



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

(11) PI 0410456-0 B1



(22) Data do Depósito: 19/05/2004

(45) Data de Concessão: 09/07/2019

(54) Título: COMPOSTOS INIBIDORES DE HEPATITE C, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DOS MESMOS, BEM COMO ARTIGO DE FABRICAÇÃO

(51) Int.Cl.: C07D 417/04; A61P 31/00; C07K 5/08.

(30) Prioridade Unionista: 21/05/2003 US 60/472,709.

(73) Titular(es): BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH.

(72) Inventor(es): MONTSE LLINAS-BRUNET; MURRAY D. BAILEY; PUNIT BHARDWAJ; JOSÉE BORDELEAU; PASQUALE FORGIONE; ELISE GHIRO; VIDA J. GORYS; NATHALIE GOUDREAU; SYLVIE GOULET; TEDDY HALMOS; JEAN RANCOURT.

(86) Pedido PCT: PCT CA2004000750 de 19/05/2004

(87) Publicação PCT: WO 2004/103996 de 02/12/2004

(85) Data do Início da Fase Nacional: 18/11/2005

(57) Resumo: "COMPOSTOS INIBIDORES DE HEPATITE C, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DOS MESMOS, BEM COMO ARTIGO DE FABRICAÇÃO". A presente invenção refere-se a compostos de fórmula (1): em que B, X, R³, L⁰, L¹, L², R², R¹ e R^c são definidos aqui. Os compostos são utilizáveis como inibidores de NS3 protease de HCV para um tratamento de infecção viral de hepatite C.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS INIBIDORES DE HEPATITE C, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DOS MESMOS, BEM COMO ARTIGO DE FABRICAÇÃO**".

Campo da Invenção

5 A presente invenção refere-se a compostos, processos para sua síntese, composições e métodos para o tratamento de infecção por vírus de hepatite C (HCV). Particularmente, a presente invenção provê novos análogos de peptídeo, composições farmacêuticas contendo estes análogos e métodos para usar estes análogos no tratamento de infecção por HCV.

10 Antecedentes da Invenção

O vírus de hepatite C (HCV) é o agente etiológico principal de hepatite não A não B adquirida pela comunidade e pós-transfusão no mundo todo. Estima-se que acima de 200 milhões de pessoas no mundo todo são infectadas pelo vírus. Uma elevada percentagem de portadores se tornam cronicamente infectados e muitos progridem para doença de fígado crônica, assim chamada hepatite C crônica. Este grupo está, por sua vez, em alto risco para doença séria do fígado como cirrose do fígado, carcinoma hepatocelular, e doença de fígado terminal levando à morte.

O mecanismo pelo qual HCV estabelece persistência viral e causa uma taxa elevada de doença crônica do fígado não foi completamente elucidado. Não se sabe como HCV interage com e evade no sistema imune do hospedeiro. Além disso, os papéis de respostas imunes celulares e humorais em proteção contra a infecção por HCV e doença ainda não foram estabelecidos. As imunoglobulinas têm sido registradas para profilaxia de hepatite viral associada com transfusão, no entanto, o Center for Disease Control não recomenda atualmente tratamento com imunoglobulina para este fim. A falta de uma resposta imune protetora eficaz está impedindo o desenvolvimento de uma vacina ou medidas de profilaxia pós-exposição adequadas, assim no prazo curto, as esperanças estão firmemente voltadas para intervenções antivirais.

30 Vários estudos clínicos foram conduzidos com o objetivo de identificar agentes farmacêuticos capazes de tratar eficazmente a infecção por HCV em pacientes afetados com hepatite C crônica. Estes estudos tem

envolvido o uso de interferon-alfa, sozinhos ou em combinação com outros agentes antivirais. Estes estudos têm demonstrado que um número substancial dos participantes não respondem a estas terapias e dentre estes que respondem de modo favorável, uma grande proporção foi verificada
5 como apresentando relapso após o término do tratamento.

Até recentemente, interferon (IFN) era a única terapia disponível que demonstrou benefício aprovado na clínica para pacientes com hepatite C crônica. No entanto, a taxa de resposta prolongada é baixa, e o tratamento com interferon também induz efeitos laterais severos (isto é, retinopatia,
10 tiroidite, pancreatite aguda, depressão), que diminuem a qualidade de vida dos pacientes tratados. Recentemente, interferon em combinação com ribavirina foi aprovado para pacientes não respondentes a IFN apenas. No entanto, os efeitos colaterais causados por IFN não são aliviados com esta terapia de combinação. As formas peguiladas de interferons como PEG-
15 intron® e Pegasys® podem se dirigir, de modo aparentemente parcial, a estes efeitos laterais deletérios mas as drogas antivirais ainda permanecem a via expressa de escolha para o tratamento oral de HCV.

Assim, existe a necessidade para o desenvolvimento de agentes antivirais eficazes para o tratamento de infecção por HCV que superem as
20 limitações de terapias farmacêuticas existentes.

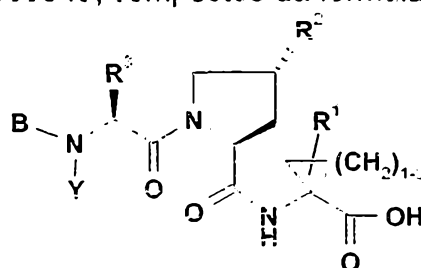
HCV é um vírus de RNA de filamento positivo envelopado na família Flaviviridae. O genoma de RNA de HCV de filamento único tem aproximadamente 9500 nucleotídeos de comprimento e tem uma matriz de leitura aberta única (ORF) codificando uma poliproteína grande única de
25 cerca de 3000 aminoácidos. Em células infectadas, esta poliproteína é clivada em sítios múltiplos por proteases celulares e virais para produzir as proteínas estruturais e não estruturais (NS). No caso de HCV, a geração de proteínas não estruturais maduras (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, e NS5B) é efetuada por duas proteases virais. A primeira, como já fracamente
30 caracterizado, cliva na junção NS2-NS3, (a seguir referida como protease NS2/3), a segunda é uma serina protease contida dentro da região N-terminal de NS3 (NS3 protease) e medeia todas as clivagem subseqüentes a

jusante de NS3, ambas em *cis*, no sítio de clivagem NS3-NS4A, e em *trans*,
 para os sítios NS4A-NS4B, NS4B-NS5A, NS5A-NS5B restantes. A proteína
 NS4A aparece como servindo a funções múltiplas, atuando como um co-
 fator para a NS3 protease e possivelmente auxiliando na localização da
 5 membrana de NS3 e outros componentes de replicase viral. A formação de
 complexo da NS3 protease com NS4A parece necessária para os eventos
 de processamento, melhorando a eficácia proteolítica de todos os sítios. A
 proteína NS3 também demonstra atividades de nucleosídeo trifosfatase e
 RNA helicase. NS5B é uma RNA polimerase dependente de RNA que está
 10 envolvida na replicação de HCV.

Uma estratégia geral para o desenvolvimento de agentes
 antivirais é inativar as enzimas viralmente que são essenciais para a
 replicação do vírus.

Mais recentemente, a NS3 protease foi verificada como tendo,
 15 potencialmente, um impacto adicional por bloqueio da atividade antiviral
 celular mediada por IFN na célula infectada. (Foy *et al.*, *Science*, 17 Abril
2003). Isto presta uma credencial para uma hipótese de que a NS3/NS4A
 protease pode representar uma marcação terapêutica dupla, cuja inibição
 pode tanto bloquear a replicação viral como restaurar a resposta de
 20 interferon de células infectadas com HCV.

Em WO 00/09543, compostos da fórmula



em que um significado preferido de R^2 é um resíduo de
 quinolinila não substituído ou mono- ou dissustituído como aqui definido,
 são descritos como inibidores de NS3 protease viral C, uma enzima
 25 essencial para a replicação do vírus de hepatite C.

A presente invenção provê compostos de tripeptídeos que tem
 melhorada potência contra a HCV NS3 protease. Além disso, são providos

compostos que são altamente ativos em cultura de células.

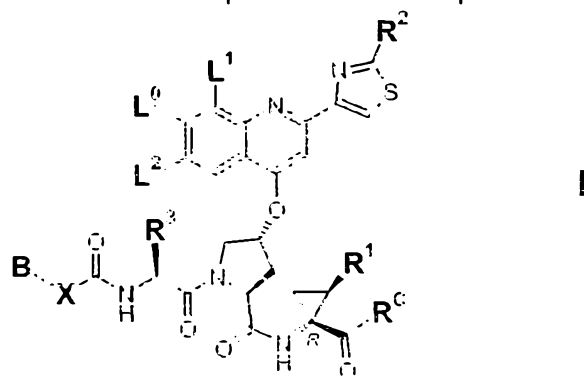
Uma vantagem de um aspecto da presente invenção reside no fato de que os compostos de acordo com a invenção especificamente inibem a NS3 protease e não mostram uma atividade inibidora significativa contra outras serina proteases humanas como leucócito elastase (HLE) humano, ou cisteína proteases como catepsina B de fígado humano (Cat B).

Comparado com os compostos como descritos em WO 00/09543, os compostos, como providos por esta invenção, demonstram vantagens inesperadas. Geralmente, eles mostram uma ou mais das seguintes vantagens:

- Menores valores de IC_{50} em um teste de NS3-NS4A protease;
- Menores valores EC_{50} em um teste de replicação à base de HCV RNA;
- Melhor solubilidade e/ou
- Níveis de plasma maiores quando administrados oralmente no rato.

Sumário da Invenção

Está incluído no escopo da invenção um racemato, diastereoisômero ou um iômero óptico de um composto de fórmula (I):



em que

B é (C_{1-10}) alquila, (C_{3-7}) cicloalquila, ou (C_{1-4}) alquil- (C_{3-7}) cicloalquila,

a) em que as referidas alquila, cicloalquila, e alquil-cicloalquila podem ser mono-, di- ou trissubstituídas com (C_{1-3}) alquila; e

b) em que as referidas alquila, cicloalquila, e alquil-cicloalquila

podem ser mono- ou dissubstituída com substituintes selecionados dentre hidróxi e O-(C₁₋₄) alquila; e

c) em que cada um dos referidos grupos alquila pode ser mono-, di- ou trissubstituído com halogênio; e

5 d) em que cada um dos referidos grupos alquila tendo 4, 5, 6 ou 7 membros tendo opcionalmente um (para os 4, 5, 6 ou 7 membros) ou dois (para os 5, 6 ou 7 membros) grupos -CH₂- não diretamente ligados um a cada outro substituído por -O- de modo que o átomo O é ligado ao grupo X via pelo menos dois átomos C;

10 X é O ou NH;

R³ é (C₂₋₈) alquila, (C₃₋₇) cicloalquila ou (C₁₋₃) alquil-(C₃₋₇) cicloalquila, em que cada um dos referidos grupos alquila, cicloalquila, e alquil-cicloalquila pode ser mono-, di- ou trissubstituído com (C₁₋₄) alquila;

L⁰ é H, halogênio, (C₁₋₄) alquila, -OH, -O-(C₁₋₄) alquila, -NH₂,
15 -NH(C₁₋₄) alquila ou -N((C₁₋₄) alquila)₂;

L¹, L² são cada independentemente halogênio, ciano, (C₁₋₄) alquila, -O-(C₁₋₄) alquila, -S-(C₁₋₄) alquila, -SO-(C₁₋₄) alquila, ou -SO₂-(C₁₋₄) alquila, em que cada um dos referidos grupos alquila é opcionalmente substituído com de um a três átomos de halogênio; e ou L¹ ou L² (mas não ambos ao mesmo
20 tempo) também podem ser H; ou

L⁰ e L¹ ou

L⁰ e L² podem ser covalentemente ligados para formar, juntos com os dois átomos C aos quais eles são ligados, um anel carbocíclico de 5 ou 6 membros em que um ou dois grupos -CH₂- não sendo diretamente ligados um a cada outro podem ser substituídos cada independentemente por -O- ou
25 NR³ em que R³ é H ou (C₁₋₄) alquila, e em que o referido anel carbo- ou heterocíclico é opcionalmente mono- ou dissubstituído com (C₁₋₄) alquila;

R² é R²⁰, -NR²⁰COR²⁰, -NR²⁰COOR²⁰, -NR²⁰R²¹ e -NR²⁰CONR²¹R²³, em que R²⁰ é selecionado dentre (C₁₋₃) alquila, (C₃₋₇) cicloalquila e (C₁₋₄) alquil-(C₃₋₇) cicloalquila, em que as referidas cicloalquila e alquil-cicloalquila
30 podem ser mono-, di- ou trissubstituídas com (C₁₋₃) alquila;

R²¹ é H ou R²⁰ como definido acima,

R^{22} e R^{23} são independentemente selecionados dentre H e metila,

R^1 é etila ou vinila;

R^C é hidróxi ou NHSO_2R^S em que R^S é (C_{1-6}) alquila, (C_{3-7}) cicloalquila, (C_{1-6}) alquil- (C_{3-7}) cicloalquila, fenila, naftila, piridinila, (C_{1-4})

5 alquil-fenila, (C_{1-4}) alquil-naftila ou (C_{1-4}) alquil-piridinila; cada uma sendo opcionalmente mono-, di- ou trissubstituída com substituintes selecionados dentre halogênio, hidróxi, ciano, (C_{1-4}) alquila, $\text{O-}(C_{1-6})$ alquila, $-\text{CO-NH}_2$, $-\text{CO-NH}(C_{1-4})$ alquila, $-\text{CO-N}((C_{1-4}) \text{ alquila})_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(C_{1-4})$ alquila e $-\text{N}((C_{1-4}) \text{ alquila})_2$, em que (C_{1-4}) alquila e $\text{O-}(C_{1-6})$ alquila são opcionalmente
10 substituídas com um a três átomos de halogênio; e cada uma sendo opcionalmente monossubstituída com nitro;

ou R^S é $-\text{N}(R^{12}) R^{11}$, em que R^{11} e R^{12} são independentemente selecionados dentre H, (C_{1-6}) alquila, (C_{3-7}) cicloalquila, (C_{1-6}) alquil- (C_{3-7}) cicloalquila, arila e (C_{1-6}) alquil-arila; em que referida (C_{1-6}) alquila, (C_{3-7})
15 cicloalquila, (C_{1-6}) alquil- (C_{3-7}) cicloalquila, arila e (C_{1-6}) alquil-arila são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes independentemente selecionados dentre halogênio, (C_{1-6}) alquila, hidróxi, ciano, $\text{O-}(C_{1-6})$ alquila, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(C_{1-4})$ alquila, $-\text{N}((C_{1-4}) \text{ alquila})_2$, $-\text{CO-NH}_2$, $-\text{CO-NH}(C_{1-4})$ alquila, $-\text{CO-N}((C_{1-4}) \text{ alquila})_2$, $-\text{COOH}$, e $-\text{COO}(C_{1-6})$ alquila;

20 ou

R^{12} e R^{N1} são ligados, juntos com o nitrogênio ao qual eles são ligados, para formar um heterociclo saturado ou insaturado, monocíclico, de 3 a 7 membros ou um heterociclo saturado ou insaturado, bicíclico, de 9 ou 10 membros, cada opcionalmente contendo de um a três outros heteroátomos
25 independentemente selecionados dentre N, S e O, e cada um sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados dentre halogênio, (C_{1-6}) alquila, hidróxi, ciano, $\text{O-}(C_{1-6})$ alquila, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(C_{1-4})$ alquila, $-\text{N}((C_{1-4}) \text{ alquila})_2$, $-\text{CO-NH}_2$, $-\text{CO-NH}(C_{1-4})$ alquila, $-\text{CO-N}((C_{1-4}) \text{ alquila})_2$, $-\text{COOH}$, e $-\text{COO}(C_{1-6})$ alquila;

30 ou um sal farmacêuticamente aceitável ou um éster do mesmo.

Está incluído no escopo da invenção uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade viralmente eficaz anti-hepatite

C de um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um éster do mesmo, em mistura com pelo menos um meio veículo farmaceuticamente aceitável ou agente auxiliar.

De acordo com um outro aspecto da modalidade a composição farmacêutica de acordo com a invenção ainda compreende uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um outro agente antiviral.

Outro aspecto importante da invenção envolve um método de tratamento ou prevenção uma infecção viral de hepatite C em um mamífero por administração ao mamífero de uma quantidade viralmente eficaz anti-hepatite C de um composto de fórmula I, um sal farmaceuticamente aceitável ou éster do mesmo, ou uma composição como descrito acima, sozinho ou em combinação com pelo menos um outro agente antiviral, administrados juntos ou separadamente.

Também dentro do escopo da invenção está o uso de um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um éster do mesmo, como aqui descrito, para a fabricação de um medicamento o para um tratamento ou prevenção de infecção viral de hepatite C em mamífero.

Descrição Detalhada das Modalidades Preferidas

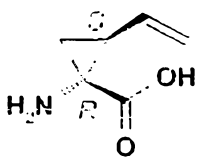
Definições

Como usado aqui, as seguintes definições se aplicam, salvo indicado em contrário:

Com referência aos casos onde (R) ou (S) é usado para designar a configuração absoluta de um substituinte ou centro assimétrico de um composto de fórmula I, a designação é feita no contexto do composto total e não no contexto do substituinte ou centro assimétrico sozinho.

A designação "P1, P2, e P3" como usado aqui se refere à posição dos resíduos de aminoácido partindo a extremidade C-término dos análogos do peptídeo e se estendendo para o N-término (isto é, P1 refere-se a posição 1 do C-término, P2: segunda posição do C-término, etc), (ver Berger A. & Schechter I., Transactions of the Royal Society London series B257, 249-264 (1970)).

Como usado aqui o termo "(1*R*, 2*S*) -vinil-ACCA" refere-se a um composto de fórmula:



ou seja, ácido (1*R*, 2*S*) 1-amino-2-etenilciclopropanocarboxílico.

O termo "(C_{1-n}) alquila" como usado aqui, ou sozinho ou em
5 combinação com outro substituinte, significa substituintes alquila de cadeia reta ou ramificada, acíclicos, contendo de 1 a n átomos de carbono. "(C₁₋₆) alquila" inclui, mas não é limitado à, metila, etila, n-propila, n-butila, 1-metiletil (i-propil), 1-metilpropila, 2-metilpropila, 1,1-dimetiletil (*terc*-butila), pentila e hexila. As abreviaturas Me e Pr denotam um grupo metila e n-
10 propila respectivamente.

O termo "(C₃₋₇) cicloalquila" como usado aqui, ou sozinho ou em combinação com outro substituinte, significa substituinte cicloalquila contendo de 3 a 7 átomos de carbono e inclui, mas não é limitado à, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila e cicloheptila.

O termo "(C_{1-n}) alquil-(C₃₋₇) cicloalquila" como usado aqui
15 significa um radical alquilenos contendo 1 a n átomos de carbono ao qual um radical cicloalquila contendo de 3 a 7 átomos de carbono é diretamente ligado; e inclui, mas não é limitado à, ciclopropilmetila, ciclobutilmetila, ciclopentilmetila, 1-ciclopentiletila, 2-ciclopentiletila, ciclohexilmetila, 1-ciclohexiletila, 2-ciclohexiletila e cicloheptilpropila.
20

O termo arila ou "C₆ ou C₁₀ arila" como usado aqui de modo permutável, ou sozinho ou em combinação com outro radical, significa ou um grupo aromático monocíclico contendo 6 átomos de carbono ou um grupo aromático bicíclico contendo 10 átomos de carbono. Arila inclui, mas não é
25 limitada à, fenila, 1-naftila ou 2-naftila.

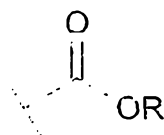
Como usado aqui, o termo "(C_{1-n}) alquil-arila" significa um radical alquila contendo de 1 a n átomos de carbono ao qual uma arila é ligada. Exemplos de (C₁₋₃) alquil-arila incluem, mas não são limitados à, benzil (fenilmetila), 1-feniletila, 2-feniletila e fenilpropila.

O termo "O-(C_{1-n}) alquila" ou "(C_{1-n}) alcóxi" como usado aqui, ou sozinho ou em combinação com outro radical, significa o radical -O-(C_{1-n}) alquila em que alquila é como definida acima contendo de 1 a n átomos de carbono, e inclui metóxi, etóxi, propóxi, 1-metiletóxi, butóxi e 1,1-dimetiletóxi.

5 O último radical é conhecido comumente como *terc*-butóxi.

O termo "halo" ou "halogênio" como usado aqui significa substituinte halogênio selecionado dentre flúor, cloro, bromo ou iodo.

O termo "éster farmacologicamente aceitáveis" como usado aqui, ou sozinho ou em combinação com outro substituinte, significa ésteres do
10 composto de fórmula I em que qualquer uma das funções carboxila da molécula, mas preferivelmente o término carbóxi, é substituído por uma função alcóxicarbonila:



em que a porção R do éster é selecionada dentre alquila (incluindo, mas não limitado à, metila, etila, *n*-propila, *t*-butila, *n*-butila); alcóxi alquila (incluindo,
15 mas não limitado à metoximetila); alcóxiacila (incluindo, mas não limitado à acetoximetila); alquil-arila (incluindo, mas não limitado à benzila); arilalcóxi alquila (incluindo, mas não limitado à fenoximetila); arila (incluindo, mas não limitado à fenila), opcionalmente substituído com halogênio, (C₁₋₄) alquila ou (C₁₋₄) alcóxi. Ou ésteres de pró-droga apropriados podem ser encontrados em Design of prodrugs, Bundgaard, H. Ed. Elsevier (1985). Estes
20 ésteres farmacologicamente aceitáveis são geralmente hidrolisados *in vivo* quando injetados em um mamífero e transformados na forma de ácido do composto de fórmula I. Com relação aos ésteres acima descritos, salvo indicado em contrário, qualquer porção alquila presente vantajosamente
25 contém 1 a 16 átomos de carbono, particularmente 1 a 6 átomos de carbono. Qualquer porção arila presente em tais ésteres vantajosamente compreende um grupo fenila. Particularmente os ésteres podem ser um éster de alquila C₁₋₁₆ alquila, um éster benzílico não substituído ou um éster benzílico substituído com pelo menos um halogênio, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, nitro ou trifluorometila.

O termo "sal farmacologicamente aceitável" significa sal de um composto de fórmula (I) que é, de acordo com o julgamento médico fundamentado, apropriado para uso em contato com os tecidos de humanos e animais inferiores sem indevida toxicidade, irritação, resposta alérgica e outros, seguindo uma relação de benefício/risco razoável, geralmente água ou solúvel em água ou dispersível, e eficaz para seu uso pretendido. O termo inclui sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável e sal de adição de base farmacologicamente aceitável. As listas de sais apropriados são encontradas em, por exemplo, S.M. Birge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, pp. 1-19.

O termo "sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável" significa os sais que retêm a eficácia biológica e propriedades das bases livres e que não são biologicamente ou de outra forma indesejáveis, formados com ácidos inorgânicos como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfâmico, ácido nítrico, ácido fosfórico, e outros, e ácidos orgânicos como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido adípico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido benzenossulfônico, ácido benzóico, ácido butírico, ácido canfórico, ácido canforsulfônico, ácido cinâmico, ácido cítrico, ácido diglucônico, ácido etanossulfônico, ácido glutâmico, ácido glicólico, ácido glicerofosfórico, ácido hemissulfúrico, ácido hexanóico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido 2-hidroxi-etanossulfônico (ácido isetiônico), ácido láctico, ácido hidroximaléico, ácido málico, ácido malônico, ácido mandélico, ácido mesitilenossulfônico, ácido metanossulfônico, ácido naftalenossulfônico, ácido nicotínico, ácido 2-naftalenossulfônico, ácido oxálico, ácido pamóico, ácido pectínico, ácido fenilacético, ácido 3-fenil-propionico, ácido pivalico, ácido propiônico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfanílico, ácido tartárico, ácido p-toluenossulfônico, ácido undecanóico, e outros.

O termo "sal de adição de base farmacologicamente aceitável" significa os sais que retêm a eficácia biológica e propriedades de ácidos livres e que não são biologicamente ou de outra forma indesejáveis, formados com bases inorgânicas, como amônia, ou hidróxido, carbonato ou

bicarbonato de amônio ou um cátion de metal como sódio, potássio, lítio, cálcio, magnésio, ferro, zinco, cobre, manganês, alumínio, e outros. São particularmente preferidos os sais de amônio, potássio, sódio, cálcio, e magnésio. Os sais derivados de bases não tóxicas orgânicas farmacologicamente aceitáveis incluem sais de aminas primárias, secundárias e terciárias, compostos de amina quaternária, aminas substituídas incluindo aminas substituídas de ocorrência natural, aminas cíclicas, e resinas de troca de íons básicos, como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, isopropilamina, tripropilamina, tributilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, hidrabamina, colina, betaina, etilenodiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromo, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, compostos de tetrametilamônio, compostos de tetraetilamônio, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dicitclohexilamina, dibenzilamina, N,N-dibenzilfenetilamina, 1-efenamina, N,N'-dibenziletilenodiamina, resinas de poliamina, e outros. As bases particularmente preferidas não tóxicas orgânicas são isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitclohexilamina, colina, e cafeína.

O termo "mamífero", como ele é usado aqui significa englobar seres humanos, assim como mamíferos não humanos que são susceptíveis à infecção por vírus da hepatite C incluindo animais domésticos, como vacas, suínos, cavalos, cachorros e gatos, e animais não domésticos.

O termo "agente antiviral" como usado aqui significa um agente (composto ou biológico) que é eficaz para inibir a formação e/ou replicação de um vírus em um mamífero. Isto inclui agentes que interferem com ou hospedam mecanismos virais necessários para a formação e/ou replicação de um vírus em um mamífero. Estes agentes podem ser selecionados dentre: outro agente anti-HCV, inibidor de HIV, inibidor de HAV e inibidor de HBV. Agentes antivirais incluem, por exemplo, ribavirina, amantadina, VX-497 (merimepodib, Vertex Pharmaceuticals), VX-498 (Vertex Pharmaceuticals), Levovirin, Viramidina, Ceplene (maxamina), XTL-001 e

XTL-002 (XTL Biopharmaceuticals).

O termo "outro agente anti-HCV " como usado aqui significa os agentes que são eficazes para diminuir ou evitar a progressão de sintomas de doença relacionados com hepatite C. Estes agentes podem ser
5 selecionados dentre: agentes imunomoduladores, inibidores de NS3 protease de HCV, inibidores de HCV polimerase ou inibidores de outra marcação no ciclo de vida de HCV.

O termo "agente imunomodulador" como usado aqui significa os agentes (compostos ou biológicos) que são eficazes para melhorar ou
10 potencializar a resposta do sistema imune em um mamífero. Agentes imunomoduladores incluem, por exemplo, interferons classe I, (como α -, β -, δ -, ω - e τ -interferons, interferons de consenso e asialo-interferons), interferons classe II (como γ -interferons) e formas peguiladas dos mesmos.

O termo "inibidor de NS3 protease de HCV" como usado aqui
15 significa um agente (composto ou biológico) que é eficaz para inibir a função de NS3 protease de HCV em um mamífero. Inibidores de NS3 protease de HCV incluem, por exemplo, os compostos descritos em WO 99/07733, WO 99/07734, WO 00/09553, WO 00/09543, WO 00/59929, WO 03/064416, WO 03/064455, WO 03/064456, WO 02/060926, WO 03/053349, WO 03/099316
20 ou WO 03/099274, e o candidato a pré-desenvolvimento Vertex identificado como VX-950.

O termo "inibidor de HCV polimerase" como usado aqui significa um agente (composto ou biológico) que é eficaz para inibir a função de uma
25 HCV NS5B polimerase. Inibidores de HCV polimerase incluem não nucleosídeos, por exemplo, os compostos descritos em:

- Pedido US Nº 60/441.674 depositado em 22 de janeiro de 2003, que se incorpora aqui por referência em sua totalidade (Boehringer Ingelheim),
- Pedido US Nº 60/441.871 depositado em 22 de janeiro de 2003, que se
30 incorpora aqui por referência em sua totalidade (Boehringer Ingelheim),
WO 04/005286 (Gilead), WO 04/002977 (Pharmacia), WO 04/002944 (Pharmacia), WO 04/002940 (Pharmacia), WO 03/101993 (Neogenesis), WO

03/099824 (Wyeth), WO 03/099275 (Wyeth), WO 03/099801 (GSK), WO 03/097646 (GSK), WO 03/095441 (Pfizer), WO 03/090674 (Viropharma), WO 03/084953 (B&C Biopharm), WO 03/082265 (Fujisawa), WO 03/082848 (Pfizer), WO 03/062211 (Merck), WO 03/059356 (GSK), EP 1321463 (Shire),

5 WO 03/040112 (Rigel), WO 03/037893 (GSK), WO 03/037894 (GSK), WO 03/037262 (GSK), WO 03/037895 (GSK), WO 03/026587 (BMS), WO 03/002518 (Dong Wha), WO 03/000254 (Japan Tobacco), WO 02/100846 A1 (Shire), WO 02/100851 A2 (Shire), WO 02/098424 A1 (GSK), WO 02/079187 (Dong Wha), WO 03/02/20497 (Shionogi), WO 02/06246 (Merck), WO

10 01/47883 (Japan Tobacco), WO 01/85172 A1 (GSK), WO 01/85720 (GSK), WO 01/77091 (Tularik), WO 00/18231 (Viropharma), WO 00/13708 (Viropharma), WO 01/10573 (Viropharma), WO 00/06529 (Merck), EP 1 256 628 A2 (Agouron), WO 02/04425 (Boehringer Ingelheim), WO 03/007945 (Boehringer Ingelheim), WO 03/010140 (Boehringer Ingelheim) e WO

15 03/010141 (Boehringer Ingelheim). Além disso, outros inibidores de HCV polimerase também incluem análogos de nucleosídeos, por exemplo, os compostos descritos em: WO 04/007512 (Merck/Isis), WO 04/003000 (Idenix), WO 04/002999 (Idenix), WO 04/0002422 (Idenix), WO 04/003138 (Merck), WO 03/105770 (Merck), WO 03/105770 (Merck), WO 03/093290

20 (Genelabs), WO 03/087298 (Biocryst), WO 03/062256 (Ribapharm), WO 03/062255 (Ribapharm), WO 03/061385 (Ribapharm), WO 03/026675 (Idenix), WO 03/026589 (Idenix), WO 03/020222 (Merck), WO 03/000713 (Glaxo), WO 02/100415 (Hoffmann-La Roche), WO 02/1094289 (Hoffmann-La Roche), WO 02/051425 (Mitsubishi), WO 02/18404 (Hoffmann-La Roche),

25 WO 02/069903 (Biocryst Pharmaceuticals Inc.), WO 02/057287 (Merck/Isis), WO 02/057425 (Merck/Isis), WO 01/90121 (Idenix), WO 01/60315 (Shire) e WO 01/32153 (Shire). Exemplos específicos de inibidores de HCV polimerase, incluem JTK-002, JTK-003 e JTK-109 (Japan Tobacco).

O termo "inibidor de outra marcação no ciclo de vida de HCV"

30 como usado aqui significa um agente (composto ou biológico) que é eficaz para inibir a formação e/ou replicação de HCV em um mamífero diferente de uma inibição de uma função da NS3 protease de HCV. Isto inclui agentes

que interferem com ou hospedam os mecanismos virais de HCV necessários para a formação e/ou replicação de HCV em um mamífero. Inibidores de outra marcação no ciclo de vida de HCV incluem, por exemplo, agentes que inibem uma marcação selecionados dentre helicase, NS2/3 protease e sítio de entrada em ribossoma interno (IRES). Exemplos específicos de inibidores de outra marcação no ciclo de vida de HCV incluem ISIS-14803 (ISIS Pharmaceuticals).

O termo "inibidor de HIV" como usado aqui significa um agente (composto ou biológico) que é eficaz para inibir a formação e/ou replicação de HIV em um mamífero. Isto inclui agentes que interferem com ou hospedam mecanismos virais necessários para a formação e/ou replicação de HIV em um mamífero. Os inibidores de HIV incluem, por exemplo, inibidores de nucleosídeos, não inibidores de nucleosídeos, inibidores de protease, inibidores de fusão e inibidores de integrase.

O termo "inibidor de HAV" como usado aqui significa um agente (composto ou biológico) que é eficaz para inibir a formação e/ou replicação de HAV em um mamífero. Isto inclui agentes que interferem com ou hospedam mecanismos virais necessários para a formação e/ou replicação de HAV em um mamífero. Os inibidores de HAV incluem vacinas para Hepatite A, por exemplo, Havrix[®] (GlaxoSmithKline), VAQTA[®] (Merck) e Avaxim[®] (Aventis Pasteur).

O termo "inibidor de HBV" como usado aqui significa um agente (composto ou biológico) que é eficaz para inibir a formação e/ou replicação of HBV em um mamífero. Isto inclui agentes que interferem com ou hospedam mecanismos virais necessários para a formação e/ou replicação of HBV em um mamífero. Os inibidores de HBV incluem, por exemplo, agentes que inibem a DNA viral polimerase de HBV ou vacinas para HBV. Exemplos específicos de inibidores de HBV incluem Lamivudine (Epivir-HBV[®]), Adefovir Dipivoxil, Entecavir, FTC (Coviracil[®]), DAPD (DXG), L-FMAU (Clevudine[®]), AM365 (Amrad), Ldt (Telbivudine), monoval-LdC (Valtorcitabine), ACH-126.443 (L-Fd4C) (Achillion), MCC478 (Eli Lilly), Racivir (RCV), Flúor-L e D nucleosídeos, Robustaflavone, ICN 2001-3 (ICN),

Bam 205 (Novelos), XTL-001 (XTL), Imino-Sugars (Nonil-DNJ) (Synergy), HepBzyme; e produtos imunomoduladores como: interferon alfa 2b, HE2000 (Hollis-Eden), Theradigm (Epimmune), EHT899 (Enzo Biochem), Thymosin alfa-1 (Zadaxin®), vacina HBV DNA (PowderJect), vacina HBV DNA (Jefferon Center), antígeno de HBV (OraGen), BayHep B® (Bayer), Nabi-HB® (Nabi) e Anti-hepatite B (Cangene); e produtos de vacina HBV como os seguintes: Engerix B, Recombivax HB, GenHevac B, Hepacare, Bio-Hep B, TwinRix, Comvax, Hexavac.

O termo "interferon de classe I" como usado aqui significa um interferon selecionado dentre um grupo de interferons que ligam todos a tipo de receptor I. Estes incluem interferons de classe I tanto naturais como sintéticos. Exemplos de interferons de classe I incluem α -, β -, δ -, ω - e τ -interferons, interferons de consenso, asialo-interferons e formas peguilladas dos mesmos.

O termo "interferon de classe II" como usado aqui significa interferon selecionado dentre um grupo de interferons que ligam todos a tipo de receptor II. Exemplos de interferons de classe II incluem γ -interferons.

Os exemplos preferidos específicos destes agentes são listados abaixo:

- agentes antivirais: ribavirina ou amantadina;
- agentes imunomoduladores: interferons classe I, interferons classe II ou formas peguilladas dos mesmos;
- inibidores de HCV polimerase: análogos de nucleosídeos ou não nucleosídeos;
- inibidor de outra marcação no ciclo de vida de HCV que inibe uma marcação selecionada dentre: NS3 helicase, NS2/3 protease ou sítio de entrada em ribossoma interno (IRES);
- inibidor de HIVs: inibidores nucleosídicos, inibidores não nucleosídicos, inibidores de protease, inibidores de fusão ou inibidores de integrase; ou
- inibidor de HBV: agentes que inibem a DNA viral polimerase ou é um vacina para HBV.

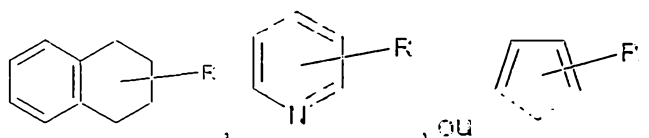
Como discutido acima, a terapia de combinação é contemplada

em que um composto de fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, é co-administrado com pelo menos um agente adicional selecionado dentre: agente antiviral, um agente imunomodulador, outro inibidor de NS3 protease de HCV, um inibidor de HCV polimerase, um inibidor de outra marcação no ciclo de vida de HCV, um inibidor de HIV, um inibidor de HAV e um inibidor de HBV. Exemplos destes agentes são providos na seção de definições acima. Estes agentes adicionais podem ser combinados com os compostos da invenção para criar uma forma de dosagem farmacêutica. Alternativamente, estes agentes adicionais podem ser separadamente administrados ao paciente como uma forma de dosagem múltipla, por exemplo, usando um kit. Estes agentes adicionais podem ser administrados ao paciente antes de, concorrentemente com, ou após a administração de um composto de fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

Como usado aqui, o termo "tratamento" significa a administração de um composto ou composição de acordo com a presente invenção para aliviar ou eliminar sintomas da doença de hepatite C e/ou para reduzir a carga viral em um paciente.

Como usado aqui, o termo "prevenção" significa a administração de um composto ou composição de acordo com a presente invenção após a exposição do indivíduo ao vírus mas antes do aparecimento de sintomas da doença, e/ou antes da detecção do vírus no sangue, para evitar o aparecimento de sintomas da doença.

Como usado aqui, a designação pelo que uma ligação a um substituinte R é desenhada como emanando do centro de um anel, como, por exemplo,



significa que o substituinte R pode ser fixado a qualquer posição livre no anel que de outra forma seria substituído com um átomo de hidrogênio, salvo indicado em contrário.

Os seguintes sinais - - - ou $\rightarrow$ são usados de modo permutável

nas subfórmulas para indicar a ligação que é conectada ao resto da molécula, como definido.

Modalidades preferidas

5 Nas seguintes modalidades preferidas, grupos e substituintes dos compostos de acordo com a invenção são descritos em detalhes.

B é preferivelmente selecionado dentre (C₂₋₈) alquila, (C₃₋₇) cicloalquila e (C₁₋₃) alquil-(C₃₋₇) cicloalquila,

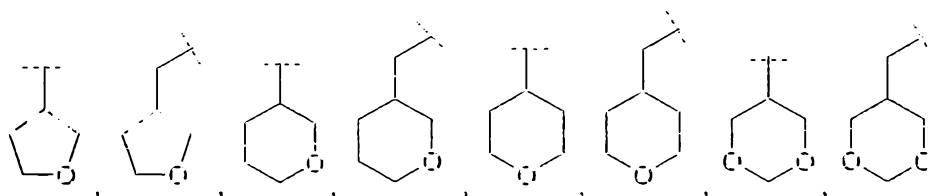
- a) em que as referidas alquila, cicloalquila, e alquil-cicloalquila podem ser mono-, di- ou trissubstituídas com (C₁₋₃) alquila; e
- 10 b) em que as referidas alquila, cicloalquila e alquil-cicloalquila podem ser mono- ou dissubstituídas com substituintes selecionados dentre hidróxi e O-(C₁₋₃) alquila; e
- c) em que cada um dos referidos grupos alquila pode ser mono-, di- ou trissubstituído com flúor ou monossubstituído com cloro ou bromo; e
- 15 d) em que em cada um dos referidos grupos cicloalquila tendo 5, 6 ou 7 membros, um ou dois grupos -CH₂- não sendo diretamente ligados um a cada outro pode ser substituído por -O- de modo que o átomo O é ligado ao grupo X via pelo menos dois átomos C.

Mais preferivelmente, B é selecionado dentre etila, n-propila, 20 i-propila, n-butila, 1-metilpropila, 2-metilpropila, *terc*-butila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e ciclohexila,

- a) em que cada um dos referidos grupos é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados dentre metila e etila;
- b) em que cada um dos referidos grupos é opcionalmente mono- 25 ou dissubstituído com substituintes selecionados dentre hidróxi, metóxi e etóxi; e
- c) em que cada um dos referidos grupos alquila pode ser mono-, di- ou trissubstituído com flúor ou monossubstituído com cloro ou bromo; e
- d) em que em cada um dos referidos grupos cicloalquila tendo 5, 6 30 ou 7 membros, um ou dois grupos -CH₂- não sendo diretamente ligados um a cada outro pode ser substituído por -O- de modo que o átomo O é ligado ao grupo X via pelo menos dois átomos C.

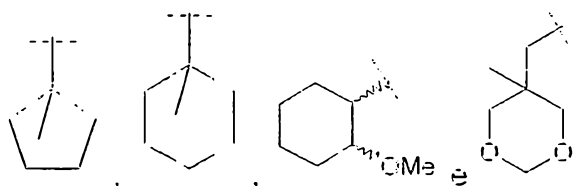
B é ainda mais preferivelmente selecionado dentre etila, 1-metiletila, 1,1-dimetiletila, propila, 1-metilpropila, 2-metilpropila, 1,1-dimetilpropila, 1,2-dimetilpropila, 2,2-dimetilpropila, 1,1,2-trimetilpropila, 1,2,2-trimetilpropila, 1-etilpropila, 1-etil-2-metilpropila, 1-(1-metiletil) -2-metilpropila, 1-etil-2,2-dimetilpropila, butila, 1-metilbutila, 2-metilbutila, 3-metilbutila, 1,2-dimetilbutila, 1,1-dimetilbutila, 1,3-dimetilbutila, 2,2-dimetilbutila, 2,3-dimetilbutila, 3,3-dimetilbutila, 1,2,2-trimetilbutila, 1,2,3-trimetilbutila, 2,2,3-trimetilbutila, 2,3,3-trimetilbutila e 2,2,3-trimetilbutila, pelo que estes grupos alquila podem ser substituídos com cloro ou bromo, ou com 1, 2 ou 3 substituintes flúor. Exemplos de grupos alquila fluorados preferidos incluem, mas não são limitados à, 2-fluoroetila, 3-fluoropropila e 3,3,3-trifluoropropila.

Além disso, ainda mais preferivelmente, B é ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ou ciclohexila ou é selecionado dentre as seguintes fórmulas, em que um ou dois grupos CH_2 - de um grupo cicloalquila é substituído por oxigênio:



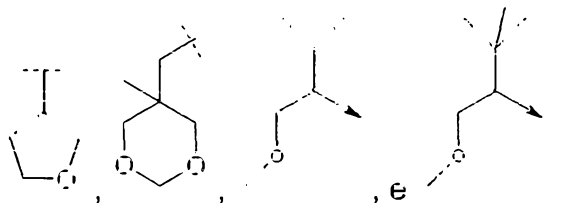
A lista acima, os grupos cicloalquila e alquil-cicloalquila opcionalmente compreendendo 1 ou 2 O-átomos são opcionalmente substituídos com 1, 2 ou 3 grupos metila. Especialmente os grupos cicloalquila, opcionalmente compreendendo 1 ou 2 O- átomos, são preferidos, em que o α -C- átomo é substituído com metila.

Outros exemplos grupos cíclicos preferidos substituídos são



O mais preferivelmente B é selecionado dentre etila, n-propila, *tert*-butila, 2-metilpropila, 1,2-dimetilpropila, 1,2,2-trimetilpropila, 2-fluoroetila, 3-fluoropropila, 3,3,3-trifluoropropila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila,

ciclohexila, 1-metilciclopentila e 1-metilciclohexila, e um grupo selecionado dentre:



Ainda mais, o mais preferivelmente B é selecionado dentre etila, *n*-propila, *tert*-butila, ciclopentila, 1-metilciclopentila, 2-fluoroetila ou 3-flúor-propila.

De acordo com uma modalidade da invenção X é O.

De acordo com outra modalidade da invenção X é NH.

R^3 é preferivelmente (C_{2-6}) alquila, (C_{3-7}) cicloalquila ou (C_{1-3}) alquil-(C_{3-7}) cicloalquila, cada um sendo opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados dentre (C_{1-4}) alquila.

R^3 é mais preferivelmente selecionado dentre etila, propila, butila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, ciclopropilmetila, ciclobutilmetila, ciclopentilmetila, ou ciclohexilmetila, cada uma sendo opcionalmente substituída com 1 ou 2 substituintes selecionados dentre metila, etila e propila.

Ainda mais preferivelmente R^3 é selecionado dentre 1-metiletila, 1,1-dimetiletila, 1-metilpropila, 2-metilpropila, 1,1-dimetilpropila, 1,2-dimetilpropila, 2,2-dimetilpropila, ciclopentila, ciclohexila, 1-metilciclopentila, 1-metilciclohexila, ciclopentilmetila, ciclohexilmetila, (1-metilciclopentil) metila e (1-metilciclohexil) metila.

R^3 é o mais preferivelmente selecionado dentre 1,1-dimetiletila, ciclopentila, ciclohexila e 1-metilciclohexila.

Ainda mais, R^3 é o mais preferivelmente selecionado dentre 1,1-dimetiletila e ciclohexila.

L^0 é preferivelmente selecionado dentre H, halogênio, CH_3 , -OH, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, -OCH(CH₃)₂, -NHCH₃, -NHC₂H₅, -NHC₃H₇, -NHCH(CH₃)₂, -N(CH₃)₂, -N(CH₃)C₂H₅, -N(CH₃)C₃H₇ e -N(CH₃)CH(CH₃)₂.

O mais preferivelmente L^0 é selecionado dentre H, -OH, -OCH₃,

halogênio e $-N(CH_3)_2$.

Ainda mais preferivelmente, L^0 é H, $-OH$ ou $-OCH_3$.

Ainda, o mais preferivelmente, L^0 é H ou $-OCH_3$.

L^1 e L^2 são preferivelmente cada independentemente selecionados dentre: halogênio, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, $-OC_3H_7$, $-OCH(CH_3)_2$, CF_3 , $-SMe$, $-SOMe$, e $-SO_2Me$ pelo que ou L^1 ou L^2 pode ser H.

Mais preferivelmente ou um dentre L^1 e L^2 é $-CH_3$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-OMe$, $-SMe$, ou $-SO_2Me$ e o outro de L^1 e L^2 é H.

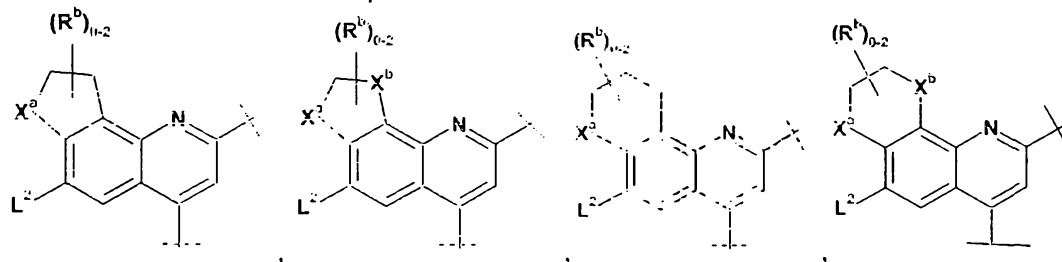
O mais preferivelmente L^1 é CH_3 , $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-OMe$, $-SMe$, ou $-SO_2Me$ e L^2 é H.

Assim, preferivelmente L^0 é selecionado dentre: H, $-OH$ e $-OCH_3$; e ou um dentre L^1 e L^2 é CH_3 , $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-OMe$, $-SMe$, ou $-SO_2Me$ e o outro de L^1 e L^2 é H.

Mais preferivelmente L^0 é selecionado dentre H, $-OH$ e $-OCH_3$; L^1 é $-CH_3$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-OMe$, $-SMe$, ou $-SO_2Me$; e L^2 é H.

O mais preferivelmente L^0 é H ou $-OCH_3$; L^1 é $-CH_3$, Cl ou Br; e L^2 é H.

No caso em que L^0 e L^1 são covalentemente ligados para formar juntos com os resíduos quinolina aos quais eles são ligados um sistema de anel, o sistema de anel é preferivelmente selecionado dentre:



em que

X^a , X^b são independentemente selecionados dentre CH_2 , O e NR^a ; o mais preferivelmente O;

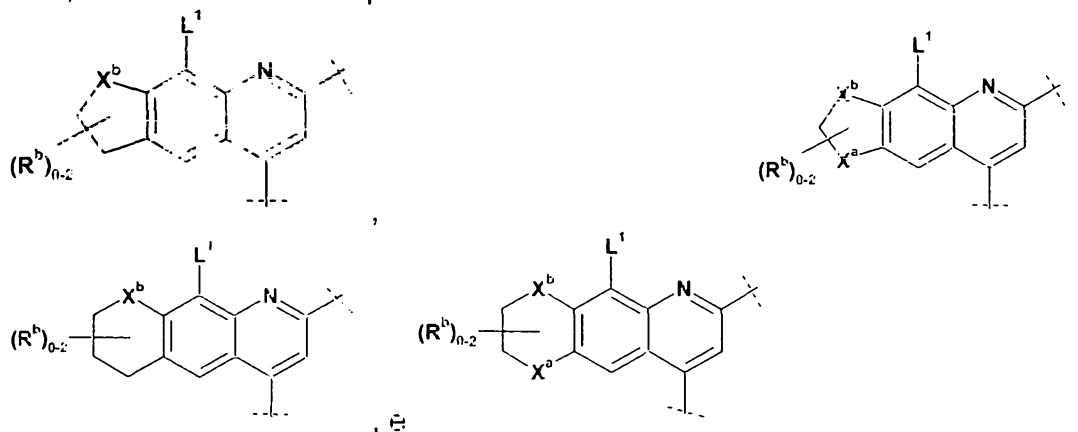
R^a é cada independentemente H ou (C_{1-4}) alquila;

R^b é cada independentemente (C_{1-4}) alquila;

L^2 é como definido; preferivelmente H ou metila, particularmente H.

No caso em que L^0 e L^2 são covalentemente ligados para formar

juntos com os resíduos quinolina aos quais eles são ligados um sistema de anel, o sistema de anel é preferivelmente selecionado dentre:



em que

X^a , X^b são independentemente selecionados dentre CH_2 , O e NR^a ; o mais

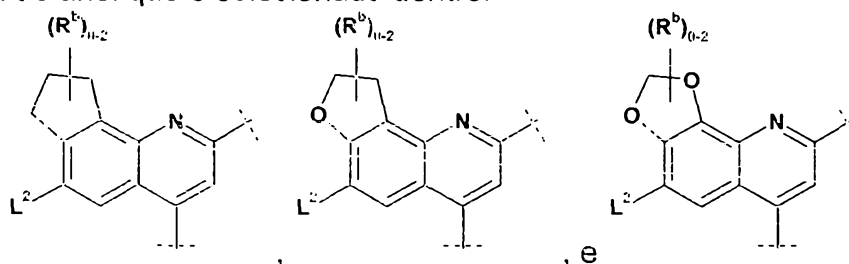
5 preferivelmente O;

R^a é cada independentemente H ou (C_{1-4}) alquila;

R^b é cada independentemente (C_{1-4}) alquila;

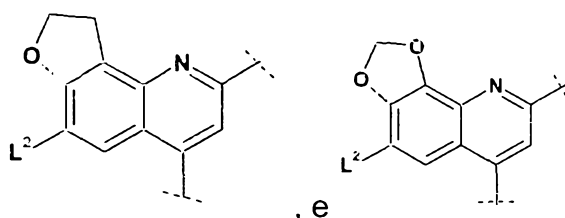
L^1 é como definido; preferivelmente H ou metila, particularmente H.

10 Mais preferivelmente, L^0 e L^1 são covalentemente ligados para formar, juntos com os resíduos quinolina aos quais eles são ligados, um sistema de anel que é selecionado dentre:



em que cada R^b é independentemente (C_{1-4}) alquila e L^2 é como definido; preferivelmente H ou metila, particularmente H.

15 O mais preferivelmente, L^0 e L^1 são covalentemente ligados para formar juntos com os resíduos quinolina aos quais eles são ligados um sistema de anel selecionado dentre



em que L^2 é H ou $-CH_3$, preferivelmente H.

R^2 é preferivelmente R^{20} , $-NHCOR^{20}$, $-NHCOOR^{20}$, $-NHR^{21}$ e $-NHCONR^{21}R^{23}$,

em que

- 5 R^{20} é selecionado dentre (C_{1-8}) alquila, (C_{3-7}) cicloalquila, (C_{1-3}) alquil- (C_{3-7}) cicloalquila, em que as referidas cicloalquila e alquil-cicloalquila podem ser mono-, di- ou trissubstituída com (C_{1-3}) alquila;

R^{21} é H ou R^{20} como definido acima; e

R^{23} é H ou metila; o mais preferivelmente H.

- 10 Mais preferivelmente, R^2 é R^{20} , $NHCOR^{20}$, $-NHCOOR^{20}$, $-NHR^{21}$ e $-NHCONR^{21}R^{23}$, em que

R^{20} é selecionado dentre metila, etila, *n*-propila, *i*-propila, *n*-butila, 1-metilpropila, 2-metilpropila, *terc*-butila, 2,2-dimetilpropila, 1,1-dimetilpropila, 1,2-dimetilpropila, 1,2,2-trimetilpropila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, 15 ciclohexila, ciclopropil-metila, ciclobutilmetila, ciclopentilmetila, e ciclohexilmetila, cada um dos referidos grupos cicloalquila e alquil-cicloalquila sendo opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados dentre metila e etila, particularmente metila;

R^{21} é H ou R^{20} como definido acima; e

- 20 R^{23} é H ou metila; o mais preferivelmente H.

Preferivelmente, R^2 é selecionado dentre:

- a) amino, *N*-metilamino, *N*-etilamino, *N*-propilamino, *N*-(1-metiletil) amino, *N*-(1,1-dimetiletil) amino, *N*-(2-metilpropil) amino, *N*-(1-metilpropil) amino, *N*-(2,2-dimetilpropil) amino, *N*-(1,2-dimetilpropil) amino, *N*-(1,1-dimetilpropil) 25 amino, *N*-ciclopropilamino, *N*-ciclobutilamino-, *N*-ciclopentilamino-, *N*-ciclohexilamino-, *N*-(ciclopropilmetil) amino, *N*-(ciclobutilmetil) amino, *N*-(ciclopentilmetil) amino, e *N*-(ciclohexilmetil) amino;
- b) metilcarbonilamino, etilcarbonilamino, 1-metiletilcarbonilamino, propilcarbonilamino, 2-metilpropilcarbonilamino, 1-metilpropilcarbonilamino, 2,2-dimetilpropilcarbonilamino, 1,2-dimetilpropilcarbonilamino, 1,1-dimetilpropilcarbonilamino, ciclopropilcarbonilamino, ciclobutilcarbonilamino, ciclopentilcarbonilamino, ciclohexilcarbonilamino, ciclopropilmetilcarbonilamino, ciclo-
- 30

butilmetilcarbonilamino, ciclopentilmetilcarbonilamino, ciclohexilmetilcarbonilamino; e

c) metoxycarbonilamino, etoxycarbonilamino, 1-metiletoxycarbonilamino, propoxycarbonilamino, *tert*-butoxycarbonilamino, ciclopropiloxycarbonilamino, ciclobutiloxycarbonilamino, ciclopentiloxycarbonilamino, ciclohexiloxycarbonilamino, ciclopropilmetoxycarbonilamino, ciclobutilmetoxycarbonilamino, ciclopentilmetoxycarbonilamino, ciclohexilmetoxycarbonilamino;

em que todos os referidos grupos cicloalquila ou alquil-cicloalquila podem ser mono- ou dissustituídos com metila.

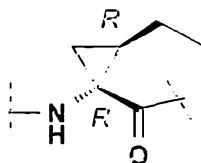
O mais preferivelmente R^2 é $-NHCOR^{20}$, $-NHCOOR^{20}$, ou $-NHR^{21}$, em que R^{20} e R^{21} são como definidos aqui.

Preferivelmente, R^{20} e R^{21} são independentemente selecionados dentre: metila, etila, *n*-propila, *i*-propila, *n*-butila, 1-metilpropila, 2-metilpropila, *tert*-butila, 2,2-dimetilpropila, 1,1-dimetilpropila, 1,2-dimetilpropila, 1,2,2-trimetilpropila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, ciclopropilmetila, ciclobutilmetila, ciclopentilmetila, ciclohexilmetila, cada um dos referidos grupos cicloalquila ou alquil-cicloalquila opcionalmente sendo mono- ou dissustituído com metila ou etila.

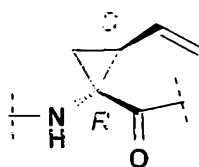
Mais preferivelmente, R^{20} e R^{21} são independentemente selecionados dentre: metila, etila, *n*-propila, *i*-propila, 2,2-dimetilpropila, ciclopentila e ciclopentilmetila.

Na porção P1, o substituinte R^1 e a carbonila tomam uma orientação *syn*.

Assim, no caso em que R^1 é etila, os átomos de carbono assimétricos no grupo ciclopropila tomam a configuração *R,R* de acordo com a subfórmula:



No caso em que R^1 é vinila, os átomos de carbono assimétricos no grupo ciclopropila tomam a configuração *R,S* de acordo com a subfórmula:



R^1 é preferivelmente vinila.

R^C é preferivelmente selecionado dentre hidróxi ou NHSO_2R^S em que R^S é metila, etila, *n*-propila, *i*-propila, *n*-butila, 1-metilpropila, 2-metilpropila, *tert*-butila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, 5 ciclopropilmetila, ciclobutilmetila, ciclopentilmetila, ciclohexilmetila, fenila, naftila, piridinila, fenilmetil (benzila), naftilmetila ou piridinilmetila;

a) cada um sendo opcionalmente mono-, di- ou trissubstituído com substituintes selecionados dentre flúor e metila; e

b) cada um sendo opcionalmente mono- ou dissubstituído com substituintes 10 selecionados dentre hidróxi, trifluorometila, metóxi e trifluorometóxi; e

c) cada um sendo opcionalmente monossubstituído com substituintes selecionados dentre cloro, bromo, ciano, nitro, $-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{CO}-\text{NHCH}_3$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ e $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

Alternativamente preferivelmente, R^C é NHSO_2R^S , em que R^S é - 15 $\text{N}(R^{I1})R^{I2}$, em que R^{I1} e R^{I2} são independentemente selecionados dentre H, (C_{1-4}) alquila, (C_{3-7}) cicloalquila, (C_{1-3}) alquil- (C_{3-7}) cicloalquila, fenila, e (C_{1-3}) alquil-fenila; em que as referidas (C_{1-4}) alquila, (C_{3-7}) cicloalquila, (C_{1-3}) alquil- (C_{3-7}) cicloalquila, fenila e (C_{1-3}) alquil-fenila são opcionalmente substituídas com um, dois ou três substituintes independentemente 20 selecionados dentre halogênio, (C_{1-6}) alquila, hidróxi, ciano, $\text{O}-(C_{1-6})$ alquila, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(C_{1-4})$ alquila, $-\text{N}((C_{1-4}) \text{ alquila})_2$, $-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{CO}-\text{NH}(C_{1-4})$ alquila, $-\text{CO}-\text{N}((C_{1-4}) \text{ alquila})_2$, $-\text{COOH}$, e $-\text{COO}(C_{1-6})$ alquila; ou

R^{I2} e R^{I1} são ligados, juntos com o nitrogênio ao qual eles são ligados, para 25 formar um heterociclo monocíclico de 5 ou 6 membros que pode ser saturado ou insaturado, opcionalmente contendo de um a três outros heteroátomos independentemente selecionados dentre N, S e O, e opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados dentre halogênio, (C_{1-6}) alquila, hidróxi, ciano, $\text{O}-(C_{1-6})$ alquila, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(C_{1-4})$ alquila, $-\text{N}((C_{1-4}) \text{ alquila})_2$, $-\text{CO}-\text{NH}_2$,

-CO-NH(C₁₋₄) alquila, -CO-N((C₁₋₄) alquila)₂, -COOH, e -COO(C₁₋₆) alquila.

Preferivelmente, o grupo R^G é hidróxi, NHSO₂-metila, NHSO₂-etila, NHSO₂-(1-metil) etila, NHSO₂-propila, NHSO₂-ciclopropila, NHSO₂-CH₂-ciclopropila, NHSO₂-ciclobutila, NHSO₂-ciclopentila, ou NHSO₂-fenila.

5 Mais preferivelmente, R^G é hidróxi, ou NHSO₂-ciclopropila.

De acordo com a modalidade mais preferida, o grupo R^G é hidróxi. De acordo com uma modalidade alternativa mais preferida, o grupo R^G é NHSO₂-ciclopropila. De acordo com uma outra modalidade alternativa mais preferida, o grupo R^G é NHSO₂N(CH₃)₂.

10 Também englobados dentro do escopo da presente invenção, são compostos de fórmula (I) em que:

B é (C₁₋₁₀) alquila, (C₃₋₇) cicloalquila, ou (C₁₋₄) alquil-(C₃₋₇) cicloalquila,

a) em que as referidas cicloalquila, e alquil-cicloalquila podem ser
15 mono-, di- ou trissubstituídas com (C₁₋₃) alquila; e

b) em que as referidas alquila, cicloalquila, e alquil-cicloalquila podem ser mono- ou dissustituídas com substituintes selecionados dentre hidróxi e O-(C₁₋₄) alquila; e

c) em que todos os referidos grupos alquila podem ser mono-, di-
20 ou trissubstituídos com halogênio; e

d) em que todos os referidos grupos cicloalquila tendo 4, 5, 6, ou 7 membros tendo opcionalmente um (para os 4, 5, 6 ou 7 membros) ou dois (para os 5, 6 ou 7 membros) grupos -CH₂- não diretamente ligados um a cada outro substituído por -O- de modo que o átomo O é ligado ao grupo X
25 via pelo menos dois átomos C;

X é O ou NH;

R³ é (C₂₋₈) alquila, (C₃₋₇) cicloalquila ou (C₁₋₃) alquil-(C₃₋₇) cicloalquila, em que os referidos grupos cicloalquila podem ser mono-, di- ou trissubstituídos com (C₁₋₄) alquila;

30 L⁰ é H, -OH, -O-(C₁₋₄) alquila, -NH₂, -NH(C₁₋₄) alquila ou -N((C₁₋₄) alquila)₂;

L¹, L² são cada independentemente halogênio, (C₁₋₄) alquila, -O-(C₁₋₄)

alquila ou -S-(C₁₋₄) alquila (em qualquer estado oxidado como SO ou SO₂); e ou L¹ ou L² (mas não ambos ao mesmo tempo) também podem ser H; ou L⁰ e L¹ ou

L⁰ e L² podem ser covalentemente ligados para formar, juntos com os dois átomos C aos quais eles são ligados, um anel carbocíclico de 5 ou 6 membros em que um ou dois grupos -CH₂- não sendo diretamente ligados um a cada outro podem ser substituídos cada independentemente por -O- ou NR^a em que R^a é H ou (C₁₋₄) alquila, e em que referido anel carbo- ou heterocíclico é opcionalmente mono- ou dissustituído com (C₁₋₄) alquila;

10 R² é R²⁰, -NR²²COR²⁰, -NR²²COOR²⁰, -NR²²R²¹ e -NR²²CONR²¹R²³, em que

R²⁰ é selecionado dentre (C₁₋₆) alquila, (C₃₋₇) cicloalquila e (C₁₋₄) alquil-(C₃₋₇) cicloalquila, em que a referidas cicloalquila e alquil-cicloalquila podem ser mono-, di- ou trissustituída com (C₁₋₆) alquila;

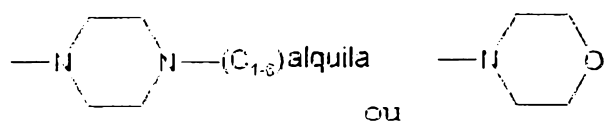
15 R²¹ é H ou tem um dos significados de R²⁰ como definido acima, R²² e R²³ são independentemente selecionados dentre H e metila,

R¹ é etila ou vinila;

R⁰ é hidróxi ou NHSO₂R^s em que R^s é (C₁₋₆) alquila, (C₃₋₇) cicloalquila, (C₁₋₆) alquil-(C₃₋₇) cicloalquila, fenila, naftila, piridinila, (C₁₋₄) alquil-fenila, (C₁₋₄) alquil-naftila ou (C₁₋₄) alquil-piridinila; todas sendo

20 opcionalmente mono-, di- ou trissustituídas com substituintes selecionados dentre halogênio, hidróxi, ciano, (C₁₋₄) alquila, O-(C₁₋₆) alquila, -CO-NH₂, -CO-NH(C₁₋₄) alquila, -CO-N((C₁₋₄) alquila)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄) alquila e -N((C₁₋₄) alquila)₂; e todas sendo opcionalmente monossustituídos com nitro;

25 ou R^s pode ser ainda selecionado dentre: -NH(C₁₋₆) alquila, N((C₁₋₆) alquila)₂, -Het,



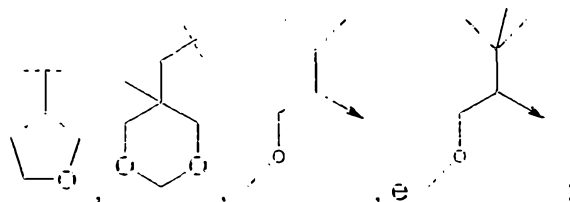
ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um éster do mesmo.

Preferivelmente,

- B é (C₂₋₈) alquila, (C₃₋₇) cicloalquila ou (C₁₋₃) alquil-(C₃₋₇) cicloalquila,
- a) em que as referidas alquila, cicloalquila, e alquil-cicloalquila podem ser mono-, di- ou trissubstituídas com (C₁₋₃) alquila; e
- 5 b) em que as referidas alquila, cicloalquila, e alquil-cicloalquila podem ser mono- ou dissubstituídas com substituintes selecionados dentre hidróxi e O-(C₁₋₄) alquila; e
- c) em que cada um dos referidos grupos alquila pode ser mono-, di- ou trissubstituído com flúor ou monossubstituído com cloro ou bromo; e
- 10 d) em que em cada um dos referidos grupos cicloalquila tendo 5, 6 ou 7 membros, um ou dois grupos -CH₂- não sendo diretamente ligados um a cada outro pode ser substituído por -O- de modo que o átomo O é ligado ao grupo X via pelo menos dois átomos C;
- X é O ou NH;
- 15 R³ é (C₂₋₈) alquila ou (C₃₋₇) cicloalquila, ambos sendo opcionalmente substituídos com 1 a 3 substituintes selecionados dentre (C₁₋₃) alquila;
- L⁰ é H, -OH, -OCH₃, halogênio ou -N(CH₃)₂;
- L¹ e L² são, cada um independentemente selecionados dentre: halogênio, -CH₃, -C₂H₅, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, -OCH(CH₃)₂, CF₃, -SMe, -SOMe, e SO₂Me,
- 20 pelo que ou L¹ ou L² pode ser H;
- R² é R²⁰, -NHCOR²⁰, -NHCOOR²⁰, -NHR²¹ e -NHCONR²¹R²³,
- em que
- R²⁰ é selecionado dentre (C₁₋₈) alquila, (C₃₋₇) cicloalquila, (C₁₋₃) alquil-(C₃₋₇) cicloalquila, em que cada um dos referidos grupos cicloalquila e alquil-
- 25 cicloalquila pode ser mono-, di- ou trissubstituído com (C₁₋₃) alquila; e
- R²¹ é H ou R²⁰ como definido acima; e
- R²³ é H ou metila;
- R¹ é etila ou vinila; e
- R⁰ é hidróxi, NHSO₂-metila, NHSO₂-etila, NHSO₂-(1-metil) etila,
- 30 NHSO₂-propila, NHSO₂-ciclopropila, NHSO₂-CH₂-ciclopropila, NHSO₂-ciclobutila, NHSO₂-ciclopentila ou NHSO₂-fenila.

Mais preferivelmente, B é selecionado dentre: etila, n-propila,

terc-butila, 2-metilpropila, 1,2-dimetilpropila, 1,2,2-trimetilpropila, 2-fluoroetila, 3-fluoropropila, 3,3,3-trifluoropropila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, 1-metilciclopentila e 1-metilciclohexila, e um grupo selecionado dentre:



5 R^3 é selecionado dentre 1,1-dimetiletila, ciclopentila, ciclohexila e 1-metilciclohexila; L^0 é H, -OH ou -OCH₃; L^1 é CH₃, -F, -Cl, -Br, -OMe, -SMe, ou -SO₂Me; L^2 é H;

R^2 é -NHCOR²⁰, -NHCOOR²⁰ ou -NHR²¹, em que R^{20} e R^{21} são independentemente selecionados dentre metila, etila, *n*-propila, *i*-propila, 2,2-

10 dimetilpropila, ciclopentila e ciclopentilmetila;

R^1 é vinila; e R^0 é hidróxi ou NHSO₂-ciclopropila.

Mais preferivelmente, B é selecionado dentre etila, *n*-propila, *terc*-butila, ciclopentila, 1-metilciclopentila, 2-fluoroetila e 3-fluoropropila; R^3 é selecionado dentre 1,1-dimetiletila e ciclohexila; L^0 é H ou -OCH₃; L^1 é -CH₃,

15 -Cl, ou -Br; L^2 é H; e R^0 é hidróxi.

Exemplos modalidades preferidas de acordo com a invenção é cada composto único listado nas seguintes tabelas 1, 2, 3, 4, 5 e 6.

De acordo com uma modalidade alternativa, a composição farmacêutica da invenção pode adicionalmente compreender pelo menos um

20 outro agente anti-HCV. Exemplos de agentes anti-HCV incluem, α - (alfa), β - (beta), δ - (delta), γ - (gama), ω - (omega) ou τ - (tau) interferon, α -interferon peguilado, ribavirina e amantadina.

De acordo com outra modalidade alternativa, a composição farmacêutica da invenção pode adicionalmente compreender pelo menos um

25 outro inibidor de NS3 protease de HCV.

De acordo com outra modalidade alternativa, a composição farmacêutica da invenção pode adicionalmente compreendem pelo menos um inibidor de HCV polimerase.

De acordo com ainda outra modalidade alternativa, a composição farmacêutica da invenção pode adicionalmente compreender pelo menos um inibidor de outras marcações no ciclo de vida de HCV, incluindo mas não limitado à, helicase, NS2/3 protease ou sítio de entrada em ribossoma interno (IRES).

A composição farmacêutica da invenção pode ser administrada oralmente, parenteralmente, ou via um reservatório implantado. A administração oral ou administração por injeção é preferida. A composição farmacêutica da invenção pode conter qualquer veículo farmacêuticamente aceitável não tóxico convencional, adjuvantes ou veículos. Em alguns casos, o pH da formulação pode ser ajustado com ácidos farmacêuticamente aceitáveis, bases, ou tampão para melhorar a estabilidade do composto formulado ou sua forma de distribuição. O termo parenteral como usado aqui inclui injeção subcutânea, intracutânea, intravenosa, intramuscular, intra-articular, intra-sinovial, intra-esternal, intratecal, e intralesional ou técnicas de infusão.

A composição farmacêutica pode estar na forma de uma preparação injetável estéril, por exemplo, como uma pasta fluida aquosa ou oleaginosa injetável. Esta pasta fluida pode ser formulada de acordo com as técnicas bem conhecidas dos versados na técnica usando agentes de dispersão ou umectação apropriados (como, por exemplo, Tween 80) e agentes de pasta fluida.

A composição farmacêutica da invenção pode ser oralmente administrada em qualquer forma de dosagem oralmente aceita incluindo, mas não limitada a cápsulas, comprimidos, e pasta fluida e soluções aquosas. No caso de comprimidos para uso oral, os veículos que são comumente usados incluem lactose e amido de milho. Os agentes lubrificantes, como estearato de magnésio, são também tipicamente adicionados. Para administração oral em uma forma de cápsula, os diluentes utilizáveis incluem lactose e amido de milho em pó. Quando suspensões aquosas são administradas oralmente, o ingrediente ativo é combinado com agentes de emulsão e pasta fluida. Se desejado, alguns agentes adoçantes

e/ou aromatizantes e/ou colorantes podem ser adicionados.

Outros veículos ou excipientes apropriados para as formulações acima e composições podem ser encontrados em textos de farmácia padrão, por exemplo, em "Remington's Pharmaceutical Sciences", The Science and Practice of Pharmacy, 19th Ed. Mack Publishing Company, Easton, Penn., (1995).

Os níveis de dosagem dentre cerca de 0,01 e de cerca de 100 mg/kg de peso corporal por dia, preferivelmente entre cerca de 0,1 e de cerca de 50 mg/kg de peso corporal por dia do composto inibidor de protease descrito aqui são utilizáveis em uma monoterapia para a prevenção e tratamento de doença mediada por HCV. Tipicamente, a composição farmacêutica da invenção será administrada de cerca de 1 a cerca de 5 vezes por dia ou alternativamente, como uma infusão contínua. Esta administração pode ser usada como uma terapia crônica ou aguda. A quantidade de ingrediente ativo que pode ser combinado com os materiais de veículo para produzir uma forma de dosagem única irá variar dependendo do hospedeiro tratado e o modo de administração particular. Uma preparação típica irá conter de cerca de 5 a cerca de 95% de composto ativo (peso/peso). Preferivelmente, estas preparações contêm de cerca de 20 a cerca de 80% de composto ativo.

Como o versado na técnica irá notar, doses menores ou maiores do que as dadas acima podem ser requeridas. Os regimes de dosagem e tratamento específicos para qualquer paciente em particular irá depender de vários fatores, incluindo a atividade do composto específico empregado, a idade, peso corporal, estado de saúde geral, sexo, dieta, tempo de administração, taxa de excreção, combinação de drogas, a severidade e curso da infecção, a disposição do paciente à infecção e o julgamento do médico. Geralmente, o tratamento é iniciado com doses pequenas substancialmente menores do que a dose ótima do peptídeo. A seguir, a dosagem é aumentada por incrementos pequenos até um efeito ótimo ser alcançado. Geralmente, o composto é administrado de modo mais desejável a um nível de concentração que irá geralmente dar resultados antiviralmente

eficazes sem causar qualquer efeito lateral prejudicial ou deletério.

Quando a composição da invenção compreende uma combinação de um composto de fórmula I e um ou mais agentes terapêuticos ou profiláticos adicionais, tanto o composto como o agente adicional devem estar presentes em níveis de dosagem dentre cerca de 10 a 100% e mais preferivelmente entre cerca de 10 e 80% da dosagem normalmente administrada em um regime de monoterapia.

Quando estes compostos, incluindo seus sais farmacêuticamente aceitáveis e ésteres, são formulados juntos com um veículo farmacêuticamente aceitável, a composição resultante pode ser administrada in vivo a mamíferos, como o homem, para inibir a HCV NS3 protease ou para tratar ou evitar a infecção pelo vírus de HCV. Este tratamento também pode ser obtido por um composto desta invenção em combinação com outro agente antiviral. Os outros agentes antivirais preferidos são descritos na seção de Definições e a seção de composições farmacêuticas preferidas de acordo com esta invenção e incluem, mas não são limitados a: α -, β -, δ -, ω -, γ - ou τ -interferon, ribavirina, amantadina; outros inibidores de NS3 protease de HCV; inibidores de HCV polimerase; inibidores de outras marcações no ciclo de vida de HCV, que incluem mas não são limitados à, helicase, NS2/3 protease, ou sítio de entrada em ribossoma interno (IRES); ou combinações dos mesmos. Os agentes adicionais podem ser combinados com compostos da invenção para criar uma forma de dosagem única. Alternativamente, estes agentes adicionais podem ser separadamente administrados a um mamífero como parte de uma forma de dosagem múltipla.

Conseqüentemente, outra modalidade da invenção provê um método para inibir a NS3 protease de atividade de HCV em um mamífero por administração de um composto da fórmula I, incluindo um sal farmacêuticamente aceitável ou éster do mesmo.

Em uma modalidade preferida, o método é utilizável para diminuir a atividade de NS3 protease do vírus de hepatite C infectando um mamífero.

Como discutido acima, a terapia de combinação é contemplada

em que um composto de fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo ou éster, é co-administrado com pelo menos um agente antiviral adicional. Os agentes antivirais preferidos são descritos acima e exemplos destes agentes são providos na seção de Definições. Estes agentes
5 adicionais podem ser combinados com os compostos desta invenção para criar uma forma de dosagem farmacêutica única. Alternativamente, estes agentes adicionais podem ser administrados separadamente para o paciente como parte de uma forma de dosagem múltipla, por exemplo, usando um kit. Estes agentes adicionais podem ser administrados ao paciente antes ou
10 concorrente com ou após a administração de um composto de fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável ou um éster do mesmo.

Um composto de fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável ou um éster do mesmo, especificado aqui também podem ser usado como um reagente de laboratório. Além disso, um composto da
15 invenção, incluindo um sal farmacologicamente aceitável ou éster do mesmo, também podem ser usado para tratar ou prevenir a contaminação viral de materiais e assim reduzir o risco de infecção viral de pessoal do laboratório ou médico ou pacientes que entrem em contato com estes materiais (por exemplo, sangue, tecido, instrumentos e roupas cirúrgicos, instrumentos e
20 roupas de laboratório e aparelhos de coleta de sangue e materiais).

Um composto de fórmula (I), incluindo um sal farmacologicamente aceitável ou éster do mesmo, especificado aqui também pode ser usado como um reagente de pesquisa. Um composto de fórmula (I), incluindo um
25 sal farmacologicamente aceitável ou éster do mesmo, também pode ser usado como controle positivo para validar os testes à base de células em testes de replicação viral *in vitro* ou *in vivo*.

Metodologia

Vários modos de realizar a síntese de compostos de fórmula I com diferentes derivados de quinolina são descritos em WO 00/09558. O
30 intermediário de dipeptídeo 15 (Esquema 2) e 2-carbometóxi-4-hidróxi-7-metoxiquinolina 9 (Esquema 1) foram sintetizados de acordo com os métodos gerais descritos em WO 00/09543.

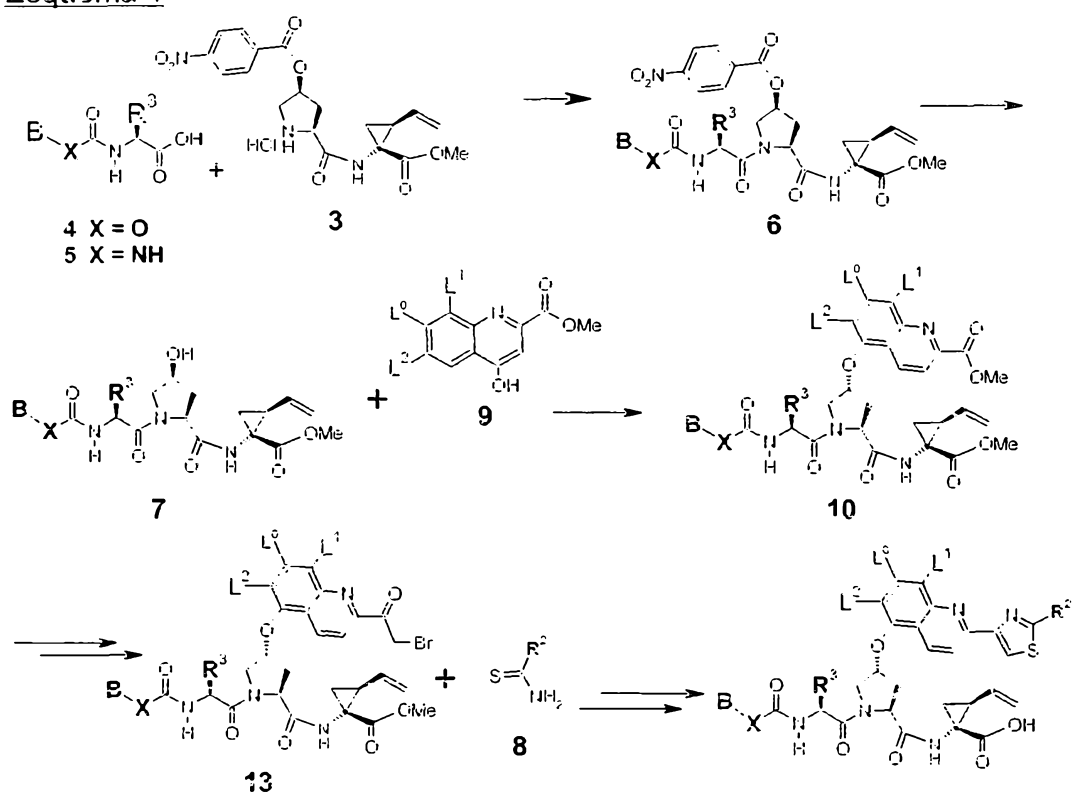
Compostos de fórmula I em que R^C é NHSO_2R^S como definido aqui são preparados por copulação do correspondente ácido de fórmula I (isto é, R^C é hidróxi) com uma sulfonamida apropriada de fórmula $R^S\text{SO}_2\text{NH}_2$ na presença de um agente de copulação sob condições padrão. Apesar dos

5 vários agentes de copulação comumente usados poderem ser empregados, TBTU e HATU foram verificados como sendo práticos. As sulfonamidas são comercialmente disponíveis ou podem ser preparadas por métodos conhecidos.

Os seguintes esquemas ilustram dois processos convenientes usando métodos conhecidos para preparar os compostos de fórmula 1 quando R^1 é vinila e R^C é OH.

10

Esquema 1

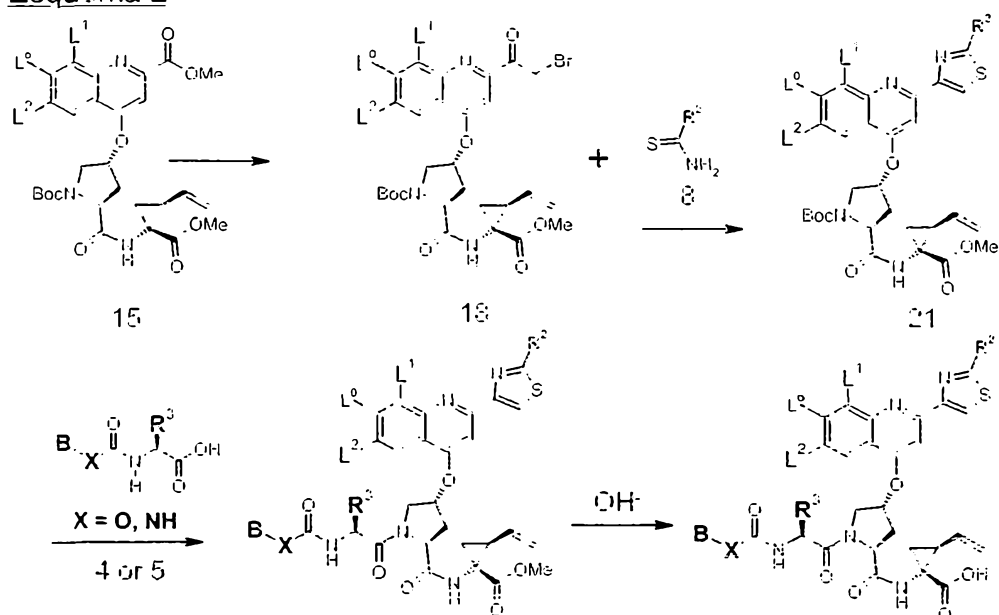


Brevemente, Síntese de dipeptídeo 3 é realizada por copulação do resíduo P1 para a *trans*-hidróxi prolina protegida de modo apropriado sob

15 condições padrão. A estereoquímica do grupo hidroxila é invertida pela reação de Mitsunobu bem conhecida usando ácido para- nitrobenzóico. A copulação de dipeptídeo com a porção P3 (preparada usando metodologia padrão e exemplificada na seção de exemplos) deu o tripeptídeo 6.

A introdução da porção quinolina para o grupo hidroxila do tripeptídeo 7 com inversão de estereoquímica pode ser realizada usando ou a reação de Mitsunobu ou por conversão do grupo hidroxila livre em um bom grupo de saída (como brosilato) e deslocando o mesmo com o derivado de hidroxil quinolina 9. Para a Síntese dos derivados 2-(2-amino-4-tiazolil), a quinolina usada contém um grupo 2-carbometóxi como mostrado em 9. Conversão do grupo carboxilato no derivado aminotiazol é realizada por metodologia sintética bem conhecida e descrito e exemplificado em WO 00/09543 e WO 00/09593. Finalmente, o éster C-terminal é hidrolisado sob condições básicas aquosas.

Esquema 2



Esquema 2 descreve outra sequência de reação para fazer os compostos de fórmula I. Neste caso, a porção quinolina é introduzida no dipeptídeo em um modo similar como descrito em Esquema 1. Finalmente a porção P3 é copulada sob condições padrão para o dipeptídeo 21. Conversão do resultante tripeptídeo para o final composto é realizada como descrito em Esquema 1.

Síntese de Fragmentos de P1

As porções de P1 de compostos de fórmula (I) foram preparadas usando os protocolos descritos em WO 00/59929, publicados em 12 de outubro de 2000, e WO 00/09543, publicados em 24 de fevereiro de 2000.

Particularmente, referência é feita às páginas 33-35, Exemplo 1 de WO00/59929 e Páginas 56-69, Exemplo 9 - 20 de WO00/09543 para a preparação de porções de P1 de ácido 1-aminociclopropanocarboxílico.

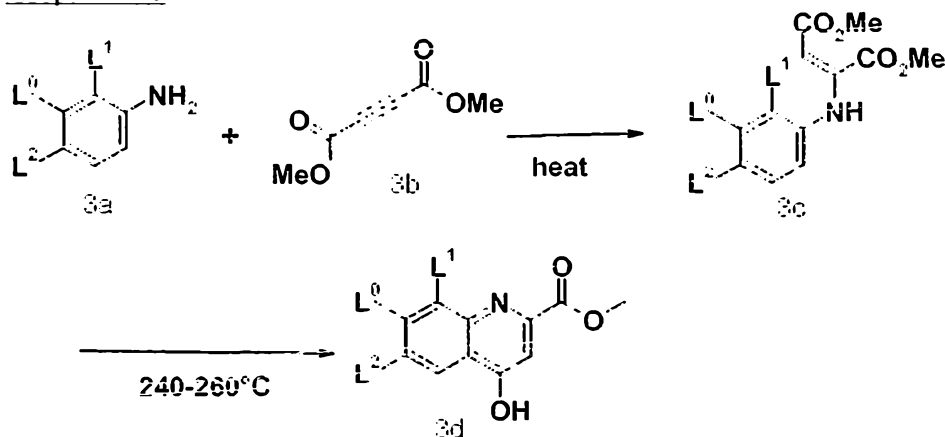
Síntese de Substituintes de P2

- 5 Compostos de fórmula 9 podem ser sintetizados a partir de materiais comercialmente disponíveis usando as técnicas descritas em pedidos de patente internacional WO 00/59929, WO 00/09543, WO 00/09553 e Patente U.S. 6.323.180 B1.

- 10 Exemplos de síntese de derivados de 2-carbometóxi-4-hidroxiquinolina diferentes foram realizados como a seguir:

Síntese de derivados de 2-carbometóxi-4-hidróxi-quinolina foi realizada a partir das anilinas correspondentes de acordo com procedimento de: Unangst, P.C.; Connor, D.T. *J. Heterocyc. Chem.* 29, 5, 1992, 1097-1100. O procedimento é mostrado no esquema 3 abaixo:

- 15 Esquema 3



Legenda calor

- Brevemente, as anilinas substituídas de modo apropriado na posição 2, 3 e/ou 4 são deixadas reagir com dicarboxilato de dimetil acetileno e a enamina resultante é aquecida em temperaturas elevadas para efetuar a ciclização.
- 20

- As anilinas correspondentes são comercialmente disponíveis ou podem requerer transformação química bem conhecida. Por exemplo, pode ser que o nitro seja comercialmente disponível e então convertido na amina correspondente por uso de um agente redutor. Também, quando o ácido
- 25

carboxílico é comercialmente disponível, ele pode ser transformado na amina correspondente via um rearranjo de Curtius.

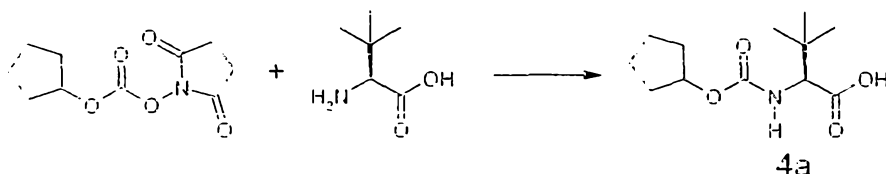
Outros detalhes da invenção são ilustrados nos seguintes exemplos que são entendidos como não limitativos com relação às reivindicações anexas. Outros modos específicos de síntese ou resolução dos compostos desta invenção podem ser encontrados em WO 00/09543; WO 00/09558 & WO 00/59929 e no pedido co-pendente 09/368.670, que são aqui incorporados por referência.

Exemplos

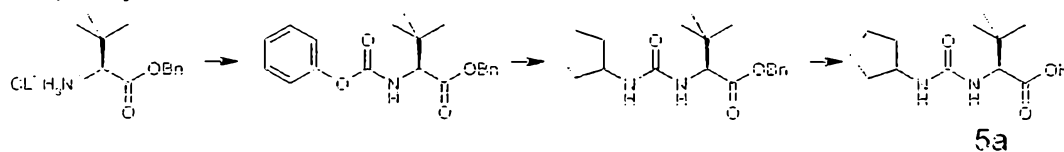
As temperaturas são dadas em graus Celsius. As porcentagens em solução expressam uma relação de peso para volume, e relações de solução expressam uma relação de volume para volume, salvo indicado em contrário. Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram gravados em um espectrômetro Bruker de 400 MHz, os deslocamentos químicos (δ) são registrados em partes por milhão. A cromatografia instantânea foi realizada em sílica-gel (SiO_2) de acordo com a técnica de cromatografia instantânea de Still (W.C. Still *et al.*, J. Org. Chem., (1978), 43, 2923).

Abreviaturas usadas nos exemplos incluem:

BOC ou Boc: *tert*-butiloxycarbonila; DBU: 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno; DCM: diclorometano; DIAD: diisopropilazodicarboxilato; DIEA: diisopropiletil-amina; DIPEA: diisopropiletil amina; DMF: *N,N*-dimetilformamida; DMAP: 4-(dimetilamino) piridina; DMSO: dimetilsulfóxido; EtOAc: acetato de etila; HATU: hexafluorofosfato de [O-7-azabenzotriazol-1-il] -1,1,3,3-tetrametil-urônio]; HPLC: cromatografia de líquido de elevado desempenho; EM: espectrometria de massa (MALDI-TOF: ionização de dessorção a laser auxiliada por matriz, - tempo de voo, FAB: bombardeio de átomo rápido); Me: metila; MeOH: metanol; Ph: fenila; T.A.: temperatura ambiente (18 a 22°); *tert*-butila ou t-butila: 1,1-dimetiletila; Tbg: *tert*-butila glicina; *tert*-leucina; TBTU: tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il) -1,1,3,3-tetrametila urônio; TEA: trietilamina; TFA: ácido trifluoroacético; e THF: tetrahidrofurano..

Exemplo 1Síntese de derivados P3:Síntese de carbamato 4a

- 5 THF (350 mL) foi adicionado em um frasco contendo éster de 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ila de éster ciclopentílico de ácido carbâmico (9,00 g; 39,6 mmoles) e *tert*-butil glicina (6,24 g; 47,5 mmoles) resultando em uma pasta fluida. Água destilada (100 mL) foi adicionada com agitação vigorosa. Uma quantidade pequena de sólido permanece não dissolvida. Trietilamina
- 10 (16,6 mL; 119 mmoles) foi então adicionada resultando em uma solução homogênea que foi agitada em temperatura ambiente. Após 2,5 h, o THF foi evaporado e o resíduo aquoso diluído com água (100 mL). A reação foi tornada básica pela adição de 1 N de NaOH (25 mL - pH final >10). A solução foi lavada com EtOAc (2x 200 mL) e a fase aquosa acidulada com 1
- 15 N de HCl (cerca de 70 mL - pH final <2). A solução turva foi extraída com EtOAc (200 + 150 mL). O extrato foi seco (MgSO₄) e evaporado para dar carbamato 4a como um sólido branco (8,68 g).

Preparação de Uréias 5a

- 20 Uma solução de sal de cloridrato de éster *tert*-butil glicina benzílico (2,55 g; 9,89 mmoles) em THF (20 mL) e piridina (2,0 mL; 24,73 mmoles) foi resfriada a 0°C. Cloroformiato de fenila (1,30 mL; 10,19 mmoles) foi adicionado em gotas na solução resfriada. A pasta fluida resultante foi agitada durante 5 minutos a 0°C, então em temperatura ambiente durante
- 25 1,5 h. A mistura de reação foi diluída com EtOAc, lavada com 10% de ácido cítrico (2x), água (2x), NaHCO₃ saturado (2x), água (2x) e salmoura (1x), seca (MgSO₄), filtrada e evaporada para obter o composto bruto como um óleo quase incolor (3,73 g; >100%; considerando 9,89 mmoles). O produto

bruto (1,01 g; 2,97 mmoles) foi dissolvido em DMSO (6,5 mL) e ciclopentilamina foi adicionada em gotas. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 45 minutos e então diluída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com 10% de ácido cítrico (2x), água (2x), NaHCO₃ saturado (2x), água (2x) e salmoura (1x), seca (MgSO₄), filtrada e evaporada para dar produto -Tbg-OBn uréia ciclopentila bruto como um óleo quase incolor. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna instantânea com sílica usando hexano:EtOAc 9:1 para remover as impurezas menos molares e 7:3 para eluir o produto purificado como um óleo espesso incolor (936 mg; 95%). O produto éster benzílico (936 mg; 2,82 mmoles) foi desprotegido sob um balão carregado com hidrogênio em temperatura ambiente em uma solução de etanol absoluto (15 mL) por agitação a solução com 10% de Pd/C (93,6 mg) durante 5,5 horas. A mistura de reação foi filtrada através de um filtro de 0,45 micron e evaporada até secar para prover uréia 5a como um sólido branco (669 mg; 98%)

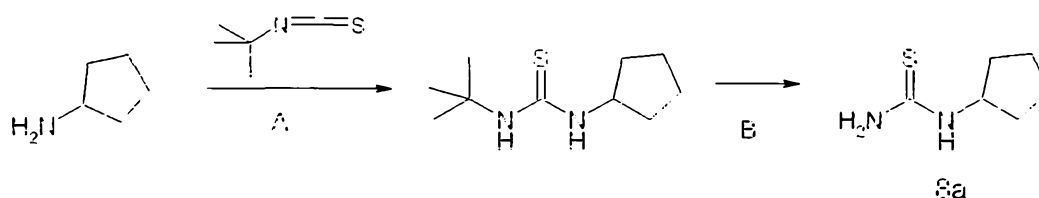
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,39 (s, 1 H), 6,09 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 5,93 (d, J = 9,4 Hz, 1 H), 3,90 (d, J = 9,4 Hz, 1 H), 3,87 - 3,77 (m, 1 H), 1,84 - 1,72 (m, 2 H), 1,63 - 1,42 (m, 4 H), 1,30 - 1,19 (m, 2 H), 0,89 (s, 9 H).

EM (eletrospray): 241,0 (M-H) ⁻ 243,0 (M+H) ⁺. Homogeneidade HPLC de fase reversa (0,06% de TFA; CH₃CN: H₂O): 99%.

Exemplo 2

Síntese de Tiouréias 8

Síntese de tiouréia 8a:



25

A uma solução de isotiocianato de *tert*-butila (5,0 mL; 39,4 mmol) em DCM (200 mL) foi adicionada ciclopentilamina (4,67 mL; 47,3 mmol) seguido por DIPEA e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante duas horas. A mistura foi diluída com EtOAc, e lavada com 10% de uma solução aquosa de ácido cítrico (2x), NaHCO₃

30

saturado (2x), H₂O (2x) e salmoura (1x). A camada orgânica foi seca sobre MgSO₄ anidro, filtrada e evaporada para dar *N-terc-butil-N-ciclopentiltiouréia* como um sólido branco (3,70 g; 47% de rendimento). O *N-terc-butil-N-ciclopentiltiouréia* (3,70 g) foi dissolvido em HCl concentrado (46 mL). A

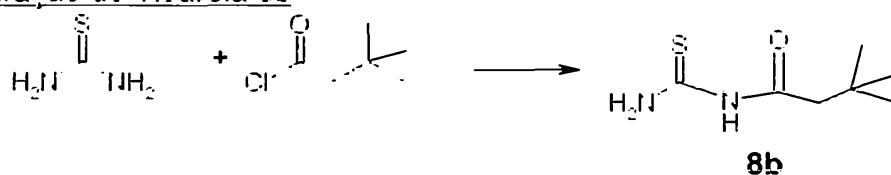
5 solução amarelo-escura foi aquecida a um refluxo suave. Após 40 minutos a mistura de reação foi deixada resfriar em temperatura ambiente e a seguir resfriada em gelo e tomada básica a pH 9,5 com sólido e uma solução aquosa saturada de NaHCO₃. O produto foi extraído em EtOAc (3x). Os extratos EtOAc combinados foram lavados com H₂O (2x) e salmoura (1x). A

10 camada orgânica foi seca (MgSO₄), filtrada e concentrada para dar um sólido bege (2,46 g bruto). Trituração do material bruto em hexano/EtOAc 95/5 provido, após filtração, a *N-ciclopentiltiouréia* 8a como um sólido branco (2,38 g; 90% de rendimento).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,58 (bs, 1 H), 7,19 (bs, 1 H), 6,76 (bs, 1 H), 4,34 (bs, 1H), 1,92 - 1,79 (m, 2 H), 1,66 - 1,55 (m, 2 H), 1,55 - 1,30 (m, 4 H). EM; es⁺ 144,9 (M + H)⁺, es⁻ 142,3 (M - H)⁻.

15

Preparação de Tiouréia 8b

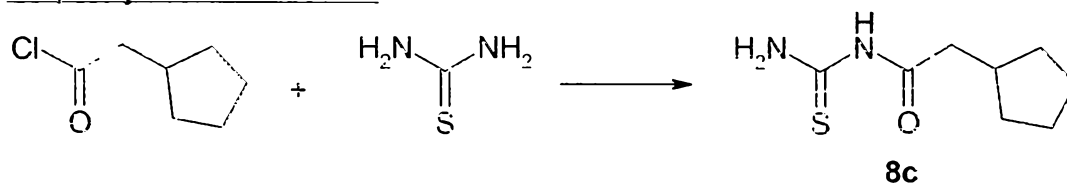


Tiouréia (5,0 g, 66 mmoles) foi dissolvida em tolueno (50 mL) e cloreto de *terc* butilacetil (3,88 g, 66 mmoles) foi adicionado. A mistura foi

20 aquecida a refluxo durante 14 horas para dar uma solução amarela. A mistura foi concentrada até secar, e o resíduo dividido entre EtOAc e NaHCO₃ saturado. A fase orgânica amarela foi seca sobre MgSO₄, filtrada e concentrada para dar um sólido amarelo. O sólido foi dissolvido em uma

25 sólido branco (3,52 g; 75%). EM (eletrospray): 173 (M-H)⁻ 175 (M+H)⁺. Homogeneidade HPLC de fase reversa (0,06% de TFA; CH₃CN: H₂O): 99%.

Preparação de Tiouréia 8c



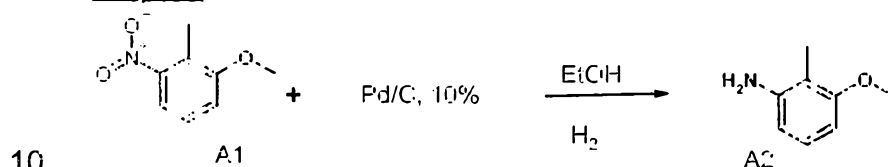
Usando o procedimento descrito acima mas usando cloreto de ciclopentil acetila comercialmente disponível em vez de cloreto de *terc*-butilacetila obteve-se tiouréia 8c.

5 Síntese de Derivados 2-Carbometóxi-4-Hidróxi Quinolina

Exemplo 3A

Síntese de 2-carbometóxi-4-hidróxi-7-metóxi-8-metilquinolina (A5)

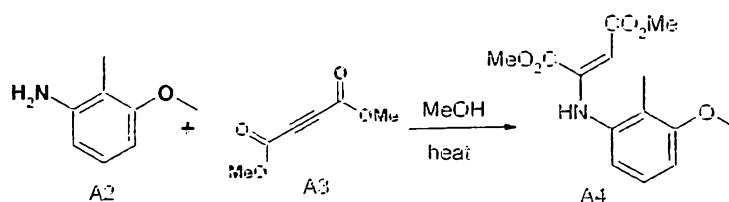
Etapa A



A uma solução de 2-metil-3-nitro anisol A1 (5,1 g; 30,33 mmoles; requer ~30 minutos para dissolver) em etanol absoluto (85 mL) foi adicionado 10% de catalisador Pd/C (500 mg). A solução foi hidrogenada sob um balão carregado com hidrogênio à pressão atmosférica em temperatura ambiente durante 19 horas. A mistura de reação foi filtrada através de um tampão Celite, enxaguada e evaporada até seca para obter 2-metil-3-metoxianilina A2 como um óleo de cor malva profunda (4,1 g; 29,81 mmoles; 98% de rendimento).

EM 137 (MH)⁺. Homogeneidade HPLC de fase reversa @ 220 nm (0,06% de TFA; CH₃CN: H₂O): 99%.

Etapa B

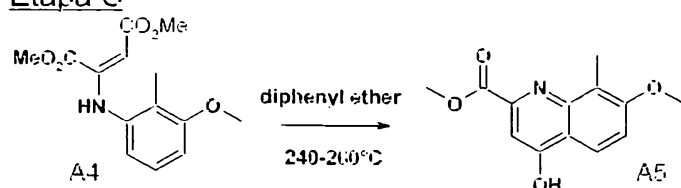


Dicarboxilato de dimetil acetileno A3 (3,6 mL, 29,28 mmoles) foi adicionado em gotas a uma solução de 2-metil-3-metoxianilina A2 (3,95 g,

23,79 mmoles) em MeOH (100 mL) (a reação é exotérmica). A mistura foi aquecida a um refluxo suave durante 5 horas resfriada e concentrada sob vácuo. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna instantânea em sílica-gel com hexano: EtOAc (95: 5) para prover, após evaporação das frações puras, o produto A4 (6,5 g; 23,27 mmoles; 81% de rendimento).

Homogeneidade HPLC de fase reversa@ 220 nm (0,06% de TFA; CH₃CN: H₂O): 95%.

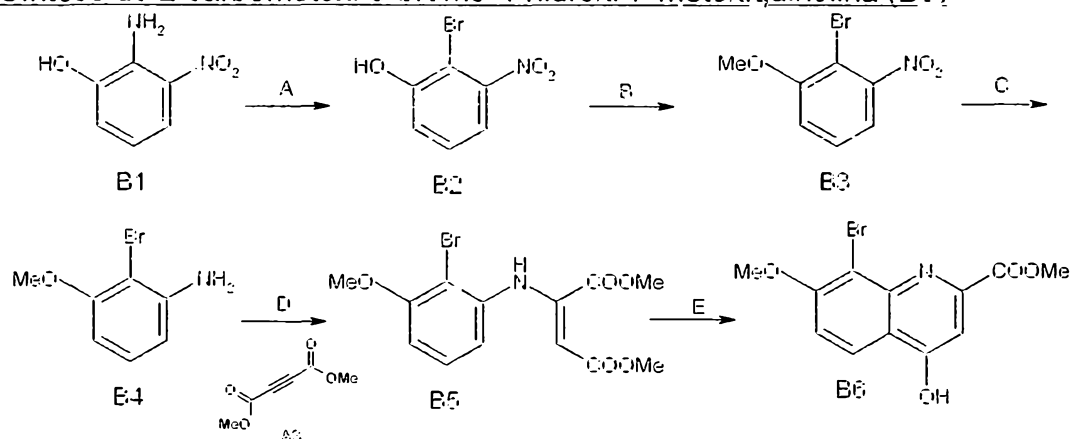
Etapa C



Legenda - éter difenílico

O diéster A4 (6,5 g, 23,27 mmoles) foi dissolvido em éter difenílico (12 mL) e a mistura de reação colocada em um banho de areia preaquecido em uma temperatura de banho de 350 - 400°C. Uma vez atingida uma temperatura interna de 240°C da mistura de reação (observar a evolução de MeOH a 230 - 240°C) uma contagem de seis minutos começou antes do banho (ponto de temperatura final: 262°C) foi removido e a reação deixada para resfriar em temperatura ambiente. Um sólido se formou quando do resfriamento que foi diluído com éter, filtrado e seco para dar um sólido marrom castanho (3,48 g bruto). O material bruto foi cromatografado em coluna de sílica-gel com hexano: EtOAc; 5: 5 para remover impurezas, então 2: 8 e então 100% de EtOAc para completar a eluição do produto para prover A5, após evaporação, como um sólido amarelo-pálido (2,1 g, 37% de rendimento).

EM (M + H)⁺; 246, e (M - H)⁻; 248,1. Homogeneidade HPLC de fase reversa@ 220 nm (0,06% de TFA; CH₃CN: H₂O): 99%.

Exemplo 3B**Síntese de 2-carbometóxi-8-bromo-4-hidróxi-7-metoxiquinolina (B6)****Etapa A**

- 2-Amino-3-nitrofenol B1 (5 g; 32,4 mmoles) foi dissolvido em
- 5 H₂O (29,5 mL) e 1,4-dioxano (14,7 mL). A mistura foi aquecida a refluxo e ácido bromídrico (48%; 16,7 mL; 147 mmoles) foi adicionado em gotas durante um período de 20 minutos. Ao completar a adição, o refluxo foi mantido um adicional de 15 minutos. A reação foi resfriada a 0°C (banho de gelo), e nitrito de sódio (2,23 g; 32,3 mmoles) em H₂O (20 mL) foi adicionado
- 10 durante um período de 30 minutos. A agitação foi continuada durante 15 minutos a 0°C, então a mistura foi transferida para um funil de gotejamento com camisa (0°C) e adicionado em gotas na mistura agitada de Cu(I) Br (5,34 g; 37,2 mmoles) em H₂O (29,5 mL) e HBr (48%; 16,7 mL; 147 mmoles) a 0°C. A reação foi agitada durante 15 minutos a 0°C, aquecida a 60°C,
- 15 agitada durante um adicional de 15 minutos, resfriada em temperatura ambiente, e deixado agitar durante a noite. A mistura de reação foi transferida para um funil separador e extraída com éter (3x 150 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (1X), secas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas para dar o produto bruto (7,99 g) como um óleo vermelho-marrom. O material bruto foi purificado por cromatografia
- 20 de coluna instantânea (1:25 sílica-gei ultrapura, 230 - 400 mesh, 40 - 60 mm, 60 angströms; CH₂Cl₂ como o solvente) para dar 2-bromo-3-nitrofenol puro B2 (45%; 3,16 g) como um sólido laranja-marrom.

EM 217,8 (MH)⁺. Homogeneidade por HPLC (TFA) @ 220 nm: 97%.

Etapa B

O material de partida nitrofenol B2 (3,1 g; 14,2 mmoles) foi dissolvido em DMF (20 mL) e a uma solução foi adicionado carbonato de cézio triturado (5,58 g; 17,1 mmoles) seguido por MeI (2,6 mL; 42,5 mmoles). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O DMF foi evaporado, o resíduo tomado em éter (1x 200 mL), lavado com água (1x 200 mL), salmoura (4x 100 mL), seco (MgSO_4), filtrado e evaporado para dar o 2-bromo-3-nitroanisol bruto B3 (94%; 3,1 g) como um sólido laranja.

10 EM 234 (M+2H)⁺; Homogeneidade por HPLC (TFA) @ 220 nm: 98%.

Etapa C

2-Bromo-3-nitroanisol B3 (1,00 g; 4,31 mmoles) foi dissolvido em ácido acético glacial (11,0 mL) e etanol (11,0 mL). Para esta solução foi adicionado pó de ferro (0,98 g; 17,5 mmoles). A mistura foi agitada a refluxo durante 3,5 h e trabalhado. A mistura de reação foi diluída com água (35 mL), neutralizada com Na_2CO_3 sólido e o produto extraído com CH_2Cl_2 (3x 50 mL). Os extratos foram secos (Na_2SO_4), filtrados e concentrados *in vacuo* para dar o produto bruto, 2-bromo-3 metoxianilina B4 (91%; 0,79 g) como um óleo amarelo-pálido.

20 EM 201,3 (MH)⁺; Homogeneidade por HPLC (TFA) @ 220 nm: 95%.

Etapa D

A uma solução de 2-bromo-3-metoxianilina B4 (0,79 g; 3,9 mmoles) em MeOH (7,6 mL) foi adicionado dicarboxilato de dimetil acetileno A3 (0,53 mL; 4,3 mmoles) em gotas a 0°C (cuidado: reação é exotérmica). A solução foi aquecida durante a noite a refluxo e trabalhada. O MeOH foi evaporado e o produto bruto seco sob vácuo elevado para dar uma goma vermelha, purificada por cromatografia de coluna instantânea (1:30 sílica-gel ultrapura, 230 - 400 mesh, 40 - 60 mm, 60 angströms; 4:1 hexano/EtOAc) para dar aduto B5 (86%; 1,16 g) como um sólido amarelo-pálido.

30 EM 344,0 (MH)⁺; Homogeneidade por HPLC (TFA) @ 220 nm: 72%.

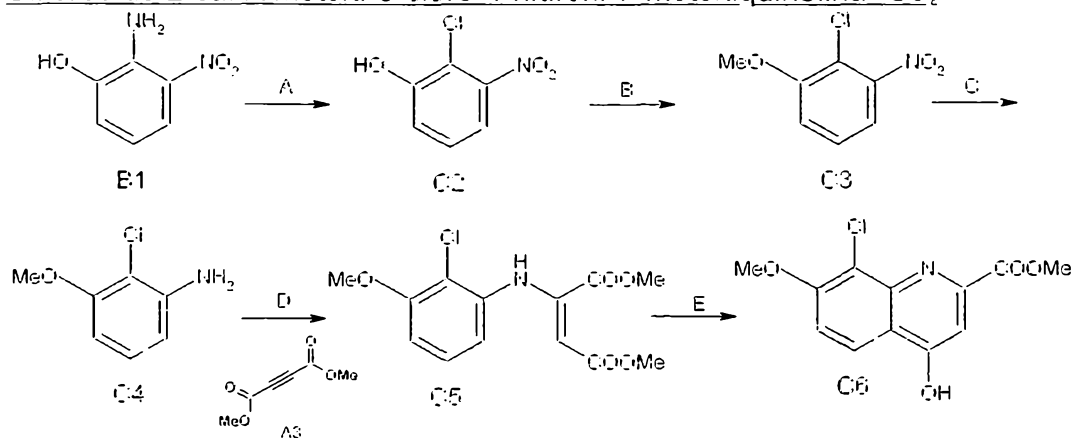
Etapa E

A um banho de areia preaquecido cerca de 440°C (temperatura

- externa) foi colocado o aduto diéster B5 (1,1 g; 3,16 mmol) em éter difenílico (3,6 mL). A reação foi agitada entre 230°C - 245 °C (temperatura interna; MeOH começou a evaporar a cerca de 215 °C) durante 7 minutos e subseqüentemente resfriado em temperatura ambiente. À medida que a
- 5 solução resfriou, o produto cristalizou da mistura de reação. O sólido marrom resultante foi filtrado, lavado com éter e seco sob vácuo elevado para dar o produto bromoquinolina B6 bruto (74%; 0,74 g) como um sólido marrom. RMN revelou que este produto é uma mistura de cerca de 1:1 tautômeros. RMN (DMSO; 400 MHz) ok (1:1 mistura de tautômeros); EM 311,9 (MH)⁺;
- 10 Homogeneidade por HPLC (TFA) @ 220 nm: 96%.

Exemplo 3C

Síntese de 2-carbometóxi-8-cloro-4-hidróxi-7-metoxiquinolina (C6)



Etapa A

- 15 2-Amino-3-nitrofenol B1 (5 g; 32,4 mmoles) foi dissolvido em HCl concentrado (75 mL) e 1,4-dioxano (14,7 mL). A mistura foi aquecida a 70°C até a maior parte dos sólidos estarem em solução. A mistura de reação foi resfriada a 0°C (banho de gelo), e nitrito de sódio (2,23 g; 32,3 mmoles) em H₂O (5,4 mL) foi adicionado durante um período de 3 horas na solução
- 20 marrom. A temperatura foi mantida abaixo de 10°C durante a adição e a agitação foi continuada durante um adicional de 15 minutos a 0°C. Este intermediário diazônio foi despejado em uma solução de Cu(I) Cl (3,8 g; 38,9 mmoles) em H₂O (18,5 mL) e HCl concentrado (18,5 mL) a 0°C. A reação foi agitada durante 15 minutos a 0°C, aquecida a 60°C, e agitada durante um
- 25 adicional de 15 minutos. A mistura de reação foi então levada em

temperatura ambiente, e deixada agitar durante a noite. A mistura de reação foi transferida para um funil separador e extraída com éter (3X 150 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (1X), secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas para dar o produto bruto (5,83 g) como um óleo vermelho-marrom. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna instantânea (1:25 sílica-gel ultrapura, 230 - 400 mesh, 40 - 60 mm, 60 angströms; 3:1 hexano/EtOAc como o solvente) para dar 2-cloro-3-nitrofenol puro C2 (48%; 2,7 g) como um sólido laranja.

EM 171,8 (MH) ⁺; Homogeneidade por HPLC (TFA) @ 220 nm: 96%.

- 10 Literatura relevante para a Sandmeyer Reaction: *J. Med. Chem.*, 1982, 25(4), 446 - 451.

Etapa B

- O material de partida nitrofenol C2 (1,3 g; 7,49 mmoles) foi dissolvido em DMF (10 mL) e para a solução foi adicionado carbonato de césio triturado (2,92 g; 8,96 mmoles), seguido por Mel (1,4 mL; 22,5 mmoles). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O DMF foi evaporado *in vacuo* e o resíduo tomado em éter (150 mL), lavado com água (150 mL), salmoura (4x 100 mL), e então seco sobre (MgSO_4). A fase orgânica foi filtrada e evaporada para dar o 2-cloro-3-nitroanisol bruto
- 15
- 20 C3 (93%; 1,38 g) como um sólido laranja.

Homogeneidade por HPLC (TFA) @ 220 nm: 93%.

Etapa C

- 2-Cloro-3-nitroanisol C3 (1,38 g; 7,36 mmoles) foi dissolvido e uma mistura de ácido acético glacial (19 mL)/etanol (19 mL). Para a solução foi adicionado pó de ferro (1,64 g; 29,4 mmoles). A mistura foi agitada a refluxo durante 3,5 h e trabalhada. A mistura de reação foi diluída com água (70 mL), neutralizada com Na_2CO_3 sólido e o produto extraído com CH_2Cl_2 (3X 150 mL). Os extratos foram combinados e lavados com salmoura saturada e então secos sobre (Na_2SO_4), filtrados e concentrados *in vacuo* para dar o produto bruto, 2-cloro-3-metoxianilina C4 (100%; 1,2 g) como um óleo amarelo. Este material foi usado como nas seguintes etapas.
- 25
- 30

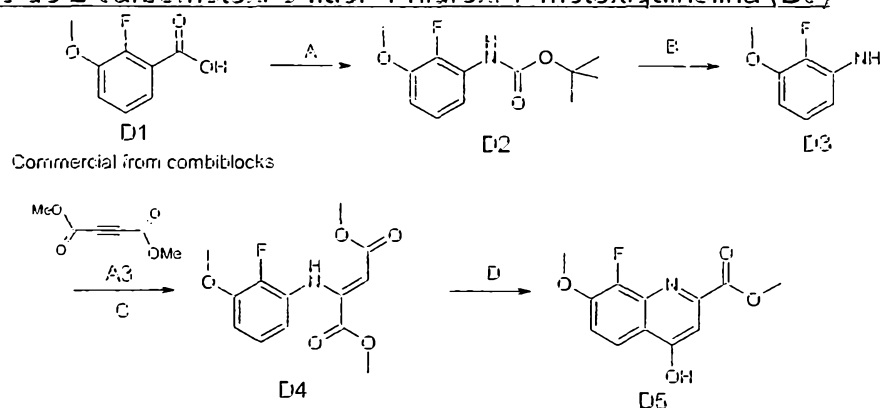
EM 157,9 (MH) ⁺; Homogeneidade por HPLC (TFA) @ 220 nm: 86%.

Etapa D

- A uma solução de 2-cloro-3-metoxianilina C4 (1,2 g; 7,61 mmoles) em MeOH (15 mL) foi adicionado dicarboxilato de dimetil acetileno A3 (1,0 mL; 8,4 mmoles) em gotas a 0°C (cuidado: a reação é exotérmica). A
- 5 solução foi aquecida durante a noite a refluxo e trabalhada. O MeOH foi evaporado e o produto bruto seco sob vácuo elevado para dar uma goma vermelha que foi purificada por cromatografia de coluna instantânea (1:30 sílica-gel ultrapura, 230 - 400 mesh, 40 - 60 mm, 60 angströms; 4:1 hexano/EtOAc) para dar aduto C5 (74%; 1,68 g) como um sólido amarelo.
- 10 EM 300 (MH)⁺; Homogeneidade por HPLC (TFA) @ 220 nm: 90%.

Etapa E

- A um banho de areia preaquecido cerca de 440°C (temperatura externa) foi colocado o aduto diéster C5 (1,68 g; 5,6 mmoles) em éter difenílico (6,3 mL). A reação foi agitada entre 230°C - 245 °C (temperatura
- 15 interna; MeOH começou evaporando a cerca de 215 °C) durante 7 minutos e subsequêntemente resfriada em temperatura ambiente. À medida que a solução resfriou, o produto cristalizou da mistura de reação. O sólido acastanhado resultante foi filtrado, lavado com éter e seco sob vácuo elevado para dar a quinolina C6 (83%; 1,25 g) como um sólido bege. RMN
- 20 revelou que este produto era uma mistura de cerca de 1:1 tautômeros (formas ceto/fenol).
- EM 267,9 (MH)⁺; Homogeneidade por HPLC (TFA) @ 220 nm: 92%.

Exemplo 3DSíntese de 2-carbometóxi-8-flúor-4-hidróxi-7-metoxiquinolina (D5)

- 25 Legenda: Comercial de...

Etapa A

Uma solução de ácido 2-flúor-3-metóxi benzóico D1 (1,68 g, 9,87 mmoles) e DIPEA (2,07 mL, 11,85 mmoles, 1,2 equiv.) em uma mistura de tolueno (8 mL) e t-BuOH (8 mL) foram agitadas sobre peneiras moleculares 4A ativadas durante uma hora seguido por adição de difenil fosforil azida (DPPA, 2,55 mL, 11,85 mmoles) e esta mistura foi refluxada durante a noite. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado *in vacuo*, o resíduo foi tomado em EtOAc (50 mL), lavado com H₂O (2x 30 mL) e salmoura (1x 30 mL). A fase orgânica foi seca (MgSO₄), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto D2 (2,38 g, 96%) foi usado como tal na seguinte etapa. Análise EM mostra a perda do grupo Boc: 141,9 ((M+H) -Boc) ⁺, 139,9 ((M-H) -Boc) ⁻.

Etapa B

Composto D2 (2,28 g, 9,45 mmoles) foi tratado com uma solução de 4N de HCl/dioxano (de Aldrich) (10 mL, 40 mmoles) durante 60 minutos e análise HPLC mostrou que o material de partida tinha sido completamente consumido. A mistura de reação foi concentrada *in vacuo*, redissolvida em EtOAc e lavada com água, NaHCO₃ saturado (aq), e salmoura saturada. A fase orgânica foi seca (MgSO₄), filtrada e concentrada para dar 1,18 g (88%) de D3 como um óleo marrom, que foi usado como na seguinte etapa. EM: 141,9 (M + H) ⁺, 139,9 (M - H) ⁻.

Etapa C

Anilina D3 (1,18 g, 8,36 mmoles) foi combinada com dicarboxilato de dimetilacetileno A3 (1,45 mL, 10,0 mmoles) em metanol (25 mL). A reação foi refluxada durante duas horas antes de ser concentrada até secura. O material bruto foi purificado por cromatografia instantânea eluindo com 9/1 (hexano/EtOAc) para dar o aduto Michael D4 como um óleo amarelo, (1,27 g, 54%).

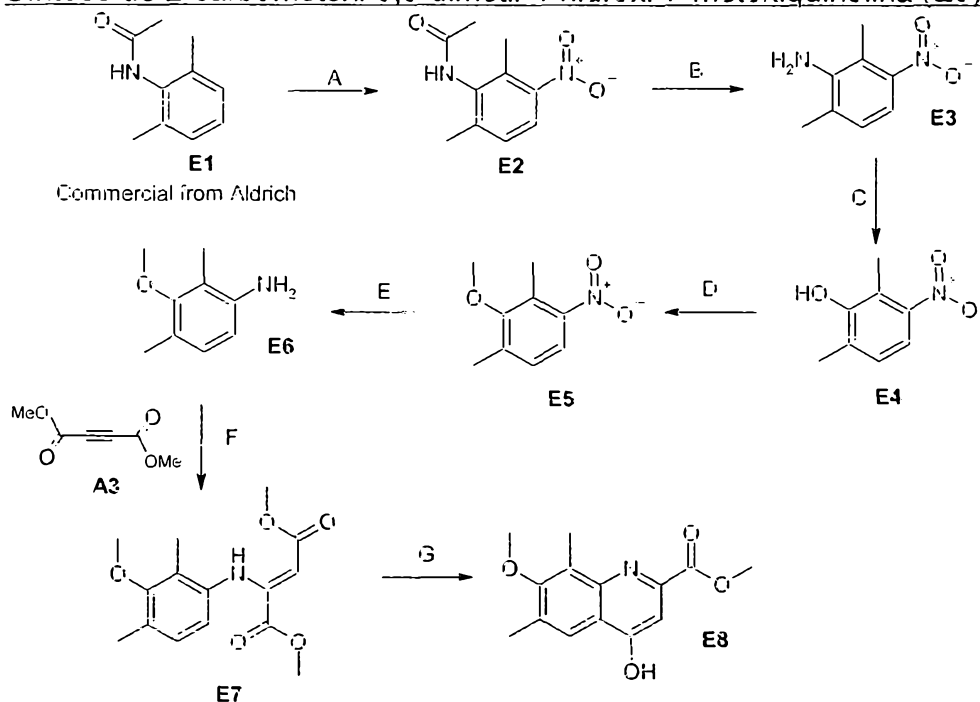
Etapa D

O aduto Michael D4 foi dissolvido em éter difenílico quente (6 mL) e colocado em um banho de areia previamente aquecido a ~350°C. A temperatura interna da reação foi monitorada e mantida a ~245 °C cerca

de 5 minutos (solução se torna marrom). Após resfriamento em temperatura ambiente, a 4-hidroxiquinolina desejada quebrou da solução. O sólido marrom foi filtrado e lavado várias vezes com éter dietílico para dar, após secagem, quinolina D5 como um sólido marrom (0,51 g, 45%). EM: 252 ($M + H$)⁺, 249,9 ($M - H$)⁻. Mistura de 1:1 tautômeros, ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) 12,04 (s, 1 H), 11,02 (s, 1 H), 8,0 (d, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 7,65 (m, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,32 (m, 1 H), 6,5 (s, 1 H), 4,0 (s, 3 H), 3,98 (s, 3 H), 3,95 (s, 3 H), 3,91 (s, 3 H).

Exemplo 3E

10 Síntese de 2-carbometóxi-6,8-dimetil-4-hidróxi-7-metoxiquinolina (E8)



Legenda - comercial de....

Etapa A

A amida E1 (5,0 g, 30,63 mmoles) foi dissolvida em uma mistura de ácido acético (5 mL) e ácido sulfúrico (10 mL) e resfriada a 0°C. A mistura de ácido nítrico (70%, 3 mL) e ácido sulfúrico (2 mL) foi adicionado em gotas depois que a solução foi aquecida em temperatura ambiente e agitada durante uma hora. A mistura de reação foi então despejada sobre gelo esmagado e filtrada (após o gelo tinha derretido mas a solução ainda estava fria) para dar o composto desejado E2 (5,3 g, 91%) que foi realizado na

próxima reação sem ainda purificação. EM ES⁺ = 209,0, ES⁻ = 206,9. (Ref: *Giannini, A.G.; Varado, G.; Polana, M. J. Prak. Chem.* 1988, 181).

Etapa B

Composto E2 (5,8 g, 27,86 mmoles) foi tratado com uma solução de 6M de HCl (5 mL) em MeOH (10 mL) e aquecido a refluxo durante 48 horas para dar o produto desejado E3 (4,6 g, 99%). RP-HPLC indica consumo completo de material de partida (R_t (E2) = 2,6 min.; R_t (E3) = 3,9 min.). A mistura foi concentrada e empregada em reação subsequente sem ainda purificação.

10 Etapa C

Ácido sulfúrico (18 mL) foi adicionado à solução de anilina E3 (4,20 g, 25,27 mmoles) em água (36 mL) a 0°C seguido pela adição de nitrito de sódio (2,3 g, 33,33 mmoles) em água (6 mL). Em um frasco separado foi colocado uma mistura de água (14 mL) e ácido sulfúrico (1,5 mL). Esta solução foi levada ao refluxo e então a solução inicial foi adicionada em gotas enquanto mantendo uma fervura. Depois da adição estar completa, a ebulição foi continuada durante 5 minutos e a mistura então despejada sobre uma mistura de gelo/carbonato de sódio enquanto resfriando em um banho de gelo. O produto foi extraído com EtOAc aquoso e concentrado para dar um líquido viscoso marrom-escuro E4 (2,00 g, 47%) que foi empregado na reação subsequente sem outra purificação. EM ES⁻ = 210,9.

Etapa D

Mel (1,42 mL, 22,74 mmoles) foi adicionado a uma solução de fenol de partida E4 (1,9 g, 11,37 mmoles) e carbonato de potássio (2 g) em DMF (25 mL) em temperatura ambiente. A mistura foi aquecida a 50°C durante duas horas e então resfriada em temperatura ambiente. Foi adicionado EtOAc e a solução foi lavada com água (3x) e a camada aquosa foi então extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas, filtradas e concentradas para dar o éter metílico desejado E5 (2,0 g, 97%). ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 2,48 (s, 3 H), 2,36 (s, 3 H).

Etapa E

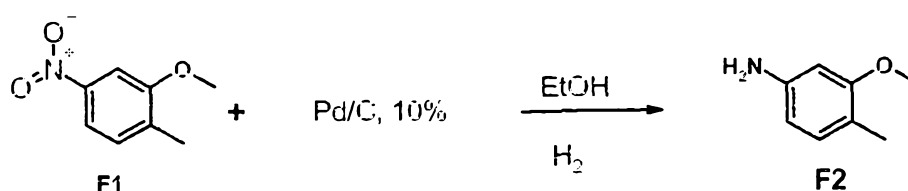
Dez por cento (10%) de Pd/C (200 mg) foi adicionado em uma solução de material de partida nitro E5 (2,0 g, 11,04 mmoles) em EtOH e colocado em um agitador Parr sob atmosfera de H₂ a 2,81 kg/cm² (40 psi) durante duas horas. A solução foi filtrada através de um tampão de sílica/Celite, enxaguada com MeOH e concentrada para dar a anilina desejada E6 (1,5 g, 90%) que foi empregada sem outra purificação.

Etapa F

Anilina E6 (1,9 g, 12,65 mmoles) foi combinada com dicarboxilato de dimetilacetileno A3 (2,32 mL, 18,85 mmoles) em metanol (3 mL). A reação foi aquecida a refluxo durante duas horas antes de ser concentrada até secar. O material bruto foi purificado por cromatografia instantânea (9:1 hexano/EtOAc) para dar o aduto de Michael E7 como um óleo amarelo (2,8 g, 76%). ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) 9,48, (s, br, 1 H), 6,89 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,47 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 5,35 (s, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,70 (s, 3 H), 3,65 (s, 3 H) 2,27 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H).

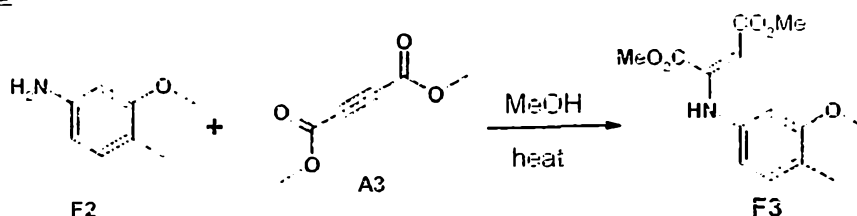
Etapa G

O aduto de Michael E7 foi dissolvido em éter difenílico quente (10 mL) e colocado em um banho de areia previamente aquecido a ~350°C. A temperatura interna da reação foi monitorada, mantida a ~245 °C durante cerca de 5 minutos (solução se torna marrom) e resfriada em temperatura ambiente quando então a 4-hidroxiquinolina desejada precipitou da solução. O sólido marrom foi filtrado e lavado várias vezes com éter dietílico para dar quinolina E8 como um sólido amarelo-marrom após secagem (1,10 g, 83%). ¹H-RMN (CHCl₃, 400 MHz) 8,80, (s, br, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 6,93 (s, 1 H), 4,04 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H) 2,39 (s, 3 H).

Exemplo 3FSíntese de 2-carbometóxi-4-hidróxi-7-metóxi-6-metil quinolina (F4):Etapa A

- A uma pasta fluida de 2-metil-5-nitroanisol F1 (1,54 g; 9,21 mmoles) em etanol absoluto (15 mL) foi adicionado 10% de catalisador Pd/C (249 mg). A pasta fluida foi hidrogenada sob um balão cheio com hidrogênio a pressão atmosférica e temperatura ambiente durante 6,5 horas. A mistura de reação foi filtrada através de um filtro Millex de 0,45 micron e evaporada até secar para prover 4-metil-*m*-anisidina F2 (1,22 g; 8,89 mmoles; 97% de rendimento).

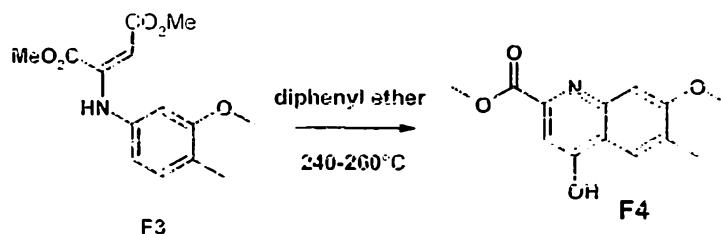
Etapa B



heat = calor

- Dicarboxilato de dimetil acetileno A3 (1,1 mL, 8,95 mmoles) foi adicionado em gotas a uma solução de 4-metil-*m*-anisidina F2 (1,22 g, 8,89 mmoles) em MeOH (20 mL). Cuidado a reação é exotérmica. A mistura foi aquecida a um refluxo suave durante 4 horas, resfriada e concentrada sob vácuo. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna instantânea em sílica-gel com hexano: EtOAc (92,5: 7,5) para prover, após evaporação das frações puras, o aduto diéster F3 (1,8 g; 6,44 mmoles; 73% de rendimento).

Etapa C



Legenda - éter difenílico

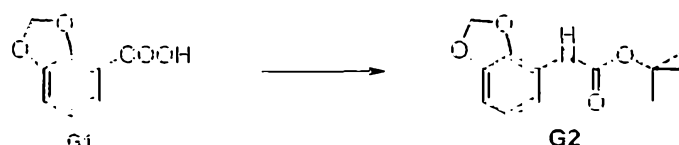
- O diéster F3 (1,8 g, 6,44 mmoles) foi dissolvido em éter difenílico (5 mL) e a mistura de reação colocado em um banho de areia preaquecido a uma temperatura de banho de 350 - 400°C. Uma vez atingida a temperatura interna de 240°C da mistura de reação, uma contagem de cinco minutos foi começada antes do banho ser removido e a reação deixada resfriar em

temperatura ambiente durante a noite. O sólido formou no resfriamento que foi diluído com éter, filtrado e seco para dar um sólido marrom (0,97 g bruto) ambos contendo regioisômeros em proporções quase iguais. O material bruto foi triturado com MeOH e EtOAc, filtrado e seco para prover o regioisômero correto do produto metilquinolina F4 como um sólido amarelo (245 mg, 15% de rendimento). Homogeneidade por HPLC (TFA) @ 220 nm: 90%.

Exemplo 3G

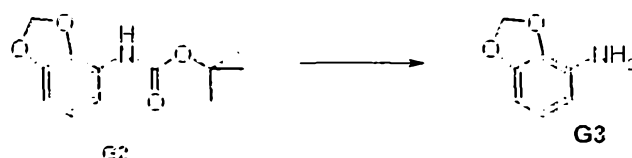
Síntese de 2-carbometóxi-4-hidróxi-[1,3] dioxol [4,5-h] quinolina (G5):

10 Etapa A

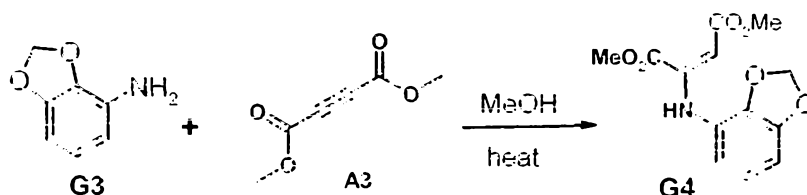


Uma solução de refluxo de ácido 2,3-metilenodioxibenzóico comercialmente disponível G1 (485 mg; 2,92 mmoles) em 1,4-dioxano (3,0 mL) e t-butanol (2,5 mL) foi adicionado TEA (430 μ L; 3,08 mmoles) e difenilfosforil azida (DPPA, 630 μ L; 2,92 mmoles) e refluxado durante 10 horas. A mistura foi evaporada, diluída com clorofórmio, lavada com 5% de ácido cítrico (3x), água, bicarbonato de sódio saturado e salmoura, seca (MgSO₄), filtrada e evaporada para dar o produto bruto. Purificação de coluna instantânea em sílica-gel com hexano: EtOAc (75: 25) provido o composto Boc-amino puro G2 (257 mg; 37%).

20 Etapa B

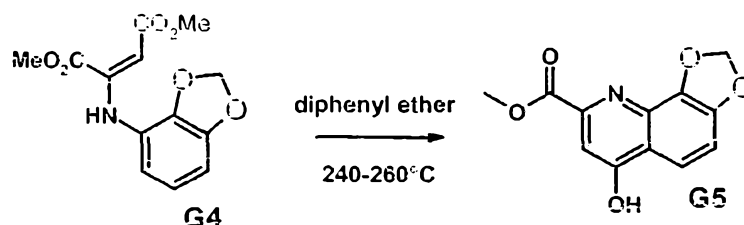


O material de partida Boc G2 (257 mg; 1,08 mmol) foi dissolvido em 4M de HCl/dioxano (5,0 mL) e agitado em temperatura ambiente durante uma hora. O solvente foi evaporado e o resíduo diluído com bicarbonato de sódio saturado (alguns mL) e 1 M de NaOH (1 mL), extraído com EtOAc (2x), seco (MgSO₄), filtrado e evaporado até securo para prover 2,3-metilenodioxianilina bruto G3 (153 mg; 106%).

Etapa C

Legenda: calor

Dicarbocilato de dimetil acetileno A3 (130 μ L, 1,06 mmol) foi adicionado em gotas a uma solução de 2,3-metileno dioxianilina bruto G3 (148 mg, 1,08 mmol) em MeOH (2,5 mL). Cuidado a reação é exotérmica. A mistura foi aquecida a refluxo suave durante 3 horas, resfriada e concentrada sob vácuo. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna instantânea em sílica-gel com hexano: EtOAc (9: 1) para prover, após evaporação das frações puras, o aduto diéster G4 (185 mg; 0,662 mmol; 61% de rendimento).

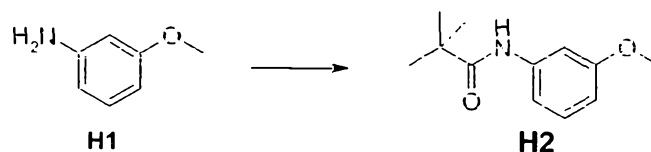
Etapa D

Legenda: éter difenílico

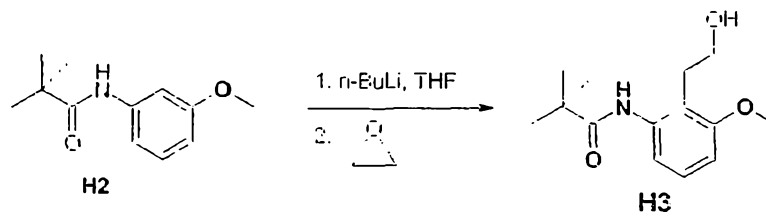
O diéster G4 (180 mg, 0,645 mmol) foi dissolvido em éter difenílico (2,5 mL) e a mistura de reação colocada em um banho de areia preaquecido a uma temperatura de banho de 350 - 400°C. Uma vez atingida uma temperatura interna de 250°C da mistura de reação (observar evolução de MeOH a 220 - 230°C) uma contagem de seis minutos foi começada antes do banho (ponto de temperatura final: 262°C) foi removido e a reação deixada resfriar em temperatura ambiente. Um sólido se formou quando do resfriamento que foi diluído com éter, filtrado e seco para dar o dioxiquinolina bruto G5 (125 mg; 78%). Purificação não foi requerida e o material foi usado como nas seguintes reações.

EM (M + H)⁺; 246, e (M - H)⁻; 248,1.

Homogeneidade por HPLC (TFA) @ 220 nm: 88%.

Exemplo 3HSíntese de 2-carbometóxi-4-hidróxi-8,9-dihidro-furo [2,3-h] quinolina (H7):Etapa A

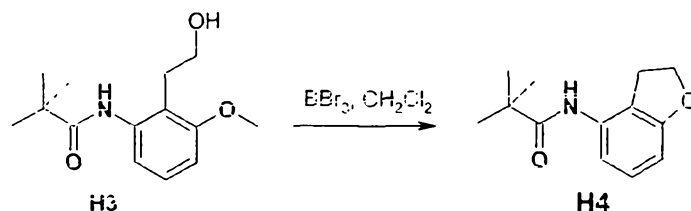
Trietilamina (5,0 mL, 35,6 mmoles) foi adicionada a um frasco
 5 contendo a amina H1 (2,0 mL, 17,8 mmoles) e diclorometano (100 mL) sob
 uma atmosfera de nitrogênio. Os teores foram resfriados em um banho de
 gelo e cloreto de trimetilacetil (3,3 mL, 26,7 mmoles) foi adicionado em
 gotas. A reação foi deixada para aquecer lentamente em temperatura
 ambiente e agitada durante 14 horas nesta temperatura. A reação foi
 10 resfriada bruscamente com uma solução de NaHCO_3 saturada e extraída
 com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas, filtradas e
 concentradas seguido por cromatografia de coluna instantânea (4:1 a 1:1
 hexano:EtOAc) para dar o produto desejado H2 como um sólido
 esbranquiçado (3,7 g, 97% de rendimento).

15 Etapa B

n-BuLi (15,9 mL, 1,6M, 25,5 mmoles) foi adicionado em gotas a
 um frasco seco com chama contendo uma solução da amida de partida H2
 (1,6 g, 7,72 mmoles) em THF a 0°C sob argônio. Solução ficou de uma cor
 amarelo/laranja pálido quando n-BuLi foi adicionado. A solução foi deixada
 20 para aquecer lentamente em temperatura ambiente e agitada durante 24
 horas. A solução foi novamente resfriada a 0°C e óxido de etileno (0,46 mL,
 9,26 mmoles) foi adicionado em gotas. A solução foi deixada para aquecer
 lentamente a 23 °C, resfriada bruscamente com uma solução de NaHCO_3
 saturada, extraída com EtOAc, seca, filtrada e concentrada seguida por
 25 cromatografia de coluna instantânea (4:1 to 1:1 hexano:acetato de etila) para

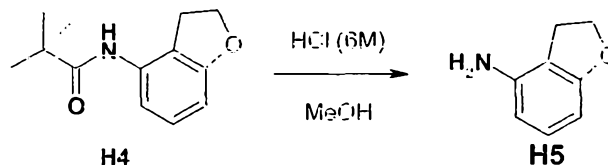
obter o produto desejado H3 (1,94 g, 5,01 mmoles, 65% de rendimento)
Homogeneidade por HPLC (TFA) @ 220 nm: 99%.

Etapa C



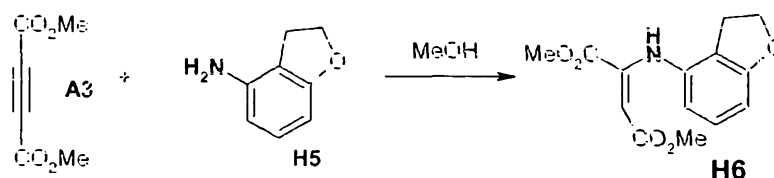
Uma solução de BBr₃ (26 mL, 1,0 M, 26,0 mmoles) foi
5 adicionada em gotas para éter metílico H3 em CH₂Cl₂ a 0°C. A solução foi
aquecida lentamente a 23 °C e agitada durante 14 horas em temperatura
ambiente. A reação foi resfriada bruscamente com uma solução de 1M de
NaOH e extraída com EtOAc e CH₂Cl₂ para obter uma mistura do produto
desejado H4 e algum diol não ciclizado. Homogeneidade por HPLC (TFA) @
10 220 nm: 99%.

Etapa D



HCl (4,0 mL, 6,0M) foi adicionado a uma solução de amida H4
(0,27 g, 1,22 mmol) em MeOH (4,0 mL) a 23°C. A reação foi então aquecida
a refluxo durante 48 horas, NaHCO₃ (saturado, aquoso) foi adicionado e foi
15 extraído com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas,
filtradas e concentradas para obter a anilina desejada H5 que foi de pureza
suficiente para empregar em outras transformações.

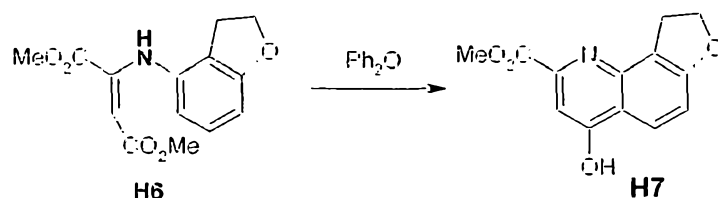
Etapa E



Dicarboxilato de dimetil acetileno A3 (0,16 mL, 1,33 mmol) foi
20 adicionado à solução de anilina H5 (0,18 g, 1,33 mmol) em MeOH (3,0 mL)
em temperatura ambiente. A solução foi aquecida a refluxo durante 3 horas,
resfriada em temperatura ambiente e uma solução de NaCl saturado foi

adicionado. A mistura foi extraída com EtOAc (3x) e as camadas orgânicas combinadas foram então secas, filtradas e concentradas seguido por purificação por cromatografia de coluna instantânea (9:1 a 1:1 hex:EtOAc) para dar a olefina desejada H6 (0,29 g, 78%).

5 Etapa F

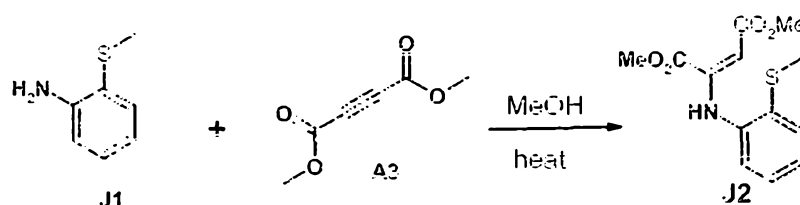


Um frasco contendo olefina de partida H6 (0,29 g, 1,04 mmol) em éter difenílico (2,0 mL) foi abaixado em um banho de areia preaquecido (350°C). Quando a temperatura interna da reação alcançou 225 °C, o frasco foi aquecido durante 6 - 7 minutos durante este tempo a temperatura interna se elevou a 240°C. A mistura de reação foi então removida do banho de areia e deixada resfriar lentamente em temperatura ambiente. Um precipitado se formou quando da permanência. Éter dietílico foi adicionado e a solução foi filtrada e enxaguada com éter dietílico adicional para dar um sólido marrom claro H7 (0,20 g, 77%). EM 246,0 (MH)⁺.

15 Exemplo 3J

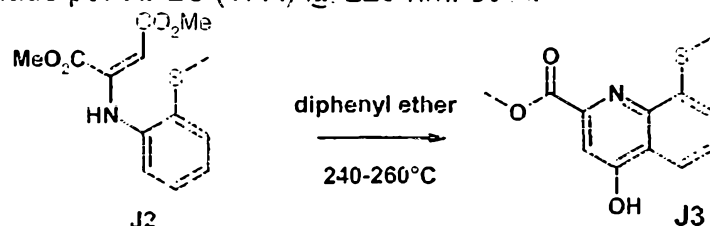
Síntese de 2-carbometóxi-4-hidróxi-8-metiltioquinolina (J3):

Etapa A



Dicarboidrato de dimetil acetileno A3 (5,21 mL, 35,91 mmoles) foi adicionado em gotas a uma solução de 2-metilmercaptanilina J1 (5,0 g, 35,91 mmoles) em MeOH (100 mL). Cuidado a reação é exotérmica. A mistura foi aquecida a um refluxo suave durante duas horas, resfriada e concentrada sob vácuo. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna instantânea com hexano: EtOAc (90:10) para prover, após evaporação das frações puras, o aduto diéster J2 (10,53 g; 37,43 mmol; 99% de rendimento).

Homogeneidade por HPLC (TFA) @ 220 nm: 85%.



Legenda: éter difenílico

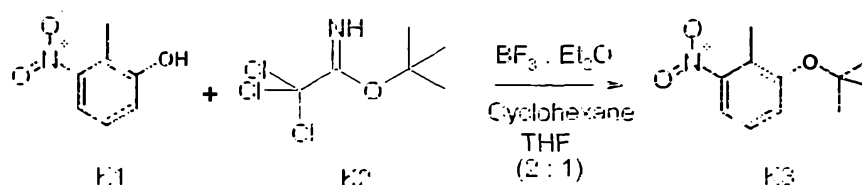
Etapas B

- O diéster J2 (10,53 g; 37,43 mmoles) foi dissolvido em éter difenílico (35 mL) e a mistura de reação colocada em um banho de areia preaquecido em uma temperatura de banho de 350 - 400°C. Uma vez a mistura de reação atingiu uma temperatura interna de 245 °C, a contagem de seis minutos foi começada antes do banho ser removido e a reação deixada resfriar em temperatura ambiente. Um precipitado se formou, que foi colocado em pasta fluida em éter, filtrado e lavado novamente com éter para dar o produto quinolina C8-SMe J3 (6,15 g; 66%). EM (M + H)⁺; 250 Homogeneidade por HPLC (TFA) @ 220 nm: 99%.

Exemplo 3K

Síntese de 7-*tert*-butilóxi-2-carbometóxi-4-hidróxi-8-metilquinolina (K6)

- 15 Etapas 1:

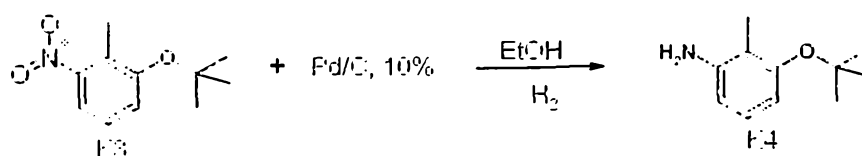


Legenda: ciclohexano

- A uma solução de 2-metil-3-nitrofenol K1 (1,1 g; 7,18 mmoles) em THF (13 mL) foi adicionado ciclohexano (27 mL; uma solução foi mantida). Tricloroacetimidato de *tert*-butila K2 (5,36 mL; 28,73 mmoles) foi adicionado seguido por uma quantidade catalítica de éterato de trifluoreto de boro (143,6 µL; 1,14 mmol) e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante 15 horas. A reação foi incompleta (por HPLC analítico) e uma quantidade adicional de tricloroacetimidato de *tert*-butila (1,4 mL; 7,51 mmoles) foi adicionado (reação permanece em solução). A reação foi

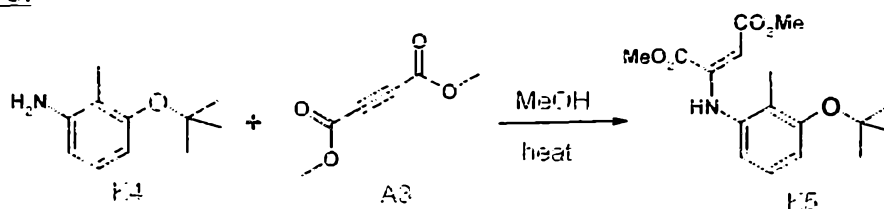
completa após agitação em temperatura ambiente durante 5 horas. Bicarbonato de sódio sólido foi adicionado, e a mistura foi filtrada, enxaguada com diclorometano e evaporada até seca para prover um sólido branco. O sólido foi triturado com diclorometano, o sólido branco
5 filtrado e descartado (= tricloroacetimida). O filtrado foi concentrado e carregado sobre uma coluna instantânea para purificação (hexano: EtOAc 9: 1) para prover o 2-metil-3-*terc*-butoxinitrobenzeno puro K3 (1,17 g; 78%). Homogeneidade por HPLC (TFA) @ 220 nm: 96%

Etapa 2:



A uma solução de 2-metil-3-*terc*-butoxinitrobenzeno K3 (1,31 g; 6,26 mmoles) em etanol absoluto (30 mL) foi adicionado 10% de catalisador Pd/C (130 mg). A solução foi hidrogenada sob um balão carregado com hidrogênio a pressão atmosférica e temperatura ambiente durante 63 horas. A mistura de reação foi filtrada através de um tampão Celite, enxaguada
15 com EtOH absoluto e evaporada até seca para prover 2-metil-3-*terc*-butoxianilina K4 (1,1 g; 6,14 mmoles; 98% de rendimento). EM 180 (M+H)⁺. Homogeneidade por HPLC (TFA) @ 220 nm: 96%

Etapa 3:

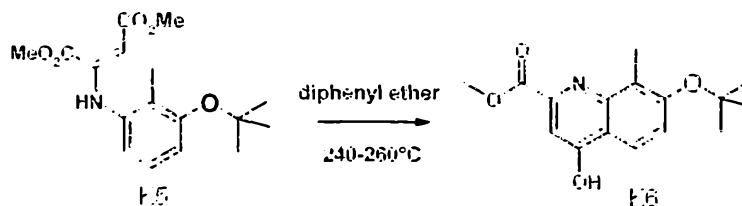


Legenda: calor

Dicarboxilato de dimetil acetileno A3 (749 µL, 5,97 mmoles) foi adicionado em gotas a uma solução de 2-metil-3-*terc*-butoxianilina K4 (1,07, 5,97 mmoles) em MeOH (14 mL). A mistura foi aquecida a um refluxo suave durante duas horas, resfriada e concentrada sob vácuo. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna instantânea com hexano: EtOAc (95:
25 5) para prover, após evaporação das frações puras, o aduto diéster (1,13 g;

3,52 mmoles; 59% de rendimento). EM 320,0 (M-H) ⁻ 322,1 (M+H) ⁺. Homogeneidade por HPLC (TFA) @ 220 nm: 92%.

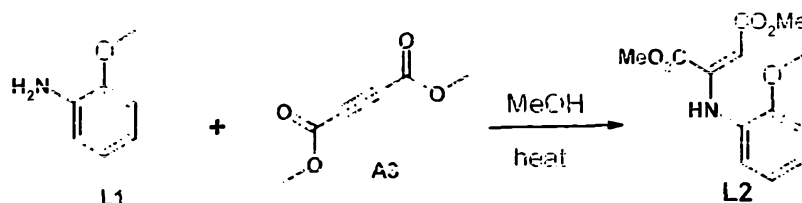
Etapa 4:



Legenda: éter difenílico

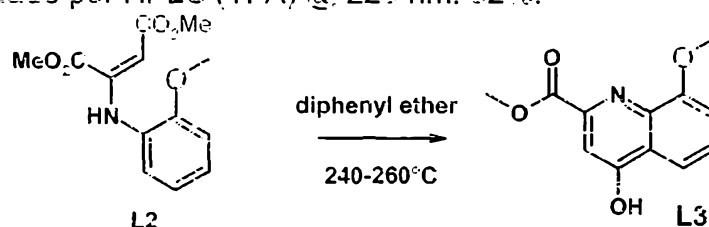
- 5 O diéster K5 (1,13 g, 3,52 mmoles) foi dissolvido em éter difenílico (3,0 mL) e a mistura de reação colocado em um banho de areia preaquecido a uma temperatura de banho de 400 - 440°C. Uma vez atingida temperatura interna de 230°C da mistura de reação (observar evolução de MeOH a 220°C) uma contagem de seis minutos começou antes do banho
- 10 (ponto de temperatura final: 242°C) foi removido e a reação deixada para resfriar em temperatura ambiente. No se formou sólido quando do resfriamento, assim a mistura bruta foi purificada de modo instantâneo com hexano: EtOAc (3: 2 para remover o éter difenílico, então, 4: 6 para eluição completa do produto) para prover o C7-O-*tert*-Bu, C8-Me quinolina K6 como
- 15 um sólido bege (838 mg; 82%). EM 288,0 (M-H) ⁻ 290,0 (M+H) ⁺. Homogeneidade por HPLC (TFA) @ 220 nm: 99%.

- Esta porção de quinolina foi usada para a síntese de compostos 1032 e 1033 da tabela 1. Para a síntese de compostos 1034, 1035, 1057 e 1058, também da tabela 1, quinolina K6 foi usada. Conversão do grupo C7-
- 20 *tert*-butil-éter para um grupo hidroxila foi feita por tratamento do composto final com 50% de TFA em diclorometano durante 30 minutos a 0°C então durante 30 minutos em temperatura ambiente, evaporado até securo, diluído com água e liofilizado.

Exemplo 3LSíntese de 2-carbometóxi-4-hidróxi-3-metoxiquinolina (L3):Etapa A

- 5 Dicarboxilato de dimetil acetileno A3 (5,5 mL, 44,74 mmoles) foi adicionado em gotas a uma solução de o-anisidina L1 (5,0 mL, 44,33 mmoles) em MeOH (100 mL). Cuidado a reação é exotérmica. A mistura foi aquecida a um refluxo suave durante 5 horas, resfriada e concentrada sob vácuo. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna instantânea com hexano: EtOAc (95: 5 a 90:10) para prover, após evaporação das frações puras, o aduto diéster L2 (10 g; 37,70 mmoles; 85% de rendimento).

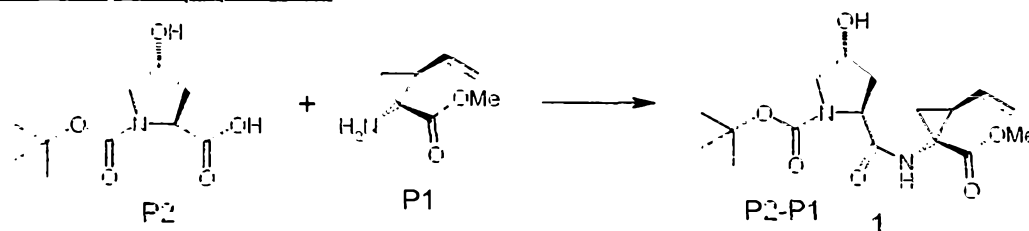
Homogeneidade por HPLC (TFA) @ 220 nm: 82%.



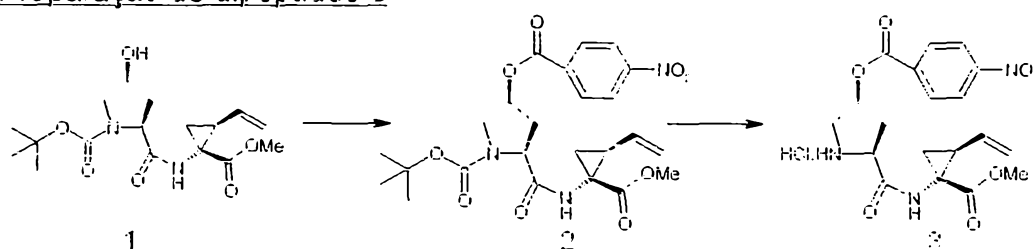
Legenda: éter difenílico

15 Etapa B

- O diéster L2 (10 g, 37,70 mmoles) foi dissolvido em éter difenílico (15 mL) e a mistura de reação colocado em um banho de areia preaquecido a uma temperatura de banho de 350 - 400°C. Uma vez atingida a temperatura interna de 240°C da mistura de reação, a contagem de seis minutos foi começada antes do banho ser removido e a reação deixada resfriar em temperatura ambiente. Não se formou sólido quando do resfriamento, assim, a mistura bruta foi purificada por coluna instantânea com hexano: EtOAc (6: 4 a 5: 5 para remover impurezas, então, 2: 8 para eluição completa) para dar o produto C3-OMe quinolina L3 (4,56 g; 52 %).
- 25 EM (M - H) ⁺; 231,9 Homogeneidade por HPLC (TFA) @ 220 nm: 99%.

Exemplo 4Preparação de DipeptídeosSíntese de dipeptídeo 1

Uma mistura de Boc-hidroxiprolina P2 (50,0 g, 216 mmoles),
 5 éster vinil-ACCA metílico P1 (42,25 g, 238 mmoles, 1,1 equiv.), TBTU (76,36 g, 238 mmoles, 1,1 equiv.) e DIPEA (113 mL, 649 mmoles, 3 equiv.) em DMF (800 mL) foi agitada em temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio. Após 3,5 h, o solvente foi evaporado e o resíduo extraído com EtOAc. O extrato foi lavado com ácido clorídrico (10%), bicarbonato de sódio
 10 saturado e salmoura. A fase orgânica foi então seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e evaporada para dar um óleo. Após secagem durante a noite sob vácuo elevado, dipeptídeo 1 foi obtido como uma espuma amarela (72,0 g, 94%, pureza >95% por HPLC).

Preparação de dipeptídeo 3

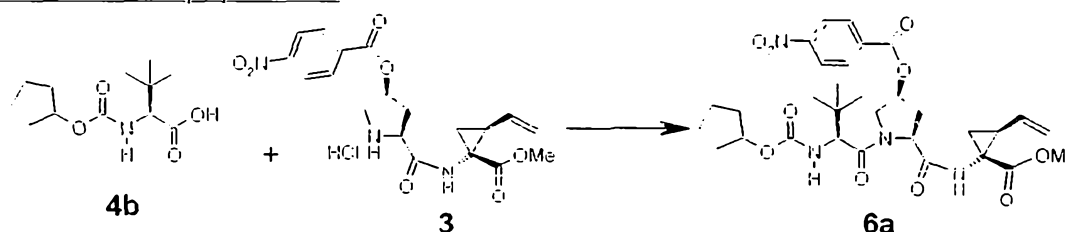
15 Dipeptídeo 1 (72,0 g, 203 mmoles), trifenilfosfina (63,94 g, 243,8 mmoles, 1,2 equiv.) e ácido 4-nitrobenzóico (41,08 g, 245,8 mmoles, 1,2 equiv) foram dissolvidos em THF seco (1,4 L). A solução agitada foi resfriada a 0°C sob uma atmosfera de nitrogênio. Azodicarboxilato de dietil (38,4 mL, 244 mmoles, 1,2 equiv.) foi então adicionado em gotas sobre 45 minutos e a
 20 reação deixada para aquecer em temperatura ambiente. Após 4 horas, o solvente foi evaporado. O resíduo foi dividido em quatro porções. Cada um destes foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel fina (10 - 40 µm mesh, 12 cm de diâmetro de coluna, comprimento da coluna 16 cm) usando

um gradiente de 2:1 hexano/EtOAc a 1:1 hexano/EtOAc para EtOAc puro. Deste modo, o éster Boc-dipeptídeo 2 foi obtido como um sólido branco amorfo após evaporação dos solventes e secagem dos resíduos sob vácuo elevado a 70°C durante uma hora (108,1 g, quantitativo). Uma solução de 4N de cloreto de hidrogênio em dioxano foi adicionado no éster de Boc-dipeptídeo 2 (108 g, 243 mmoles) resultando em uma solução incolor. A solução foi agitada em temperatura ambiente durante uma hora. O solvente foi evaporado e o resíduo colocado sob vácuo elevado durante 3 horas dando o sal cloridrato de composto 3 como um sólido amorfo. O sólido foi usado como tal.

Exemplo 5

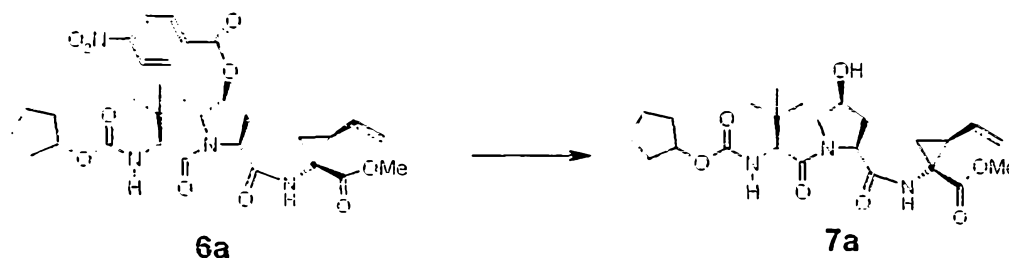
Preparação de Tripeptídeos

Síntese de tripeptídeo 6a



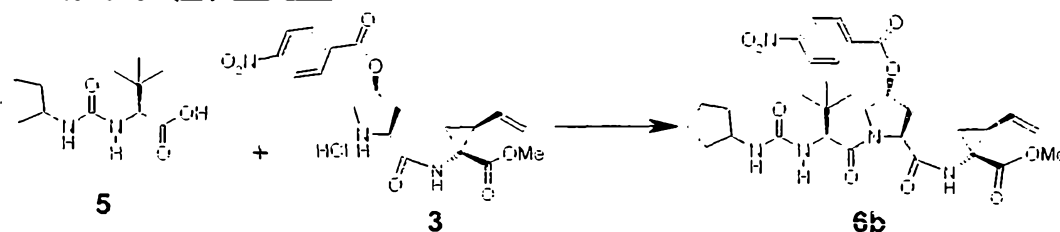
Carbamato 4b (6,15 g, 22,5 mmoles) e TBTU (7,72 g, 24,7 mmoles) foram colocados em pasta fluida em DCM e a pasta fluida foi agitada rapidamente. DIPEA (3,92 mL, 22,5 mmoles) foi adicionado em temperatura ambiente e após 10 minutos, a reação foi quase homogênea. Uma solução de dipeptídeo 3 (10,39 g, 23,6 mmoles) em DCM anidro (100 mL) contendo DIPEA (4,11 mL, 23,62 mmoles) foi então despejada na reação. A solução amarela resultante foi deixada para agitar durante 14 horas. O solvente foi então evaporado dando um xarope amarelo que foi extraído com EtOAc (300 + 150 mL) e lavado com 0,05N de HCl (2x 200 mL), Na₂CO₃ saturado (300 mL) e salmoura (150 mL). Os extratos combinados foram secos sobre MgSO₄ e evaporados para dar o tripeptídeo 6a como uma espuma amarelo-pálida (15,66 g, quantitativo).

Síntese de tripeptídeo 7a:



O tripeptídeo 6a (15,63 g) foi dissolvido em THF (200 mL) e água (30 mL) foi adicionada. A solução resultante foi resfriada a 0°C e uma solução de hidróxido de lítio monohidratado (1,18 g, 28,12 mmoles) foi adicionada sobre 3 minutos com agitação vigorosa. Após 3 horas a 0°C, o excesso de base foi neutralizado com 1N de HCl (pH final cerca de 6) e o THF evaporado, resultando em uma pasta fluida aquosa (goma amarela). A mistura foi extraída com EtOAc (2x 200 mL) e lavada com NaHCO₃ saturado (2x 300 mL). Os extratos combinados foram secos sobre MgSO₄ e evaporados para dar uma espuma amarela pálida. Cromatografia instantânea da espuma sobre sílica-gel usando EtOAc como eluente deu 7a como um sólido amorfo branco (9,77 g, 91%).

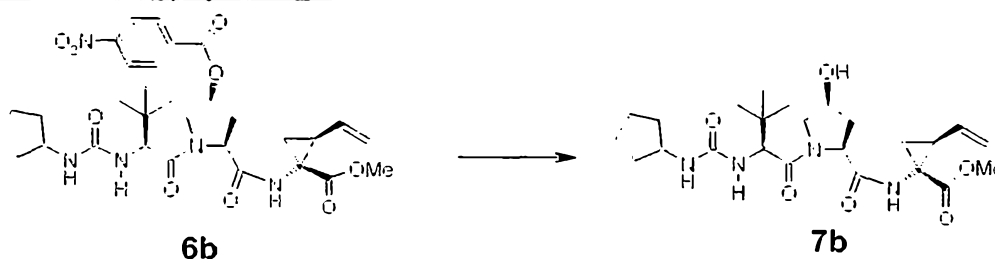
Síntese de tripeptídeo 6b



A ciclopentiluréia-Tbg 5 (2,21 g, 9,10 mmoles) e TBTU (3,12 g, 10,0 mmoles) foram dissolvidos/colocados em pasta fluida em diclorometano anidro (40 mL) e DIPEA (1 equiv.) foi adicionado. A reação foi agitada em temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio até a solução se tornar quase homogênea (cerca de 10 min). Uma solução de dipeptídeo P1-P2 (4,20 g, 9,56 mmoles) em diclorometano anidro (35 mL contendo 1 DIPEA equiv.) foi então adicionado na reação e a solução amarela resultante deixada para agitar durante 14 horas depois a reação foi tornada básica pela adição de DIPEA (cerca de 1,5 mL). O solvente foi evaporado dando um xarope amarelo que foi extraído com acetato de etil (150 + 50 mL) e lavado

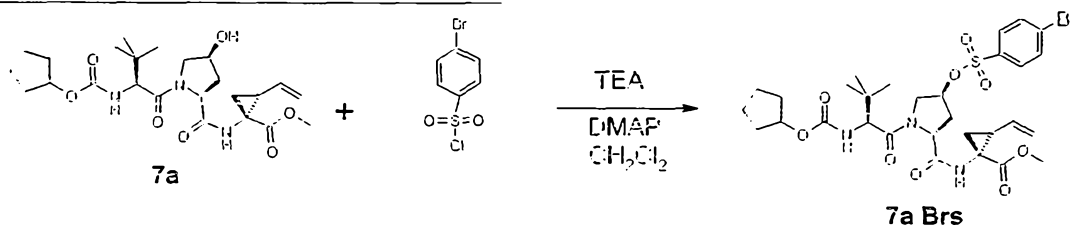
com 0,1N de HCl (150 mL), água (100 mL, emulsão rompida com salmoura), Na_2CO_3 saturado (150 mL) e salmoura (100 mL). Os extratos combinados foram então secos sobre MgSO_4 e evaporados para um sólido amarelo-pálido 6b (6,21 g, 95% de pureza HPLC).

5 Síntese de tripeptídeo 7b



O éster pNBz bruto 6b preparado acima foi dissolvido em THF (90 mL) e metanol (40 mL) adicionado. 1,0N de uma solução de hidróxido de sódio (12,0 mL; 12,0 mmoles) foi então adicionado com agitação vigorosa sobre 10 minutos (funil de gotejamento) e a hidrólise deixada proceder em temperatura ambiente. Após duas horas, o excesso de base foi neutralizado pela adição cuidadosa de 1 N de HCl (cerca de 1,5 mL, adicionado em gotas até a cor amarela esmaecer; pH final cerca de 6). Os solventes orgânicos foram evaporados e o resíduo aquoso foi extraído com acetato de etil (150 + 50 mL) e lavado com bicarbonato de sódio saturado (3x 150 mL) e salmoura (100 mL). Os extratos combinados foram secos sobre MgSO_4 e evaporados para um amarelo-pálido, sólido amorfo que foi seco sob vácuo elevado 7b (4,11 g, 87% de P3-uréia, 93% de pureza HPLC).

Síntese de derivado Brosilato 7aBrs



A uma solução resfriada (0°C) de tripeptídeo (10 g; 20,85 mmoles), cloreto de broсила (11,19 g; 43,79 mmoles) e dimetilaminopiridina (254 mg; 2,09 mmoles) dissolvido em diclorometano (75 mL), trietilamina (10,2 mL; 72,98 mmoles) foi adicionado em gotas. A solução amarela foi agitada uma hora a 0°C, então foi lentamente deixada para aquecer em

temperatura ambiente e agitada 60 horas em temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada até secar, diluída com EtOAc, lavada com uma solução de bicarbonato de sódio saturado, água e salmoura, seca (MgSO_4), filtrada e evaporada até secar para obter o produto bruto.

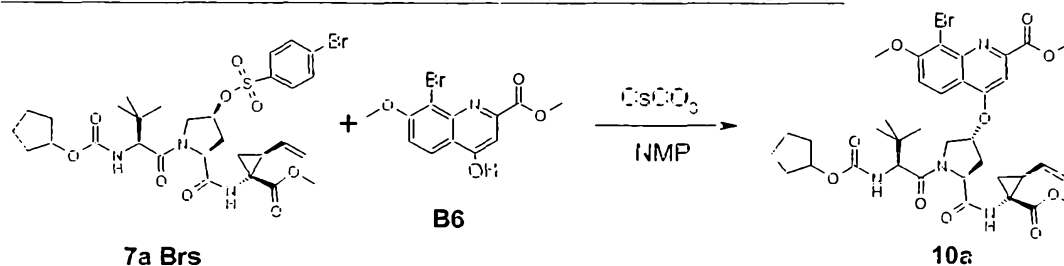
- 5 O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna instantânea com hexano: EtOAc; 60: 40 a 50: 50 para dar o produto puro 7aBrs como uma espuma branca (11,66 g; 80%).

EM 698 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; 700,2 ($\text{MH}+2$)⁺. Homogeneidade por HPLC (TFA) @ 220 nm: 99%.

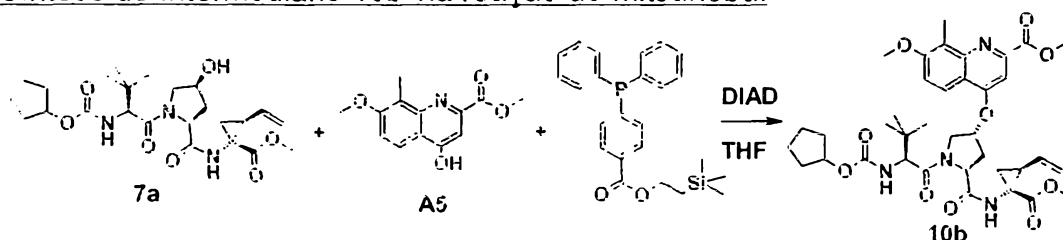
10 Exemplo 6

Introdução de porções quinolina em tripeptídeos:

Síntese de Intermediário 10a via deslocamento de brosilato:



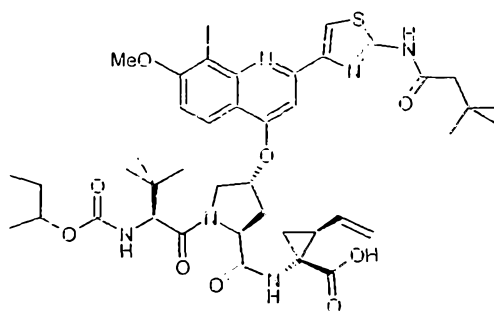
Síntese de Intermediário 10b via reação de Mitsunobu:



- Para o tripeptídeo 7a (1,55 g; 3,23 mmoles) dissolvido em THF (30 mL), o hidroxiquinolína A5 (1,08 g; 4,37 mmoles) foi adicionado seguido por 0,5 m de éster trifenilfosfina silílico em THF (13 mL; 6,46 mmoles). Para
- 5 a pasta fluida amarela, foi adicionado em gotas o reagente DIAD (1,27 mL; 6,46 mmoles) e agitada em temperatura ambiente para duas horas, trabalhado por adição em gotas de uma solução de 1M de TBAF/THF (11,3 mL; 11,31 mmoles) e agitada em temperatura ambiente durante a noite. Por HPLC: analítico, é evidente que a clivagem do óxido fosfina formou um
- 10 subproduto (a uma porção solúvel em água) é completa. A reação foi diluída com EtOAc, lavada com uma solução de bicarbonato de sódio saturado (2x), água (2x), 1N de NaOH frio (2x; remover excesso de quinolina), água (2x) e salmoura (1x), seca (MgSO_4), filtrada e evaporada para obter um sólido bege. O material bruto foi purificado com coluna instantânea com hexano:
- 15 EtOAc (8: 2) para obter o produto 10b como um sólido marfim (1,92 g; 84%). EM 707,4 (M-H)⁻ 709,4 (M+H)⁺. Homogeneidade por HPLC (TFA) @ 220 nm: 94%.

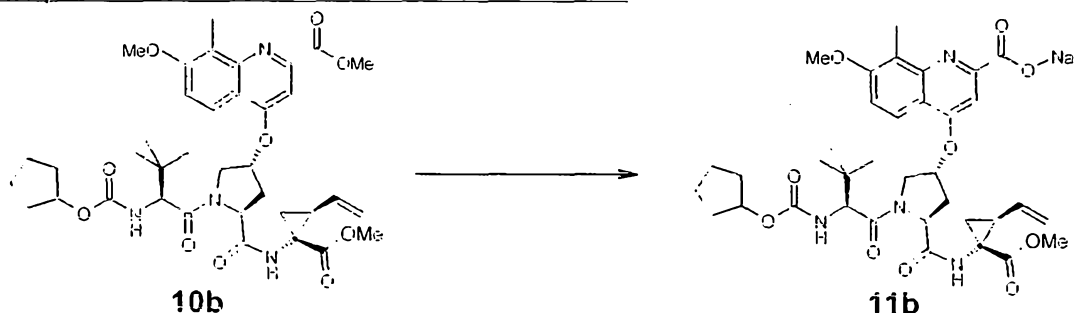
Exemplo 7

Síntese de Composto 1007:



Compound 1007

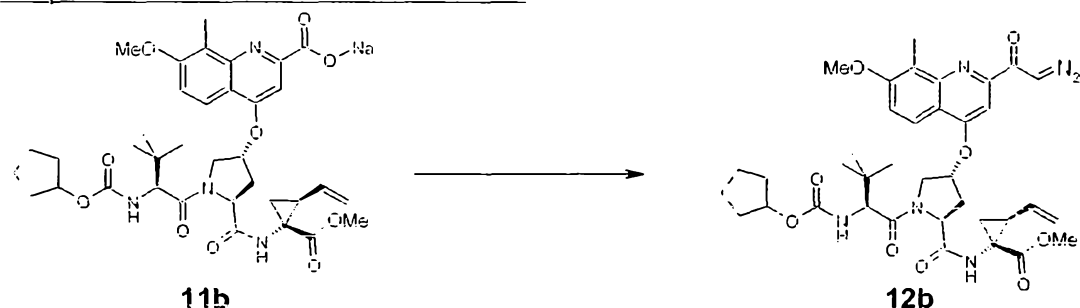
Etapa 1: Monohidrólise seletiva de éster 10b:



Tripeptídeo 10b (149 mg, 0,210 mmol), em 5 mL de uma 1:1 mistura de THF-MeOH, foi resfriada a 0°C para a adição de uma solução de 1N de NaOH aquoso (0,24 mL, 0,240 mmol). A solução resultante foi agitada 5 15 minutos a 0°C, 1,5 h em temperatura ambiente e encontrada para ser incompleta por HPLC analítico. 1N de NaOH adicional (0,05 mL, 0,05 mmol) foi adicionado e a reação agitada durante uma hora adicional. A mistura foi resfriada bruscamente com 1 M de HCl, evaporada até quase seca, diluída com água, congelada e liofilizada para prover o ácido 11b (material bruto usado na próxima etapa; considerando 0,210 mmol).

Homogeneidade HPLC de fase reversa (0,06% de TFA; CH₃CN: H₂O): 89%.

Etapa 2: Síntese de diazocetona 12b:

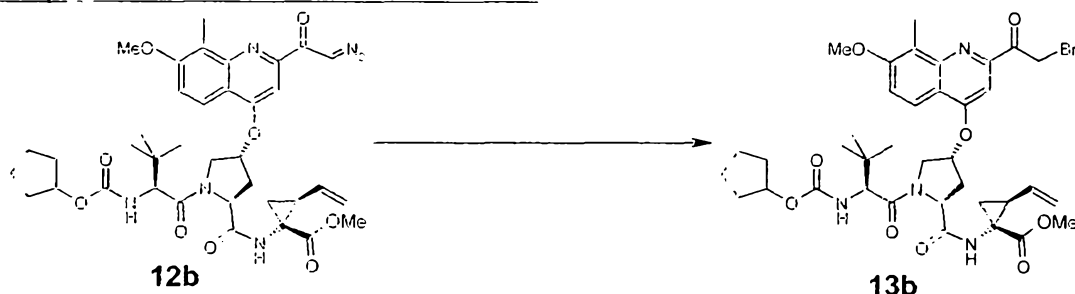


Sal de sódio 11b (considerando 0,210 mmol) foi dissolvido em THF (5 mL), trietilamina (75 µL; 0,533 mmol) foi adicionado e a solução resfriada a 0°C. Isobutilcloroformiato (45 µL; 0,346 mmol) foi adicionado em gotas e a pasta fluida branca foi agitada a 0°C durante 1 hora, seguida pela adição de uma solução de diazometano (1M em éter dietílico; 1 mL; 0,999 mmol). A mistura de reação foi agitada 15 minutos a 0°C, 1 hora em temperatura ambiente e evaporada para prover uma pasta fluida espessa. 15 Esta pasta fluida foi dissolvida em EtOAc, lavada com NaHCO₃ saturado (2x), salmoura (1x), seca (MgSO₄), filtrada e evaporada para dar o produto

diazocetona bruto 12b (145 mg, 95%).

EM (eletrospray): 717,4 (M-H)⁻ 719,4 (M+H)⁺. Homogeneidade HPLC de fase reversa (0,06% de TFA; CH₃CN: H₂O): 85%.

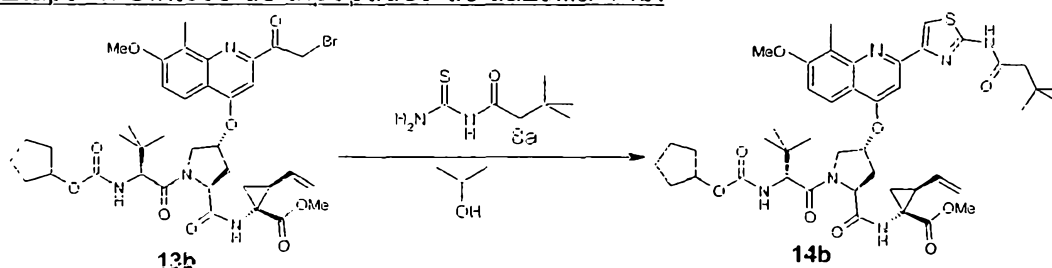
Etapa 3: Síntese da bromocetona 13b:



- 5 A 0°C, a uma solução de diazocetona 12b (145 mg, 0,201 mmol) em THF (4 mL) foi adicionado em gotas em uma solução de HBr (48% aq., 0,1 mL) e a mistura foi agitada durante 1,25 hora. A mistura foi resfriada bruscamente com uma solução de NaHCO₃ saturado, então o THF foi evaporado. O resíduo foi diluído com EtOAc, lavado com uma solução de
- 10 NaHCO₃ saturado (2x), salmoura (1x), seco (MgSO₄), filtrado e evaporado para prover a bromocetona bruta 13b (139 mg, 89%).

EM (eletrospray): 773,3 (MH+2)⁺ 771,3 (M+H)⁺ 769 (M-H)⁻.

Etapa 4: Síntese de tripeptídeo de tiazolila 14b:

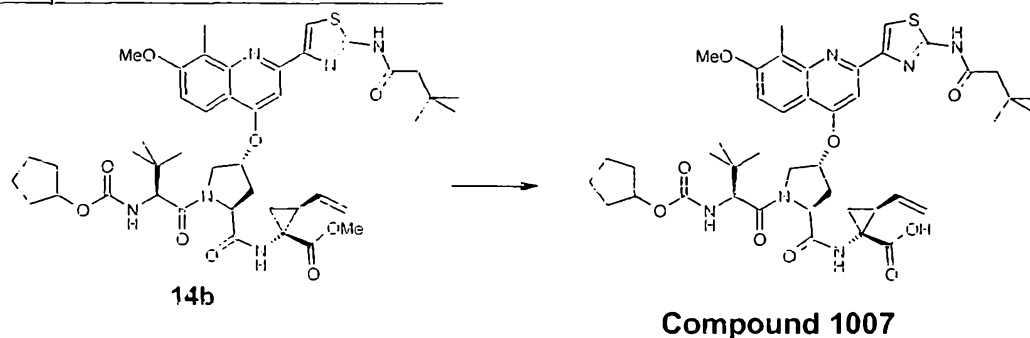


- α-bromocetona 13b (49 mg, 0,0635 mmol) e *N*-neopentiltiouréia
- 15 8a (12 mg; 0,0688 mmol) foram dissolvidos em isopropanol (3 mL) e a solução amarela foi aquecida a 75°C durante uma hora. A solução foi deixada para resfriar em temperatura ambiente e evaporada até secar. O material bruto 14b foi usado na próxima etapa (considerando 0,0635 mmol).

- 20 EM (eletrospray): 845,5 (M-H)⁻ 847,5 (M+H)⁺.

Homogeneidade HPLC de fase reversa (0,06% de TFA; CH₃CN: H₂O): 69% (contém 16% de tiouréia de partida).

Etapa 5: Hidrólise de éster 14b:



Legenda: composto 1007

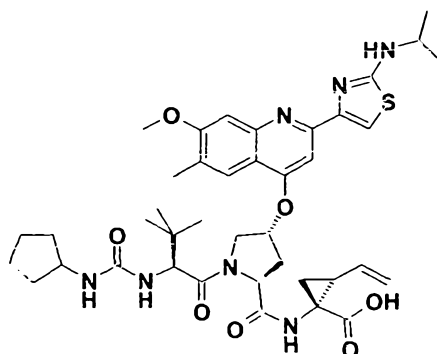
A uma solução de éster metílico 14b (53 mg, 0,0626 mmol), em uma mistura de 3,5 mL de THF:H₂O (2,5:1), foi adicionado LiOH sólido monohidratado (27 mg, 0,643 mmol). 0,5 mL de MeOH foi requerido para obter uma solução homogênea. A reação resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A solução orgânica foi resfriada bruscamente com ácido acético e concentrada para prover uma pasta fluida branca indefinida. O material bruto foi purificado por HPLC preparatório (YMC Combiscreen ODS-AQ, 50 x 20 mm ID S-5 micron, 120 Å; λ = 220 nm) usando um gradiente linear e 0,06% de TFA CH₃CN /H₂O. As frações puras foram combinadas, concentradas e liofilizadas para dar o produto 1007 como o sal TF (21 mg; 40% de rendimento).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): cerca de 85:15 mistura de rotâmeros, descrição de rotâmero principal; δ 12,31 (br s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,20 - 8,08 (m, 1 H), 8,05 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,46 (br s, 1 H), 7,30 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 6,99 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 5,79 - 5,66 (m, 1 H), 5,50 - 5,40 (m, 1 H), 5,23 - 5,14 (m, 1 H), 5,10 - 5,02 (m, 1 H), 4,70 - 4,61 (m, 1 H), 4,48 - 4,33 (m, 2 H), 4,16 - 4,08 (m, 1 H), 4,04 - 3,93 (m, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 2,58 - 2,49 (m, 1 H), 2,40 (br s, 2 H), 2,32 - 2,21 (m, 1 H), 2,08 - 1,98 (m, 1 H), 1,80 - 1,22 (m, 10 H), 1,04 (m, 9 H), 0,97 (s, 9 H).

EM (eletrospray): 831,5 (M-H)⁻ 833,5 (M+H)⁺. Homogeneidade HPLC de fase reversa (0,06% de TFA; CH₃CN: H₂O): 99%.

Exemplo 8

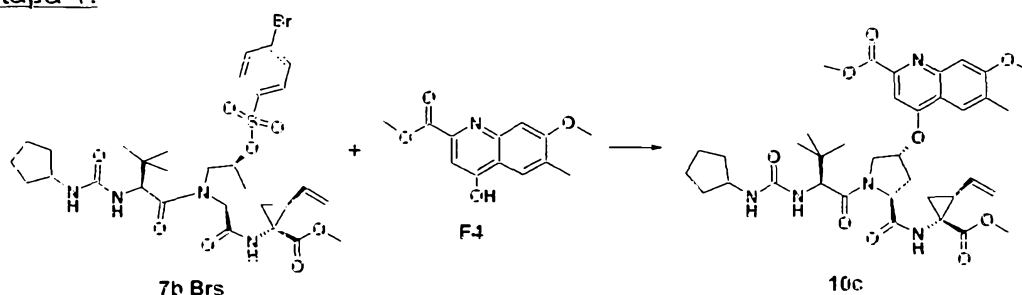
Síntese de Composto 5005



Compound 5005

Compound = Composto

Etapa 1:



- A uma solução de brosilato 7b Brs (1,89 g, 2,71 mmoles) e
- 5 quinolina F4 (670 mg, 2,71 mmoles) em 1-metil-2-pirrolidinona (26 mL) foi adicionado carbonato de césio (971 mg, 2,98 mmoles) em temperatura ambiente. A mistura de reação foi aquecida a 70°C durante 12 horas, resfriada em temperatura ambiente e diluída com EtOAc (100 mL), lavada com água (2x 50 mL), uma solução de NaHCO₃ saturada contendo 1M de
- 10 NaOH (1/5 do volume) (50 mL) e salmoura (50 mL). A fase orgânica foi seca sobre MgSO₄, filtrada e concentrada para dar o produto bruto como um óleo amarelo, que foi purificado por cromatografia instantânea sobre coluna de sílica-gel (250 - 400 mesh), eluindo com EtOAc/hexanos (13:7), para dar 1,27 g de um sólido amarelo-pálido (contaminado com 20% de quinolina de partida). O sólido foi dissolvido em THF (15 mL) e a pasta fluida foi tratada com CH₂N₂ (5 mL) em temperatura ambiente durante 12 horas, então concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea sobre
- 15 coluna de sílica-gel (250 - 400 mesh) eluindo com EtOAc/CHCl₃ (12:6) para

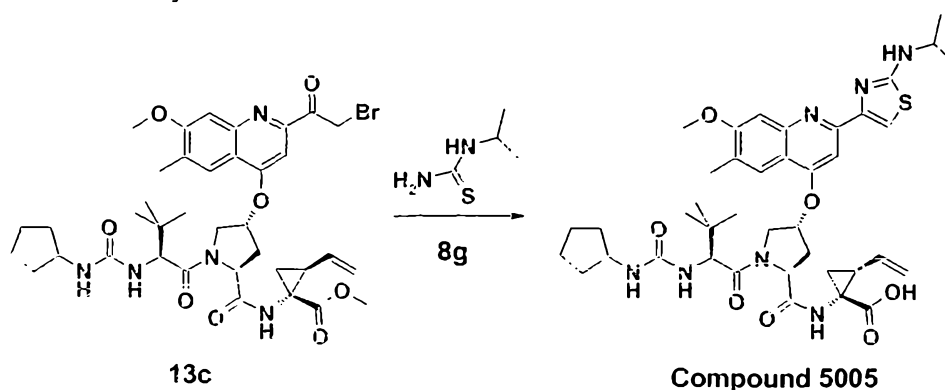
dar 0,9 g de 10c puro como uma espuma amarela pálida (48%).

Etapá 2:

A conversão do grupo 2-carbometóxi de 10c no grupo 2-(1-oxo-2-bromo) etila de 13c foi feita usando a sequência de reação descrita no exemplo 7, etapas 1, 2 e 3.

Etapá 3:

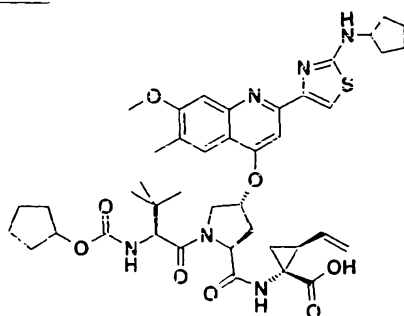
Reação com derivado tiouréia e hidrólise final:



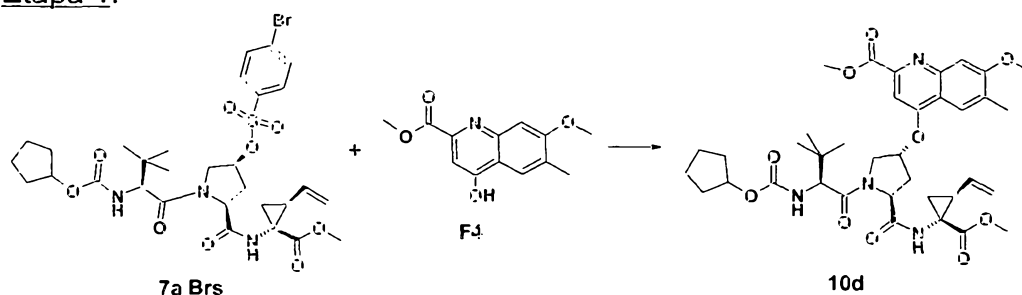
Compound = Composto

A uma solução de 13c (50 mg, 0,065 mmol) em isopropanol (3 mL) foi adicionada isopropiltiuréia 8g (10 mg, 0,085 mmol). A mistura de reação foi agitada a 70°C durante 45 minutos. HPLC revelou consumo completo do material de partida. Resfriada em temperatura ambiente e diluída com THF (2 mL) e 1,0 N de uma solução de hidróxido de sódio (0,325 mL). Agitada em temperatura ambiente durante 12 horas, a mistura de reação foi concentrada até secar. O resíduo foi dissolvido em DMSO (2 mL) e a solução foi injetada sobre uma coluna de HPLC Combi-Prep. As frações puras foram reunidas e liofilizadas para dar 26,1 mg de composto 5005 como um sólido amarelo amorfo (sal trifluoroacetato) (50% de rendimento).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,60 e 8,82 (dois s, 1 H), 8,01 - 8,11 (m, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,72 e 7,75 (dois s, 1 H), 5,90 - 6,03 (m, 1 H), 5,80 - 5,90 (d, J = 16 Hz, 1 H), 5,62 - 5,79 (m, 2 H), 5,15 - 5,26 (m, 1 H), 4,96 - 5,13 (m, 1 H), 4,44 - 4,61 (m, 2 H), 4,16 - 4,23 (m, 2 H), 4,06 - 4,13 (m, 2 H), 3,98 - 4,01 (dois s, 6 H), 3,27 - 3,33 (m, 1 H), 2,53 - 2,70 (m, 1 H), 2,32 e 2,36 (dois s, 3 H), 1,96 - 2,09 (q, J = 9 Hz, 17 Hz, 1 H), 1,31 - 1,67 (m, 7 H), 1,23 - 1,30 (m, 7 H), 1,02 - 1,13 (m, 1 H), 0,87 e 0,94 (dois s, 9 H).

Exemplo 9Síntese de Composto 4004**Compound 4004**

Compound = Composto

Etapa 1:

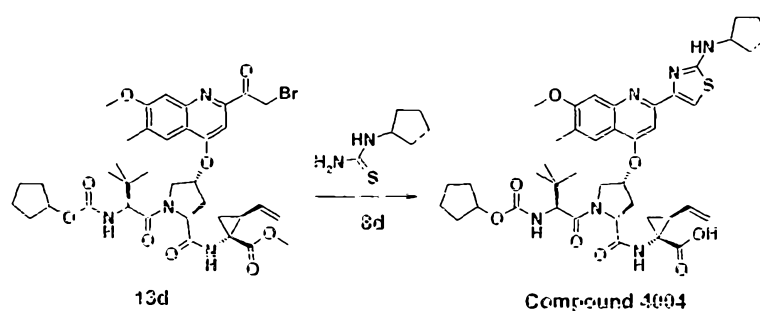
- 5 A uma solução de brosilato 7a Brs (0,14 g, 0,20 mmol) e F4 (0,06 g, 0,24 mmol) em 1-metil-2-pirrolidinona (4 mL) foi adicionado carbonato de cézio (0,08 g, 0,26 mmol). A mistura foi aquecida a 70°C e agitada durante 7 horas. A mistura de reação foi resfriada, despejada em EtOAc (30 mL), lavada com H₂O (2X 50 mL), NaHCO₃ saturado (2X 50 mL), e salmoura (3X 50 mL). A fase orgânica foi seca, filtrada e concentrada em um óleo amarelo. Este material foi purificado por cromatografia instantânea em uma coluna de sílica-gel (250 - 400 mesh) eluindo com EtOAc/hexano (2:3), para dar 56 mg (40% de rendimento) do produto 10d como um semi-sólido amarelo-pálido.

15 Etapa 2:

A conversão do grupo 2-carbometóxi de 10d no grupo 2-(1-oxo-2-bromo) etila de 13d foi feita usando a sequência de reação descrita no Exemplo 7, etapas 1, 2 e 3.

Etapa 3:

- 20 Reação com derivado tiouréia e hidrólise final:



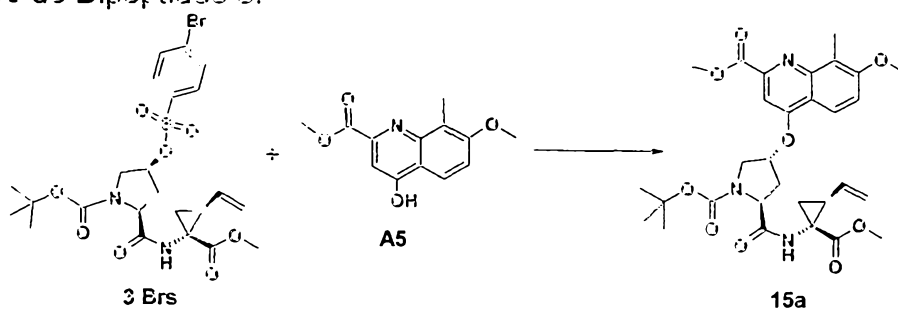
A uma solução de bromocetona 13d (34 mg, 0,045 mmol) em isopropanol (2 mL) foi adicionado ciclopentiltiouréia 8d (8,4 mg, 0,06 mmol). A mistura de reação foi agitada a 70°C durante 45 minutos, então concentrada até seca e o resíduo foi dissolvido em uma mistura de THF (1,5 mL) e metanol (0,3 mL). Água (0,45 mL) foi adicionada lentamente nesta solução com agitação, seguida por LiOH (10,3 mg, 0,24 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. HPLC revelou que a reação prosseguiu até acabar. A mistura de reação foi concentrada, o resíduo foi dissolvido em DMSO e a solução foi injetada em uma coluna de HPLC Combi-prep. As frações puras foram reunidas e liofilizadas para dar 16,5 mg (42% de rendimento) de composto 4004 como um sólido branco amorfo (sal de ácido trifluoroacético).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) (mistura de rotâmeros; 8:2): δ 8,59 e 8,71 (2 s, 1 H), 8,13 (m, 2 H), 7,83 - 7,69 (m, 2 H), 7,1 (d, J = 8,2 Hz, 0,8 H), 6,46 (d, J = 8,2 Hz, 0,2 H), 5,76 - 5,67 (m, 2H), 5,21 e 5,17 (2 s, 1H), 5,05 (d, J = 11 Hz, 1 H), 4,53 - 4,49 (m, 2 H), 4,25 (br.s, 1 H), 4,04 - 3,99 (m, 5 H), 2,66 - 2,53 (m, 1 H), 2,34 (s, 4 H), 2,07 - 1,98 (m, 3 H), 1,76 - 1,25 (m, 16 H), 0,95 e 0,87 (2s, 9 H).

Exemplo 10

20 Preparação de Dipeptídeos:

Síntese de Dipeptídeo 3:

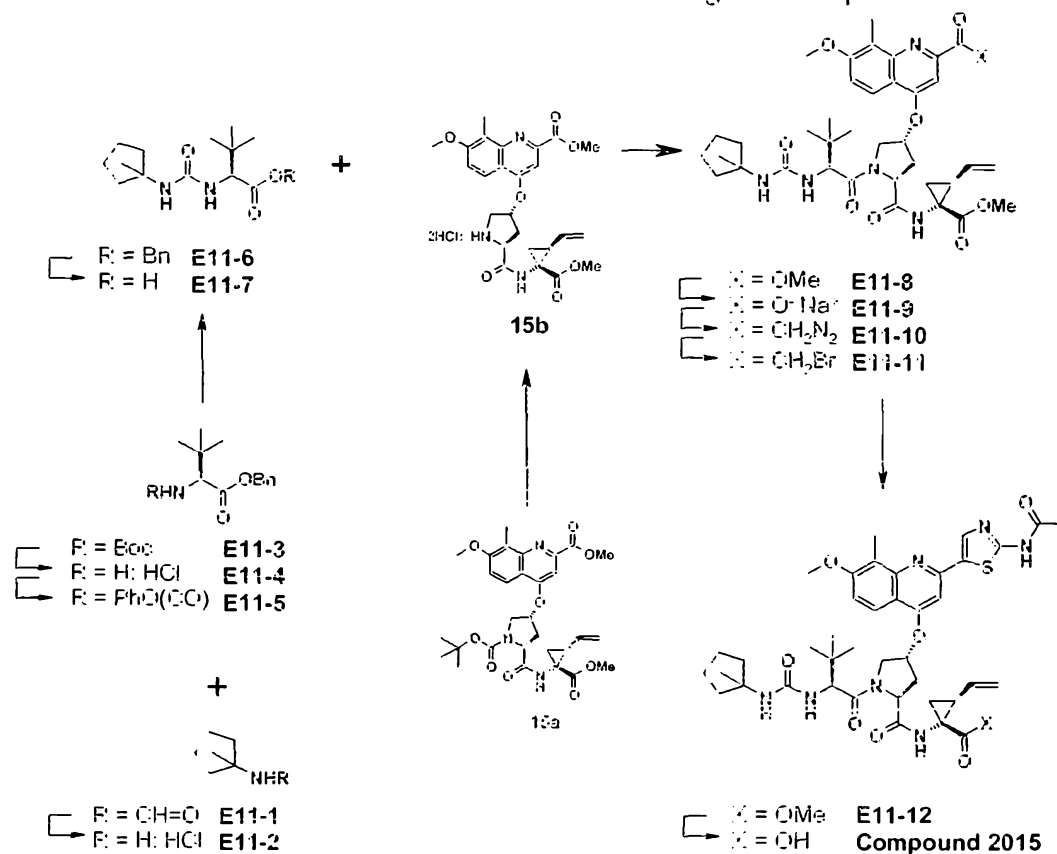


A uma solução de brosilato 3 Brs (4,2 g, 7,32 mmoles) e a quinolina A5 (1,45 g, 5,86 mmoles) em 1-metil-2-pirrolidinona (25 mL) foi adicionado carbonato de cézio (3,1 g, 9,5 mmoles). A mistura foi aquecida a 70°C durante 12 horas. A mistura de reação foi despejada em EtOAc (150 mL), lavada com H₂O (2X 150 mL), solução de NaHCO₃ saturado (2X 150 mL) e salmoura (2X 150 mL). A fase orgânica foi separada, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada para dar o produto bruto como um óleo amarelo. O material foi purificado por cromatografia instantânea sobre coluna de sílica-gel (250 - 400 mesh) eluindo com 65% de EtOAc em hexano para dar 15a (1,8 g, 42%) como um sólido branco.

Exemplo 11

Síntese de Composto 2015

A síntese foi feita de acordo com a seguinte sequência:



Legenda: Composto 2015

E11-1: Cianureto de potássio (1,43 g, 22,0 mmoles) foi adicionado a uma solução agitada de metilciclopentanol (2,00 g, 20,0 mmoles) em ácido acético glacial (1,00 mL) resultando em uma pasta fluida

espessa. Para isto foi adicionado, em gotas, ácido sulfúrico (3 mL, cuidado: exotérmico) a uma taxa em que a temperatura foi mantida a cerca de 30 - 35°C. Ácido acético adicional (1 mL) foi adicionado para facilitar agitação da pasta espessa. A mistura foi então aquecida a 55 - 60°C durante 30 minutos seguida por agitação em temperatura ambiente durante 16 horas. Água gelada (35 mL) foi então adicionada, a mistura extraída com éter etílico (2x 40 mL) e as fases orgânicas combinadas lavadas com 5% de NaHCO₃ (5x 30 mL), secas sobre MgSO₄ e o solvente evaporado para dar um óleo marrom pálido (1,16 g). O pH das lavagens aquosas combinadas foi então elevado a pH 11 pela adição de K₂CO₃ sólido e os sólidos resultantes filtrados e lavados com éter etílico (3x 40 mL). O filtrado foi extraído com éter etílico (2x 40 mL), os extratos combinados secos sobre MgSO₄ e o solvente evaporado para dar o produto adicional (0,355 g) que foi combinado com o óleo obtido acima (1,52 g, 60 %).

E11-2: 5N de ácido clorídrico (8 mL) foi adicionado a uma solução de E11-1 (1,50 g, 11,8 mmoles) em dioxano (8,0 mL) resultando em alguma precipitação. Etanol (4 mL) foi então adicionado e a solução aquecida a refluxo durante 4 horas. A reação foi então resfriada, os solventes orgânicos evaporados e o resíduo aquoso lavado com hexano (40 mL). A camada aquosa foi então evaporada até secura (etanol foi usado para azeotropar os últimos traços de água) e o sólido resultante foi seco sob vácuo elevado para dar o cloridrato de metilciclopentilamina como um sólido bege (1,38 g, 86%).

E11-3: A uma solução resfriada com gelo agitada de Boc-Thg-OH (5,00 g, 21,6 mmoles) em acetonitrila (75 mL) foi adicionado brometo de benzila (2,83 mL, 23,8 mmoles) sob uma atmosfera de argônio. DBU (3,88 mL, 25,9 mmoles) foi então adicionado em porções pequenas sobre cerca de 5 minutos. A pasta fluida resultante foi agitada a 0°C durante ainda 30 minutos então deixada para aquecer em temperatura ambiente. Após 3 horas, o solvente foi evaporado e o resíduo extraído com acetato de etil (50 mL), lavado com 1N de HCl (2x 25 mL), 5% de NaHCO₃ aquoso (3x 25 mL) e salmoura (25 mL), e então seco sobre MgSO₄ e o solvente evaporado para

dar o éster benzílico como um óleo incolor (6,83 g, 98%).

E11-4: O E11-3 (6,80 g, 21,2 mmoles) foi dissolvido em dioxano (4 mL) e uma solução de 4N de HCl em dioxano (30 mL, 120 mmoles) adicionado. Após agitação em temperatura ambiente durante duas horas, o solvente foi evaporado e o resíduo deixado permanecer sob uma corrente de nitrogênio resultante em solidificação lenta. Este material foi então triturado com hexano (2x 50 mL), filtrado, seco em ar durante 30 minutos então colocado sob vácuo elevado durante 5 dias para dar o sal cloridrato como um sólido branco (4,86 g, 89%).

E11-5: A uma solução resfriada com gelo agitada de E11-4 (4,85 g, 18,8 mmoles) em tetrahidrofurano (75 mL) foi adicionada diisopropiletilamina (8,20 mL, 47,0 mmoles) seguido pela adição em gotas de clorofórmio de fenila (2,60 mL, 20,7 mmoles) sob uma atmosfera de argônio. Um precipitado espessa se formou que, quando de agitação vigorosa, se tornou uma pasta fluida final. Após 4,5 h, a mistura foi concentrada a dois terços de seu volume original e então extraída com acetato de etil (50 mL) e lavada com água (40 mL), 0,5 M de KHSO_4 (40 mL), 5% de NaHCO_3 (2x 40 mL) e salmoura (50 mL). A fase orgânica foi seca sobre MgSO_4 e evaporada para dar o carbamato de fenila como um óleo incolor que foi lentamente cristalizado sobre um período de dias (6,63 g, quantitativo).

E11-6: A uma solução de E11-5 (1,00 g, 2,93 mmoles) em DMSO (2,00 mL) contendo acetonitrila (1,00 mL) foi adicionado diisopropiletilamina (817 μL) seguido pela amina E11-2 (477 mg, 3,52 mmoles). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante duas horas e então aquecida 70°C durante 45 minutos. A solução foi então diluída com acetato de etil (30 mL), lavada com 5% de K_2CO_3 aquoso (4x 50 mL) e salmoura (50 mL). A fase orgânica foi seca sobre MgSO_4 , o solvente evaporado e o resíduo purificado por cromatografia instantânea sobre TLC tipo de sílica-gel usando 10:1 a 5:1 (gradiente) hexano /acetato de etila como eluente que deu a uréia E11-6 como um sólido cristalino (798 mg, 79%).

E11-7: A uma solução de uréia E11-6 (780 mg, 2,25 mmoles) em

etanol absoluto (10 mL) sob uma atmosfera de argônio foi adicionado 10% de catalisador Pd-C (100 mg). O sistema foi purgado três vezes com H₂ e então agitado vigorosamente sob um balão de hidrogênio. Após 3 horas, o catalisador foi filtrado sobre Celite e o filtrado evaporado. O resíduo foi então
5 dissolvido em metanol (cerca de 10 mL), filtrado através de um filtro de Millipore Millex de 0,45 µm e então evaporado para dar o ácido E11-7 como um sólido branco (539 mg, 93%).

15b: O Boc-dipeptídeo 15a (1,23 g, 2,11 mmoles) foi dissolvido em dioxano seco (2 mL) e uma solução de 4N de HCl em dioxano (10 mL,
10 40 mmoles) adicionado, resultando em uma solução amarelo brilhante que foi deixada permanecer em temperatura ambiente. Após 3 horas, o solvente foi evaporado resultando em um sólido amarelo gumoso que foi triturado com diclorometano (cerca de 10 mL) e evaporado para um pó amarelo-canário que foi seco sob vácuo elevado (1,23 g, quantitativo).

E11-8: A uréia E11-7 (239 mg, 0,932 mmol) e TBTU (3,06 mg, 0,979 mmol) foram dissolvidos/colocados em pasta fluida em diclorometano anidro (4 mL) e diisopropiletilamina (157 µL, 0,900 mmol) adicionado. A reação foi agitada em temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio até a solução se tornou quase homogênea (cerca de 5 minutos).
20 A solução de dipeptídeo 15b (494 mg, 0,888 mmol) em diclorometano contendo diisopropiletilamina (314 µL, 1,3 mmol) foi então adicionado e a solução resultante deixada para agitar durante 3 horas depois a reação foi tornada básica pela adição de diisopropiletilamina adicional (cerca de 0,15 mL). O solvente foi evaporado dando um xarope amarelo que foi extraído
25 com acetato de etil (2x 50 mL) e lavado com NaHCO₃ saturado (2x 50 mL) e salmoura (30 mL). Os extratos combinados foram então secos sobre MgSO₄ e evaporados para dar o tripeptídeo E11-8 como um sólido branco fibroso (650 mg, 97%).

E11-9: O éster E11-8 (645 mg, 0,894 mmol) foi dissolvido em tetrahidrofurano (16 mL) contendo metanol (8 mL) e 1,0N de uma solução de hidróxido de sódio aquoso (900 mL, 0,900 mmol) então adicionado em gotas com agitação vigorosa em temperatura ambiente. Após 5 horas, a solução

foi evaporado (mantendo a temperatura do banho abaixo de 30 °C) e então colocado sob vácuo elevado durante a noite para dar o sal carboxilato como um sólido amarelo-pálido (725 mg, quantitativo) que foi usado sem ainda purificação (cerca de 10% de diácido presente).

- 5 E11-10: A uma pasta fluida resfriada com gelo agitada de sal de sódio E11-9 (0,894 mmol) em tetrahydrofurano (10 mL) sob uma atmosfera de argônio foi adicionado trietilamina (240 µL, 1,72 mmol) seguido pela adição em gotas de cloroformiato de isobutila (174 µL, 1,34 mmol). A pasta fluida resultante foi agitada a 0°C durante 3 horas e uma solução de
- 10 diazometano em éter etílico (0,7M, 10 mL, 7 mmoles) então adicionado. A pasta fluida amarela foi agitada durante 30 minutos a 0°C e então deixada para aquecer em temperatura ambiente. Após 1 h, nitrogênio foi borbulhado através de uma pasta fluida durante 15 minutos para remover o excesso de diazometano e o solvente evaporado. O resíduo foi extraído com acetato de
- 15 etil (20 mL) e lavado com 5% de NaHCO₃ aquoso (20 mL) e salmoura (20 mL). A fase orgânica foi seca sobre MgSO₄ e evaporada para dar o diazocetona E11-10 como um sólido amarelo (626 mg (96%).

- E11-11: A uma solução fria agitada de diazocetona E11-10 (620 mg, 0,850 mmol) em tetrahydrofurano (2 mL) foi adicionado 48% em gotas de
- 20 ácido bromídrico aquoso (144 µL, 0,850 mmol) e a reação agitada durante 30 minutos. A solução foi então diluída e extraída com acetato de etil (30 mL) e lavada com 5% de NaHCO₃ aquoso (2x 20 mL) e salmoura (20 mL). A fase orgânica foi seca sobre MgSO₄ e evaporada para dar o bromocetona E11-11 como um sólido amarelo (611 mg, 92%).

- 25 E11-12: A uma solução de bromocetona E11-11 (75 mg, 0,10 mmol) em isopropanol (0,30 mL) foi adicionado diisopropiletilamina (87 µL, 0,50 mmol) e *N*-acetiltiouréia (13 mg, 0,15 mmol). A mistura agitada foi aquecida a 70°C durante uma hora e então extraída com acetato de etil (30 mL) e lavada com 5% de NaHCO₃ aquoso (20 mL) e salmoura (20 mL). A
- 30 fase orgânica foi seca sobre MgSO₄ e evaporada para dar o aminotiazol bruto como um sólido amarelo que foi usado sem ainda purificação.

Composto 2015: O éster E11-12 (0,10 mmol) foi dissolvido em

tetrahidrofurano (0,30 mL) e metanol (0,25 mL) e 1,0 N de hidróxido de lítio (800 μ L, 0,80 mmol) adicionado. Após agitação em temperatura ambiente durante 2,5, os solventes orgânicos foram evaporados e o resíduo aquoso resultante foi diluído com DMSO (1 mL) e ácido acético (0,7 mL) e a solução

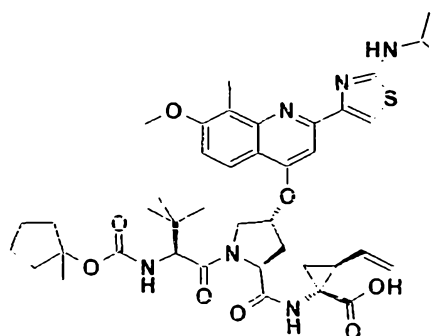
5 injetada sobre uma coluna de HPLC Combi-Prep. As frações puras foram reunidas e liofilizadas para dar o inibidor final 2015 como um sólido amarelo amorfo (sal trifluoroacetato, 16 mg, 20 %): ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0,87 e 0,96 (dois s, 9H), 1,19 e 1,28 (dois s, 3H), 1,24 - 1,90 (m, 9H), 2,03 (app q4, Japp = 8,8 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,2 - 2,28 (m, 1H), 2,60 (s, 3H),

10 3,83 - 4,05 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,19 - 4,23 (m, 2H), 4,36 - 4,46 (m, 3H), 4,81 (app t, Japp = 7 Hz, 0,2H), 5,03 - 5,07 (dois conjuntos de sobreposição dd, 1H), 5,16 - 5,24 (dois conjuntos de sobreposição dd, 1H), 5,38 e 5,42 (dois br. s, 1H), 5,67 - 5,83 (m, 1H), 5,95 - 6,04 (m, 2H), 7,26 (d, J = 9,4 Hz, 0,8H), 7,40 (d, J = 9,4 Hz, 0,2H), 7,43 - 7,55 (br. m, 1H), 7,89 (d, J = 9,2 Hz,

15 0,2 H), 8,04 (d, J = 9,2 Hz, 0,8H), 8,08 (br. s, 1H), 8,54 (s, 0,8H), 8,87 (s, 0,2H), 12,37 e 12,42 (dois br. s, 1H).

Exemplo 12

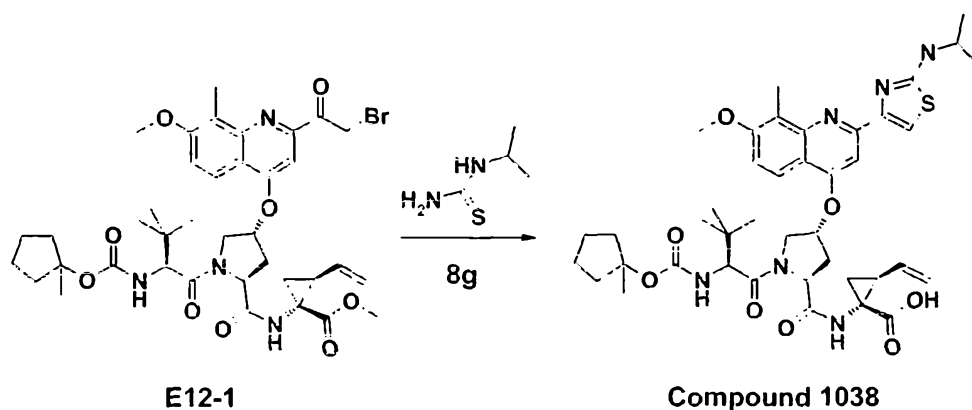
Síntese de Composto 1036



Compound 1036

Legenda: Composto 1036

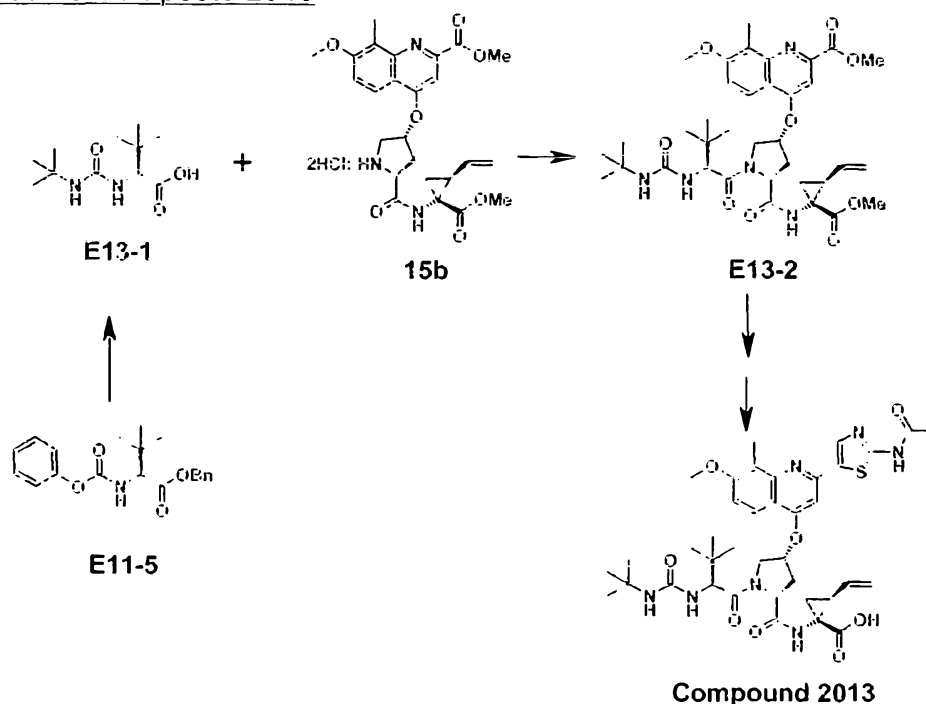
20 Usando uma sequência de reação similar ao descrito nas últimas seis etapas de Exemplo 11, mas usando carbamato 4c (Exemplo 15) em vez de ureia 11-7, o seguinte carbamato bromocetona E12-1 foi preparado:



Legenda: Composto 1038

Conversão do bromocetona para composto final foi feita como a seguir:

- A uma solução do bromocetona E12-1 (60 mg, 0,076 mmol) em isopropanol (3 mL) foi adicionado isopropiltiuréia 8g (11,7 mg, 0,99 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 70°C durante 45 minutos. HPLC revelou completo consumo do material de partida. A mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente, diluída com THF (3 mL) e 1,0N de uma solução de hidróxido de sódio (1 mL) foi adicionado. Após agitação em temperatura ambiente durante 12 horas, a mistura de reação foi concentrada até secar. O resíduo foi dissolvido em DMSO (2 mL) e a solução foi injetada sobre uma coluna HPLC Combi-Prep. As frações puras foram reunidas e liofilizadas para dar 9 mg de Composto 1038 como um sólido amarelo amorfo (sal trifluoroacetato) (15% de rendimento).
- ¹H-RMN, 400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,35 (br s, 1H), 8,56 e 8,76 (dois s, 1H), 7,72 - 8,27 (m, 2H), 7,23 - 7,68 (m, 2H), 6,68 - 6,95 (d, J = 9Hz, 0,8H), 6,18 - 6,34 (d, J = 9Hz, 0,2H), 5,61 - 5,81 (m, 1H), 5,52 (amplo s, 1H), 5,13 - 5,27 (m, 1H), 4,96 - 5,13 (m, 1H), 4,31 - 4,50 (m, 3H), 3,74 - 4,17 (m, 8H), 2,53 - 2,60 (m, 3H), 2,20 - 2,36 (m, 1H), 1,95 - 2,09 (m, 1H), 1,70 - 1,91 (m, 2H), 1,95 - 2,09 (m, 1H), 1,37 - 1,61, (m, 6H), 1,18 - 1,32 (m, 9H), 0,37 e 0,96 (dois s, 9H).

Exemplo 13**Síntese de Composto 2013****Legenda: Composto 2013**

Ácido uréia E13-1: O ácido uréia-P3 foi preparado a partir de 5 terc-butilamina e E11-5 pela mesma seqüência de reações como descrito no Exemplo 11.

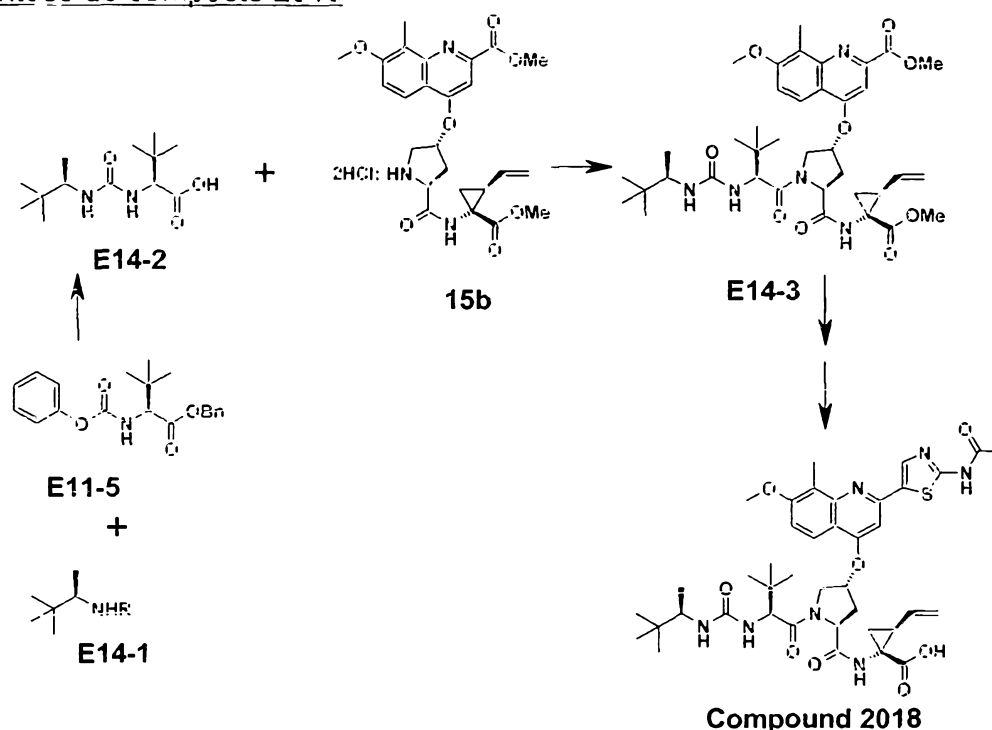
Éster tripeptídeo E13-2: O ácido uréia-P3 foi copulado com o 10 fragmento P1-P2 15b como descrito no Exemplo 11.

Composto 2013: O inibidor final foi preparado a partir de E13-2 15 por uma seqüência de etapas idênticas ao que foi descrito no Exemplo 11. O produto da saponificação final foi isolado como um pó amarelo amorfo (sal trifluoroacetato, 21 mg, 28 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 0,91 e 0,96 (dois s, 9H), 1,15 e 1,21 (dois s, 9H), 1,26 (dd, J = 5,0, 9,4 Hz, 0,8H), 1,53 (dd, J = 5,0, 7,8 Hz, 0,8H), 1,58 (dd, J = 4,3, 9,2 Hz, 0,2H), 2,03 (app q4, J_{app} = 8,8 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,2 - 2,28 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 3,80 - 4,04 (m, 2H), 3,93 e 3,96 (dois s, 3H), 4,18 - 4,20 (m, 2H), 4,35 - 4,45 (m, 3H), 4,83 (app t, J_{app} = 7 Hz, 0,2H), 5,03 - 5,07 (dois conjuntos de sobreposição dd, 1H), 5,17 - 5,24 (dois conjuntos de sobreposição dd, 1H), 5,36 e 5,42 (dois br. s, 1H), 5,66 - 5,80 (m, 1H), 5,86 - 6,04 (br. m, 2H), 7,25 (d, J = 9,2

Hz, 0,8H), 7,40 (d, J = 9,2 Hz, 0,2H), 7,4 - 7,50 (br. m, 1H), 7,88 (d, J = 9,0 Hz, 0,2 H), 8,03 - 8,15 (br. m, 1,8H), 8,54 (s, 0,8H), 8,89 (s, 0,2H), 12,38 e 12,42 (dois br. s, 1H).

Exemplo 14

5 Síntese de composto 2018



Legenda: Composto 2018

E14-2: O ácido uréia-P3 E14-2 foi preparado a partir de E11-5 e amina E14-1 pela mesma sequência de reações como descrito no Exemplo 11.

E14-3: O ácido uréia-P3 foi copulado com o fragmento P1-P2 15b como descrito no Exemplo 11.

O inibidor final foi preparado a partir de E14-3 por uma sequência de etapas idênticas às descritas no Exemplo 11. O produto da saponificação final foi isolado como um pó amarelo amorfo (sal trifluoroacetato, 10 mg, 21%).

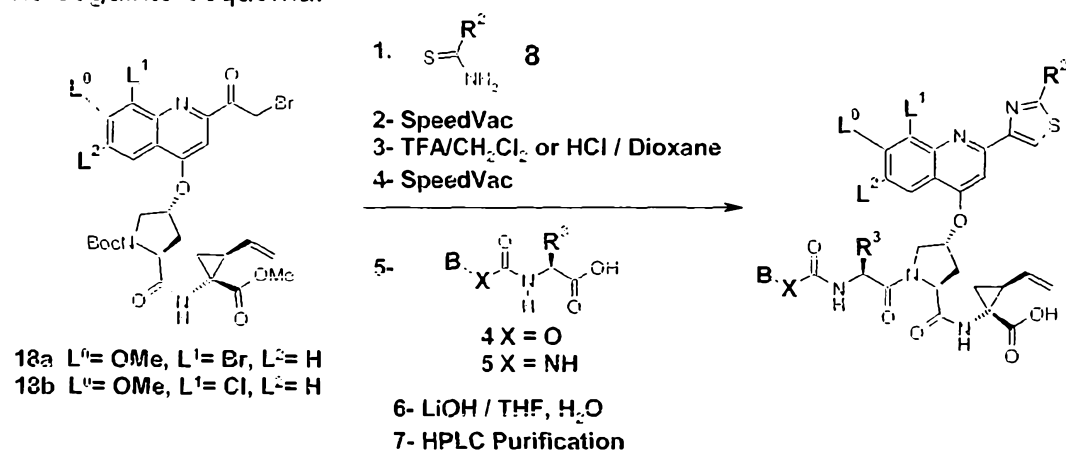
15 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0,74 - 0,97 (m, 21H), 1,25 (dd, J = 5, 9Hz, 1H), 1,47 (dd, J = 8, 4Hz, 0,2H), 1,53 (dd, J = 8, 5Hz, 0,8H), 2,02 (app q^4 , J_{app} = 8Hz, 0,8H), 2,19 (s, 3H), 2,2 - 2,27 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 3,31 - 3,43 (m, 1H), 3,93 e 3,95 (dois s, 3H), 3,98 - 4,02 * (m), 4,22 - 4,26 * (m), 4,35 - 4,39 * (m), 4,82 (app t, J_{app} = 7Hz, 0,2H), 5,01 - 5,06 (dois conjuntos de

sobreposição dd, 1H), 5,16 - 5,23 (dois conjuntos de sobreposição dd, 1H), 5,35 e 5,41 (dois br, s, 1H), 5,67 - 5,79 (m, 1H), 5,87 (d, J = 9,4Hz, 0,8H), 5,91 (d, J = 9,4Hz, 0,2H), 6,07 (d, J = 3,6Hz, 0,8H), 6,14 (d, J = 9,2Hz, 0,2H), 7,24 - 7,5 (m, 2H), 7,39 (d, J = 9,2Hz, 0,2H), 8,04 - 8,12 (m, 1,8H), 8,54 (s, 0,8H), 8,87 (s, 0,2H), 12,37 e 12,41 (dois s, 1H). ¹ obscurecido por sinal HOD.

Exemplo 15

Biblioteca de permuta:

Ambos bromo cetonas 18a e 18b foram usados em uma biblioteca de permuta para a síntese paralela de compostos como mostrado no seguinte esquema:



Legenda: Dioxano; purificação HPLC

Etapa 1: Formação do anel aminotiazol

Uma série de frascos 8-mL foram dispostos em um bloco de reação de um sintetizador ACT496 (de Advanced Chemtech). Em cada frasco foi adicionado o derivado tio (8) de interesse (0,0668 mmol), bromocetona (0,0625 mmol) e isopropanol (500 µL). Os frascos fechados foram aquecidos a 70°C durante uma hora. O solvente foi então evaporado usando um centrifugador a vácuo (SpeedVac) e foi co-evaporado com 1,2-dicloroetano. Os produtos brutos foram secos sob vácuo elevado durante a noite.

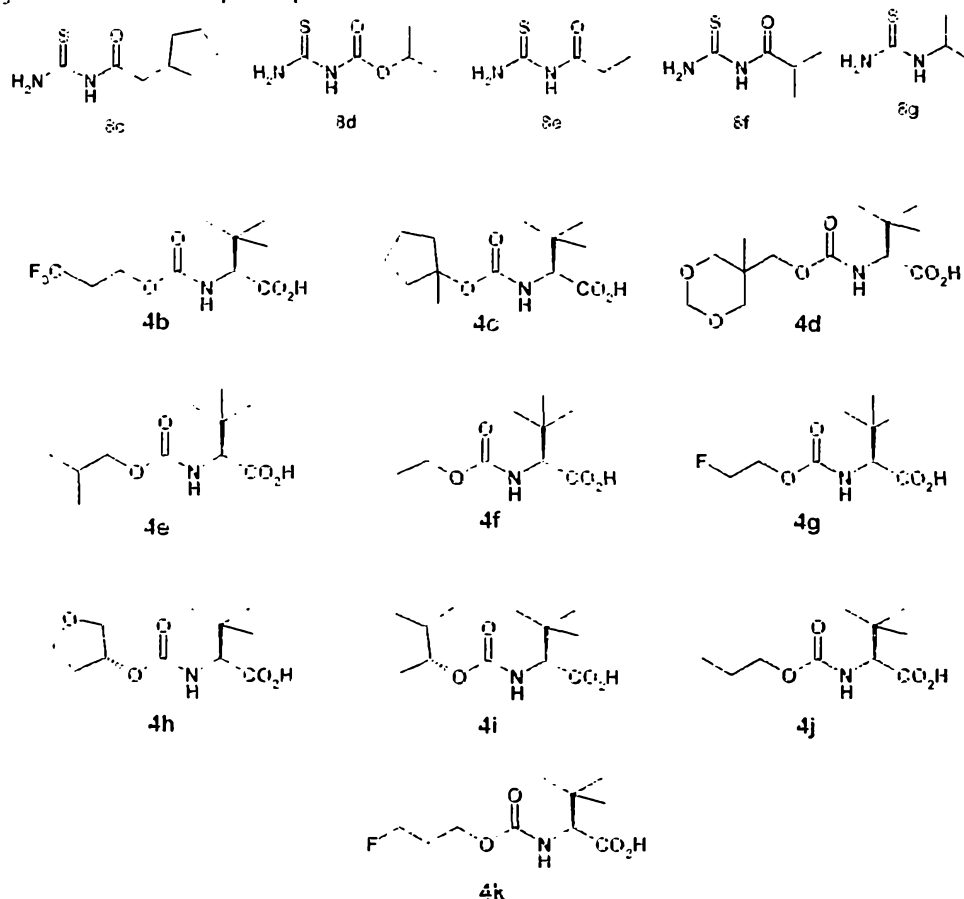
Etapa 2: Remoção do grupo de proteção Boc

Todos os frascos foram tratados com 30% de TFA em DCM (500 µL) durante uma hora. Todos os frascos foram transferidos no centrifugador

a vácuo para remover o material volátil.

Etapas 3: Copulação

Em cada frasco foi adicionado o carbamato correspondente (21c a 21g) e ácido carbamato (4b a 4k) (0,0875 mmol), HATU (0,0875 mmol, 33,27 mg) e DIPEA (0,313 mmol, 55 μ L) em 500 μ L de DMSO e a mistura de reação foi deixada para proceder durante a noite.



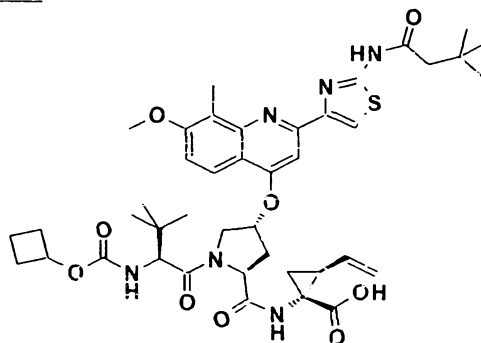
Etapas 4: Saponificação e Purificação

Todas reações foram diluídas com 400 μ L de DMSO e 200 μ L de THF. Uma solução de 500 μ L de 2N de LiOH aquoso (1 mmol) foi adicionado em cada frasco e deixada para proceder durante a noite após vezes, a mistura foi neutralizada pela adição de 400 μ L de AcOH. Todos compostos foram purificados por fase reversa semipreparada HPLC (coluna simetria 5 cm x 19 cm, CH₃CN / H₂O 0,06% de gradiente TFA).

Exemplo 16

Os seguintes compostos foram preparados usando seqüências de reações e metodologias como descrito nos exemplos acima:

Compostos da Tabela 1

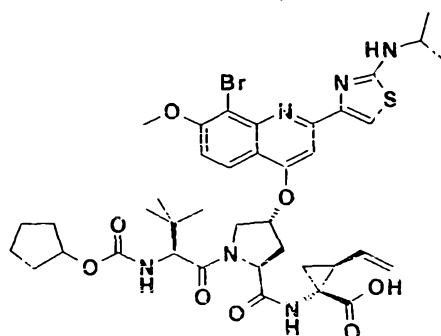


Compound 1006

Composto 1006:

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): ca, 85:15 mistura de rotâmeros, descrição de rotâmeros principal; δ 12,31 (br s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,14 (br s, 1H), 8,06 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,47 (br s, 1H), 7,34 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,79 - 5,66 (m, 1H), 5,51 - 5,41 (m, 1H), 5,24 - 5,15 (m, 1H), 5,11 - 5,03 (m, 1H), 4,53 - 4,40 (m, 2H), 4,40 - 4,32 (m, 1H), 4,07 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,04 - 3,92 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,58 - 2,50 (m, 1H), 2,40 (br s, 2H), 2,31 - 2,17 (m, 1H), 2,12 - 1,95 (m, 3H), 1,91 - 1,76 (m, 2H), 1,71 - 1,39 (m, 3H), 1,31 - 1,23 (m, 1H), 1,04 (m, 9H), 0,97 (s, 9H).

EM (eletrospray): 817,4 ($M-H$) $^-$ 819,5 ($M+H$) $^+$. Homogeneidade HPLC de fase reversa (0,06% de TFA; CH_3CN : H_2O): 99%



Compound 1030

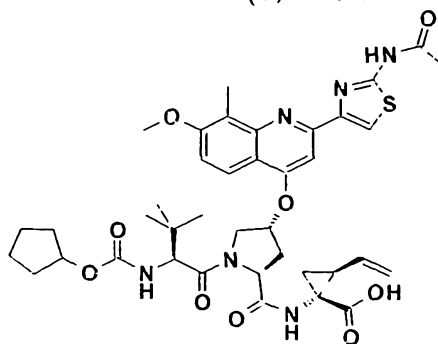
Composto 1030:

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): ca, 85:15 mistura de rotâmeros, descrição de rotâmeros principal; δ 8,56 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,00 - 7,78 (m, 1H), 7,73 - 7,56 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,78 - 5,65 (m, 1H), 5,52 - 5,45 (m, 1H), 5,23 - 5,15 (m, 1H), 5,13 - 5,03 (m, 1H), 4,53 - 4,50 (m, 1H), 4,50 - 4,42 (m, 1H), 4,39 - 4,31 (m,

1H), 4,10 - 4,03 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,99 - 3,70 (m, sob H₂O, 2H), 2,34 - 2,23 (m, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,70 - 1,37 (m, 9H), 1,34 - 1,23 (m, 2H), 1,26 (br d, J = 6,4 Hz, 6H), 0,96 (s, 9H).

EM (eletrospray): 639 (M-H)⁻ 841,3 (M-H+2)⁻ 841,3 (M+H)⁺ 843,3 (MH+2).

5 Homogeneidade HPLC de fase reversa (0,06% de TFA; CH₃CN:H₂O): 98%

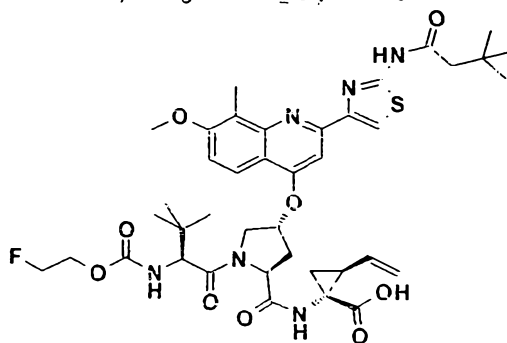


Compound 1015

Composto 1015:

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): ca, 85:15 mistura de rotâmeros, descrição de rotâmeros principal; δ 12,32 (br s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,15 - 8,03 (m, 1H), 8,04 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,47 - 7,37 (m, 1H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,78 - 5,65 (m, 1H), 5,45 - 5,38 (m, 1H), 5,23 - 5,14 (m, 1H), 5,09 - 5,02 (m, 1H), 4,72 - 4,62 (m, 1H), 4,46 - 4,32 (m, 2H), 4,16 - 4,08 (m, 1H), 4,03 - 3,90 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,30 - 2,19 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,06 - 1,97 (m, 1H), 1,81 - 1,21 (m, 11H), 0,97 (s, 9H),

EM (eletrospray): 775,4 (M-H)⁻ 777,5 (M+H)⁺. Homogeneidade HPLC de fase reversa (0,06% de TFA; CH₃CN: H₂O): 99%



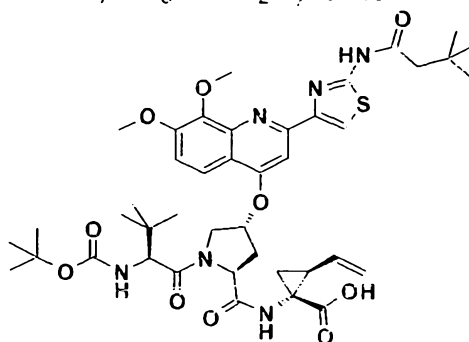
Compound 1024

Composto 1024:

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): ca, 85:15 mistura de rotâmeros, descrição de rotâmeros principal; δ 12,31 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,20 - 8,05 (m, 1H), 8,03

(d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,54 - 7,40 (m, 1H), 7,38 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,79 - 5,66 (m, 1H), 5,49 - 5,41 (m, 1H), 5,23 - 5,15 (m, 1H), 5,09 - 5,02 (m, 1H), 4,77 - 3,85 (m, 8H), 3,95 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,58 - 2,47 (m, 1H), 2,43 - 2,36 (m, 2H), 2,31 - 2,20 (m, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,57 - 1,51 (m, 1H), 1,31 - 1,23 (m, 1H), 1,04 (s, 9H), 1,00 (s, 9H).

EM (eletrospray): 809,4 (M-H)⁻ 811,4 (M+H)⁺. Homogeneidade HPLC: de fase reversa (0,06% de TFA; CH₃CN: H₂O): 93%

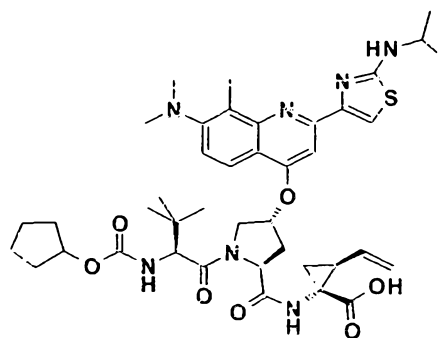


Compound 1001

Composto 1001:

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): ca, 7:3 mistura de rotâmeros, descrição de rotâmeros principal; δ 8,01 (br s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,90 - 7,77 (m, 2H), 7,70 (br s, 1H), 7,31 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,28 - 6,10 (m, 1H), 5,53 - 5,33 (m, 1H), 5,03 - 5,92 (m, 1H), 4,85 - 4,71 (m, 1H), 4,49 - 4,40 (m, 1H), 4,19 - 4,02 (m, 3H), 4,03 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 2,82 - 2,45 (m, 3H), 2,36 - 2,23 (m, 1H), 1,90 - 1,79 (m, 1H), 1,34 (m, 9H), 1,37 - 1,14 (m, 2H), 1,03 (s, 9H), 0,93 (s, 9H).

EM (eletrospray): 835,4 (M-H)⁻ 837,3 (M+H)⁺. Homogeneidade HPLC de fase reversa (0,06% de TFA; CH₃CN: H₂O): 99%

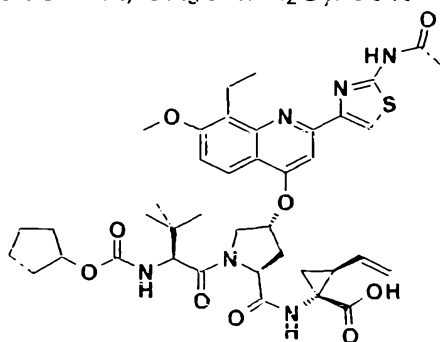


Compound 1011

Composto 1011:

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): ca, 85:15 mistura de rotâmeros, descrição de rotâmeros principal; δ 8,53 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,25 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,79 - 5,64 (m, 1H), 5,44 - 5,33 (m, 1H), 5,23 - 5,13 (m, 1H), 5,10-5,00 (m, 1H), 4,31 - 4,70 (m, 1H), 4,45-4,27 (m, 2H), 4,19 - 4,11 (m, 1H), 4,04 - 3,91 (m, 1H), 3,87-3,72 (m, 1H), 2,75 (s, 6H), 2,66 (s, 3H), 2,56-2,42 (m, 1H), 2,29 - 2,17 (m, 1H), 2,07 - 1,97 (m, 1H), 1,80 - 1,21 (m, 10H), 1,25 (br d, J = 6,5 Hz, 6H), 0,97 (s, 9H).

10 EM (eletrospray): 788,4 (M-H)⁻ 790,5 (M+H)⁺. Homogeneidade HPLC de fase reversa (0,06% de TFA; CH₃CN: H₂O): 95%

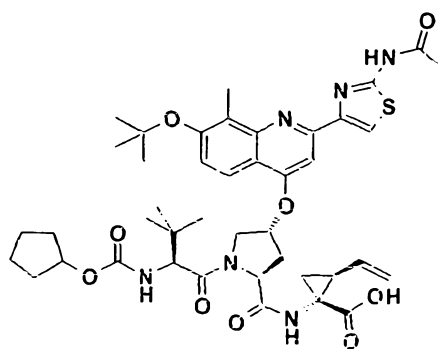


Compound 1023

Composto 1023:

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): ca, 85:15 mistura de rotâmeros, descrição de rotâmeros principal; δ 12,36 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,09 - 7,97 (m, 2H), 7,42 (br s, 1H), 7,29 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,79 - 5,66 (m, 1H), 5,45 - 5,38 (m, 1H), 5,23 - 5,15 (m, 1H), 5,09 - 5,02 (m, 1H), 4,75 - 4,66 (m, 1H), 4,47 - 4,31 (m, 2H), 4,16 - 4,09 (m, 1H), 4,03 - 3,91 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,29 - 3,18 (m, 2H), 2,60 - 2,43 (m, 1H), 2,30 - 2,18 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,07 - 1,97 (m, 1H), 1,81 - 1,33 (m, 9H), 1,31 - 1,23 (m, 1H), 1,18 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,97 (s, 9H).

20 EM (eletrospray): 789,3 (M-H)⁻ 791,4 (M+H)⁺. Homogeneidade HPLC de fase reversa (0,06% de TFA; CH₃CN: H₂O): 98%

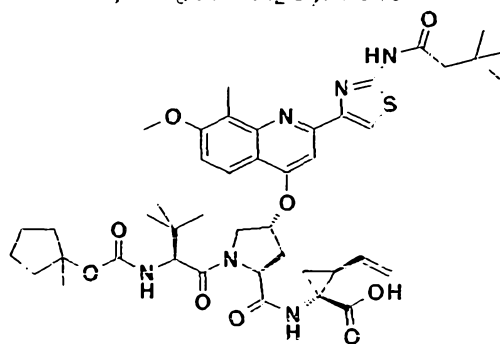


Compound 1033

Composto 1033:

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): ca, 85:15 mistura de rotâmeros, descrição de rotâmeros principal; δ 12,36 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,98 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,20 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H),
 5 5,80-5,65 (m, 1H), 5,44-5,37 (m, 1H), 5,24-5,14 (m, 1H), 5,10-5,01 (m, 1H),
 4,85-4,76 (m, 1H), 4,45-4,34 (m, 2H), 4,21-4,10 (m, 1H), 4,04-3,89 (m, 1H),
 2,62 (s, 3H), 2,53-2,47 (m, 1H), 2,28-2,13 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,06-1,96
 (m, 1H), 1,81-1,38 (m, 9H), 1,39 (s, 9H), 1,29-1,22 (m, 1H), 0,99 (s, 9H).

EM (eletrospray): 817,4 (M-H)⁻ 819,4 (M+H)⁺. Homogeneidade HPLC de
 10 fase reversa (0,06% de TFA; CH₃CN: H₂O): 98%



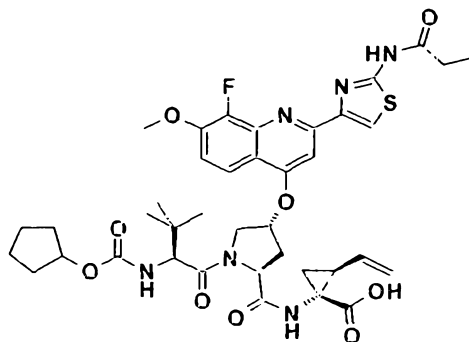
Compound 1037

Composto 1037:

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): ca, 85:15 mistura de rotâmeros, descrição de rotâmeros principal; δ 12,29 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,19-8,01 (m, 1H), 8,04
 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,25 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,4 Hz,
 15 1H), 5,78-5,65 (m, 1H), 5,47-5,37 (m, 1H), 5,22-5,13 (m, 1H), 5,08-5,02 (m,
 1H), 4,45-4,33 (m, 2H), 4,13-4,06 (m, 1H), 3,98-3,90 (m, 1H), 3,92 (s, 3H),
 2,59 (s, 3H), 2,56-2,46 (m, 1H), 2,41-2,36 (m, 2H), 2,28-2,18 (m, 1H), 2,05-
 1,96 (m, 1H), 1,93-1,43 (m, 9H), 1,33 (br s, 3H), 1,29-1,22 (m, 1H), 1,03 (s,

9H), 0,97 (s, 9H).

EM (eletrospray): 845,5 (M-H)⁻ 847,5 (M+H)⁺. Homogeneidade HPLC de fase reversa (0,06% de TFA; CH₃CN: H₂O): 96%

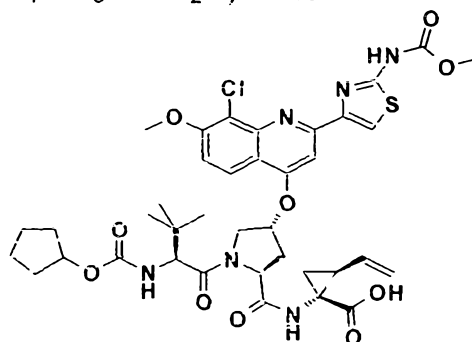


Compound 1051

Composto 1051:

- 5 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): ca, 85:15 mistura de rotâmeros, descrição de rotâmeros principal; δ 12,35 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,92 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,33 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,78-5,65 (m, 1H), 5,47-5,38 (m, 1H), 5,23-5,13 (m, 1H), 5,09-5,00 (m, 1H), 4,69-4,60 (m, 1H), 4,48-4,30 (m, 2H), 4,14-3,90 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,60-2,39 (m, 3H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,30-1,37 (m, 8H), 1,37-1,20 (m, 2H), 1,12 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,96 (s, 9H),
- 10

EM (eletrospray): 793,3 (M-H)⁻ 795,3 (M+H)⁺. Homogeneidade HPLC de fase reversa (0,06% de TFA; CH₃CN: H₂O): 98%



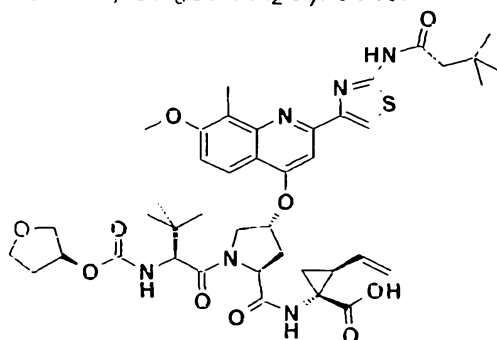
Compound 1053

Composto 1053:

- 15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): ca, 85:15 mistura de rotâmeros, descrição de rotâmeros principal; δ 12,06 (br s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,12 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,39 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,6 Hz,

8,04 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,49-7,38 (m, 1H), 7,29 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,78-5,66 (m, 1H), 5,46-5,39 (m, 1H), 5,23-5,14 (m, 1H), 5,09-5,02 (m, 1H), 4,71-4,62 (m, 1H), 4,47-4,32 (m, 2H), 4,15-4,09 (m, 1H), 4,03-3,92 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,58-2,40 (m, 2H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,80-1,21 (m, 11H), 1,13 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 0,97 (s, 9H).

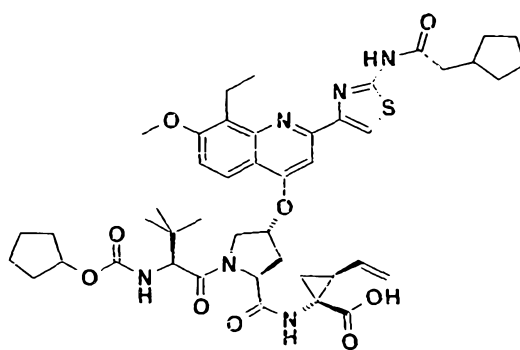
EM (eletrospray): 789,4 (M-H)⁻ 791,4 (M+H)⁺. Homogeneidade HPLC: de fase reversa (0,06% de TFA; CH₃CN: H₂O): 98%.



Compound 1026

Composto 1026:

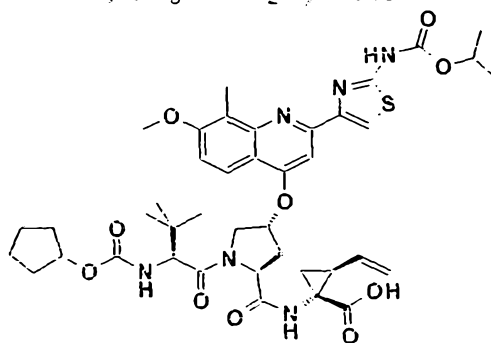
- 10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): ca, 85:15 mistura de rotâmeros, descrição de rotâmeros principal; δ 12,30 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,09 (br s, 1H), 8,02 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,44 (br s, 1H), 7,32 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,78-5,66 (m, 1H), 5,47-5,39 (m, 1H), 5,23-5,15 (m, 1H), 5,10-5,03 (m, 1H), 4,80-4,72 (m, 1H), 4,49-4,41 (m, 1H), 4,37-4,29 (m, 1H), 4,15-4,08 (m, 1H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,80-3,51 (m, sob H₂O, 4H), 2,60 (s, 3H), 2,57-2,48 (m, 1H), 2,41-2,37 (m, 2H), 2,31-2,21 (m, 1H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,95-1,83 (m, 1H), 1,62-1,46 (m, 2H), 1,31-1,22 (m, 1H), 1,04 (s, 9H), 0,97 (s, 9H), EM (eletrospray): 833,3 (M-H)⁻ 835,4 (M+H)⁺. Homogeneidade HPLC de fase reversa (0,06% de TFA; CH₃CN:H₂O): 99%
- 15

**Compound 1022**

Composto 1022:

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): ca, 85:15 mistura de rotâmeros, descrição de rotâmeros principal; δ 12,32 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,08-7,97 (m, 2H), 7,42 (br s, 1H), 7,29 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,79-5,66 (m, 1H), 5,44-5,37 (m, 1H), 5,24-5,15 (m, 1H), 5,09-5,02 (m, 1H), 4,75-4,67 (m, 1H), 4,43-4,32 (m, 2H), 4,16-3,95 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,29-3,18 (m, 2H), 2,59-2,48 (m, 1H), 2,34-2,20 (m, 3H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,81-1,16 (m, 19H), 1,18 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,97 (s, 9H),

EM (eletrospray): 857,4 ($\text{M}-\text{H}^-$) 859,5 ($\text{M}+\text{H}^+$). Homogeneidade HPLC de fase reversa (0,06% de TFA; CH_3CN : H_2O): 98%

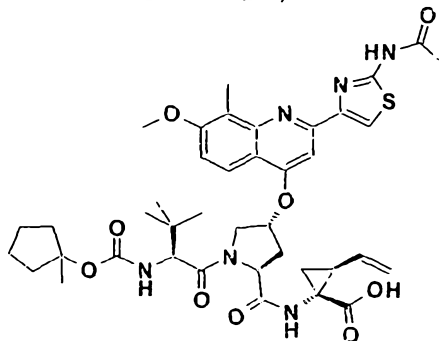
**Compound 1046**

Composto 1046:

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): ca, 85:15 mistura de rotâmeros, descrição de rotâmeros principal; δ 11,91 (br s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,08 (br s, 1H), 8,04 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,30 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,78-5,66 (m, 1H), 5,46-5,38 (m, 1H), 5,23-5,15 (m, 1H), 5,09-5,03 (m, 1H), 5,03-4,93 (m, 1H), 4,71-4,62 (m, 1H), 4,47-4,32 (m, 2H), 4,15-4,08 (m, 1H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,58-2,47 (m, 1H), 2,31-2,20 (m, 1H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,81-1,22 (m, 10H), 1,29 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H),

0,97 (s, 9H).

EM (eletrospray): 819,4 (M-H)⁻ 821,4 (M+H)⁺. Homogeneidade HPLC de fase reversa (0,06% de TFA; CH₃CN: H₂O): 99%

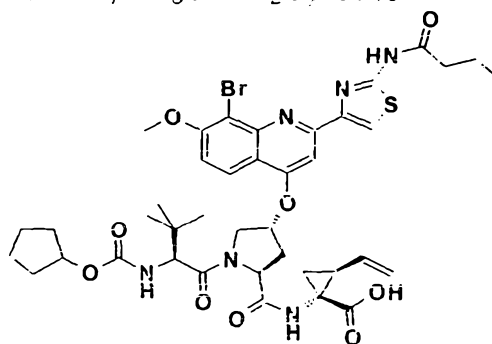


Compound 1036

Composto 1036:

- 5 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): ca, 85:15 mistura de rotâmeros, descrição de rotâmeros principal; δ 12,35 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,12-7,98 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,24 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,78-5,64 (m, 1H), 5,44-5,34 (m, 1H), 5,22-5,13 (m, 1H), 5,08-5,01 (m, 1H), 4,46-4,33 (m, 2H), 4,15-4,06 (m, 1H), 4,04-3,95 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,57-2,47 (m, 1H), 2,28-2,17 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,94-1,77 (m, 2H), 1,72-1,43 (m, 7H), 1,34 (s, 3H), 1,29-1,21 (m, 1H), 0,97 (s, 9H),
- 10

EM (eletrospray): 789,4 (M-H)⁻ 791,4 (M+H)⁺. Homogeneidade HPLC de fase reversa (0,06% de TFA; CH₃CN: H₂O): 95%



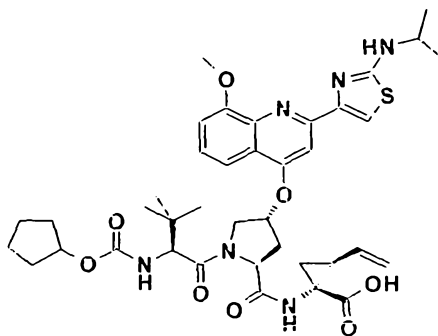
Compound 1056

Composto 1056:

- 15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): ca, 85:15 mistura de rotâmeros, descrição de rotâmeros principal; δ 12,35 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,17 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,35 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,78-5,66 (m, 1H), 5,46-5,40 (m, 1H), 5,23-5,15 (m, 1H), 5,09-5,03 (m, 1H),

4,63-4,56 (m, 1H), 4,49-4,34 (m, 2H), 4,13-3,90 (m, sob H₂O, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,60-2,51 (m, 1H), 2,49-2,43 (m, 2H), 2,32-2,21 (m, 1H), 2,07-1,93 (m, 1H), 1,31-1,37 (m, 9H), 1,36-1,16 (m, 3H), 0,96 (s, 9H), 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3H),

- 5 EM (eletrospray): 869,1 (M-H)⁻ 871,1 (M+H)⁺. Homogeneidade HPLC de fase reversa (0,06% de TFA; CH₃CN: H₂O): 93%



Compound 1181

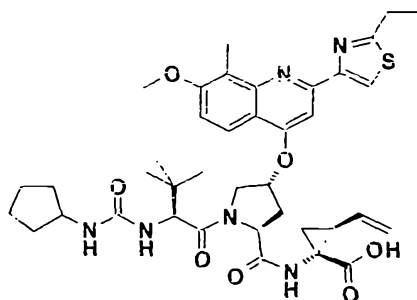
Composto 1181:

- ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,57 (s, 1H), 8,2-7,96 (m, 1H), 7,88-7,70 (m, 2H), 7,62-7,35 (m, 2H), 7,02 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,73-5,65 (m, 1H), 5,65-5,55 (m, 1H), 5,19 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 5,065 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,63-4,52 (m, 1H), 4,50-4,40 (m, 1H), 4,13-4,08 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,98 (bd, J = 10 Hz, 1H), 3,92-3,80 (m, 1H), 2,62-2,53 (m, 1H), 2,38-2,27 (m, 1H), 2,02 (dd, J = 8,6, 8,6 Hz, 1H), 1,69-1,52 (m, 6H), 1,51-1,41 (m, 3H), 1,40-1,31 (m, 1H), 1,27 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 0,97 (s, 9H).

- 15 EM (eletrospray): (M+H)⁺; 763,4 e (M-H)⁻ 761,3.

Homogeneidade HPLC de fase reversa (0,06% de TFA; CH₃CN:H₂O): 99%.

Compostos da Tabela 2



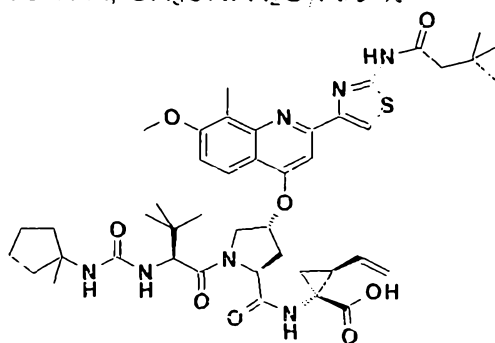
Compound 2010

Composto 2010:

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): ca, 8:2 mistura de rotâmeros, descrição de

rotâmeros principal; δ 8,56 (s, 1H), 8,41 (br s, 1H), 8,04 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,29 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,09-5,99 (m, 1H), 5,97-5,88 (m, 1H), 5,78-5,65 (m, 1H), 5,54-5,48 (m, 1H), 5,23-5,15 (m, 1H), 5,09-5,02 (m, 1H), 4,47-4,33 (m, 2H), 4,27-4,20 (m, 1H), 4,19-3,85 (m, sob H₂O, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,13 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,55-2,42 (m, 1H), 2,34-2,23 (m, 1H), 2,09-2,00 (m, 1H), 1,80-1,37 (m, 7H), 1,40 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,31-1,05 (m, 3H), 0,96 (s, 9H).

EM (eletrospray): 745,4 (M-H)⁻ 747,4 (M+H)⁺. Homogeneidade HPLC de fase reversa (0,06% de TFA; CH₃CN: H₂O): 96 %

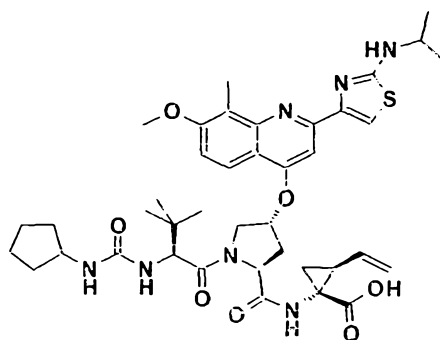


Compound 2012

10 Composto 2012:

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): ca, 8:2 mistura de rotâmeros, descrição de rotâmeros principal; δ 12,29 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,08 (br s, 1H), 8,04 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,44 (br s, 1H), 7,25 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,08-5,90 (m, 2H), 5,80-5,65 (m, 1H), 5,45-5,37 (m, 1H), 5,22-5,13 (m, 1H), 5,09-5,02 (m, 1H), 4,48-4,34 (m, 2H), 4,26-4,19 (m, 1H), 4,04-3,90 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,68-2,57 (m, 1H), 2,42-2,35 (m, 2H), 2,28-2,18 (m, 1H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,81-1,21 (m, 10H), 1,19 (s, 3H), 1,04 (s, 9H), 0,96 (s, 9H).

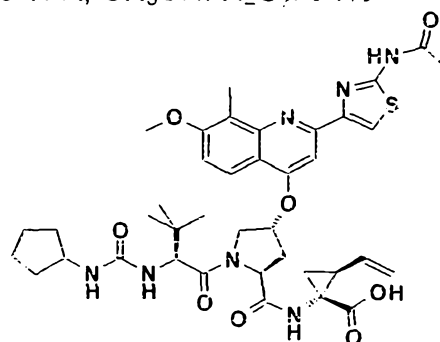
EM (eletrospray): 844,5 (M-H)⁻ 846,5 (M+H)⁺. Homogeneidade HPLC de fase reversa (0,06% de TFA; CH₃CN: H₂O): 99%

**Compound 2002**

Composto 2002:

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): ca, 3:2 mistura de rotâmeros, descrição de rotâmeros principal; δ 3,57 (s, 1H), 8,28-7,77 (m, 3H), 7,66-7,30 (m, 2H), 6,09-5,98 (m, 1H), 5,96-5,86 (m, 1H), 5,78-5,66 (m, 1H), 5,61-5,48 (m, 1H), 5,26-5,15 (m, 1H), 5,11-5,03 (m, 1H), 4,53-4,39 (m, 2H), 4,25-4,15 (m, 1H), 4,05-3,93 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,92-3,50 (m, sob H_2O , 2H), 2,55 (s, 3H), 2,59-2,42 (m, 1H), 2,36-2,26 (m, 1H), 2,18-1,99 (m, 1H), 1,80-1,36 (m, 7H), 1,27 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H), 1,31-1,05 (m, 3H), 0,95 (s, 9H).

EM (eletrospray): 774,4 ($\text{M}-\text{H}^-$) 776,5 ($\text{M}+\text{H}^+$) * . Homogeneidade HPLC de fase reversa (0,06% de TFA; CH_3CN : H_2O): 94%

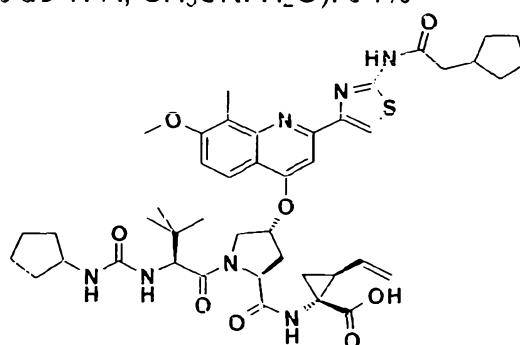
**Compound 2007**

Composto 2007:

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): ca, 3:2 mistura de rotâmeros, descrição de rotâmeros principal; δ 12,38 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,09 (br s, 1H), 8,06 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,28 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,12-6,01 (m, 1H), 5,98-5,89 (m, 1H), 5,78-5,66 (m, 1H), 5,46-5,38 (m, 1H), 5,23-5,15 (m, 1H), 5,10-5,01 (m, 1H), 4,47-4,36 (m, 2H), 4,28-4,20 (m, 1H), 4,04-3,92 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,90-3,50 (m, sob H_2O , 1H), 2,60 (s, 3H), 2,55-2,47 (m, 1H), 2,31-2,22 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,81-1,38 (m, 7H), 1,31-1,09

(m, 3H), 0,96 (s, 9H).

EM (eletrospray): 774,4 (M-H)⁻ 776,4 (M+H)⁺. Homogeneidade HPLC de fase reversa (0,06% de TFA; CH₃CN: H₂O): 94%



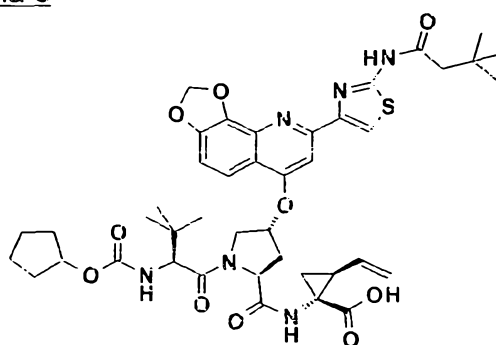
Compound 2008

Composto 2008:

- 5 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): ca, 8:2 mistura de rotâmeros, descrição de rotâmeros principal; δ 12,34 (br s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,17-8,05 (m, 1H), 8,07 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,50-7,42 (m, 1H), 7,28 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,11-6,01 (m, 1H), 5,98-5,88 (m, 1H), 5,78-5,66 (m, 1H), 5,46-5,38 (m, 1H), 5,24-5,14 (m, 1H), 5,10-5,01 (m, 1H), 4,48-4,36 (m, 2H), 4,28-4,20 (m, 1H), 4,07-3,95 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,80-3,65 (m, sob H₂O, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,60-2,50 (m, 1H), 2,31-2,20 (m, 2H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,82-1,37 (m, 15H), 1,31-1,07 (m, 5H), 0,96 (s, 9H).
- 10

EM (eletrospray): 842,5 (M-H)⁻ 844,5 (M+H)⁺. Homogeneidade HPLC de fase reversa (0,06% de TFA; CH₃CN: H₂O): 97%

15 Compostos da Tabela 3



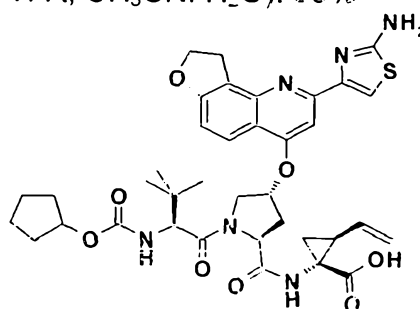
Compound 3002

Composto 3002:

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): ca, 85:15 mistura de rotâmeros, descrição de rotâmeros principal; δ 12,33 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,75 (d, J =

8,6 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,26 (s, 2H), 5,79-5,66 (m, 1H), 5,46-5,38 (m, 1H), 5,23-5,14 (m, 1H), 5,10-5,01 (m, 1H), 4,76-4,67 (m, 1H), 4,47-4,30 (m, 2H), 4,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,00-3,91 (m, 1H), 2,41-2,36 (m, 2H), 2,29-2,19 (m, 1H), 2,08-1,97 (m, 1H), 1,82-1,22 (m, 11H), 1,03 (s, 9H), 0,96 (s, 9H).

EM (eletrospray): 831,5 (M-H)⁻ 833,6 (M+H)⁺. Homogeneidade HPLC de fase reversa (0,06% de TFA; CH₃CN: H₂O): 99%

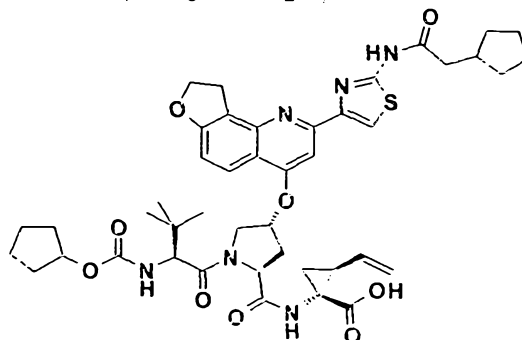


Compound 3007

Composto 3007:

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): ca, 85:15 mistura de rotâmeros, descrição de rotâmeros principal; δ 8,56 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,94-7,64 (m, 3H), 7,49-7,37 (m, 1H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,80-5,66 (m, 1H), 5,58-5,46 (m, 1H), 5,24-5,14 (m, 1H), 5,11-5,01 (m, 1H), 4,85-4,70 (m, 2H), 4,69-4,58 (m, 1H), 4,49-4,31 (m, 2H), 4,09 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,00-3,88 (m, 1H), 3,75-3,30 (m, sob H₂O, 2H), 2,35-2,22 (m, 1H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,81-1,20 (m, 11H), 0,97 (s, 9H).

EM (eletrospray): 731,3 (M-H)⁻ 733,3 (M+H)⁺. Homogeneidade HPLC de fase reversa (0,06% de TFA; CH₃CN: H₂O): 94%

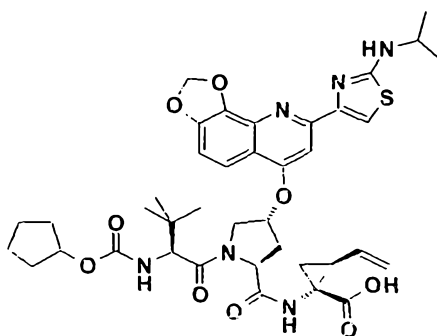


Compound 3010

Composto 3010:

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): ca, 85:15 mistura de rotâmeros, descrição de rotâmeros principal; δ 12,37 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,13-7,96 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,05 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,80-5,64 (m, 1H), 5,50-5,37 (m, 1H), 5,24-5,11 (m, 1H), 5,10-4,98 (m, 1H), 4,83-4,63 (m, 3H),
 5 4,47-4,30 (m, 2H), 4,19-4,05 (m, 1H), 4,04-3,86 (m, 1H), 3,75-3,30 (m, sob H_2O , 2H), 2,34-2,19 (m, 3H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,82-1,13 (m, 20H), 0,97 (s, 9H).

EM (eletrospray): 841,3 (M-H^-) 843,4 (M+H^+). Homogeneidade HPLC de fase reversa (0,06% de TFA; CH_3CN : H_2O): 99%

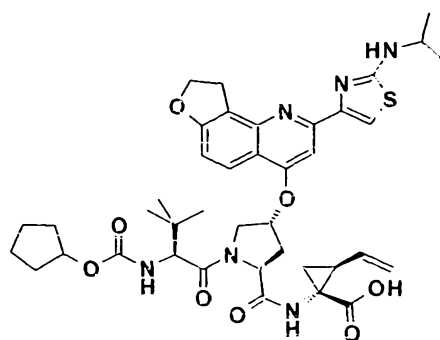


Compound 3001

10 Composto 3001:

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): ca, 85:15 mistura de rotâmeros, descrição de rotâmeros principal; δ 8,55 (s, 1H), 7,95-7,76 (m, 1H), 7,72 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,18 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,25 (s, 2H), 5,80-5,65 (m, 1H), 5,52-5,46 (m, 1H), 5,24-5,14 (m, 1H),
 15 5,10-5,01 (m, 1H), 4,75-4,66 (m, 1H), 4,48-4,39 (m, 1H), 4,37-4,27 (m, 1H), 4,17-4,07 (m, 1H), 4,01-3,92 (m, 1H), 3,90-3,75 (m, 1H), 2,62-2,44 (m, 1H), 2,31-2,20 (m, 1H), 2,09-1,97 (m, 1H), 1,81-1,20 (m, 10H), 1,25 (br d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 0,96 (s, 9H).

EM (eletrospray): 775,5 (M-H^-) 777,6 (M+H^+). Homogeneidade HPLC de
 20 fase reversa (0,06% de TFA; CH_3CN : H_2O): 99%

**Compound 3004**

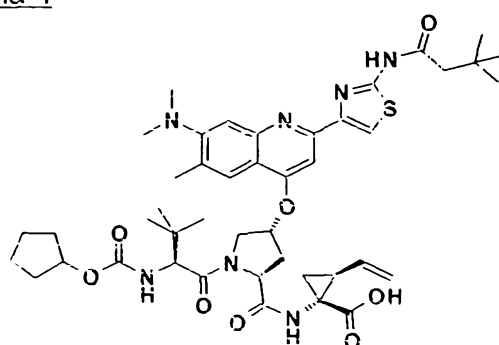
Composto 3004:

Mistura de rotâmeros (aprox. 85:15), ^1H RMN de rotâmero principal dado (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,57 (s, 1H); 8,10 - 8,13 (m, 1H); 8,08 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H) 7,86 - 7,88 (m, 2H); 7,53 (s, 1H); 7,14 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,00 (d, $J = 8,5$, 1H); 5,68 - 5,78 (m, 1H); 5,57 (s, 1H); 5,19 (d, $J = 17,0$ Hz, 1H); 5,07 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H); 4,78 - 4,82 (m, 2H); 4,58 - 4,63 (m, 1H); 4,35 - 4,47 (m, 2H); 3,87 - 4,08 (m, 8H); 3,58 - 3,62 (m, 2H); 2,53 - 2,56 (m, 1H); 2,27 - 2,33 (m, 1H); 1,99 - 2,04 (m, 1H); 1,43 - 1,65 (m, 4H); 1,28 - 1,30 (m, 1H); 1,26 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H); 0,96 (s, 9H).

10 EM (eletrospray): 775,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 773,4 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

Homogeneidade (0,06% de TFA; CH_3CN : H_2O): 98,8%

Compostos da Tabela 4

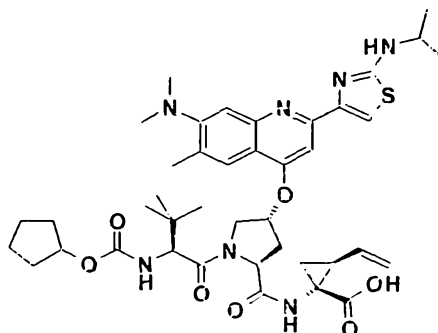
**Compound 4005**

Composto 4005:

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): ca, 85:15 mistura de rotâmeros, descrição de rotâmeros principal; δ 12,36 (br s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,60-8,20 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,68-7,45 (m, 2H), 6,99 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,73-5,66 (m, 1H), 5,66-5,83 (m, 1H), 5,80-5,50 (m, 1H), 5,23-5,14 (m, 1H), 5,10-5,01 (m, 1H), 4,62-4,36 (m, 3H), 4,11-3,92 (m, 1H), 2,83 (s, 6H), 2,62-2,51 (m, 1H), 2,47 (s, 3H),

2,44-2,38 (m, 2H), 2,36-2,19 (m, 1H), 2,08-1,96 (m, 1H), 1,81-1,20 (m, 10H), 1,03 (s, 9H), 0,96 (s, 9H).

EM (eletrospray): 844,4 (M-H)⁻ 846,5 (M+H)⁺. Homogeneidade HPLC de fase reversa (0,06% de TFA; CH₃CN: H₂O): 99%

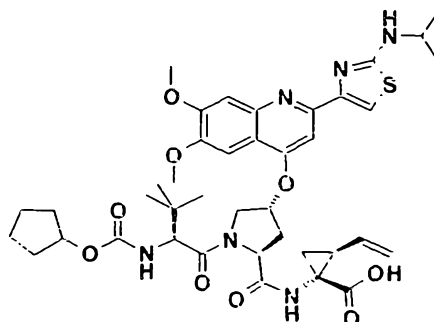


Compound 4007

5 Composto 4007:

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): ca, 85:15 mistura de rotâmeros, descrição de rotâmeros principal; δ 8,59 (s, 1H), 8,27-8,12 (m, 1H), 8,06-7,97 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,99 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,79-5,64 (m, 2H), 5,24-5,14 (m, 1H), 5,10-5,01 (m, 1H), 4,54-4,38 (m, 2H), 4,23-4,08 (m, 1H), 4,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,00-3,91 (m, 1H), 3,70-3,30 (m, sob H₂O, 1H), 2,90 (s, 6H), 2,64-2,52 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,38-2,26 (m, 1H), 2,07-1,96 (m, 1H), 1,81-1,20 (m, 10H), 1,24 (br d, J = 6,5 Hz, 6H), 0,95 (s, 9H).

EM (eletrospray): 788,4 (M-H)⁻ 790,5 (M+H)⁺. Homogeneidade HPLC de fase reversa (0,06% de TFA; CH₃CN: H₂O): 98%



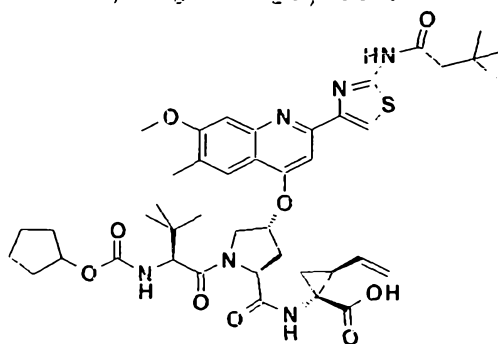
Compound 4014

15 Composto 4014:

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): ca, 85:15 mistura de rotâmeros, descrição de rotâmeros principal; δ 8,61 (s, 1H), 8,33-7,60 (m, 4H), 7,33 (s, 1H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,79-5,67 (m, 2H), 5,24-5,16 (m, 1H), 5,10-5,03 (m, 1H), 4,57-

4,32 (m, 2H), 4,20-3,88 (m, 3H), 3,99 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,65-3,30 (m, sob H₂O, 1H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,40-2,23 (m, 1H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,81-1,21 (m, 10H), 1,25 (br d, J = 6,5 Hz, 6H), 0,95 (s, 9H),

EM (eletrospray): 791,3 (M-H)⁻ 793,4 (M+H)⁺. Homogeneidade HPLC de fase reversa (0,06% de TFA; CH₃CN: H₂O). 86%

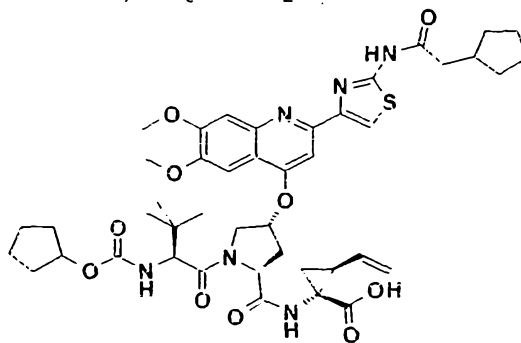


Compound 4001

Composto 4001:

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): ca, 85:15 mistura de rotâmeros, descrição de rotâmeros principal; δ 12,40 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,50-8,20 (m, 1H), 7,95 (br s, 1H), 7,72-7,44 (m, 2H), 7,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,80-5,67 (m, 1H), 5,67-5,51 (m, 1H), 5,24-5,14 (m, 1H), 5,12-5,02 (m, 1H), 4,63-4,45 (m, 2H), 4,45-4,36 (m, 1H), 4,14-3,93 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,64-2,46 (m, 1H), 2,45-2,39 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,39-2,28 (m, 1H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,82-1,23 (m, 10H), 1,04 (s, 9H), 0,97 (s, 9H).

EM (eletrospray): 831,4 (M-H)⁻ 833,5 (M+H)⁺. Homogeneidade HPLC de fase reversa (0,06% de TFA; CH₃CN: H₂O): 99%



Compound 4013

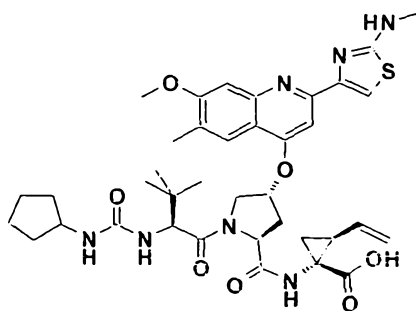
Composto 4013:

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): ca, 85:15 mistura de rotâmeros, descrição de rotâmeros principal; δ 12,36 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,36-7,96 (m, 1H), 7,70-

7,42 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 6,94 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,79-5,66 (m, 1H), 5,63-5,50 (m, 1H), 5,23-5,15 (m, 1H), 5,10-5,02 (m, 1H), 4,58-4,45 (m, 2H), 4,38-4,28 (m, 1H), 4,12-3,90 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 2,62-2,52 (m, 1H), 2,37-2,21 (m, 3H), 2,03-1,98 (m, 1H), 1,77-1,14 (m, 19H), 0,97 (s, 9H).

- 5 EM (eletrospray): 859,4 (M-H)⁻ 861,4 (M+H)⁺. Homogeneidade HPLC de fase reversa (0,06% de TFA; CH₃CN: H₂O): 92%

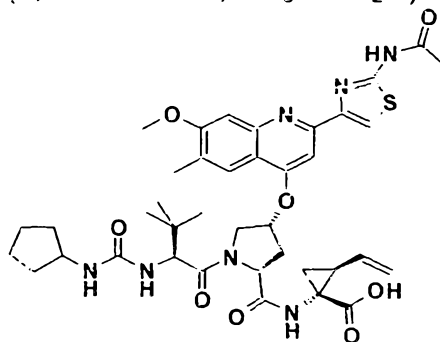
Compostos da Tabela 5



Compound 5001

Composto 5001:

- ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): ca, 85:15 mistura de rotâmeros, descrição de rotâmeros principal; δ 8,60 (s, 1H), 8,34-8,19 (m, 1H), 8,04-7,98 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,91-7,81 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 5,99-5,91 (m, 1H), 5,90-5,83 (m, 1H), 5,78-5,66 (m, 2H), 5,25-5,15 (m, 1H), 5,11-5,04 (m, 1H), 4,58-4,46 (m, 2H), 4,15-4,07 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 4,03-3,94 (m, 1H), 3,60-3,15 (m, sob H₂O, 1H), 3,05 (d, $J = 4,3$ Hz, 3H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,42-2,30 (m, 1H), 2,35 (m, 3H), 2,03-1,99 (m, 1H), 1,80-1,22 (m, 9H), 1,13-1,03 (m, 1H), 0,94 (s, 9H). EM (eletrospray): 746,3 (M-H)⁻ 748,4 (M+H)⁺. Homogeneidade HPLC de fase reversa (0,06% de TFA; CH₃CN:H₂O): 99%

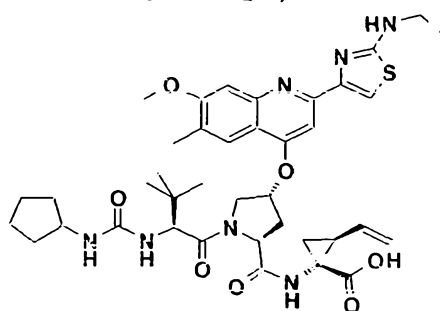


Compound 5002

Composto 5002:

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): ca, 8:2 mistura de rotâmeros, descrição de rotâmeros principal; δ 12,44 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,52-8,25 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,70-7,46 (m, 2H), 6,03-5,96 (m, 1H), 5,90 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,79-5,66 (m, 1H), 5,64-5,54 (m, 1H), 5,24-5,16 (m, 1H), 5,11-5,04 (m, 1H), 4,55-4,43 (m, 2H), 4,19-4,12 (m, 1H), 4,05-3,94 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,80-3,30 (m, sob H₂O, 1H), 2,68-2,54 (m, 1H), 2,39-2,23 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,80-1,21 (m, 3H), 1,17-1,07 (m, 1H), 1,06-0,95 (m, 1H), 0,95 (s, 9H).

EM (eletrospray): 774,4 (M-H)⁻ 776,4 (M+H)⁺. Homogeneidade HPLC de fase reversa (0,05% de TFA; CH₃CN: H₂O): 99%



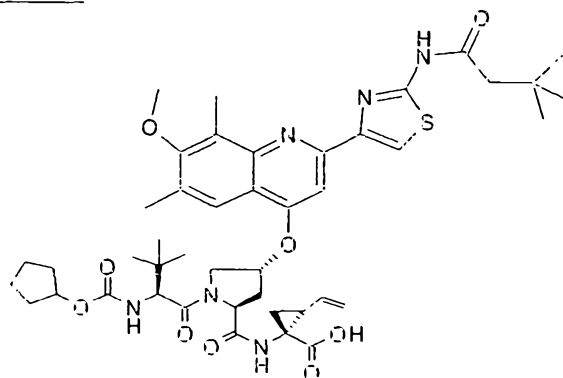
Compound 5004

Composto 5004:

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): ca, 35:15 mistura de rotâmeros, descrição de rotâmeros principal; δ 8,60 (s, 1H), 8,31-8,16 (m, 1H), 8,11-8,02 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,89-7,73 (m, 1H), 7,75-7,67 (m, 1H), 6,00-5,92 (m, 1H), 5,90-5,83 (m, 1H), 5,80-5,65 (m, 2H), 5,26-5,16 (m, 1H), 5,11-5,04 (m, 1H), 4,53-4,46 (m, 2H), 4,11 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,05-3,94 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,65-3,15 (m, sob H₂O, 3H), 2,69-2,54 (m, 1H), 2,42-2,30 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,80-1,21 (m, 3H), 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,14-1,02 (m, 1H), 1,00-0,87 (m, 1H), 0,94 (s, 9H).

EM (eletrospray): 760,4 (M-H)⁻ 762,4 (M+H)⁺. Homogeneidade HPLC de fase reversa (0,06% de TFA; CH₃CN: H₂O): 96%

Compostos da Tabela 6



Compound 6016

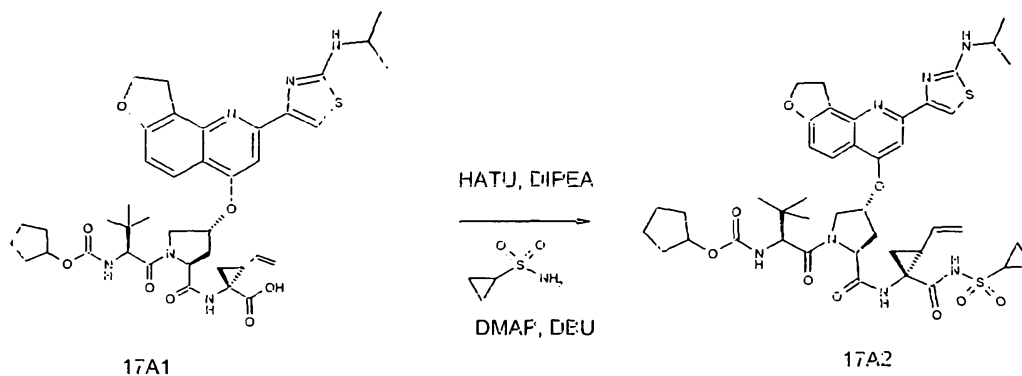
Composto 6016:

- ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): ca, 85:15 mistura de rotâmeros, descrição de rotâmeros principal; δ 12,28 (s, 2H); 8,56 (s, 1H); 8,04 (s, 1H) 7,79 (s, 1H); 7,46 (s, 1H); 6,96 - 7,00 (m, 1H); 5,68 - 5,75 (m, 1H); 5,40 (s, br, 1H); 5,19 (d, $J = 17,0$ Hz, 1H); 5,06 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H); 4,71 - 4,76 (m, 2H); 4,43 (t, $J = 8,3$, 1H); 4,32 - 4,34 (m, 1H); 4,13 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 3,96 - 4,03 (m, 1H); 3,77 (s, 3H); 2,67 (s, 3H); 2,40 (d, $J = 4,1$ Hz, 3H); 2,24 - 2,36 (m, 3H); 2,03 (q, $J = 8,6$ Hz, 1H); 1,17 - 1,75 (m, 10H); 1,04 (s, 9H); 0,98 (s, 9H).
- EM (eletrospray): 845,4 (M-H^-) 847,5 (M+H^+). Homogeneidade HPLC de fase reversa (0,06% de TFA; CH_3CN : H_2O): 96,7 %

Síntese de compostos de fórmula I em que R^C é NHSO_2R^S :

Exemplo 17A

Síntese de Composto 7001:



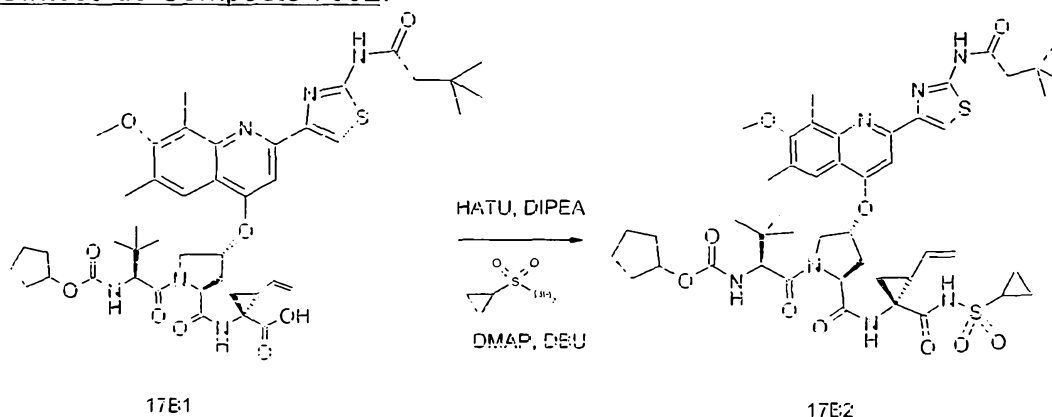
- 15 HATU (20 mg, 0,05 mmol) foi adicionado a uma solução de composto 17A1 (Composto 3004, Tabela 3; 20 mg, 0,03 mmol) e DIPEA (0,03 mL, 0,16 mmol) em DMF (1,5 mL) em temperatura ambiente. A solução foi agitada

durante uma hora seguido pela adição de DMAP (16 mg, 0,13 mmol) e ciclopropanossulfonamida (7,0 mg, 0,06 mmol). Depois a adição foi completa, a mistura foi deixada para agitar durante 15 minutos e DBU (0,02 mL, 0,14 mmol) foi adicionado em gotas. A solução resultante foi agitada durante 16 horas a 23°C, então diluída com DMSO a 2,5 mL de volume total e purificada por HPLC prep (H₂O/CH₃CN + 0,06% de TFA). As frações contendo o produto puro foram combinadas e o solventes removidos por liofilização para dar 17A2 como um sólido amarelo (Composto 7001, Tabela 7, 5,4 mg, 23%).

- 10 Homogeneidade HPLC de fase reversa (0,06% de TFA; CH₃CN: H₂O): 98,9% (220 nm), EM: 873,8 (M+H)⁺, 876,4 (M-H)⁻, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,47 (s, 1H), 8,82 (s, 1H); 8,06 (s, br, 1H); 7,52 (s, br, 1H); 7,15 (m, 1H); 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 5,58 (m, 2H); 5,20 (d, J = 17,0 Hz, 1H); 5,09 (d, J = 11,5, 1H); 4,79 (m, 2H); 4,64 (m, 1H); 4,36 - 4,52 (m, 2H); 4,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 4,00 - 4,03 (m, 1H); 2,88 - 2,96 (m, 1H); 2,54 - 2,57 (m, 1H); 2,10 - 2,20 (m, 2H); 1,32 - 1,71 (m, 11H); 1,24 (dd, J = 6,3, 1,2 Hz, 6H); 1,00 - 1,08 (m, 8 H); 0,97 (s, 9H).
- 15

Exemplo 17B

Síntese de Composto 7002:



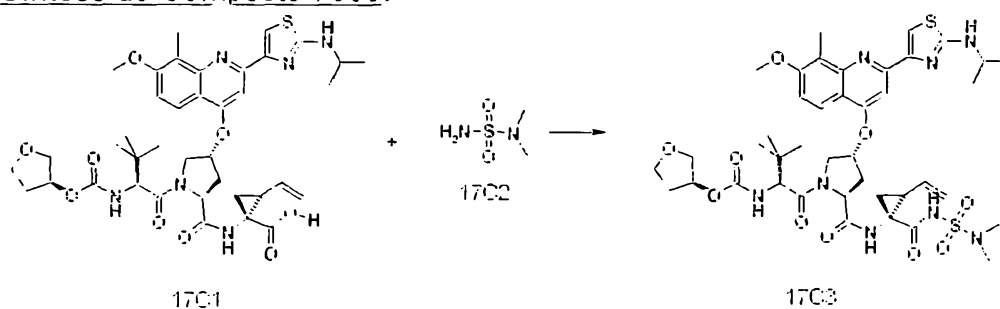
- 20 Usando o procedimento de Exemplo 17A mas partindo com composto 17B1 (Composto 6016, Tabela 6), composto 17B2 (Composto 7002, Tabela 7) foi preparado como um sólido amarelo claro (5,4 mg, 16% de rendimento).

- 25 Homogeneidade HPLC de fase reversa (0,06% de TFA; CH₃CN: H₂O): 93,1% (220 nm).

EM: 950,4 (M+H)⁺, 948,4 (M-H)⁻, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,26 (s, 1H); 10,48 (s, 1H); 8,83 (s, 1H); 8,02 (s, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,45 (s, 1H); 6,94 - 7,00 (m, 1H); 5,56 - 5,65 (m, 1H); 5,40 (s, 1H); 5,19 (d, J = 16,9, 1H); 5,07 (d, J = 11,4, 1H); 4,77 (s, 1H); 4,33 - 4,42 (m, 2H); 4,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 3,97 (d, J = 9,6, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,76 (s, 3H); 2,88 - 2,96 (m, 1H); 2,66 (s, 3H); 2,53 - 2,60 (m, 1H); 2,31 - 2,33 (m, 1H); 2,11 - 2,19 (m, 2H); 1,33 - 1,70 (m, 12H); 1,22 (s, br, 1H); 1,05 - 1,03 (m, 2H); 1,02 (s, 9H); 0,98 (s, 9H).

Exemplo 17C:

Síntese de Composto 7003:



Composto 17C1 (Composto 1027, Tabela 1; 35 mg, 0,045 mmol), N,N-dimetilsulfamida 17C2 (22,3 mg, 0,180 mmol) DIPEA (39,3 µl, 0,225 mmol) e DMAP (22 mg, 0,180 mmol) foram dissolvidos em DMF (2,5 mL) e na mistura foi adicionado DBU (28,5 µl, 0,203 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 5 minutos, então foi adicionado HATU (18,8 mg,

A agitação foi continuada durante 12 horas e o resíduo foi filtrado através de um filtro Millex e purificado por HPLC prep (Combiscreen ODS-AQ, 20 x 50mm). As frações puras foram reunidas juntas e liofilizadas para dar 14 mg (rendimento, 35%) de composto 17C3 (Composto 7003, Tabela 7) como um sólido amarelo.

¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ 10,23 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,07 (d, J=8Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,45-7,30 (m, 1H), 7,27 (d, J=8Hz, 1H), 5,53-5,49 (m, 2H), 5,20 (d, J= 17Hz, 1H), 5,10 (d, J=12Hz, 1H), 4,70 (bs, 1H), 4,50-4,30 (m, 3H), 4,15-4,05 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,76 (s, 6H), 2,55 (s,3H), 2,38-2,32 (m,1H), 2,23-2,08 (m, 2H), 1,97-1,81 (m, 1H), 1,75-1,45 (m,4H), 1,32-1,14 (m,9H), 1,04-0,86 (m, 11H),

EIMS: (M+H) = 885,4, (M-H) = 883,4

EXEMPLO 18Teste de NS3-NS4A protease

O teste enzimático usado para avaliar o presente composto é descrito em WO 00/09543 e WO 00/59929.

5 Exemplo 19Teste de replicação de HCV RNA à base de célulasCultura de células

As células Huh7 que mantêm estavelmente um replicon de HCV sub-genômico foram estabelecidas como previamente descrito (Lohman et al., 1999. Science 285: 110-113) e designadas como a linhagem de células S22.3. As células S22.3 são mantidas em meio de Earle modificado por Dulbecco (DMEM) suplementado com 10% FBS e 1 ng/mL neomicina (meio padrão). Durante o teste, o meio DMEM suplementado com 10% FBS, contendo 0,5% DMSO e faltando neomicina foi usado (Meio de teste). 16 h antes da adição do composto, células S22.3 foram tripsinizadas e diluídas a 50.000 células/mL em meio padrão, 200 µL (10.000 células foram distribuídas em cada reservatório de uma placa de 96 cavidades. A placa foi então incubada a 37°C com 5% CO₂ até o próximo dia.

Reagentes e Materiais

Produto	Empresa	Catálogo	Armazenamento
DMEM	Wisent Inc.	10013CV	4°C
DMSO	Sigma	D-2650	T.A.
Dulbecco's PBS	Gibco-BRL	14190-136	T.A.
Soro bovino fetal	Bio-Whittaker	14-901F	-20°C/4°C
Neomicina (G418)	Gibco-BRL	10131-027	-20°C/4°C
Trypsin-EDTA	Gibco-BRL	25300-054	-20°C/4°C
placas de 96 cavidades	Costar	3997	T.A.
PVDF 0,22 µm unidade de filtro	Millipore	SLGV025L S	T.A.
Polipropileno de placa de título de cavidades profundas	Beckman	267007	T.A.

Preparação do composto de teste

10 µL de composto de teste (em 100% DMSO) foram adicionados a 2 mL de meio de teste para uma concentração de DMSO final de 0,5% e a solução sonificada durante 15 min e filtrada através de uma unidade de filtro Millipore de 0,22 µM. 900 µl foram transferidos em uma fileira A de Polipropileno de placa de título de cavidades profundas. As fileiras B a H contém aliquotas de 400 µL de meio de teste (contendo 0,5% DMSO) e foram usadas para preparar diluições em série (1/2) por transferência de 400 µL de fileira a fileira (não foi incluído composto na fileira H).

Aplicação de composto de teste às células

O meio de cultura de células foi aspirado da placa de 96 cavidades contendo as células S22.3. 175 µL de meio de teste com a diluição apropriada de composto de teste foi transferido de cada cavidade da placa de composto para a cavidade correspondente da placa de cultura de células (fileira H foi usada como o "controle sem inibição"). A placa de cultura de células foi incubada a 37°C com 5% CO₂ para 72 h.

Extração de RNA celular total

Após o período de incubação de 72 h, RNA celular total foi extraído das células S22.3 da placa de 96 cavidades usando o kit RNeasy 96 kit (Qiagen[®], RNeasy Handbook, 1999.). Brevemente, o meio de teste foi completamente removido das células e 100 µL de tampão RLT (Qiagen[®]) contendo 143 mM β-mercaptoetanol foram adicionados a cada cavidade da placa de cultura de células de 96 cavidades. A microplaca foi suavemente agitada durante 20 s. 100 µL de 70% etanol foram então adicionados a cada cavidade de microplaca, e misturados por pipeta. O lisado foi removido e aplicado às cavidades de uma placa RNeasy 96 (Qiagen[®]) que foi colocada no topo de um bloco de cavidades quadrado " Qiagen[®] Square-Well Block". A placa RNeasy 96 foi selada com uma fita e o bloco com a placa RNeasy 96 foi carregado no suporte e colocado em uma bolsa do rotor de uma centrífuga 4K15C. A amostra foi centrifugada a 6000 rpm (~ 5600 x g) durante 4 min em temperatura ambiente. A fita foi removida da placa e 0,8

mL de um tampão RW1 (kit Qiagen® RNeasy 96) foi adicionado a cada cavidade da placa RNeasy 96. A placa RNeasy 96 foi selada com um novo pedaço de fita e centrifugada a 6000 rpm durante 4 min em temperatura ambiente. A placa RNeasy 96 foi colocada no topo de outro bloco de cavidades quadradas, a fita removida e 0,8 mL de tampão RPE (kit Qiagen® RNeasy 96) foi adicionado a cada cavidade da placa RNeasy 96. A placa RNeasy 96 foi vedada com um novo pedaço de fita e centrifugada a 6000 rpm durante 4 min em temperatura ambiente. A fita foi removida e mais 0,8 mL de tampão RPE (kit Qiagen® RNeasy 96) foi adicionado a cada cavidade da placa RNeasy 96. A placa RNeasy 96 foi selada com um novo pedaço de fita e centrifugada a 6000 rpm durante 10 min em temperatura ambiente. A fita foi removida, a placa RNeasy 96 foi colocada no topo de uma prateleira contendo microtubos de coleta de 1,2 mL. O RNA foi eluído por derivado de 50 µL de água sem RNase a cada cavidade, selando a placa com um novo pedaço de fita e incubada durante 1 min em temperatura ambiente. A placa foi então centrifugada a 6000 rpm durante 4 min em temperatura ambiente. A etapa de eluição foi repetida com um segundo volume de 50 µL de água sem RNase. Os microtubos com RNA celular total foram armazenados a -70°.

20 Quantificação de RNA celular total

RNA foi quantificado no sistema STORM® (Molecular Dynamics®) usando o kit de quantificação de RNA RiboGreen® (Molecular Probes®). Brevemente, o reagente RiboGreen foi diluído 200 vezes em TE (10 mM Tris-HCl pH = 7,5, 1 mM EDTA). Geralmente, 50 µl de reagente foram diluídos em 10 mL TE. Uma curva padrão de RNA ribossômico foi diluída em TE a 2 µg/mL e quantidades pré-determinadas (100, 50, 40, 20, 10, 5, 2 e 0 µL), da solução de RNA ribossômico são então transferidos em uma nova placa de 96 cavidades (COSTAR nº 3997) e o volume completado a 100 µL com TE. Geralmente, a coluna 1 da placa de 96 cavidades foi usada para a curva padrão e as outras cavidades usada para as amostras de RNA a serem quantificadas. 10 µL de cada amostra de RNA que precisou ser quantificada, foram transferidos para a cavidade correspondente da

- placa de 96 cavidades e 90 μ L de TE adicionados. Um volume (100 μ L) de reagente RiboGreen diluído foi adicionado a cada cavidade da placa de 96 cavidades e incubados durante 2 a 5 min em temperatura ambiente, protegidos da luz (a 10 μ L de amostra de RNA em um volume final de 200 μ L gera uma diluição de 20X). A intensidade de fluorescência de cada cavidade foi medida no sistema STORM® (Molecular Dynamics®). Uma curva padrão foi criada com base nas quantidades conhecidas de RNA ribossômico e as intensidades de fluorescência resultantes. A concentração de RNA nas amostras experimentais foi determinada da curva padrão e corrigidas para diluição 20X.

Reagentes e Materiais:

Produto	Empresa	Catálogo Nº	Armazenamento
DEPC	Sigma	D5758	4°C
EDTA	Sigma	E5134	T.A.
Trizma-Base	Sigma	T8524	T.A.
Trizma-HCl	Sigma	T7149	T.A.
Tiras de tubos de coleta	Qiagen	19562	T.A.
Kit de quantificação de Ribogreen RNA	Molecular Probe	F11490	-20°C
Rneasy 96 Kit	Qiagen	74163	T.A.
Blocos de cavidades quadrados	Qiagen	19573	T.A.

T.A. - PCR em tempo real

- T.A. - PCR em tempo real foi realizado no sistema ABI Prism 7700 Sequence Detection System usando o kit TaqMan EZ T.A.-PCR de (Perkin-Elmer Applied Biosystems®). T.A.-PCR foi otimizado para a quantificação de 5' iRES de HCV RNA por uso de tecnologia Taqman (Roche Molecular Diagnostics Systems) similar à técnica previamente descrita (Martell et al., 1999. J. Clin. Microbiol. 37: 327-332). O sistema explora a atividade 5'-3' nucleolítica de AmpliTaq DNA polimerase. Brevemente, o método usa uma sonda de hibridização fluorogênica de rótulo duplo (sonda PUTR) que especificamente recombina para o gaharito entre os iniciadores de PCR (iniciadores 8125 e 7028). A extremidade 5' da sonda

contém um repórter fluorescente (6-carboxifluoresceína [FAM]) e a extremidade 3' contém um resfriador brusco fluorescente (6-carboxitetrametilrhodamina [TAMRA]). O espectro de emissão de repórter FAM foi suprimido pelo resfriador brusco sobre a sonda de hibridização intacta. A

5 degradação de nuclease da sonda de hibridização libera o repórter, resultando em um aumento na emissão de fluorescência. O detector de sequência ABI Prism 7700 mede o aumento na emissão de fluorescência continuamente durante a amplificação PCR de modo que o produto amplificado foi diretamente proporcional ao sinal. O gráfico de amplificação

10 foi analisado antes na reação em um ponto que representa a fase logarítmica de acúmulo de produto. Um ponto representando um limiar de detecção definida do aumento no sinal de fluorescência associado com o crescimento exponencial do produto PCR para o detector de sequência foi definido como o limiar do ciclo (C_T). Os valores C_T são inversamente

15 proporcionais à quantidade de HCV RNA de entrada, de modo que sob condições de PCR idênticas, quanto maior a concentração de partida de HCV RNA, maior o C_T . Uma curva padrão foi criada automaticamente pelo sistema de detecção ABI Prism 7700, por gráfico de C_T contra cada diluição padrão de concentração de HCV RNA conhecido.

20 As amostras de referência para a curva padrão são incluídas em cada placa de T.A.-PCR. HCV Replicon RNA foi sintetizado (por transcrição de T7) *in vitro*, purificado e quantificado por OD₂₆₀. Considerando que 1 µg do RNA = $2,15 \times 10^{11}$ cópias de RNA, diluições são feitas a fim de ter 10^8 , 10^7 , 10^6 , 10^5 , 10^4 , 10^3 ou 10^2 cópias de RNA genômico /5 µL. Total Huh-7

25 RNA celular foi também incorporado com cada diluição (50 ng /5 µL). 5 µL de cada padrão de referência (HCV Replicon + Huh-7 RNA) foi combinado com 45 µL de mistura de Reagente, e usados na reação de T.A.-PCR em tempo real.

A reação de T.A.-PCR em tempo real foi configurada para

30 amostras experimentais em placas de cavidades RNeasy 96 por combinação de 5 µL de cada amostra de RNA celular total com 45 µL de mistura de reagente.

Reagentes e Materiais:

Produto	EMPRESA	Catálogo Nº	Armazenamento
TaqMan EZ T.A.-kit de PCR	PE Applied Biosystems	N803-0236	-20°C
Tampas ópticas da MicroAmp	PE Applied Biosystems	N801-0935	T.A.
Placa de reação de 96 cavidades da MicroAmp	PE Applied Biosystems	N801-0560	T.A.

Preparação de mistura de reagentes:

Componente	Volume para uma amostra (µL)	Volume para uma Placa (µL) (91 amostras+ Volume morto)	Concentração final
água sem Fnase	16,5	1617	
tampão 5X TaqMan EZ	10	980	1X
Mn(OAc) ₂ (25 mM)	6	588	3 mM
dATP (10 mM)	1,5	147	300 µM
dCTP (10 mM)	1,5	147	300 µM
dGTP (10 mM)	1,5	147	300 µM
dUTP (20 mM)	1,5	147	600 µM
iniciador dianteiro (10 µM)	1	98	200 nM
Iniciador reverso (10 µM)	1	98	200 nM
sonda F'UTP (5 µM)	2	196	200 nM
rTth DNA polimerase (2,5 U/µL)	2	196	0,1 U/µL
AmpErase UNG (1U/µL)	0,5	49	0,01 U/µL
Volume Total	45	4410	

Seqüência de iniciador dianteiro (SEQ ID. 1): 5' - ACG CAG AAA GCG TCT AGC CAT GGC GTT AGT - 3'

- 5 Seqüência de iniciador reverso (SEQ ID NO. 2): 5' - TCC CGG GGC ACT CGC AAG CAC CCT ATC AGG - 3'

Nota Estes iniciadores amplificam uma região de 256-nt presente dentro da

região não traduzida 5' de HCV.

Seqüência de sonda PUTR (SEQ ID NO. 3): **6FAM** - TGG TCT GCG GAA CCG GTG AGT ACA CC - **TAMRA**

Sem controles de gabarito (NTC): Em cada placa, 4 cavidades são usados como "NTC". Para estes controles, 5 µL de água são adicionados à cavidade em vez de RNA.

Condições de ciclos térmicos

50°C 2 min

60°C 30 min

10 95°C 5 min

95°C 15 s } Para 2 ciclos

60°C 1 min

90°C 15 s } Para 40 ciclos

60°C 1 min

15 Após a terminação da reação T.A.-PCR, a análise do dados requer a configuração do sinal de fluorescência de limiar para a placa PCR e uma curva padrão foi construída por gráfico do valor C_T versus número de cópia RNA usado em cada reação de referência. Os valores C_T obtidos para as amostras de teste são usados para interpolar um número de cópia de
20 RNA com base na curva padrão.

Finalmente, o numero de cópias de RNA foi normalizado (com base em quantificação de RNA RiboGreen do RNA total extraído da cavidade de cultura de células) e expressado como equivalentes de genoma /µg de RNA total (g.e. /µg).

25 O número de cópia RNA (g.e./µg) de cada cavidade da placa de cultura de células foi uma medida da quantidade de replicação de HCV RNA na presença de várias concentrações de inibidor. A % de inibição foi calculada com a seguinte equação

$$100 - [(g.e./\mu g \text{ inh}) / (g.e./\mu g \text{ ctrl}) \times 100].$$

30 Uma curva não linear se ajusta com o modelo de Hill foi aplicada aos dados de inibição /concentração e a concentração 50% eficaz (EC_{50}) foi calculada pelo uso de SAS software (Statistical Software System; SAS

Institute, Inc. Cary, N.C.).

Quando os compostos da invenção são avaliados nos testes enzimáticos e à base de células precedentes, os compostos são verificados como sendo altamente ativos.

5 EXEMPLO 20

Testes de especificidade

Os testes de especificidade usados para avaliar a seletividade deste composto são descritos em WO 00/09543.

Quando os compostos foram avaliados nos testes de
10 especificidade, os compostos de fórmula 1 foram verificados como sendo seletivos em que eles não mostram uma inibição significativa (nenhuma atividade mensurável nas concentrações de até 30 μ M) nos testes de elastase de leucócitos humanos e catepsina B.

Exemplo 21

15 Propriedades farmacocinéticas

A presente invenção compreende compostos que mostram propriedades farmacocinéticas como níveis de plasma detectáveis no rato em uma hora e duas horas após uma dose oral de 5 mg/kg.

Mais explicitamente, o seguinte teste, como uma tela de
20 absorção oral in vivo é usado para determinar os níveis de plasma de compostos de teste em ratos após a administração oral.

Materiais e métodos:

1. Método usado para reunir os compostos ("seleção de cassete")

A seleção de compostos a serem reunidos em um "cassete" foi
25 baseada em sua similaridade estrutural e propriedades psicoquímicas. Um processo de extração de fase sólida aplicável a todos os compostos selecionados foi estabelecido. Com base no teste inicial onde cada composto foi salpicado no plasma de rato e ciclado através de HPLC e/ou HPLC/EM em uma concentração de 0,5 μ M, o tempo de retenção, massa
30 iônica, e a separação possível dentre os compostos por HPLC e/ou HPLC/EM foram usados como uma base para reunir 3-4 compostos em um "cassete".

2. Veículo oral e preparação de composto

Cada "cassete" contém 3-4 compostos a 5 ou 4 mg/kg para cada composto. Os cassetes foram preparados como uma pasta fluida oral em metil celulose 0,5% aquoso e 0,3% de monooleato de polioxietileno (20) sorbitano (Tween-80). O volume de dosagem foi de 10 mL/kg via uma sonda oral.

3. Amostragem de plasma e dosagem

Ratos Sprague Dawley foram deixados em jejum durante a noite em gaiolas individuais, com acesso a 10% dextrose aquoso. Dois ratos foram dosados com cada "cassete". As amostras de plasma (~ 1 mL) foram coletadas a uma hora e duas horas após dosagem dos 2 ratos e reunidos para extração e análise.

4. Análise e extração de composto

A partir de cada cassete, amostras de plasma a 1 e 2 h, plasma em branco, plasma em branco salpicado com todos os compostos a 0,5 μ M de cada, foram extraídos pelo processo de extração em fase sólida. As amostras foram analisadas por HPLC e HPLC/EM para fim de comparação. As concentrações de plasma foram estimadas com base na concentração única de padrão de 0,5 μ M.

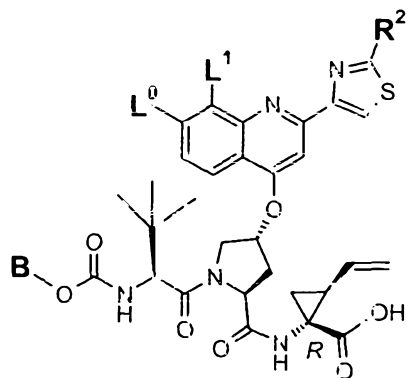
20 Resultados

Quando testados na triagem precedente, alguns compostos desta invenção foram encontrados no plasma em intervalos de uma hora e duas horas após administração oral, com níveis de plasma no sangue de até 1,5 μ M.

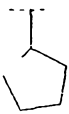
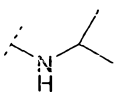
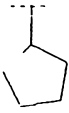
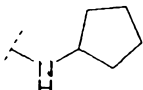
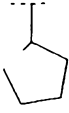
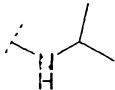
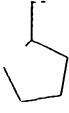
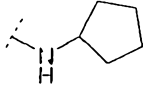
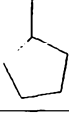
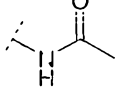
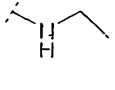
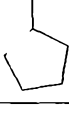
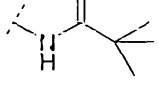
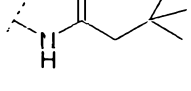
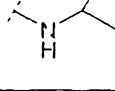
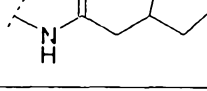
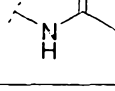
25 Tabelas de Compostos

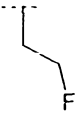
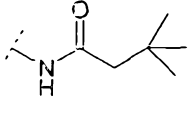
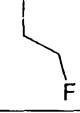
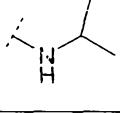
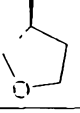
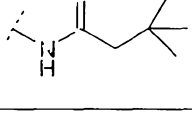
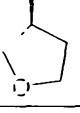
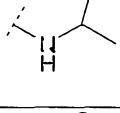
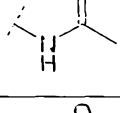
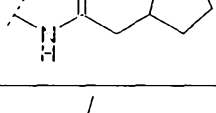
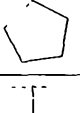
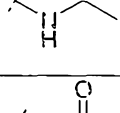
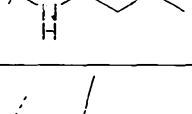
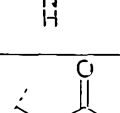
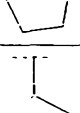
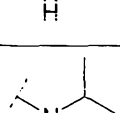
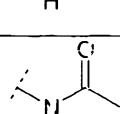
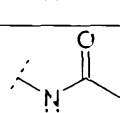
Nos seguintes exemplos, compostos de acordo com a invenção são listados nas TABELAS 1 a 7, em que Me define metila, Et define etila e tBu define *terc*-butila. Compostos de acordo com a invenção geralmente mostram valores de IC₅₀ menores do que cerca de 200 nM e valores EC₅₀ menores do que cerca de 300 nM.

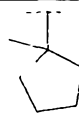
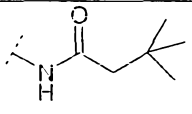
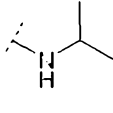
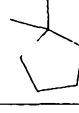
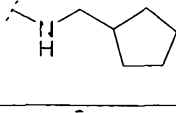
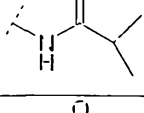
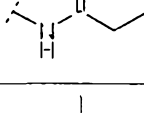
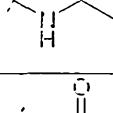
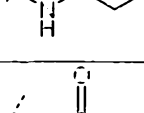
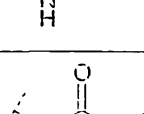
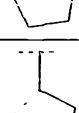
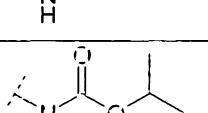
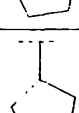
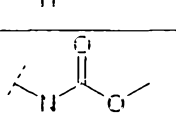
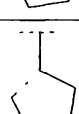
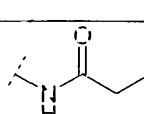
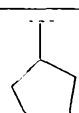
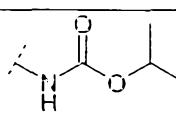
TABELA 1

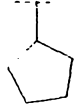
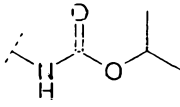
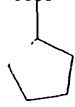
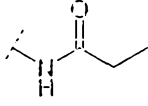
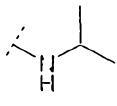
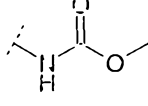
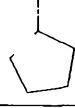
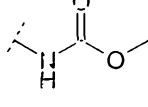
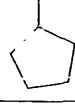
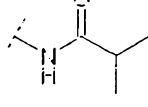
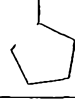
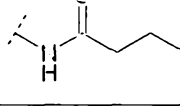
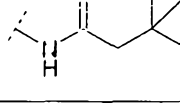
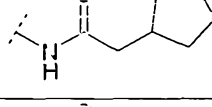
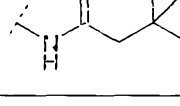
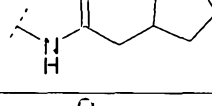
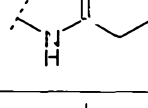
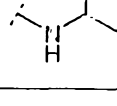


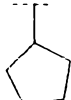
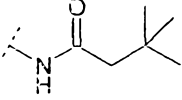
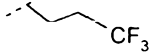
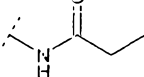
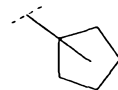
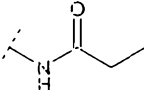
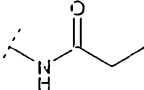
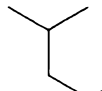
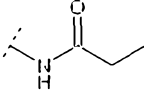
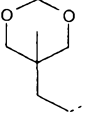
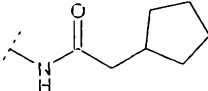
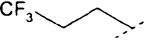
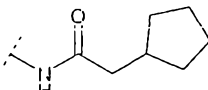
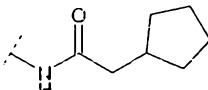
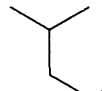
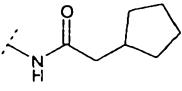
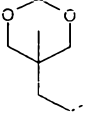
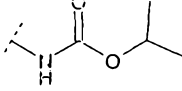
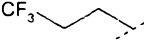
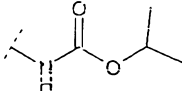
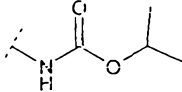
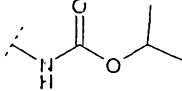
Composto	B	L ⁰	L ¹	R ²	m/z (M+H) ⁺ (MH+2) ⁺
1001		MeO-	MeO-		837,3
1002		MeO-	MeO-		835,3
1003		MeO-	MeO-		849,3
1004		MeO-	MeO-		863,4
1005		MeO-	Me-		831,4
1006		MeO-	Me-		819,5
1007		MeO-	Me-		833,5
1008		MeO-	Me-		845,5
1009		Me ₂ N-	Me-		846,5
1010		Me ₂ N-	Me-		858,5

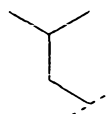
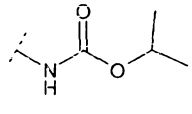
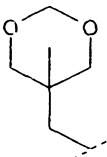
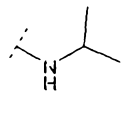
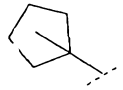
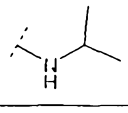
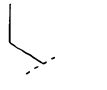
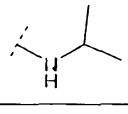
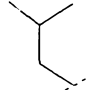
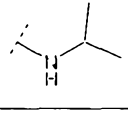
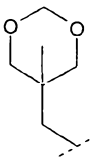
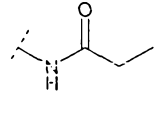
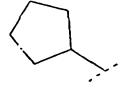
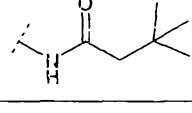
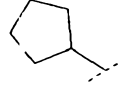
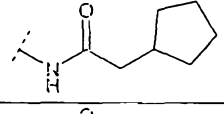
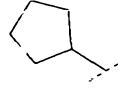
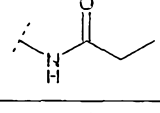
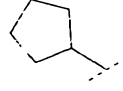
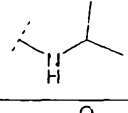
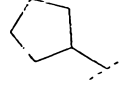
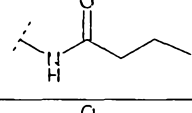
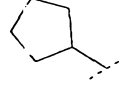
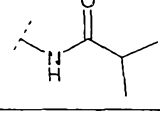
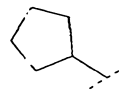
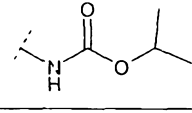
Composto	E	L ⁰	L ¹	R ²	m/z (M+H) ⁺ (MH+2) ⁺
1011		Me ₂ N-	Me-		790,5
1012		Me ₂ N-	Me-		816,5
1013		MeO-	Me-		777,5
1014		MeO-	Me-		803,5
1015		MeO-	Me-		777,5
1016		MeO-	Me-		768,5
1017		MeO-	Me-		749,5
1018		MeO-	Me-		735,4
1019		MeO-	Me-		819,4
1020		MeO-	Et-		847,5
1021		MeO-	Et-		791,4
1022		MeO-	Et-		859,5
1023		MeO-	Et-		791,4

Composto	B	L ⁰	L ¹	R ²	m/z (M+H) ⁺ (MH+2) ⁺
1024		MeO-	Me-		811,4
1025		MeO-	Me-		755,5
1026		MeO-	Me-		835,4
1027		MeO-	Me-		779,3
1028		MeO-	Br-		841,3 843,2
1029		MeO-	Er-		911,3 909,3
1030		MeO-	Er-		841,3 843,3
1031		MeO-	Br-		897,3 899,3
1032		tBuO-	Me-		819,4
1033		tBuO-	Me-		819,4
1034		HCl-	Me-		763,4
1035		HCl-	Me-		763,3
1036		MeO-	Me-		791,4

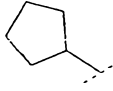
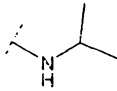
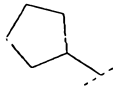
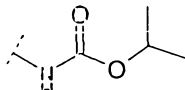
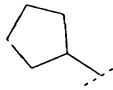
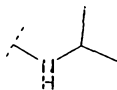
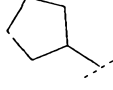
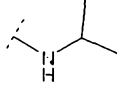
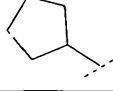
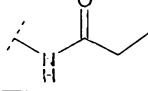
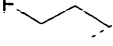
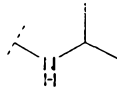
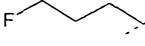
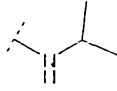
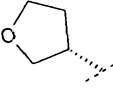
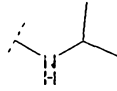
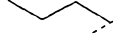
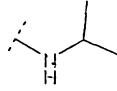
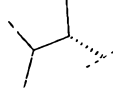
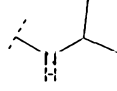
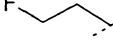
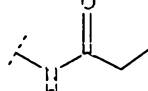
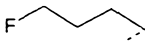
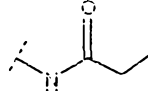
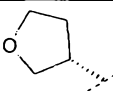
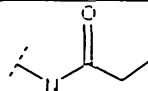
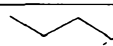
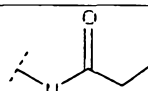
Composto	B	L ⁰	L ¹	R ²	m/z (M+H) ⁺ (MH+2) ⁺
1037		MeO-	Me-		847,5
1038		MeO-	Me-		791,5
1039		MeO-	Me-		859,5
1040		MeO-	Me-		805,4
1041		MeO-	Me-		791,4
1042		MeO-	Cl		797,4 799,3
1043		MeO-	Br		855,2 857,2
1044		MeO-	Cl		811,3 813,3
1045		MeO-	Cl		865,4 867,4
1046		MeO-	Me-		821,4
1047		MeO-	Me-		793,4
1048		MeO-	Cl		825,3 827,3
1049		MeO-	Br		885,3 887,3

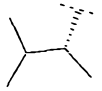
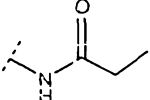
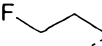
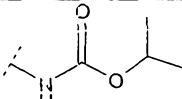
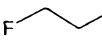
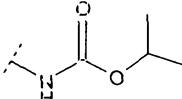
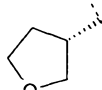
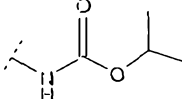
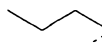
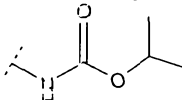
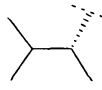
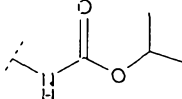
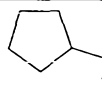
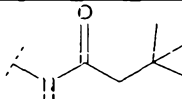
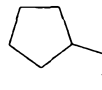
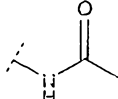
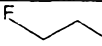
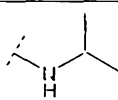
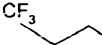
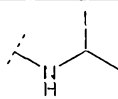
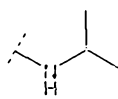
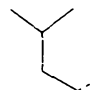
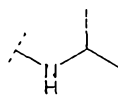
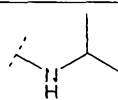
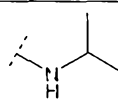
Composto	E	L ⁰	L ¹	R ²	m/z (M+H) ⁺ (MH+2) ⁺
1050		MeO-	Cl		841,3 843,3
1051		MeO-	F		795,3
1052		MeO-	F		781,3
1053		MeO-	Cl		813,2 815,2
1054		MeO-	Br		857,2 859,2
1055		MeO-	Br		869 871,1
1056		MeO-	Br		869 871,1
1057		HO	Me		819,2
1058		HO	Me		831,2
1059		H	Br		867 869
1060		H	Br		879 881
1061		H	Br		825 827
1062		H	Br		811 813

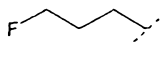
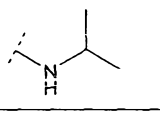
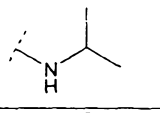
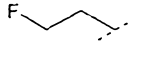
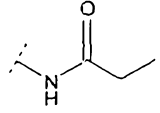
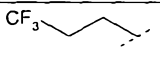
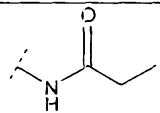
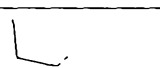
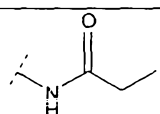
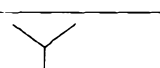
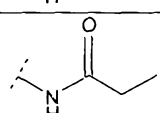
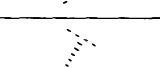
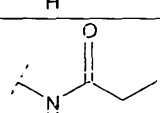
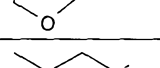
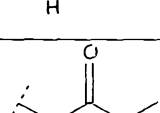
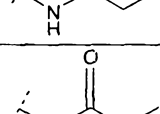
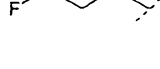
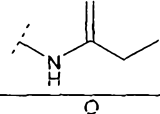
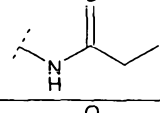
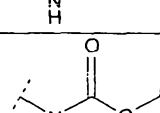
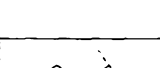
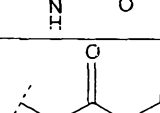
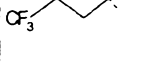
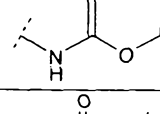
Composto	B	L ⁰	L ¹	R ²	m/z (M+H) ⁺ (MH+2) ⁺
1063		F	Me		821,3
1064		MeO-	Br		883,2 885,2
1065		MeO-	Br		869,3 871,3
1066		MeO-	Br		815,2 817,2
1067		MeO-	Br		843,3 845,3
1068		MeO-	Br		955,3 957,3
1069		MeO-	Br		987,3 989,3
1070		MeO-	Br		869,3 871,3
1071		MeO-	Br		897,3 899,3
1072		MeO-	Br		931,3 933,3
1073		MeO-	Br		913,2 915,2
1074		MeO-	Br		899,3 901,3
1075		MeO-	Br		845,2 847,2

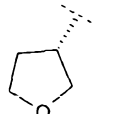
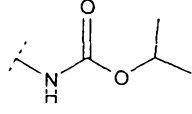
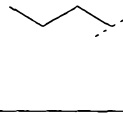
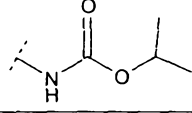
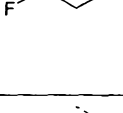
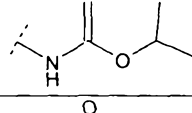
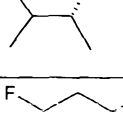
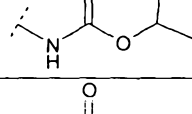
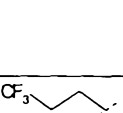
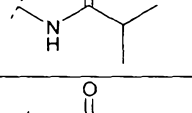
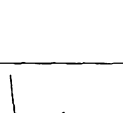
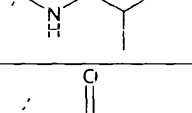
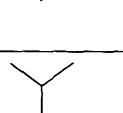
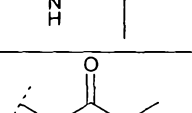
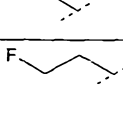
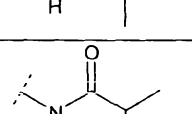
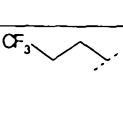
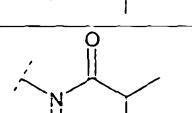
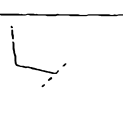
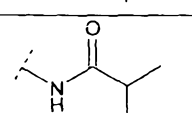
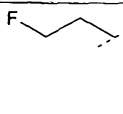
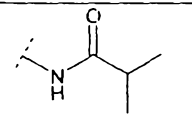
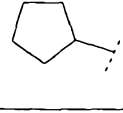
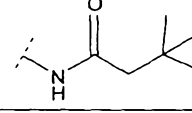
Composto	B	L ⁰	L ¹	R ²	m/z (M+H) ⁺ (MH+2) ⁺
1076		MeO-	Br		873,3 875,3
1077		MeO-	Br		887,2 889,2
1078		MeO-	Br		855,2 857,2
1079		MeO-	Br		801,2 803,2
1080		MeO	Br		829,2 831,2
1081		MeO	Br		901,3 903,3
1082		H	Cl		823,3 825,3
1083		H	Cl		835,3 837,3
1084		H	Cl		781,2 783,2
1085		H	Cl		767,2 769,2
1086		H	Cl		795,2 797,2
1087		H	Cl		795,2 797,2
1088		H	Cl		811,2 813,2

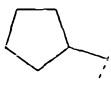
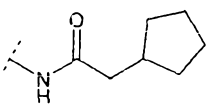
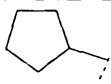
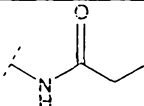
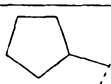
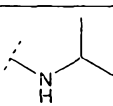
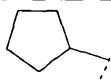
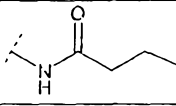
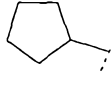
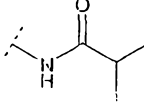
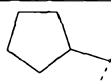
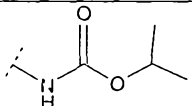
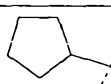
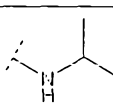
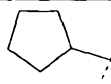
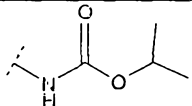
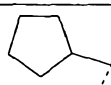
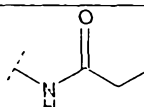
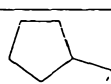
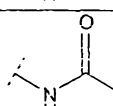
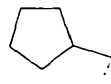
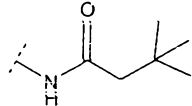
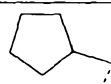
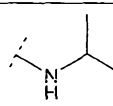
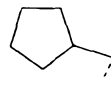
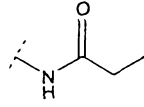
Composto	E	L ⁰	L ¹	R ²	m/z (M+H) ⁺ (MH+2) ⁺
1089		H	Cl		733,2
1090		EtO-	Br		869,2 871,2
1091		EtO-	Br		883,2 885,2
1092		EtO-	Br		855,2 857,2
1093		EtO-	Br		899,2 901,2
1094		PrO-	Br		883,2 885,2
1095		PrO-	Br		897,2 899,2
1096		PrO-	Br		869,2 871,2
1097		PrO-	Br		913,2 915,2
1098		H	Br		811 813
1099		MeO-	Br		869,2 871,1
1100		MeO-	Cl		825,2 827,2
1101		EtO-	Me		791,2
1102		EtO-	Me		805,2

Composto	E	L ⁰	L ¹	R ²	m/z (M+H) ⁺ (MH+2) ⁺
1103		EtO-	Me		791,2
1104		EtO-	Me		835,3
1105		MeO-	CN		786,2
1106		Br	MeO-		841,2 843,2
1107		MeO-	CN		800,2
1108		MeO-	Br		819,1 821,1
1109		MeO	Br		833,1 835,2
1110		MeO-	Br		843,2 845,2
1111		MeO-	Br		815,2 817,2
1112		MeO-	Br		843,2 845,2
1113		MeO-	Br		833,1 835,1
1114		MeO	Br		847,2 849,2
1115		MeO-	Br		857,2 859,2
1116		MeO	Br		829,2 831,2

Composto	B	L ⁰	L ¹	R ²	m/z (M+H) ⁺ (MH+2) ⁺
1117		MeO	Br		857,2 859,2
1118		MeO	Br		863,2 865,2
1119		MeO	Br		877,2 879,2
1120		MeO	Br		887,2 889,2
1121		MeO	Br		859,2 861,2
1122		MeO	Br		887,2 889,2
1123		MeO	CN		843,2
1124		MeO	CN		786,2
1125		MeO-	Cl		775,4 777,3
1126		MeO-	Cl		825,4 827,4
1127		MeO	Cl		757,4 759,4
1128		MeO	Cl		785,4 787,4
1129		MeO	Cl		799,3 801,3
1130		MeO	Cl		771,3 773,3

Composto	B	L ⁰	L ¹	R ²	m/z (M+H) ⁺ (MH+2) ⁺
1131		MeO	Cl		789,3 791,3
1132		MeO	Cl		799,5 801,4
1133		MeO	Cl		789,4 791,4
1134		MeO	Cl		839,4 841,4
1135		MeO	Cl		771,4 773,4
1136		MeO	Cl		799,4 801,4
1137		MeO	Cl		813,3 815,3
1138		MeO	Cl		785,3 787,3
1139		MeO	Cl		803,3 805,3
1140		MeO	Cl		813,5 815,4
1141		MeO	Cl		819,4 821,4
1142		MeO	Cl		869,4 871,4
1143		MeO	Cl		801,4 803,4
1144		MeO	Cl		829,5 831,5

Composto	B	L ⁰	L ¹	R ²	m/z (M+H) ⁺ (MH+2) ⁺
1145		MeO	Cl		843,4 845,3
1146		MeO	Cl		815,3 817,3
1147		MeO	Cl		833,3 835,3
1148		MeO	Cl		843,5 845,5
1149		MeO	Cl		803,2 805,2
1150		MeO	Cl		853,2 855,2
1151		MeO	Cl		785,2
1152		MeO	Cl		813,3
1153		MeO	Cl		817,2
1154		MeO	Er		897,3 899,2
1155		MeO	Er		829,2 831,2
1156		MeO	Er		847,3 849,2
1157		H	-SMe		835,4

Composto	B	L ⁰	L ¹	R ²	m/z (M+H) ⁺ (MH+2) ⁺
1158		H	-SMe		847,4
1159		H	-SMe		79,3,
1160		H	-SMe		779,3
1161		H	-SMe		807,3
1162		H	-SMe		807,3
1163		H	-SMe		823,3
1164		H	-CF ₃		801,4
1165		H	-CF ₃		845,4
1166		H	-CF ₃		815,4
1167		Cl	Cl		801,3 803,3 805,3
1168		Cl	Cl		857,2
1169		Cl	Cl		801,3
1170		Cl	Cl		815,3 817,3 819,3

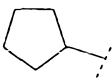
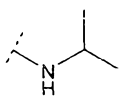
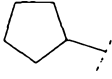
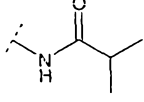
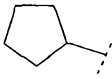
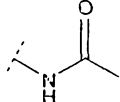
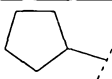
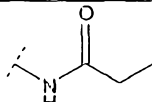
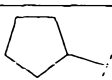
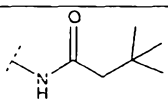
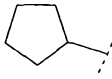
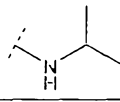
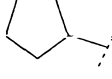
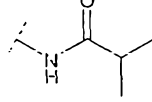
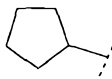
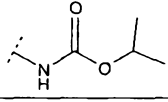
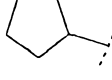
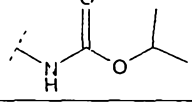
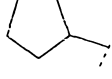
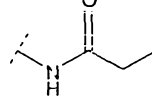
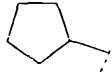
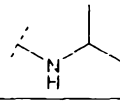
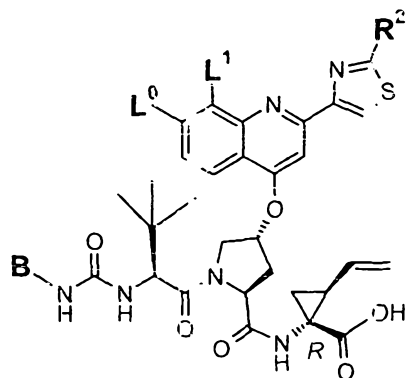
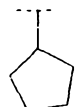
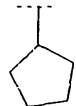
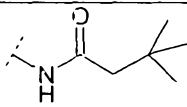
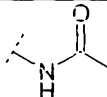
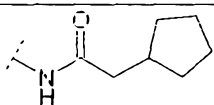
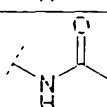
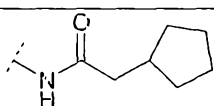
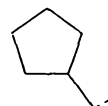
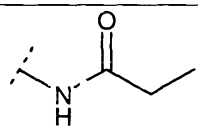
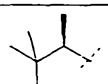
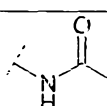
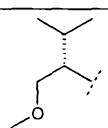
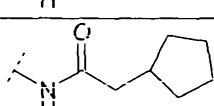
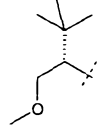
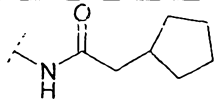
Composto	B	L ⁰	L ¹	R ²	m/z (M+H) ⁺ (MH+2) ⁺
1171		H	-SO ₂ Me		811,3
1172		H	-SO ₂ Me		839,3
1173		H	Me-		747,3
1174		H	Me-		761,4
1175		H	Me-		803,4
1176		H	Me-		747,4
1177		H	Me-		775,4
1178		H	Me-		791,4
1179		H	-SO ₂ Me		855,3
1180		H	-SO ₂ Me		825,2
1181		H	-OMe		763,4

TABELA 2



Composto Nº	B	L ⁰	L ¹	R ²	m/z (M+H) ⁺ (MH+2) ⁺
2001		MeO-	Me-		832,6
2002		MeO-	Me-		776,5
2003		MeO-	Me-		734,4
2004		MeO-	Me-		748,5
2005		MeO-	Me-		762,5
2006		MeO-	Me-		802,5
2007		MeO-	Me-		776,4
2008		MeO-	Me-		844,5
2009		MeO-	Me-		733,4

Composto N°	B	L ⁰	L ¹	R ²	m/z (M+H) ⁺ (MH+2) ⁺
2010		MeO-	Me-		747,4
2011		MeO-	Me-		761,4
2012		MeO-	Me-		846,5
2013		MeO-	Me-		764,4
2014		MeO-	Me-		832,5
2015		MeO-	Me-		790,4
2016		MeO-	Me-		858,5
2017		MeO-	Br-		854,3 856,3
2018		MeO-	Me-		792,4
2019		MeO-	Me		876,5
2020		MeO-	Me		890,5

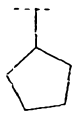
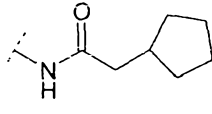
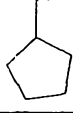
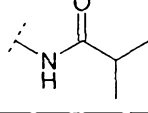
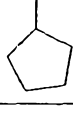
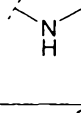
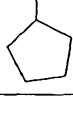
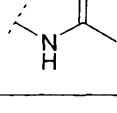
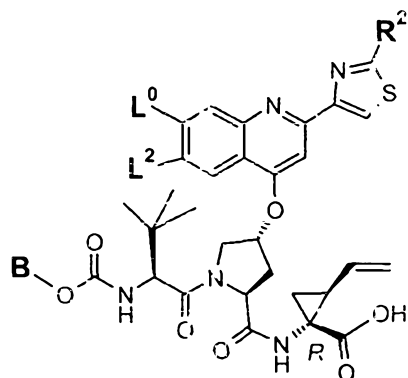
Composto Nº	B	W ¹	W ²	R ²	m/z (M+H) ⁺ (MH+2) ⁺
3010		-CH ₂ -	-O-		843,3
3011		-CH ₂ -	-CH ₂ -		801,5
3012		-CH ₂ -	-CH ₂ -		745,4
3013		-CH ₂ -	-CH ₂ -		773,4

TABELA 4



Composto Nº	B	L ⁰	L ²	R ²	m/z (M+H) ⁺ (MH+2) ⁺
4001		MeO-	Me-		833,5
4002		MeO-	Me-		777,5
4003		MeO-	Me-		845,5
4004		MeO-	Me-		803,5
4005		Me ₂ N-	Me-		846,5
4006		Me ₂ N-	Me-		858,5
4007		Me ₂ N-	Me-		790,5
4008		Me ₂ N-	Me-		816,5
4009		MeO-	Me-		777,4

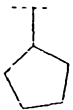
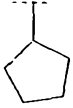
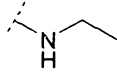
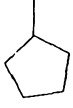
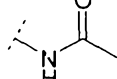
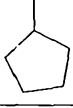
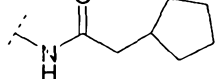
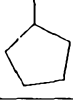
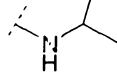
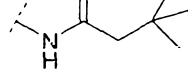
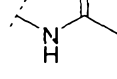
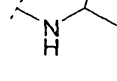
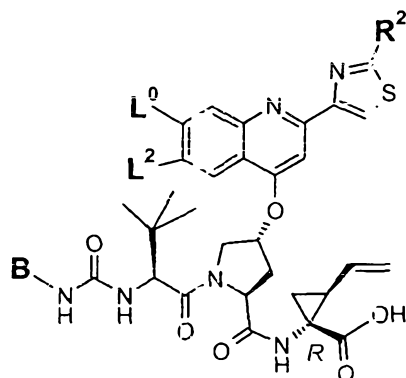
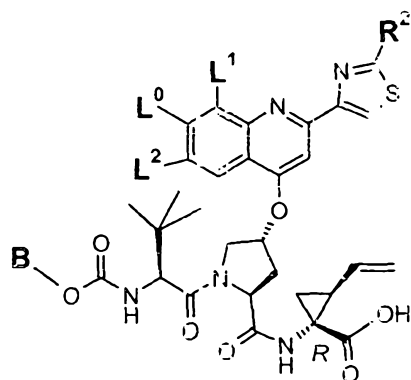
Composto Nº	B	L ⁰	L ²	R ²	m/z (M+H) ⁺ (MH+2) ⁺
4010		MeO-	Me-		749,4
4011		MeO-	Me-		763,4
4012		MeO-	MeO-		793,3
4013		MeO-	MeO-		861,4
4014		MeO-	MeO-		793,4
4015		MeO-	MeO-		849,4
4016		Me-	MeO-		777,4
4017		Me-	MeO-		777,5

TABELA 5



Composto Nº	B	L ⁰	L ²	R ²	m/z (M+H) ⁺ (MH+2) ⁺
5001		MeO-	Me-		748,4
5002		MeO-	Me-		776
5003		MeO-	Me-		832,5
5004		MeO-	Me-		762
5005		MeO-	Me-		776,5
5006		MeO-	Me-		802,5
5007		MeO-	Me-		844,5

TABELA 6



Composto Nº	B	L ²	L ⁰	L ¹	R ²	m/z (M+H) ⁺ (MH+2) ⁺
6001		MeO-	H	Me		777,3
6002		MeO-	H	Me		833,4
6003		MeO-	H	Me		791,3
6004		MeO-	H	Me		777,2
6005		Me	H	Br		839,2 841,2
6006		Me	H	Br		881,2 883,2
6007		Me	H	Br		853,2 855,2
6008		Me	H	Br		869,2 871,2
6009		Me	H	Br		893,2 895,2

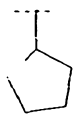
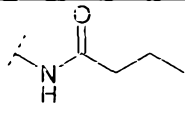
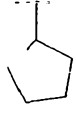
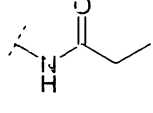
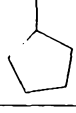
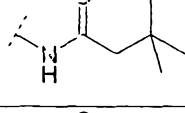
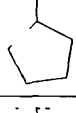
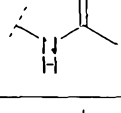
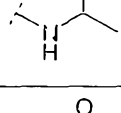
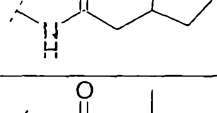
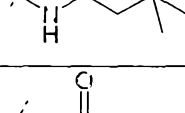
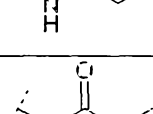
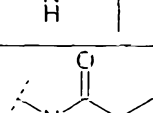
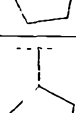
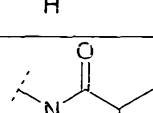
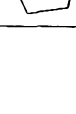
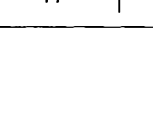
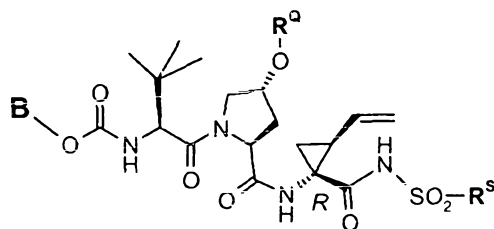
Composto N°	B	L ²	L ⁰	L ¹	R ²	m/z (M+H) ⁺ (MH+2) ⁺
6010		Me	H	Br		853,2 855,2
6011		Me	H	Me		775,3
6012		Me	H	Me		817,3
6013		Me	H	Me		761,3
6014		Me	H	Me		761,4
6015		Me	MeO-	Me		359,5
6016		Me	MeO-	Me		847,5
6017		Br	H	Br		905,2
6018		Br	H	Br		919,2
6019		Br	H	Cl		861,2
6020		Br	H	Cl		875,2

TABELA 7



Composto N ^o	B	R ^Q	R ^S	m/z (M+H) ⁺ (MH+2) ⁺
7001				873,8
7002				950,4
7003				885,4

Listagem de Seqüências

<110> BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH

<120> COMPOSTOS INIBIDORES DE HEPATITE C

5 <130> 13/119 WO

<140> 60/472709

<141> 21-05-2003

<160> 3

<170> FastSEQ para Windows Versão 4,0

10 <210> 1

<211> 30

<212> DNA

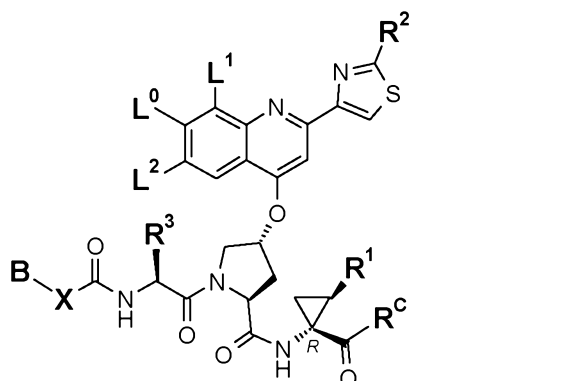
<213> Seqüência artificial

<220>

<223> Iniciador dianteiro
 <400> 1
 aagcagaaag cgtctagcca tggcgtagt 30
 <210> 2
 5 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Sequência artificial
 <220>
 <223> Iniciador reverso
 10 <400> 2
 tcccggggca ctgcaagca ccctatcagg 30
 <210> 3
 <211> 26
 <212> DNA
 15 <213> Sequência artificial
 <220>
 <223> Sonda PUTR
 <400> 3
 tggctgcgg aaccggtgag tacacc 26

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula (I):



em que

5 B é (C₁₋₁₀)alquila, (C₃₋₇)cicloalquila, ou (C₁₋₄)alquil-(C₃₋₇)cicloalquila,

a) em que as referidas alquila, cicloalquila, e alquil-cicloalquila pode ser mono-, di- ou trissubstituída com (C₁₋₃)alquila; e

b) em que as referidas alquila, cicloalquila, e alquil-cicloalquila
10 podem ser mono- ou dissubstituída com substituintes selecionados dentre hidróxi e O-(C₁₋₄)alquila; e

c) em que cada um dos referidos grupos alquila pode ser mono-, di- ou trissubstituído com halogênio; e

d) em que cada um dos referidos grupos alquila tendo 4, 5, 6 ou
15 7 membros tendo opcionalmente um (para os 4, 5, 6 ou 7 membros) ou dois (para os 5, 6 ou 7 membros) grupos -CH₂- não diretamente ligados um a cada outro substituído por -O- de modo que o átomo O é ligado ao grupo X via pelo menos dois átomos C;

X é O ou NH;

20 R³ é selecionado de 1,1-dimetiletil, ciclopentil, ciclohexil e 1-metilciclohexil ;

L⁰ é H, halogênio, (C₁₋₄)alquila, -OH, -O-(C₁₋₄)alquila, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquila ou -N((C₁₋₄)alquil)₂;

L¹, L² são cada independentemente halogênio, ciano, (C₁₋₄)alquila, -O-(C₁₋₄)alquila, -S-(C₁₋₄)alquila, -SO-(C₁₋₄)alquila, ou -SO₂-
25

(C₁₋₄)alquila, em que cada um dos referidos grupos alquila é opcionalmente substituído com de um a três átomos de halogênio; e ou L¹ ou L² (mas não ambos ao mesmo tempo) também podem ser H; ou

L⁰ e L¹ ou

5 L⁰ e L² podem ser covalentemente ligados para formar, juntos com os dois átomos C aos quais eles são ligados, um anel carbocíclico de 5 ou 6 membros em que um ou dois grupos -CH₂- não sendo diretamente ligados um a cada outro podem ser substituídos cada independentemente por -O- ou NR^a em que R^a é H ou (C₁₋₄)alquila, e em que referido anel carbo-
10 ou heterocíclico é opcionalmente mono- ou dissustituído com (C₁₋₄)alquila;

R² é R²⁰, -NR²²COR²⁰, -NR²²COOR²⁰ -NR²²R²¹ ou -NR²²CONR²¹R²³, em que

R²⁰ é selecionado dentre (C₁₋₈)alquila, (C₃₋₇)cicloalquila e (C₁₋₄) alquil-(C₃₋₇)cicloalquila, em que referidas cicloalquila e alquil-cicloalquila
15 podem ser mono-, di- ou trissustituídas com (C₁₋₃)alquila;

R²¹ é H ou R²⁰ como definido acima, R²² e R²³ são independentemente selecionados dentre H e metila,

R¹ é etila ou vinila;

R^C é hidróxi ou NHSO₂R^S em que R^S é (C₁₋₆)alquila,
20 (C₃₋₇)cicloalquila, (C₁₋₆)alquil-(C₃₋₇)cicloalquila, fenila, naftila, piridinila, (C₁₋₄) alquil-fenila, (C₁₋₄)alquil-naftila ou (C₁₋₄)alquil-piridinila; cada uma sendo opcionalmente mono-, di- ou trissustituída com substituintes selecionados dentre halogênio, hidróxi, ciano, (C₁₋₄)alquila, O-(C₁₋₆)alquila, -CO-NH₂, -CO-NH(C₁₋₄)alquila, -CO-N((C₁₋₄)alquil)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquila e -N((C₁₋₄)
25 alquil)₂, em que (C₁₋₄)alquila e O-(C₁₋₆)alquila são opcionalmente substituídas com um a três átomos de halogênio; e cada uma sendo opcionalmente monossustituída com nitro;

ou R^S é -N(R^{N2})R^{N1}), em que R^{N1} e R^{N2} são independentemente selecionados dentre H, (C₁₋₆)alquila, (C₃₋₇)cicloalquila, (C₁₋₆)alquil-(C₃₋₇)
30 cicloalquila, arila e (C₁₋₆)alquil-arila; em que referida (C₁₋₆)alquila, (C₃₋₇) cicloalquila, (C₁₋₆)alquil-(C₃₋₇)cicloalquila, arila e (C₁₋₆)alquil-arila são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes

independentemente selecionados dentre halogênio, (C₁₋₆)alquila, hidróxi, ciano, O-(C₁₋₆)alquila, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquila, -N((C₁₋₄)alquil)₂, -CO-NH₂, -CO-NH(C₁₋₄)alquila, -CO-N((C₁₋₄)alquil)₂, -COOH, e -COO(C₁₋₆)alquila; ou

5 R^{N2} e R^{N1} são ligados, juntos com o nitrogênio ao qual eles são ligados, para formar um heterociclo saturado ou insaturado, monocíclico, de 3 a 7 membros ou um heterociclo saturado ou insaturado, bicíclico, de 9 ou 10 membros, cada opcionalmente contendo de um a três outros heteroátomos independentemente selecionados dentre N, S e O, e cada um
10 sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados dentre halogênio, (C₁₋₆)alquila, hidróxi, ciano, O-(C₁₋₆)alquila, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquila, -N((C₁₋₄)alquil)₂, -CO-NH₂, -CO-NH(C₁₋₄)alquila, -CO-N((C₁₋₄)alquil)₂, -COOH, e -COO(C₁₋₆)alquila;
 ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um éster do mesmo.

15 2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que

 B é (C₁₋₁₀)alquila, (C₃₋₇)cicloalquila, ou (C₁₋₄)alquil-(C₃₋₇)cicloalquila,

 a) em que referidas cicloalquila, e alquil-cicloalquila podem ser
20 mono-, di- ou trissubstituídas com (C₁₋₃)alquila; e

 b) em que referidas alquila, cicloalquila, e alquil-cicloalquila podem ser mono- ou dissubstituídas com substituintes selecionados dentre hidróxi e O-(C₁₋₄)alquila; e

 c) em que todos os referidos grupos alquila podem ser mono-,
25 di- ou trissubstituídos com halogênio; e

 d) em que todos os referidos grupos cicloalquila tendo 4, 5, 6, ou 7 membros tendo opcionalmente um (para os 4, 5, 6 ou 7 membros) ou dois (para os 5, 6 ou 7 membros) grupos -CH₂- não diretamente ligados um a cada outro substituído por -O- de modo que o átomo O é ligado ao grupo X
30 via pelo menos dois átomos C;

 X é O ou NH;

 R³ é selecionado de 1,1-dimetiletil, ciclopentil, ciclohexil e 1-

metilciclohexil;

L^0 é H, -OH, -O-(C₁₋₄)alquila, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquila ou -N((C₁₋₄)alquil)₂;

L^1 , L^2 são cada independentemente halogênio, (C₁₋₄)alquila, -O-(C₁₋₄)alquila ou -S-(C₁₋₄)alquila (em qualquer estado oxidado como SO ou SO₂); e

ou L^1 ou L^2 (mas não ambos ao mesmo tempo) também podem ser H; ou

L^0 e L^1 ou

L^0 e L^2 podem ser covalentemente ligados para formar, juntos com os dois átomos C aos quais eles são ligados, um anel carbocíclico de 5 ou 6 membros em que um ou dois grupos -CH₂- não sendo diretamente ligados um a cada outro podem ser substituídos cada independentemente por -O- ou NR^a em que R^a é H ou (C₁₋₄)alquila, e em que referido anel carbo- ou heterocíclico é opcionalmente mono- ou dissustituído com (C₁₋₄)alquila;

R^2 é R²⁰, -NR²²COR²⁰, -NR²²COOR²⁰, -NR²²R²¹ e -NR²²CONR²¹R²³, em que

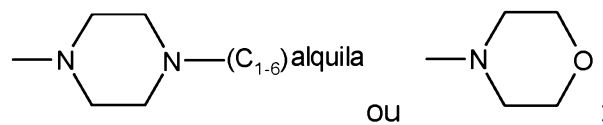
R²⁰ é selecionado dentre (C₁₋₈)alquila, (C₃₋₇)cicloalquila e (C₁₋₄)alquil-(C₃₋₇)cicloalquila, em que as referidas cicloalquila e alquil-cicloalquila podem ser mono-, di- ou trissustituída com (C₁₋₃)alquila;

R²¹ é H ou tem um dos significados de R²⁰ como definido acima,

R²² e R²³ são independentemente selecionados dentre H e metila,

R¹ é etila ou vinila;

R^C é hidróxi ou NHSO₂R^S em que R^S é (C₁₋₆)alquila, (C₃₋₇)cicloalquila, (C₁₋₆)alquil-(C₃₋₇)cicloalquila, fenila, naftila, piridinila, (C₁₋₄)alquil-fenila, (C₁₋₄)alquil-naftila ou (C₁₋₄)alquil-piridinila; todos sendo opcionalmente mono-, di- ou trissustituídos com substituintes selecionados dentre halogênio, hidróxi, ciano, (C₁₋₄)alquila, O-(C₁₋₆)alquila, -CO-NH₂, -CO-NH(C₁₋₄)alquila, -CO-N((C₁₋₄)alquil)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquila e -N((C₁₋₄)alquil)₂; e todos sendo opcionalmente monossustituídos com nitro; ou R^S pode ser ainda selecionado dentre: -NH(C₁₋₆)alquila, N((C₁₋₆)alquil)₂, -Het,



ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um éster do mesmo.

3. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2, caracterizado pelo fato de que B é selecionado dentre (C₂₋₈)alquila, (C₃₋₇)cicloalquila e (C₁₋₃)alquil-(C₃₋₇)cicloalquila,

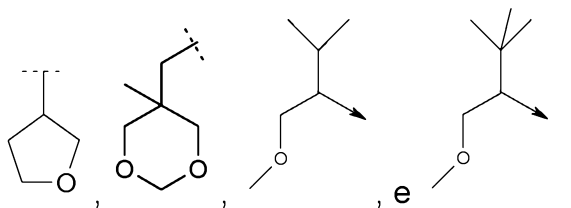
5 a) em que referidas alquila, cicloalquila, e alquil-cicloalquila podem ser mono-, di- ou trissubstituídas com (C₁₋₃)alquila; e

b) em que referidas alquila, cicloalquila, e alquil-cicloalquila podem ser mono- ou dissustituídas com substituintes selecionados dentre hidróxi e O-(C₁₋₄)alquila; e

10 c) em que cada um dos referidos grupos alquila pode ser mono-, di- ou trissubstituído com flúor ou monossustituído com cloro ou bromo; e

d) em que em cada um dos referidos grupos cicloalquila tendo 5, 6 ou 7 membros, um ou dois grupos -CH₂- não sendo diretamente ligado um a cada outro pode ser substituído por -O- de modo que o átomo O é ligado
15 ao grupo X via pelo menos dois átomos C.

4. Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que B é selecionado dentre etila, *n*-propila, *terc*-butila, 2-metilpropila, 1,2-dimetilpropila, 1,2,2-trimetilpropila, 2-fluoroetila, 3-fluoropropila, 3,3,3-trifluoropropila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila,
20 1-metilciclopentila e 1-metilciclohexila, e um grupo selecionado dentre:



5. Composto de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que B é selecionado dentre etila, *n*-propila, *terc*-butila, ciclopentila, 1-metilciclopentila, 2-fluoroetila ou 3-fluoropropila.

25 6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que X é O.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1

a 6, caracterizado pelo fato de que X é NH.

8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que L^0 é selecionado dentre H, halogênio, CH_3 , $-OH$, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, $-OC_3H_7$, $-OCH(CH_3)_2$, $-NHCH_3$, $-NHC_2H_5$,
5 $-NHC_3H_7$, $-NHCH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)C_2H_5$, $-N(CH_3)C_3H_7$ e $-N(CH_3)CH(CH_3)_2$.

9. Composto de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que L^0 é selecionado dentre H, $-OH$, $-OCH_3$, halogênio e $-N(CH_3)_2$.

10 10. Composto de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que L^0 é selecionado dentre H, $-OH$ ou $-OCH_3$.

11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que L^1 e L^2 são, cada, independentemente selecionados dentre: halogênio, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, $-OC_3H_7$,
15 $-OCH(CH_3)_2$, CF_3 , $-SMe$, $-SOMe$, e SO_2Me pelo que ou L^1 ou L^2 pode ser H.

12. Composto de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que ou um dentre L^1 e L^2 é $-CH_3$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-OMe$, $-SMe$, ou $-SO_2Me$ e o outro de L^1 e L^2 é H.

13. Composto de acordo com a reivindicação 12, caracterizado
20 pelo fato de que L^1 é CH_3 , $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-OMe$, $-SMe$, ou $-SO_2Me$ e L^2 é H.

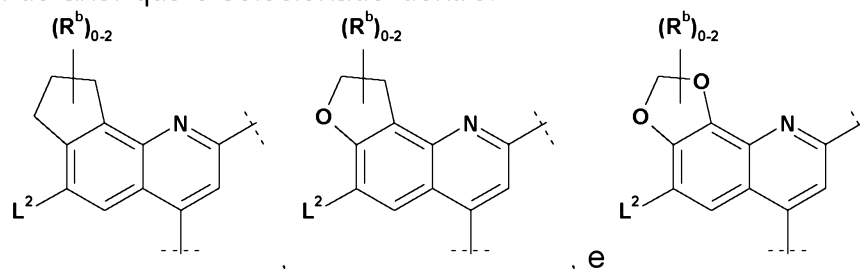
14. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que L^0 é selecionado dentre H, $-OH$ e $-OCH_3$; e ou um dentre L^1 e L^2 é CH_3 , $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-OMe$, $-SMe$, ou $-SO_2Me$ e o outro de L^1 e L^2 é H.

25 15. Composto de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que L^0 é selecionado dentre H, $-OH$ e $-OCH_3$; L^1 é CH_3 , $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-OMe$, $-SMe$, ou $-SO_2Me$ e L^2 é H.

16. Composto de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que L^0 é selecionado dentre H e $-OCH_3$; L^1 é CH_3 , $-Cl$ ou $-Br$ e
30 L^2 é H.

17. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizado pelo fato de que L^0 e L^1 são covalentemente ligados para

formar, juntos com os resíduos quinolina aos quais eles são ligados, um sistema de anel que é selecionado dentre:



em que cada R^b é independentemente (C_{1-4}) alquila e L^2 é definido como na reivindicação 1.

5 18. Composto de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que L^2 é H ou metila.

19. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizado pelo fato de que R^2 é R^{20} , $-NHCOR^{20}$, $-NHCOOR^{20}$, $-NHR^{21}$ ou $-NHCONR^{21}R^{23}$, em que

10 R^{20} é selecionado dentre (C_{1-8}) alquila, (C_{3-7}) cicloalquila, e (C_{1-3}) alquil- (C_{3-7}) cicloalquila, em que cada um dos referidos grupos cicloalquila e alquil-cicloalquila pode ser mono-, di- ou trissubstituído com (C_{1-3}) alquila; e

R^{21} é H ou R^{20} como definido acima; e

R^{23} é H ou metila.

15 20. Composto de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que R^2 é $-NHCOR^{20}$, $-NHCOOR^{20}$, ou $-NHR^{21}$.

21. Composto de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que R^{20} e R^{21} são independentemente selecionados dentre: metila, etila, *n*-propila, *i*-propila, *n*-butila, 1-metilpropila, 2-metilpropila, *terc*-butila, 2,2-dimetilpropila, 1,1-dimetilpropila, 1,2-dimetilpropila, 1,2,2-trimetilpropila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, ciclopropilmetila, ciclobutilmetila, ciclopentilmetila, ciclohexilmetila, cada um dos referidos grupos cicloalquila ou alquil-cicloalquila opcionalmente sendo mono- ou dissubstituído com metila ou etila.

25 22. Composto de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que R^{20} e R^{21} são independentemente selecionados dentre metila, etila, *n*-propila, *i*-propila, 2,2-dimetilpropila, ciclopentila e

ciclopentilmetila.

23. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22, caracterizado pelo fato de que R^1 é vinila.

24. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 23, caracterizado pelo fato de que R^C é hidróxi, $NHSO_2$ -metila, $NHSO_2$ -etila, $NHSO_2$ -(1-metil)etila, $NHSO_2$ -propila, $NHSO_2$ -ciclopropila, $NHSO_2$ -CH₂-ciclopropila, $NHSO_2$ -ciclobutila, $NHSO_2$ -ciclopentila ou $NHSO_2$ -fenila.

25. Composto de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que R^C é hidróxi.

26. Composto de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que R^C é $NHSO_2$ -ciclopropila.

27. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26, caracterizado pelo fato de que R^C é $NHSO_2N(R^{N2})R^{N1}$, em que R^{N1} e R^{N2} são independentemente selecionados dentre H, (C₁₋₄)alquila, (C₃₋₇)cicloalquila, (C₁₋₃)alquil-(C₃₋₇)cicloalquila, fenila, e (C₁₋₃)alquil-fenila; em que referida (C₁₋₄)alquila, (C₃₋₇)cicloalquila, (C₁₋₃)alquil-(C₃₋₇)cicloalquila, fenila e (C₁₋₃)alquil-fenila são opcionalmente substituídas com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados dentre halogênio, (C₁₋₆)alquila, hidróxi, ciano, O-(C₁₋₆)alquila, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquila, -N((C₁₋₄)alquil)₂, -CO-NH₂, -CO-NH(C₁₋₄)alquila, -CO-N((C₁₋₄)alquil)₂, -COOH, e -COO(C₁₋₆)alquila; ou

R^{N2} e R^{N1} são ligados, juntos com o nitrogênio ao qual eles são ligados, para formar um heterociclo monocíclico de 5 ou 6 membros que pode ser saturado ou insaturado, opcionalmente contendo de um a três outros heteroátomos independentemente selecionados dentre N, S e O, e opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados dentre halogênio, (C₁₋₆)alquila, hidróxi, ciano, O-(C₁₋₆)alquila, -NH₂, -NH(C₁₋₄)alquila, -N((C₁₋₄)alquil)₂, -CO-NH₂, -CO-NH(C₁₋₄)alquila, -CO-N((C₁₋₄)alquil)₂, -COOH, e -COO(C₁₋₆)alquila.

28. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que

B é (C₂₋₈)alquila, (C₃₋₇)cicloalquila ou (C₁₋₃)alquil-(C₃₋₇)ciclo-

alquila,

a) em que as referidas alquila, cicloalquila, e alquil-cicloalquila pode ser mono-, di- ou trissubstituída com (C₁₋₃)alquila; e

b) em que as referidas alquila, cicloalquila, e alquil-cicloalquila
5 podem ser mono- ou dissustituída com substituintes selecionados dentre hidróxi e O-(C₁₋₄)alquila; e

c) em que cada um dos referidos grupos alquila pode ser mono-, di- ou trissubstituído com flúor ou monossustituído com cloro ou bromo; e

d) em que em cada um dos referidos grupos cicloalquila tendo 5,
10 6 ou 7 membros, um ou dois grupos -CH₂- não sendo diretamente ligado um a cada outro pode ser substituído por -O- de modo que o átomo O é ligado ao grupo X via pelo menos dois átomos C;

X é O ou NH;

R³ é selecionado de 1,1-dimetiletil, ciclopentil, ciclohexil e 1-
15 metilciclohexil;

L⁰ é H, -OH, -OCH₃, halogênio ou -N(CH₃)₂;

L¹ e L² são, cada um independentemente selecionados dentre:
halogênio, -CH₃, -C₂H₅, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, -OCH(CH₃)₂, CF₃, -SMe,
-SOMe, e SO₂Me, pelo que ou L¹ ou L² pode ser H;

20 R² é R²⁰, -NHCOR²⁰, -NHCOOR²⁰, -NHR²¹ e -NHCONR²¹R²³,
em que

R²⁰ é selecionado dentre (C₁₋₈)alquila, (C₃₋₇)cicloalquila, (C₁₋₃)
alquil-(C₃₋₇)cicloalquila, em que referida cicloalquila e alquil-cicloalquila
podem ser mono-, di- ou trissubstituídas com (C₁₋₃)alquila; e

25 R²¹ é H ou R²⁰ como definido acima; e

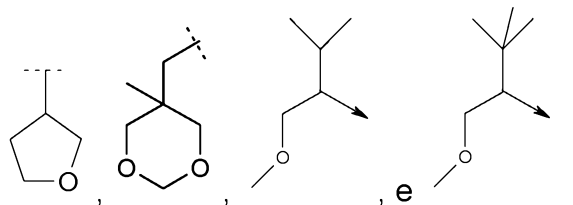
R²³ é H ou metila;

R¹ é etila ou vinila; e

R^C é hidróxi, NHSO₂-metila, NHSO₂-etila, NHSO₂-(1-metil)-
etila, NHSO₂-propila, NHSO₂-ciclopropila, NHSO₂-CH₂-ciclopropila, NHSO₂-
30 ciclobutila, NHSO₂-ciclopentila ou NHSO₂-fenila.

29. Composto de acordo com a reivindicação 28, caracterizado
pelo fato de que

B é selecionado dentre: etila, *n*-propila, *terc*-butila, 2-metilpropila, 1,2-dimetilpropila, 1,2,2-trimetilpropila, 2-fluoroetila, 3-fluoropropila, 3,3,3-trifluoropropila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, 1-metilciclopentila e 1-metilciclohexila, e um grupo selecionado dentre:



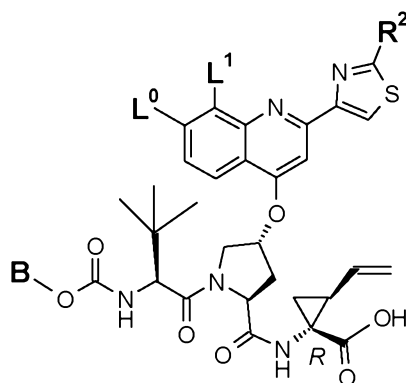
5 R^3 é selecionado dentre 1,1-dimetiletila, ciclopentila, ciclohexila e 1-metilciclohexila; L^0 é H, -OH ou -OCH₃; L^1 é CH₃, -F, -Cl, -Br, -OMe, -SMe, ou -SO₂Me; L^2 é H;

R^2 é -NHCOR²⁰, -NHCOOR²⁰ ou -NHR²¹, em que R^{20} e R^{21} são independentemente selecionados dentre metila, etila, *n*-propila, *i*-propila, 2,2-dimetilpropila, ciclopentila e ciclopentilmetila;

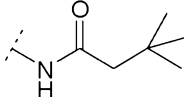
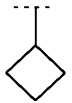
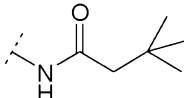
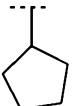
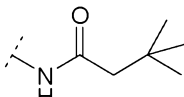
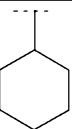
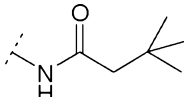
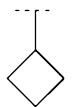
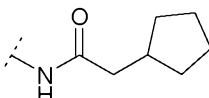
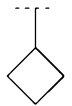
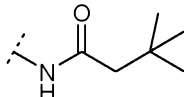
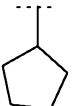
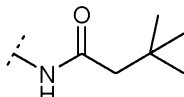
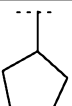
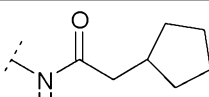
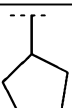
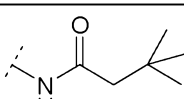
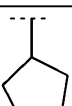
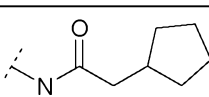
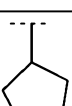
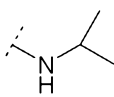
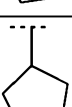
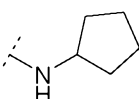
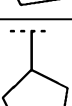
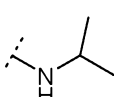
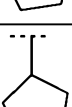
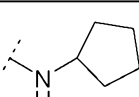
R^1 é vinila; e R^C é hidróxi ou NHSO₂-ciclopropila.

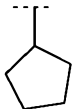
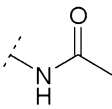
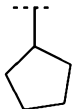
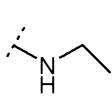
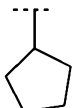
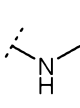
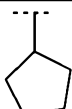
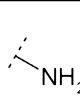
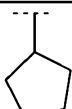
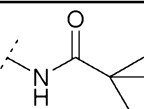
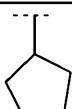
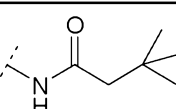
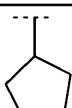
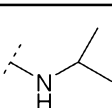
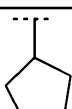
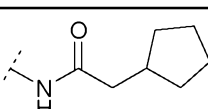
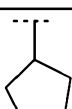
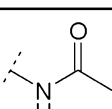
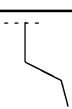
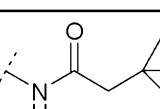
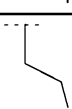
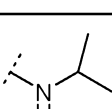
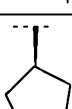
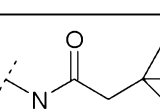
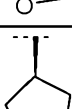
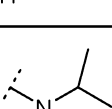
30. Composto de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de que B é selecionado dentre etila, *n*-propila, *terc*-butila, ciclopentila, 1-metilciclopentila, 2-fluoroetila e 3-fluoropropila; R^3 é selecionado dentre 1,1-dimetiletila e ciclohexila; L^0 é H ou -OCH₃; L^1 é -CH₃, -Cl, ou -Br; L^2 é H; e R^C é hidróxi.

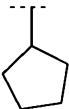
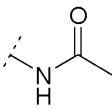
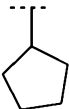
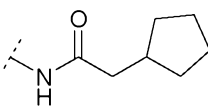
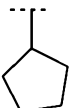
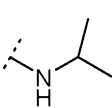
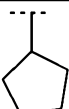
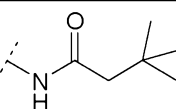
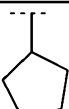
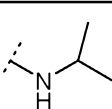
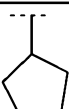
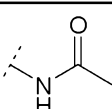
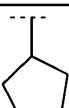
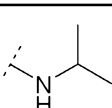
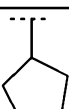
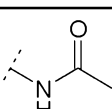
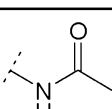
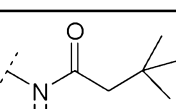
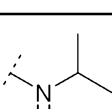
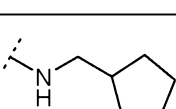
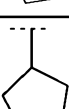
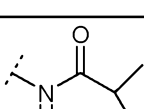
31. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula

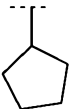
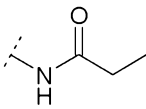
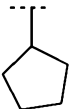
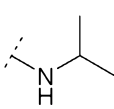
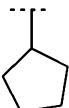
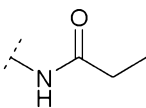
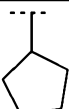
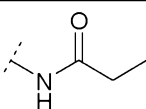
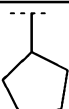
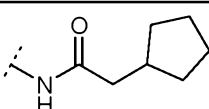
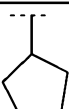
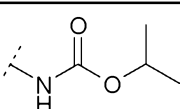
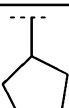
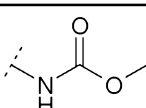
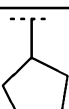
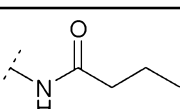
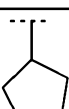
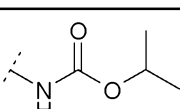
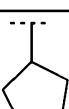
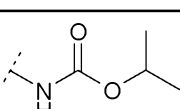
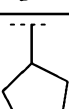
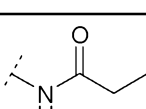
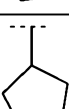
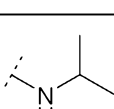
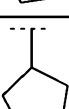
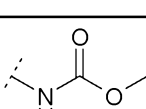


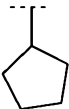
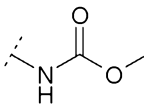
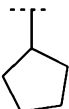
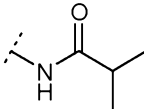
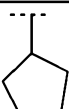
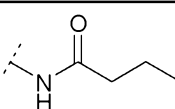
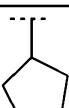
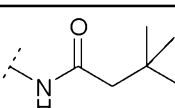
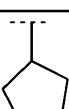
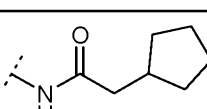
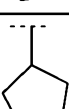
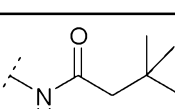
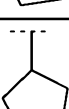
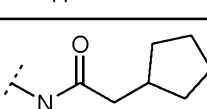
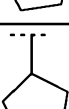
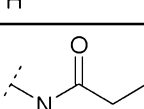
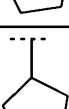
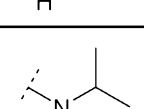
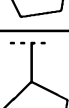
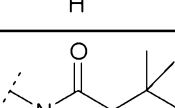
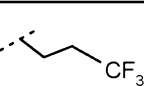
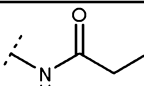
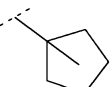
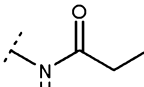
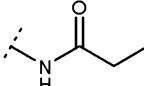
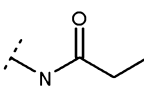
em que B, L^0 , L^1 e R^2 são definidos como na tabela abaixo

Composto	B	L ⁰	L ¹	R ²
1001		MeO-	MeO-	
1002		MeO-	MeO-	
1003		MeO-	MeO-	
1004		MeO-	MeO-	
1005		MeO-	Me-	
1006		MeO-	Me-	
1007		MeO-	Me-	
1008		MeO-	Me-	
1009		Me ₂ N-	Me-	
1010		Me ₂ N-	Me-	
1011		Me ₂ N-	Me-	
1012		Me ₂ N-	Me-	
1013		MeO-	Me-	
1014		MeO-	Me-	

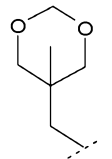
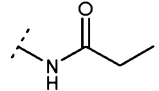
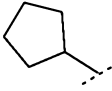
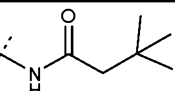
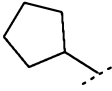
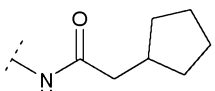
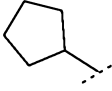
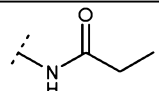
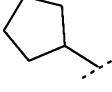
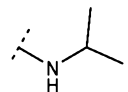
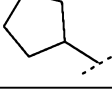
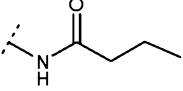
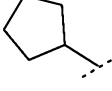
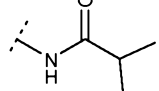
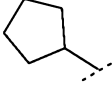
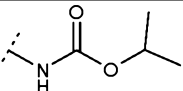
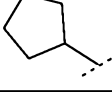
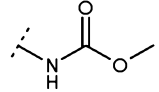
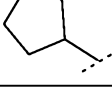
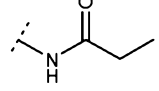
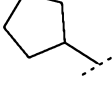
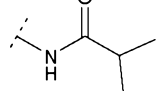
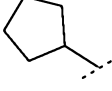
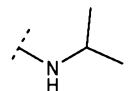
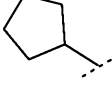
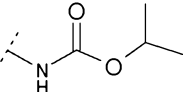
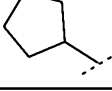
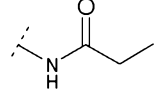
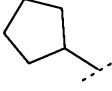
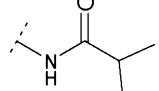
Composto	B	L ⁰	L ¹	R ²
1015		MeO-	Me-	
1016		MeO-	Me-	
1017		MeO-	Me-	
1018		MeO-	Me-	
1019		MeO-	Me-	
1020		MeO-	Et-	
1021		MeO-	Et-	
1022		MeO-	Et-	
1023		MeO-	Et-	
1024		MeO-	Me-	
1025		MeO-	Me-	
1026		MeO-	Me-	
1027		MeO-	Me-	

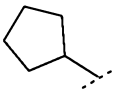
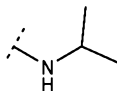
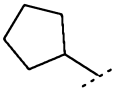
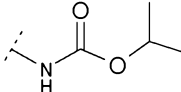
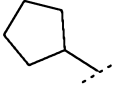
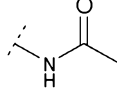
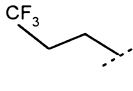
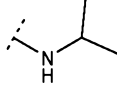
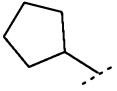
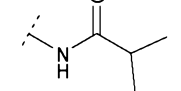
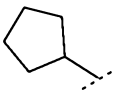
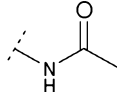
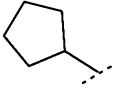
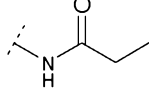
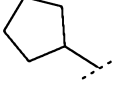
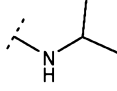
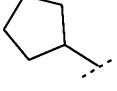
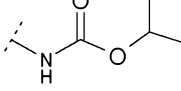
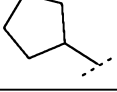
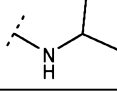
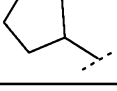
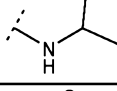
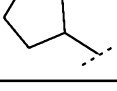
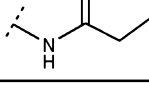
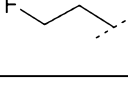
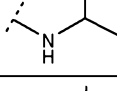
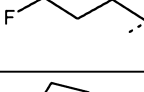
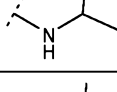
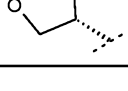
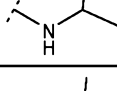
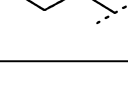
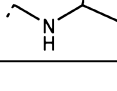
Composto	B	L ⁰	L ¹	R ²
1028		MeO-	Br-	
1029		MeO-	Br-	
1030		MeO-	Br-	
1031		MeO-	Br-	
1032		tBuO-	Me-	
1033		tBuO-	Me-	
1034		HO-	Me-	
1035		HO-	Me-	
1036		MeO-	Me-	
1037		MeO-	Me-	
1038		MeO-	Me-	
1039		MeO-	Me-	
1040		MeO-	Me-	

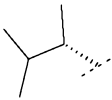
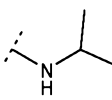
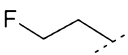
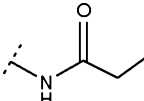
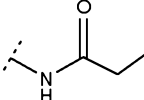
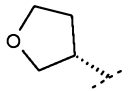
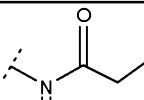
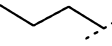
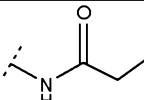
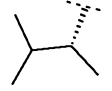
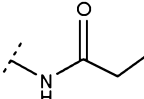
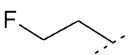
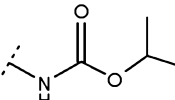
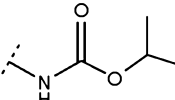
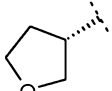
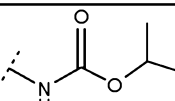
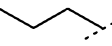
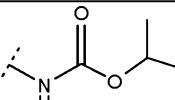
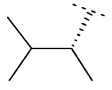
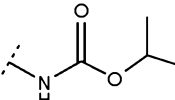
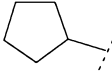
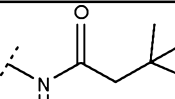
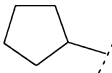
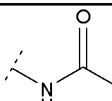
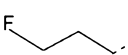
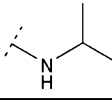
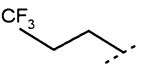
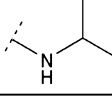
Composto	B	L ⁰	L ¹	R ²
1041		MeO-	Me-	
1042		MeO-	Cl	
1043		MeO-	Br	
1044		MeO-	Cl	
1045		MeO-	Cl	
1046		MeO-	Me-	
1047		MeO-	Me-	
1048		MeO-	Cl	
1049		MeO-	Br	
1050		MeO-	Cl	
1051		MeO-	F	
1052		MeO-	F	
1053		MeO-	Cl	

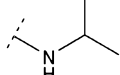
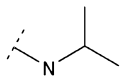
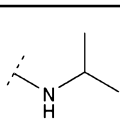
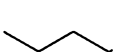
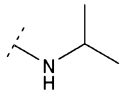
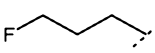
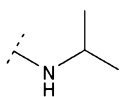
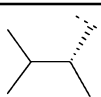
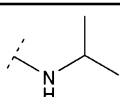
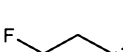
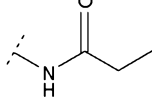
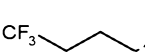
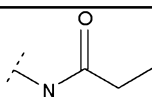
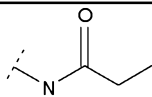
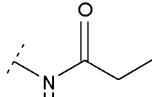
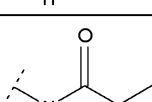
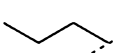
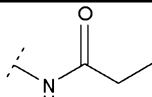
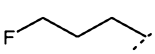
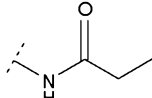
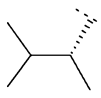
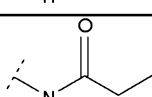
Composto	B	L ⁰	L ¹	R ²
1054		MeO-	Br	
1055		MeO-	Br	
1056		MeO-	Br	
1057		HO	Me	
1058		HO	Me	
1059		H	Br	
1060		H	Br	
1061		H	Br	
1062		H	Br	
1063		F	Me	
1064		MeO-	Br	
1065		MeO-	Br	
1066		MeO-	Br	
1067		MeO-	Br	

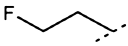
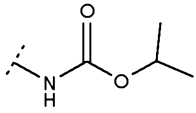
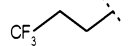
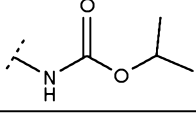
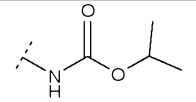
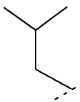
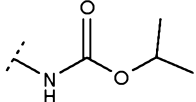
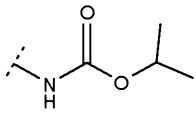
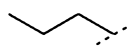
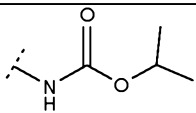
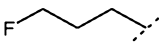
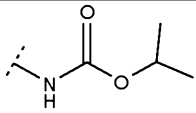
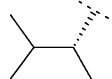
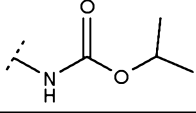
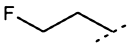
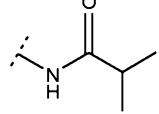
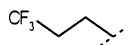
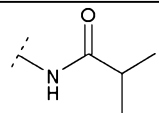
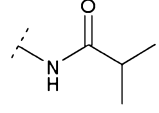
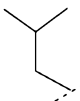
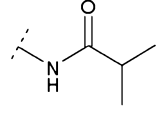
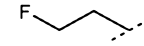
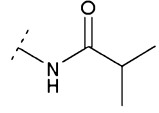
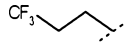
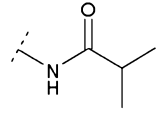
Composto	B	L ⁰	L ¹	R ²
1068		MeO-	Br	
1069		MeO-	Br	
1070		MeO-	Br	
1071		MeO-	Br	
1072		MeO-	Br	
1073		MeO-	Br	
1074		MeO-	Br	
1075		MeO-	Br	
1076		MeO-	Br	
1077		MeO-	Br	
1078		MeO-	Br	
1079		MeO-	Br	
1080		MeO	Br	

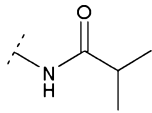
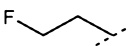
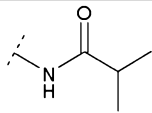
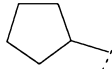
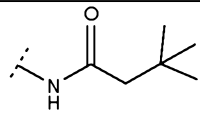
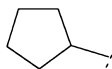
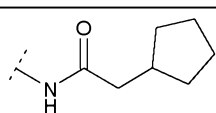
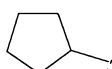
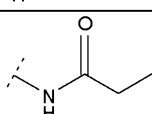
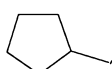
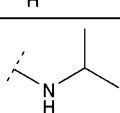
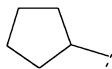
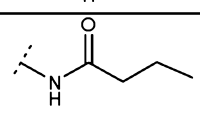
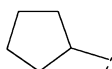
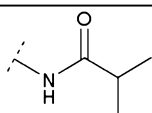
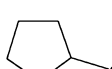
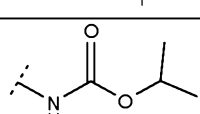
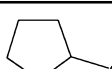
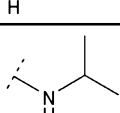
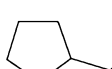
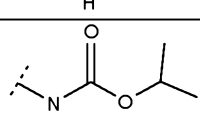
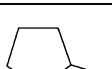
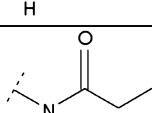
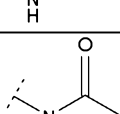
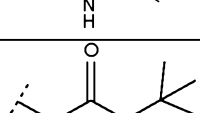
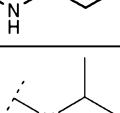
Composto	B	L ⁰	L ¹	R ²
1081		MeO	Br	
1082		H	Cl	
1083		H	Cl	
1084		H	Cl	
1085		H	Cl	
1086		H	Cl	
1087		H	Cl	
1088		H	Cl	
1089		H	Cl	
1090		EtO-	Br	
1091		EtO-	Br	
1092		EtO-	Br	
1093		EtO-	Br	
1094		PrO-	Br	
1095		PrO-	Br	

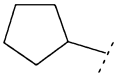
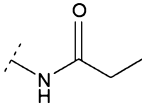
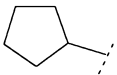
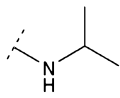
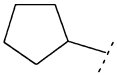
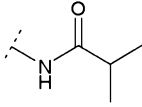
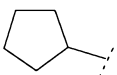
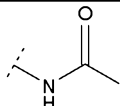
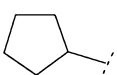
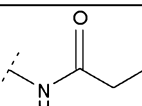
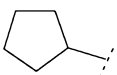
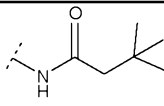
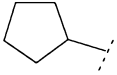
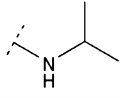
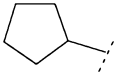
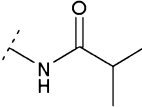
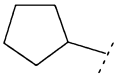
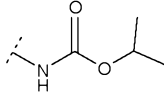
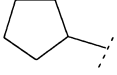
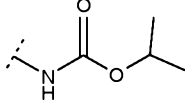
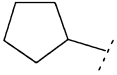
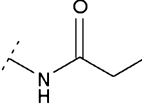
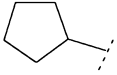
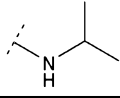
Composto	B	L ⁰	L ¹	R ²
1096		PrO-	Br	
1097		PrO-	Br	
1098		H	Br	
1099		MeO-	Br	
1100		MeO-	Cl	
1101		EtO-	Me	
1102		EtO-	Me	
1103		EtO-	Me	
1104		EtO-	Me	
1105		MeO-	CN	
1106		Br	MeO-	
1107		MeO-	CN	
1108		MeO-	Br	
1109		MeO	Br	
1110		MeO-	Br	
1111		MeO-	Br	

Composto	B	L ⁰	L ¹	R ²
1112		MeO-	Br	
1113		MeO-	Br	
1114		MeO	Br	
1115		MeO-	Br	
1116		MeO	Br	
1117		MeO	Br	
1118		MeO	Br	
1119		MeO	Br	
1120		MeO	Br	
1121		MeO	Br	
1122		MeO	Br	
1123		MeO	CN	
1124		MeO	CN	
1125		MeO-	Cl	
1126		MeO-	Cl	

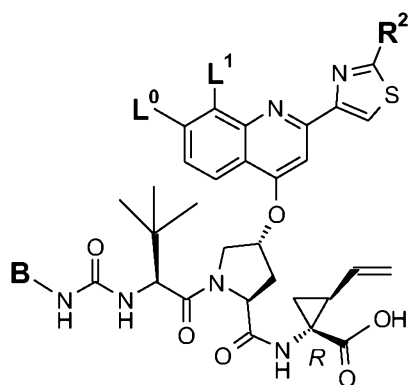
Composto	B	L ⁰	L ¹	R ²
1127		MeO	Cl	
1128		MeO	Cl	
1129		MeO	Cl	
1130		MeO	Cl	
1131		MeO	Cl	
1132		MeO	Cl	
1133		MeO	Cl	
1134		MeO	Cl	
1135		MeO	Cl	
1136		MeO	Cl	
1137		MeO	Cl	
1138		MeO	Cl	
1139		MeO	Cl	
1140		MeO	Cl	

Composto	B	L ⁰	L ¹	R ²
1141		MeO	Cl	
1142		MeO	Cl	
1143		MeO	Cl	
1144		MeO	Cl	
1145		MeO	Cl	
1146		MeO	Cl	
1147		MeO	Cl	
1148		MeO	Cl	
1149		MeO	Cl	
1150		MeO	Cl	
1151		MeO	Cl	
1152		MeO	Cl	
1153		MeO	Cl	
1154		MeO	Br	

Composto	B	L ⁰	L ¹	R ²
1155		MeO	Br	
1156		MeO	Br	
1157		H	-SMe	
1158		H	-SMe	
1159		H	-SMe	
1160		H	-SMe	
1161		H	-SMe	
1162		H	-SMe	
1163		H	-SMe	
1164		H	-CF ₃	
1165		H	-CF ₃	
1166		H	-CF ₃	
1167		Cl	Cl	
1168		Cl	Cl	
1169		Cl	Cl	

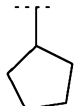
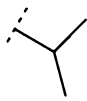
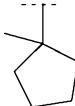
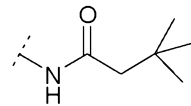
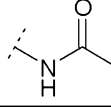
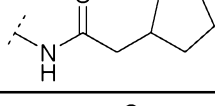
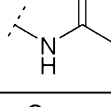
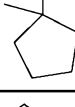
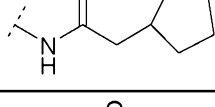
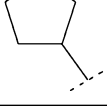
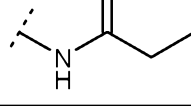
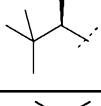
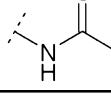
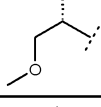
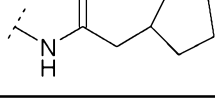
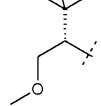
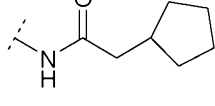
Composto	B	L ⁰	L ¹	R ²
1170		Cl	Cl	
1171		H	-SO ₂ Me	
1172		H	-SO ₂ Me	
1173		H	Me-	
1174		H	Me-	
1175		H	Me-	
1176		H	Me-	
1177		H	Me-	
1178		H	Me-	
1179		H	-SO ₂ Me	
1180		H	-SO ₂ Me	
1181		H	-OMe	

32. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula

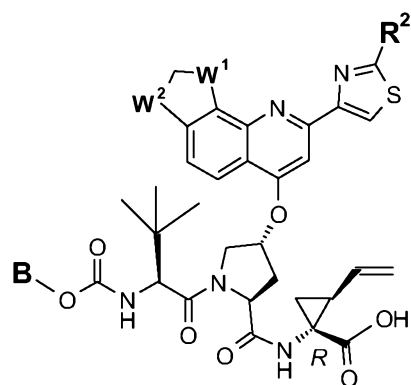


em que B, L^0 , L^1 e R^2 são definidos como na tabela abaixo

Composto Nº	B	L^0	L^1	R^2
2001		MeO-	Me-	
2002		MeO-	Me-	
2003		MeO-	Me-	
2004		MeO-	Me-	
2005		MeO-	Me-	
2006		MeO-	Me-	
2007		MeO-	Me-	
2008		MeO-	e-	
2009		MeO-	e-	
2010		MeO-	e-	

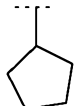
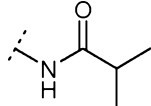
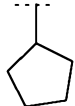
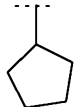
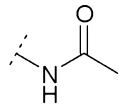
Composto Nº	B	L ⁰	L ¹	R ²
2011		MeO-	e-	
2012		MeO-	e-	
2013		MeO-	e-	
2014		MeO-	e-	
2015		MeO-	e-	
2016		MeO-	e-	
2017		MeO-	r-	
2018		MeO-	e-	
2019		MeO-	e	
2020		MeO-	Me	

33. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula

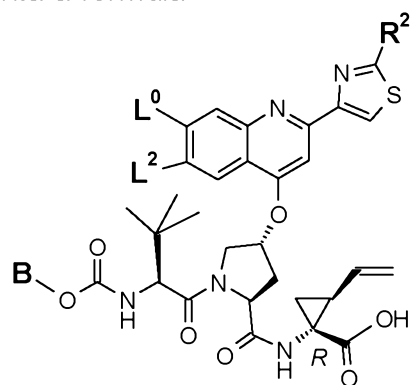


em que B, W¹, W² e R² são definidos como na tabela abaixo

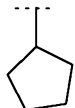
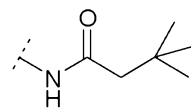
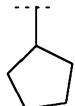
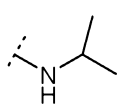
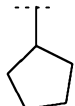
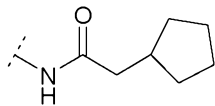
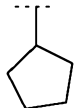
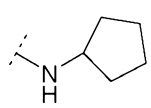
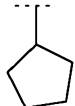
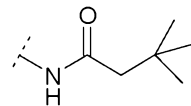
Composto Nº	B	W ¹	W ²	R ²
3001		-O-	-O-	
3002		-O-	-O-	
3003		-CH ₂ -	-O-	
3004		-CH ₂ -	-O-	
3005		-CH ₂ -	-O-	
3006		-CH ₂ -	-O-	
3007		-CH ₂ -	-O-	
3008		-CH ₂ -	-O-	
3009		-CH ₂ -	-O-	
3010		-CH ₂ -	-O-	

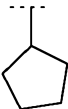
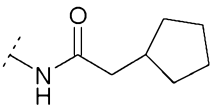
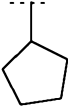
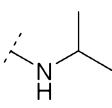
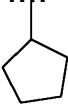
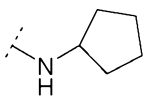
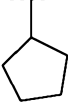
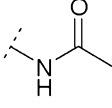
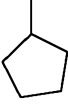
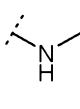
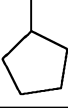
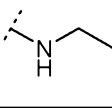
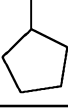
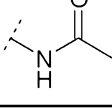
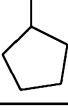
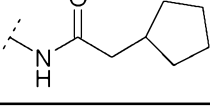
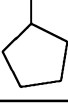
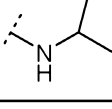
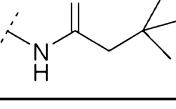
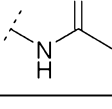
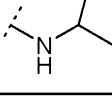
Composto Nº	B	W ¹	W ²	R ²
3011		-CH ₂ -	-CH ₂ -	
3012		-CH ₂ -	-CH ₂ -	
3013		-CH ₂ -	-CH ₂ -	

34. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula

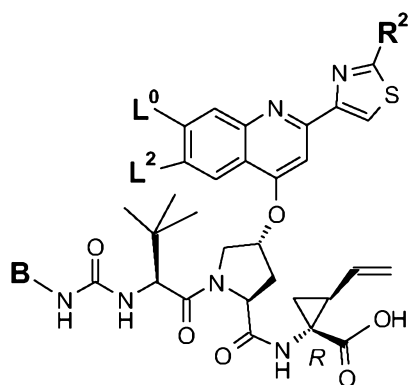


em que B, L⁰, L² e R² são definidos como na tabela abaixo

Composto Nº	B	L ⁰	L ²	R ²
4001		MeO-	Me-	
4002		MeO-	Me-	
4003		MeO-	Me-	
4004		MeO-	Me-	
4005		Me ₂ N-	Me-	

Composto Nº	B	L ⁰	L ²	R ²
4006		Me ₂ N-	Me-	
4007		Me ₂ N-	Me-	
4008		Me ₂ N-	Me-	
4009		MeO-	Me-	
4010		MeO-	Me-	
4011		MeO-	Me-	
4012		MeO-	MeO-	
4013		MeO-	MeO-	
4014		MeO-	MeO-	
4015		MeO-	MeO-	
4016		Me-	MeO-	
4017		Me-	MeO-	

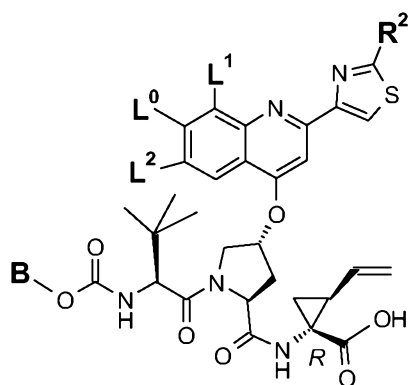
35. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula



em que B, L⁰, L² e R² são definidos como na tabela abaixo

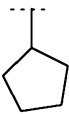
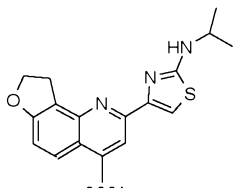
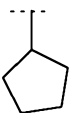
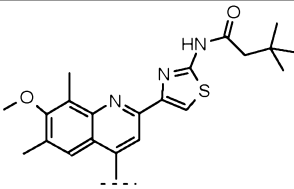
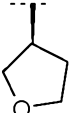
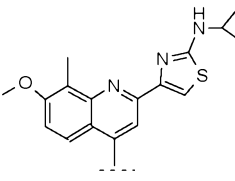
Composto N°	B	L ⁰	L ²	R ²
5001		MeO-	Me-	
5002		MeO-	Me-	
5003		MeO-	Me-	
5004		MeO-	Me-	
5005		MeO-	Me-	
5006		MeO-	Me-	
5007		MeO-	Me-	

36. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula



em que B, L⁰, L¹, L² e R² são definidos como na tabela abaixo

Composto Nº	B	L ²	L ⁰	L ¹	R ²
6001		MeO-	H	Me	
6002		MeO-	H	Me	
6003		MeO-	H	Me	
6004		MeO-	H	Me	
6005		Me	H	Br	
6006		Me	H	Br	
6007		Me	H	Br	
6008		Me	H	Br	
6009		Me	H	Br	
6010		Me	H	Br	

Composto Nº	B	R ^Q	R ^S
7001			
7002			
7003			

38. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto de fórmula I, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 37, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um éster do mesmo, em mistura com um meio veículo farmaceuticamente aceitável ou agente auxiliar.

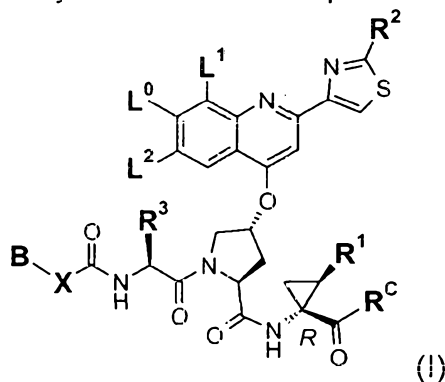
39. Uso de um composto de fórmula I, incluindo um sal farmaceuticamente aceitável ou éster do mesmo, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 37, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de infecção viral de hepatite C em um mamífero.

40. Artigo de fabricação, caracterizado pelo fato de que compreende material de embalagem em que está contida uma composição eficaz para tratar uma infecção por HCV ou para inibir a NS3 protease de HCV, e sendo que o material de embalagem compreende um rótulo que indica que a composição pode ser usada para tratar infecção por vírus da hepatite C, e sendo que referida composição compreende um composto de fórmula (I), como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 37, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um éster do mesmo.

RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSTOS INIBIDORES DE HEPATITE C, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DOS MESMOS, BEM COMO ARTIGO DE FABRICAÇÃO"**.

A presente invenção refere-se a compostos de fórmula (I):



em que B, X, R³, L⁰, L¹, L², R², R¹ e R^C são definidos aqui. Os compostos são utilizáveis como inibidores de NS3 protease de HCV para um tratamento de infecção viral de hepatite C.