_{32}N_2O_5 + H^+$, 537.23840; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 537.23906.

Exemplo 10C: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2-bifenil-4-iletil)-L- α -glutamina

10 Etapa A: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2-bifenil-4-iletil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 563.3; EM (ESI) m/z 1125.5; HRMS: calculado para $C_{36}H_{38}N_2O_4 + H^+$, 563.29043; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 563.28977.

15 Etapa B: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2-bifenil-4-iletil)-L- α -glutamina

HRMS: calculado para $C_{32}H_{30}N_2O_4 + H^+$, 507.22783; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 507.22688.

20 Exemplo 10D: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -{2-[4-(2-tienil)fenil]etil}-L- α -glutamina

Etapa A: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -{2-[4-(2-tienil)fenil]etil}-L- α -glutaminato de *tert*-butila

25 EM (ESI) m/z 569.2; EM (ESI) m/z 1137.4; HRMS: calculado para $C_{34}H_{36}N_2O_4S + H^+$, 569.24685; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 569.24702.

Etapa B: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -{2-[4-(2-tienil)fenil]etil}-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 511.1; HRMS: calculado para $C_{30}H_{28}N_2O_4S + H^+$, 513.18425; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 513.18417.

Exemplo 10E: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(2'-etoxibifenil-4-il)etil]-L- α -glutamina

5 EM (ESI) m/z 551.1; EM (ESI) m/z 1101.4; EM (ESI) m/z 573.1; HRMS: calculado para $C_{34}H_{34}N_2O_5 + H^+$, 551.25405; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 551.2538.

Exemplo 10F: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4'-etinilbifenil-4-il)etil]-L- α -glutamina

10 Etapa A: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4'-etinilbifenil-4-il)etil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 587.3; EM (ESI) m/z 1173.5; HRMS: calculado para $C_{38}H_{38}N_2O_4 + H^+$, 587.29043; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 587.29016.

15 Etapa B: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4'-etinilbifenil-4-il)etil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 529.2; HRMS: calculado para $C_{34}H_{30}N_2O_4 + H^+$, 531.22783; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 531.22669.

Exemplo 10G: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4-piridin-2-ilfenil)etil]-L- α -glutamina

20 Etapa A: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4-piridin-2-ilfenil)etil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 564.3; HRMS: calculado para $C_{35}H_{37}N_3O_4 + H^+$, 564.28568; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 564.28472.

25 Etapa B: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4-piridin-2-ilfenil)etil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 508.2.

Exemplo 10H: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4-piridin-4-ilfenil)etil]-L- α -glutamina

Etapas A: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4-piridin-4-ilfenil)etil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

5 EM (ESI) m/z 564.2; HRMS: calculado para $C_{35}H_{37}N_3O_4$ + H⁺, 564.28568; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 564.28648.

Etapas B: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4-piridin-4-ilfenil)etil]-L- α -glutamina

10 EM (ESI) m/z 508.1; EM (ESI) m/z 275.1; HRMS: calculado para $C_{31}H_{29}N_3O_4$ + H⁺, 508.22308; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 508.22403.

Exemplo 10I: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(3-piridin-2-ilfenil)etil]-L- α -glutamina

15 Etapas A: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(3-piridin-2-ilfenil)etil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 564.3; HRMS: calculado para $C_{35}H_{37}N_3O_4$ + H⁺, 564.28568; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 564.28531.

Etapas B: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(3-piridin-2-ilfenil)etil]-L- α -glutamina

20 EM (ESI) m/z 508.1; HRMS: calculado para $C_{31}H_{29}N_3O_4$ + H⁺, 508.22308; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 508.22432.

Exemplo 10J: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4'-formilbifenil-3-il)etil]-L- α -glutamina

25 Etapas A: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4'-formilbifenil-3-il)etil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

Etapas B: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4'-formilbifenil-3-il)etil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 535.2; EM (ESI) m/z 1069.3; HRMS: calculado para $C_{33}H_{30}N_2O_5 + H^+$, 535.22275; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 535.22147.

5 Exemplo 10K: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -{2-[4'-(trifluormetil)bifenil-3-il]etil}-L- α -glutamina

Etapas A: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -{2-[4'-(trifluormetil)bifenil-3-il]etil}-L- α -glutaminato de *tert*-butila

HRMS: calculado para $C_{37}H_{37}F_3N_2O_4 + H^+$, 631.27782; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 631.27639.

10 Etapas B: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -{2-[4'-(trifluormetil)bifenil-3-il]etil}-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 575.2; HRMS: calculado para $C_{33}H_{29}F_3N_2O_4 + H^+$, 575.21522; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 575.21382.

15 Exemplo 10L: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4'-metoxibifenil-3-il)etil]-L- α -glutamina

Etapas A: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4'-metoxibifenil-3-il)etil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

20 HRMS: calculado para $C_{37}H_{40}N_2O_5 + H^+$, 593.30100; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 593.29993.

Etapas B: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4'-metoxibifenil-3-il)etil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 537.2; HRMS: calculado para $C_{33}H_{32}N_2O_5 + H^+$, 537.23840; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 537.23745.

25 Exemplo 10M: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3-vinilbenzil)-L- α -glutamina

Etapas A: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3-vinilbenzil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3-iodobenzil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila foi usado como o material de partida. EM (ESI) m/z 499.2; EM (ESI) m/z 997.4; HRMS: calculado para $C_{31}H_{34}N_2O_4 + H^+$, 499.25913; encontrado (ESI-
5 FTMS, $[M+H]^{1+}$), 499.25906.

Etapa B: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3-vinilbenzil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 443.2; EM (ESI) m/z 885.3; HRMS: calculado para $C_{27}H_{26}N_2O_4 + H^+$, 443.19653; encontrado (ESI-
10 FTMS, $[M+H]^{1+}$), 443.19728.

Exemplo 10N: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3-tien-2-ilbenzil)-L- α -glutamina

Etapa A: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3-tien-2-ilbenzil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

15 N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3-iodobenzil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila foi usado como o material de partida. EM (ESI) m/z 555.2; EM (ESI) m/z 1109.3; HRMS: calculado para $C_{33}H_{34}N_2O_4S + H^+$, 555.23120; encontrado (ESI-
FTMS, $[M+H]^{1+}$), 555.23173.

20 Etapa B: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3-tien-2-ilbenzil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 499.1; HRMS: calculado para $C_{29}H_{26}N_2O_4S + H^+$, 499.16860; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 499.16976.

25 Exemplo 10O: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -{[4'-(trifluormetil)bifenil-3-il]metil}-L- α -glutamina

Etapa A: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -{[4'-(trifluormetil)bifenil-3-il]metil}-L- α -glutaminato de *tert*-butila

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3-iodobenzil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila foi usado como o material de partida. EM (ESI) m/z 617.2; EM (ESI) m/z 1233.3; HRMS: calculado para $C_{36}H_{35}F_3N_2O_4 + H^+$, 617.26217; encontrado (ESI-
5 FTMS, $[M+H]^{1+}$), 617.26334.

Etapa B: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -{[4'-(trifluormetil)bifenil-3-il]metil}-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 559.1; EM (ESI) m/z 1119.1; HRMS: calculado para $C_{32}H_{27}F_3N_2O_4 + H^+$, 561.19957; encontrado (ESI-
10 FTMS, $[M+H]^{1+}$), 561.2001.

Exemplo 10P: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[(4'-etinilbifenil-3-il)metil]-L- α -glutamina

Etapa A: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[(4'-etinilbifenil-3-il)metil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

15 N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3-iodobenzil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila foi usado como o material de partida. EM (ESI) m/z 573.2; EM (ESI) m/z 1145.4; HRMS: calculado para $C_{37}H_{36}N_2O_4 + H^+$, 573.27478; encontrado (ESI-
FTMS, $[M+H]^{1+}$), 573.27518.

20 Etapa B: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[(4'-etinilbifenil-3-il)metil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 517.2; EM (ESI) m/z 1033.3; HRMS: calculado para $C_{33}H_{28}N_2O_4 + H^+$, 517.21218; encontrado (ESI-
FTMS, $[M+H]^{1+}$), 517.2125.

25 Exemplo 10Q: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3-piridin-2-ilbenzil)-L- α -glutamina

Etapa A: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3-piridin-2-ilbenzil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3-iodobenzil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila foi usado como o material de partida. EM (ESI) m/z 550.2; HRMS: calculado para $C_{34}H_{35}N_3O_4 + H^+$, 550.27003; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 550.27066.

5 Etapa B: N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3-piridin-2-ilbenzil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 494.1; HRMS: calculado para $C_{30}H_{27}N_3O_4 + H^+$, 494.20743; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 494.20803.

10 Exemplo 10R: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(4-vinilbenzil)-L- α -glutamina

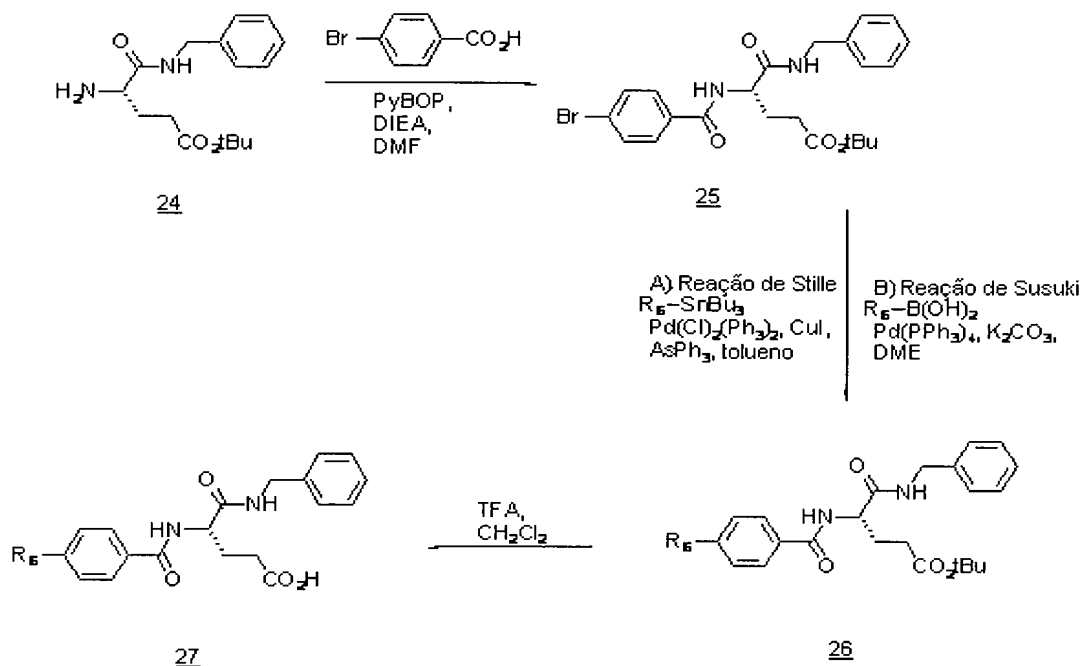
Etapa A: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(4-vinilbenzil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

15 N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(4-iodobenzil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila foi usado como o material de partida. EM (ESI) m/z 499.2; EM (ESI) m/z 997.3; HRMS: calculado para $C_{31}H_{34}N_2O_4 + H^+$, 499.25913; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 499.25883.

Etapa B: N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(4-vinilbenzil)-L- α -glutamina

20 EM (ESI) m/z 443.1; HRMS: calculado para $C_{27}H_{26}N_2O_4 + H^+$, 443.19653; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 443.19697.

Esquema 9

Exemplo 11: *N*¹-benzil-*N*²-(4-tien-2-ilbenzoil)-L-α-glutaminaEtapa A: *N*¹-benzil-*N*²-(4-bromobenzoil)-L-α-glutaminato de *tert*-butila

5 Uma solução de éster *tert*-butila do ácido 4-amino-4-benzilcarbamoil-butírico (6,39 g, 21,9 mmol, 1 equiv.) em DMF (18 mL) foi adicionado para ácido 4-bromobenzoico (4,39 g, 21,9 mmol, 1 equiv.) e PyBOP (14,7 g, 28,2 mmol, 1,2 equiv.) e a solução foi agitada a temperatura ambiente sob

10 nitrogênio. DIEA (4,58 mL, 26,3 mmol, 1,2 equiv.) foi então adicionado gota a gota e a solução foi agitada por 2 horas. A reação estava terminada conforme determinado por TLC. A solução foi diluída com EtOAc (250 mL) e lavada consecutivamente H₂O, 10% HCl, NaHCO₃ sat., salmoura,

15 secando-se sobre Na₂SO₄. Após o solvente ser evaporado, o resíduo bruto foi dissolvido em éter e lavado com LiBr aq.

(2 x 250 mL) e seco sobre Na_2SO_4 . Obteve-se um sólido castanho claro, 8,94 g de N^1 -benzil- N^2 -(4-bromobenzoil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila com 86 % de rendimento.

EM (ESI) m/z 475.1; EM (ESI) m/z 949.2; HRMS: calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{BrN}_2\text{O}_4 + \text{Na}^+$, 497.10464; encontrado (ESI_FTMS, $[\text{M}+\text{Na}]^{1+}$), 497.10542.

Etapa B: N^1 -benzil- N^2 -(4-tien-2-ilbenzoil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

N^1 -benzil- N^2 -(4-bromobenzoil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila (200mg, 0,421mmol) foi dissolvido em tolueno (4mL) sob nitrogênio. Iodeto de cobre (16,0mg, 0,0841mmol), trifenilarsina (26,0mg, 0,0841mmol), e $\text{Pd}(\text{Cl})_2(\text{PPh}_3)_2$ (59mg, 0,0841mmol) foram a seguir adicionados como sólidos. A mistura de reação foi a seguir equipada com um condensador sendo aquecida ao refluxo (115°C), por 10 minutos. 2-(tributilestanil)-tiofeno (267mL, 0,841mmol) foi adicionado e, imediatamente a reação transformou-se de laranja a preto. Essas são condições de reação típicas de reação de Stille. A reação foi monitorada por TLC estando terminada em 30 minutos. A mistura de reação foi filtrada através de celite sendo o celite lavado com MeOH (1mL). O solvente foi removido e o resíduo amarelo restante foi dissolvido numa quantidade mínima de CH_2Cl_2 . Adicionaram-se hexanos, precipitando um sólido branco, que foi filtrado, lavado com hexanos, sendo seco a pressão reduzida. Foram obtidos 140mg de N^1 -benzil- N^2 -(4-tien-2-ilbenzoil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila como um sólido branco em 69% de rendimento. EM (ESI) m/z 479.1; EM (ESI) m/z 957.3; HRMS: calculado para

$C_{27}H_{30}N_2O_4S + H^+$, 479.19990; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^{1+}$), 479.19826.

Etapa C: N^1 -benzil- N^2 -(4-tien-2-ilbenzoil)-L- α -glutamina

N^1 -benzil- N^2 -(4-tien-2-ilbenzoil)-L- α -glutaminato

5 de *tert*-butila (135mg, 0,282mmol) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (1,5mL) sob nitrogênio. TFA foi diluído em CH_2Cl_2 (2mL), sendo a seguir adicionado para a reação. A reação foi monitorada por TLC estando terminada em 2 horas. O solvente foi removido e o resíduo amarelo restante foi dissolvido em

10 tolueno, que foi então removido (2x) deixando um sólido laranja. O sólido laranja foi retirado em acetona, sendo adicionados hexanos, precipitando um sólido laranja pálido. O sólido foi filtrado, lavado com hexanos, e seco a pressão reduzida. O sólido laranja pálido foi passado numa coluna de

15 SiO_2 usando 4% MeOH/ CH_2Cl_2 . O solvente foi removido das frações, rendendo 79mg de N^1 -benzil- N^2 -(4-tien-2-ilbenzoil)-L- α -glutamina, como um sólido branco, a 66% de rendimento. EM (ESI) m/z 421.1; EM (ESI) m/z 843.3; HRMS: calculado para $C_{23}H_{22}N_2O_4S + H^+$, 423.13730; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^{1+}$),

20 423.13742.

Exemplo 12:

Os seguintes compostos foram preparados de acordo com procedimentos similares aos descritos para Exemplo 11.

Exemplo 12A: N^1 -benzil- N^2 -[4-(2-furil)benzoil]-L- α -glutamina

25 Etapa B: N^1 -benzil- N^2 -[4-(2-furil)benzoil]-L- α -glutaminato
de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 463.2; EM (ESI) m/z 925.3; HRMS: calculado para $C_{27}H_{30}N_2O_5 + H^+$, 463.22275; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 463.22159.

Etapa C: N^1 -benzil- N^2 -[4-(2-furil)benzoil]-L- α -glutamina

5 EM (ESI) m/z 407.1; EM (ESI) m/z 813.2; HRMS: calculado para $C_{23}H_{22}N_2O_5 + H^+$, 407.16015; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^+$), 407.16031.

Exemplo 12B: N^1 -benzil- N^2 -[(4'-etinil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina

10 Etapa B: N^1 -benzil- N^2 -[(4'-etinil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 497.3; EM (ESI) m/z 993.5; HRMS: calculado para $C_{31}H_{32}N_2O_4 + H^+$, 497.24348; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^+$), 497.24306.

15 Etapa C: N^1 -benzil- N^2 -[(4'-etinil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 439.2; EM (ESI) m/z 879.4; HRMS: calculado para $C_{27}H_{24}N_2O_4 + H^+$, 441.18088; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 441.18056.

20 Exemplo 12C: N^1 -benzil- N^2 -(4-piridin-3-ilbenzoil)-L- α -glutamina

Etapa B: N^1 -benzil- N^2 -(4-piridin-3-ilbenzoil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

25 EM (ESI) m/z 474.2; HRMS: calculado para $C_{28}H_{31}N_3O_4 + H^+$, 474.23873; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 474.238741.

Etapa C: N^1 -benzil- N^2 -(4-piridin-3-ilbenzoil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 418.1; HRMS: calculado para $C_{24}H_{23}N_3O_4 + H^+$, 418.17613; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 418.17555.

Exemplo 12D: N^1 -benzil- N^2 -[4-(1,3-tiazol-2-il)benzoil]-L- α -
glutamina

Etapa B: N^1 -benzil- N^2 -[4-(1,3-tiazol-2-il)benzoil]-L- α -
glutaminato de *tert*-butila

5 EM (ESI) m/z 480.2; EM (ESI) m/z 959.2; HRMS:
calculado para $C_{26}H_{29}N_3O_4S + H^+$, 480.19515; encontrado
(ESI_FT, $[M+H]^{1+}$), 480.19659.

Etapa C: N^1 -benzil- N^2 -[4-(1,3-tiazol-2-il)benzoil]-L- α -
glutamina

10 EM (ESI) m/z 422.2; EM (ESI) m/z 845.3; HRMS:
calculado para $C_{22}H_{21}N_3O_4S + H^+$, 424.13255; encontrado
(ESI_FT, $[M+H]^{1+}$), 424.13204.

Exemplo 12E: N^1 -benzil- N^2 -(4-piridin-2-ilbenzoil)-L- α -
glutamina

15 Etapa B: N^1 -benzil- N^2 -(4-piridin-2-ilbenzoil)-L- α -
glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 474.2; HRMS: calculado para $C_{28}H_{31}N_3O_4$
+ H^+ , 474.23873; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^{1+}$), 474.2401.

Etapa C: N^1 -benzil- N^2 -(4-piridin-2-ilbenzoil)-L- α -glutamina

20 EM (ESI) m/z 418.1; HRMS: calculado para $C_{24}H_{23}N_3O_4$
+ H^+ , 418.17613; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^{1+}$), 418.17517.

Exemplo 12F: N-benzil- N^2 -[4-(2-naftil)benzoil]-L- α -glutamina

25 EM (ESI) m/z 467.2; EM (ESI) m/z 933.4; HRMS:
calculado para $C_{29}H_{26}N_2O_4 + H^+$, 467.19653; encontrado (ESI-
FTMS, $[M+H]^{1+}$), 467.19661.

Exemplo 12G: N-benzil- N^2 -[4-(feniletinil)benzoil]-L- α -
glutamina

EM (ESI) m/z 441.2; EM (ESI) m/z 881.4.

Exemplo 12H: N-benzil-N²-{4-[(9-hidróxi-9H-fluoren-9-il)etinil]benzoil}-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 543.1; EM (ESI) m/z 1087.2.

Exemplo 12I: N-benzil-N²-{4-[(1E)-3-oxo-3-fenilprop-1-en-1-il]benzoil}-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 471.2; EM (ESI) m/z 941.4.

Exemplo 12J: N²-{4-[(3-aminofenil)etinil]benzoil}-N-benzil-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 456.1; EM (ESI) m/z 249.1.

Exemplo 12K: N-benzil-N²-[4-(3-hidróxi-3,3-difenilprop-1-in-1-il)benzoil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 545.1; EM (ESI) m/z 1091.2; EM (ESI) m/z 659.1.

Exemplo 12L: N-benzil-N²-{4-[(3-metoxifenil)etinil]benzoil}-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 471.1; EM (ESI) m/z 941.2.

Exemplo 13:

Os seguintes compostos foram preparados de acordo com procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 11, exceto que foi usado uma reação de Suzuki na Etapa B no lugar de uma reação de Stille. A hidrólise do éster ao produto final, seguiu o mesmo procedimento descrito anteriormente.

Exemplo 13A: N¹-benzil-N²-[(3',5'-dimetil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina

Etapa B: N¹-benzil-N²-[(3',5'-dimetil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutaminato de tert-butila

N^1 -benzil- N^2 -(4-bromobenzoil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila (350mg, 0,736mmol) foi dissolvido em DME, sob nitrogênio num frasco vedado.

Ácido 3,5-dimetilborônico (110mg, 0,736mmol), e
 5 Pd(PPh₃)₄ (43mg, 0,037mmol) foram adicionados como sólidos sendo a reação aquecida ao refluxo por 10 minutos. Neste ponto, adicionou-se K₂CO₃ 2M (735mL, 1,47mmol) o frasco de reação foi vedado e a reação aquecida ao refluxo, sendo monitorada por TLC. A reação terminou em 2 horas. A parte
 10 aquosa da reação foi removida por meio de pipeta. A solução de reação foi a seguir filtrada através de celite e o celite lavado com MeOH. O solvente foi removido deixando um sólido marrom. O produto foi purificado usando uma coluna de SiO₂ e EtOAc/Hex 33% como o solvente. O produto foi obtido como um
 15 sólido branco, rendendo 222mg em 60% de rendimento. EM (ESI) *m/z* 501.3; EM (ESI) *m/z* 1001.6; HRMS: calculado para C₃₁H₃₆N₂O₄ + H⁺, 501.27478; encontrado (ESI_FT, [M+H]¹⁺), 501.27332.

20 Etapa C: N^1 -benzil- N^2 -[(3',5'-dimetil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina

MS (ESI_FT) *m/z* 445.21151; EM (ESI_FT) *m/z* 445.21219; HRMS: calculado para C₂₇H₂₈N₂O₄ + H⁺, 445.21218; encontrado (ESI_FT, [M+H]¹⁺), 445.21151.

25 Exemplo 13B: N^1 -benzil- N^2 -[(2',5'-dimetil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina

Etapa B: N^1 -benzil- N^2 -[(2',5'-dimetil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila.

EM (ESI) m/z 501.3; EM (ESI) m/z 1001.6; HRMS: calculado para $C_{31}H_{36}N_2O_4 + H^+$, 501.27478; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 501.27441.

5 Etapa C: N^1 -benzil- N^2 -[(2',5'-dimetil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 445.3; EM (ESI) m/z 889.5; HRMS: calculado para $C_{27}H_{28}N_2O_4 + H^+$, 445.21218; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 445.21172.

10 Exemplo 13C: N^1 -benzil- N^2 -[(4'-etil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina

Etapa B: N^1 -benzil- N^2 -[(4'-etil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila.

15 EM (ESI) m/z 501.3; EM (ESI) m/z 1001.6; HRMS: calculado para $C_{31}H_{36}N_2O_4 + H^+$, 501.27478; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 501.27326.

Etapa C: N^1 -benzil- N^2 -[(4'-etil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina

20 MS (ESI_FT) m/z 445.2115; EM (ESI_FT) m/z 445.21219; HRMS: calculado para $C_{27}H_{28}N_2O_4 + H^+$, 445.21218; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 445.2115.

Exemplo 13D: N^1 -benzil- N^2 -[(3'-etóxi-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina

Etapa B: N^1 -benzil- N^2 -[(3'-etóxi-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila.

25 EM (ESI) m/z 517.3; EM (ESI) m/z 1033.6; HRMS: calculado para $C_{31}H_{36}N_2O_5 + H^+$, 517.26970; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 517.26837.

Etapa C: N^1 -benzil- N^2 -[(3'-etóxi-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina

MS (ESI_FT) m/z 461.20568; EM (ESI_FT) m/z 461.2071; HRMS: calculado para $C_{27}H_{28}N_2O_5 + H^+$, 461.20710; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 461.20568.

Exemplo 13E: N^1 -benzil- N^2 -[(2'-etóxi-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina

Etapa B: N^1 -benzil- N^2 -[(2'-etóxi-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila.

10 EM (ESI) m/z 517.3; EM (ESI) m/z 1033.5; HRMS: calculado para $C_{31}H_{36}N_2O_5 + H^+$, 517.26970; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 517.26833.

Etapa C: N^1 -benzil- N^2 -[(2'-etóxi-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina

15 MS (ESI_FT) m/z 461.20572; EM (ESI_FT) m/z 461.2071; HRMS: calculado para $C_{27}H_{28}N_2O_5 + H^+$, 461.20710; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 461.20572.

Exemplo 13F: N^1 -benzil- N^2 -[(2',6'-dimetil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina

20 Etapa B: N^1 -benzil- N^2 -[(2',6'-dimetil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila.

MS (ESI_FT) m/z 501.27323; EM (ESI_FT) m/z 501.27479; HRMS: calculado para $C_{31}H_{36}N_2O_4 + H^+$, 501.27478; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^+$), 501.27323.

25 Etapa C: N^1 -benzil- N^2 -[(2',6'-dimetil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina

MS (ESI_FT) m/z 445.21145; EM (ESI_FT) m/z 445.21219; HRMS: calculado para $C_{27}H_{28}N_2O_4 + H^+$, 445.21218; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^{1+}$), 445.21145.

Exemplo 13G: N^1 -benzil- N^2 -[(4'-vinil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina

5

Etapla B: N^1 -benzil- N^2 -[(4'-vinil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila.

EM (ESI) m/z 499.3; EM (ESI) m/z 997.5; HRMS: calculado para $C_{31}H_{34}N_2O_4 + H^+$, 499.25913; encontrado (ESI_FT, $[M+H]^{1+}$), 499.25855.

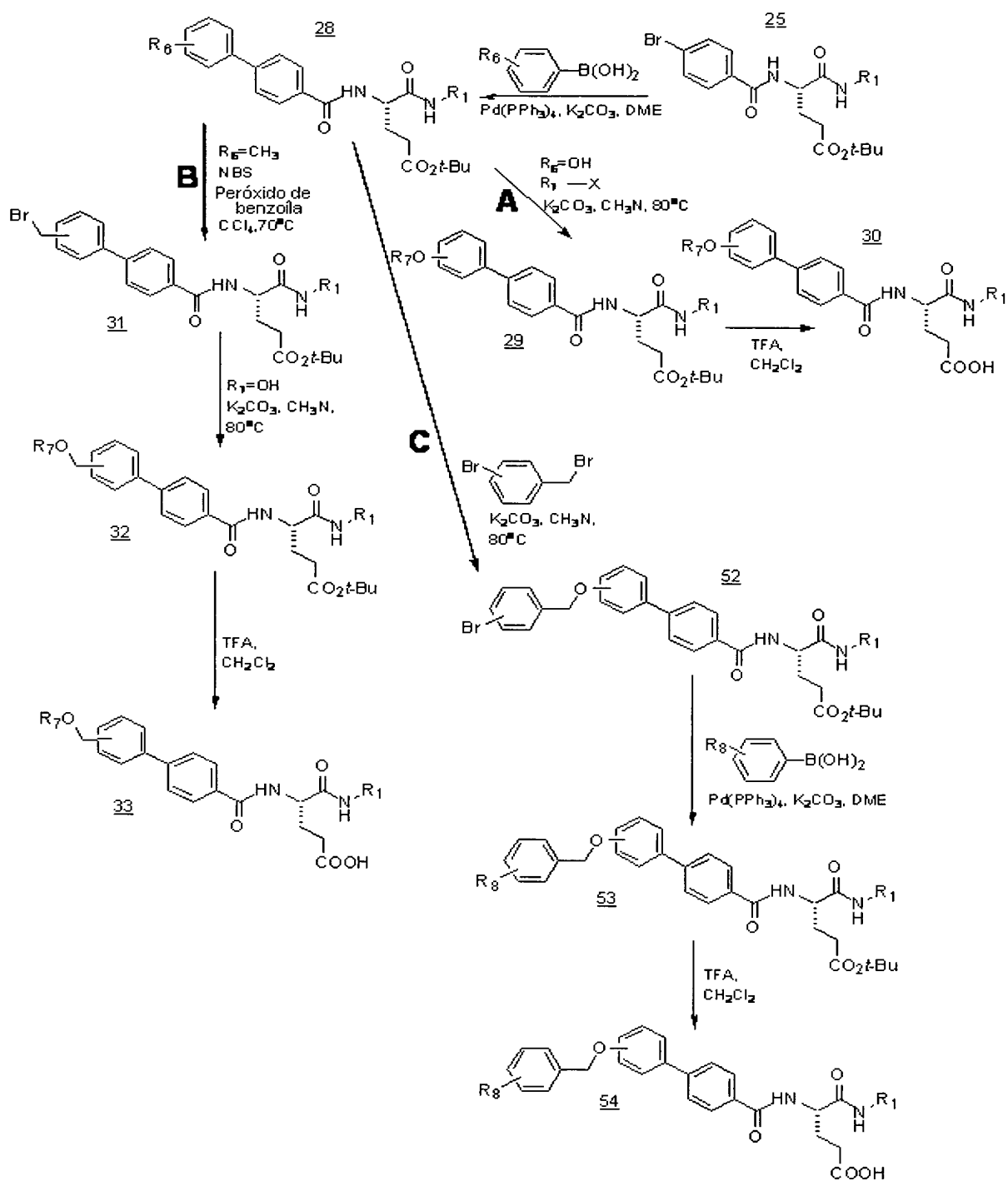
10

Etapla C: N^1 -benzil- N^2 -[(4'-vinil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 443.2; EM (ESI) m/z 885.4; HRMS: calculado para $C_{27}H_{26}N_2O_4 + H^+$, 443.19653; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 443.19675.

15

Esquema 10



Exemplo 14: *N*¹-benzil-*N*²-[(4'-etóxi-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina

Etapa A: N^1 -benzil- N^2 -[(4'-hidróxi-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila.

N^1 -benzil- N^2 -(4-bromobenzoil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila. (3,00 g, 6,31 mmol) foi dissolvido em DME (40mL), sob nitrogênio num frasco de bombardeio. Adicionou-se ácido 4-hidroxifenilborônico (871 mg, 6,31 mmol), e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (729 mg, 0,631 mmol) como sólidos, sendo a reação aquecida ao refluxo por 30 minutos. Neste ponto, K_2CO_3 (1,74 g, 12,6 mmol) foi dissolvido em H_2O (8mL), e adicionado para a reação. O frasco de bombardeio foi vedado e a reação aquecida ao refluxo, agitada durante a noite e monitorada por TLC. A reação estava completa após agitação durante a noite. A mistura de reação foi filtrada através de celite e o celite enxaguado com MeOH. Removeu-se o solvente e o sólido restante foi dissolvido em EtOAc (200mL) sendo lavado com 200mL de HCl a 10% (2x) e salmoura. A camada orgânica (topo) foi a seguir seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada, deixando um sólido oleoso vermelho escuro. O produto foi purificado usando uma coluna de SiO_2 e 40% de ace/Hex como o solvente. Não iria dissolver neste solvente, de modo que foi dissolvido em acetona/MeOH (1:1) colocado a seco na coluna. O produto foi obtido como o terceiro ponto da coluna como um sólido amarelo. Rendimento: 1.9g de N^1 -benzil- N^2 -[(4'-hidróxi-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila a 62% de rendimento. EM (ESI) m/z 487.4; EM (ESI) m/z 533.5; EM (ESI) m/z 975.8; HRMS: calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5 + \text{H}^+$, 489.23840; encontrado (ESI_FTMS, $[\text{M}+\text{H}]^{1+}$), 489.23862.

Etapa B: N^1 -benzil- N^2 -[(4'-etóxi-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L- α -lutaminato de *tert*-butila

N^1 -benzil- N^2 -[(4'-hidróxi-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila (300mg, 0,614mmol) foi
 5 dissolvido em CH₃CN (7mL) num frasco de 20 mL vedado. Adicionou-se K₂CO₃ como um sólido, o frasco vedado e aquecido a 80°C por 1 hora. Adicionou-se iodoetano (54mL, 0,675mmol), sendo o frasco vedado e agitado a 80°C durante a noite. A reação foi monitorada por TLC estando completa após
 10 agitação durante a noite. Removeu-se o solvente via insuflação de nitrogênio e o sólido restante foi dissolvido em CH₂Cl₂ (7mL) sendo lavado com 10% de HCl (7mL). A camada aquosa foi decantada com uma pipeta, sendo o solvente removido via insuflador de nitrogênio. O sólido restante foi
 15 dissolvido em DMSO (2mL) e purificado numa HPLC de Gilson. Rendimento: 123mg de N^1 -benzil- N^2 -[(4'-etóxi-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila, um sólido branco a 39% de rendimento. EM (ESI) *m/z* 517.2; EM (ESI) *m/z* 1033.4; HRMS: calculado para C₃₁H₃₆N₂O₅ + H⁺, 517.26970; encontrado (ESI_FTMS, [M+H]¹⁺), 517.26801.
 20

Etapa C: N^1 -benzil- N^2 -[(4'-etóxi-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina

O procedimento usado foi idêntico ao descrito no exemplo 13

25 EM (ESI) *m/z* 461.2; EM (ESI) *m/z* 921.4; HRMS: calculado para C₂₇H₂₈N₂O₅ + H⁺, 461.20710; encontrado (ESI_FTMS, [M+H]¹⁺), 461.20542.

Exemplo 15:

Os compostos a seguir foram preparados de acordo com procedimentos similares aos descritos no Exemplo 14.

Exemplo 15A: N^1 -benzil- N^2 -[(4'-propóxi-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina

Etapa B: N^1 -benzil- N^2 -[(4'-propóxi-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 531.3; EM (ESI) m/z 1061.4; HRMS: calculado para $C_{32}H_{38}N_2O_5 + H^+$, 531.28535; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^+$), 531.2844.

Etapa C: N^1 -benzil- N^2 -[(4'-propóxi-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 475.2; EM (ESI) m/z 949.4; HRMS: calculado para $C_{28}H_{30}N_2O_5 + H^+$, 475.22275; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^+$), 475.22333.

Exemplo 15B: N^1 -benzil- N^2 -[(4'-butóxi-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina

Etapa B: N^1 -benzil- N^2 -[(4'-butóxi-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 545.3; EM (ESI) m/z 1089.5; HRMS: calculado para $C_{33}H_{40}N_2O_5 + H^+$, 545.30100; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^+$), 545.30048.

Etapa C: N^1 -benzil- N^2 -[(4'-butóxi-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 489.3; EM (ESI) m/z 977.4; HRMS: calculado para $C_{29}H_{32}N_2O_5 + H^+$, 489.23840; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^+$), 489.23871.

Exemplo 15C: N^1 -benzil- N^2 -{[4'-(ciclobutilmetóxi)-1,1'-bifenil-4-il]carbonil}-L- α -glutamina

Etapa B: N^1 -benzil- N^2 -{[4'-(ciclobutilmetóxi)-1,1'-bifenil-4-il]carbonil}-L- α -glutaminato de *tert*-butila

5 EM (ESI) m/z 557.3; EM (ESI) m/z 1113.4; HRMS: calculado para $C_{34}H_{40}N_2O_5 + H^+$, 557.30100; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^+$), 557.30064.

Etapa C: N^1 -benzil- N^2 -{[4'-(ciclobutilmetóxi)-1,1'-bifenil-4-il]carbonil}-L- α -glutamina

10 EM (ESI) m/z 501.3; EM (ESI) m/z 1001.5; HRMS: calculado para $C_{30}H_{32}N_2O_5 + H^+$, 501.23840; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^+$), 501.23937.

Exemplo 15D: N^1 -benzil- N^2 -{[4'-(cicloexilmetóxi)-1,1'-bifenil-4-il]carbonil}-L- α -glutamina

15 Etapa B: N^1 -benzil- N^2 -{[4'-(cicloexilmetóxi)-1,1'-bifenil-4-il]carbonil}-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 585.3; EM (ESI) m/z 1169.5; HRMS: calculado para $C_{36}H_{44}N_2O_5 + H^+$, 585.33230; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^+$), 585.33275.

20 Etapa C: N^1 -benzil- N^2 -{[4'-(cicloexilmetóxi)-1,1'-bifenil-4-il]carbonil}-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 529.3; EM (ESI) m/z 1057.5; HRMS: calculado para $C_{32}H_{36}N_2O_5 + H^+$, 529.26970; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^+$), 529.27022.

25 Exemplo 15E: N^2 -{[4'-(alilóxi)-1,1'-bifenil-4-il]carbonil}- N^1 -benzil-L- α -glutamina

Etapa B: N^2 -{[4'-(alilóxi)-1,1'-bifenil-4-il]carbonil}- N^1 -benzil-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 529.2; EM (ESI) m/z 1057.4; HRMS:
calculado para $C_{32}H_{36}N_2O_5 + H^+$, 529.26970; encontrado
(ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 529.26804.

Etapas C: N^2 -{[4'-(alilóxi)-1,1'-bifenil-4-il]carbonil}- N^1 -
benzil-L- α -glutamina

Exemplo 15F: N^1 -benzil- N^2 -({4'-[(3-metoxibenzil)oxi]-1,1'-
bifenil-4-il}carbonil)-L- α -glutamina

Etapas B: N^1 -benzil- N^2 -({4'-[(3-metoxibenzil)oxi]-1,1'-
bifenil-4-il}carbonil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 609.3; EM (ESI) m/z 1217.5; HRMS:
calculado para $C_{37}H_{40}N_2O_6 + H^+$, 609.29591; encontrado (ESI-
FTMS, $[M+H]^+$), 609.29669.

Etapas C: N^1 -benzil- N^2 -({4'-[(3-metoxibenzil)oxi]-1,1'-
bifenil-4-il}carbonil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 553.2; EM (ESI) m/z 1105.3; HRMS:
calculado para $C_{33}H_{32}N_2O_6 + H^+$, 553.23331; encontrado (ESI-
FTMS, $[M+H]^+$), 553.23235.

Exemplo 15G: N^1 -benzil- N^2 -({4'-[(3,5-dimetoxibenzil)oxi]-
1,1'-bifenil-4-il}carbonil)-L- α -glutamina

Etapas B: N^1 -benzil- N^2 -({4'-[(3,5-dimetoxibenzil)oxi]-1,1'-
bifenil-4-il}carbonil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 639.3; EM (ESI) m/z 1277.4; HRMS:
calculado para $C_{38}H_{42}N_2O_7 + H^+$, 639.30648; encontrado (ESI-
FTMS, $[M+H]^+$), 639.30698.

Etapas C: N^1 -benzil- N^2 -({4'-[(3,5-dimetoxibenzil)oxi]-1,1'-
bifenil-4-il}carbonil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 583.2; EM (ESI) m/z 1165.3; HRMS: calculado para $C_{34}H_{34}N_2O_7 + H^+$, 583.24388; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 583.2433.

Exemplo 15H: N^1 -benzil- N^2 -{[4'-(2-naftilmetóxi)-1,1'-bifenil-4-il]carbonil}-L- α -glutamina

Etapa B: N^1 -benzil- N^2 -{[4'-(2-naftilmetóxi)-1,1'-bifenil-4-il]carbonil}-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 629.3; HRMS: calculado para $C_{40}H_{40}N_2O_5 + H^+$, 629.30100; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 629.30277.

Etapa C: N^1 -benzil- N^2 -{[4'-(2-naftilmetóxi)-1,1'-bifenil-4-il]carbonil}-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 571.3; HRMS: calculado para $C_{36}H_{32}N_2O_5 + H^+$, 573.23840; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 573.23779.

Exemplo 15I: N -benzil- N^2 -{[4'-[(3-fluorbenzil)oxi]bifenil-4-il]carbonil}-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 541.1; EM (ESI) m/z 1081.2.

Exemplo 15J: N -benzil- N^2 -{[4'-(benzilóxi)bifenil-4-il]carbonil}-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 523.1; EM (ESI) m/z 1045.2.

Os compostos a seguir foram preparados de acordo com o Esquema 10, Via A:

Exemplo 15K: N^2 -{[3'-(benzilóxi)bifenil-4-il]carbonil}- N -(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 613.1; EM (ESI) m/z 1225.1; HRMS: calculado para $C_{35}H_{36}N_2O_8 + H^+$, 613.25444; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 613.25451.

Exemplo 15L: N^2 -{[3'-[(3,5-dimetoxibenzil)oxi]bifenil-4-il]carbonil}- N -(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 673.3; EM (ESI) m/z 1345.6; EM (ESI) m/z 690.4; HRMS: calculado para $C_{37}H_{40}N_2O_{10} + H^+$, 673.27557; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 673.27431.

5 Exemplo 15M: N^2 -({3'-[(3-metoxibenzil)oxi]bifenil-4-il}carbonil)- N -(3,4,5-trimetoxibenzil)- L - α -glutamina

EM (ESI) m/z 643.3; EM (ESI) m/z 1285.6; HRMS: calculado para $C_{36}H_{38}N_2O_9 + H^+$, 643.26501; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 643.26574.

10 Exemplo 15N: N^2 -({4'-[(3,5-dimetoxibenzil)oxi]bifenil-4-il}carbonil)- N -[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]- L - α -glutamina

EM (ESI) m/z 643.3; EM (ESI) m/z 1285.6; HRMS: calculado para $C_{37}H_{39}FN_2O_7 + H^+$, 643.28141; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 643.28187.

15 Os compostos a seguir foram preparados de acordo com o Esquema 10, Via B:

Exemplo 15O: N^2 -[(4'-{[3,5-bis(trifluormetil)fenóxi]metil}bifenil-4-il)carbonil]- N -(1,1-dimetil-2-feniletil)- L - α -glutamina

20 Etapa A: N -(1,1-dimetil-2-feniletil)- N^2 -[(4'-metilbifenil-4-il)carbonil]- L - α -glutaminato de *tert*-butila

N^1 -benzil- N^2 -(4-bromobenzoil)- L - α -glutaminato de *tert*-butila (1,00g, 1,93mmol) foi dissolvido em DME (10mL) sob nitrogênio e colocado num recipiente de microondas. Ácido 4-metilfenil borônico (526mg, 3,87.mmol), e $Pd(PPh_3)_4$ (334mg, 0,290mmol) foram adicionados como sólidos antes da adição de K_2CO_3 (800mg, 5,79mmol) dissolvido em H_2O (2,3mL). O recipiente foi vedado e aquecido para 80°C em um microondas durante 20 minutos. O solvente foi removido e o

óleo amarelo restante foi dissolvido em éter dietílico (125mL). A fase orgânica foi lavada consecutivamente com 10% HCl (125mL), água (125mL) e salmoura (125mL). A camada orgânica foi seca em MgSO₄, filtrada através de celite, sendo o solvente removido. O sólido pegajoso foi purificado usando uma coluna Combi flash de 40 g fazendo uso de um gradiente crescente de EtOAc/Hex como o solvente. O produto foi obtido como um sólido castanho claro. Rendimento: 792 mg de *N*-(1,1-dimetil-2-feniletil)-*N*²-[(4'-metilbifenil-4-il) carbonil]-*L*-α-glutaminato de *tert*-butila a 78% de rendimento. EM (ESI) *m/z* 529.3; HRMS: calculado para C₃₃H₄₀N₂O₄ + H⁺, 529.30608; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 529.30594.

Etapa B: *N*²-{[4'-(bromometil)bifenil-4-il]carbonil}-*N*-(1,1-dimetil-2-feniletil)-*L*-α-glutaminato de *tert*-butila

N-(1,1-dimetil-2-feniletil)-*N*²-[(4'-metilbifenil-4-il)carbonil]-*L*-α-glutaminato de *tert*-butila (3,5g, 6,62 mmol) foi dissolvido em CCl₄ (50mL) juntamente com *N*-bromossuccinimida (2,36g, 13,2mmol) e peróxido de benzoíla (321mg, 1,32mmol) num frasco de 100mL equipado com um condensador de refluxo. A mistura de reação foi agitada durante a noite a 70°C. Removeu-se o solvente e o resíduo foi purificado usando uma coluna SiO₂ e 20% de EtOAc/Hex como o solvente dando um sólido amarelo. Rendimento: 1,05g de *N*²-{[4'-(bromometil)bifenil-4-il]carbonil}-*N*-(1,1-dimetil-2-feniletil)-*L*-α-glutaminato de *tert*-butila a 57% de rendimento. EM (ESI) *m/z* 607.1; HRMS: calculado para C₃₃H₃₉BrN₂O₄ + H⁺, 607.21660; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 607.21591.

Etapa C: N^2 -[(4'-{[3,5-bis(trifluormetil)fenóxi]metil}bifenil-4-il)carbonil]- N -(1,1-dimetil-2-feniletil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

N^2 -{[4'-(bromometil)bifenil-4-il)carbonil]- N -(1,1-dimetil-2-feniletil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila (253mg, 0,41mmol) 3,5-bis(trifluormetil)fenol (63 μ L, 42mmol) e K_2CO_3 (287mg, 2,08mmol) foram combinados num frasco de 10 mL. Adicionou-se acetonitrila (4mL) dissolvendo-se alguns sólidos com aquecimento a 80°C. A reação foi monitorada usando TLC e EM. A reação foi agitada durante a noite (18h). A reação foi filtrada usando um funil de fritta sendo removido o solvente. O filtrado foi coletado e o solvente removido. O resíduo foi purificado usando uma coluna de SiO_2 e 20% de EtOAc/Hex como o solvente conferindo um sólido branco. Rendimento: 242 mg de N^2 -[(4'-{[3,5-bis(trifluormetil)fenóxi] metil}bifenil-4-il)carbonil]- N -(1,1-dimetil-2-feniletil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila a 77% de rendimento. EM (ESI) m/z 757.4; HRMS: calculado para $C_{41}H_{42}F_6N_2O_5 + H^+$, 757.30707; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 757.30532.

Etapa D: N^2 -[(4'-{[3,5-bis(trifluormetil)fenóxi]metil}bifenil-4-il)carbonil]- N -(1,1-dimetil-2-feniletil)-L- α -glutamina

N^2 -[(4'-{[3,5-bis(trifluormetil)fenóxi]metil}bifenil-4-il)carbonil]- N -(1,1-dimetil-2-feniletil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila (215mg, 0,284mmol) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (3mL) e agitado num frasco de 10mL. Adicionou-se ácido trifluoracético (1,09mL, 14 mmol) sendo a solução

agitada por 2 horas. Removeu-se o solvente sendo a seguir, seco sob vácuo. O resíduo resultante foi purificado usando HPLC preparativa (ACN/H₂O, 0.02% TFA). As frações principais de pico foram coletadas e, após remoção do solvente conferiu o produto como um sólido branco. Rendimento de 104 mg de N²-[(4'-{[3,5-bis(trifluormetil)fenóxi]metil} bifenil-4-il)carbonil]-N-(1,1-dimetil-2-feniletil)-L-α-glutamina foi obtido em 52% de rendimento. EM (ESI) m/z 699.3; HRMS: calculado para C₃₇H₃₄F₆N₂O₅ + H⁺, 701.24447; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 701.24429.

Os compostos a seguir foram preparados de acordo com o procedimento descrito supra para o Exemplo 150:

Exemplo 15P: N²-({4'-[(1,3-benzodioxol-5-ilóxi)metil]bifenil-4-il}carbonil)-N-(1,1-dimetil-2-feniletil)-L-α-glutamina

EM (ESI) m/z 609.3; EM (ESI) m/z 1217.6; HRMS: calculado para C₃₆H₃₆N₂O₇ + H⁺, 609.25953; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 609.26109.

Exemplo 15Q: N²-({4'-[(3,5-dimetoxifenóxi)metil]bifenil-4-il}carbonil)-N-(3-metilbenzil)-L-α-glutamina

EM (ESI) m/z 595.4; HRMS: calculado para C₃₅H₃₆N₂O₇ + H⁺, 597.25953; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 597.25901.

Exemplo 15R: N²-({3'-[(3,5-dimetoxifenóxi)metil]bifenil-4-il}carbonil)-N-(3-metilbenzil)-L-α-glutamina

EM (ESI) m/z 595.2; HRMS: calculado para C₃₅H₃₆N₂O₇ + H⁺, 597.25953; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 597.2593.

Exemplo 15S: N²-[(3'-{[3,5-bis(trifluormetil)fenóxi]metil} bifenil-4-il)carbonil]-N-(3-metilbenzil)-L-α-glutamina

EM (ESI) m/z 671.2; EM (ESI) m/z 1343.7; HRMS: calculado para $C_{35}H_{30}F_6N_2O_5 + H^+$, 673.21317; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 673.21279.

Exemplo 15T: N^2 -({3'-[(3-etilfenóxi)metil]bifenil-4-il}carbonil)- N -(3-metilbenzil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 563.3; HRMS: calculado para $C_{35}H_{36}N_2O_5 + H^+$, 565.26970; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 565.26999.

Os compostos a seguir foram preparados de acordo com o Esquema 10, Via C:

Exemplo 15U: N -benzil- N^2 -{[4'-(bifenil-3-ilmetóxi)bifenil-4-il]carbonil}-L- α -glutamina

Etapa A: N^1 -benzil- N^2 -[(4'-hidróxi-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L- α - glutaminato de *tert*-butila

N^1 -benzil- N^2 -(4-bromobenzoil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila (2,00g, 4,21mmol) foi dissolvido em DME (20mL) sob nitrogênio e colocado num frasco de 75mL. Ácido 4-hidroxifenil borônico (638mg, 4,63 mmol), e $Pd(PPh_3)_4$ (729mg, 0,632mmol) foram adicionados como sólidos antes da adição de K_2CO_3 (1,75g, 12,6mmol) dissolvidos em H_2O (5mL). O frasco foi vedado e a reação foi aquecida ao refluxo, agitada por dois dias e monitorada por TLC. A mistura de reação foi filtrada através de celite e a seguir lavada com MeOH. Removeu-se o solvente e o resíduo resultante foi purificado usando uma coluna de SiO_2 e 33% EtOAc/Hex como o solvente. Obteve-se o produto como um sólido branco. Rendimento: 514 mg N^1 -benzil- N^2 -[(4'-hidróxi-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L- α - glutaminato de *tert*-butila a 25% de rendimento. EM (ESI) m/z 487.4; HRMS: calculado para

$C_{29}H_{32}N_2O_5 + H^+$, 489.23840; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^{1+}$), 489.23862.

Etapa B: N -benzil- N^2 -({4'-[(3-bromobenzil)oxi]bifenil-4-il}carbonil)- L - α -glutaminato de *tert*-butila

5 Brometo de 3,3-bromobenzila e K_2CO_3 foram combinados juntos num frasco de 20mL vial. CH_3CN (6mL) foi adicionado, dissolvendo-se alguns sólidos com aquecimento a 80°C. A reação foi monitorada usando TLC e EM. Após 2 horas a reação estava completa. O produto resultante precipitou-se

10 rápida-mente com resfriamento do CH_3CN . A reação foi filtrada usando um funil de fritta e o filtrado foi coletado e redissolvido em CH_3CN quente. A solução foi deixada cristalizar durante a noite no congelador. O sólido branco foi coletado e lavado com CH_3CN frio. Rendimento: 357mg de

15 N -benzil- N^2 -({4'-[(3-bromobenzil)oxi]bifenil-4-il}carbonil)- L - α -glutaminato de *tert*-butila a 57% de rendimento. EM (ESI) m/z 657.2.

Etapa C: N -benzil- N^2 -{[4'-(bifenil-3-ilmetóxi)bifenil-4-il]carbonil}- L - α -glutaminato de *tert*-butila

20 N -benzil- N^2 -({4'-[(3-bromobenzil)oxi]bifenil-4-il}carbonil)- L - α -glutaminato de *tert*-butila (250mg, 0,38 mmol) foi dissolvido em DME (5mL) sob nitrogênio num frasco de bombardeio de 75mL. Ácido fenilborônico (51mg, 0,418mmol), e $Pd(PPh_3)_4$ (66mg, 0,057mmol) foram adicionado

25 como sólidos antes da adição de K_2CO_3 (158mg, 1,14mmol) dissolvido em H_2O (1,5mL). O frasco de bombardeio foi vedado e a reação foi aquecida ao refluxo, agitada por dois dias e monitorada por TLC. A mistura de reação foi filtrada através

de celite sendo este, enxaguado com MeOH. Removeu-se o solvente sendo o resíduo resultante purificado com o uso de HPLC preparativa. Obteve-se o produto como um sólido laranja pálido. Rendimento: 154 mg *N*-benzil-*N*²-{[4'-(bifenil-3-ilmetóxi)bifenil-4-il]carbonil}-*L*- α -glutaminato de *tert*-butila a 60% de rendimento. EM (ESI) *m/z* 655.5; HRMS: calculado para C₄₂H₄₂N₂O₅ + H⁺, 655.31665; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 655.31636.

Etapa D: *N*-benzil-*N*²-{[4'-(bifenil-3-ilmetóxi)bifenil-4-il]carbonil}-*L*- α - glutamina

N-benzil-*N*²-{[4'-(bifenil-3-ilmetóxi)bifenil-4-il]carbonil}-*L*- α -glutaminato de *tert*-butila (130mg, 0,199mmol) foi dissolvido em CH₂Cl₂ (3mL) e agitado num frasco de 10mL. Adicionou-se ácido trifluoracético (765uL, 10mmol) e a solução foi agitada por 2 horas. Removeu-se o solvente e secou-se sob vácuo. O resíduo laranja foi dissolvido num mínimo de acetona, sendo precipitado com hexanos. Rendimento: 109 mg de *N*-benzil-*N*²-{[4'-(bifenil-3-ilmetóxi)bifenil-4-il]carbonil}-*L*- α - glutamina em 91% de rendimento. EM (ESI) *m/z* 599.4; HRMS: calculado para C₃₈H₃₄N₂O₅ + H⁺, 599.25405; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 599.25511.

Exemplo 15V: *N*-benzil-*N*²-({4'-[(3'-metoxibifenil-3-il)metóxi]bifenil-4-il}carbonil)-*L*- α -glutamina

EM (ESI) *m/z* 627.2; HRMS: calculado para C₃₉H₃₆N₂O₆ + H⁺, 629.26461; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 629.26493.

Exemplo 15W: *N*-benzil-*N*²-{[4'-(bifenil-2-ilmetóxi)bifenil-4-il]carbonil}-*L*- α -glutamina

EM (ESI) m/z 597.3; HRMS: calculado para $C_{38}H_{34}N_2O_5 + H^+$, 599.25405; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 599.25523.

Exemplo 15X: N-benzil-N²-({4'-[(3'-metoxibifenil-2-il)metóxi]bifenil-4-il}carbonil)-L- α -glutamina

5 EM (ESI) m/z 627.3; HRMS: calculado para $C_{39}H_{36}N_2O_6 + H^+$, 629.26461; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 629.26484.

Exemplo 15Y: N²-({4'-[(3-tert-butilfenóxi)metil]bifenil-4-il}carbonil)-N-(1,1-dimetil-2-feniletil)-L- α -glutamina

Bifenilglutamato de tolila (1g, 1,89mmol) foi
 10 dissolvido em CCl_4 (20mL), num frasco vedado de 40mL. Foram adicionados N-bromossuccinimida (NBS) (673mg, (3,78mmol) e peróxido de benzoíla (92mg, 0,378mmol). A reação foi aquecida a 70°C, e agitada durante a noite. A reação foi resfriada sendo removido o solvente. O sólido laranja
 15 pegajoso restante foi purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica usando 20% EtOAc/ Hexanos. 400mg de bromo-tolil-bifenilglutamato foram obtidos como um sólido amarelo claro em 36% de rendimento.

3-t-butilfenol (56mg, 0,374mmol) foi dissolvido em
 20 CH_3CN num frasco de 20ml vedado, adicionando-se K_2CO_3 (258mg, 1.87mmol). A reação foi aquecida a 80°C e agitada por 30 minutos. O bromo-tolil-bifenilglutamato (250mg, 0,411mmol) foi adicionado e a reação agitada a 80°C durante a noite. A reação foi filtrada sendo removido o solvente e o restante
 25 da reação purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica conferindo o composto titular como um sólido branco obtido em 87% de rendimento.

EM (ESI) m/z 621.2; EM (ESI) m/z 1241.4; HRMS: calculado para $C_{39}H_{44}N_2O_5 + H^+$, 621.33230; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 621.33234.

Os compostos a seguir foram preparados de acordo com procedimentos similares aos descritos no Exemplo 15Y:

Exemplo 15Z: $N^2-([4'-[(3,5-di-tert-butilfenóxi)metil]bifenil-4-il]carbonil)-N-(1,1-dimetil-2-feniletil)-L-\alpha$ -glutamina

EM (ESI) m/z 675.3; EM (ESI) m/z 1351.6; HRMS: calculado para $C_{43}H_{52}N_2O_5 + H^+$, 677.39490; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 677.39504.

Exemplo 15AA: $N-(1,1-dimetil-2-feniletil)-N^2-([4'-[(3-etilfenóxi)metil]bifenil-4-il]carbonil)-L-\alpha$ -glutamina

EM (ESI) m/z 593.2; EM (ESI) m/z 1185.4; HRMS: calculado para $C_{37}H_{40}N_2O_5 + H^+$, 593.30100; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 593.30054.

Exemplo 15BB: $N-(1,1-dimetil-2-feniletil)-N^2-([4'-[(3-metoxifenóxi)metil]bifenil-4-il]carbonil)-L-\alpha$ -glutamina

EM (ESI) m/z 595.3; EM (ESI) m/z 1189.6; HRMS: calculado para $C_{36}H_{38}N_2O_6 + H^+$, 595.28026; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 595.28031.

Exemplo 16: $N^2-[(3'-etoxibifenil-4-il)carbonil]-N-(3,4,5-trimetoxibenzil)-L-\alpha$ -glutamina

O composto titular foi preparado de acordo com procedimentos similares aos descritos nos Exemplos 7 e 11.

EM (ESI) m/z 551.2; EM (ESI) m/z 1101.4; EM (ESI) m/z 573.2; HRMS: calculado para $C_{30}H_{34}N_2O_8 + H^+$, 551.23879; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 551.23735.

Os seguintes compostos foram preparados de acordo com procedimentos similares aos descritos no Exemplo 16.

Exemplo 17A: N²-[(2'-etoxibifenil-4-il)carbonil]-N-(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina

5 EM (ESI) m/z 551.2; EM (ESI) m/z 1101.4; EM (ESI) m/z 573.2; HRMS: calculado para C₃₀H₃₄N₂O₈ + H⁺, 551.23879; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 551.23739.

Exemplo 17B: N²-[(4'-metoxibifenil-4-il)carbonil]-N-(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina

10 EM (ESI) m/z 537.2; EM (ESI) m/z 1073.4; EM (ESI) m/z 559.2; HRMS: calculado para C₂₉H₃₂N₂O₈ + H⁺, 537.22314; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 537.22188.

Exemplo 17C: N²-[(3'-metoxibifenil-4-il)carbonil]-N-(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina

15 HRMS: calculado para C₂₉H₃₂N₂O₈ + H⁺, 537.22314; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 537.22188.

Exemplo 17D: ácido 4'-{[(1S)-3-carbóxi-1-{[(3,4,5-trimetoxibenzil)amino]carbonil}propil)amino]carbonil}bifenil-3-carboxílico

20 EM (ESI) m/z 551.1; EM (ESI) m/z 1101.3; EM (ESI) m/z 573.1; HRMS: calculado para C₂₉H₃₀N₂O₉ + H⁺, 551.20241; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 551.2008.

Exemplo 17E: N²-[(4'-etilbifenil-4-il)carbonil]-N-(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina

25 EM (ESI) m/z 535.2; EM (ESI) m/z 1069.4; HRMS: calculado para C₃₀H₃₄N₂O₇ + H⁺, 535.24388; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 535.2425.

Exemplo 17F: N²-[(3',4'-dimetoxibifenil-4-il)carbonil]-N-(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 567.2; EM (ESI) m/z 1133.5; EM (ESI) m/z 589.2; HRMS: calculado para C₃₀H₃₄N₂O₉ + H⁺, 567.23371; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 567.23327.

Exemplo 17G: N²-[(2',4'-dimetoxibifenil-4-il)carbonil]-N-(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 567.2; EM (ESI) m/z 1133.5; HRMS: calculado para C₃₀H₃₄N₂O₉ + H⁺, 567.23371; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 567.23397.

Exemplo 17H: N-(3,4,5-trimetoxibenzil)-N²-[(3',4',5'-trimetoxibifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 597.2; EM (ESI) m/z 1193.4; HRMS: calculado para C₃₁H₃₆N₂O₁₀ + H⁺, 597.24427; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 597.24385.

Exemplo 17I: N-(1,1-dimetil-2-feniletil)-N²-[(3'-metoxibifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 489.2; EM (ESI) m/z 977.4; EM (ESI) m/z 511.2; HRMS: calculado para C₂₉H₃₂N₂O₅ + H⁺, 489.23840; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 489.2373.

Exemplo 17J: N²-[(3',4'-dimetoxibifenil-4-il)carbonil]-N-(1,1-dimetil-2-feniletil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 519.2; EM (ESI) m/z 1037.5; HRMS: calculado para C₃₀H₃₄N₂O₆ + H⁺, 519.24896; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 519.248971.

Exemplo 17K: N-(1,1-dimetil-2-feniletil)-N²-[(2'-etoxibifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 503.2; EM (ESI) m/z 1005.5; HRMS: calculado para $C_{30}H_{34}N_2O_5 + H^+$, 503.25405; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 503.25421.

5 Exemplo 17L: N-(1,1-dimetil-2-feniletil)-N²-[(3'-flúor-4'-metilbifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 491.2; EM (ESI) m/z 981.5; HRMS: calculado para $C_{29}H_{31}FN_2O_4 + H^+$, 491.23406; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 491.23402.

10 Exemplo 17M: ácido 4-[(4'-metóxi-3'-metil-bifenil-4-carbonil)-amino]-4-(3,4,5-trimetóxi-benzilcarbamoil)-butírico

EM (ESI) m/z 551.2; EM (ESI) m/z 1101.5; EM (ESI) m/z 1123.5.

15 Exemplo 17N: ácido 4-(4-benzo[1,3]dioxo-5-il-benzoilamino)-4-(3,4,5-trimetóxi-benzilcarbamoil)-butírico

EM (ESI) m/z 551.2; EM (ESI) m/z 1101.4.

Exemplo 17O: N-(1-adamantilmetil)-N²-[(4'-hidroxibifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina

20 EM (ESI) m/z 491.4; EM (ESI) m/z 981.7; HRMS: calculado para $C_{29}H_{34}N_2O_5 + H^+$, 491.25405; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 491.25465.

Exemplo 17P: N²-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)benzoil]-N-(1,1-dimetil-2-feniletil)-L- α -glutamina

25 EM (ESI) m/z 503.2; EM (ESI) m/z 1005.4; EM (ESI) m/z 525.2; HRMS: calculado para $C_{29}H_{30}N_2O_6 + H^+$, 503.21766; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 503.21771.

Exemplo 17Q: N²-[(2',4'-dimetoxibifenil-4-il)carbonil]-N-(1,1-dimetil-2-feniletil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 519.2; EM (ESI) m/z 1037.5; EM (ESI) m/z 541.2; HRMS: calculado para $C_{30}H_{34}N_2O_6 + H^+$, 519.24896; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 519.24917.

Exemplo 17R: N^2 -[(3'-flúor-4'-metilbifenil-4-il)carbonil]-N-(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 539.3; EM (ESI) m/z 1077.6; EM (ESI) m/z 561.3; HRMS: calculado para $C_{29}H_{31}FN_2O_7 + H^+$, 539.21881; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 539.2182.

Exemplo 17S: N^2 -[(4'-sec-butilbifenil-4-il)carbonil]-N-(1,1-dimetil-2-feniletil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 515.4; EM (ESI) m/z 1029.9; HRMS: calculado para $C_{32}H_{38}N_2O_4 + H^+$, 515.29043; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 515.29203.

Exemplo 17T: N-(1,1-dimetil-2-feniletil)- N^2 -[(4'-isopropilbifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 501.4; EM (ESI) m/z 1001.8; HRMS: calculado para $C_{31}H_{36}N_2O_4 + H^+$, 501.27478; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 501.27468.

Exemplo 17U: N-(1,1-dimetil-2-feniletil)- N^2 -(1,1':4',1''-terfenil-4-ilcarbonil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 535.4; EM (ESI) m/z 1069.8; HRMS: calculado para $C_{34}H_{34}N_2O_4 + H^+$, 535.25913; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 535.26044.

Exemplo 17V: N^2 -[(4'-hidroxibifenil-4-il)carbonil]-N-(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 521.3; EM (ESI) m/z 1043.7; HRMS: calculado para $C_{28}H_{30}N_2O_8 + H^+$, 523.20749; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 523.20878.

Exemplo 17W: N-(1-adamantilmetil)-N²-({3'-
[(dimetilamino)carbonil]bifenil-4-il}carbonil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 546.4; EM (ESI) m/z 1091.9; HRMS:
 calculado para C₃₂H₃₉N₃O₅ + H⁺, 546.29625; encontrado (ESI-
 5 FTMS, [M+H]¹⁺), 546.29678.

Exemplo 17X: N-(1-adamantilmetil)-N²-[(3',5'-dimetilbifenil-
4-il)carbonil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 503.4; EM (ESI) m/z 1005.8; HRMS:
 calculado para C₃₁H₃₈N₂O₄ + H⁺, 503.29043; encontrado (ESI-
 10 FTMS, [M+H]¹⁺), 503.29107.

Exemplo 17Y: N-[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletal]-N²-[(3'-
metilbifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 491.4; EM (ESI) m/z 981.7; EM (ESI)
 m/z 513.3; HRMS: calculado para C₂₉H₃₁FN₂O₄ + H⁺, 491.23406;
 15 encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 491.23228.

Exemplo 17Z: N²-[(3'-isopropilbifenil-4-il)carbonil]-N-
(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 549.4; EM (ESI) m/z 1097.9; HRMS:
 calculado para C₃₁H₃₆N₂O₇ + H⁺, 549.25953; encontrado (ESI-
 20 FTMS, [M+H]¹⁺), 549.26013.

Exemplo 17AA: N²-[(4'-isopropilbifenil-4-il)carbonil]-N-
(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 549.4; EM (ESI) m/z 1097.9; HRMS:
 calculado para C₃₁H₃₆N₂O₇ + H⁺, 549.25953; encontrado (ESI-
 25 FTMS, [M+H]¹⁺), 549.26066.

Exemplo 17BB: N-(1-adamantilmetil)-N²-[4-(1-benzofuran-5-
il)benzoil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 515.4; EM (ESI) m/z 1029.9; HRMS: calculado para $C_{31}H_{34}N_2O_5 + H^+$, 515.25405; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 515.25447.

Exemplo 17CC: N-(1-adamantilmetil)-N²-[4-(1H-indol-5-il)benzoil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 514.4; EM (ESI) m/z 1027.7; HRMS: calculado para $C_{31}H_{35}N_3O_4 + H^+$, 514.27003; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 514.27038.

Exemplo 17DD: N²-[(3'-etoxibifenil-4-il)carbonil]-N-[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 521.4; EM (ESI) m/z 1041.7; HRMS: calculado para $C_{30}H_{33}FN_2O_5 + H^+$, 521.24463; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 521.24248.

Exemplo 17EE: N-[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]-N²-[(3'-metoxibifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 507.3; EM (ESI) m/z 1013.7; HRMS: calculado para $C_{29}H_{31}FN_2O_5 + H^+$, 507.22898; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 507.22717.

Exemplo 17FF: N-[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]-N²-[(3'-isopropilbifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 519.4; EM (ESI) m/z 1037.7; HRMS: calculado para $C_{31}H_{35}FN_2O_4 + H^+$, 519.26536; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 519.26474.

Exemplo 17GG: N²-[(3'-flúor-4'-metilbifenil-4-il)carbonil]-N-[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 509.3; EM (ESI) m/z 1017.7; HRMS: calculado para $C_{29}H_{30}F_2N_2O_4 + H^+$, 509.22464; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 509.22537.

Exemplo 17HH: N-[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]-N²-[(4'-isobutilbifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 533.4; EM (ESI) m/z 1065.8; HRMS: calculado para C₃₂H₃₇FN₂O₄ + H⁺, 533.28101; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 533.28214.

Exemplo 17II: N²-(1,1':4',1''-terfenil-4-ilcarbonil)-N-(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 581.2; EM (ESI) m/z 1163.4; HRMS: calculado para C₃₄H₃₄N₂O₇ + H⁺, 583.24388; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 583.24414.

Exemplo 17JJ: N-benzil-N²-{[3'-(hidroximetil)bifenil-4-il]carbonil}-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 445.1; EM (ESI) m/z 891.2.

Exemplo 17KK: N-(3,4,5-trimetoxibenzil)-N²-[(2',4',6'-trimetilbifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina

HRMS: calculado para C₃₁H₃₆N₂O₇ + H⁺, 549.25953; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 549.25817.

Exemplo 17LL: N-(1,1-dimetil-2-feniletil)-N²-[(4'-hidroxibifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 475.2; EM (ESI) m/z 949.4; HRMS: calculado para C₂₈H₃₀N₂O₅ + H⁺, 475.22275; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 475.22358.

Exemplo 17MM: N-(1,1-dimetil-2-feniletil)-N²-[(3'-etoxibifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 503.2; EM (ESI) m/z 1005.3; EM (ESI) m/z 525.1; HRMS: calculado para C₃₀H₃₄N₂O₅ + H⁺, 503.25405; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 503.25252.

Exemplo 17NN: N²-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)benzoil]-N-(3-metilbenzil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 475.1; EM (ESI) m/z 949.2; HRMS: calculado para C₂₇H₂₆N₂O₆ + H⁺, 475.18636; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 475.1872.

Exemplo 17OO: N-[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]-N²-[(4'-hidroxibifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 493.2; EM (ESI) m/z 985.4; HRMS: calculado para C₂₈H₂₉FN₂O₅ + H⁺, 493.21333; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 493.21327.

Exemplo 17PP: N²-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)benzoil]-N-[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]-L- α -glutamina

(1): EM (ESI) m/z 521.1; EM (ESI) m/z 1041.3; HRMS: calculado para C₂₉H₂₉FN₂O₆ + H⁺, 521.20824; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 521.20872; (2): EM (ESI) m/z 521.2; EM (ESI) m/z 1041.3.

Exemplo 17QQ: N-benzil-N²-{4-[(4-hidroxicicloexil)etinil]benzoil}-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 463.1; EM (ESI) m/z 925.3.

Exemplo 17RR: N²-[(3'-hidroxibifenil-4-il)carbonil]-N-(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina

HRMS: calculado para C₂₈H₃₀N₂O₈ + H⁺, 523.20749; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 523.20809.

Exemplo 17SS: N-(1,1-dimetil-2-feniletil)-N²-{[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]carbonil}-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 487.1; EM (ESI) m/z 975.2; HRMS: calculado para C₂₉H₃₂N₂O₅ + H⁺, 489.23840; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 489.2389.

Exemplo 17TT: N-(1,1-dimetil-2-feniletil)-N²-[(4'-metilbifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 473.1; EM (ESI) m/z 945.3; HRMS: calculado para C₂₉H₃₂N₂O₄ + H⁺, 473.24348; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 473.24409.

Exemplo 17UU: N-[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletal]-N²-[(3'-hidroxibifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 493.2; EM (ESI) m/z 985.4.

Exemplo 17VV: N¹-benzil-N²-(4-piridin-4-ilbenzoil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 418.2; HRMS: calculado para C₂₄H₂₃N₃O₄ + H⁺, 418.17613; encontrado (ESI_FT, [M+H]¹⁺), 418.17461.

Exemplo 17WW: N¹-benzil-N²-(1,1'-bifenil-3-ilcarbonil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 417.1; EM (ESI) m/z 833.1; HRMS: calculado para C₂₅H₂₄N₂O₄ + H⁺, 417.18088; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 417.18049.

Exemplo 17XX: N¹-benzil-N²-(3-tien-2-ilbenzoil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 423.1; EM (ESI) m/z 845; HRMS: calculado para C₂₃H₂₂N₂O₄S + H⁺, 423.13730; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 423.1383.

Exemplo 17YY: N¹-benzil-N²-[(3-cloro-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 451.1; EM (ESI) m/z 901; HRMS: calculado para C₂₅H₂₃ClN₂O₄ + H⁺, 451.14191; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 451.1417.

Exemplo 17ZZ: N¹-benzil-N²-[(3-flúor-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L-α-glutamina

HRMS: calculado para C₂₅H₂₃FN₂O₄ + H⁺, 435.17146; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 435.17091.

5 Exemplo 17AAA: N¹-benzil-N²-[(2,6-dimetóxi-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L-α-glutamina

HRMS: calculado para C₂₇H₂₈N₂O₆ + H⁺, 477.20201; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 477.20098.

Exemplo 17BBB: N²-(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)-N¹-(4-metóxi-1,1'-bifenil-3-il)-L-α-glutamina

10

EM (ESI) m/z 509.2; EM (ESI) m/z 1017.2; HRMS: calculado para C₃₁H₂₈N₂O₅ + H⁺, 509.20710; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 509.20875.

Exemplo 18: N²-({4'-[(3,5-dimetoxibenzil)oxi]bifenil-4-il}carbonil)-N-(3,4,5-trimetoxibenzil)-L-α-glutamina

15

EM (ESI) m/z 673.4; EM (ESI) m/z 1345.9; HRMS: calculado para C₃₇H₄₀N₂O₁₀ + H⁺, 673.27557; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 673.27498.

Exemplo 19:

20

Os composto a seguir foram preparados de acordo com procedimentos similares aos descritos no Exemplo 18.

Exemplo 19A: N-(1-adamantilmetil)-N²-({4'-[(3-metoxibenzil)oxi]bifenil-4-il}carbonil)-L-α-glutamina

25

EM (ESI) m/z 611.5; EM (ESI) m/z 1222; HRMS: calculado para C₃₇H₄₂N₂O₆ + H⁺, 611.31156; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 611.31164.

Exemplo 19B: N-(1-adamantilmetil)-N²-({4'-[(3,5-dimetoxibenzil)oxi]bifenil-4-il}carbonil)-L-α-glutamina

EM (ESI) m/z 641.5; EM (ESI) m/z 1282; HRMS: calculado para $C_{38}H_{44}N_2O_7 + H^+$, 641.32213; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 641.32171.

5 Exemplo 19C: N^2 -({4'-[(3,5-dimetoxibenzil)oxi]bifenil-4-il}carbonil)-N-(1,1-dimetil-2-feniletil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 625.5; EM (ESI) m/z 1249.9; HRMS: calculado para $C_{37}H_{40}N_2O_7 + H^+$, 625.29083; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 625.2906.

10 Exemplo 19D: N^2 -({4'-[(3,5-dimetibenzil)oxi]bifenil-4-il}carbonil)-N-(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 641.5; EM (ESI) m/z 1282.

Exemplo 19E: N^2 -[{4'-[3,5-bis(trifluormetil)benzil]oxi]bifenil-4-il}carbonil]-N-(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina

15 EM (ESI) m/z 749.5; EM (ESI) m/z 771.5; HRMS: calculado para $C_{37}H_{34}F_6N_2O_8 + H^+$, 749.22921; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 749.2297.

Exemplo 19F: N-(1,1-dimetil-2-feniletil)- N^2 -({4'-[(3-metoxibenzil)oxi]bifenil-4-il}carbonil)-L- α -glutamina

20 EM (ESI) m/z 595.3; EM (ESI) m/z 1189.5; HRMS: calculado para $C_{36}H_{38}N_2O_6 + H^+$, 595.28026; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 595.28185.

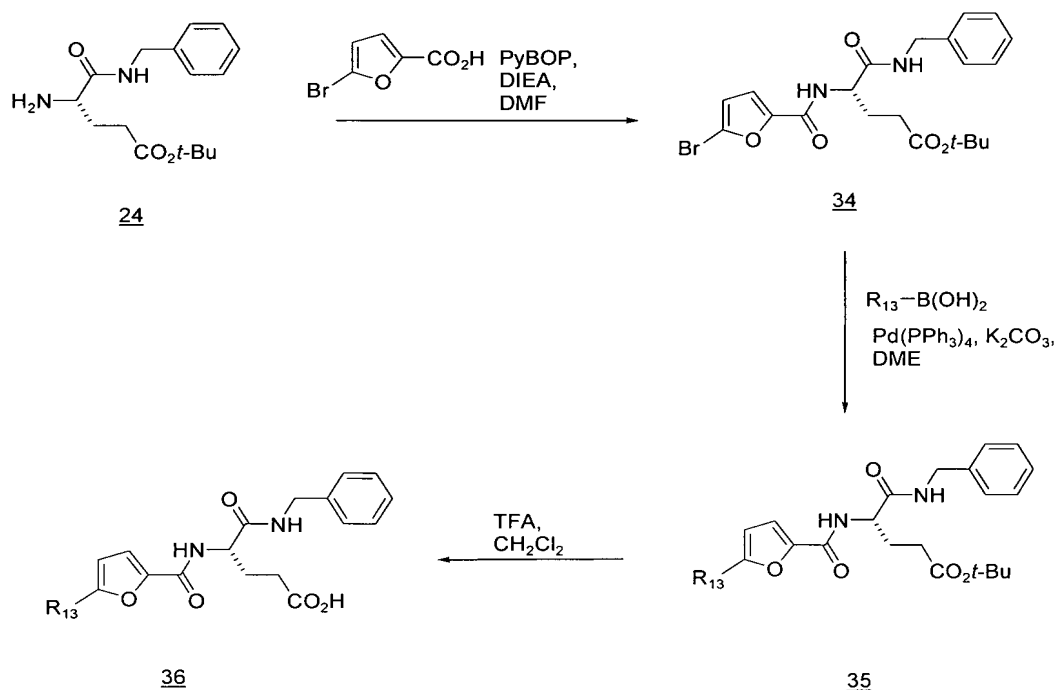
Exemplo 19G: N^2 -({4'-[(3,5-dimetoxibenzil)oxi]bifenil-4-il}carbonil)-N-(6-hidroxiexil)-L- α -glutamina

25 EM (ESI) m/z 591.2; HRMS: calculado para $C_{33}H_{40}N_2O_8 + H^+$, 593.28574; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 593.28726.

Exemplo 19H: N^2 -({4'-[(3-metoxibenzil)oxi]bifenil-4-il}carbonil)-N-(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina

MS (ESI-FTMS) m/z 643.26499; EM (ESI-FTMS) m/z 643.26501; HRMS: calculado para $C_{36}H_{38}N_2O_9 + H^+$, 643.26501; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 643.26499.

Esquema 11



5 Exemplo 20: N^1 -benzil- N^2 -(5-fenil-2-furoil)-L- α -glutamina

Etapa A: N^1 -benzil- N^2 -(5-bromo-2-furoil)-L- α -glutaminato de $tert$ -butila

N^1 -benzil-L- α -glutaminato de $tert$ -butila (2,33g, 7,98mmol) foi dissolvido em DMF (7mL) sob nitrogênio. Ácido 5-bromofuróico (1,52g, 7,98mmol) foi adicionado seguido por
10
adição de PyBOP (5,00g, 9,6mmol). Finalmente, DIEA (1,67mL, 9,6mmol) foi adicionado gota a gota durante 5 minutos via funil de adição. A reação foi monitorada por TLC sendo agitada durante a noite. A solução foi diluída com EtOAc
15 (250 mL), lavada consecutivamente com H_2O , 10% HCl, $NaHCO_3$ saturado, salmoura e a seguir seca sobre Na_2SO_4 . Após

evaporação do solvente o resíduo bruto foi dissolvido em éter e lavado com LiBr aq. (2 x 250 mL) sendo seco sobre Na₂SO₄. O éter foi removido, deixando um óleo que foi ainda purificado numa coluna de SiO₂ usando 33%-40% de EtOAc/Hex
 5 como o solvente. O produto era a terceira altura da coluna e um sólido laranja pegajoso. Rendimento: 1,60g de N¹-benzil-N²-(5-bromo-2-furoil)-L-α-glutaminato de *tert*-butila em 43% de rendimento.

Etapa B: N¹-benzil-N²-(5-fenil-2-furoil)-L-α-glutaminato de
 10 *tert*-butila

HRMS: calculado para C₂₇H₃₀N₂O₅ + Na⁺, 485.20469;
 encontrado (ESI_FTMS, [M+Na]¹⁺), 485.20466.

Etapa C: N¹-benzil-N²-(5-fenil-2-furoil)-L-α-glutamina

HRMS: calculado para C₂₃H₂₂N₂O₅ + H⁺, 407.16015;
 15 encontrado (ESI_FTMS, [M+H]¹⁺), 407.15841.

Exemplo 21:

Os compostos a seguir foram preparados de acordo com procedimentos similares aos descritos no Exemplo 20.

Exemplo 21A: N¹-benzil-N²-[5-(3-etoxifenil)-2-furoil]-L-α-
 20 glutamina

Etapa B: N¹-benzil-N²-[5-(3-etoxifenil)-2-furoil]-L-α-
glutaminato de *tert*-butila

HRMS: calculado para C₂₉H₃₄N₂O₆ + H⁺, 507.24896;
 encontrado (ESI_FTMS, [M+H]¹⁺), 507.24894.

25 Etapa C: N¹-benzil-N²-[5-(3-etoxifenil)-2-furoil]-L-α-
glutamina

HRMS: calculado para C₂₅H₂₆N₂O₆ + H⁺, 451.18636;
 encontrado (ESI_FTMS, [M+H]¹⁺), 451.18545.

Exemplo 21B: N^1 -benzil- N^2 -[5-(3,5-dimetilfenil)-2-furoil]-L- α -glutamina

Etapla B: N^1 -benzil- N^2 -[5-(3,5-dimetilfenil)-2-furoil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

5 HRMS: calculado para $C_{29}H_{34}N_2O_5 + H^+$, 491.25405;
encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^{1+}$), 491.2538.

Etapla C: N^1 -benzil- N^2 -[5-(3,5-dimetilfenil)-2-furoil]-L- α -glutamina

10 HRMS: calculado para $C_{25}H_{26}N_2O_5 + H^+$, 435.19145;
encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^{1+}$), 435.19034.

Exemplo 21C: N^1 -benzil- N^2 -(2,2'-bifuran-5-ilcarbonil)-L- α -glutamina

Etapla B: N^1 -benzil- N^2 -(2,2'-bifuran-5-ilcarbonil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

15 HRMS: calculado para $C_{25}H_{28}N_2O_6 + H^+$, 453.20201;
encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^{1+}$), 453.20173.

Etapla C: N^1 -benzil- N^2 -(2,2'-bifuran-5-ilcarbonil)-L- α -glutamina

20 HRMS: calculado para $C_{21}H_{20}N_2O_6 + H^+$, 397.13941;
encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^{1+}$), 397.13777.

Exemplo 21D: N^1 -benzil- N^2 -(5-tien-2-il-2-furoil)-L- α -glutamina

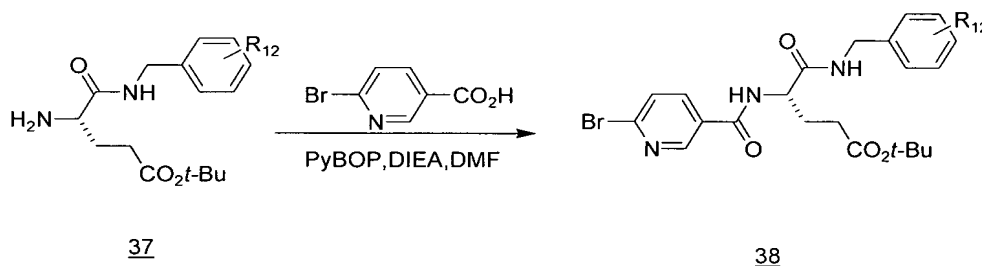
Etapla B: N^1 -benzil- N^2 -(5-tien-2-il-2-furoil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

25 HRMS: calculado para $C_{25}H_{28}N_2O_5S + H^+$, 469.17917;
encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^{1+}$), 469.1789.

Etapla C: N^1 -benzil- N^2 -(5-tien-2-il-2-furoil)-L- α -glutamina

HRMS: calculado para $C_{21}H_{20}N_2O_5S + H^+$, 413.11657; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 413.11511.

Esquema 12



Exemplo 22:

Os compostos a seguir foram preparados de acordo com procedimentos similares aos descritos no Exemplo 20.

Exemplo 22A: N^1 -benzil- N^2 -[(6-fenilpiridin-3-il)carbonil]-L- α -glutamina

Etapa A: N^1 -benzil- N^2 -[(6-bromopiridin-3-il)carbonil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 476.1; EM (ESI) m/z 951.1; HRMS: calculado para $C_{22}H_{26}BrN_3O_4 + H^+$, 476.11794; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 476.11935.

Etapa B: N^1 -benzil- N^2 -[(6-fenilpiridin-3-il)carbonil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 474.2; HRMS: calculado para $C_{28}H_{31}N_3O_4 + H^+$, 474.23873; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 474.23861.

Etapa C: N^1 -benzil- N^2 -[(6-fenilpiridin-3-il)carbonil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 418.1; HRMS: calculado para $C_{24}H_{23}N_3O_4 + H^+$, 418.17613; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 418.17674.

Exemplo 22B: N^1 -(3-metoxibenzil)- N^2 -[(6-fenilpiridin-3-il)carbonil]-L- α -glutamina

Etapa A: N^2 -[(6-bromopiridin-3-il)carbonil]- N^1 -(3-metoxibenzil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 506.1; EM (ESI) m/z 1011.1; HRMS: calculado para $C_{23}H_{28}BrN_3O_5 + H^+$, 506.12851; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 506.12839.

Etapa B: N^1 -(3-metoxibenzil)- N^2 -[(6-fenilpiridin-3-il)carbonil]-L- α -glutaminato de *tert*-butila

EM (ESI) m/z 504.2; HRMS: calculado para $C_{29}H_{33}N_3O_5 + H^+$, 504.24930; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 504.24835.

10 Etapa C: N^1 -(3-metoxibenzil)- N^2 -[(6-fenilpiridin-3-il)carbonil]-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 448.1; HRMS: calculado para $C_{25}H_{25}N_3O_5 + H^+$, 448.18670; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 448.18686.

15 Exemplo 22C: N^2 -[(2,2'-dimetil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]- N^1 -(3-metoxibenzil)-L- α -glutamina

Etapa B: N^2 -[(2,2'-dimetil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]- N^1 -(3-metoxibenzil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

20 EM (ESI) m/z 531.3; EM (ESI) m/z 1061.4; HRMS: calculado para $C_{32}H_{38}N_2O_5 + H^+$, 531.28535; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 531.2855.

Etapa C: N^2 -[(2,2'-dimetil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]- N^1 -(3-metoxibenzil)-L- α -glutamina

HRMS: calculado para $C_{28}H_{30}N_2O_5 + H^+$, 475.22275; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 475.22271.

25 Exemplo 22D: N^2 -(4-bromobenzoil)-N-(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina

EM (ESI) m/z 507; EM (ESI) m/z 1015.1; HRMS: calculado para $C_{22}H_{25}BrN_2O_7 + H^+$, 509.09179; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 509.09078.

Exemplo 22E: N^2 -(4-bromobenzoil)-N-(1,1-dimetil-2-feniletil)-L- α -glutamina

5

EM (ESI) m/z 461.1; EM (ESI) m/z 921.2; HRMS: calculado para $C_{22}H_{25}BrN_2O_4 + H^+$, 461.10705; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 461.10805.

Exemplo 22F: N-(1-adamantilmetil)- N^2 -(4-bromobenzoil)-L- α -glutamina

10

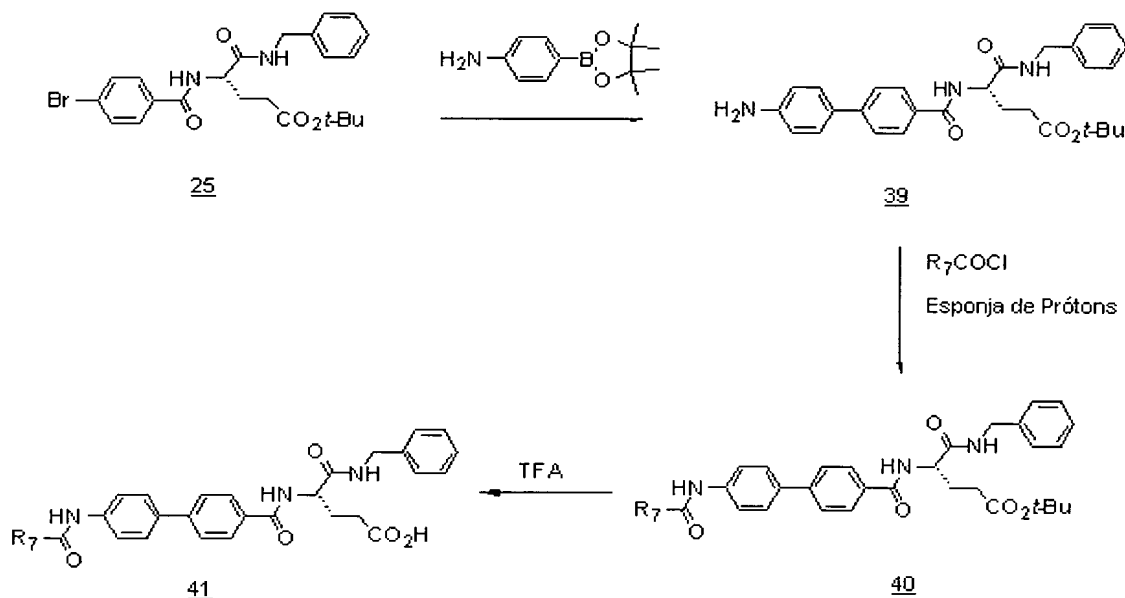
EM (ESI) m/z 477.3; EM (ESI) m/z 953.5; HRMS: calculado para $C_{23}H_{29}BrN_2O_4 + H^+$, 477.13835; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 477.13801.

Exemplo 22G: N^2 -(4-bromobenzoil)-N-(3-metilbenzil)-L- α -glutamina

15

MS (ESI-FTMS) m/z 433.07562; EM (ESI-FTMS) m/z 433.07575; HRMS: calculado para $C_{20}H_{21}BrN_2O_4 + H^+$, 433.07575; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 433.07562.

Esquema 13



5 Exemplo 23: N^2 -{[4'-(acetilamino)-1,1'-bifenil-4-il]carbonil}- N^1 -benzil-L- α -glutamina

Etapa A: N^2 -[(4'-amino-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]- N^1 -benzil-L- α -glutaminato de *tert*-butila

Éster *tert*-butila do ácido 4-benzilcarbamoil-4-(4-bromo-benzoilamino)-butírico (3,0 g, 6,31 mmol, 1 equiv.) dissolvido em DME (60 mL) foi adicionado a 4-(4,4,5,5,-tetrametil-1,3,2-dioxoborolan-2-il)anilina (1,38 g, 6,31 mmol, 1 equiv.) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (728 mg, 0,063 mmol, 0,1 equiv.). A mistura foi agitada por 30 minutos antes da
10
adição de K_2CO_3 aq. (1,74 g, 12,6 mmol, 2 equiv.) em 12 mL de H_2O . A mistura foi tampada num vaso hermeticamente fechado, sendo agitada durante a noite a 80°C . A reação estava terminada conforme se determinou por TLC. A mistura foi filtrada sobre celite, o solvente foi removido, e o
15

sólido castanho resultante foi diluído com EtOAc (200 mL) sendo lavado consecutivamente, com H₂O, 10% HCl, e salmoura e a seguir seco sobre Na₂SO₄. O sólido foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel, 41% de acetona/hexanos) conferindo 1,89 g de N²-{[(4'-amino-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]}-N¹-benzil-L-α-glutaminato de *tert*-butila em 61% de rendimento. EM (ESI) *m/z* 488.2; HRMS: calculado para C₂₉H₃₃N₃O₄ + H⁺, 488.25438; encontrado (ESI_FTMS, [M+H]¹⁺), 488.25433.

10 Etapa B: N²-{[(4'-(acetilamino)-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]}-N¹-benzil-L-α-glutaminato de isopropila

Éster *tert*-butila do ácido 4-[(4'-amino-bifenil-4-carbonil)-amino]-4-benzilcarbamoil-butírico (300 mg, 0,62 mmol, 1 equiv.) foi dissolvido em CH₂Cl₂ (20 mL) e resfriada para 0°C seguido por adição de esponja de prótons (266 mg, 1,24 mmol, 2 equiv.). A mistura foi agitada por 30 minutos antes da adição de cloreto de acetila (48 µL, 0,68 mmol, 1,1 equiv.) A mistura foi agitada a 0°C por 1,5 horas deixando-se aquecer para temperatura ambiente. A reação estava completa conforme determinado por TLC. A mistura foi lavada consecutivamente com H₂O, NaHCO₃ sat., e salmoura, sendo seca sobre Na₂SO₄. O sólido castanho foi purificado por HPLC preparativa HPLC conferindo 85 mg de N²-{[(4'-(acetilamino)-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]}-N¹-benzil-L-α-glutaminato de isopropila em 26% de rendimento.

EM (ESI) *m/z* 557.2; EM (ESI) *m/z* 279.1.

Etapa C: N²-{[(4'-(acetilamino)-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]}-N¹-benzil-L-α-glutamina

Éster tert-butila do ácido 4-[(4'-acetilamino-bifenil-4-carbonil)-amino]-4-benzilcarbamoil-butírico (75 mg) foi dissolvido em dicloroetano (4 mL) e adicionado para TFA (2 mL). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 3 horas. A reação estava terminada conforme se determinou por TLC. O solvente foi removido e o sólido resultante foi purificado por HPLC preparativa dando N^2 -{[4'-(acetilamino)-1,1'-bifenil-4-il]carbonil}- N^1 -benzil-L- α -glutamina em 54% de rendimento (37 mg).

10 EM (ESI) m/z 474.2; EM (ESI) m/z 947.3; HRMS: calculado para $C_{27}H_{27}N_3O_5 + H^+$, 474.20235; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^+$), 474.20274.

Exemplo 24:

Os compostos a seguir foram preparados de acordo com procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 23.

Exemplo 24A: N^1 -benzil- N^2 -{[4'-(2-furoilamino)-1,1'-bifenil-4-il]carbonil}-L- α -glutamina

Etapas B: N^1 -benzil- N^2 -{[4'-(2-furoilamino)-1,1'-bifenil-4-il]carbonil}-L- α -glutaminato de tert-butila

20 EM (ESI) m/z 582.3; EM (ESI) m/z 1163.5; HRMS: calculado para $C_{34}H_{35}N_3O_6 + H^+$, 582.25986; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^+$), 582.26058.

Etapas C: N^1 -benzil- N^2 -{[4'-(2-furoilamino)-1,1'-bifenil-4-il]carbonil}-L- α -glutamina

25 EM (ESI) m/z 526.2; EM (ESI) m/z 1051.3; HRMS: calculado para $C_{30}H_{27}N_3O_6 + H^+$, 526.19726; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^+$), 526.19773.

Exemplo 24B: N^1 -benzil- N^2 -({4'-[(4-fluorbenzoil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)-L- α -glutamina

Etapa B: N^1 -benzil- N^2 -({4'-[(4-fluorbenzoil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)-L- α -glutaminato de *tert*-butila

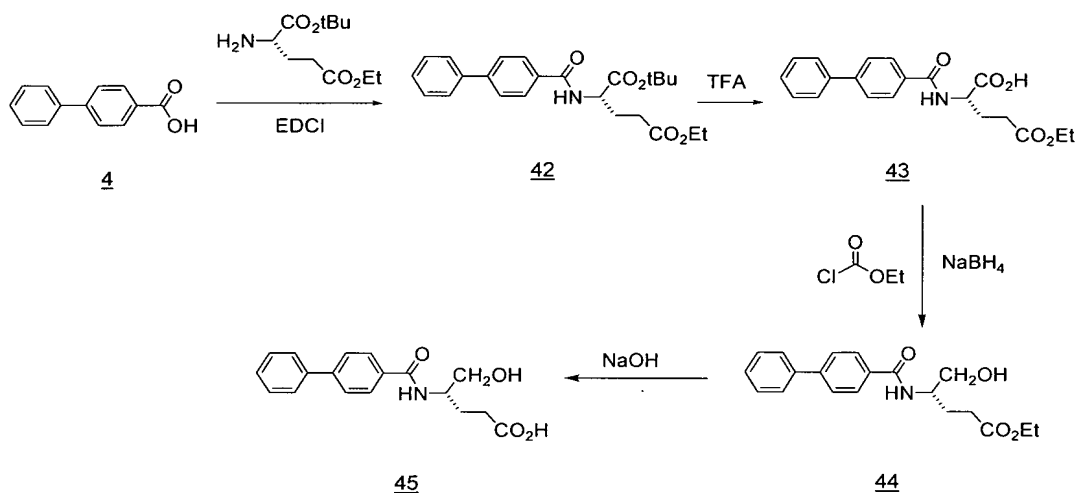
5 Etapa C: N^1 -benzil- N^2 -({4'-[(4-fluorbenzoil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)-L- α -glutamina

Exemplo 24C: N^2 -{[4'-(benzoilamino)-1,1'-bifenil-4-il]carbonil}- N^1 -benzil-L- α -glutamina

HRMS: calculado para $C_{32}H_{29}N_3O_5 - H^+$, 534.20345;

10 encontrado (ESI_FTMS, $[M-H]^{1-}$), 534.2024.

Esquema 14



Exemplo 25: ácido 4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-5-hidróxi-pentanóico

15 Etapa A: éster 1-*tert*-butil-5-metila do ácido 2-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-pentanodióico

Ácido 4-difenil carboxílico (3,57 g, 18 mmol) e EDCI (4,28 g, 22,3 mmol, 1,2 equiv.) foram dissolvidos em DMF (40 mL). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 0,5 horas. H-Glu(OMe)OtBu (5,02 g, 19,8 mmol, 1,1

equiv.) foi adicionado por adição de Et₃N (6,77 mL, 48,6 mmol, 2,7 equiv.) e DMAP (330 mg, 2,7 mmol, 15%). A mistura foi agitada durante a noite sob N₂. A mistura de reação foi a seguir diluída com EtOAc e lavada com H₂O e salmoura. A
 5 camada orgânica foi seca sobre MgSO₄, concentrada e purificada por cromatografia de coluna (20% EtOAc / Hexano) rendendo 3,2 g de éster 1-tert-butil-5-metila do ácido 2-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-pentanodióico em 44,7% de rendimento. EM (ESI) ,m/z 396.

10 Etapa B: éster 5-metila do ácido 2-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-pentanodióico

Éster 1-tert-butil-5-metila do ácido 2-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-pentanedióico (1,5 g, 3,8 mmol) foi dissolvido em diclorometano (26 mL) e a mistura foi
 15 adicionada para TFA (13 mL). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 4 horas até ser indicado por TLC que a reação estava terminada. Evaporou-se o solvente por evaporação rotativa. O sólido obtido foi lavado com EtOAc e água. Após secagem o éster 5-metila do ácido 2-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-pentanodióico foi obtido em 87% de
 20 rendimento (1.128 g). EM (ESI) m/z 342.

Etapa C: éster metílico do ácido 4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-5-hidróxi-pentanóico

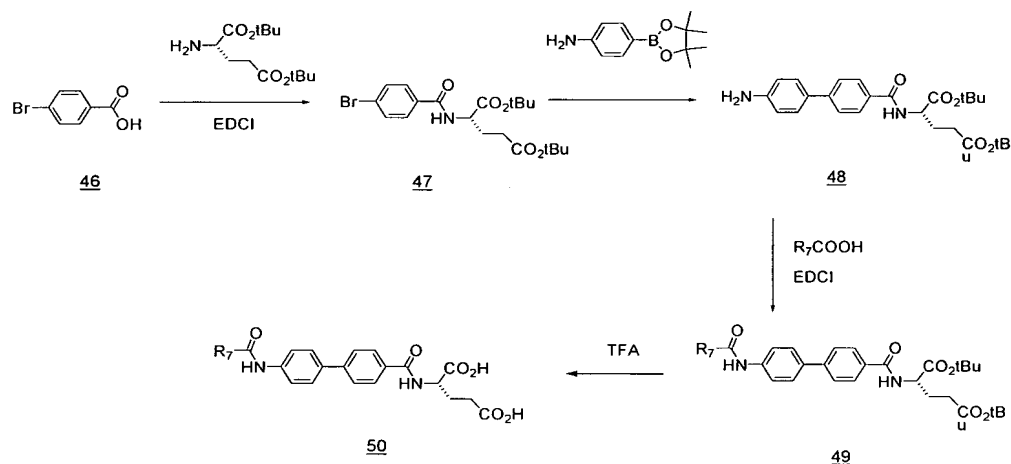
Éster metílico do ácido 2-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-pentanodióico (1,128g, 3,30mmol, 1,0 equiv.) foi
 25 dissolvido em THF (35 mL). A mistura foi resfriada para -20°C, seguido por adição de Et₃N (343 mg, 3,3 mmol, 1,0 equiv.) e cloroformiato de etila (358 mg, 3,3 mmol, 1,0

equiv.). Após agitação por 20 minutos, adicionou-se NaBH_4 (375 mg, 9,9 mmol, 3 equiv.) sendo elevada a temperatura para -10°C . Após agitar por 5 minutos, MeOH (30mL) foi introduzido sendo a mistura agitada por mais 20 minutos
5 nesta temperatura e a seguir, a 0°C por 20 minutos. Adicionou-se então HCl 1N lentamente para resfriar a reação. Evaporou-se o solvente e o resíduo foi dividido entre EtOAc e H_2O . A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre MgSO_4 , removendo-se o solvente por evaporação rotativa. A
10 mistura bruta foi então purificada por cromatografia de coluna (sílica gel, 3 % MeOH / CH_2Cl_2) rendendo 333 mg de éster metílico do ácido 4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-5-hidróxi-pentanóico em 31 % de rendimento. EM (ESI) m/z 328.

Etapa D: ácido 4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-5-hidróxi-
15 pentanóico

Uma solução de éster metílico do ácido 4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-5-hidróxi-pentanóico (333 mg, 1,06 mmol) em THF (10 mL) e MeOH (1,27 mL) foi adicionada a NaOH 1N (1,27 mL, 1,27 mmol, 1,2 equiv) a temperatura ambiente. A
20 mistura foi agitada por 2 horas até ser indicado por TLC que a reação estava terminada. Removeu-se o solvente e o resíduo foi dissolvido em éter. Após ajuste do pH para 4 com 1N HCl, o sólido precipitou-se da solução. O sólido foi então coletado por filtração, lavado com água e seco sob vácuo
25 durante a noite, rendendo 240 mg de ácido 4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-5-hidróxi-pentanóico em 76,7% de rendimento. EM (ESI) m/z 314.

Esquema 15



Exemplo 26: ácido N-({4'-[(fenilacetil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)-L-glutâmico

Etapa A: éster di-terc-butílico do ácido 2-(4-bromo-benzoilamino)-pentanodióico

Uma solução de ácido 4-bromobenzóico (4 g, 19,9 mmol, 1 equiv) em DMF (140 mL) foi adicionado para EDCI (5,72 g, 29,8 mmol, 1,5 equiv.) sendo a mistura agitada a temperatura ambiente por 25 minutos. Et₃N (6,9 mL, 49,7 mmol, 2,5 equiv) foi a seguir adicionado, seguido por adição de DMAP (486 mg, 4,0 mmol, 20%). A mistura de reação foi deixada agitar a temperatura ambiente durante a noite. A reação estava terminada conforme determinado por TLC. Removeu-se o DMF por evaporação sendo o resíduo dividido entre EtOAc e solução de salmoura. A camada orgânica foi separada, seca sobre MgSO₄ e concentrada. A mistura bruta foi purificada por cromatografia de coluna (sílica gel, 20% EtOAc / hexano) conferindo 4,2 g de éster di-terc-butílico

do ácido 2-(4-bromo-benzoilamino)-pentanodióico em 47,7% de rendimento. EM (ESI) m/z 441.

Etapa B: éster di-tert-butílico do ácido 2-[(4'-amino-bifenil-4-carbonil)-amino]-pentanodióico

5 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-
fenilamina (1,34g, 6,104 mmol, 1 equiv.) e éster di-tert-
butílico do ácido 2-(4-bromo-benzoilamino)-pentanodióico,
2,7g, 6,104 mmol, 1 equiv.) foram dissolvidos em DME (120
mL). Uma solução de K_2CO_3 (1,68 g, 12,21 mmol, 2 equiv.) em
10 30 mL de água foi injetada na mistura, seguido por adição de
 $Pd(PPh_3)_4$ (352 mg, 0,31 mmol, 5%). A mistura foi aquecida ao
refluxo durante a noite. A reação estava terminada conforme
determinado por TLC. A elaboração regular e cromatografia de
coluna (sílica gel, 30-40% EtOAc / n-Hexano) rendeu 2,3 g de
15 éster di-tert-butílico do ácido 2-[(4'-amino-bifenil-4-
carbonil)-amino]-pentanodióico em 83 % de rendimento. EM
(ESI) m/z 453.

Etapa C: éster di-tert-butílico do ácido fenilacetilamino-bifenil-4-carbonil)-amino]-pentanodióico

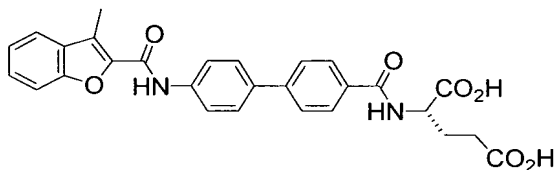
20 Uma solução de ácido fenilacético (89 mg, 0,65
mmol, 1 equiv) in DMF (10 mL) foi adicionada para EDCI (188
mg, 0,98 mmol, 1,5 equiv.). Após agitar por 20 minutos,
adicionou-se éster di-tert-butílico do ácido 2-[(4'-amino-
bifenil-4-carbonil)-amino]-pentanodióico (297 mg, 0,65 mmol,
25 1 equiv.) seguido por adição de Et_3N (0,23 mL, 1,64 mmol,
2,5 equiv.) e DMAP (16 mg, 0,13 mmol, 20%). A mistura de
reação foi deixada agitar a temperatura ambiente durante a
noite. A reação estava terminada conforme determinado por

TLC. DMF foi removido sendo o resíduo dissolvido em EtOAc. A camada orgânica foi lavada com H₂O e salmoura sendo seca sobre MgSO₄. Após evaporação do solvente, o resíduo bruto foi purificado por HPLC para dar 45 mg de éster di-tert-butílico do ácido 2-[(4'-fenilacetilamino-bifenil-4-carbonil)-amino]-pentanodióico em 12 % de rendimento EM (ESI) *m/z* 573.

Etapa D: ácido N-({4'-[(fenilacetil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)-L-glutâmico

10 éster di-tert-butílico do ácido 2-[(4'-fenilacetilamino-bifenil-4-carbonil)-amino]-pentanodióico (45 mg) foi dissolvido em diclorometano (3 mL) e adicionado para TFA (1 mL). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 3 horas. A reação estava terminada conforme determinado por
15 TLC. Removeu-se o solvente e o sólido resultante foi seco sob vácuo durante a noite. Obteve-se ácido N-({4'[(fenilacetil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)-L-glutâmico em 84.2% de rendimento (30,3 mg). EM (ESI) *m/z* 461.

20 Exemplo 27: ácido N-[(4'-{[(3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]-amino}-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L-glutâmico



O composto titular foi preparado de acordo com procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 26.

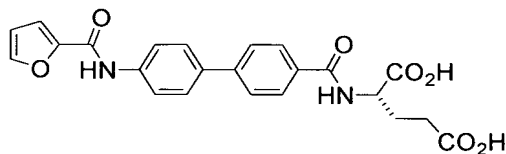
Etapa C: éster di-tert-butílico do ácido 2-({4'-[(3-metil-benzofuran-2-carbonil)-amino]-bifenil-4-carbonil}-amino)-pentanodióico

O acoplamento com EDCI entre ácido 3-metilbenzo-
 5 furan-2-carboxílico (139 mg, 0,79 mmol) e éster di-tert-butílico do ácido 2-[(4'-amino-bifenil-4-carbonil)-amino]-pentanodióico (358 mg, 0,79 mmol, 1 equiv.) foi realizado de acordo com o procedimento da Etapa C do Exemplo 5 para dar éster di-tert-butílico do ácido 2-({4'-[(3-metil-benzofuran-
 10 2-carbonil)-amino]-bifenil-4-carbonil}-amino)-pentanodióico em 12,4% de rendimento (60 mg). EM (ESI) m/z 611.

Etapa D: ácido N-[(4'-{[(3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]-amino}-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L-glutâmico

A hidrólise de éster di-tert-butílico do ácido 2-
 15 ({4'-[(3-metil-benzofuran-2-carbonil)-amino]-bifenil-4-carbonil}-amino)-pentanodióico (60 mg) foi realizada de acordo com o procedimento na Etapa D do Exemplo 5 para dar ácido N-[(4'-{[(3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]-amino}-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L-glutâmico em 59 % de rendimento (28,9
 20 mg). EM (ESI) m/z 499.

Exemplo 28: ácido N-[(4'-(2-furoilamino)-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L-glutâmico



Etapa A: éster di-tert-butílico do ácido 2-({4'-[(furan-2-carbonil)-amino]-bifenil-4-carbonil}-amino)-pentanodióico

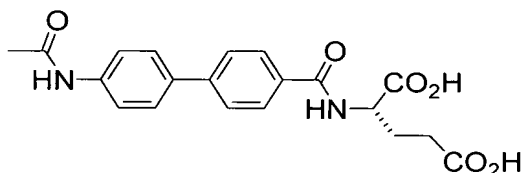
Para uma solução de éster di-tert-butílico do ácido 2-[(4'-amino-bifenil-4-carbonil)-amino]-pentanodióico (350 mg, 0,77 mmol) e ácido 2-furóico (87 mg, 0,77 mmol, 1 equiv.) em DMF (6 mL) adicionou-se reagente BOP (409 mg, 0,92 mmol, 1,2 equiv.) e base de Hunig (0,16 mL, 0,92 mmol, 1,2 equiv.) sob N₂. A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. A reação estava terminada conforme determinado por LC-EM. A mistura de reação foi então despejada em água fria. O sólido que se precipitou da
 5 mistura foi coletado por filtração, sendo dissolvido em EtOAc, lavado com HCl 1 N, NaHCO₃ sat., e salmoura, sendo a seguir seco sobre MgSO₄. Após remoção do solvente, o sólido foi seco sob vácuo durante a noite conferindo éster di-tert-butílico do ácido 2-[(4'-[(furan-2-carbonil)-amino]-bifenil-4-carbonil)-amino]-pentanodióico em 87 % de rendimento (369
 10 mg). EM (ESI) *m/z* 549.

Etapa B: ácido N-{[4'-(2-furoilamino)-1,1'-bifenil-4-il]carbonil}-L-glutâmico

Éster di-tert-butílico do ácido 2-[(4'-[(furan-2-carbonil)-amino]-bifenil-4-carbonil)-amino]-pentanodióico (369 mg, 0,67 mmol) foi dissolvido em dicloroetano (10 mL) e adicionado a TFA (5mL) a 0°C. Após a adição estar terminada, o banho de resfriamento foi removido. A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 3 horas estando a reação
 20 terminada conforme se determinou por TLC. Após remoção do solvente, o resíduo foi lavado 3 X com EtOAc. O sólido foi então seco sob vácuo para conferir ácido 2-[(4'-[(furan-2-

carbonil)-amino]-bifenil-4-carbonil)-amino]-pentanodióico em 85,6% de rendimento (251 mg). EM (ESI) m/z 437.

Exemplo 29: ácido N-([4'-(acetilamino)-1,1'-bifenil-4-il]carbonil)-L-glutâmico



O composto titular foi preparado de acordo com procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 28.

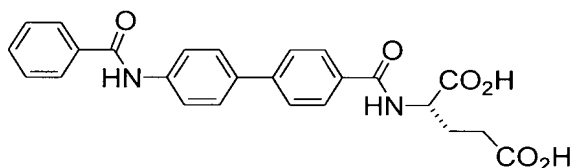
Etapa A: éster di-tert-butílico do ácido 2-[(4'-acetilamino-bifenil-4-carbonil)-amino]-pentanodióico

O acoplamento com BOP de éster di-tert-butílico do ácido 2-[(4'-amino-bifenil-4-carbonil)-amino]-pentanodióico (350 mg, 0,77 mmol) foi realizado de acordo com os procedimentos da Etapa A do Exemplo 6B para dar 344 mg de éster di-tert-butílico do ácido 2-[(4'-acetilamino-bifenil-4-carbonil)-amino]-pentanodióico em 89% de rendimento. EM (ESI) m/z 497.

Etapa B: ácido N-([4'-(acetilamino)-1,1'-bifenil-4-il]carbonil)-L-glutâmico

A hidrólise de éster di-tert-butílico do ácido 2-[(4'-acetilamino-bifenil-4-carbonil)-amino]-pentanodióico (344 mg, 0,69 mmol) foi realizada de acordo com procedimentos na Etapa B para o Exemplo 6B dando 212 mg de ácido 2-[(4'-acetilamino-bifenil-4-carbonil)-amino]-pentanodióico em 79.7% de rendimento EM (ESI) m/z 383.

Exemplo 30: ácido N-{{[4'-(benzoilamino)-1,1'-bifenil-4-il]carbonil}}-L-glutâmico

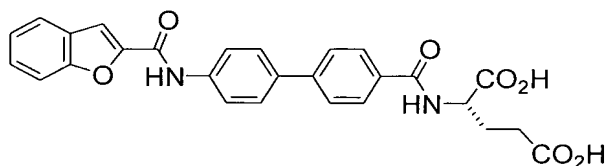


O composto titular foi preparado de acordo com procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 6B.

5 Etapa D: ácido N-{{[4'-(benzoilamino)-1,1'-bifenil-4-il]carbonil}}-L-glutâmico

A hidrólise de éster di-tert-butílico do ácido 2-[(4'-benzoilamino-bifenil-4-carbonil)-amino]-pentanedióico (191 mg) foi feita de acordo com procedimentos na Etapa D do
10 Exemplo 6B para dar ácido N-{{[4'-(benzoilamino)-1,1'-bifenil-4-il]carbonil}}-L-glutâmico em 61,6% de rendimento (93,7 mg). EM (ESI) m/z 445.

Exemplo 31: ácido N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)-L-glutâmico



15 O composto titular foi preparado de acordo com procedimentos similares aos descritos para o Exemplo 28.

Etapa A: éster di-tert-butílico do ácido 2-({4'-[(benzofuran-2-carbonil)-amino]-bifenil-4-carbonil}-amino)-pentanodióico

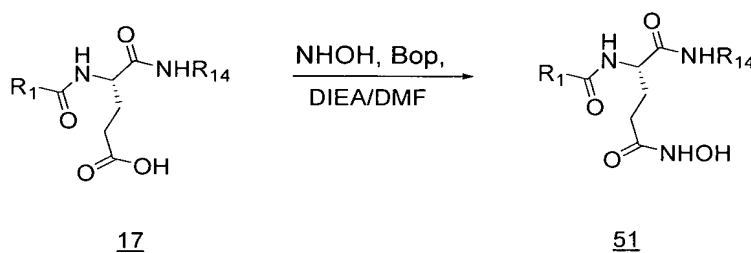
O acoplamento com BOP de éster di-tert-butílico do
20 ácido 2-[(4'-amino-bifenil-4-carbonil)-amino]-pentanodióico (349 mg, 0,77 mmol) com ácido 2-benzofurano carboxílico (124

mg, 0,77 mmol, 1 equiv.) foi realizada de acordo com procedimentos na Etapa A do Exemplo 6B para dar 185 mg de éster di-tert-butílico do ácido 2-({4'-[(benzofuran-2-carbonil)-amino]-bifenil-4-carbonil}-amino)-pentanodióico em 40% de rendimento. EM (ESI) m/z 597.

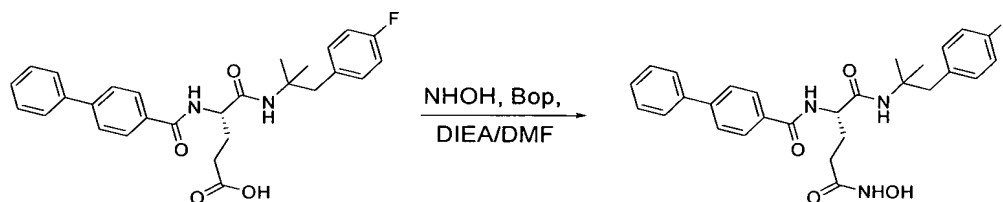
Etapa B: ácido N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)-L-glutâmico

A hidrólise de éster di-tert-butílico do ácido 2-({4'-[(benzofuran-2-carbonil)-amino]-bifenil-4-carbonil}-amino)-pentanodióico (185 mg, 0,31 mmol) foi realizada de acordo com procedimentos na Etapa B do Exemplo 6B para dar ácido N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)-L-glutâmico em 82,5 % de rendimento (124 mg). EM (ESI) m/z 485.

Esquema 16



Exemplo 32: N²-(bifenil-4-ilcarbonil)-N¹-[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]-N⁵-hidróxi-L-glutamamida



Para uma solução do ácido carboxílico de partida (0,476 g, 1 mmol) em DMF (4 mL) sob nitrogênio adicionou-se

reagente BOP (0,442 g, 1 mmol), seguido por adição de cloridrato de hidroxilamina (0,076 g, 1,1 mmol), e DIEA (0,38 mL, 2,2 mmol). A mistura de reação foi agitada por 24 horas a temperatura ambiente. A mistura foi então adicionada lentamente a 50 mL de água. O sólido branco resultante foi coletado, lavado várias vezes com água e seco sob vácuo para dar 350 mg de N²-(bifenil-4-ilcarbonil)-N¹-[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]-N⁵-hidróxi-L-glutamamida .

Exemplo 33:

Os compostos a seguir foram preparados de acordo com procedimentos similares aos descritos no Exemplo 32.

Exemplo 33A: N²-(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)-N⁵-hidróxi-N¹-(3,4,5-trimetoxibenzil)-L-glutamamida

EM (ESI) m/z 522.2; HRMS: calculado para C₂₈H₃₁N₃O₇ + H⁺, 522.22348; encontrado (ESI_FTMS, [M+H]¹⁺), 522.22365.

Exemplo 33B: N²-(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)-N¹-(3,4-dimetibenzil)-N⁵-hidróxi-L-glutamamida

EM (ESI) m/z 460.2; EM (ESI) m/z 919.4; HRMS: calculado para C₂₇H₂₉N₃O₄ + H⁺, 460.22308; encontrado (ESI_FTMS, [M+H]¹⁺), 460.22328.

Exemplo 33C: N²-(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)-N⁵-hidróxi-N¹-[2-(3-metoxifenil)etil]-L-glutamamida

EM (ESI) m/z 476.2; EM (ESI) m/z 951.4; HRMS: calculado para C₂₇H₂₉N₃O₅ + H⁺, 476.21800; encontrado (ESI_FTMS, [M+H]¹⁺), 476.21792.

Exemplo 33D: N²-(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)-N⁵-hidróxi-N¹-(3-(trifluormetóxi)benzil)-L-glutamamida

EM (ESI) m/z 516.2; EM (ESI) m/z 1031.4; HRMS: calculado para $C_{26}H_{24}F_3N_3O_5 + H^+$, 516.17408; encontrado (ESI_FTMS, $[M+H]^{1+}$), 516.17389.

Exemplo 34: Análise de fluorescência *In vitro* para

5 inibidores de Agrecanase-1

Materiais e Métodos

Este ensaio é uma análise preliminar de inibidores potenciais de agrecanase-1 em 11 concentrações para determinar sua capacidade em inibir a clivagem de um peptídeo fluorescente (Abz-TEGEARGSVI-Dap(Dnp)-KK). Um fluorímetro A GeminiXS (Molecular Devices) foi ligado e a temperatura ajustada em 30°C, ~30 minutos antes de começar o ensaio. Foram usados os seguintes tampões: HEPES a 50 mM, pH 7,5; 100 mM de NaCl; 5 mM de $CaCl_2$; 0.1% CHAPS; e 5% de glicerol.

15 A origem enzimática no ensaio era Agrecanase-1 humana recombinante purificada (rAggl), utilizada a 5 $\mu g/ml$ (concentração final no ensaio). O substrato usado no ensaio foi o peptídeo (AnaSpec, MWT= 1645,8, armazenado a 4°C). Uma solução de estoque do peptídeo foi preparada a 2 mg/ml em 20 100% de DMSO. A absorbância a 354 nm ($\epsilon=18172 M^{-1}cm^{-1}$) foi medida para determinar a exata concentração da solução de estoque. A solução de estoque foi a seguir diluída a 62,5 μM em tampão. O estoque de DMSO a 100 % não utilizado foi armazenado a -80°C. A concentração final do substrato no 25 ensaio foi 25 μM . Soluções do inibidor foram preparadas em 100% de DMSO com uma concentração inicial de 10X e foram feitas diluições seriais (em duplicata) por toda a placa de diluição em 100% de DMSO.

O ensaio foi realizado como segue: placas de 96 poços foram organizadas de modo que a coluna final dos poços foi usada para os controles. O volume de reação total de cada poço era de 100 μ l. Cada composto foi ensaiado em 5 duplicata. O tampão foi adicionado para toda a placa de 96 poços (30 μ l/poço). rAgg1 foi diluída a 25 μ g/ml de tampão logo antes da adição na placa, e adicionada aos poços a 20 μ l/poço. 10 μ l/ poço de inibidores a 10x foi adicionado aos poços apropriados da placa de análise, com exceção dos poços 10 de controle, aos quais foram adicionados 10 μ l/ poço de um composto de controle de referência a 10X ou DMSO a 100%. As misturas foram incubadas por 10-15 minutos a 30°C. 40 μ l/poço de substrato peptídico a 62,5 μ M. foi então adicionado para os poços apropriados.

15 Resultados

A reação foi monitorada por 30-40 minutos a 30°C, com λ_{ex} = 340 nm e λ_{em} = 420nm. A fluorescência era linear durante este tempo e a inclinação da linha ($V_{max}/seg.$) representa a velocidade de reação inicial, v . A velocidade 20 máxima de clivagem do substrato foi então determinada na ausência do inibidor. A inibição percentual da atividade na presença de inibidor foi calculada como segue: % inibição = $(1 - v_{velocidade, RFU/seg}) / Velocidade\ máxima(RFU/seg) * 100$. O IC_{50} foi obtido ajustando a velocidade inicial v ou % de 25 inibição em cada concentração do inibidor para a seguinte equação: $y = (a-d) / (1 + C / IC_{50})^n + d$. Os resultados do ensaio demonstram-se nas Tabelas 1, 2 e 3 abaixo.

Este modelo descreve uma carga sigmóide com uma linha básica ajustável, a . y é a inibição percentual ou velocidade inicial de reação, C é a composição do inibidor sob teste. A é a resposta limitante quando C se aproxima de zero. À medida que C aumenta sem ligação, y tende no sentido de seu limite inferior, d . y fica meio caminho entre assíntotas inferiores e superiores quando $C = IC_{50}$. n é o coeficiente de Hill. O sinal de n é positivo quando a resposta aumenta com a dose crescente e é negativo quando a resposta diminui com a dose crescente (inibição). (Ver, Knight, C.G. *Methods Enzymol.* 1995, 248, 18-34; Knight, C.G. et al., *FEBS Lett.* 1992, 296, 263-266; Jin, G. et al., *Anal. Biochem.* 2002, 302, 269-275).

Exemplo 35: Análise de fluorescência *In vitro* para

inibidores de Agrecanase-2

Materiais e Métodos

Uma análise contínua foi empregada em que o substrato se trata de um peptídeo sintético contendo um grupo fluorescente que é arrefecido por transferência de energia. A clivagem do peptídeo pela enzima resulta num grande aumento na fluorescência. As velocidades iniciais desta reação foram comparadas às velocidades iniciais de reações contendo inibidores, de forma a avaliar a potência de moléculas menores. A origem da enzima no ensaio foi Agrecanase-2 humana recombinante purificada preparada em Wyeth Research (Biological Chemistry, Cambridge). De modo mais específico, a forma empregada é indicada como Ag2t-Phe₆₂₈-Strep (PM = 41,737). Esta forma é truncada em relação

à enzima de comprimento total e contém um identificador de afinidade. Aliquotas desta enzima foram armazenadas a 80°C em 25mM Tris (pH 8.0), 100mM NaCl, 5mM CaCl₂, 10µM ZnCl₂, e 10% glicerol. O substrato no ensaio era um peptídeo sintético que é projetado depois de uma parte de brevicane, um dos substratos de ocorrência natural de Agrecanase-2. Este peptídeo contém o grupo fluorescente 2-aminobenzoil (Abz) que é arrefecido por transferência de energia para um grupo 2,4-dinitrofenil (Dnp). O peptídeo (massa = 1740) é >95% puro com base na análise de HPLC e possui a sequência: Abz TESESRGAIY-Dap(Dnp)-KK-NH₂. Foram preparadas soluções de estoque do substrato com água MilliQ e foram armazenadas alíquotas a 80°C. A concentração deste estoque de substrato foi determinada espectrofotometricamente usando o coeficiente de extinção a 354nm de 18,172 M⁻¹ cm⁻¹. A V_{max} e K_m para esta reação enzima/substrato foram determinadas como insensíveis a DMSO até pelo menos 10% (v/v). O tampão de ensaio (pH 7.4) consistiu de 50mM Hepes, 100mM NaCl, 5mM CaCl₂, 0.1% CHAPS e 5% de glicerol.

Cada poço das placas de 96 poços ou placas de 384 poços continha uma reação consistindo do tampão de ensaio, Agg-2 purificado (diluído com tampão de ensaio), e concentrações variadas do inibidor (preparado por diluição serial em DMSO em placas de polipropileno de 96 poços). As placas foram então incubadas a temperatura ambiente por 10 minutos. As reações enzimáticas foram iniciadas por adição do substrato a uma concentração final de 25µM e misturadas por pipetagem acima e abaixo. As velocidades iniciais das

reações de clivagem foram determinadas a temperatura ambiente com uma leitora de placa fluorescente imediatamente depois da adição do substrato. Os ensaios de Agg-2 foram feitos num Tecan Safire com os seguintes ajustes de comprimento de onda: excitação - 316nm, 12nm de largura da
5 faixa; emissão - 432nm, 12nm de largura da faixa.

Resultados

Foi gerado um gráfico de tempo versus RFU, representando a curva do progresso da reação. Determinou-se a inclinação para a parte da curva do progresso que é a mais
10 linear. Esta inclinação (RFU/min) é a velocidade inicial de reação. Gráficos da concentração do inibidor versus velocidade de clivagem inicial foram ajustados à seguinte equação: $y = V_{max} * (1 - (x^n / (K^n + x^n)))$, onde x = concentração
15 do inibidor, y = velocidade inicial, V_{max} = velocidade inicial na ausência de inibidor, n = fator de inclinação, e K = IC₅₀ para a curva de inibição. Os resultados da análise demonstram-se nas Tabelas 1, 2, e 3 abaixo.

Exemplo 36: Ensaio da fluorescência *In vitro* da atividade de

20

MMP-13

Materiais e Métodos

Um ensaio contínuo foi empregado, no qual o substrato é um peptídeo sintético contendo um grupo fluorescente (7-metoxicumarina; Mca), que é arrefecido por
25 transferência de energia a um grupo 2,4-dinitrofenila. Quando o peptídeo foi clivado por MMP, observou-se um grande aumento na fluorescência. A fonte enzimática no ensaio era o domínio catalítico humano recombinante de MMP-13 (165

aminoácidos, resíduos 104-268, 19kDa) preparados por Wyeth-Research em Cambridge. O substrato usado foi o peptídeo Mca-PQGL-(3-[2,4-dinitrofenil]-L-2,3-diaminopropionil)-AR-OH. O tampão de ensaio consistiu de 50mM Hepes (pH 7,4), 100mM NaCl, 5mM CaCl₂, e 0.005% Brij-35. Cada poço das placas de 96 poços continha uma mistura de reação de 200µL consistindo de tampão de ensaio, MMP purificada (concentração final de 0,5nM, preparada diluindo-se com o tampão de ensaio) e concentrações variadas do inibidor (preparado por diluição serial de um determinado inibidor em DMSO em placas de polipropileno de 96 poços). As placas foram a seguir incubadas a 30°C por 15 minutos. As reações enzimáticas foram iniciadas por adição do substrato a uma concentração final de 20µM, misturando-se 10 vezes com uma pipeta. A concentração final de DMSO no ensaio era 6,0%. A velocidade inicial da reação de clivagem foi determinada a temperatura de 30°C com uma leitora de placa fluorescente (filtro de excitação de 330nm e filtro de emissão de 395nm) imediatamente após adição do substrato.

Resultados

Gráficos da concentração do inibidor vs. inibição percentual foram ajustados à seguinte equação $y = (a - d) / [1 + (x/c)^b] + d$, uma curva sigmóide geral com inclinação de Hill, de a a d. x é a concentração do inibidor sob teste. y é a inibição percentual. a é a resposta limitante à medida que x se aproxima de zero. Quando x aumenta sem ligação, y tende no sentido de seu limite d. c é o ponto de inflexão (IC₅₀) para a curva. Ou seja, y está a meio-caminho entre

assíntotas inferiores e superiores quando $x=c$. b é o fator de inclinação do coeficiente de. (Veja Knight, C.G. et al., *FEBS Lett.* 1992, 296, 263-266). Os resultados do ensaio podem ser vistos nas Tabelas 1, 2, e 3 abaixo.

5 Exemplo 37: Ensaio de fluorescência *In vitro* da atividade de
MMP-14

Materiais e Materiais

Um ensaio contínuo foi empregado, no qual o substrato é um peptídeo sintético contendo um grupo fluorescente (7-metoxicumarina; Mca), que é arrefecido por transferência de energia a um grupo 2,4-dinitrofenila. Quando o peptídeo foi clivado por MMP, observou-se um grande aumento na fluorescência. A fonte enzimática no ensaio era o domínio catalítico humano recombinante de MMP-14 (177 aminoácidos correspondentes a Tyr89-Gly265 de enzima humana madura; 20 kDa; Chemicon International, Inc. (n° do catálogo CC1041)). O substrato empregado foi o peptídeo Mca-PQGL-(3-[2,4-dinitrofenil]-L-2,3-diaminopropionil)-AR-OH. O tampão de ensaio consistiu de 50mM Hepes (pH 7,4), 100mM NaCl, 5mM CaCl₂, e 0,005% Brij-35. Cada poço das placas de 96 poços continha uma mistura de reação de 200µL consistindo de tampão de ensaio, MMP (concentração final de 25ng/ml, preparada por diluição com o tampão de ensaio) e concentrações variadas do inibidor (preparado por diluição serial de um determinado inibidor em DMSO em placa de polipropileno de 96 poços). As placas foram em seguida incubadas a 30°C por 15 minutos. As reações enzimáticas foram iniciadas por adição do substrato a uma concentração

final de 20µM, e misturando-se 10 vezes com uma pipeta. A concentração final de DMSO no ensaio foi de 6,0%. A velocidade inicial da reação de clivagem foi determinada a temperatura de 30°C com uma leitora de placa fluorescente (filtro de excitação de 330nm e filtro de emissão de 395nm) imediatamente após adição do substrato.

Resultados

Gráficos da concentração do inibidor vs. a inibição percentual foram ajustados à seguinte equação: $y = (a - d) / [1 + (x/c)^b] + d$, uma curva geral sigmóide com inclinação de Hill, a to d. x é a concentração do inibidor sob teste. y é a inibição percentual. a é a resposta limitante a medida que x se aproxima de zero. Quando x aumenta sem ligação, y tende no sentido de seu limite d. c é o ponto de inflexão (IC₅₀) para a curva. Ou seja, y é metade do caminho entre os assíntotas inferiores e superiores quando x=c. b é o fator de inclinação ou coeficiente de Hill. (Veja, Knight, C.G. et al., *FEBS Lett.* 1992, 296, 263-266). Os resultados do ensaio podem ser vistos nas Tabelas 1, 2, e 3 abaixo.

Exemplo 38: Ensaio de fluorescência *In vitro* da atividade de

MMP-2

Materiais e Métodos

Um ensaio contínuo foi empregado, no qual o substrato é um peptídeo sintético contendo um grupo fluorescente (7-metoxicumarina; Mca), que é arrefecido por transferência de energia a um grupo 2,4-dinitrofenila. Quando o peptídeo foi clivado por MMP, observou-se um grande aumento na fluorescência. A fonte enzimática no ensaio era MMP-2

recombinante humana. (66 kDa; Oncogene Research Products (número de catálogo PF023 da Calbiochem)). O substrato empregado era o peptídeo Mca-PQGL-(3-[2,4-dinitrofenil]-L-2,3-diaminopropionil)-AR-OH. O tampão de ensaio consistiu de 50mM Hepes (pH 7,4), 100mM NaCl, 5mM CaCl₂, e 0,005% Brij-35. Cada poço das placas de 96 poços continha uma mistura de reação de 200µL consistindo do tampão de ensaio, MMP (concentração final de 25ng/ml, preparada por diluição com o tampão de ensaio), e concentrações variadas do inibidor (preparado por diluição serial de um determinado inibidor em DMSO em placas de polipropileno de 96 poços). As placas foram a seguir incubadas a 30°C por 15 minutos. As reações enzimáticas foram iniciadas por adição do substrato a uma concentração final de 20µM, e misturando-se 10 vezes com uma pipeta. A concentração de DMSO final no ensaio foi de 6.0%. A velocidade inicial da reação de clivagem foi determinada a uma temperatura de 30°C com uma leitora de placa fluorescente (filtro de excitação de 330nm e filtro de emissão de 395nm) logo após a adição do substrato.

Resultados

Gráficos da concentração do inibidor vs. a inibição percentual foram ajustados à seguinte equação: $y = (a - d) / [1 + (x/c)^b] + d$, uma curva geral sigmóide com inclinação de Hill, a to d. x é a concentração do inibidor sob teste. y é a inibição percentual. a é a resposta limitante a medida que x se aproxima de zero. Quando x aumenta sem ligação, y tende no sentido de seu limite d. c é o ponto de inflexão (IC₅₀) para a curva. Ou seja, y é metade do caminho entre os

assíntotas inferiores e superiores quando $x=c$. b é o fator de inclinação ou coeficiente de Hill. (Veja, Knight, C.G. et al., *FEBS Lett.* 1992, 296, 263-266). Os resultados do ensaio podem ser vistos nas Tabelas 1, 2, e 3 abaixo.

5 Exemplo 39: Modelo de cartilagem articular *In vitro* para a
 inibição da degradação de proteoglican pelos compostos de
 molécula pequena: culturas de explante de cartilagem
 articular bovina

10 Este procedimento *in vitro* foi empregado para se
 avaliar o efeito e potencial relativo dos compostos de
 molécula pequena na inibição da degradação de proteoglican
 em cartilagem articular tratada com Interleucina 1 alfa (IL-
 1 α). O tratamento da cartilagem articular com IL 1 α induz a
 expressão de uma cascata de enzimas, que inicia a degradação
 da cartilagem matriz. Este ensaio foi utilizado na seleção
 de compostos de molécula pequena que inibem a atividade
 enzimática e protegem a degradação da cartilagem matriz.

Materiais e Métodos

20 Cartilagem articular: Articulações do metacarpo
 bovino foram desinfetadas com 10% de Wescodyne seguido por
 70% de etanol. Discos de cartilagem articular de 6 mm foram
 preparados e lavados uma vez em PBS e meio, respectivamente.
 Os discos foram cultivados num frasco de agitação com meio
 isento de soro durante por 5 dias para equilibrar com uma
 mudança do meio. Compostos de pequena molécula: soluções de
 estoque de composto de molécula pequena de teste (normal-
 mente a 5mg/ml) foram preparados em DMSO. Soluções de teste
 foram diluídas com DMSO e variaram, geralmente de 0,1 μ g/ml a

10ug/ml. Os estoques de DMSO foram armazenados a 20°C. Meio de cultura do explante de cartilagem articular: DMEM, 2mM glutamax, 100 U/ml de antibiótico e antimicótico, 50 µg/ml de ascorbato e 10mM Hepes (pH-7.0). Solução de azul de dimetil metileno contendo Proteoglican (DMMB): 1L-16mg DMMB, 10ml 100% de etanol, 29,5ml de 1M NaOH, 3,5 ml de ácido fórmico a 98% e água compondo 1L. Sal de sódio de sulfato de condroitina: 1,56-200 ug/ml em diluições seriais.

Para a cultura do explante, os discos de cartilagem foram cultivados em meio isento de soro por 48h ou mais. Os discos foram pesados e transferidos para uma placa de 96 poços, 1 disco por poço. 0,2ml do meio contendo 5ng/ml de IL-1 e diferentes concentrações dos compostos foram adicionadas para cada poço, com 3 poços destinados para cada tratamento. O meio foi coletado nos dias 1, 2, e 3 sendo a seguir substituídos.

Para o ensaio de DMMB as amostras do meio condicionado (CM) foram diluídas com meio. 10ul de cada amostra padrão ou diluída foi adicionado em duplicata para uma placa de 96 poços e 200µl de solução de DMMB foram adicionados para cada poço. A absorbância a 520nm foi medida para cada poço. O teor de Proteoglican em CM (meio condicionado) foi calculado diariamente.

Resultados:

Os teores de proteoglican são expressos como ug por mg de cartilagem. O efeito inibidor dos compostos é expresso como percentagem. (Veja, Tortorella, M.D. et al.,

Science 1999, 284, 1664-1666). Os resultados do ensaio podem ser vistos nas Tabelas 1, 2, e 3 abaixo.

TABELA 1

Exemplo	Agg1 IC ₅₀ (nM)	K _i (nM)	Agg 2 IC ₅₀ (nM)	MMP-13	MMP-2	MMP-14	MMP-1	bovino	bovino
8SSSS	>200.000								
7	150		1.800	~13.000	3.000	~13.000	>100.000	61	28
8C	110		1.200	~50.000	6.000	~25.000	>100.000	68	34
8B	460		1.900	~50.000	5.600	~25.000	>100.000	54	22
8A	150		900	~40.000	4.400	~25.000	>100.000	75	29
11	110		~800	~5.000	~1.000	~2.000	~2.000	78	52
12A	700		~5.000	~6.000	~2.000	~2.000	~2.000	41	18
12B	35000								
8D	220		2.800	~25.000	4.400	17.000	>100.000	67	27
8E	90		746	~25.000	3.700	~25.000	>200.000	79	34
8NNNNNN	~40.000								
13B	~50.000								
8F	30	12	304	~22.000	5.630	~25.000	>200.000	81	56
17VV	7900								
13A	1500		~67.000	>100.000	~67.000	>100.000	>100.000	37	18
13C	9600								
13D	750		~26.000	>200.000	>200.000	>100.000	>100.000	51	25
13E	~25.000								
13F	~200								
8G	80		614	~50.000	~50.000	~25.000	>100.000	76	39
8000000	670								
8H	200		266	~50.000	3.310	~25.000	>100.000	85	67
8I	500								
12E	1800								
12C	25000								
12D	> 100.000								
8K	300								
8L	55		189	~50.000	10.500	21.500	>100.000	87	79
8J	360								
8M	120		856	~50.000	8.000	13.000	>100.000	85	17
8N	290								

Exemplo	Agg1 IC ₅₀ (nM)	K _i (nM)	Agg 2 IC ₅₀ (nM)	MMP-13	MMP-2	MMP-14	MMP-1	bovino	bovino
8O	75	82	1.300	31.400	5.000	~22.000	no inh	69	34
8P	290								
8Q	11	31	400	37.300	6.100	~22.000	no inh	66	24
8R	16	5	50	42.400	10.400	~22.000	no inh	86	78
8S	150	245	1.300	>200.000	3.130	~25.000	no inh	51	40
8T	300							51	20
8U	200							63	26
8V	160		1.100	~67.000	3.430	~30.000	>100.000	73	45
8W	75		971	~22.000	~2.500	~25.000	no inh		
8X	100		1.100	~67.000	7.000	~25.000	no inh		
8Y	50		520	~67.000	5.534	~25.000	no inh		
8Z	80		680	~67.000	3.820	~25.000	no inh		
8BB	74		650	19.000	2.300	~25.000	no inh		
8AA	370								
33D	< 10		13,4	52	3,3	73,6	~1.560		
33C	< 10		25	29	4.5	110	1.500		
Controle (33A)	<10		2,6	32	4,7	112	1.750		
8CC	22	19	121	~22.000	5.655	~25.000	no inh	94	71
13G	~2500								
8DD	94		930	~22.000	4.580	16.200	no inh	89	50
14	60% @ 16.700								
15A	>22.000								
15B	67 % @ 7.500								
15C	50 % @ 7.500								
15D	86% @ 7.500								
15E	3500								
33B	< 30								
8PPPPPP	>33.000								
23	>6000								
24A	1100								
24B	~2200								
24C	~300								

Exemplo	Agg1 IC ₅₀ (nM)	K _i (nM)	Agg 2 IC ₅₀ (nM)	MMP-13	MMP-2	MMP-14	MMP-1	bovino	bovino
20	~ 22.000								
21A	2500-7500								
21B	~ 6700								
21C	no inh								
21D	no inh								
22C	> 50.000								
8FFF	200		1000						
8GGG, Etapa D	100							57	12
8AAAA	100								
8DDDD	110								
8HHHH	200								
8XX	300								
8FF	26	28						86	50
17WW	no inh								
17XX	no inh								
17YY	2000								
17ZZ	200								
17AAA	no inh								
8YY	530		4500						
8ZZ	210								
8AAA	48	44						83	55
8EE	200								
15F	600								
15G	2200								
15H	200								
6A	150		740	>50.000	29800	>200.000	> 50.000		
8HH	160								
8II	44	39						75	40
8QQQQQQ	690								
17BBB	900								
8III	120								
8NNN	100	219	1750	14.000	>10.000	>50.000	>50.000	60	0
8JJJ	54	54	300	30.000	>20.000	>200.000	>200.000	74	26
8JJ	45	33	1100	17.000	27.000	>200.000	>200.000	70	17
10M	43	54	1100	~20.000	>20.000	>200.000	>50.000	67	35

Exemplo	Agg1 IC ₅₀ (nM)	K _i (nM)	Agg 2 IC ₅₀ (nM)	MMP-13	MMP-2	MMP-14	MMP-1	bovino	bovino
10N	19	28	970	>50.000	7600	>200.000	>200.000	65	24
800	<30	6	44	>50.000	>20.000	>200.000	>200.000	87	40
22A	1000								
22B	200								
8KK	180								
8LL	55		990	24.000	50.000	200.000	200.000	40	0
10R	77	187	1900	>20.000	>20.000	>200.000	>50.000	41	0
8BBB	32	130	700	>50.000		no inh	>200.000	35	0
8CCC	100							74	26
8ZZZ	100		1600	no inh	13.000	>200.000	>50.000	72	34
8KKK	120		2000						
10C	240		>5000						
10E	370								
10F	130		>30000						
10D	480		3200						
10G	1000		4400						
8BBBB	100							40	0
8000	280		1000						
8LLL	230								
8PPP	130								
8QQQ	330								
8EEE	7900								
8MM	58	126	980						
9	200								
10A	840		2100						
10J	260								
10K	380		>100000						
10L	130		2000						
10B	150								
8MMM	40		500						
8RRR	82		680						
10H	300								
8SSS	64		470	>50.000	10300				
100	470								
8UUU	61	60	660	~50.000	8900	>200.000	no inh		
10P	700								

Exemplo	Aggl IC ₅₀ (nM)	K _i (nM)	Agg 2 IC ₅₀ (nM)	MMP-13	MMP-2	MMP-14	MMP-1	bovino	bovino
10Q	98		3000	~50.000		>50.000	no inh		
8PP	<30	10	85	~50.000	6000	>66.600	>200.000		
8NN	<30	14	133	~50.000	9000	no inh	>200.000		
8VVV	30	38	420	~50.000	5600	>66.600	no inh		
8TTT	>10000								
6C	150								
8DDD	300								
6B	300								
8SS	100		800	~50.000	12400	>66.600	no inh		
8TT	300								
8UU	200								
8WW	70		350	~50.000	13300	> 66.600	no inh		
8VV	100		1900	~50.000	9100	> 66.600	no inh		
8XXX	30		930	~50.000	7900	>200.000	no inh		
8WWW	36		840	~200.000	7400	>200.000	no inh		
8YYY	100		1600	> 50.000	9400	>200.000	no inh		
8GGGG	30		160	>50.000	18600	no inh	no inh		
8FFFF	3600								
10I	320								
8RRRRRR	3600								
8KKKK	<30	4							
8LLLL	no inh								
8MMMM	47	57							
8IIII	<30	9							
8JJJJ	>50000								
8NNNN	3400								
8OOOO	52	60							
8PPPP	>50000								
8QQQQ	9600								
8RRRR	122								
8SSSSSS	146								
8TTTTTT	17300								
1	900								
2	111								
3	12700								
4	1100								

Exemplo	Agg1 IC ₅₀ (nM)	K _i (nM)	Agg 2 IC ₅₀ (nM)	MMP-13	MMP-2	MMP-14	MMP-1	bovino	bovino
5	1800								
8EEEE, Etapa D	400								
8UUUUUU	4000								
26	5000								
27	400								
28	400								
29	3000								
30	500								
31	1000								
6D	45								
6E	56								
8VVVVVV	46								

TABELA 2

Exemplo	Agg1 IC ₅₀ (nM)	K _i (nM)	Agg 2 IC ₅₀ (nM)	MMP-13	MMP-2	MMP-14	MMP-1
8TTTT	>17.000		>22.000				
8UUUU	>17.000		~67.000				
8VVVV	>17.000		>67.000				
8WWW	8.300		>67.000				
8XXXX	>50.000		>200.000				
8YYYY	1.500		>200.000				
8ZZZZ	>17.000		>22.000				
8AAAAA	372		410				
8BBBBB	>17.000		20.900				
8CCCCC	107		11.000				
8DDDDD	315		1.100				
8EEEE	>50.000		>200.000				
8FFFFF	92		710	>100.000			
8GGGGG	>50.000						
8HHHHH	357						
8IIIII	813						
8JJJJJ	191						

8KKKKK	>50.000		>22.000				
8LLLLL	>17.000		>200.000				
8MMMMM	20.000		~22.000				
8NNNNN	1.200		1.893 +/- 76				
8OOOOO	>50.000		>200.000				
8PPPPP	157		2.967				
8QQQQQ	108		1.165				
8RRRRR	129		2.905				
8SSSSS	208		2.470				
8TTTTT	389		2.011				
8UUUUU	317		2.119				
8VVVVV	221		1.558				
8WWWWW	>17.000		>67.000				
8XXXXX	246		1.450				
8YYYYY	87		2.800	~20.000			
8ZZZZZ	<30		63	>100.000			
16	<30 nM		467				
17A	116		1.123				
17B	204		1.020				
18D	4.400		>22.000				
17C	<30 nM		80				
17D	>17.000nM		>200.000				
17E	251		1.040				
12F	~3.000nM		3.000- 8.000				
17F	1.700		~8.300				
17G	1.600		3.000- 8.000				
17H	1.000		~22.000				
8AAAAAA	534		1.759				
17I	<30		217 +/- 8	~100.000			
17J	~5.600		~30.000				
17K	1.200		~3.700				
17L	133		226				
18E	2.200		>11.000				
17M	~310		>11.000				
17N	40	42	11.200 +/- 1.200				

8MMMMM	550		5.100	-			
8BBBBBB	470		2.671	-			
18F	>67.000		>67.000	-			
17O	8.500		~22.000	-			
17P	126		58	-			
17Q	~13.000		>30.000	-			
17R	73		142	6.000 +/- 400			
18	49		50	~1.600nM			
19A	930		1.020				
19B	3.200		590				
8CCCCC	2.400		>22.000				
17S	4.600		10.100				
17T	3.200		7.200				
17U	1.800		~6.700				
19C	140 +/-20		75				
17V	90		1.800				
17W	>25.000		~67.000				
17X	2.000		~22.000				
8DDDDDD	2.400		>22.000				
17Y	<30		156				
19D	210		223				
19E	49		1.120				
17Z	170		3.140				
17AA	3.500		5.700				
17BB	3.600		2.900				
17CC	2.900		2.970				
17DD	<30nM		1,190				
17EE	<30nM		194				
17FF	690		13.900				
17GG	34		113				
17HH	2.200		6.320				
17II	~1.000- 3.000		~10.000				
17JJ	2.400		19.454				
15I	430		1.593				
15J	510		~3.125				
12G	>25.000		11.700				

12H	1.200		1.635				
12I	>25.000		>20.000				
17KK	>25.000		>67.000				
19F	68		163				
17LL	87		1.193				
17MM	46		2.707				
19G	270		146				
19H	69		158				
18G	~8.300						
17NN	200		729				
8EEEEEE	5.000						
17OO	<30		1.677				
8FFFFFFF	3.900		18.131				
8GGGGGG	4.200						
8HHHHHH	38		46				
8IIIIIII	2.900		11.908				
8JJJJJJ	300		943				
8KKKKKK	350	1.674					
17QQ	>25.000		~22.000				
12J	~8.000		~22.000				
12K	~25.000		>22.000				
12L	~22.000		>22.000				
17RR	<30		26				
17SS	450		3.959				
17TT	120		173				
8LLLLLL	>25.000		>100.000				
15Y	220		841				
15Z	1.400		6.036				
15AA	44		327				
15BB	53		527				
17UU	<30		39				

TABELA 3

Exemplo	Agg1 IC ₅₀ (nM)	K _i Agg1 (nM)	Agg 2 IC ₅₀ (nM)	K _i Agg2 (nM)	MMP-13	MMP-2	MMP-14	MMP-8	MMP-12
8WWWWWW	<03	7.1	50	72		2600		1000	5800
8XXXXeXX	<30	<3	20	60		7500		4100	1600
8YYYYYY	<30	13.5	30	160		4700		737	365
8ZZZZZZ	<30		120						
8AAAAAAA	80		550						
8BBBBBBB	110		1000						
8CCCCCCC	50		680						
8DDDDDDD	<30		220						
8EEEEEEE	37		510						
8FFFFFFF	200		4200						
8GGGGGGG	60		160						
8HHHHHHH	50		180						
8IIIIIII	<30		42						
8JJJJJJJ	<30		53						
8KKKKKKK	<30		<30						
8LLLLLLL	228		3380						
8MMMMMM	198		614						
8NNNNNNN	<30	<3	<30	37		2150		1210	680
8OOOOOOO	<30		100-400						
8PPPPPPP	3116		48% 16700						
8QQQQQQQ	NT		NT						
8RRRRRRR	70-210		48% 1200						
8SSSSSSS	57	22	230	356					
8TTTTTTT	707		20% 11000						
8UUUUUUU	<30	<3	60	60		5180		2030	410
8VVVVVVV	<30	7	51% 140	305		570		410	770
8WWWWWWW	<30	<3	50	42		1080		370	630
8XXXXXXXX	<30	4, 5	20-70	56					
8YYYYYYY	<30	27	200-600	197					
8ZZZZZZZ	<30	12, 7	200-600	290					
8AAAAAAAA	<30	86	600-1800	1147					
8BBBBBBB	300		200-600						
8CCCCCCC	140		5200						

Exemplo	Aggl IC ₅₀ (nM)	K _i Aggl (nM)	Agg 2 IC ₅₀ (nM)	K _i Agg2 (nM)	MMP-13	MMP-2	MMP-14	MMP-8	MMP-12
8DDDDDDDD	50		1000						
8EEEEEEEE	<30	3,8	60-200	79					
8FFFFFFF	<30		200						
8GGGGGGGG	40		3400						
8HHHHHHHH	60		3000						
8IIIIIIIII	65% 200		90-270						
8JJJJJJJJ	<30		800-2500						
8KKKKKKKK	70		270-800						
8LLLLLLLL	<30	<3	60-200	156					
8MMMMMMM	<30	<3	60-200	38					
8NNNNNNNN	<30	<3	70-200	151					
8OOOOOOOO	<30		200-600						
8PPPPPPPP	<30		200-600						
8QQQQQQQQ	<30		3300						
8RRRRRRRR	57% 70		7200						
8SSSSSSSS	<30	5,4	70-200	51					
8TTTTTTTT	20-70	37,6	100-300	359					
8UUUUUUUU	100		700						
8VVVVVVVV	60% 16700		50% 50000						
8WWWWWWW	20-70	40,6	100-300	526					
8XXXXXXXX	100		1700						
8YYYYYYYY	<30	6,2	100-300	143					
8ZZZZZZZZ	20-70		9900						
8AAAAAAAA	<30	6,7	98	45					
8BBBBBBBB	<30	11,5	100-300	681					
8CCCCCCCC	<30		900						
8DDDDDDDD	2400		50% 7400						
8EEEEEEEE	1200		50% 2500						
8FFFFFFFFF	270		62% 25000						
8GGGGGGGG	30% 8300		28% 25000						
8HHHHHHHH	<30		500						
8IIIIIIIII	300-900		5% 2500						
8JJJJJJJJ	25% 25000		10% 25000						
8KKKKKKKK	16%		10% 25000						

Exemplo	Agg1 IC ₅₀ (nM)	K _i Agg1 (nM)	Agg 2 IC ₅₀ (nM)	K _i Agg2 (nM)	MMP-13	MMP-2	MMP-14	MMP-8	MMP-12
	25000								
8LLLLLLLLLL	<30		>300						
8MMMMMMMMMM	<30	<3	30-100	87					
8NNNNNNNNNN	<30	8,3	30-100	69					
8OOOOOOOOOO	<30	2,7	~30	66		718		349	372
8PPPPPPPPPP	<30	11,5	30-300	126		7240		2550	2890
8QQQQQQQQQQ	>900		>8300						
8RRRRRRRRRR	>8300		100000						
8SSSSSSSSSS	<30	8,8	200	157					
8TTTTTTTTTT	<30	6,7	59	54					
8UUUUUUUUUU	<30	6,9	83	75					
8VVVVVVVVVV	<30	4,5	77	81					
8WWWWWWWWW	>25000		>100000						
8XXXXXXXXXX	<30	18,2	25	71,6		2610		1790	597
8YYYYYYYYYY	<30	39,6	250	349		25500		13200	3710
8ZZZZZZZZZZ	<30	4,7	30-90	123		8280		2440	2860
8AAAAAAAAAAA	<30	28,9	100-300	204		6970		2230	2240
8BBBBBBBBBB	22000		>200000						
8CCCCCCCCCC	1040		7400						
8DDDDDDDDDD	<30	27,2	90	218		4000		763	628
8EEEEEEEEEEE	<30	23,2	80	180		6400		2500	1070
8FFFFFFFFFFFF	>400		>2700						
8GGGGGGGGGG	<30	42	>300	723		1300		>5000	>10,000
8HHHHHHHHHH	<30	11,7	>100	405		8000		3400	>10,000
8IIIIIIIIIII									
15O	52		3132						
15P	<30		255						
15K	<30		379						
15L	47		413						
15M	<30		789						
15N	91		103						
15U	53% 100		600						
15V	47% 40		700						
15Q	158		1939						
15R	560		48% 11000						

Exemplo	Aggl IC ₅₀ (nM)	K _i Aggl (nM)	Agg 2 IC ₅₀ (nM)	K _i Agg2 (nM)	MMP-13	MMP-2	MMP-14	MMP-8	MMP-12
15S	30% 1850		41% 33000						
15U	53% 1000		30% 11000						
15W	56% 1900		59% 11000						
15X	46% 1900		52% 11000						

Exemplo 40: Inibidores de Agrecanase em testes de explante de cartilagem osteoartrítica humana e efeito no metabolismo de Agrecan em cartilagem osteoartrítica humana

A perda da cartilagem matriz em osteoartrite (OA) está associada com a perda crescente de colágeno tipo II por perda de collagenases e agrecan por agrecanases. A depleção de agrecan é uma das primeiras alterações observadas na osteoartrite (Lohmander, LS et al., *Arthritis & Rheum* 1993, 36,1214-1222). Agrecan é um sulfato de condroitina e proteoglican dotado de sulfato de queratan. Agrecanase 1 e Agrecanase 2 clivam agrecan dentro do domínio interglobular no sítio de agrecanase entre os resíduos Glu³⁷³ e Ala³⁷⁴ (Sandy, JD et al., *J Clin Invest.* 1992, 89, 1512-1516). A clivagem de Agrecan por agrecanase resulta em liberação de fragmentos de agrecan contendo um grande glicosaminoglican sulfatado (sGAG) que se difundem para fora da cartilagem matriz. Anticorpos de neoepítomos foram gerados para reconhecer esses fragmentos de agrecan gerados por agrecanase (Hughes, CE et al., *Biochem J.* 1995, 305, 799-804). Os fragmentos de agrecan no fluido inflamatório e sinovial OA foram descritos como sendo gerados por clivagem no sítio de agrecanase (Malfait, A-M et al., *J Biol Chem.*

2002, 277, 22201-22208). A atividade de inibição de
agrecanase é um alvo terapêutico atraente para OA. Neste
Exemplo, investigou-se os efeitos de um inibidor seletivo
para agrecanase no caso de agrecan existente e recentemente
5 sintetizado em cartilagem OA de humano.

Materiais e Métodos

Cultura de Explante de Cartilagem OA Humana:

Tecidos descartados de pacientes com substituição de joelho
consentida foram obtidos de New England Baptist Hospital
10 (Brookline, MA) em solução salina tamponada de fosfato
estéril (PBS) após cerca de 2-4 horas pós-cirurgia. Fatias
de cartilagem foram coletadas desses espécimes de joelho e
lavadas varias vezes em PBS. Essas fatias de cartilagem
foram cortadas em peças apropriadas (6-8 mm) e lavadas em
15 PBS em seguida em meio, sendo ainda cultivadas outros dias
como explantes de cartilagem . O meio consistiu de meio
Eagle Modificado da Dulbecco (DMEM, JRH Biosciences, Lenexa,
KS), 50µg/ml de ácido ascórbico (Wako, Osaka, Japan), 10mM
HEPES, pH 7,0 (Mediatech, Herndon, VA), 2mM L-glutamina
20 (Mediatech), 100 U/ml de solução antibiótico-antimicótico
(Mediatech).

Compostos de Teste: Os compostos de teste estão
descritos no Exemplo 800, 8NNNNNNN, e 8WWWWWWW. Soluções de
estoque dos compostos foram preparadas a 1mg/ml em DMSO,
25 divididas em alíquotas e armazenadas a -20°C. Soluções de
teste dos compostos foram produzidas em DMSO e adicionadas à
cultura para testes de eficácia.

Teste de Eficácia: Explantes de cartilagem foram cultivados por 2-3 dias em meio DMEM a 37°C e meio a 5% CO₂ a fim de equilibrar o tecido. Os explantes foram pesados (~250mg) sendo colocados em poços de um disco de cultura de 24 poços em 1 ml do meio e 3 réplicas por grupo de tratamento. Para eficácia do teste, os explantes de cartilagem foram cultivados durante 6 dias na presença ou ausência de várias concentrações do composto de teste. O meio foi substituído no dia 3 e o experimento terminou no dia 6. O teor total de agrecan do meio condicionado foi medido por um ensaio colorimétrico com DMMB (Farndale, RW et al., *Biochim Biophys Acta*. 1986, 883, 173-177).

Teste de metabolismo de agrecan em cartilagem: O teste de metabolismo de cartilagem foi realizado com o composto de teste 800. Explantes de cartilagem imediatamente pós-coleta foram cultivados, na presença ou ausência do composto de teste 800. NO dia 3, o meio foi coletado e substituído com meio, composto de teste e sulfato rotulado (³⁵SO₄, 5 mCi, Perkin Elmer, Boston, MA). No dia 6, coletou-se o meio, lavaram-se os explantes e substituiu-se com meio e composto de teste 800. No dia 9, o meio foi coletado, os explantes foram lavados e o tecido restante foi digerido com Proteinase K (Sigma). As amostras foram separadas em colunas NAP10 (Pharmacia, Uppsala, Sweden) para separar agrecan de rótulo livre de rotulado recentemente sintetizado. Moléculas de agregan rotulado foram contadas usando Opti-Fluor (Perkin Elmer) e um instrumento de medição de cintilação líquida

(Beckman Coulter, Fullerton, CA). Estimou-se a percentagem de agrecan recentemente sintetizado na cartilagem e no meio.

Análise Western: Fragmentos de agrecan no meio condicionado foram analisados por análise western usando anticorpo de neo-epítopo, BC-3 destinado a reconhecer o neoepítopo interglobular N-terminal gerado por Agrecanase ³⁷⁴ARGS. Meio condicionado equivalente ao peso idêntico da cartilagem de cada réplica de poço por grupo de tratamento, foi agrupado e digerido com Chondroitinase ABC (Sigma, St Louis, MO), Keratinase I (Seikagaku America, Falmouth, MA) e Keratinase II (Seikagaku America, Falmouth, MA) por 2 horas a 37°C. As amostras foram concentradas por dispositivo de filtro centrífugo YM-10 (Millipore Corp., Bedford, MA), liofilizadas e reconstituídas com igual volume de água. As amostras foram separadas sob condições de redução em geles de Tris-glicina com gradiente a 4-12% (Invitrogen, Carlsbad, CA). As proteínas dos geles foram transferidas para membranas de nitrocelulose. Os imunomanchamentos foram submetidos à sonda usando Mab BC-3 (Abcam, Cambridge, MA). A incubação com IgG anti-camundongo de cabra primário e secundário conjugado a fosfatase alcalina (Promega Corp., Madison, WI) foi realizada durante a noite a 4°C e a temperatura ambiente, por 1 h, respectivamente. Os imunomanchamentos foram incubados com substrato NBT/BCIP (Promega Corp., Madison, WI) a temperatura ambiente para adquirir desenvolvimento ótimo da cor. Os fragmentos de agrecan contendo o neoepítopo ARGS foram quantificados por análise

de densitometria, sendo determinada a inibição percentual da degradação de agrecan pelos compostos de teste.

Resultados

Eficácia dos compostos de teste 800, 8NNNNNNN, e

5 8WWWWWWW: A informação por parte de doadores humanos incluindo idade e sexo é dada nas Tabelas 4b, 5b, e 6b. Cartilagem de todos os doadores quando colocadas em cultura apresentaram clivagem de agrecan mediada por Agrecanase, e quando tratada com os compostos de teste demonstraram

10 inibição dependente de dose de clivagem de agrecan mediada por Agrecanase. Os resultados da inibição da atividade de agrecanase, em termos de inibição de fragmentos de agrecan gerados por agrecanase pelos compostos de testes demonstram-se nas Tabelas 4a, 5a, e 6a. Com base nesses resultados, o

15 EC₅₀ do composto de teste 800 foi determinado ser de aproximadamente 150 ng/ml (Figura 1), o EC₅₀ para o composto de teste 8WWWWWWW ficou em torno de 40-160 ng/ml; e o EC₅₀ para o composto de teste 8NNNNNNN foi menor do que 40 ng/ml. Entretanto, o composto de teste 8WWWWWWW e o composto de

20 teste 8NNNNNNN foram analisados em apenas 8 e 4 doadores, respectivamente. O composto de teste 800 foi analisado num total de 15 doadores.

Efeito do composto de teste 800 no Metabolismo de

Agrecan Metabolismo: A cartilagem articular de 3 doadores OA

25 humanos foi analisada para efeito do composto de teste 800 em agrecan recentemente sintetizado. A cartilagem de todos os 3 doadores demonstrou capacidade de sintetizar novas moléculas de agrecan que estavam, ou na cartilagem matriz ou

soltas ao meio condicionado. A cartilagem de todos os 3 doadores quando tratada com o composto de teste 800 demonstrou aumento dose-dependente no teor de agrecan recentemente sintetizado da cartilagem matriz e uma diminuição equivalente em agrecan liberado ao meio (Figura 2).

A atividade de agrecanase é uma característica da osteoartrite humana por todo o processo da doença. A análise de agrecan liberado da cartilagem articular osteoartrítica humana revelou degradação em curso significativa de agrecan por Agrecanase, em doadores humanos sob teste. A inibição da atividade de Agrecanase por inibidores seletivos de Agrecanase reduziu a liberação de produtos da degradação de agrecan da matriz cartilaginosa articular.

Desde que, agrecan recentemente sintetizado pareceu ser susceptível à degradação por Agrecanases, a inibição seletiva de Agrecanase resultou num aumento líquido na incorporação de agrecan para a cartilagem matriz. Esses resultados indicam que, a inibição de Agrecanases reduzirá a degradação de agrecan em cartilagem articular osteoartrítica humana por todo o processo da doença, resultando ainda num aumento líquido de agrecan na matriz extracelular.

TABELA 4

A) Eficácia do composto de teste 800 em testes de explante humano

Composto 800 (análise BC3)		
Concentração do composto (ug/ml)	Média de 15 doadores	
	% de inibição	SDM
0,02	8,52	
0,04	26,16	5,33
0,08	42,93	7,86
0,15	49,03	7,87
0,3	56,40	5,95
0,6	73,92	5,24
1,25	83,36	5,59
2,5	100,94	4,12
5	98,88	1,32
10	101,60	0,99
~EC ₅₀ = 150 ng/ml		

B) Informação do doador humano para análises do
5 composto de teste 800

Composto 800 (Informação do doador)	
Sexo	Idade
F	65
M	83
M	70
F	56
F	76
M	53
F	77
F	74
F	75
M	79
M	61
F	57
M	72
M	70
M	62

TABELA 5

A) Eficácia do composto de teste 8WWWWWWW em testes de explante humano

Composto 8WWWWWWW (análise BC3)		
Concentração do composto (ug/ml)	Média de 8 doadores	
	% de inibição	SDM
0,01	2,85	2,85
0,02	46,39	15,95
0,04	23,50	10,57
0,08	76,91	5,99
0,15	88,47	3,25
0,3	95,03	1,70
0,6	98,03	0,90
1,25	100,30	0,55
~EC ₅₀ = 40-160 ng/ml		

B) Informação do doador humano para análise do
5 composto de teste 8WWWWWWW

Composto de teste (Informação do doador)	
Sexo	Idade
F	69
F	69
F	63
M	60
M	57
F	72
F	65
F	75

TABELA 6

A) Eficácia do composto de teste 8NNNNNNN em análises de explante humano

Análise do Composto 8NNNNNNN (análise BC3)		
Concentração do composto (ug/ml)	Média de 4 doadores	
	% de inibição	SDM
0,04	70,22	
0,08	84,46	
0,15	66,74	10,97
0,3	73,14	19,73
0,6	98,93	0,92
1,25	99,43	1,44
2,5	98,66	2,20
5	100,21	1,15
10	101,15	0,42
~EC ₅₀ = menor que 40 ng/ml		

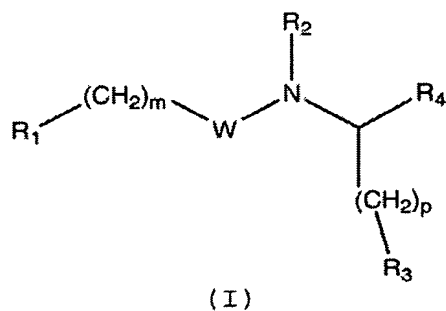
B) Informação de doador humano para análise do
5 composto de teste 8NNNNNNN

Composto de teste (informação do doador)	
Sexo	Idade
M	63
F	68
F	72
F	60

Embora modalidades particulares da presente invenção tenham sido ilustradas e descritas, ficará evidente aos versados na técnica, que várias outras alterações e modificações podem ser feitas, sem se afastar do espírito e
5 escopo da invenção. Pretende-se, portanto, abranger nas reivindicações apenas, todas essas alterações e modificações, à medida que se enquadrem no escopo desta invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I):



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

CARACTERIZADO pelo fato de que

W é -C(O)-

R₁ é bifenila, opcionalmente substituído com um ou mais de R₅ ou R₆, e quando R₁ é substituído com mais que um de R₅ ou R₆, os substituintes podem ser iguais ou diferentes;

R₂ é hidrogênio

R₃ é -CO₂H, CONHOH

-CONHR₇ ou -COOR₇

R₄ é -CONR₉R₁₀;

R₅ é arila

-NHCO-arila, -NHCO-heteroarila, (C₁-C₆) alquila,

-O-(C₁-C₆) alquila ou -NHCO-(C₁-C₆) alquila.

cada alquila, arila, ou heteroarila opcionalmente substituído com um ou mais de R₆, e quando R₅ é substituído com mais de um R₆, os substituintes podem ser iguais ou diferentes;

R₆ é hidrogênio, halogênio, -CF₃

-CO₂R₇, -COR₇,

(C₂-C₆) alquinila, (C₂-C₆) alquenila, -O-(C₁-C₆) alquila -(C₃-C₆)

cicloalquila,

-O-(C₁-C₆) alquila substituído com arila, ou -O-arila, cada arila opcionalmente substituído com um ou mais de R₁₃;

R₇ é hidrogênio ou (C₁-C₆) alquila;

R₉ é hidrogênio, ou (C₁-C₆) alquila, opcionalmente substituído com um ou mais R₁₂.

R₁₀ é (C₁-C₆) alquila, substituído com um ou mais R₁₂.

R₁₂ é arila opcionalmente substituído por um ou mais R₁₃;

R₁₃ é halogênio, -O-(C₁-C₆) alquila, -CO₂H, -OH, -CF₃, hidrogênio, (C₁-C₆) alquila, arila, heteroarila, (C₂-C₆) alquenila, (C₂-C₆) alquinila, cicloalquila, cicloalquila substituído com -OH, arila substituído com -NH₂, arila substituído com -O-(C₁-C₆) alquila, -(CH₂)_n-arila, ou -(CH₂)_n-heteroarila;

m é 0

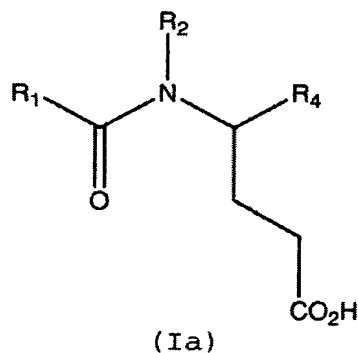
n é 0-4; e

p é 2.

2. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** por R₃ ser -CO₂H.

3. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto ser o enantiômero S com relação ao carbono ao qual R₄ está ligado.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1 de fórmula (Ia):



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

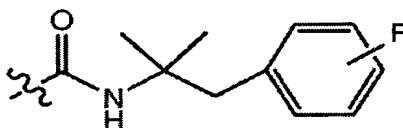
CARACTERIZADO por

R_1 , R_2 , e R_4 serem como indicados na reivindicação 1.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1

CARACTERIZADO por

R_4 é



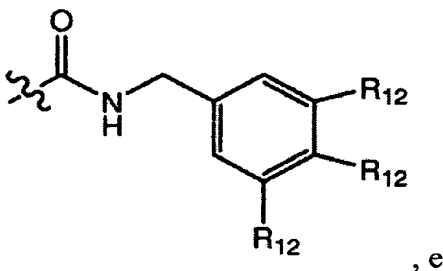
ou um sal farmaceuticamente aceitável.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

CARACTERIZADO pelo fato de que

cada um de X, Y, e Z é independentemente $(CH_2)_n$, com $n = 1$ para um de X, Y, e Z e $n = 0$ para o outro de X, Y, e Z;

R_4 é



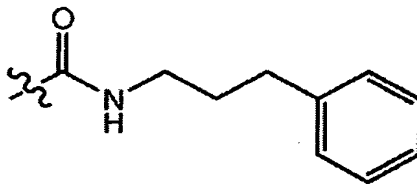
Cada R_{12} é $-OCH_3$.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

CARACTERIZADO pelo fato de que

cada um de X, Y, e Z é independentemente (CH₂)_n, com n = 1 para um de X, Y, e Z e n = 0 para o outro de X, Y, e Z;

R₄ é



8. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser selecionado de:

N¹-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-N²-(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)-L-α-glutamina,

N¹-benzil-N²-[(4'-etnil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L-α-glutamina,

N²-(1,1'-fenil-4-ilcarbonil)-N¹-(4-flulorebenzil)-L-α-glutamina,

N¹-benzil-N²[(2',5'-dimetil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L-α-glutamina,

N²-(1,1'-biefenil-4-ilcarbonil)-N¹-(3,4-dimetoxibenzil)-L-α-glutamina,

N¹-benzil-N²-[(3',5'-dimetil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L-α-glutamina,

N¹-benzil-N²-[(4'-etil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L-α-glutamina,

N¹-benzil-N²-[(3'-etóxi-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L-α-glutamina,

N^1 -benzil- N^2 -[(2'-dimetil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-
L- α -glutamina,

N^1 -benzil- N^2 -[(2',6'-dimetil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(4-metoxibenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4-metoxibifenil)etil]-L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(1-naftilmetil)-L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3-metilbenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3-metoxibenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2,4-diclorobenzil)- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(3-metoxifenil)etil]-L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2,4-dimetoxibenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2-metoxibenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3,4-diclorobenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3,5-difluorbenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^5 -hidróxi- N^1 -[2-(3-metoxifenil)etil]-L-glutamida,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^5 -hidróxi- N^1 -(3,4,5-trimetoxibenzil)-L-glutamida,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3,5-dimetoxibenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3,5-dimetoxibenzil)- N^5 -hidróxi-L-glutamida,

N^1 -benzil- N^2 -[(4'-vinil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina,

N^1 -benzil- N^2 -[(4'-vinil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3,4-dimetilbenzil)-L- α -glutamina,

N^1 -benxil- N^2 -[(4'-etóxi-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina,

N^1 -benzil- N^2 -[(4'-propóxi-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina,

N^1 -benzil- N^2 -[(4'-butóxi-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-
L- α -glutamina,

N^1 -benzil- N^2 -{[4'-(ciclobutilmetóxi)-1,1'-bifenil-4-il]carbonil}-L- α -glutamina,

N^1 -benzil- N^2 -{[4'-(cicloexilmetóxi)-1,1'-bifenil-4-il]carbonil}-L- α -glutamina,

N^2 -{[4'-(alilóxi)-1,1'-bifenil-4-il]carbonil}- N^1 -benzil-L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3,4-dimetilbenzil)-
 N^5 -hidróxi-L-glutamida,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilacetil)- N^1 -(3-metoxibenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -{[4'-(acetilamino)-1,1'-bifenil-4-il]-carbonil}- N^1 -benzil-L- α -glutamina,

N^1 -benzil- N^2 -{[4'-(2-furoilamino)-1,1'-bifenil-4-il]carbonil}-L- α -glutamina,

N^1 -benzil- N^2 -({4'-[(4-fluorbenzolil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)-L- α -glutamina,

N^2 -{[4'-(benzoilamino)-1,1'-bifenil-4-il]carbonil}-
 N^1 benzil-L- α -glutamina,

N^2 -[(2,2'-dimetil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]- N^1 -(3-metoxibenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2-feniletíl)-L- α -glutamina,

N^2 -(1,1-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[3-(trifluormetil)benzil]-L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(trifluormetil)benzil]-L- α -glutamina,

N^1 -benzil- N^2 -[(2-flúor-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3-fluorbenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3-fenilpropil)-L- α -glutamina,

N^1 -benzil- N^2 -(1,1'-bifenil-3-ilcarbonil)-L- α -glutamina,

N^1 -benzil- N^2 -[(3-cloro-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina,

N^1 -benzil- N^2 -[(3-flúor-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina,

N^1 -benzil- N^2 -[(2,6-dimetóxi-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(3-clorofenil)etil]-L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2-fluorbenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3,4-difluorbenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2-metilbenzil)-L- α -glutamina,

N^1 -benzil- N^2 -({4'-[(3-metoxibenzil)oxi]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)-L- α -glutamina,

N^1 -benzil- N^2 -({4'-[(3,5-dimetoxibenzil)oxi]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)-L- α -glutamina,

N^1 -benzil- N^2 -[{4'-[(2-naftilmetoxi)-1,1'-bifenil-4-il]carbonil}]-L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2,3-dimetilbenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(4-fenilbutil)-L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(4-metilbenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(4-flúor-3-(trifluormetilbenzil)-benzil)-L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3-iodobenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(3-vinilbenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetil]-L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(4-ter-butylbenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(4-iodobenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(4-vinilbenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4-bromofenil)etil]-L- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2-bifenil-4-ilcarobnil)-L- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(2'-etoxibifenil-4-il)etil]-L- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4'-metoxibifenil)etil]-L- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4'-metoxibifenil-4-il)etil]-L- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(3-bromofenil)etil]-L- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(1,1-dimetil-2-feniletel)-L- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletel]-L- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4-fluorfenil)etil]-L- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(2-fluorfenil)etil]-L- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4-clorofenil)etil]-L- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(2-clorofenil)etil]-L- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletetil]- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletetil]-D- α -glutamina,

N^1 -benzil- N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)-L- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[(1S)-1-(4-fluorfenil)etil]-L- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(1-feniletetil)-L- α -glutaminato de ter-butila,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[(1R)-1-(4-fluorfenil)etil]-L- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[(1R)-1-feniletetil]-L- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(H-fluoren-9-il-L- α -glutamina,

N^2 -[(3'-etoxibifenil-4-il)carbonil]-N-(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -[(2'-etoxibifenil-4-il)carbonil]-N-(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -[(4'-metoxibifenil-4-il)carbonil]-N-(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -[(3'-metoxibifenil-4-il)carbonil]-N-(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina,

ácido 4'-{[(1S)-3-carbóxi-1-{[(3,4,5-trimetoxibenzil)amino]carbonil}propil)amino]carbonil}bifenil-1-3-carboxílico,

N^2 -[(4'-etilbifenil-4-il)carbonil]-N-(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -[(3',4'-dimetoxibifenil-4-il)carbonil]-N-(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -[(2',4'-dimetoxibifenil-4-il)carbonil]-N-(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -[(3,4,5-trimetoxibenzil-4-il)carbonil]- N^2 -(3',4',5'-trimetoxibifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina,

N-(1,1-dimetil-2-feniletíl)- N^2 -[(3'-metoxibifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina,

N^2 -[(3',4'-dimetoxibifenil-4-il)carbonil]-N-(1,1-dimetil-2-feniletíl)-L- α -glutamina,

N-(1,1-dimetil-2-feniletíl)- N^2 -[(2'-etoxibifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina,

N-(1,1-dimetil-2-feniletíl)- N^2 -[(3'-flúor-4'-metilbifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina,

N-[(1S)-1-benzil-2-hidroxietíl]- N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)-L- α -glutamina,

N^2 -[(2',4'-dimetoxibifenil-4-il)carbonil]-N-(1,1-dimetil-2-feniletíl)-L- α -glutamina,

N^2 -[(3'-flúor-4'-metilbifenil-4-il)carbonil]-N-(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -({4'-[(3,5-dimetoxibenzil)oxi]bifenil-4-il}carbonil)-N-(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -(binfenil-4-ilcarbonil)-N-metil-N-(2-feniletíl)-L- α -glutamina,

N^2 -[(4'-s-butílbifenil-4-il)carbonil]-N-(1,1-dimetil-2-feniletíl)-L- α -glutamina,

N-(1,1-dimetil-2-feniletíl)- N^2 -[(4'-isopropilbifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina,

N-(1,1-dimetil-2-feniletíl)- N^2 -(1,1';4',1"-terfenil-4-ilcarbonil)-L- α -glutamina,

N^2 -({4'-[(3,5-dimetoxibenzil)oxi]bifenil-4-il}carbonil)-N-(1,1-dimetil-2-feniletíl)-L- α -glutamina,

N^2 -[(4'-hidroxibifenil-4-il)carbonil]-N-(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina,

N-[2-(fluorfenil)-1,1-dimetiletíl]- N^2 -[(3'-metilbifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina,

N^2 -({4'-[(3,5dimetilbenzil)oxi]bifenil-4-il}carbonil)-N-(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -[(4'-{[3,5-bis(trifluormetil)benzil]oxi}bifenil-4-il)carbonil]-N-(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -[(3'-isopropilbifenil-4-il) carbonil]-N-(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -[(4'-isopropilbifenil-4-il) carbonil]-N-(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -[(3'-etoxibifenil-4-il) carbonil]-N-[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletíl]-L- α -glutamina,

N-[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletíl]- N^2 -[(3'-metoxibifenil-4-il) carbonil]-L- α -glutamina,

N-[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletíl]- N^2 -[(3'-isopropilbifenil-4-il) carbonil]-L- α -glutamina,

N^2 -[(3'-flúor-4'-metilbifenil-4-il) carbonil]-N-[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletíl]-L- α -glutamina,

N-[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletíl]- N^2 -[(4'-isobutilbifenil-4-il) carbonil]-L- α -glutamina,

N^2 -(1,1';4',1"-4il carbonil)-N-(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina,

N-benzil- N^2 -{[3'-(hidroximetil)bifenil-4-il] carbonil}-L- α -glutamina,

N-benzil- N^2 -({4'-[(3-fluorbenzil)oxi]bifenil-4-il} carbonil)-L- α -glutamina,

N-benzil- N^2 -{[4'-(benzilóxi)bifenil-4-il] carbonil}-L- α -glutamina,

N-(3,4,5-trimetoxibenzil)- N^2 -[(2',4',6'-trimetilbifenil-4-il) carbonil]-L- α -glutamina,

$N-(1,1\text{-dimetil-2-feniletil})-N^2-(\{4'-[(3\text{-metoxibenzil})\text{oxi}]\text{bifenil-4-il}\}\text{carbonil})-L-\alpha\text{-glutamina},$
 $N-(1,1\text{-dimetil})-2\text{-feniletil})-N^2-[(4'\text{-hidroxibifenil-4-il})\text{carbonil}]-L-\alpha\text{-glutamina},$
 $N-(1,1\text{-dimetil-2-feniletil})-N^2-[(3'\text{-etoxibifenil-4-il})\text{carbonil}]-L-\alpha\text{-glutamina},$
 $N^2-(\{4'-[(3\text{-metoxibenzil})\text{oxi}]\text{bifenil-4-il}\}\text{carbonil})-N-(3,4,5\text{-trimetoxibenzil})-L-\alpha\text{-glutamina},$
 $N-[2-(4\text{-fluorfenil})-1,1\text{-dimetiletíl}]-N^2-[(4'\text{-hidroxibifenil-4-il})\text{carbonil}]-L-\alpha\text{-glutamina},$
 $N^2-(\text{bifenil-4-ilcarbonil})-N-[2-(3,4\text{-dimetoxifenil})\text{etil}]-N\text{-metil-}L-\alpha\text{-glutamina},$
 $N^2-[(3'\text{-hidroxibifenil-4-il})\text{carbonil}]-N-(3,4,5\text{-trimetoxibenzil})-L-\alpha\text{-glutamina},$
 $N-(1,1\text{-dimetil-2-feniletil})-N^2-\{[4'\text{-(hidroximetil)}]\text{bifenil-4-il}\}\text{carbonil}\}-L-\alpha\text{-glutamina},$
 $N-(1,1\text{-dimetil-2-feniletil})-N^2-[(4'\text{-metilbifenil-4-il})\text{carbonil}]-L-\alpha\text{-glutamina},$
 $N^2-(\text{bifenil-4-ilcarbonil})-N^1-[2-(4\text{-fluorfenil})-1,1\text{-dimetiletíl}]-L\text{-glutamida},$
 $N^2-(\{4'-[(3\text{-ter-butilfenóxi})\text{metil}]\text{bifenil-4-il}\}\text{carbonil})-N-(1,1\text{-dimetil-2-feniletil})-L-\alpha\text{-glutamina},$
 $N^2-(\{4'-[(3,5\text{-di-ter-butilfenóxi})\text{metil}]\text{bifenil-4-il}\}\text{carbonil})-N-(1,1\text{-dimetil-2-feniletil})-L-\alpha\text{-glutamina},$

N-(1,1-dimetil-2-feniletil)-N²-({4'-[(3-
etilfenóxi)metil]bifenil-4-il}carbonil)-L-α-glutamina,

N-(1,1-dimetil-2-feniletil)-N²-({4'-[(3-
metoxifenóxi)metil]bifenil-4-il}carbonil)-L-α-glutamina,

N-(2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletíl)-N²-[(3'-
hidroxibifenil-4-il)carbonil]-L-α-glutamina,

N²-(bifenil-4-ilcarbonil)-N¹-[2-(4-fluorfenil)-1,2-
dimetiletíl]-N⁵-hidróxi-L-glutamida,

N²-[(3',4'-difluorfenil-4-il)carbonil]-N-[2-(4-
fluorfenil)-1,1-dimetiletíl]-L-α-glutamina,

N-[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletíl]-N²-[(3',4'-
difluorfenil-4-il)carbonil]-L-α-glutamina,

N-[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletíl]-N²-[(2',4'-
difluorfenil-4-il)carbonil]-L-α-glutamina,

N-[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletíl]-N²-[(2',5'-
difluorbifenil-4-il)carbonil]-L-α-glutamina,

N-[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletíl]-N²-[(2',6'-
difluorbifenil-4-il)carbonil]-L-α-glutamina,

N-[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletíl]-N²-[(3',5'-
difluorbifenil-4-il)carbonil]-L-α-glutamina,

N-[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletíl]-N²-[(2',3'-
difluorbifenil-4-il)carbonil]-L-α-glutamina,

N²-[(3',4'-difluorbifenil-4-il)carbonil]-N-(1,1-
dimetil-2-feniletíl)-L-α-glutamina,

N^2 -[(3',5'-difluorbifenil-4-il) carbonil]-N-(1,1-dimetil-2-feniletil)-L- α -glutamina,

N^2 -{[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il] carbonil}-N-(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -{[4'-(bromometil)bifenil-4-il] carbonil}-N-(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -{[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il] carbonil}-N-(3-metilbenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -{[3'-(hidroximetil)bifenil-4-il] carbonil}-N-(30metilbenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -[(3'-cloro-4'-fluorbifenil-4-il) carbonil]-N-[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]-L- α -glutamina,

N^2 -{[3'-(bromometil)bifenil-4-il] carbonil}-N-(3-metilbenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -[(3'-clorobifenil-4-il) carbonil]-N-[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]-L- α -glutamina,

N^2 -[(4'-clorofenil-4-il) carbonil]-N-[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]-L- α -glutamina,

N^2 -[(4'-fluorfenil-4-il) carbonil]-N-[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]-L- α -glutamina,

N^2 -[(3'-fluorbifenil-4-il) carbonil]-N-[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]-L- α -glutamina,

N^2 -[(4'-clorobifenil-4-il) carbonil]-N-[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletil]-L- α -glutamina,

N^2 -[(3'-clorobifenil-4-il) carbonil]-N-[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletíl]-L- α -glutamina,

N-(1,1-dimetil-2-feniletíl)- N^2 -[(4'-fluorbifenil-4-il) carbonil]-L- α -glutamina,

N-(1,1-dimetil-2-feniletíl)- N^2 -[(3'-fluorbifenil-4-il) carbonil]-L- α -glutamina,

N^2 -[(4'-{[3,5-bis(trifluormetil) fenóxi]metil}bifenil-4-il) carbonil]-N-(1,1-dimetil-2-feniletíl)-L- α -glutamina,

N^2 -[(4'-[(1,3-benzodioxol-5-ilóxi)metil]bifenil-4-il) carbonil]-N-(1,1-dimetil-2-feniletíl)-L- α -glutamina,

N^2 -[(3'-(benzilóxi)bifenil-4-il) carbonil]-N-(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -[(3'-[(3,5-dimetoxibenzil)oxi]bifenil-4-il) carbonil]-N-(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -[(3'-[(3-metoxibenzil)oxi]bifenil-4-il) carbonil]-N-(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -[(4'-[(3,5-dimetoxibenzil)oxi]bifenil-4-il) carbonil]-N-[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletíl]-L- α -glutamina,

N-benzil- N^2 -[(4'-(bifenil-3-ilmetóxi)bifenil-4-il) carbonil]-L- α -glutamina,

N-benzil- N^2 -[(4'-[(3'-metoxibifenil-3-il)metóxi]bifenil-4-il) carbonil]-L- α -glutamina,

N^2 -({4'-[(3,5-dimetoxifenóxi)metil]bifenil-4-il}carbonil)-N-(3-metilbenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -({3'-[(3,5-dimetoxifenóxi)metil]bifenil-4-il}carbonil)-N-(3-metilbenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -[{3'-{[3,5-bis(trifluormetil)fenóxi]metil}bifenil-4-il}carbonil]-N-(3-metilbenzil)-L- α -glutamina,

N^2 -({3'-[(3-etilfenóxi)metil]bifenil-4-il}carbonil)-N-(3-metilbenzil)-L- α -glutamina,

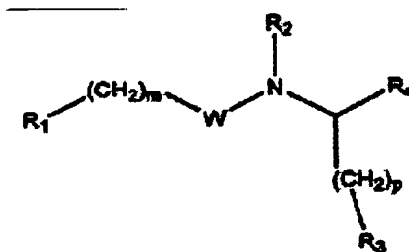
N-benzil- N^2 -[{4'-(bifenil-2-ilmetóxi)bifenil-4-il}carbonil]-L- α -glutamina,

N-benzil- N^2 -({4'-[(3'-metoxibifenil-2-il)metóxi]bifenil-4-il}carbonil)-L- α -glutamina.

9. Composição, CARACTERIZADA por compreender o composto ou um sal farmacêuticamente aceitável do composto, conforme reivindicado na reivindicação 1 e um veículo farmacêuticamente aceitável.

10. Composição, de acordo com a reivindicação 9, CARACTERIZADA pelo veículo farmacêuticamente aceitável ser adequado para administração oral e a composição compreender uma forma de dosagem oral.

11. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser da fórmula



(I):

ou um sal farmaceuticamente aceitável, em que:

W é -C(O)-, -OC(O)-, -NHC(O)-, -C(O)O-, ou -C(O)NH-;

R₁ é bifenila opcionalmente substituída com um ou mais de R₅ ou R₆, e quando R₁ é substituído com mais que um de R₅ ou R₆, os substituintes podem ser idênticos ou diferentes;

R₂ é hidrogênio, alquila (C₁-C₆), alquenila (C₂-C₆), alquinila (C₂-C₆), -(CH₂)_nR₁₁, -OH, ou -O-alquila -(C₁-C₆);

R₃ é -CO₂, -CONH₂, -CONHOH, -CONHSO₂R₇, tetrazol, -SO₂NHR₇, -SO₃H, -PO(OH)NH₂, -PO(OH)OR₇, -CONHR₇, -COOR₇, um grupo ácido mimético ou uma heterocicloalquila de 5 ou 6 membros ou heteroarila contendo de 1 a 4 heteroátomos selecionados de O, N, S;

R₄ é -CO₂H, -CONH₂, -(CH₂)_nOR₇, ou -CONR₉R₁₀;

R₅ é arila, heteroarila, -(CH₂)_n-arila, -(CH₂)_n-heteroarila, -O-arila, -O-heteroarila, -S-arila, -S-heteroarila, -NH-arila, -NH-heteroarila, -CO-alquila (C₁-C₆), -CO-arila, -CO-heteroarila, -SO₂-alquila (C₁-C₆), -SO₂arila-, -SO₂-heteroarila, -SO₂NH-arila, -SO₂NH-heteroarila, -NHSO₂-alquila (C₁-C₆), -NHSO₂-arila, -NHSO₂-heteroarila, -NHCO-arila, -NHCO-heteroarila, -CONH-arila, -

CONH-heteroarila, alquila (C_1-C_6), -O-alquila (C_1-C_6), -S-alquila (C_1-C_6), -NH-alquila (C_1-C_6), -NHCO-alquila (C_1-C_6), -CONH-alquila (C_1-C_6), -O-cicloalquila (C_3-C_6), -S-cicloalquila (C_3-C_6), -NH-cicloalquila (C_3-C_6), -NHCO-cicloalquila (C_3-C_6), ou -CONH-cicloalquila (C_3-C_6); cada alquila, arila, cicloalquila, ou heteroarila opcionalmente substituída com um ou mais de R_6 , e quando R_5 for substituído com mais que um R_6 , os substituintes podem ser idênticos ou diferentes;

R_6 é hidrogênio, halogênio, -CN, -OCF₃, -CF₃, -NO₂, -OH, -SH, -NR₇R₈, -CONR₇R₈, -NR₈COR₇, -NR₈CO₂R₇, -CO₂R₇, -COR₇, -SO₂-alquila (C_1-C_6), -SO₂-arila, -SO₂-heteroarila, -SO₂R₇, -NR₇SO₂R₈, -SO₂NR₇R₈, alquila (C_1-C_6), -O-alquila (C_1-C_6), -S-alquila (C_1-C_6), -NH-alquila (C_1-C_6), -NHCO-alquila (C_1-C_6), -CONH-alquila (C_1-C_6), -O-cicloalquila (C_3-C_6), -S-cicloalquila (C_3-C_6), -NH-cicloalquila (C_3-C_6), -NHCO-cicloalquila (C_3-C_6), -CONH-cicloalquila (C_3-C_6), heterocicloalquila, -alquila (C_1-C_6)-OR₇, alquinila (C_2-C_6), alquenila (C_2-C_6), -O-alquil (C_1-C_6)-cicloalquila-(C_3-C_6), -O-alquenila, -O-alquila (C_1-C_6) substituída com arila, arila, heteroarila, -(CH₂)_n-arila, -(CH₂)_n-heteroarila, -O-arila, -O-heteroarila, -S-arila, ou -S-heteroarila; cada alquila, arila, cicloalquila, heterocicloalquila, heteroarila, alquenila, ou alquinila opcionalmente substituída com um ou mais de R_{13} ;

R_{12} é $-\text{SO}_2$ -heteroarila, heterocicloalquila, $-(\text{CH}_2)_n$ -heteroarila, $-\text{O}$ -heteroarila, ou $-\text{S}$ -heteroarila; cada heterocicloalquila, ou heteroarila opcionalmente substituída com um ou mais de R_{13} ;

R_7 e R_8 são, cada um, independentemente, hidrogênio, alquila ($\text{C}_1\text{-C}_6$), arila, heteroarila, alquenila ($\text{C}_2\text{-C}_6$), alquinila ($\text{C}_2\text{-C}_6$), cicloalquila, $-(\text{CH}_2)_n$ -arila, ou $-(\text{CH}_2)_n$ -heteroarila; ou R_7 e R_8 juntos com o átomo ao qual eles estão ligados podem formar um grupo cíclico de cinco a sete membros contendo até 3 heteroátomos selecionados de N, O, S;

R_9 e R_{10} são, cada um, independentemente, alquila ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-OH, alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-O-alquila ($\text{C}_1\text{-C}_6$), arila, cicloalquila, heteroarila, alquenila ($\text{C}_2\text{-C}_6$), alquinila ($\text{C}_2\text{-C}_6$), arila bicíclica, arila tricíclica, heteroarila bicíclica, ou heteroarila tricíclica, cada alquila, arila, cicloalquila ou heteroarila opcionalmente com um ou mais R_{12} ; ou R_9 e R_{10} juntos podem formar um grupo cíclico de cinco a sete membros contendo até 3 heteroátomos selecionados de N, O, ou S;

R_{11} é arila, heteroarila, ou cicloalquila;

R_{13} é halogênio, $-\text{O}$ -alquila ($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, hidrogênio, alquila ($\text{C}_1\text{-C}_6$), arila, heteroarila, alquenila ($\text{C}_2\text{-C}_6$), alquinila ($\text{C}_2\text{-C}_6$), cicloalquila, cicloalquila substituída com $-\text{OH}$, arila substituída com $-\text{NH}_2$, arila substituída com $-\text{O}$ -alquila ($\text{C}_1\text{-C}_6$),

m é 0;

n é 0-4; e

p é 0-2.

12. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto conforme definido na reivindicação 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que W é -CO.

13. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto conforme definido na reivindicação 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₃ é -CO₂H.

14. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto conforme definido na reivindicação 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que m é 0 e p é 2.

15. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto conforme definido na reivindicação 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₄ é -CO₂H, -CONH₂, -(CH₂)_nOR₇, ou -CONR₉R₁₀, em que R₇, R₉, R₁₀, e n são conforme definidos na reivindicação 11.

16. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto conforme definido na reivindicação 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

W é -CO,

R₂ é hidrogênio,

R₃ é -CO₂H,

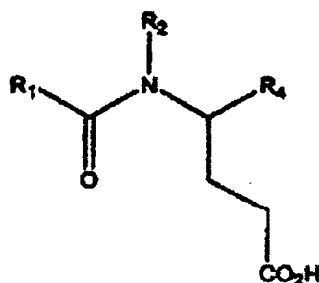
R₄ é -CONR₉R₁₀,

p é 2, e

R₅, R₆, R₉ e R₁₀ são conforme definidos na reivindicação 11.

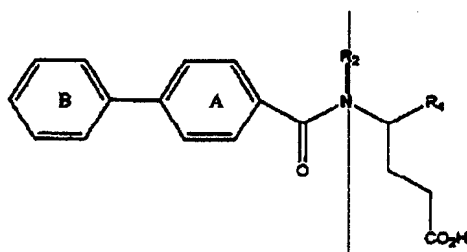
17. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto conforme definido na reivindicação 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto é o enantiômero S com respeito ao carbono ao qual R₄ está ligado.

18. Composto, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser da fórmula (Ia):



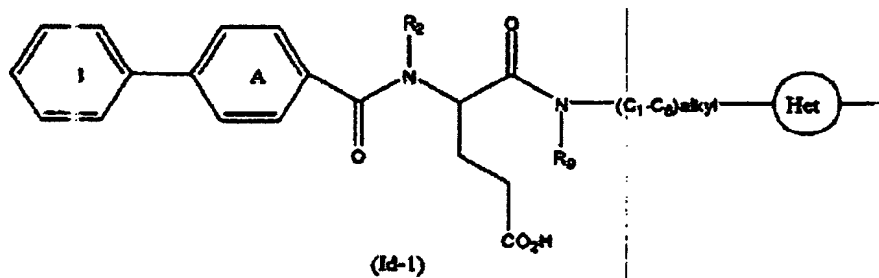
ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R₁, R₃, e R₄ são conforme definidos na reivindicação 36.

19. Composto, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser da fórmula (Id):



ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que: anel A e anel B são, cada um, independentemente, opcionalmente substituídos com um ou mais de R₅ e R₆; e R₃, R₄, R₅ e R₆ são conforme definidos na reivindicação .

20. Composto, de acordo com a reivindicação 19, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser da fórmula (Id-1);



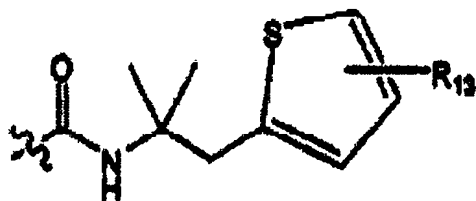
ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que:

anel A e anel B são conforme definidos na reivindicação 19, Het é -SO₂-heteroarila, heterocicloalquila, heteroarila, -(CH₂)_n-heteroarila, -O-heteroarila, ou -S-heteroarila, e R₂, R₄, R₅, R₆, R₉ e R₁₃ são conforme definidos na reivindicação 36.

21. Composto, de acordo com a reivindicação 19 ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, **CARACTERIZADO** pelo fato de que:

R₂ é hidrogênio;

R₄ é



e

R₁₃ é conforme definido na reivindicação 11.

22. Composto, de acordo com a reivindicação 21, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₁₃ é halogênio.

23. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser selecionado de:

N^2 -(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(2-furilmetil)-L- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(piridin-4-ilmetil)-L- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -(morfolin-4-iletal)-L- α -glutamina,

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)- N^1 -[2-(2-tienil)etil]-L- α -glutamina,

N-(2-(1-cloro-2-tienil)-1,1-dimetiletal)- N^2 -[(3'-fluorbifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina,

N-(2-(1-cloro-2-tienil)-1,1-dimetiletal)- N^2 -[(3',4'-difluorbifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina, e

N^2 -(bifenil-4-ilcarbonil)-N-[2-(5-cloro-2-tienil)-1,1-dimetiletal]-L- α -glutamina, ou um sal farmacêuticamente aceitável deste.

24. Método para modular a atividade de uma metaloproteinase em um animal que necessite deste, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende contatar a metaloproteinase com uma quantidade eficaz de um composto conforme definido na reivindicação 11.

25. Composição, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende o composto ou um sal farmacêuticamente aceitável

do composto conforme definido na reivindicação 11 e um veículo farmacêuticamente aceitável.

26. Composição, de acordo com a reivindicação 25, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o veículo farmacêuticamente aceitável é adequado para administração oral e a composição compreende uma forma de dosagem oral.

27. Método para tratar um distúrbio relacionado à metaloproteinase, em um animal que necessite deste, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar uma dose eficaz do composto conforme definido na reivindicação 11, ou um sal farmacêuticamente aceitável ou hidrato deste.

28. Método, de acordo com a reivindicação 27, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a metaloproteinase é uma metaloproteinase de matriz ou uma agrecanase.

29. Método, de acordo com a reivindicação 28, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a agrecanase é agrecanase-1 ou agrecanase-2.

30. Método, de acordo com a reivindicação 29, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o distúrbio relacionado à metaloproteinase é selecionado do grupo que consiste em distúrbios artríticos, osteoartrite, câncer, artrite reumatóide, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, aterosclerose, degeneração macular relacionada à idade, infarto do miocárdio, ulceração corneana e outros distúrbios superficiais oculares, hepatite, aneurismas aórticos, tendinite, doenças do sistema nervoso central,

cicatrização anormal do ferimento, angiogênese, reestenose, cirrose, esclerose múltipla, glomerulonefrite, enxerto versus doença do hospedeiro, diabetes, doença intestinal inflamatória, choque, doença do disco intervertebral, acidente vascular cerebral, osteopenia, e doenças periodontais.

31. Método, de acordo com a reivindicação 30, **CARACTERIZADO** pelo fato de que os distúrbios relacionados à metaloproteinase é osteoartrite.

32. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_{12} é arila opcionalmente substituída com um ou mais de R_{13} .

33. Composto, de acordo com a reivindicação 32, em que R_{13} é halogênio.

34. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_5 é -alquila (C_1-C_6).

35. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_6 é hidrogênio ou $-COR_7$.

36. Composto, de acordo com a reivindicação 35, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_7 é hidrogênio.

37. Composto, de acordo com a reivindicação 1, em que R_{12} é hidrogênio ou arila.

38. Composto de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que:

R_4 é $-CONR_9R_{10}$;

R_5 é -alquila (C_1-C_6);

R_6 é hidrogênio ou $-COR_7$;

R₇ é hidrogênio;

R₁₂ é hidrogênio ou arila;

R₉ é hidrogênio; e

R₁₀ é alquila (C₁-C₆) opcionalmente substituída com um ou mais R₁₂.

39. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser N²-(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)-N¹-[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]-α-glutamina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta.

40. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser N²-[(3',4'-difluorbifenil-4-il)carbonil]-N-[2-(4-fluorfenil)-1,1-dimetiletil]-L-α-glutamina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta.

41. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser N-[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletil]-N²-[(3',4'-difluorbifenil-4-il)carbonil]-L-α-glutamina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta.

42. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser N-[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletil]-N²-[(2',4'-difluorbifenil-4-il)carbonil]-L-α-glutamina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta.

43. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser N-[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletil]-N²-[(2',5'-difluorbifenil-4-il)carbonil]-L-α-glutamina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta.

44. Composto, **CHARACTERIZADO** pelo fato de ser N-[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletil]-N²-(2',6'-difluorbifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta.

45. Composto, **CHARACTERIZADO** pelo fato de ser N-[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletil]-N²-(3',5'-difluorbifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta.

46. Composto, **CHARACTERIZADO** pelo fato de ser N-[2-(4-clorofenil)-1,1-dimetiletil]-N²-[(2',3'-difluorbifenil-4-il)carbonil]-L- α -glutamina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta.

47. Composto, **CHARACTERIZADO** pelo fato de ser N²-[(3',4'-difluorbifenil-4-il)carbonil]-N-(1,1-dimetil-2-feniletil)-L- α -glutamina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta.

48. Composto, **CHARACTERIZADO** pelo fato de ser N²-[(3',5'-difluorbifenil-4-il)carbonil]-N-(1,1-dimetil-2-feniletil)-L- α -glutamina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta.

49. Composto, **CHARACTERIZADO** pelo fato de ser N²-{[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]carbonil}-N-(3,4,5-trimetoxibenzil)-L- α -glutamina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta.

50. Composição, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende o composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto conforme definido na reivindicação 39 e um veículo farmaceuticamente aceitável.

51. Composição, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende o composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto conforme definido na reivindicação 40 e um veículo farmaceuticamente aceitável.

52. Composição, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende o composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto conforme definido na reivindicação 41 e um veículo farmaceuticamente aceitável.

53. Composição, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende o composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto conforme definido na reivindicação 42 e um veículo farmaceuticamente aceitável.

54. Composição, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende o composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto conforme definido na reivindicação 43 e um veículo farmaceuticamente aceitável.

55. Composição, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende o composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto conforme definido na reivindicação 44 e um veículo farmaceuticamente aceitável.

56. Composição, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende o composto ou um sal farmaceuticamente aceitável

do composto conforme definido na reivindicação 45 e um veículo farmacêuticamente aceitável.

57. Composição, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende o composto ou um sal farmacêuticamente aceitável do composto conforme definido na reivindicação 46 e um veículo farmacêuticamente aceitável.

58. Composição, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende o composto ou um sal farmacêuticamente aceitável do composto conforme definido na reivindicação 47 e um veículo farmacêuticamente aceitável.

59. Composição, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende o composto ou um sal farmacêuticamente aceitável do composto conforme definido na reivindicação 48 e um veículo farmacêuticamente aceitável.

60. Composição, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende o composto ou um sal farmacêuticamente aceitável do composto conforme definido na reivindicação 49 e um veículo farmacêuticamente aceitável.

Figura 1: Inibição da degradação de agrecan pelo composto de teste 800

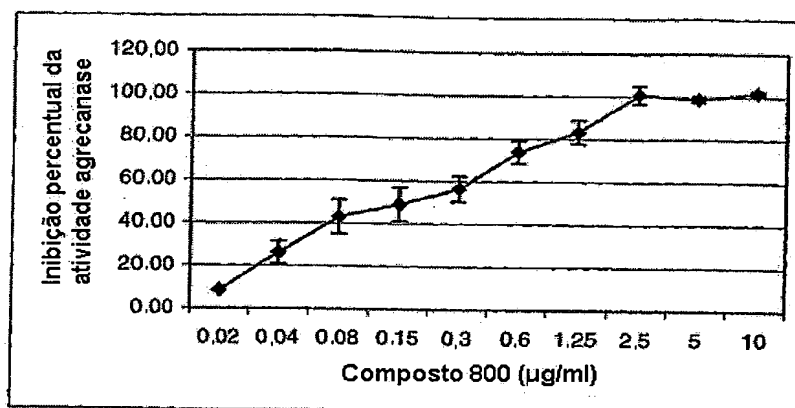
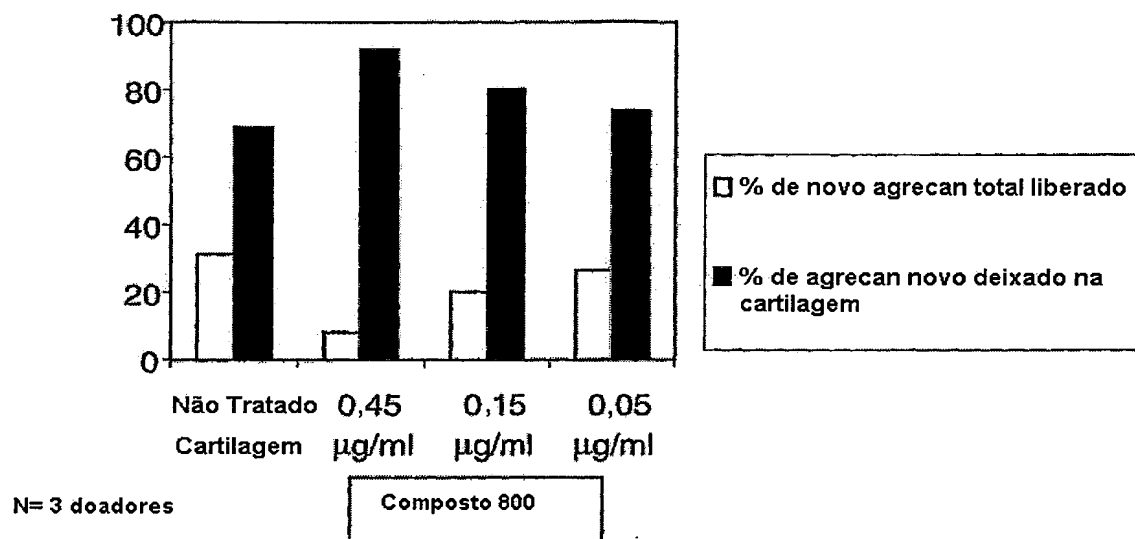


Figura 2: Composto de Teste 800 e metabolismo de Agrecan

PI 0613030-5

RESUMO

"COMPOSTO DE FÓRMULA I; COMPOSTO OU SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO COMPOSTO; MÉTODO PARA MODULAR A ATIVIDADE DE UMA METALOPROTEINASE EM ANIMAL QUE DELE
5 NECESSITE; COMPOSIÇÃO; MÉTODO PARA TRATAMENTO DE UM DISTÚRBIO RELACIONADO A METALOPROTEINASE EM ANIMAL QUE DELE NECESSITE; MÉTODO DE SINTETIZAR UM COMPOSTO; COMPOSTO DE FÓRMULA II"

A presente invenção refere-se à modulação da
10 atividade de metaloproteinase.

●

PÁGINAS MODIFICADAS

●

cicloalquila, heterocicloalquila, ou heteroarila, opcionalmente substituído com um ou mais R_{12} ; ou R_{14} e R_{15} juntos podem formar um grupo cíclico de cinco a sete membros, contendo até heteroátomos selecionados dentre N, O, ou S;

5 p é 0-2, e

R_1 , R_{11} , R_{12} , e n são como descritos acima para os compostos de Fórmula (I)

10 Numa modalidade, os compostos ou os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de Formula (I) ou Formula (II) são úteis como composições farmacêuticas, os compostos ou os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de Formula (I) ou Formula (II) e um veículo farmaceuticamente aceitável.

15 Numa modalidade, os compostos ou os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de Formula (I) ou Formula (II) são úteis como moduladores de metaloproteinase.

20 Numa modalidade, a invenção propicia o tratamento de um distúrbio relacionado a metaloproteinase, compreendendo a administração ao animal em necessidade de tratamento, dos compostos ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de Formula (I) ou Formula (II) numa quantidade eficaz para tratar um distúrbio relacionado com metaloproteinase.

25 Numa modalidade, a invenção propicia métodos de sintetizar os compostos ou os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (II).

 Numa outra modalidade, a invenção propicia compostos ou os sais farmaceuticamente aceitáveis dos

compostos de Fórmula (I) ou Fórmula (II) produzidos por processos particulares.

Breve Descrição dos Desenhos

A Figura 1 ilustra a inibição da atividade
5 agrecanase pelo composto de teste 800.

A Figura 2 ilustra o aumento dependente de dose no teor de agrecan recentemente sintetizado da matriz cartilaginosa, e uma diminuição equivalente em agrecan liberado ao meio, quando a cartilagem de 3 doadores foi
10 tratada com o composto de teste 800.

Descrição da Invenção

Fica entendido, para finalidade deste relatório descritivo, que, todas as descrições de um grupo, tal como alquila, abrangem tanto formas substituídas como não
15 substituídas.

O termo "alquila" como aqui empregado, seja sozinho ou como parte de um outro grupo, refere-se a uma cadeia de hidrocarboneto alifática substituída ou não substituída, incluindo, sem limitação, cadeias lineares e
20 ramificadas contendo de 1-12 átomos de carbono, ou em alguns casos, de 1-6 átomos de carbono, a menos que seja explicitado de outro modo. Por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, e terc-butila são abrangidos pelo termo "alquila" (C₁-C₆)-alkyl inclui grupos
25 alifáticos de cadeia linear ou ramificada tendo de 1-6 carbonos. Estão incluídos especificamente na definição de "alquila" as cadeias de hidrocarboneto alifático que são opcionalmente substituídas. O alquila pode ser

adequadamente, um (C₁-C₃)-alquila. Numa modalidade, um alquila é opcionalmente substituído com um ou mais dos seguintes grupos: -halogênio, -N(R')₂, metilenodioxo, etilenodioxo, -NHSO₂R', -NR'COR', -NHCO₂R', -NO₂, -SO₂N(R')₂,
5 -SO₂R', -OR', -COR', -CO₂R', -CON(R')₂, ou -CN, onde cada R' é independentemente hidrogênio, C₁-C₆)-alquila não substituído, ou arila não substituído.

O número de carbonos conforme empregado nas definições presentes, refere-se à cadeia central carbônica e
10 às ramificações carbônicas, porém não inclui átomos de carbono dos substituintes, tais como substituições alcóxi e similar.

O termo "alquenila" conforme aqui empregado, seja sozinho ou como parte de um outro grupo, refere-se a uma
15 cadeia de hidrocarboneto substituída ou não substituída, incluindo, sem limitação, cadeias lineares e ramificadas, tendo de 2-8 átomos de carbono, por exemplo, 2-6 átomos de carbono, contendo pelo menos uma dupla ligação. Numa modalidade, a fração alquinila possui 1 ou 2 duplas liga-
20 ções. Tais frações alquenila podem existir nas conformações E ou Z, e os compostos desta invenção incluem ambas as conformações. (C₂-C₆) alquinila inclui uma cadeia de 2-6 carbonos linear ou ramificada, tendo pelo menos uma dupla ligação carbono-carbono. De modo específico, está incluído
25 dentro da definição de "alquenila" as cadeias de hidrocarboneto alifático que sejam opcionalmente substituídas. Numa modalidade, um heteroátomo, tal como O, S ou N, ligados a um grupo alquinila não está ligado ao átomo de carbono que está

ligado a uma dupla ligação. Numa modalidade, um alquenila é opcionalmente substituído com um ou mais dos seguintes grupos: -V-halogênio, -V-(C₁-C₆)-alquila, -V-(C₂-C₆)-alquenila, -V-(C₂-C₆)-alquinila, -V-N(R')₂, metilenodioxo, etilenodioxo, -V-NHSO₂R', -V-NR'COR', -V-NHCO₂R', -V-NO₂, -V-SO₂N(R')₂, -V-SO₂R', -V-OR', -V-COR', -V-CO₂R', -V-CON(R')₂, @ ou -V-CN, onde cada R' é, independentemente, hidrogênio, (C₁-C₆)-alquil não substituído, ou arila não substituído; e, onde V é independentemente uma ligação ou um (C₁-C₆)-alquila.

O termo "alquinila" conforme aqui empregado, seja sozinho ou como parte de um outro grupo, refere-se a uma fração de hidrocarboneto contendo pelo menos uma tripla ligação carbono-carbono. (C₂-C₆) alquinila inclui uma cadeia linear ou ramificada de 2-6 carbonos tendo pelo menos uma tripla ligação carbono-carbono.

Numa modalidade, um alqui-nila é opcionalmente substituído com um ou mais dos seguintes grupos: -V-halogênio, -V-(C₁-C₆)-alquila, -V-(C₂-C₆)-alquenila, -V-(C₂-C₆)-alquinila, -V-N(R')₂, metileno-dioxo, etilenodioxo, -V-NHSO₂R', -V-NR'COR', -V-NHCO₂R', -V-NO₂, -V-SO₂N(R')₂, -V-SO₂R', -V-OR', -V-COR', -V-CO₂R', -V-CON(R')₂, ou -V-CN, onde cada R' é independentemente hidrogênio, (C₁-C₆)-alquila não substituído, ou arila não substituído; e onde cada V é independentemente uma ligação ou (C₁-C₆)-alquila.

O termo "cicloalquila" refere-se a um sistema de anel hidrocarboneto não aromático saturado ou insaturado, monocíclico, bicíclico, tricíclico, fundido, ligado por ponte, ou espiro monovalente de 3-15 átomos de carbono, por exemplo 3-6 átomos de carbono. Qualquer posição no anel adequada da fração cicloalquila pode ser covalentemente ligada à estrutura química definida. Exemplos de frações cicloalquila incluem, sem limitação, ciclopropila, ciclopropilmetila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, ciclo-