

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

(21) **PI 0713116-0 A2**

(22) Data de Depósito: 22/06/2007
(43) Data da Publicação: 16/10/2012
(RPI 2180)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 241/06
A61K 31/495
A61K 31/496
A61P 9/04
A61P 9/10
A61P 9/12
A61P 13/12
C07D 241/08
C07D 401/04
C07D 403/04
C07D 409/04

(54) **Título:** COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DO COMPOSTO, E, MÉTODO PARA TRATAR OU PREVENIR UMA DOENÇA

(30) **Prioridade Unionista:** 23/06/2006 JP 2006-173633

(73) **Titular(es):** Daiichi Sankyo Company, Limited

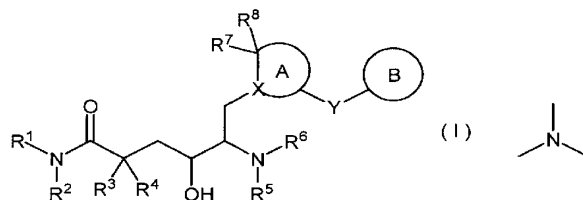
(72) **Inventor(es):** Shojiro Miyazaki, Takahiro Nagayama, Taro Tokui, Yasuyuki Ogawa, Yuji Nakamura

(74) **Procurador(es):** Momsen, Leonardos & CIA.

(86) **Pedido Internacional:** PCT JP2007062562 de 22/06/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/148774de
27/12/2007

(57) **Resumo:** COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DO COMPOSTO, E, MÉTODO PARA TRATAR OU PREVENIR UMA DOENÇA. É descrito um excelente medicamento para tratamento de hipertensão. É especificamente descrito um agente farmacêutico contendo um composto representado pela forma geral (I) abaixo ou similar. [na fórmula, R1 representa H, uma alquila opcionalmente substituída, uma alquenila opcionalmente substituída, um hidrocarboneto cíclico opcionalmente substituído, uma heterociclila opcionalmente substituída ou similar; R2 representa H, uma alquila opcionalmente substituída, uma alquenila opcionalmente substituída, uma cicloalquila opcionalmente substituída ou similar; R3 e R4 representam independentemente H, uma alquila opcionalmente substituída, uma alquenila opcionalmente substituída, uma cicloalquila opcionalmente substituída ou similar; R5 e R6 representam independentemente H, uma alquila opcionalmente substituída, uma cicloalquila opcionalmente substituída, um alcóxi opcionalmente substituído ou similar; R7 e R8 representam independentemente H, uma alquila opcionalmente substituída, uma cicloalquila opcionalmente substituída ou similar; X representa um grupo representado pela fórmula acima (II) ou similar; A representa um hidrocarboneto cíclico opcionalmente substituído, uma heterociclila opcionalmente substituída ou similar; Y representa uma única ligação, um alquilenileno opcionalmente substituído, um alquenileno opcionalmente substituído - (CH₂)_a-X₁-(CH₂)_b-(em que X₁ representa -NH-, -O- ou similar, e a e b representam respectivamente um número de 0-5) ou similar; e B representa um hidrocarboneto opcionalmente substituído, uma heterociclila opcionalmente substituída ou similar].



“COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DO COMPOSTO, E, MÉTODO PARA TRATAR OU PREVENIR UMA DOENÇA”

CAMPO DA ARTE

A presente invenção refere-se a novo composto de amina cíclica ou um seu sal farmacologicamente aceitável, tendo excelente atividade inibitória da renina e útil como um medicamento [em particular, um medicamento para o tratamento ou prevenção (preferivelmente tratamento) de hipertensão];

um inibidor da renina compreendendo o composto de amina cíclica ou um seu sal farmacologicamente aceitável;

uma composição farmacêutica, preferivelmente uma composição farmacêutica para o tratamento de hipertensão, compreendendo o composto de amina cíclica ou um seu sal farmacologicamente aceitável como um ingrediente ativo;

uso do composto de amina cíclica ou um seu sal farmacologicamente aceitável para a preparação de uma composição farmacêutica, preferivelmente uma composição farmacêutica para o tratamento ou prevenção da doença acima;

um método para tratar ou prevenir uma doença, preferivelmente a doença acima, compreendendo administrar uma quantidade farmacologicamente eficaz do composto de amina cíclica ou um seu sal farmacologicamente aceitável a um animal de sangue quente (em particular, um humano); e

um método para preparar o composto de amina cíclica ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

A hipertensão é definida como um sintoma com uma pressão sanguínea sistólica de 140 mmHg ou mais ou uma pressão sanguínea diastólica de 90 mmHg ou mais nas diretrizes da WHO/ISH. É relatado que

há atualmente cerca de 40 milhões de pacientes no Japão e cerca de um bilhão de pacientes no mundo que sofrem de hipertensão (Dicision Resources, Inc.). A hipertensão contínua provoca o início de hemorragia cerebral, infarto cerebral, aneurisma aórtico, nefrosclerose, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca ou similar, finalmente resultando em morte. Um experimento clínico de larga escala mostra que a administração de um medicamento hipertensivo inibe estas doenças. Atualmente há esforços sendo feitos para ativamente abaixar a pressão sanguínea pela administração de um medicamento antiipertensivo, exercício, melhoria do hábito dietético e similares; entretanto, mais controle da pressão sanguínea suficiente é desejado.

Um mecanismo principal da hipertensão é a ativação do sistema renina-angiotensina (a seguir às vezes referido como sistema R-A). O sistema R-A é um sistema vasopressor típico do corpo vivo, que aumenta a pressão sanguínea pelo armazenamento de sódio (salinidade) no corpo, para aumentar o volume de sangue circulante ou restringir o músculo liso vascular. No sistema R-A, a renina converte o angiotensinogênio em angiotensina I e a angiotensina convertendo a enzima (a seguir às vezes referida como ACE) converte a angiotensina I em angiotensina II. Presume-se que a angiotensina II atue sobre os receptores da angiotensina tipo-1 (a seguir às vezes referidos como AT1) para provocar vasoconstrição, proliferação celular ou produção de colágeno e causar hipertensão e subsequente insuficiência do órgão. Atualmente, os inibidores da ACE inibindo a produção da angiotensina II (a seguir às vezes referida como ACEI) e os bloqueadores do receptor da angiotensina inibindo os estímulos para AT1 (a seguir às vezes referidos como ARB) são usados como medicamentos antiipertensivos. Estes medicamentos são conhecidos como tendo significativos efeitos hipotensivos e organoprotetores.

A renina é uma protease aspártica, convertendo o angiotensinogênio em angiotensina I e presumida ser uma enzima limitadora

da taxa no sistema R-A. Desta maneira, os inibidores da renina são considerados inibir eficientemente o sistema R-A e são esperados terem o mesmo efeito hipotensivo que aqueles dos ACEI (Circulação, 2005, vol. 112, p. 1012-18).

5 São conhecidos alguns compostos da amida do ácido δ -amino- γ -hidróxi- ω -alquilalcanóico, em que o átomo de carbono na posição-2 (posição- α) é substituído por um átomo de nitrogênio (vide Documento de Patente 3 ou 4, por exemplo) ou em que o átomo de carbono na posição-8 é substituído por um átomo de nitrogênio (vide Documento de Patente 5, por exemplo). Entretanto, não é conhecida um composto da amida do ácido δ -amino- γ -hidróxi- ω -alquilalcanóico que tenha um grupo cíclico na posição-7 ou em que o átomo de carbono no átomo de carbono da posição-7 é substituído por um átomo de nitrogênio. O composto da presente invenção difere grandemente em estrutura dos compostos conhecidos acima pelo fato
10 de que o composto tem um grupo cíclico na posição-7 ou no átomo de carbono na posição-7 é substituído por um átomo de nitrogênio.

Documento de Patente 1: Patente U.S. No. 5559111

Documento de Patente 2: Patente U.S. No. 3240322

Documento de Patente 3: WO 2005/070870

20 Documento de Patente 4: WO 2005/090304

Documento de Patente 5: WO 2005/051895

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

Os presentes inventores conduziram estudos em um novo composto de amina cíclica para o desenvolvimento de um excelente
25 medicamento hipertensivo e descobriram que um composto de amina cíclica, tendo uma estrutura específica ou um seu sal farmacologicamente aceitável, tem excelentes propriedades em termos de atividade inibitória da renina, solubilidade, absorção ora, concentração sanguínea, estabilidade metabólica, distribuição no tecido, biobisponibilidde (a seguir às vezes referida como

BA), atividade in vitro, início rápido do efeito do medicamento, um efeito de medicamento duradouro, estabilidade física, interação do medicamento, toxicidade e similares e é útil como um medicamento [em particular, um medicamento para o tratamento ou prevenção (preferivelmente tratamento) da hipertensão]. A presente invenção foi completada com base no achado acima.

A presente invenção fornece um novo composto de amina cíclica ou um seu sal farmacologicamente aceitável, tendo excelente atividade inibitória da renina e útil como um medicamento [em particular um medicamento para o tratamento ou prevenção (preferivelmente tratamento) da hipertensão];

um inibidor da renina compreendendo o composto de amina cíclica ou um seu sal farmacologicamente aceitável;

uma composição farmacêutica, preferivelmente uma composição farmacêutica para o tratamento ou prevenção da hipertensão, compreendendo o composto de amina cíclica ou um seu sal farmacologicamente aceitável como um ingrediente ativo;

o uso do composto de amina cíclica ou um seu sal farmacologicamente aceitável para a preparação de uma composição farmacêutica, preferivelmente uma composição farmacêutica para o tratamento ou prevenção da doença acima;

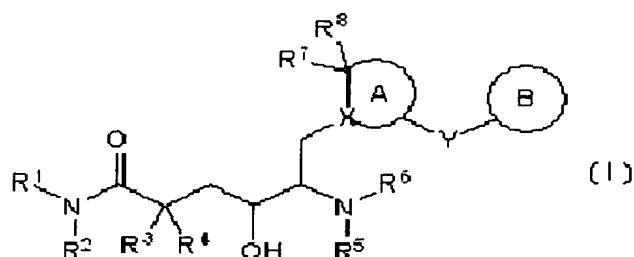
um método para tratar ou prevenir uma doença, preferivelmente a doença acima, compreendendo administrar uma quantidade farmacologicamente eficaz do composto de amina cíclica ou um seu sal farmacologicamente aceitável a um animal de sangue quente (em particular, um humano); e

um método para preparar o composto de amina cíclica ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

A presente invenção provê:

(1) Um composto tendo a forma geral (I) ou um seu sal

farmacologicamente aceitável:



em que R¹ representa um átomo de hidrogênio, um grupo C₁-C₈ alquila, um grupo C₁-C₈ alquila substituído, um grupo C₂-C₆ alquenila, um grupo C₂-C₆ alquenila substituído, um grupo C₂-C₆ alquinila, um grupo C₂-C₆ alquinila substituído, um grupo hidroxila, um grupo C₁-C₆ alcóxi, um grupo C₁-C₆ alquiltio, um grupo C₁-C₆ alquiltio, um grupo amino, um grupo C₁-C₆ alquilamino, um grupo C₁-C₆ alquilamino substituído, um grupo di(C₁-C₆ alquil)amino (em que os grupos alquila são os mesmos ou diferentes), um grupo di(C₁-C₆ alquil)amino (em que os grupos alquila são os mesmos ou diferentes), um grupo formila, um grupo (C₁-C₆ alquil)carbonila, um grupo (C₁-C₆ alquil)carbonila substituído, um grupo (C₁-C₆ alcóxi)carbonila, um grupo (C₁-C₆ alcóxi)carbonila substituído, um grupo hidrocarboneto C₃-C₁₀ cíclico, um grupo hidrocarboneto C₃-C₁₀ cíclico substituído, um grupo heterociclila de 3 a 10 membros ou um grupo heterociclila de 3 a 10 membros substituída, o(s) substituinte(s) de cada grupo que não o grupo hidrocarboneto cíclico e o grupo heterociclila de R¹ representam 1 a 3 grupos que são iguais ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte α ou β, dois substituintes juntos podendo formar um grupo C₁-C₅ alquilenos e o(s) substituinte(s) do grupo hidrocarboneto cíclico e do grupo heterociclila de R¹ representam 1 a 3 grupos que são iguais ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte α; e

R² representa um átomo de hidrogênio, um grupo C₁-C₆ alquila, um grupo C₁-C₆ alquila substituído, um grupo C₂-C₆ alquenila, um grupo C₂-C₆ alquenila substituída, um grupo C₂-C₆ alquinila, um grupo C₂-C₆

alquinila substituído, um grupo C₃-C₈ cicloalquila ou um grupo C₃-C₈ cicloalquila substituído e o(s) substituinte(s) de cada grupo R² representam 1 a 3 grupos que são os mesmos ou similares e são selecionados do Grupo Substituinte α ou β, ou R¹ e R², juntos com o átomo de nitrogênio a que são ligados, formam um grupo heterociclila contendo nitrogênio de 3 a 10 membros ou um grupo heterociclila contendo nitrogênio de 3 a 10 membros substituída e o(s) substituinte(s) do grupo heterociclila contendo nitrogênio representam 1 a 3 grupos que são os mesmos ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte α;

R³ representa um átomo de hidrogênio, um grupo C₁-C₆ alquila, um grupo C₁-C₆ alquila substituído, um grupo C₂-C₆ alquenila, um grupo C₂-C₆ alquenila substituído, um grupo C₂-C₆ alquinila, um grupo C₂-C₆ alquinila substituído, um grupo C₃-C₈ cicloalquila, um grupo C₃-C₈ cicloalquila substituído, um grupo hidroxila, um grupo C₁-C₆ alcóxi, um grupo C₁-C₆ alcóxi substituído, um grupo C₁-C₆ alquiltio ou um grupo C₁-C₆ alquiltio substituído e o(s) substituinte(s) de cada grupo em R³ representam 1 a 3 grupos que são os mesmos ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte α; e

R⁴ representa um átomo de hidrogênio, um grupo C₁-C₆ alquila, um grupo C₁-C₆ alquila substituído, um grupo C₂-C₆ alquenila, um grupo C₂-C₆ alquenila substituído, um grupo C₂-C₆ alquinila, um grupo C₂-C₆ alquinila substituído, um grupo C₃-C₈ cicloalquila, um grupo C₃-C₈ cicloalquila substituído, um grupo hidroxila, um grupo C₁-C₆ alcóxi, um grupo C₁-C₆ alcóxi substituído, um grupo C₁-C₆ alquiltio ou um grupo C₁-C₆ alquiltio substituído e o(s) substituinte(s) de cada grupo de R⁴ representa(m) 1 a 3 grupos que são os mesmos ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte α, ou R³ e R⁴, juntos, formam um grupo C₁-C₅ alquilenos ou um grupo C₁-C₅ alquilenos substituído e o(s) substituinte(s) do grupo alquilenos representa(m) 1 a 3 grupos que são os mesmos ou diferentes e são

selecionados do Grupo Substituinte α ;

R^5 representa um átomo de hidrogênio, um grupo C_1-C_6 alquila, um grupo C_1-C_6 alquila substituído, um grupo C_3-C_8 cicloalquila, um grupo C_3-C_8 cicloalquila substituído, um grupo hidroxila, um grupo C_1-C_6 alcóxi, um grupo C_1-C_6 alcóxi substituído, um grupo amino um grupo C_1-C_6 alquilamino, um grupo C_1-C_6 alquilamino substituído, um grupo di(C_1-C_6 alquil)amino (em que os grupos alquila são os mesmos ou diferentes) ou um grupo di(C_1-C_6 alquil)amino substituído (em que os grupos alquila são os mesmos ou diferentes) e o(s) substituinte(s) de cada grupo de R^5 representam 1 a 3 grupos que são os mesmos ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte α ;

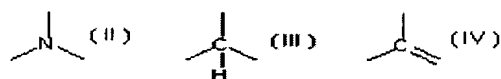
R^6 representa um átomo de hidrogênio, um grupo C_1-C_6 alquila, um grupo C_1-C_6 alquila substituído, um grupo C_3-C_8 cicloalquila, um grupo C_3-C_8 cicloalquila substituído, um grupo hidroxila, um grupo C_1-C_6 alcóxi, um grupo C_1-C_6 alcóxi substituído, um grupo amino, um grupo C_1-C_6 alquilamino, um grupo C_1-C_6 alquilamino substituído, um grupo di(C_1-C_6 alquil)amino (em que os grupos alquila são os mesmos ou diferentes) ou um grupo di(C_1-C_6 alquil)amino substituído (em que os grupos alquila são os mesmos ou diferentes) e o(s) substituinte(s) de cada grupo de R^6 representam 1 a 3 grupos que são os mesmos ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte α ;

R^7 representa um átomo de hidrogênio, um grupo C_1-C_6 alquila, um grupo C_1-C_6 alquila substituído, um grupo C_2-C_6 alquenila, um grupo C_2-C_6 alquenila substituído, um grupo C_2-C_6 alquinila, um grupo C_2-C_6 alquinila substituído, um grupo C_3-C_8 cicloalquila, um grupo C_3-C_8 cicloalquila substituído, um grupo hidroxila, um grupo C_1-C_6 alcóxi, um grupo C_1-C_6 alcóxi substituído, um grupo C_1-C_6 alquiltio ou um grupo C_1-C_6 alquiltio substituído e o(s) substituinte(s) de cada grupo de R^7 representam 1 a 3 grupos que são iguais ou diferentes e são selecionados do Grupo

Substituinte α ;

R^8 representa um átomo de hidrogênio, um grupo C_1-C_6 alquila, um grupo C_1-C_6 alquila substituído, um grupo C_2-C_6 alquenila, um grupo C_2-C_6 alquenila substituído, um grupo C_2-C_6 alquinila, um grupo C_2-C_6 alquinila substituído, um grupo C_3-C_8 cicloalquila, um grupo C_3-C_8 cicloalquila substituído, um grupo hidroxila, um grupo C_1-C_6 alcóxi, um grupo C_1-C_6 alcóxi substituído, um grupo C_1-C_6 alquiltio, um grupo C_1-C_6 alquiltio substituído e o(s) substituinte(s) de cada grupo de R^8 representam 1 a 3 grupos que são iguais ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte α , ou R^7 e R^8 , juntos, formam um grupo C_1-C_5 alquilenos ou um grupo C_1-C_5 alquilenos substituído e o(s) substituinte(s) do grupo alquilenos representam 1 a 3 grupos que são os mesmos ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte α ;

X representa um grupo tendo a fórmula (II), (III) ou (IV):

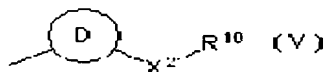


A representa um grupo heterociclina contendo nitrogênio de 3 a 10 membros, saturada, um grupo heterociclina contendo nitrogênio de 3 a 10 membros saturada substituída, um grupo heterociclina contendo nitrogênio de 3 a 10 membros parcialmente insaturado ou um grupo heterociclina contendo nitrogênio de 3 a 10 membros parcialmente insaturada substituída, quando X for um grupo tendo a fórmula (II) e representar um grupo hidrocarboneto cíclico C_3-C_{10} saturado, um grupo hidrocarboneto cíclico saturado C_3-C_{10} substituído, um grupo hidrocarboneto cíclico parcialmente insaturado C_3-C_{10} , um grupo hidrocarboneto cíclico parcialmente insaturado C_3-C_{10} substituído, um grupo heterociclila saturado de 3 a 10 membros, um grupo heterociclila saturado de 3 a 10 membros, um grupo heterociclila parcialmente insaturado de 3 a 10 membros ou um grupo heterociclila parcialmente insaturada de 3 a 10 membros substituída, quando X for um

grupo tendo a fórmula (III) ou (IV) e o(s) substituinte(s) de cada grupo de A representam 1 a 3 grupos que são os mesmos ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte α ;

Y representa uma única ligação, um grupo C_1-C_6 alquilenos, um grupo C_1-C_6 alquilenos substituído, um grupo C_2-C_6 alquilenos, um grupo C_1-C_6 alquilenos substituído, um grupo C_2-C_6 alquilenos, um grupo C_2-C_6 alquilenos substituído ou um grupo tendo a fórmula $-(CH_2)_a-X^1-(CH_2)_b-$ [em que X^1 representa um grupo tendo a fórmula $-NH-$, $-NR^9-$ (em que R^9 representa um grupo alquila C_1-C_6), $-O-$, $-S-$, $-SO-$ ou $-SO_2-$, a e b representam independentemente um inteiro de 0 a 5 e a soma de a e b é 0 a 5] e o(s) substituinte(s) de cada grupo de Y representa 1 a 3 grupos que são iguais ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte γ ; e

B representa um grupo hidrocarboneto cíclico C_3-C_{10} , um grupo hidrocarboneto cíclico C_3-C_{10} substituído, um grupo heterociclina de 3 a 10 membros ou um grupo tendo a fórmula (V):



em que D representa um grupo hidrocarboneto cíclico C_3-C_{10} , um grupo hidrocarboneto cíclico C_3-C_{10} substituído, um grupo heterociclina de 3 a 10 membros, ou um grupo heterociclina de 3 a 10 membros substituída, e o(s) substituinte(s) de cada grupo de D representa(m) 1 a 3 grupos, que são os mesmos ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte α ,

X^2 representa um grupo tendo a fórmula $-NH-$, $-NR^{11}-$ (em que R^{11} representa um grupo alquila C_1-C_6), $-O-$, $-S-$, $-SO-$ ou $-SO_2-$ e

R^{10} representa um grupo alquila C_1-C_6 , um grupo alquila C_1-C_6 substituído, um grupo alquênica C_2-C_6 , um grupo alquênica C_2-C_6 substituída, um grupo alquênica C_2-C_6 , um grupo alquênica C_2-C_6 substituída, um grupo cicloalquila C_3-C_8 ou um grupo cicloalquila C_3-C_8 substituída e o(s) substituinte(s) de cada grupo de R^{10} representa 1 a 3 grupos que são os

mesmos ou diferentes e são selecionado do Grupo Substituinte δ , e o(s) substituinte(s) de cada grupo de B representa(m) 1 a 3 grupos que são iguais ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte α ,

ou o átomo de carbono C_A do anel A a que Y está ligado, Y e B juntos representam um grupo tendo a fórmula (VI):



em que E é ligado a A na forma espiro e fundido com B, E
 5 representa um grupo hidrocarboneto cíclico saturado C_3-C_8 , um grupo hidrocarboneto cíclico saturado C_3-C_8 substituído, um grupo hidrocarboneto cíclico parcialmente insaturado C_3-C_8 , um grupo hidrocarboneto cíclico parcialmente saturado C_3-C_8 substituído, um grupo heterociclila saturado de 3 a 8 membros, um grupo heterocíclico saturado, um grupo heterocíclico
 10 parcialmente insaturado de 3 a 8 membros ou um grupo heterocíclico parcialmente insaturado de 3 a 8 membros substituído e o(s) substituinte(s) de cada grupo de E representa(m) 1 a 3 grupos que são os mesmos ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte α ;

O Grupo Substituinte α representa o grupo consistindo de um
 15 grupo alquila C_1-C_6 , um grupo alquila C_1-C_6 halogênio, um grupo hidroxila, um grupo alcóxi, um grupo alcóxi C_1-C_6 halogênio, um grupo mercapto, um grupo alquiltio C_1-C_6 , um grupo C_1-C_6 alquilsulfinila, um grupo C_1-C_6 alquilsulfonila, um grupo amino, um grupo C_1-C_6 alquilamino, um grupo di(C_1-C_6 alquil)amino (em que os grupos alquila são os mesmos ou
 20 diferentes), um grupo formilamino, um grupo (C_1-C_6 alquil)carbonilamino, um grupo formila, um grupo (C_1-C_6 alquil)carbonila, um grupo carboxila, um grupo (C_1-C_6 alcóxi) carbonila, um grupo carbamoíla, um grupo (C_1-C_6 alquilamino)carbonila, um grupo di(C_1-C_6 alquil)aminocarbonila (em que os grupos alquila são os mesmos ou diferentes) um grupo aminossulfonila, um
 25 grupo (C_1-C_6 alquilamino)sulfonila, um grupo di(C_1-C_6 alquil)aminossulfonila

(em que os grupos alquila são iguais ou diferentes), um grupo ciano, um grupo nitro, um grupo halogênio e um grupo oxo;

O Grupo Substituente β representa o grupo consistindo de um grupo C_3-C_8 cicloalquila, um grupo C_3-C_8 cicloalquila substituído, um grupo C_6-C_{10} arila, um grupo C_6-C_{10} arila substituído, um grupo heterociclila de 3 a 10 membros e um grupo heterociclila de 3 a 10 membros substituída, e o(s) substituinte(s) de cada grupo do Grupo Substituente β representam 1 a 3 grupos que são os mesmos ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituente α ;

O Grupo Substituente γ representa o grupo consistindo de um grupo alquila C_1-C_6 , um grupo hidroxila, um grupo halogênio, um grupo oxo, um grupo hidroimino e um grupo $(C_1-C_6 \text{ alcóxi})\text{imino}$; e

O Grupo Substituente δ representa o grupo consistindo de um grupo hidroxila, um grupo C_1-C_6 alcóxi, um grupo mercapto, um grupo C_1-C_6 alquiltio, um grupo C_1-C_6 alquilsulfinila, um grupo C_1-C_6 alquilsulfonila, um grupo amino, um grupo C_1-C_6 alquilamino, um grupo $\text{di}(C_1-C_6 \text{ alquil})\text{amino}$ (em que os grupos alquila são os mesmos ou diferentes), um grupo $(C_1-C_6 \text{ alquil})\text{carbonilamino}$, um grupo $(C_1-C_6 \text{ alquil})\text{sulfonilamino}$, um grupo aminocarbonilamino, um grupo $(C_1-C_6 \text{ alquilamino})\text{carbonilamino}$, um grupo $\text{di}(C_1-C_6 \text{ alquil}) \text{ aminocarbonilamino}$ (em que os grupos alquila são os mesmos ou diferentes) e grupo aminossulfonilamino, um grupo $(C_1-C_6 \text{ alquilamino}) \text{ sulfonilamino}$ e um grupo $\text{di}(C_1-C_6 \text{ alquil})\text{aminossulfonilamino}$ (em que os grupos alquila são os mesmos ou diferentes).

Um composto preferido tendo a forma geral (I) é:

(2) O composto de acordo com (1), em que R^1 é um grupo C_1-C_8 alquila, um grupo C_1-C_8 alquila substituído, um grupo C_1-C_6 alquenila, um grupo C_2-C_6 alquenila substituído, um grupo C_2-C_6 alquinila, um grupo C_2-C_6 alquinila substituído, um grupo hidrocarboneto cíclico C_3-C_{10} , um grupo hidrocarboneto cíclico C_3-C_{10} substituído, um grupo heterociclina de 3 a 10

membros, o(s) substituinte(s) de cada grupo que não o grupo hidrocarboneto cíclico e o grupo heterociclila de R^1 representam 1 a 3 grupos que são os mesmos ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte $\alpha 1$ ou $\beta 1$ e o(s) substituinte(s) do grupo hidrocarboneto cíclico e o grupo heterociclila de R^1 representam 1 a 3 grupos que são os mesmos ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte $\alpha 1$,

O Grupo Substituinte $\alpha 1$ representa o grupo consistindo de um grupo alquila C_1-C_6 , um grupo alquila C_1-C_6 halogênio, um grupo hidroxila, um grupo alcóxi C_1-C_6 , um grupo alcóxi C_1-C_6 halogênio, um grupo mercapto, um grupo C_1-C_6 alquiltio, um grupo C_1-C_6 alquilsulfinila, um grupo C_1-C_6 alquilsulfonila, um grupo amino, um grupo C_1-C_6 alquilamino, um grupo di(C_1-C_6 alquil)amino (em que os grupos alquila são os mesmos ou diferentes), um grupo carbamoíla, um grupo (C_1-C_6 alquilamino)carbonila, um grupo di(C_1-C_6 alquil)aminocarbonila (em que os grupos alquila são os mesmos ou diferentes) e um grupo halogênio, e

O Grupo Substituinte $\beta 1$ representa o grupo consistindo de um grupo C_3-C_8 cicloalquila, um grupo C_6-C_{10} arila e um grupo heterociclina de 3 a 10 membros;

(3) O composto de acordo com (1), em que R^1 é um grupo C_1-C_6 alquila, um grupo C_1-C_6 alquila substituído (em que o(s) substituinte(s) representa(m) 1 a 3 grupos que são os mesmos ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte $\alpha 2$ ou $\beta 2$), um grupo hidrocarboneto cíclico C_3-C_8 ou um grupo hidrocarboneto cíclico C_3-C_8 substituído (em que o(s) substituinte(s) representam 1 a 3 grupos que são os mesmos ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte $\alpha 2$,

O Grupo Substituinte $\alpha 2$ representa o grupo consistindo de um grupo C_1-C_6 alquila, um grupo hidroxila, um grupo C_1-C_6 alcóxi, um grupo carbamoíla, um grupo (C_1-C_6 alquilamino)carbonila e um grupo di(C_1-C_6 alquil)aminocarbonila (em que os grupos alquila são os mesmos ou

diferentes) e

O Grupo Substituinte $\beta 2$ representa o grupo consistindo de um grupo C_3-C_8 cicloalquila e um grupo C_6-C_{10} arila;

(4) O composto de acordo com (1), em que R^1 é um grupo C_2-C_7 alquila ou um grupo C_4-C_7 cicloalquila;

(5) O composto de acordo com qualquer um de (1) a (4), em que R^2 é um átomo de hidrogênio, um grupo C_1-C_6 alquila ou um grupo C_3-C_8 cicloalquila ou R^1 e R^2 juntos com o átomo de nitrogênio a que eles são ligados formam um grupo heterociclila contendo nitrogênio de 3 a 10 membros;

(6) O composto de acordo com qualquer um de (1) a (4), em que R^2 é um átomo de hidrogênio;

(7) Composto de acordo com qualquer um de (1) a (6), em que R^3 é um grupo C_1-C_6 alquila, um grupo C_3-C_8 cicloalquila ou um grupo C_1-C_6 alcóxi, e

R^4 é um átomo de hidrogênio, um grupo C_1-C_6 alquila ou um grupo C_3-C_8 cicloalquila, ou R^3 e R^4 juntos formam um grupo C_1-C_5 alquilenos;

(8) O composto de acordo com qualquer um de (1) a (6), em que R^3 é um grupo C_1-C_6 alquila e

R^4 é um átomo de hidrogênio;

(9) O composto de acordo com qualquer um de (1) a (8), em que R^5 é um átomo de hidrogênio, um grupo C_1-C_6 alquila ou um grupo C_3-C_8 cicloalquila e

R^6 é um átomo de hidrogênio, um grupo C_1-C_6 alquila ou um grupo C_3-C_8 cicloalquila;

(10) O composto de acordo com qualquer um de (1) a (8), em que R^5 e R^6 são átomos de hidrogênio;

(11) O composto de acordo com qualquer um de (1) a (10), em

que R^7 é átomo de hidrogênio, um grupo C_1-C_6 alquila ou um grupo C_3-C_8 cicloalquila, e

R^8 é um átomo de hidrogênio, um grupo C_1-C_6 alquila ou um grupo C_3-C_8 cicloalquila ou R^7 e R^8 juntos formam um grupo C_2-C_4 alquilenos;

5 (12) O composto de acordo com qualquer um de (1) a (10), em que R^7 é um grupo C_1-C_4 alquila, e

R^8 é um grupo C_1-C_4 alquila;

(13) O composto de acordo com um de (1) a (12), em que X é um grupo tendo a fórmula (II),

10 A é um grupo heterociclila saturada contendo nitrogênio de 4 a 8 membros, grupo heterociclila saturada contendo nitrogênio de 4 a 8 membros substituída, um grupo heterociclila parcialmente insaturado contendo nitrogênio de 4 a 8 membros ou um grupo heterociclila parcialmente insaturado contendo nitrogênio de 4 a 8 membros substituída, e o(s)
15 substituinte(s) de cada grupo de A representa 1 a 3 grupos que são os mesmos ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte $\alpha 3$, e

O Grupo Substituinte $\alpha 3$ representa o grupo consistindo de um grupo C_1-C_6 alquila, um grupo hidroxila, um grupo C_1-C_6 alcóxi, um grupo amino, um grupo C_1-C_6 alquilamino, um grupo di(C_1-C_6 alquil)amino (em que
20 os grupos alquila são os mesmos ou diferentes), um grupo halogênio e um grupo oxo;

(14) O composto de acordo com qualquer um de (1) a (12), em que X é um grupo tendo a fórmula (II),

A é um grupo heterociclila saturada contendo nitrogênio de 5
25 ou 6 membros substituída (em que o(s) substituinte(s) representam 1 a 3 grupos que são iguais ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte $\alpha 4$), e

O Grupo Substituinte $\alpha 4$ representa o grupo consistindo de um grupo C_1-C_6 alquila, um grupo hidroxila, um grupo C_1-C_6 alcóxi e um grupo

oxo;

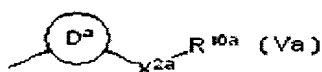
(15) O composto de acordo com qualquer um de (1) a (12), em que X é um grupo tendo a fórmula (II) e

5 A é um grupo piperazinila ou um grupo piperazila substituído (em que o(s) substituinte(s) representam 1 a 3 grupos que são os mesmos ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte α 4;

10 (16) O composto de acordo com qualquer um de (1) a (15), em que Y é uma única ligação, um grupo C₁-C₆ alquilenos ou um grupo C₁-C₆ alquilenos substituído (em que o(s) substituinte(s) representam 1 a 3 grupos que são os mesmos ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte γ);

(17) O composto de acordo com qualquer um de (1) a (15), em que Y é uma única ligação;

15 (18) O composto de acordo com qualquer um de (1) a (17), em que B é um grupo C₃-C₁₀ cicloalquila, um grupo C₆-C₁₀ cicloalquila substituído, um grupo C₆-C₁₀ arila, um grupo C₆-C₁₀ arila substituído, um grupo heterociclila aromático de 5 a 10 membros, um grupo heterociclila de 5 a 10 membros substituída ou um grupo tendo a fórmula (Va):



20 em que D^a representa um grupo C₆-C₁₀ cicloalquila, um grupo C₆-C₁₀ cicloalquila substituído, um grupo C₆-C₁₀ arila, um grupo C₆-C₁₀ arila substituído, um grupo heterociclila aromático de 5 a 10 membros ou um grupo heterociclila de 5 a 10 membros substituída, e o(s) substituinte(s) de cada grupo de D^a representa(m) 1 a 3 grupos que são os mesmos ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte α 1,

25 X^{2a} representa um grupo tendo a fórmula -NH-, -O- ou -S- e R^{10a} representa um grupo C₁-C₆ alquila, um grupo C₁-C₆ alquila substituído, um grupo C₂-C₆ alquenila, um grupo C₂-C₆ alquenila substituído, ou um grupo C₂-C₆ alquinila substituído e o(s) substituinte(s) de

cada grupo de R^{10a} representam 1 a 3 grupos que são os mesmos ou diferentes e são seleccionados do Grupo Substituinte $\delta 1$ e o(s) substituinte(s) de cada grupo de B representa(m) 1 a 3 grupos que são iguais ou diferentes e são seleccionados do Grupo Substituinte $\alpha 1$, e

5 O Grupo Substituinte $\delta 1$ representa o grupo consistindo de um grupo hidroxila, um grupo C_1-C_6 alcóxi, um grupo C_1-C_6 alquiltio, um grupo C_1-C_6 alquilsulfinila, um grupo C_1-C_6 alquilsulfonila, um grupo C_1-C_6 alquilamino e um grupo di(C_1-C_6 alquil)amino (em que os grupos alquila são os mesmos ou diferentes);

10 (19) O composto de acordo com qualquer um de (1) a (17), em que B é um grupo C_6-C_{10} arila, um grupo C_6-C_{10} arila substituído, um grupo heterociclila aromática de 5 ou 6 membros, um grupo heterociclila aromática de 5 ou 6 membros substituída, ou um grupo tendo a fórmula (Vb):



15 em que D^b representa um grupo C_6-C_{10} arila, um grupo C_6-C_{10} arila substituído, um grupo heterociclila aromática de 5 ou 6 membros ou um grupo heterociclila aromática de 5 ou 6 membros substituída e o(s) substituinte(s) de cada grupo de D^b representam 1 a 3 grupos que são iguais ou diferentes e são seleccionados do Grupo Substituinte $\alpha 1$,

X^{2b} representa um grupo tendo a fórmula $-O-$, e

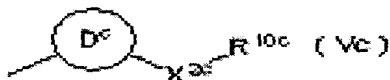
20 R^{10b} representa um grupo C_1-C_6 alquila, um grupo C_1-C_6 alquila substituída, um grupo C_1-C_6 alquenila substituído ou um grupo C_2-C_6 alquinila substituído e o(s) substituinte(s) de cada grupo de R^{10b} representam 1 a 3 grupos que são iguais ou diferentes e são seleccionados do Grupo Substituinte $\delta 2$, e o(s) substituinte(s) de cada grupo de B representa 1 a 3 grupos que são iguais ou diferentes e são seleccionados do Grupo Substituinte $\alpha 1$, e

25

O Grupo Substituinte $\delta 2$ representa o grupo consistindo de um

grupo hidroxila, um grupo C₁-C₆ alcóxi, um grupo C₁-C₆ alquiltio, um grupo C₁-C₆ alquilamino e um grupo di(C₁-C₆ alquil)amino (em que os grupos alquila os mesmos ou diferentes); ou

- (20) O composto de acordo com qualquer um de (1) a (17), em que B é um grupo fenila, um grupo fenila substituído (em que o(s) substituinte(s) representa(m) 1 a 3 grupos que são iguais ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte α5) ou um grupo tendo a fórmula (Vc):



- em que D^c representa um grupo fenila ou um grupo fenila substituído (em que o(s) substituinte(s) representam 1 a 3 grupos que são os mesmos ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte α5),

X^{2c} representa um grupo tendo a fórmula -O-, e

R^{10c} representa um grupo C₁-C₆ alquila substituído (em que o(s) substituinte(s) representa(m) 1 a 3 grupos que são os mesmos ou diferentes e são selecionados dos Grupo Substituinte δ3),

- O Grupo Substituinte α5 representa o grupo consistindo de grupo C₁-C₆ alquila, um grupo C₁-C₆ alquila halogênio, um grupo C₁-C₆ alcóxi, um grupo C₁-C₆ alcóxi halogênio, um grupo amino, um grupo C₁-C₆ alquilamino, um grupo di(C₁-C₆ alquil)amino (em que os grupos alquila são os mesmos ou diferentes) e um grupo halogênio, e

- O Grupo Substituinte δ3 representa o grupo consistindo de um grupo hidroxila, um grupo C₁-C₆ alcóxi e um grupo C₁-C₆ alquiltio.

- Qualquer combinação de R¹ é selecionada de (2) a (4), R² é selecionada de (5) ou (6), R³ e R⁴ selecionada de (7) ou (8), R⁵ e R⁶ selecionada de (9) ou (10), R⁷ e R⁸ selecionada de (11) ou (12), X e A selecionada de (13) a (15), Y selecionada de (16) ou (17) e B selecionada de (18) a (20) descrita acima é preferida. Por exemplo, as seguintes combinações são preferidas:

(21) R^1 : (2); R^2 : (5); R^3, R^4 : (7); R^5, R^6 : (9); R^7, R^8 : (11); Y: (16); B: (18);

(22) R^1 : (3); R^2 : (6); R^3, R^4 : (8); R^5, R^6 : (10); R^7, R^8 : (12); Y: (15); B: (18);

5 (23) R^1 : (4); R^2 : (6); R^3, R^4 : (8); R^5, R^6 : (10); R^7, R^8 : (12); Y: (15); B: (20); ou

(24) Um composto selecionado dos compostos mostrados nas Tabelas 1 a 3 abaixo.

A presente invenção também fornece:

10 (25) Uma composição farmacêutica compreendendo o composto de acordo com qualquer um de (1) a (24) ou um seu sal farmacologicamente aceitável como um ingrediente ativo;

(26) A composição farmacêutica de acordo com (25) para o tratamento ou prevenção de uma doença que pode ser tratada o evitada pela
15 inibição da renina;

(27) A composição farmacêutica de acordo com 25) para o tratamento ou prevenção da hipertensão;

(28) Uso do composto de acordo com qualquer um de (1) a (24) ou um seu sal farmacologicamente aceitável para a preparação de um
20 medicamento para o tratamento ou prevenção de uma doença;

(29) O uso de acordo com (28), em que a doença é hipertensão;

(30) Um método para tratar ou evitar uma doença, compreendendo administrar uma quantidade farmacologicamente eficaz do
25 composto de acordo com um de (1) a (24) ou um seu sal farmacologicamente aceitável a um animal de sangue quente;

(31) O método de acordo com (30), em que a doença é uma doença que pode ser tratada ou evitada pela inibição da renina;

(32) O método de acordo com (30), em que a doença é

hipertensão; ou

(33) O método de acordo com qualquer um de (30) a (32), em que o animal de sangue quente é um humano.

Na forma geral (i) da presente invenção, o “grupo C_1-C_8 alquila! é um grupo alquila linear ou ramificado, tendo 1 a 8 átomos de carbono. O grupo pode ser um grupo metila, um grupo etila, um grupo 1-propila, um grupo 2-propila, um grupo 1-butila, um grupo 2-butila, um grupo 2-metil-1-propila, um grupo 2-metil-2-propila, um grupo 1-pentila, um grupo 2-pentila, um grupo 3-pentila, um grupo 3-metil-1-butila, um grupo 2-metil-1-butila, um grupo 2-metil-2-butila, um grupo 3-metil-2-butila, um grupo 2,2-dimetil-1-propila, um grupo 1-hexila, um grupo 2-hexila, um grupo 3-hexila, um grupo 2-metil-1-pentila, um grupo 3-metil-1-pentila, um grupo 2-etil-1-butila, um grupo 2,2-dimetil-1-butila, um grupo 2,3-dimetil-1-butila, um grupo 1-heptila, um grupo 1-heptila ou um grupo 1-octila, por exemplo, e é preferivelmente um grupo C_2-C_7 alquila, mais preferivelmente um grupo C_3-C_6 alquila, ainda mais preferivelmente um grupo C_4-C_6 alquila e, muitíssimo preferivelmente um grupo 1-butila, um grupo 2-metil-1-propila, um grupo 2-metil-1-butila ou um grupo 2,2-dimetil-1-propila.

Na forma geral (I), o “grupo C_2-C_6 alquenila” é um grupo alquenila linear ou ramificado, tendo 2 a 6 átomos de carbono e tendo uma ou mais duplas ligações carbono-carbono. O grupo pode ser um grupo vinila, um grupo 2-propenila (grupo alila), um grupo 2-butenila, um grupo 2-pentenila, um grupo 3-metil-2-butenila, um grupo 2-hexenila ou um grupo 3-metil-2-pentenila, por exemplo. O “grupo C_2-C_6 alquenila” de R^1 é preferivelmente um grupo C_3-C_6 alquenila e, mais preferivelmente, um grupo C_4-C_6 alquenila. O “grupo C_2-C_6 alquenila” de R^2 , R^3 e R^4 é preferivelmente um grupo C_2-C_6 alquenila e, mais preferivelmente, um grupo C_2-C_3 alquenila. O “grupo C_2-C_6 alquenila” de R^{10} é preferivelmente um grupo C_2-C_4 alquenila e, mais preferivelmente, um grupo C_3-C_4 alquenila.

Na forma geral (I), o “grupo C₂-C₆ alquinila” é um grupo alquinila linear ou ramificado, tendo 2 a 6 átomos de carbono e tendo uma ou mais triplas ligações carbono-carbono. O grupo pode ser um grupo etinila, um grupo 1-propinila, um grupo 2-propinila, um grupo 1-butinila, um grupo 2-butinila, um grupo 1-pentinila, um grupo 2-pentinila ou um grupo 1-hexinila, por exemplo. O “grupo C₂-C₆ alquinila” de R¹ é preferivelmente um grupo C₃-C₆ alquinila e, mais preferivelmente, um grupo C₄-C₆ alquinila. O “grupo C₂-C₆ alquinila” de R², R³ e R⁴ é preferivelmente um grupo C₂-C₄ alquinila e, mais preferivelmente, um grupo C₂-C₃ alquinila. O “grupo C₂-C₆ alquinila” de R⁴ é preferivelmente um grupos C₂-C₄ alquinila e, mais preferivelmente, um grupo C₃-C₄ alquinila.

Na forma geral (I), o “grupo C₁-C₆ alcóxi” é um grupo hidroxila substituído por um grupo C₁-C₆ alquila descrito abaixo. O grupo pode ser um grupo metóxi, um grupo etóxi, um grupo 1-propóxi, um grupo 2-propóxi, um grupo 1-butóxi, um grupo 2-butóxi, um grupo 2-metil-1-propóxi, um grupo 2-metil-2-propóxi, um grupo 1-pentilóxi, um grupo 2-pentilóxi, um grupo 3-pentilóxi, um grupo 2-metil-2-butóxi, um grupo 3-metil-2-butóxi, um grupo 1-hexilóxi, um grupo 2-hexilóxi, um grupo 3-hexilóxi, um grupo 2-metil-1-pentilóxi, um grupo 3-metil-1-pentilóxi, um grupo 2-etil-1-butóxi, um grupo 2,2-dimetil-1-butóxi ou um grupo 2,3-dimetil-1-butóxi, por exemplo. O “grupo C₁-C₆ alcóxi” de R¹ é preferivelmente um grupo C₃-C₆ alcóxi e, mais preferivelmente, um grupo C₄-C₆ alcóxi. O “grupo C₁-C₆ alcóxi” de R³ e R⁴ é preferivelmente um grupo C₂-C₄ alcóxi e, mais preferivelmente, um grupo C₂-C₃ alcóxi. O “grupo C₁-C₆ alcóxi” de R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ e Grupo Substituente α é preferivelmente um grupo C₁-C₄ alcóxi e, mais preferivelmente, um grupo C₁-C₂ alcóxi. O “grupo C₁-C₆ alcóxi” do Grupo Substituente δ é preferivelmente um grupo C₁-C₄ alcóxi, mais preferivelmente um grupo C₁-C₂ alcóxi e, muitíssimo preferivelmente, um grupo metóxi.

Na forma geral (I), o “grupo C₁-C₆ alquiltio” é um grupo mercapto substituído por um grupo C₁-C₆ alquila descrito abaixo. O grupo pode ser um grupo metiltio, um grupo etiltio, um grupo 1-propiltio, um grupo 2-propiltio, um grupo 1-butiltio, um grupo 2-butiltio, um grupo 2-metil-1-propiltio, um grupo 2-metil-2-propiltio, um grupo 1-pentiltio, um grupo 2-pentiltio, um grupo 3-pentiltio, um grupo 2-metil-2-butiltio, um grupo 3-metil-2-butiltio, um grupo 1-hexiltio, um grupo 2-hexiltio, um grupo 3-hexiltio, um grupo 2-metil-1-pentiltio, um grupo 3-metil-1-pentiltio, um grupo 2-etil-1-butiltio, um grupo 2,3-dimetil-1-butiltio ou um grupo 2,3-dimetil-1-butiltio, por exemplo. O “grupo C₁-C₆ alquiltio” de R¹ é preferivelmente um grupo C₃-C₆ alquiltio e, mais preferivelmente, um grupo C₄-C₆ alquiltio. O “grupo C₁-C₆ alquiltio” de R³ e R⁴ é preferivelmente um grupo C₂-C₄ alquiltio e, mais preferivelmente, um grupo C₂-C₃ alquiltio. O “grupo C₁-C₆ alquiltio” do Grupo Substituente α é preferivelmente um grupo C₁-C₄ alquiltio e, mais preferivelmente, um grupo C₁-C₂ alquiltio. O “grupo C₁-C₆ alquiltio” do Grupo Substituente δ é preferivelmente um grupo C₁-C₄ alquiltio, mais preferivelmente um grupo C₁-C₂ alquiltio e, muitíssimo preferivelmente, um grupo metiltio.

Na forma geral (I), o “grupo C₁-C₆ alquilamino” é um grupo amino substituído por um grupo C₁-C₆ alquila descrito abaixo. O grupo pode ser um grupo metilamino, um grupo etilamino, um grupo 1-propilamino, um grupo 2-propilamino, um grupo 1-butilamino, um grupo 2-butilamino, um grupo 2-metil-1-propilamino, um grupo 2-metil-2-propilamino, um grupo 1-pentilamino, um grupo 2-pentilamino, um grupo 3-pentilamino, um grupo 1-hexilamino, um grupo 2-hexilamino ou um grupo 3-hexilamino, por exemplo. O “grupo C₁-C₆ alquilamino” de R¹ é preferivelmente um grupo C₃-C₆ alquilamino e, mais preferivelmente, um grupo C₄-C₆ alquilamino. O “grupo C₁-C₆ alquilamino” de R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ e o Grupo Substituente α são preferivelmente um grupo C₁-C₄ alquilamino e, mais preferivelmente, um

grupo C₁-C₂ alquilamino. O “grupo C₁-C₆ alquilamino” do Grupo Substituente δ é preferivelmente um grupo C₁-C₄ alquilamino e, mais preferivelmente, um grupo C₁-C₂ alquilamino.

Na forma geral (I), o “grupo di(C₁-C₆ alquil)amino” é um grupo amino substituído por dois grupos C₁-C₆ alquila descrito abaixo, que são os mesmos ou diferentes. O grupo pode ser um grupo dimetilamino, um grupo metiletilamino, um grupo metilpropilamino [tal como um grupo N-metil-N-(1-propil)amino], um grupo metilbutilamino [tal como um grupo N-(1-butil)-N-metilamino], um grupo metilpentilamino, um grupo metilexilamino, um grupo dietilamino, um grupo etilpropilamino [tal como um grupo N-etil-N-(1-propil)amino], um grupo etilbutilamino, um grupo dipropilamino, um grupo propilbutilamino, um grupo dibutilamino, um grupo dipentilamino ou um grupo diexilamino, por exemplo. O “grupo di(C₁-C₆ alquil)amino” de R¹ é preferivelmente um grupo di(C₃-C₆ alquil)amino e, mais preferivelmente, um grupo di(C₄-C₆ alquil)amino. O “grupo di(C₁-C₆ alquil)amino” de R⁵, R⁶, R⁷ e R⁸ e o Grupo Substituente α são preferivelmente um grupo di(C₁-C₄ alquil)amino e, mais preferivelmente um grupo di(C₁-C₂ alquil)amino. O “grupo di(C₁-C₆ alquil)amino” do Grupo Substituente α é preferivelmente um grupo di(C₁-C₄ alquil)amino.

Na forma geral (I) da presente invenção, o grupo (C₁-C₆ alquil)carbonila” é um grupo carbonila substituído por um grupo C₁-C₆ alquila descrito abaixo. O grupo pode ser um grupo metilcarbonila, um grupo etilcarbonila, um grupo propilcarbonila, um grupo 2-propilcarbonila, um grupo 1-butilcarbonila, um grupo 2-butilcarbonila, um grupo 2-metil-1-propilcarbonila, um grupo 2-metil-2-propilcarbonila, um grupo 1-pentilcarbonila, um grupo 2-pentilcarbonila, um grupo 3-pentilcarbonila, um grupo 2-metil-2-butilcarbonila, um grupo 3-metil-2-butilcarbonila, um grupo 1-hexilcarbonila, um grupo 2-hexilcarbonila, um grupo 3-hexilcarbonila, um grupo 2-metil-1-pentilcarbonila, um grupo 3-metil-1-pentilcarbonila, um

grupo 2-etil-1-butilcarbonila, um grupo 2,2-dimetil-1-butilcarbonila ou um grupo 2,3-dimetil-1-butilcarbonila, por exemplo. O “grupo (C₁-C₆ alquil)carbonila” de R¹ é preferivelmente um grupo (C₃-C₆ alquil)carbonila e, mais preferivelmente, um grupo (C₄-C₆ alquil)carbonila. O “grupo (C₁-C₆ alquil)carbonila” de R⁷, R⁸ e o Grupo Substituente α são preferivelmente um grupo (C₁-C₄ alquil)carbonila e, mais preferivelmente, um grupo (C₁-C₂ alquil)carbonila.

Na forma geral (I), o “grupo (C₁-C₆ alcóxi)carbonila” é um grupo carbonila substituído por um grupo C₁-C₆ alcóxi descrito acima. O grupo pode ser um grupo metoxycarbonila, um grupo etoxycarbonila, um grupo 1-propoxycarbonila, um grupo 2-propoxycarbonila, um grupo 1-butoxycarbonila, um grupo 2-butoxycarbonila, um grupo 2-metil-1-propoxycarbonila, um grupo 2-metil-1-propoxycarbonila, um grupo 1-pentiloxycarbonila, um grupo 2-pentiloxycarbonila, um grupo 3-pentiloxycarbonila, um grupo 2-metil-2-butoxycarbonila, um grupo 3-metil-2-butoxycarbonila, um grupo 1-hexiloxycarbonila, um grupo 2-hexiloxycarbonila, um grupo 3-hexiloxycarbonila, um grupo 2-metil-1-pentiloxycarbonila, um grupo 3-metil-1-pentiloxycarbonila, um grupo 2-etil-1-butoxycarbonila, um grupo 2,2-dimetil-1-butoxycarbonila ou um grupo 2,3-dimetil-1-butoxycarbonila, por exemplo. O “grupo (C₁-C₆ alcóxi)carbonila” de R¹ é preferivelmente um grupo (C₃-C₆ alcóxi)carbonila e, mais preferivelmente, um grupo (C₄-C₆ alcoxycarbonila). O “grupo (C₁-C₆ alcoxycarbonila” de R⁷, R⁸ e Grupo Substituente α é preferivelmente um grupo (C₁-C₄ alcoxycarbonila e, mais preferivelmente, um grupo (C₁-C₂ alcóxi)carbonila.

Na forma geral (I), o “grupo hidrocarboneto cíclico C₃-C₁₀” é um grupo hidrocarboneto monocíclico ou bicíclico, tendo 3 a 10 átomos de carbono e inclui um grupo hidrocarboneto cíclico saturado C₃-C₁₀ (grupo C₃-C₁₀ cicloalquila), um grupo hidrocarboneto cíclico parcialmente insaturado

C_3-C_{10} e um grupo hidrocarboneto aromático (grupo C_6-C_{10} arila). O grupo hidrocarboneto cíclico saturado C_3-C_{10} pode ser um grupo ciclopropila, um grupo ciclobutila, um grupo ciclopentila, um grupo cicloexila, um grupo cicloeptila, um grupo ciclooctila, um grupo ciclononila, um grupo ciclodecila, um grupo biciclo[2,2,1]heptila (grupo norbornila), um grupo biciclo[4,2,0]octila, um grupo biciclo[3,2,1]octila, um grupo biciclo[4,3,0]nonila, um grupo biciclo[4,2,1]nonila, um grupo biciclo[3,3,1]nonila (grupo adamantila), um grupo biciclo[5,3,0]octila ou um grupo biciclo[4,4,0]octila (grupo peridronaftila), por exemplo. O grupo hidrocarboneto cíclico parcialmente insaturado C_3-C_{10} é o grupo hidrocarboneto cíclico saturado C_3-C_{10} acima, que é parcialmente oxidado. O grupo pode ser um grupo ciclopropenila, um grupo ciclobutenila, um grupo ciclopentenila, um grupo ciclopentanodienila, um grupo cicloexenila, um grupo cicloexanodienila, um grupo cicloeptenila, um grupo cicloeptanodienila, um grupo ciclooctenila, um grupo ciclooctanodienila, um grupo ciclooctanotrienila, um grupo ciclononenila, um grupo ciclodecenila, um grupo indanila ou um grupo indenila, por exemplo. O grupo heterociclila aromático C_6-C_{10} pode ser um grupo fenila ou um grupo naftila, por exemplo. O “grupo hidrocarboneto cíclico C_3-C_{10} ” de R^1 é preferivelmente um grupo hidrocarboneto aromático C_3-C_8 , mais preferivelmente um grupo C_3-C_8 cicloalquila ou um grupo fenila, ainda mais preferivelmente um grupo cicloalquila C_4-C_7 e ainda mais preferivelmente um grupo C_5-C_6 cicloalquila. O “grupo hidrocarboneto cíclico C_3-C_{10} ” de B e D é preferivelmente um grupo C_3-C_{10} cicloalquila ou um grupo C_6-C_{10} arila, mais preferivelmente um grupo C_6-C_{10} arila e, muitíssimo preferivelmente, um grupo fenila.

Na forma geral (1), o “grupo heterociclila de 3 a 10 membros” é um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros monocíclico ou bicíclico contendo 1 a 3 átomos selecionados dos grupos consistindo de um átomo de nitrogênio, um átomo de oxigênio e um átomo de enxofre e inclui um grupo

heterociclila saturada de 3 a 10 membros, um grupo heterociclila parcialmente insaturada de 3 a 10 membros e um grupo heterociclila aromática de 5 a 10 membros. O grupo heterociclila saturada de 3 a 10 membros pode ser um grupo aziridinila, um grupo azetidinila, um grupo pirrolidinila, um grupo imidazolidinila, um grupo pirazolidinila, um grupo oxazolidinila, um grupo tiazolidina, um grupo piperidinila, um grupo piperazinila, um grupo hexaidropirimidinila, um grupo morfolinila, um grupo tiomorfolinila, um grupo peridroazepinila, um grupo homopiperazinila, um grupo homomorfolinila ou um grupo decaidroquinolinila, por exemplo. O grupo heterociclila parcialmente insaturado de 3 a 10 membros é o grupo heterociclila saturada de 3 a 10 membros acima, que é parcialmente oxidado ou o seguinte grupo heterociclila aromática de 5 a 10 membros, que é parcialmente reduzido. O grupo pode ser um grupo pirrolinila, um grupo imidazolila, um grupo prazolinila, um grupo oxazolinila, um grupo tiazolinila, um grupo diidropiridila, um grupo tetraidropiridila, um grupo diidroindolila, um grupo diidrobenzofuranila, um grupo diidrobenzotienila, um grupo diidrobenzimidazolila, um grupo diidrobenzoxazolila, um grupo diidrobenzotiazolila, um grupo diidroquinolila, um grupo tetraidroquinolila, um grupo diidroquinazolinila ou um grupo tetraidroquinazolinila, por exemplo. O grupo heterociclila aromática de 5 a 10 membros pode ser um grupo pirrolila, um grupo furila, um grupo tienila, um grupo pirazolila, um grupo imidazolila, um grupo oxazolila, um grupo isoxazolila, um grupo tiazolila, um grupo isotiazolila, um grupo triazolila, um grupo oxadiazolila, um grupo tiadiazolila, um grupo piranila, um grupo piridila, um grupo piridazinila, um grupo pirimidinila, um grupo pirazinila, um grupo azepinila, um grupo azocinila, um grupo azoninila, um grupo indolila, um grupo benzofuranila, um grupo benzotienila, um grupo benzimidazolila, um grupo benzoxazolila, um grupo benzisoxazolila, um grupo benzotiazolila, um grupo benzisotiazolila, um grupo quinolila, um grupo isoquinolila, um grupo

quinoxalinila ou um grupo quinazolinila, por exemplo. O “grupo heterociclila de 3 a 10 membros” de R^1 e Grupo Substituente β é preferivelmente um grupo heterociclila de 3 a 8 membros, mais preferivelmente um grupo heterociclila saturada de 3 a 8 membros ou um grupo heterociclila aromática de 5 ou 6 membros e, ainda mais preferivelmente, um grupo heterociclila saturada de 4 a 7 membros. O “grupo heterociclila de 3 a 10 membros” de B e D é preferivelmente um grupo heterociclila saturada de 3 a 10 membros ou um grupo heterociclila aromática de 5 a 10 membros, mais preferivelmente um grupo heterociclila aromático de 5 a 10 membros, e ainda mais preferivelmente um grupo heterociclila aromática de 5 ou 6 membros.

Na fórmula geral (1), o “grupo C_1 - C_6 alquila” ou o componente “ C_1 - C_6 alquila” de cada substituinte é um grupo alquila linear ou ramificado tendo 1 a 6 átomos de carbono. O grupo pode ser um grupo metila, um grupo etila, um grupo 1-propila, um grupo 2-propila, um grupo 1-butila, um grupo 2-butila, um grupo 2-metil-1-propila, um grupo 2-metil-2-propila, um grupo 1-pentila, um grupo 2-pentila, um grupo 3-pentila, um grupo 2-metil-2-butila, um grupo 3-metil-2-butila, um grupo 1-hexila, um grupo 2-hexila, um grupo 3-hexila, um grupo 2-metil-1-pentila, um grupo 3-metil-1-pentila, um grupo 2-etil-1-butila, um grupo 2,2-dimetil-1-butila ou um grupo 2,3-dimetil-1-butila, por exemplo. O “grupo C_1 - C_6 alquila” de R^2 , R^5 , R^6 , R^9 , R^{11} , Grupo Substituente α e Grupo Substituente γ é preferivelmente um grupo C_1 - C_4 alquila, e mais preferivelmente um grupo C_1 - C_2 alquila. O “grupo C_1 - C_6 alquila” de R^3 e R^4 é preferivelmente um grupo C_1 - C_4 alquila, mais preferivelmente um grupo C_1 - C_3 alquila, e muitíssimo preferivelmente um grupo metila, um grupo etila ou um grupo 2-propila. O “grupo C_1 - C_6 alquila” de R^7 é preferivelmente um grupo C_1 - C_4 alquila, mais preferivelmente um grupo C_1 - C_2 alquila, e muitíssimo preferivelmente um grupo metila. O “grupo C_1 - C_6 alquila” de R^{10} é preferivelmente um grupo C_2 - C_6 alquila, mais preferivelmente um grupo C_2 - C_4 alquila, ainda mais preferivelmente um

grupo C₃-C₄ alquila, e muitíssimo preferivelmente um grupo 1-propila.

Na fórmula geral (1), "grupo C₃-C₈ cicloalquila" é um grupo alquila cíclica tendo 3 a 8 átomos de carbono. O grupo pode ser um grupo ciclopropila, um grupo ciclobutila, um grupo ciclopentila, um grupo cicloexila, um grupo cicloeptila ou um grupo ciclooctila, por exemplo, e é preferivelmente um grupo C₃-C₆ cicloalquila, e mais preferivelmente um grupo C₃-C₄ cicloalquila.

Na fórmula geral (I), o "o grupo heterociclila contendo nitrogênio de 3 a 10 membros" é o grupo heterociclila de 3 a 10 membros acima contendo pelo menos um átomo de nitrogênio. O grupo é preferivelmente um grupo heterociclila saturada contendo nitrogênio de 3 a 10 membros ou um grupo heterociclila aromática contendo nitrogênio de 5 a 10 membros, e mais preferivelmente um grupo heterociclila saturada contendo nitrogênio de 4 a 8 membros.

Na fórmula geral (I), o "C₁-C₅ alquilenos grupo" é um grupo alquilenos linear ou ramificado tendo 1 a 5 átomos de carbono. O grupo pode ser um grupo metileno, um grupo etileno [-(CH₂)₂], um grupo metil metileno [-CH(Me)-], um grupo trimetileno [-(CH₂)₃-], um grupo metil etileno [-CH(Me)CH₂- ou -CH₂CH(Me)-], um grupo tetrametileno [-(CH₂)₄], um grupo metiltrimetileno [-CH(Me)CH₂CH₂-, -CH₂CH(Me)CH₂- ou -CH₂CH₂CH(Me)-] ou um grupo pentametileno [-(CH₂)₅-], por exemplo, e é preferivelmente um C₂-C₄ alquilenos grupo, e mais preferivelmente um C₂-C₃ alquilenos grupo.

Na fórmula geral (1), o "grupo heterociclila saturado contendo nitrogênio de 3 a 10 membros" é um grupo heterociclila saturado de 3 a 10 membros incluído no grupo heterociclila de 3 a 10 membros acima, que contém pelo menos um átomo de nitrogênio. O grupo é preferivelmente um grupo heterociclila saturado contendo nitrogênio de 4 a 8 membros, mais preferivelmente um grupo heterociclila saturado contendo nitrogênio de 5 a 6

membros, ainda mais preferivelmente um grupo pirrolidila, um grupo imidazolidinila, um grupo pirazolidinila, um grupo piperidinila, um grupo piperazinila, um grupo hexaidropiridinila, um grupo morfolinila ou um grupo tiomorfolinila, e muitíssimo preferivelmente um grupo piperazinila.

- 5 Na fórmula geral (I), o “grupo heterociclila parcialmente insaturado contendo nitrogênio de 3 a 10 membros” é um grupo heterociclila parcialmente insaturado de 3 a 10 membros incluído no grupo heterociclila de 3 a 10 membros acima, que contém pelo menos um átomo de nitrogênio. O grupo é preferivelmente um grupo heterociclila parcialmente insaturado
10 contendo nitrogênio de 4 a 8 membros, mais preferivelmente um grupo heterociclila parcialmente insaturado contendo nitrogênio de 5 ou 6 membros, e ainda mais preferivelmente um grupo pirrolinila, um grupo imidazolinila, um grupo diidropiridila ou um grupo tetraidropiridila.

- Na fórmula geral (I), o “grupo hidrocarboneto cíclico saturado
15 C₃-C₁₀” é um grupo hidrocarboneto cíclico saturado C₃-C₁₀ (grupo cicloalquila C₃-C₁₀) incluído no grupo hidrocarboneto cíclico C₃-C₁₀ acima. O grupo é preferivelmente um grupo cicloalquila C₄-C₈, mais preferivelmente um grupo cicloalquila C₅-C₆, e muitíssimo preferivelmente um grupo cicloexila.

- Na fórmula geral (I), o “grupo hidrocarboneto cíclico
20 parcialmente insaturado C₃-C₁₀” é um grupo hidrocarboneto cíclico parcialmente insaturado C₃-C₁₀ incluído no grupo hidrocarboneto cíclico C₃-C₁₀ acima. O grupo é preferivelmente um grupo hidrocarboneto cíclico parcialmente insaturado C₄-C₈, e mais preferivelmente um grupo hidrocarboneto cíclico parcialmente insaturado C₅-C₆.

- 25 Na fórmula geral (I), o “grupo heterociclila saturado de 3 a 10 membros” é um grupo heterociclila saturado de 3 a 10 membros incluído no grupo heterociclila de 3 a 10 membros acima. O grupo é preferivelmente um grupo heterociclila saturado de 4 a 10 membros, mais preferivelmente um grupo heterociclila saturado de 5 a 6 membros, e ainda mais preferivelmente

um grupo pirrolidila, um grupo imidazolidinila, um grupo pirazolidinila, um grupo piperidinila, um grupo piperazinila, um grupo hexaidropiridinila, um grupo morfolinila ou um grupo tiomorfolinila.

Na fórmula geral (I), o “grupo heterociclila parcialmente insaturado de 3 a 10 membros” é um grupo heterociclila parcialmente insaturado de 3 a 10 membros incluído no grupo heterociclila de 3 a 10 membros acima. O grupo é preferivelmente um grupo heterociclila parcialmente insaturado de 4 a 8 membros, mais preferivelmente um grupo heterociclila parcialmente insaturado de 5 ou 6 membros, e ainda mais preferivelmente um grupo pirrolinila, um grupo imidazolinila, um grupo diidropiridila ou um grupo tetraidropiridila.

Na fórmula geral (I), o “C₁-C₆ alquilenos grupo” é um grupo alquilenos linear ou ramificado tendo 1 um 6 átomos de carbono. O grupo pode ser um grupo metileno, um grupo etileno [-(CH₂)₂-], um grupo metilmetileno [-CH(Me)-], um grupo trimetileno [-(CH₂)₃-], um grupo metiletileno [-CH(Me)CH₂- ou -CH₂CH(Me)-], um grupo tetrametileno [-(CH₂)₄], um grupo metiltrimetileno [-CH(Me)CH₂CH₂-, -CH₂CH(Me)CH₂- ou -CH₂CH₂CH(Me)-], um grupo pentametileno [-(CH₂)₅-] ou um grupo hexametileno [-(CH₂)₆], por exemplo, e é preferivelmente um grupo C₁-C₄ alquilenos, mais preferivelmente um grupo C₁-C₂ alquilenos, e muitíssimo preferivelmente um grupo metileno.

Na fórmula geral (I), o “grupo C₂-C₆ alquenileno” é um grupo alquenileno linear ou ramificado tendo 2 a 6 átomos de carbono e tendo uma ou mais duplas ligações carbono-carbono. O grupo pode ser um grupo vinileno [-CH=CH-], um grupo propenileno (grupo alileno) [-CH=CH-(CH₂)- ou -(CH₂)-CH=CH-], um grupo 1-metilvinileno, um grupo 2-metilvinileno, um grupo butenileno, um grupo 1-metilpropenileno, um grupo 2-metil-1-propenileno, um grupo 3-metil-1-propenileno, um grupo pentenileno ou um grupo hexenileno, por exemplo, e é preferivelmente um grupo C₂-C₄

alquenileno, e mais preferivelmente um grupo C_2-C_3 alquenileno.

Na fórmula geral (I), o "grupo C_2-C_6 alquinileno " é um grupo alquinileno linear ou ramificado tendo 2 a 6 átomos de carbono e

tendo uma ou mais triplas ligações carbono-carbono. O grupo
5 pode ser um grupo etileno $[-C=C-]$, um grupo propinileno $[-C=C-(CH_2)-$ ou $-(CH_2)-C=C-]$, um grupo butinileno, um grupo 1-metil-1-propenileno, um grupo pentinileno ou um grupo hexinileno, por exemplo, e é preferivelmente um grupo C_2-C_4 alquinileno, e mais preferivelmente um grupo C_2-C_3 alquinileno.

10 Na fórmula geral (I), o " C_3-C_8 grupo hidrocarboneto cíclico saturado" é equivalente ao grupo C_3-C_8 cicloalquila acima. O grupo é preferivelmente um grupo C_3-C_6 cicloalquila, e mais preferivelmente um grupo C_3-C_5 cicloalquila.

Na fórmula geral (I), o "grupo hidrocarboneto cíclico
15 parcialmente insaturado C_3-C_8 " é um grupo hidrocarboneto cíclico parcialmente insaturado C_3-C_{10} incluído no grupo hidrocarboneto cíclico C_3-C_{10} acima, que tem 3 a 8 átomos de carbono. O grupo pode ser um grupo ciclopropenila, um grupo ciclobutenila, um grupo ciclopentenila, um grupo ciclopentadienila, um grupo cicloexenila, um grupo cicloexanodienila, um
20 grupo cicloeptenila, um grupo cicloeptanodienila, um grupo ciclooctenila, um grupo ciclooctanodienila ou um grupo ciclooctanotrienila, por exemplo, e é preferivelmente um grupo hidrocarboneto cíclico parcialmente insaturado C_3-C_6 , e mais preferivelmente um grupo hidrocarboneto cíclico parcialmente insaturado C_3-C_5 .

25 Na fórmula geral (I), o "grupo heterociclila saturado de 3 a 8 membros" é um grupo heterociclila saturado de 3 a 10 membros incluído no grupo heterociclila de 3 a 10 membros acima, que é um grupo de 3 a 8 membros. O grupo pode ser um grupo aziridinila, um grupo azetidinila, um grupo pirrolidila, um grupo imidazolidinila, um grupo pirazolidinila, um

grupo oxazolidinila, um grupo tiazolidinila, um grupo piperidinila, um grupo piperazinila, um grupo hexaidropiridinila, um grupo morfolinila, um grupo tiomorfolinila, um grupo peridroazepinila, um grupo homopiperazinila ou um grupo homomorfolinila, por exemplo, e é preferivelmente um grupo heterociclila saturado de 3 a 6 membros, e mais preferivelmente um grupo heterociclila saturado de 3 a 5 membros.

Na fórmula geral (I), o "grupo heterociclila insaturado de 3 a 8 membros" é um grupo heterociclila parcialmente insaturado de 3 a 10 membros incluído no grupo heterociclila de 3 a 10 membros acima, que é um grupo de 3 a 8 membros. O grupo pode ser um grupo pirrolinila, um grupo imidazolinila, um grupo pirazolinila, um grupo oxazolinila, um grupo tiazolinila, um grupo diidropiridila ou um grupo tetraidropiridila, por exemplo, e é preferivelmente um grupo heterociclila parcialmente insaturado de 3 a 6 membros, e mais preferivelmente um grupo heterociclila parcialmente insaturado de 3 a 5 membros.

Na fórmula geral (I), o "grupo halogênio C_1 - C_6 alquila" é o grupo C_1 - C_6 alquil acima substituído por grupos 1 a 7 halogênios descritos abaixo. O grupo pode ser um grupo fluorometila, um grupo difluorometila, um grupo diclorometila, um grupo dibromometila, um grupo trifluorometila, um grupo triclorometila, um grupo 2-fluoroetila, um grupo 2-bromoetila, um grupo 2-cloroetila, um grupo 2-iodoetila, um grupo 2,2-difluoroetila, um grupo 2,2,2-trifluoroetila, um grupo tricloroetila, um grupo pentafluoroetila, um grupo 3-fluoropropila, um grupo 3-cloropropila, um grupo 4-fluorobutila, um grupo 5-fluoropentila ou um grupo 6-fluoroexila, por exemplo. O grupo é preferivelmente um grupo C_1 - C_4 alquila, e mais preferivelmente um grupo halogênio C_1 - C_2 alquila (em que o(s) grupo(s) halogênio são 1 a 5 grupos selecionados do grupo consistindo de um grupo fluoro e um grupo cloro).

Na fórmula geral (I), o "grupo halogênio (C_1 - C_6 alcóxi) " é o grupo alcóxi C_1 - C_6 alcóxi substituído por grupos de 1 a 7 halogênios descritos

abaixo. O grupo pode ser um grupo fluorometóxi, um grupo difluorometóxi, um grupo diclorometóxi, um grupo dibromometóxi, um grupo trifluorometóxi, um grupo triclorometóxi, um grupo 2-fluoroetóxi, um grupo 2-bromoetóxi, um grupo 2-cloroetóxi, um grupo 2-iodoetóxi, um grupo 2,2-difluoroetóxi, um grupo 2,2,2-trifluoroetóxi, um grupo tricloroetóxi, um grupo pentafluoroetóxi, um grupo 3-fluoropropóxi, um grupo 3-cloropropóxi, um grupo 4-fluorobutóxi grupo, um grupo 5-fluoropentilóxi ou um grupo 6--fluoroexilóxi, por exemplo, e é preferivelmente um grupo halogênio (C_j-C_4 alcóxi), mais preferivelmente um grupo halogênio (C_1-C_2 alcóxi) (em que o(s) grupo(s) halogênio são 1 a 5 grupos selecionados do grupo consistindo de um grupo fluoro e um grupo cloro), e ainda mais preferivelmente um grupo difluorometóxi ou um grupo trifluorometóxi.

Na fórmula geral (I), o “grupo (C_1-C_6 alquil)carbonilamino” é um amino grupo substituído por um grupo (C_j-C_6 alquil)carbonila descrito acima. O grupo pode ser um grupo metilcarbonilamino, um grupo etilcarbonilamino, um grupo 1-propilcarbonilamino, um grupo 2-propilcarbonilamino, um grupo 1-butilcarbonilamino, um grupo 2-butilcarbonilamino, um grupo 2-metil-1-propilcarbonilamino, um grupo 2-metil-2-propilcarbonilamino, um grupo 1-pentilcarbonilamino, um grupo 2-pentilcarbonilamino, um grupo 3-pentilcarbonilamino, um grupo 2-metil-2-butilcarbonilamino, um grupo 3-metil-2-butilcarbonilamino, um grupo 1-hexilcarbonilamino, um grupo 2-hexilcarbonilamino, um grupo 3-hexilcarbonilamino, um grupo 2-metil-1-pentilcarbonilamino, um grupo 3--metil-1-pentilcarbonilamino, um grupo 2-etil-1-butilcarbonilamino, um grupo 2,2-dimetil-1-butilcarbonilamino ou um grupo 2,3-dimetil-1-butilcarbonilamino, por exemplo, e é preferivelmente um grupo (C_j-C_4 alquil)carbonilamino, e mais preferivelmente um grupo (C_j-C_2 alquil)carbonilamino.

Na fórmula geral (I), o “ grupo (C_1-C_6 alquilamino) carbonila”

é um grupo carbonila substituído por um grupo C_1 - C_6 alquilamino descrito acima. O grupo pode ser um grupo metilaminocarbonila, um grupo etilamino carbonila, um grupo 1-propilaminocarbonila, um grupo 2-propilaminocarbonila, um grupo 1-butilamino carbonila, um grupo 2-butilaminocarbonila, um grupo 2-metil-1-propilaminocarbonila, um grupo 2-metil-2-propilaminocarbonila, um grupo 1-pentilaminocarbonila, um grupo 2-pentilaminocarbonila, um grupo 3-pentilaminocarbonila, um grupo 1-hexilaminocarbonila, um grupo 2-hexilaminocarbonila ou um grupo 3-hexilaminocarbonila, por exemplo, e é preferivelmente um grupo (C_1 - C_4 alquilamino)carbonila, e mais preferivelmente um grupo (C_1 - C_2 alquilamino)carbonila.

Na fórmula geral (I), o “ grupo di(C_1 - C_6 alquil)aminocarbonila” é um grupo carbonila substituído por um grupo di(C_1 - C_6 alquil)amino descrito acima. O grupo pode ser um grupo dimetilaminocarbonila, um grupo metiletilamino carbonila, um grupo metilpropilaminocarbonila [tal como um grupo N-metil-N-(1--propil)aminocarbonila], um grupo metilbutilaminocarbonila [tal como um grupo N-(1- butil)-N-metilamino carbonila], um grupo metilpentilaminocarbonila, um grupo metilexilaminocarbonila, um grupo dietilamino carbonila, um grupo etilpropilaminocarbonila [tal como um grupo N-etil-N-(1-propil)aminocarbonila], um grupo etilbutilaminocarbonila, um grupo dipropilaminocarbonila, um grupo propilbutilaminocarbonila, um grupo dibutilaminocarbonila, um grupo dipentilaminocarbonila ou um grupo diexilaminocarbonila, por exemplo, e é preferivelmente um grupo di(C_1 - C_4 alquil)aminocarbonila, e mais preferivelmente um grupo di(C_1 - C_2 alquil)aminocarbonila.

Na fórmula geral (I), o “grupo (C_1 - C_6 alquilamino)sulfonila ” é um grupo sulfonila ($-SO_2$) substituído por um grupo C_1 - C_6 alquilamino descrito acima. O grupo pode ser um grupo (metilamino) sulfonila, um grupo

(etilamino)sulfonila, um grupo (1-propilamino) sulfonila, um grupo (2-propilamino) sulfonila, um grupo (1-butilamino) sulfonila, um grupo (2-butilamino) sulfonila, um grupo (2-metil-1-propilamino) sulfonila, um grupo (2-metil-2-propilamino) sulfonila, um grupo (1-pentilamino) sulfonila, um grupo (2-pentilamino) sulfonila, um grupo (3-pentilamino) sulfonila, um grupo (1-hexilamino) sulfonila, um grupo (2-hexilamino) sulfonila ou um grupo (3-hexilamino) sulfonila, por exemplo, e é preferivelmente um grupo (C_1 - C_4 alquilamino) sulfonila, e mais preferivelmente um grupo (C_1 - C_2 alquilamino) sulfonila.

Na fórmula geral (I), o "grupo di(C_1 - C_6 alquil)aminossulfonila" é um grupo sulfonila ($-SO_2-$) cujo átomo de enxofre é substituído por um grupo di(C_1 - C_6 alquil)amino descrito acima. O grupo pode ser um grupo (dimetilamino)sulfonila, um grupo (metiletilamino)sulfonila, um grupo (metilpropilamino)sulfonila [tal como um grupo [N-metil-N-(1-propil)amino]sulfonila], um grupo (metilbutilamino)sulfonila [tal como um grupo [N-(1-butil)-N-metilamino]sulfonila], um grupo (metilpentilamino)sulfonila, um grupo (metilexilamino)sulfonila, um grupo (dietilamino)sulfonila, um grupo (etilpropilamino)sulfonila [tal como um grupo [N-etil-N-(1-propil)amino]sulfonila], um grupo (etilbutilamino)sulfonila, um grupo (dipropilamino)sulfonila, um grupo (propilbutilamino)sulfonila, um grupo (dibutilamino)sulfonila, um grupo (dipentilamino)sulfonila ou um grupo (diexilamino)sulfonila, por exemplo, e é preferivelmente um grupo di(C_1 - C_4 alquil)aminossulfonila, e mais preferivelmente um grupo di(C_1 - C_2 alquil)aminossulfonila.

Na fórmula geral (I), o "grupo halogênio" pode ser um grupo fluoro, um grupo cloro, um grupo bromo ou um grupo iodo e é preferivelmente um grupo fluoro, um grupo cloro ou um grupo bromo, e mais preferivelmente um grupo fluoro ou um grupo cloro.

Na fórmula geral (I), o "grupo C_6 - C_{10} arila " é um grupo

hidrocarboneto aromático de 6 a 10 membros. O grupo pode ser um grupo fenila ou um grupo naftila, por exemplo, e é preferivelmente um grupo fenila.

Na fórmula geral (I), o “grupo (C₁-C₆ alcóxi)imino ” é um grupo hidroximino (=N-OH) cujo átomo de oxigênio é substituído por um grupo C₁-C₆ alquila descrito acima. O grupo pode ser um grupo metoxiimino, um grupo etoxiimino, um grupo 1-propoxiimino, um grupo 2-propoxiimino, um grupo 1-butoxiimino, um grupo 1-pentiloxiimino ou um grupo 1-hexiloxiimino, por exemplo, e é preferivelmente um grupo (C₁-C₄ alcóxi)imino, e mais preferivelmente um grupo (C₁-C₂ alcóxi)imino.

Na fórmula geral (I), o “grupo C₁-C₆ alquilsulfinila ” é um grupo sulfinila (-SO-) substituído por um grupo C₁-C₆ alquila descrito acima. O grupo pode ser um grupo metilsulfinila, um grupo etilsulfinila, um grupo 1-propilsulfinila, um grupo 2-propilsulfinila, um grupo 1-butilsulfinila, um grupo 2-butilsulfinila, um grupo 2-metil-1-propilsulfinila, um grupo 2-metil-2-propilsulfinila, um grupo 1-pentilsulfinila, um grupo 2-pentilsulfinila, um grupo 3-pentilsulfinila, um grupo 2-metil-2-butilsulfinila, um grupo 3-metil-2-butilsulfinila, um grupo 1-hexilsulfinila, um grupo 2-hexilsulfinila, um grupo 3-hexilsulfinila, um grupo 2-metil-1-pentilsulfinila, um grupo 3-metil-1-pentilsulfinila, um grupo 2-etil-1-butilsulfinila, um grupo 2,2-dimetil-1-butilsulfinila ou um grupo 2,3-dimetil-1-butilsulfinila, por exemplo, e é preferivelmente um grupo C₁-C₄ alquilsulfinila, e mais preferivelmente um grupo C₁-C₂ alquilsulfinila.

Na fórmula geral (I), o “grupo C₁-C₆ alquilsulfonila ” é um grupo sulfonila (-SO₂-) substituído por um grupo C₁-C₆ alquila descrito acima. O grupo pode ser um grupo metanossulfonila, um grupo etanossulfonila, um grupo 1-propanossulfonila, um grupo 2-propanossulfonila, um grupo 1-butanossulfonila, um grupo 2-butanossulfonila, um grupo 2-metil-1-propanossulfonila, um grupo 2-metil-2-propanossulfonila, um grupo 1-pentanossulfonila, um grupo 2-

pentanossulfonila, um grupo 3-pentanossulfonila, um grupo 2-metil-2-butanossulfonila, um grupo 3-metil-2-butanossulfonila, um grupo 1-hexanossulfonila, um grupo 2-hexanossulfonila, um grupo 3-hexanossulfonila, um grupo 2-metil-1-pentanossulfonila, um grupo 3-metil-1-pentanossulfonila, um grupo 2-etil-1-butanossulfonila, um grupo 2,2-dimetil-1-butanossulfonila ou um grupo 2,3-dimetil-1-butanossulfonila, por exemplo, e é preferivelmente um grupo C_1-C_4 alquilsulfonila, e mais preferivelmente um grupo C_1-C_2 alquilsulfonila.

Na fórmula geral (I), o “grupo (C_1-C_6 alquil)sulfonilamino” é um grupo amino substituído por um grupo C_1-C_6 alquilsulfonila descrito acima. O grupo pode ser um grupo metano sulfonilamino, um grupo etanosulfonilamino, um grupo 1-propanosulfonilamino, um grupo 2-propanosulfonilamino, um grupo 1-butano sulfonilamino, um grupo 2-butanossulfonilamino, um grupo 2-metil-1-propano sulfonilamino, um grupo 2-metil-2-propanosulfonilamino, um grupo 1-pentanossulfonilamino, um grupo 2-pentanossulfonilamino, um grupo 3-pentanossulfonilamino, um grupo 2-metil-2-butanossulfonilamino, um grupo 3-metil-2-butanossulfonilamino, um grupo 1-hexanosulfonilamino, um grupo 2-hexanosulfonilamino, um grupo 3-hexanosulfonilamino, um grupo 2-metil-1-pentanossulfonilamino, um grupo 3-metil-1-pentanossulfonilamino, um grupo 2-etil-1-butanossulfonilamino, um grupo 2,2-dimetil-1-butanossulfonilamino grupo ou um grupo 2,3-dimetil-1-butanossulfonilamino, por exemplo, e é preferivelmente um grupo (C_1-C_4 alquil)sulfonilamino, e mais preferivelmente um grupo (C_1-C_2 alquil)sulfonilamino.

Na fórmula geral (I), o “grupo (C_1-C_6 alquilamino)carbonilamino” é um grupo amino substituído por um grupo (C_1-C_6 alquilamino)carbonila descrito acima. O grupo pode ser um grupo (metilamino)carbonilamino, um grupo (etilamino)carbonilamino, um grupo (1-propilamino)carbonilamino, um grupo (2-propilamino) carbonilamino, um

grupo (1-butilamino)carbonilamino, um grupo (2-butilamino)carbonilamino, um grupo (2-metil-1-propilamino) carbonilamino, um grupo (2-metil-2-propilamino)carbonilamino, um grupo (1-pentilamino)carbonilamino, um grupo (2-pentilamino) carbonilamino, um grupo (3-pentilamino)carbonilamino, um grupo (1-hexilamino)carbonilamino, um grupo (2-hexilamino)carbonilamino grupo ou um grupo (3-hexilamino)carbonilamino, por exemplo, e é preferivelmente um grupo (C₁-C₄ alquilamino)carbonilamino, e mais preferivelmente um grupo (C₁-C₂ alquilamino)carbonilamino grupo.

Na fórmula geral (I), o "grupo di(C₁-C₆ alquil)aminocarbonilamino " é um grupo amino substituído por um grupo di(C₁-C₆ alquil)aminocarbonila descrito acima. O grupo pode ser um grupo (dimetilamino)carbonilamino, um grupo (metiletilamino) carbonilamino, um grupo (metilpropilamino)carbonilamino [tal como um grupo [N-metil-N-(1-propil)amino]carbonilamino], um grupo (metilbutilamino)carbonilamino [tal como um grupo [N-(1-butil)-N- metilamino]carbonilamino], um grupo (metilpentilamino) carbonilamino, um grupo (metilexilamino)carbonilamino, um grupo (dietilamino) carbonilamino, um grupo (etil propilamino)carbonilamino [tal como um grupo [N-etil-N-(1-propil)amino]carbonilamino], um grupo (etilbutilamino)carbonilamino, um grupo (dipropilamino) carbonilamino, um grupo (propilbutilamino)carbonilamino, um grupo (dibutilamino)carbonilamino, um grupo (dipentilamino)carbonilamino ou um grupo (diexilamino)carbonilamino, por exemplo, e é preferivelmente um grupo di(C₁-C₄ alquil)aminocarbonilamino, e mais preferivelmente um grupo di(C₁-C₂ alquil)aminocarbonilamino.

Na fórmula geral (I), o "grupo (C₁-C₆ alquilamino)sulfonilamino" é um grupo sulfonilamino (-SO₂NH-) cujo átomo de enxofre é substituído por um grupo C₁-C₆ alquilamino descrito acima. O

grupo pode ser um grupo (metilamino)sulfonilamino, um grupo (etilamino)sulfonilamino, um grupo (1-propilamino)sulfonilamino, um grupo (2-propilamino)sulfonilamino, um grupo (1-butilamino) sulfonilamino, um grupo (2-butilamino)sulfonilamino, um grupo (2-metil-1-propilamino)sulfonilamino, um grupo (2-metil-2-propilamino)sulfonilamino, um grupo (1-pentilamino)sulfonilamino, um grupo (2-pentilamino)sulfonilamino, um grupo (3-pentilamino) sulfonilamino, um grupo (1-hexilamino)sulfonilamino, um grupo (2-hexilamino)sulfonilamino ou um grupo (3-hexilamino)sulfonilamino, por exemplo, e é preferivelmente um grupo (C_1 - C_4 alquilamino) sulfonilamino, e mais preferivelmente um grupo (C_1 - C_2 alquilamino)sulfonilamino.

Na fórmula geral (I), o "grupo di(C_1 - C_6 alquil) aminossulfonilamino" é um grupo sulfonilamino ($-SO_2NH-$) cujo átomo de enxofre é substituído por um grupo di(C_1 - C_6 alquil)amino grupo descrito acima. O grupo pode ser um (dimetilamino)sulfonilamino, um grupo (metiletilamino)sulfonilamino, um grupo (metilpropilamino) sulfonilamino [tal como um grupo [N-metil-N-(1-propil) amino] sulfonilamino], um grupo (metilbutilamino)sulfonilamino [tal como um grupo [N-(1-butil)-N-metilamino]sulfonilamino], um grupo (metilpentilamino)sulfonilamino, um grupo (metilexilamino) sulfonilamino, um grupo (dietilamino)sulfonilamino, um grupo (etilpropilamino)sulfonilamino [tal como um grupo [N-etil-N-(1-propil)amino]sulfonilamino], um grupo (etilbutilamino)sulfonilamino, um grupo (dipropilamino)sulfonilamino, um grupo (propilbutilamino) sulfonilamino, um grupo (dibutilamino)sulfonilamino, um grupo (dipentilamino)sulfonilamino ou um grupo (diexilamino)sulfonilamino, por exemplo, e é preferivelmente um grupo di(C_1 - C_4 alquil)aminossulfonilamino, e mais preferivelmente um grupo di(C_1 - C_2 alquil)aminossulfonilamino.

Na fórmula geral (I), a e b independentemente representam preferivelmente um inteiro de 0 to 3, mais preferivelmente um inteiro de 0 a

2, e muitíssimo preferivelmente 0 ou 1. Na fórmula geral (I), X forma uma parte de A, e cada grupo cíclico definido para A contém X como uma sua parte. A é preferivelmente um grupo tendo a fórmula A^a , A^b ou A^c mostradas abaixo, mais preferivelmente um grupo tendo a fórmula A^a ou A^b e, 5 muitíssimo preferivelmente, um grupo tendo a fórmula A^b .

O composto representado pela forma geral (I) de acordo com a presente invenção pode formar um sal de adição de ácido e o sal

de adição de ácido é incluído na presente invenção. Os sais de adição de ácido podem ser cloridretos, bromidretos, sulfatos, nitratos, 10 fosfatos, acetatos, oxalatos, malonatos, fumaratos, maleatos, ácido 1-málico, ácido D-málico, ácido 1-tartárico, ácido D-tartárico, ftalatos, trifluoroacetatos, metanossulfonatos, benzenossulfonatos, p-toluenossulfonatos, 2,4-dimetilbenzenossulfonatos, 2,4,6-trimetila benzenossulfonatos, 4--etilbenzenossulfonatos ou naftalenossulfonatos, por exemplo. O composto 15 representado pela forma geral (I) de acordo com a presente invenção pode formar um sal de adição de ácido com um ácido em qualquer relação. Cada um dos sais de adição de ácido (tais como um sal monoácido, um sal diácido e um sal hemiácido (1/2 sal ácido)) ou uma sua mistura é incluído na presente invenção.

20 O composto representado pela forma geral (I) ou um seu sal farmacologicamente aceitável de acordo com a presente invenção pode formar um hidrato ou um solvato. Cada um do hidrato e solvato ou uma mistura deles é incluído na presente invenção.

25 Quando o composto representado pela forma geral (I) ou um seu sal farmacologicamente aceitável de acordo com a presente invenção tiver pelo menos um centro assimétrico, assimetria axial, dupla ligação carbono-carbono, grupo amidino ou similar, isômeros ópticos (incluindo enantiômeros e diastereômeros), isômeros geométricos, tautômeros e rotâmeros podem estar presentes. Estes isômeros e suas misturas são descritos por uma única

fórmula, tal como a fórmula (I). A presente invenção inclui cada um destes isômeros e suas misturas em qualquer relação (incluindo racematos).

Na presente invenção, a hipertensão inclui formas comumente conhecidas de hipertensão e inclui hipertensão essencial; e hipertensão secundária, tal como hipertensão renal, hipertensão endócrina ou hipertensão neurogênica, por exemplo.

O composto representado pela forma geral (I) ou um seu sal farmacologicamente aceitável de acordo com a presente invenção tem excelentes propriedades em termos de atividade inibitória da renina, solubilidade, permeabilidade da membrana celular, absorção oral, concentração sanguínea, estabilidade metabólica, distribuição no tecido, biodisponibilidade, atividade in vitro, atividade in vivo, rápido início de efeito do medicamento, um efeito duradouro do medicamento, estabilidade física, interação do medicamento, toxicidade e similares e é útil como um medicamento [em particular, um medicamento para o tratamento ou prevenção (preferivelmente tratamento) da hipertensão].

Os compostos preferidos representados pela forma geral (I) podem ser os compostos mostrados nas seguintes Tabelas 1 a 3. Entretanto, o composto da presente invenção não é limitado a estes compostos.

As seguintes abreviações são usadas nas seguintes Tabelas 1 a 3.

(S)Bu-Me: (S)-2-Metil-1-butila

(S)Bu-OH: (S)-1-Hidróxi-3-metil-2-butila

cHx: Cicloexila

cPn: Ciclopentila

cPr: Ciclopropila

diF-cHx: 4,4-difluoro-1-cicloexila

Et: Etila

iBu: 2-Metil-1-propila

IPr: 2-Propila

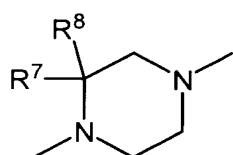
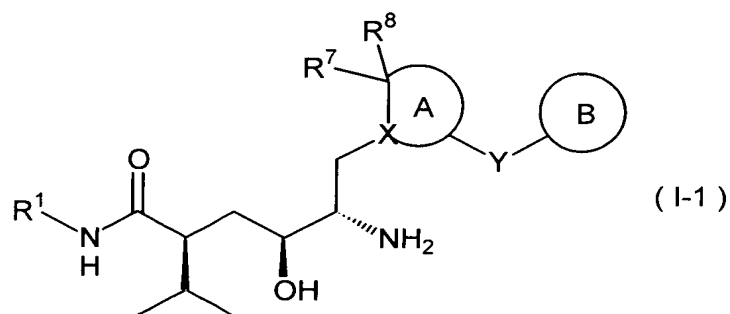
Me: Metila

nBu: 1-Butila

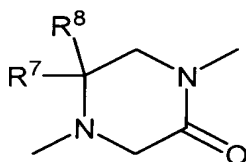
Py: Piridila

Thp: Tetraidropiranila

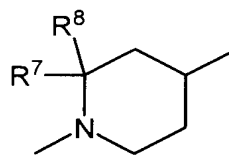
[Tabela 1]



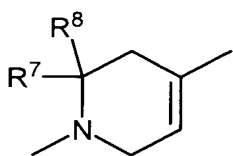
(A^a)



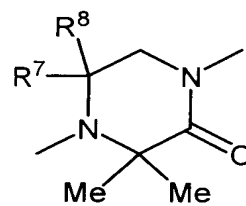
(A^b)



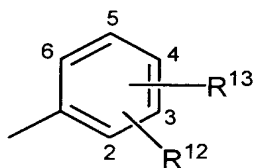
(A^c)



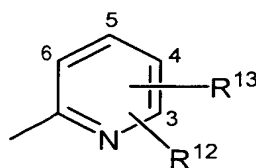
(A^d)



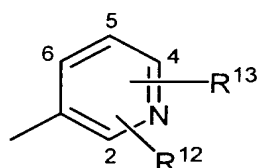
(A^e)



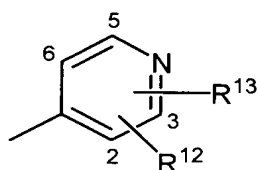
(B^a)



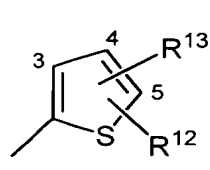
(B^b)



(B^c)



(B^d)



(B^e)

Compost o exemplar n°.	R ¹	A	R ⁷	R ⁸	Y	B	R ¹²	R ¹³
1-1	iPr	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-2	iPr	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-3	nBu	A ^a	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-4	nBu	A ^a	Me	Me	ligação	B ^a	-	2-OCH ₂ OMe
1-5	nBu	A ^a	Me	Me	ligação	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₂ OMe
1-6	nBu	A ^a	Me	Me	ligação	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₃ OMe
1-7	nBu	A ^a	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me	-
1-8	nBu	A ^a	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe	-
1-9	nBu	A ^a	Me	Me	ligação	B ^a	2-F	-
1-10	nBu	A ^a	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-11	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-12	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	-	2-OCH ₂ OMe
1-13	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	-	3-OCH ₂ OMe
1-14	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₂ OMe
1-15	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	-	3-O(CH ₂) ₂ OMe
1-16	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₃ OMe
1-17	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	-	3-O(CH ₂) ₃ OMe
1-18	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me	-
1-19	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	3-Me	-
1-20	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-CF ₃	-
1-21	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	3-CF ₃	-
1-22	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OH	-
1-23	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	3-OH	-
1-24	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe	-
1-25	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	3-OMe	-
1-26	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-SH	-
1-27	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	3-SH	-
1-28	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-SMe	-
1-29	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	3-SMe	-
1-30	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-NH ₂	-
1-31	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-NHMe	-
1-32	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-NMe ₂	-
1-33	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-NHCHO	-
1-34	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-NHCOMe	-
1-35	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-CO ₂ H	-
1-36	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-CO ₂ Me	-
1-37	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-CONH ₂	-
1-38	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-CONHMe	-
1-39	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-CONMe ₂	-
1-40	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-CN	-
1-41	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	3-CN	-
1-42	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-NO ₂	-
1-43	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	3-NO ₂	-
1-44	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F	-
1-45	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	3-F	-
1-46	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-47	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	3-Cl	-
1-48	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,3-di-Me	-
1-49	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,5-di-Me	-
1-50	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,6-di-Me	-

1-51	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-3-OMe	-
1-52	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-5-OMe	-
1-53	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-6-OMe	-
1-54	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-3-F	-
1-55	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-5-F	-
1-56	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-6-F	-
1-57	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-3-Cl	-
1-58	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-5-Cl	-
1-59	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-6-Cl	-
1-60	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,3-di-OMe	-
1-61	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,5-di-OMe	-
1-62	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,6-di-OMe	-
1-63	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-3-Me	-
1-64	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-5-Me	-
1-65	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-3-F	-
1-66	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-5-F	-
1-67	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-6-F	-
1-68	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-3-Cl	-
1-69	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-5-Cl	-
1-70	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-6-Cl	-
1-71	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,3-di-F	-
1-72	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,5-di-F	-
1-73	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,6-di-F	-
1-74	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-3-Me	-
1-75	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-5-Me	-
1-76	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-3-OMe	-
1-77	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-5-OMe	-
1-78	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-3-Cl	-
1-79	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-5-Cl	-
1-80	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-6-Cl	-
1-81	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,3-di-Cl	-
1-82	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,5-di-Cl	-
1-83	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,6-di-Cl	-
1-84	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl-3-Me	-
1-85	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl-5-Me	-
1-86	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl-3-OMe	-
1-87	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl-5-OMe	-
1-88	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl-3-F	-
1-89	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl-5-F	-
1-90	nBu	A ^b	Me	Me	CH ₂	B ^a	-	-
1-91	nBu	A ^b	Me	Me	CO	B ^a	-	-
1-92	nBu	A ^b	-(CH ₂) ₂ -		ligação	B ^a	-	-
1-93	nBu	A ^b	-(CH ₂) ₂ -		ligação	B ^a	2-Me	-
1-94	nBu	A ^b	-(CH ₂) ₂ -		ligação	B ^a	2-OMe	-
1-95	nBu	A ^b	-(CH ₂) ₂ -		ligação	B ^a	2-F	-
1-96	nBu	A ^b	-(CH ₂) ₂ -		ligação	B ^a	2-Cl	-
1-97	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^b	-	-
1-98	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^c	-	-
1-99	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^c	6-Me	-
1-100	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^c	6-OMe	-
1-101	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^c	6-F	-
1-102	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^c	6-Cl	-
1-103	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^d	-	-
1-104	nBu	A ^c	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-105	nBu	A ^c	Me	Me	ligação	B ^a	-	2-OCH ₂ OMe
1-106	nBu	A ^c	Me	Me	ligação	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₂ OMe

1-107	nBu	A ^c	Me	Me	ligação	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₃ OMe
1-108	nBu	A ^c	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me	-
1-109	nBu	A ^c	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe	-
1-110	nBu	A ^c	Me	Me	ligação	B ^a	2-F	-
1-111	nBu	A ^c	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-112	nBu	A ^d	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-113	nBu	A ^d	Me	Me	ligação	B ^a	-	2-OCH ₂ OMe
1-114	nBu	A ^d	Me	Me	ligação	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₂ OMe
1-115	nBu	A ^d	Me	Me	ligação	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₃ OMe
1-116	nBu	A ^d	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me	-
1-117	nBu	A ^d	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe	-
1-118	nBu	A ^d	Me	Me	ligação	B ^a	2-F	-
1-119	nBu	A ^d	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-120	iBu	A ^a	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-121	iBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-122	iBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me	-
1-123	iBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe	-
1-124	iBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F	-
1-125	iBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-126	nPn	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-127	(S)Bu-Me	A ^a	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-128	(S)Bu-Me	A ^a	Me	Me	ligação	B ^a	-	2-OCH ₂ OMe
1-129	(S)Bu-Me	A ^a	Me	Me	ligação	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₂ OMe
1-130	(S)Bu-Me	A ^a	Me	Me	ligação	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₃ OMe
1-131	(S)Bu-Me	A ^a	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me	-
1-132	(S)Bu-Me	A ^a	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe	-
1-133	(S)Bu-Me	A ^a	Me	Me	ligação	B ^a	2-F	-
1-134	(S)Bu-Me	A ^a	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-135	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-136	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	-	2-OCH ₂ OMe
1-137	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	-	3-OCH ₂ OMe
1-138	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₂ OMe
1-139	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	-	3-O(CH ₂) ₂ OMe
1-140	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₃ OMe
1-141	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	-	3-O(CH ₂) ₃ OMe
1-142	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me	-
1-143	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	3-Me	-
1-144	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-CF ₃	-
1-145	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	3-CF ₃	-
1-146	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OH	-
1-147	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	3-OH	-
1-148	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe	-
1-149	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	3-OMe	-
1-150	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-SH	-
1-151	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	3-SH	-
1-152	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-SMe	-
1-153	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	3-SMe	-
1-154	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-NH ₂	-
1-155	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-NHMe	-
1-156	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-NMe ₂	-
1-157	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-NHCHO	-
1-158	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-NHCOMe	-
1-159	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-CO ₂ H	-
1-160	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-CO ₂ Me	-
1-161	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-CONH ₂	-
1-162	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-CONHMe	-

1-163	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-CONMe ₂	-
1-164	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-CN	-
1-165	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	3-CN	-
1-166	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-NO ₂	-
1-167	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	3-NO ₂	-
1-168	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F	-
1-169	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	3-F	-
1-170	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-171	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	3-Cl	-
1-172	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,3-di-Me	-
1-173	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,5-di-Me	-
1-174	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,6-di-Me	-
1-175	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-3-OMe	-
1-176	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-5-OMe	-
1-177	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-6-OMe	-
1-178	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-3-F	-
1-179	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-5-F	-
1-180	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-6-F	-
1-181	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-3-Cl	-
1-182	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-5-Cl	-
1-183	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-6-Cl	-
1-184	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,3-di-OMe	-
1-185	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,5-di-OMe	-
1-186	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,6-di-OMe	-
1-187	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-3-Me	-
1-188	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-5-Me	-
1-189	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-3-F	-
1-190	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-5-F	-
1-191	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-6-F	-
1-192	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-3-Cl	-
1-193	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-5-Cl	-
1-194	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-6-Cl	-
1-195	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,3-di-F	-
1-196	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,5-di-F	-
1-197	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,6-di-F	-
1-198	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-3-Me	-
1-199	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-5-Me	-
1-200	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-3-OMe	-
1-201	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-5-OMe	-
1-202	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-3-Cl	-
1-203	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-5-Cl	-
1-204	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-6-Cl	-
1-205	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,3-di-Cl	-
1-206	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,5-di-Cl	-
1-207	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,6-di-Cl	-
1-208	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl-3-Me	-
1-209	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl-5-Me	-
1-210	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl-3-OMe	-
1-211	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl-5-OMe	-
1-212	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl-3-F	-
1-213	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl-5-F	-
1-214	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	CH ₂	B ^a	-	-
1-215	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	CO	B ^a	-	-
1-216	(S)Bu-Me	A ^b	-(CH ₂) ₂ -		ligação	B ^a	-	-
1-217	(S)Bu-Me	A ^b	-(CH ₂) ₂ -		ligação	B ^a	2-Me	-
1-218	(S)Bu-Me	A ^b	-(CH ₂) ₂ -		ligação	B ^a	2-OMe	-

1-219	(S)Bu-Me	A ^b	-(CH ₂) ₂ -	ligação	B ^a	2-F	-
1-220	(S)Bu-Me	A ^b	-(CH ₂) ₂ -	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-221	(S)Bu-Me	A ^b	Me Me	ligação	B ^b	-	-
1-222	(S)Bu-Me	A ^b	Me Me	ligação	B ^c	-	-
1-223	(S)Bu-Me	A ^b	Me Me	ligação	B ^c	6-Me	-
1-224	(S)Bu-Me	A ^b	Me Me	ligação	B ^c	6-OMe	-
1-225	(S)Bu-Me	A ^b	Me Me	ligação	B ^c	6-F	-
1-226	(S)Bu-Me	A ^b	Me Me	ligação	B ^c	6-Cl	-
1-227	(S)Bu-Me	A ^b	Me Me	ligação	B ^d	-	-
1-228	(S)Bu-Me	A ^c	Me Me	ligação	B ^a	-	-
1-229	(S)Bu-Me	A ^c	Me Me	ligação	B ^a	-	2-OCH ₂ OMe
1-230	(S)Bu-Me	A ^c	Me Me	ligação	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₂ OMe
1-231	(S)Bu-Me	A ^c	Me Me	ligação	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₃ OMe
1-232	(S)Bu-Me	A ^c	Me Me	ligação	B ^a	2-Me	-
1-233	(S)Bu-Me	A ^c	Me Me	ligação	B ^a	2-OMe	-
1-234	(S)Bu-Me	A ^c	Me Me	ligação	B ^a	2-F	-
1-235	(S)Bu-Me	A ^c	Me Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-236	(S)Bu-Me	A ^d	Me Me	ligação	B ^a	-	-
1-237	(S)Bu-Me	A ^d	Me Me	ligação	B ^a	-	2-OCH ₂ OMe
1-238	(S)Bu-Me	A ^d	Me Me	ligação	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₂ OMe
1-239	(S)Bu-Me	A ^d	Me Me	ligação	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₃ OMe
1-240	(S)Bu-Me	A ^d	Me Me	ligação	B ^a	2-Me	-
1-241	(S)Bu-Me	A ^d	Me Me	ligação	B ^a	2-OMe	-
1-242	(S)Bu-Me	A ^d	Me Me	ligação	B ^a	2-F	-
1-243	(S)Bu-Me	A ^d	Me Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-244	(S)Bu-OH	A ^b	Me Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-245	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^a	Me Me	ligação	B ^a	-	-
1-246	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^a	Me Me	ligação	B ^a	-	2-OCH ₂ OMe
1-247	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^a	Me Me	ligação	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₂ OMe
1-248	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^a	Me Me	ligação	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₃ OMe
1-249	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^a	Me Me	ligação	B ^a	2-Me	-
1-250	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^a	Me Me	ligação	B ^a	2-OMe	-
1-251	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^a	Me Me	ligação	B ^a	2-F	-
1-252	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^a	Me Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-253	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me Me	ligação	B ^a	-	-
1-254	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me Me	ligação	B ^a	-	2-OCH ₂ OMe
1-255	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me Me	ligação	B ^a	-	3-OCH ₂ OMe
1-256	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me Me	ligação	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₂ OMe
1-257	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me Me	ligação	B ^a	-	3-O(CH ₂) ₂ OMe
1-258	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me Me	ligação	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₃ OMe
1-259	CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me Me	ligação	B ^a	-	3-O(CH ₂) ₃ OMe

1-260	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me	-
1-261	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	3-Me	-
1-262	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-CF ₃	-
1-263	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	3-CF ₃	-
1-264	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OH	-
1-265	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	3-OH	-
1-266	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe	-
1-267	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	3-OMe	-
1-268	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-SH	-
1-269	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	3-SH	-
1-270	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-SMe	-
1-271	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	3-SMe	-
1-272	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-NH ₂	-
1-273	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-NHMe	-
1-274	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-NMe ₂	-
1-275	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-NHCHO	-
1-276	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-NHCOMe	-
1-277	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-CO ₂ H	-
1-278	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-CO ₂ Me	-
1-279	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-CONH ₂	-
1-280	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-CONHMe	-
1-281	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-CONMe ₂	-
1-282	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-CN	-
1-283	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	3-CN	-
1-284	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-NO ₂	-
1-285	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	3-NO ₂	-
1-286	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F	-
1-287	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	3-F	-

1-288	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-289	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	3-Cl	-
1-290	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,3-di-Me	-
1-291	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,5-di-Me	-
1-292	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,6-di-Me	-
1-293	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-3-OMe	-
1-294	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-5-OMe	-
1-295	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-6-OMe	-
1-296	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-3-F	-
1-297	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-5-F	-
1-298	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-6-F	-
1-299	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-3-Cl	-
1-300	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-5-Cl	-
1-301	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-6-Cl	-
1-302	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,3-di-OMe	-
1-303	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,5-di-OMe	-
1-304	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,6-di-OMe	-
1-305	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-3-Me	-
1-306	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-5-Me	-
1-307	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-3-F	-
1-308	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-5-F	-
1-309	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-6-F	-
1-310	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-3-Cl	-
1-311	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-5-Cl	-
1-312	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-6-Cl	-
1-313	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,3-di-F	-
1-314	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,5-di-F	-
1-315	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,6-di-F	-

1-316	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-3-Me	-
1-317	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-5-Me	-
1-318	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-3-OMe	-
1-319	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-5-OMe	-
1-320	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-3-Cl	-
1-321	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-5-Cl	-
1-322	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-6-Cl	-
1-323	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,3-di-Cl	-
1-324	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,5-di-Cl	-
1-325	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,6-di-Cl	-
1-326	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl-3-Me	-
1-327	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl-5-Me	-
1-328	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl-3-OMe	-
1-329	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl-5-OMe	-
1-330	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl-3-F	-
1-331	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl-5-F	-
1-332	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	CH ₂	B ^a	-	-
1-333	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	CO	B ^a	-	-
1-334	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	-(CH ₂) ₂ -		ligação	B ^a	-	-
1-335	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	-(CH ₂) ₂ -		ligação	B ^a	2-Me	-
1-336	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	-(CH ₂) ₂ -		ligação	B ^a	2-OMe	-
1-337	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	-(CH ₂) ₂ -		ligação	B ^a	2-F	-
1-338	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	-(CH ₂) ₂ -		ligação	B ^a	2-Cl	-
1-339	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^b	-	-
1-340	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^c	-	-
1-341	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^c	2-Me	-
1-342	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^c	2-OMe	-
1-343	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^c	2-F	-

1-344	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^c	2-Cl	-
1-345	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^d	-	-
1-346	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^c	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-347	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^c	Me	Me	ligação	B ^a	-	2-OCH ₂ OMe
1-348	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^c	Me	Me	ligação	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₂ OMe
1-349	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^c	Me	Me	ligação	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₃ OMe
1-350	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^c	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me	-
1-351	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^c	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe	-
1-352	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^c	Me	Me	ligação	B ^a	2-F	-
1-353	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^c	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-354	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^d	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-355	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^d	Me	Me	ligação	B ^a	-	2-OCH ₂ OMe
1-356	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^d	Me	Me	ligação	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₂ OMe
1-357	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^d	Me	Me	ligação	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₃ OMe
1-358	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^d	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me	-
1-359	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^d	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe	-
1-360	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^d	Me	Me	ligação	B ^a	2-F	-
1-361	CH ₂ OH CH ₂ C(Me) ₂	A ^d	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-362	CH ₂ (1- CH ₂ OH-cPr)	A ^a	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-363	CH ₂ (1- CH ₂ OH-cPr)	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-364	CH ₂ (1- CH ₂ OH-cPr)	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me	-
1-365	CH ₂ (1- CH ₂ OH-cPr)	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe	-
1-366	CH ₂ (1- CH ₂ OH-cPr)	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F	-
1-367	CH ₂ (1- CH ₂ OH-cPr)	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-368	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OMe	A ^a	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-369	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OMe	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-370	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OMe	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me	-
1-371	CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe	-

1-372	CH ₂ OMe CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F	-
1-373	CH ₂ OMe CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-374	CH ₂ OMe CH ₂ C(Me) ₂	A ^a	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-375	SOMe CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-376	SOMe CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me	-
1-377	SOMe CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe	-
1-378	SOMe CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F	-
1-379	SOMe CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-380	CH ₂ (1- SOMe-cPr)	A ^a	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-381	CH ₂ (1- SOMe-cPr)	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-382	CH ₂ (1- SOMe-cPr)	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me	-
1-383	CH ₂ (1- SOMe-cPr)	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe	-
1-384	CH ₂ (1- SOMe-cPr)	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F	-
1-385	CH ₂ (1- SOMe-cPr)	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-386	CH ₂ C(Me) ₂	A ^a	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-387	SO ₂ Me CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-388	SO ₂ Me CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me	-
1-389	SO ₂ Me CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe	-
1-390	SO ₂ Me CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F	-
1-391	SO ₂ Me CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-392	CH ₂ (1- SO ₂ Me-cPr)	A ^a	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-393	CH ₂ (1- SO ₂ Me-cPr)	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-394	CH ₂ (1- SO ₂ Me-cPr)	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me	-
1-395	CH ₂ (1- SO ₂ Me-cPr)	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe	-
1-396	CH ₂ (1- SO ₂ Me-cPr)	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F	-
1-397	CH ₂ (1- SO ₂ Me-cPr)	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-398	CH ₂ C(Me) ₂	A ^a	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-399	CO ₂ Me CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	-	-

1-400	CO ₂ Me CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me	-
1-401	CO ₂ Me CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe	-
1-402	CO ₂ Me CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F	-
1-403	CO ₂ Me CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-404	CH ₂ (1- CO ₂ Me-cPr)	A ^a	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-405	CH ₂ (1- CO ₂ Me-cPr)	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-406	CH ₂ (1- CO ₂ Me-cPr)	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me	-
1-407	CH ₂ (1- CO ₂ Me-cPr)	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe	-
1-408	CH ₂ (1- CO ₂ Me-cPr)	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F	-
1-409	CH ₂ (1- CO ₂ Me-cPr)	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-410	CH ₂ C(Me) ₂	A ^a	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-411	CONHMe CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-412	CONHMe CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me	-
1-413	CONHMe CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe	-
1-414	CONHMe CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F	-
1-415	CONHMe CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-416	CH ₂ (1- CONHMe- cPr)	A ^a	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-417	CH ₂ (1- CONHMe- cPr)	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-418	CH ₂ (1- CONHMe- cPr)	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me	-
1-419	CH ₂ (1- CONHMe- cPr)	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe	-
1-420	CH ₂ (1- CONHMe- cPr)	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F	-
1-421	CH ₂ (1- CONHMe- cPr)	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-422	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^a	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-423	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^a	Me	Me	ligação	B ^a	-	2-OCH ₂ OMe
1-424	CH ₂ C(Me) ₂	A ^a	Me	Me	ligação	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₂ OMe

1-425	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^a	Me	Me	ligação	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₃ OMe
1-426	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^a	Me	Me	ligação	B ^a	-	3-O(CH ₂) ₃ OMe
1-427	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^a	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me	-
1-428	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^a	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe	-
1-429	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^a	Me	Me	ligação	B ^a	3-OMe	-
1-430	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^a	Me	Me	ligação	B ^a	2-F	-
1-431	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^a	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-432	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^a	Me	Me	ligação	B ^a	3-Cl	-
1-433	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-434	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	-	2-OCH ₂ OMe
1-435	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	-	3-OCH ₂ OMe
1-436	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₂ OMe
1-437	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	-	3-O(CH ₂) ₂ OMe
1-438	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₃ OMe
1-439	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	-	3-O(CH ₂) ₃ OMe
1-440	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me	-
1-441	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	3-Me	-
1-442	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-CF ₃	-
1-443	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	3-CF ₃	-
1-444	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OH	-
1-445	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	3-OH	-
1-446	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe	-
1-447	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	3-OMe	-
1-448	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-SH	-
1-449	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	3-SH	-
1-450	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-SMe	-
1-451	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	3-SMe	-
1-452	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-NH ₂	-

1-453	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-NHMe	-
1-454	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-NMe ₂	-
1-455	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-NHCHO	-
1-456	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-NHCOMe	-
1-457	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-CO ₂ H	-
1-458	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-CO ₂ Me	-
1-459	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-CONH ₂	-
1-460	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-CONHMe	-
1-461	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-CONMe ₂	-
1-462	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-CN	-
1-463	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	3-CN	-
1-464	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-NO ₂	-
1-465	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	3-NO ₂	-
1-466	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F	-
1-467	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	3-F	-
1-468	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-469	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	3-Cl	-
1-470	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,3-di-Me	--
1-471	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,5-di-Me	-
1-472	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,6-di-Me	-
1-473	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-3-OMe	-
1-474	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-5-OMe	-
1-475	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-6-OMe	-
1-476	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-3-F	-
1-477	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-5-F	-
1-478	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-6-F	-
1-479	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-3-Cl	-
1-480	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-5-Cl	-

1-481	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-6-Cl	-
1-482	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,3-di-OMe	-
1-483	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,5-di-OMe	-
1-484	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,6-di-OMe	-
1-485	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-3-Me	-
1-486	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-5-Me	-
1-487	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-3-F	-
1-488	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-5-F	-
1-489	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-6-F	-
1-490	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-3-Cl	-
1-491	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-5-Cl	-
1-492	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-6-Cl	-
1-493	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,3-di-F	-
1-494	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,5-di-F	-
1-495	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,6-di-F	-
1-496	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	3,5-di-F	-
1-497	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-3-Me	-
1-498	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-5-Me	-
1-499	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-3-OMe	-
1-500	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-5-OMe	-
1-501	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-3-Cl	-
1-502	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-5-Cl	-
1-503	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-6-Cl	-
1-504	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,3-di-Cl	-
1-505	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,5-di-Cl	-
1-506	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,6-di-Cl	-
1-507	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl-3-Me	-
1-508	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl-5-Me	-

1-509	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-C1-3-OMe	-
1-510	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-C1-5-OMe	-
1-511	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-C1-3-F	-
1-512	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-C1-5-F	-
1-513	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	CH ₂	B ^a	-	-
1-514	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	CO	B ^a	-	-
1-515	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	-(CH ₂) ₂ -		ligação	B ^a	-	-
1-516	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	-(CH ₂) ₂ -		ligação	B ^a	2-Me	-
1-517	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	-(CH ₂) ₂ -		ligação	B ^a	2-OMe	-
1-518	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	-(CH ₂) ₂ -		ligação	B ^a	2-F	-
1-519	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	-(CH ₂) ₂ -		ligação	B ^a	2-Cl	-
1-520	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^b	-	-
1-521	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^c	-	-
1-522	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^c	6-Me	-
1-523	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^c	6-OMe	-
1-524	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^c	6-F	-
1-525	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^c	6-Cl	-
1-526	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^d	-	-
1-527	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^c	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-528	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^c	Me	Me	ligação	B ^a	-	2-OCH ₂ OMe
1-529	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^c	Me	Me	ligação	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₂ OMe
1-530	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^c	Me	Me	ligação	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₃ OMe
1-531	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^c	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me	-
1-532	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^c	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe	-
1-533	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^c	Me	Me	ligação	B ^a	2-F	-
1-534	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^c	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-535	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^d	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-536	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^d	Me	Me	ligação	B ^a	-	2-OCH ₂ OMe

1-537	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^d	Me	Me	ligação	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₂ OMe
1-538	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^d	Me	Me	ligação	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₃ OMe
1-539	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^d	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me	-
1-540	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^d	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe	-
1-541	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^d	Me	Me	ligação	B ^a	2-F	-
1-542	CONH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^d	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-543	CONH ₂ CH ₂ (1- CONH ₂ -cPr)	A ^a	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-544	CONH ₂ CH ₂ (1- CONH ₂ -cPr)	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-545	CONH ₂ CH ₂ (1- CONH ₂ -cPr)	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me	-
1-546	CONH ₂ CH ₂ (1- CONH ₂ -cPr)	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe	-
1-547	CONH ₂ CH ₂ (1- CONH ₂ -cPr)	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F	-
1-548	CONH ₂ CH ₂ (1- CONH ₂ -cPr)	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-549	CH ₂ C(Me) ₂	A ^a	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-551	SO ₂ NH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-550	SO ₂ NH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me	-
1-552	SO ₂ NH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe	-
1-553	SO ₂ NH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F	-
1-554	SO ₂ NH ₂ CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-555	SO ₂ NH ₂ CH ₂ (1- SO ₂ NH ₂ - cPr)	A ^a	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-556	SO ₂ NH ₂ CH ₂ (1- SO ₂ NH ₂ - cPr)	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-557	SO ₂ NH ₂ CH ₂ (1- SO ₂ NH ₂ - cPr)	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me	-
1-558	SO ₂ NH ₂ CH ₂ (1- SO ₂ NH ₂ - cPr)	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe	-
1-559	SO ₂ NH ₂ CH ₂ (1- SO ₂ NH ₂ - cPr)	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F	-
1-560	SO ₂ NH ₂ CH ₂ (1- SO ₂ NH ₂ - cPr)	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-561	CH ₂ C(Me) ₂	A ^a	Me	Me	ligação	B ^a	-	-

1-562	SO ₂ NHMe CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-563	SO ₂ NHMe CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me	-
1-564	SO ₂ NHMe CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe	-
1-565	SO ₂ NHMe CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F	-
1-566	SO ₂ NHMe CH ₂ C(Me) ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-567	SO ₂ NHMe CH ₂ (1- SO ₂ NHMe- cPr)	A ^a	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-568	SO ₂ NHMe CH ₂ (1- SO ₂ NHMe- cPr)	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-569	SO ₂ NHMe CH ₂ (1- SO ₂ NHMe- cPr)	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me	-
1-570	SO ₂ NHMe CH ₂ (1- SO ₂ NHMe- cPr)	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe	-
1-571	SO ₂ NHMe CH ₂ (1- SO ₂ NHMe- cPr)	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F	-
1-572	SO ₂ NHMe CH ₂ (1- SO ₂ NHMe- cPr)	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-573	CH ₂ CF ₃	A ^a	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-574	CH ₂ CF ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-575	CH ₂ CF ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me	-
1-576	CH ₂ CF ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe	-
1-577	CH ₂ CF ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F	-
1-578	CH ₂ CF ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-579	(CH ₂) ₂ CF ₃	A ^a	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-580	(CH ₂) ₂ CF ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-581	(CH ₂) ₂ CF ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me	-
1-582	(CH ₂) ₂ CF ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe	-
1-583	(CH ₂) ₂ CF ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F	-
1-584	(CH ₂) ₂ CF ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-585	(CH ₂) ₃ CF ₃	A ^a	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-586	(CH ₂) ₃ CF ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-587	(CH ₂) ₃ CF ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me	-
1-588	(CH ₂) ₃ CF ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe	-
1-589	(CH ₂) ₃ CF ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F	-
1-590	(CH ₂) ₃ CF ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-591	(CH ₂) ₂ CF ₂ C H ₃	A ^a	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-592	(CH ₂) ₂ CF ₂ C H ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-593	(CH ₂) ₂ CF ₂ C H ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me	-
1-594	(CH ₂) ₂ CF ₂ C H ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe	-
1-595	(CH ₂) ₂ CF ₂ C H ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F	-

1-596	H_3 $(\text{CH}_2)_2\text{CF}_2\text{C}$	A^b	Me	Me	ligação	B^a	2-Cl	-
1-597	H_3 $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_2\text{C}$	A^a	Me	Me	ligação	B^a	-	-
1-598	H_3 $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_2\text{C}$	A^b	Me	Me	ligação	B^a	-	-
1-599	H_3 $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_2\text{C}$	A^b	Me	Me	ligação	B^a	2-Me	-
1-600	H_3 $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_2\text{C}$	A^b	Me	Me	ligação	B^a	2-OMe	-
1-601	H_3 $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_2\text{C}$	A^b	Me	Me	ligação	B^a	2-F	-
1-602	H_3 $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_2\text{C}$	A^b	Me	Me	ligação	B^a	2-Cl	-
1-603	H_3 cPr	A^a	Me	Me	ligação	B^a	-	-
1-604	cPn	A^a	Me	Me	ligação	B^a	-	-
1-605	cPn	A^a	Me	Me	ligação	B^a	-	2-OCH ₂ OMe
1-606	cPn	A^a	Me	Me	ligação	B^a	-	2-O(CH ₂) ₂ OMe
1-607	cPn	A^a	Me	Me	ligação	B^a	-	2-O(CH ₂) ₃ OMe
1-608	cPn	A^a	Me	Me	ligação	B^a	2-Me	-
1-609	cPn	A^a	Me	Me	ligação	B^a	2-OMe	-
1-610	cPn	A^a	Me	Me	ligação	B^a	2-F	-
1-611	cPn	A^a	Me	Me	ligação	B^a	2-Cl	-
1-612	cPn	A^b	Me	Me	ligação	B^a	-	-
1-613	cPn	A^b	Me	Me	ligação	B^a	-	2-OCH ₂ OMe
1-614	cPn	A^b	Me	Me	ligação	B^a	-	3-OCH ₂ OMe
1-615	cPn	A^b	Me	Me	ligação	B^a	-	2-O(CH ₂) ₂ OMe
1-616	cPn	A^b	Me	Me	ligação	B^a	-	3-O(CH ₂) ₂ OMe
1-617	cPn	A^b	Me	Me	ligação	B^a	-	2-O(CH ₂) ₃ OMe
1-618	cPn	A^b	Me	Me	ligação	B^a	-	3-O(CH ₂) ₃ OMe
1-619	cPn	A^b	Me	Me	ligação	B^a	2-Me	-
1-620	cPn	A^b	Me	Me	ligação	B^a	3-Me	-
1-621	cPn	A^b	Me	Me	ligação	B^a	2-CF ₃	-
1-622	cPn	A^b	Me	Me	ligação	B^a	3-CF ₃	-
1-623	cPn	A^b	Me	Me	ligação	B^a	2-OH	-
1-624	cPn	A^b	Me	Me	ligação	B^a	3-OH	-
1-625	cPn	A^b	Me	Me	ligação	B^a	2-OMe	-
1-626	cPn	A^b	Me	Me	ligação	B^a	3-OMe	-
1-627	cPn	A^b	Me	Me	ligação	B^a	2-SH	-
1-628	cPn	A^b	Me	Me	ligação	B^a	3-SH	-
1-629	cPn	A^b	Me	Me	ligação	B^a	2-SMe	-
1-630	cPn	A^b	Me	Me	ligação	B^a	3-SMe	-
1-631	cPn	A^b	Me	Me	ligação	B^a	2-NH ₂	-
1-632	cPn	A^b	Me	Me	ligação	B^a	2-NHMe	-
1-633	cPn	A^b	Me	Me	ligação	B^a	2-NMe ₂	-
1-634	cPn	A^b	Me	Me	ligação	B^a	2-NHCHO	-
1-635	cPn	A^b	Me	Me	ligação	B^a	2-NHCOMe	-
1-636	cPn	A^b	Me	Me	ligação	B^a	2-CO ₂ H	-
1-637	cPn	A^b	Me	Me	ligação	B^a	2-CO ₂ Me	-
1-638	cPn	A^b	Me	Me	ligação	B^a	2-CONH ₂	-
1-639	cPn	A^b	Me	Me	ligação	B^a	2-CONHMe	-
1-640	cPn	A^b	Me	Me	ligação	B^a	2-CONMe ₂	-
1-641	cPn	A^b	Me	Me	ligação	B^a	2-CN	-
1-642	cPn	A^b	Me	Me	ligação	B^a	3-CN	-
1-643	cPn	A^b	Me	Me	ligação	B^a	2-NO ₂	-

1-644	cPn	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	3-NO ₂	-
1-645	cPn	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F	-
1-646	cPn	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	3-F	-
1-647	cPn	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-648	cPn	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	3-Cl	-
1-649	cPn	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,3-di-Me	-
1-650	cPn	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,5-di-Me	-
1-651	cPn	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,6-di-Me	-
1-652	cPn	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-3-OMe	-
1-653	cPn	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-5-OMe	-
1-654	cPn	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-6-OMe	-
1-655	cPn	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-3-F	-
1-656	cPn	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-5-F	-
1-657	cPn	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-6-F	-
1-658	cPn	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-3-Cl	-
1-659	cPn	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-5-Cl	-
1-660	cPn	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-6-Cl	-
1-661	cPn	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,3-di-OMe	-
1-662	cPn	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,5-di-OMe	-
1-663	cPn	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,6-di-OMe	-
1-664	cPn	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-3-Me	-
1-665	cPn	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-5-Me	-
1-666	cPn	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-3-F	-
1-667	cPn	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-5-F	-
1-668	cPn	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-6-F	-
1-669	cPn	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-3-Cl	-
1-670	cPn	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-5-Cl	-
1-671	cPn	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-6-Cl	-
1-672	cPn	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,3-di-F	-
1-673	cPn	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,5-di-F	-
1-674	cPn	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,6-di-F	-
1-675	cPn	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-3-Me	-
1-676	cPn	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-5-Me	-
1-677	cPn	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-3-OMe	-
1-678	cPn	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-5-OMe	-
1-679	cPn	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-3-Cl	-
1-680	cPn	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-5-Cl	-
1-681	cPn	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-6-Cl	-
1-682	cPn	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,3-di-Cl	-
1-683	cPn	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,5-di-Cl	-
1-684	cPn	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,6-di-Cl	-
1-685	cPn	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl-3-Me	-
1-686	cPn	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl-5-Me	-
1-687	cPn	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl-3-OMe	-
1-688	cPn	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl-5-OMe	-
1-689	cPn	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl-3-F	-
1-690	cPn	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl-5-F	-
1-691	cPn	A ^b	Me	Me	CH ₂	B ^a	-	-
1-692	cPn	A ^b	Me	Me	CO	B ^a	-	-
1-693	cPn	A ^b	-(CH ₂) ₂ -		ligação	B ^a	-	-
1-694	cPn	A ^b	-(CH ₂) ₂ -		ligação	B ^a	2-Me	-
1-695	cPn	A ^b	-(CH ₂) ₂ -		ligação	B ^a	2-OMe	-
1-696	cPn	A ^b	-(CH ₂) ₂ -		ligação	B ^a	2-F	-
1-697	cPn	A ^b	-(CH ₂) ₂ -		ligação	B ^a	2-Cl	-
1-698	cPn	A ^b	Me	Me	ligação	B ^b	-	-
1-699	cPn	A ^b	Me	Me	ligação	B ^c	-	-

1-700	cPn	A ^b	Me	Me	ligação	B ^c	6-Me	-
1-701	cPn	A ^b	Me	Me	ligação	B ^c	6-OMe	-
1-702	cPn	A ^b	Me	Me	ligação	B ^c	6-F	-
1-703	cPn	A ^b	Me	Me	ligação	B ^c	6-Cl	-
1-704	cPn	A ^b	Me	Me	ligação	B ^d	-	-
1-705	cPn	A ^c	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-706	cPn	A ^c	Me	Me	ligação	B ^a	-	2-OCH ₂ OMe
1-707	cPn	A ^c	Me	Me	ligação	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₂ OMe
1-708	cPn	A ^c	Me	Me	ligação	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₃ OMe
1-709	cPn	A ^c	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me	-
1-710	cPn	A ^c	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe	-
1-711	cPn	A ^c	Me	Me	ligação	B ^a	2-F	-
1-712	cPn	A ^c	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-713	cPn	A ^d	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-714	cPn	A ^d	Me	Me	ligação	B ^a	-	2-OCH ₂ OMe
1-715	cPn	A ^d	Me	Me	ligação	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₂ OMe
1-716	cPn	A ^d	Me	Me	ligação	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₃ OMe
1-717	cPn	A ^d	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me	-
1-718	cPn	A ^d	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe	-
1-719	cPn	A ^d	Me	Me	ligação	B ^a	2-F	-
1-720	cPn	A ^d	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-721	cHx	A ^a	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-722	cHx	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-723	cHx	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me	-
1-724	cHx	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe	-
1-725	cHx	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F	-
1-726	cHx	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-727	4-Thp	A ^a	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-728	4-Thp	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-729	4-Thp	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me	-
1-730	4-Thp	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe	-
1-731	4-Thp	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F	-
1-732	4-Thp	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-733	iBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,3-di-Me	-
1-734	iBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,5-di-Me	-
1-735	iBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,6-di-Me	-
1-736	iBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-3-OMe	-
1-737	iBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-5-OMe	-
1-738	iBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-6-OMe	-
1-739	iBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-3-F	-
1-740	iBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-5-F	-
1-741	iBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-6-F	-
1-742	iBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-3-Cl	-
1-743	iBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-5-Cl	-
1-744	iBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-6-Cl	-
1-745	iBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,3-di-OMe	-
1-746	iBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,5-di-OMe	-
1-747	iBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,6-di-OMe	-
1-748	iBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-3-Me	-
1-749	iBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-5-Me	-
1-750	iBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-3-F	-
1-751	iBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-5-F	-
1-752	iBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-6-F	-
1-753	iBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-3-Cl	-
1-754	iBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-5-Cl	-

1-755	iBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-6-Cl	-
1-756	iBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,3-di-F	-
1-757	iBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,5-di-F	-
1-758	iBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,6-di-F	-
1-759	iBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-3-Me	-
1-760	iBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-5-Me	-
1-761	iBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-3-OMe	-
1-762	iBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-5-OMe	-
1-763	iBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-3-Cl	-
1-764	iBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-5-Cl	-
1-765	iBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-6-Cl	-
1-766	iBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,3-di-Cl	-
1-767	iBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,5-di-Cl	-
1-768	iBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,6-di-Cl	-
1-769	iBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl-3-Me	-
1-770	iBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl-5-Me	-
1-771	iBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl-3-OMe	-
1-772	iBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl-5-OMe	-
1-773	iBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl-3-F	-
1-774	iBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl-5-F	-
1-775	CH ₂ CMe ₂ O H	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-776	CH ₂ CMe ₂ O H	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me	-
1-777	CH ₂ CMe ₂ O H	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	3-Me	-
1-778	CH ₂ CMe ₂ O H	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe	-
1-779	CH ₂ CMe ₂ O H	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	3-OMe	-
1-780	CH ₂ CMe ₂ O H	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F	-
1-781	CH ₂ CMe ₂ O H	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	3-F	-
1-782	CH ₂ CMe ₂ O H	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-783	CH ₂ CMe ₂ O H	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	3-Cl	-
1-784	CH ₂ CMe ₂ O H	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,3-di-Me	-
1-785	CH ₂ CMe ₂ O H	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,5-di-Me	-
1-786	CH ₂ CMe ₂ O H	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,6-di-Me	-
1-787	CH ₂ CMe ₂ O H	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-3-OMe	-
1-788	CH ₂ CMe ₂ O H	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-5-OMe	-
1-789	CH ₂ CMe ₂ O H	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-6-OMe	-
1-790	CH ₂ CMe ₂ O H	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-3-F	-
1-791	CH ₂ CMe ₂ O H	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-5-F	-
1-792	CH ₂ CMe ₂ O H	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-6-F	-

1-793	CH ₂ CMe ₂ O H	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-3-Cl	-
1-794	CH ₂ CMe ₂ O H	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-5-Cl	-
1-795	CH ₂ CMe ₂ O H	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-6-Cl	-
1-796	CH ₂ CMe ₂ O H	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,3-di-OMe	-
1-797	CH ₂ CMe ₂ O H	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,5-di-OMe	-
1-798	CH ₂ CMe ₂ O H	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,6-di-OMe	-
1-799	CH ₂ CMe ₂ O H	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-3-Me	-
1-800	CH ₂ CMe ₂ O H	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-5-Me	-
1-801	CH ₂ CMe ₂ O H	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-3-F	-
1-802	CH ₂ CMe ₂ O H	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-5-F	-
1-803	CH ₂ CMe ₂ O H	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-6-F	-
1-804	CH ₂ CMe ₂ O H	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-3-Cl	-
1-805	CH ₂ CMe ₂ O H	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-5-Cl	-
1-806	CH ₂ CMe ₂ O H	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-6-Cl	-
1-807	CH ₂ CMe ₂ O H	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,3-di-F	-
1-808	CH ₂ CMe ₂ O H	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,5-di-F	-
1-809	CH ₂ CMe ₂ O H	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,6-di-F	-
1-810	CH ₂ CMe ₂ O H	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-3-Me	-
1-811	CH ₂ CMe ₂ O H	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-5-Me	-
1-812	CH ₂ CMe ₂ O H	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-3-OMe	-
1-813	CH ₂ CMe ₂ O H	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-5-OMe	-
1-814	CH ₂ CMe ₂ O H	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-3-Cl	-
1-815	CH ₂ CMe ₂ O H	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-5-Cl	-
1-816	CH ₂ CMe ₂ O H	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-6-Cl	-
1-817	CH ₂ CMe ₂ O H	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,3-di-Cl	-
1-818	CH ₂ CMe ₂ O H	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,5-di-Cl	-
1-819	CH ₂ CMe ₂ O H	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,6-di-Cl	-
1-820	CH ₂ CMe ₂ O H	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl-3-Me	-

1-821	CH ₂ CMe ₂ O	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-C1-5-Me	-
	H							
1-822	CH ₂ CMe ₂ O	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-C1-3-OMe	-
	H							
1-823	CH ₂ CMe ₂ O	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-C1-5-OMe	-
	H							
1-824	CH ₂ CMe ₂ O	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-C1-3-F	-
	H							
1-825	CH ₂ CMe ₂ O	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-C1-5-F	-
	H							
1-826	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-827	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me	-
1-828	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	3-Me	-
1-829	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe	-
1-830	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	3-OMe	-
1-831	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F	-
1-832	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	3-F	-
1-833	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-834	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	3-Cl	-
1-835	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,3-di-Me	-
1-836	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,5-di-Me	-
1-837	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,6-di-Me	-
1-838	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-3-OMe	-
1-839	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-5-OMe	-
1-840	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-6-OMe	-
1-841	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-3-F	-
1-842	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-5-F	-
1-843	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-6-F	-
1-844	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-3-Cl	-
1-845	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-5-Cl	-
1-846	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-6-Cl	-
1-847	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,3-di-OMe	-
1-848	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,5-di-OMe	-
1-849	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,6-di-OMe	-
1-850	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-3-Me	-
1-851	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-5-Me	-
1-852	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-3-F	-
1-853	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-5-F	-
1-854	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-6-F	-
1-855	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-3-Cl	-
1-856	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-5-Cl	-
1-857	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-6-Cl	-
1-858	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,3-di-F	-
1-859	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,5-di-F	-
1-860	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,6-di-F	-
1-861	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-3-Me	-
1-862	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-5-Me	-
1-863	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-3-OMe	-
1-864	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-5-OMe	-
1-865	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-3-Cl	-
1-866	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-5-Cl	-
1-867	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-6-Cl	-
1-868	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,3-di-Cl	-
1-869	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,5-di-Cl	-
1-870	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,6-di-Cl	-
1-871	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-C1-3-Me	-

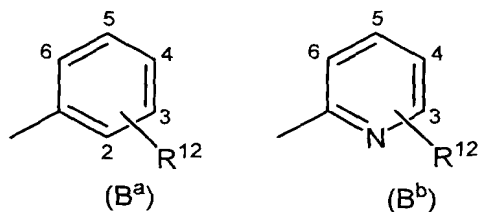
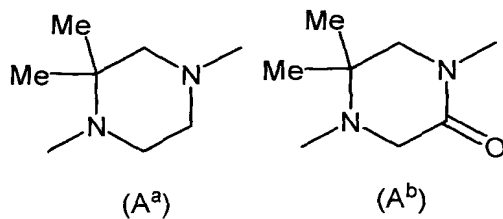
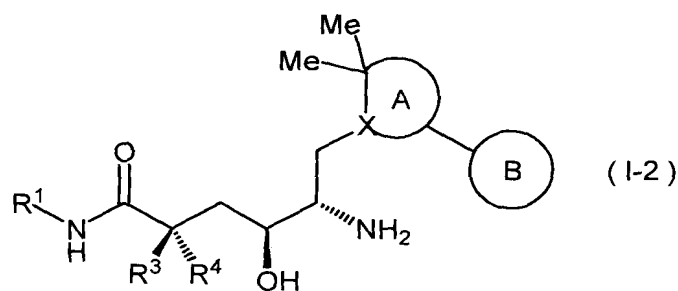
1-872	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-C1-5-Me	-
1-873	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-C1-3-OMe	-
1-874	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-C1-5-OMe	-
1-875	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-C1-3-F	-
1-876	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-C1-5-F	-
1-877	cHx	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,3-di-Me	-
1-878	cHx	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,5-di-Me	-
1-879	cHx	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,6-di-Me	-
1-880	cHx	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-3-OMe	-
1-881	cHx	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-5-OMe	-
1-882	cHx	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-6-OMe	-
1-883	cHx	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-3-F	-
1-884	cHx	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-5-F	-
1-885	cHx	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-6-F	-
1-886	cHx	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-3-Cl	-
1-887	cHx	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-5-Cl	-
1-888	cHx	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-6-Cl	-
1-889	cHx	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,3-di-OMe	-
1-890	cHx	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,5-di-OMe	-
1-891	cHx	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,6-di-OMe	-
1-892	cHx	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-3-Me	-
1-893	cHx	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-5-Me	-
1-894	cHx	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-3-F	-
1-895	cHx	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-5-F	-
1-896	cHx	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-6-F	-
1-897	cHx	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-3-Cl	-
1-898	cHx	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-5-Cl	-
1-899	cHx	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-6-Cl	-
1-900	cHx	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,3-di-F	-
1-901	cHx	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,5-di-F	-
1-902	cHx	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,6-di-F	-
1-903	cHx	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-3-Me	-
1-904	cHx	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-5-Me	-
1-905	cHx	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-3-OMe	-
1-906	cHx	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-5-OMe	-
1-907	cHx	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-3-Cl	-
1-908	cHx	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-5-Cl	-
1-909	cHx	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-6-Cl	-
1-910	cHx	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,3-di-Cl	-
1-911	cHx	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,5-di-Cl	-
1-912	cHx	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,6-di-Cl	-
1-913	cHx	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-C1-3-Me	-
1-914	cHx	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-C1-5-Me	-
1-915	cHx	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-C1-3-OMe	-
1-916	cHx	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-C1-5-OMe	-
1-917	cHx	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-C1-3-F	-
1-918	cHx	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-C1-5-F	-
1-919	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	-	-
1-920	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me	-
1-921	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	3-Me	-
1-922	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe	-
1-923	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	3-OMe	-
1-924	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F	-
1-925	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	3-F	-
1-926	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-927	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	3-Cl	-

1-928	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,3-di-Me	-
1-929	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,5-di-Me	-
1-930	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,6-di-Me	-
1-931	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-3-OMe	-
1-932	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-5-OMe	-
1-933	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-6-OMe	-
1-934	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-3-F	-
1-935	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-5-F	-
1-936	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-6-F	-
1-937	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-3-Cl	-
1-938	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-5-Cl	-
1-939	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-6-Cl	-
1-940	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,3-di-OMe	-
1-941	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,5-di-OMe	-
1-942	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,6-di-OMe	-
1-943	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-3-Me	-
1-944	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-5-Me	-
1-945	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-3-F	-
1-946	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-5-F	-
1-947	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-6-F	-
1-948	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-3-Cl	-
1-949	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-5-Cl	-
1-950	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-OMe-6-Cl	-
1-951	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,3-di-F	-
1-952	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,5-di-F	-
1-953	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,6-di-F	-
1-954	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-3-Me	-
1-955	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-5-Me	-
1-956	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-3-OMe	-
1-957	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-5-OMe	-
1-958	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-3-Cl	-
1-959	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-5-Cl	-
1-960	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-F-6-Cl	-
1-961	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,3-di-Cl	-
1-962	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,5-di-Cl	-
1-963	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,6-di-Cl	-
1-964	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl-3-Me	-
1-965	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl-5-Me	-
1-966	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl-3-OMe	-
1-967	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl-5-OMe	-
1-968	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl-3-F	-
1-969	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl-5-F	-
1-970	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	4-OMe	-
1-971	nBu	A ^a	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl-5-OMe	-
1-972	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^c	5-Cl	-
1-973	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,4-di-F	-
1-974	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	4-F	-
1-975	(CH ₂) ₃ OMe	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-976	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,3,5-tri-F	-
1-977	iBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,3,5-tri-F	-
1-978	iBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₃ OMe
1-979	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-4-F	-
1-980	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl-4-F	-
1-981	iBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,4-di-F	-
1-982	iBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-4-F	-
1-983	iBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl-4-F	-

1-984	CH ₂ CF ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-5-F	-
1-985	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	4-F	-
1-986	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	4-F	2-O(CH ₂) ₃ OMe
1-987	iBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	4-F	2-O(CH ₂) ₃ OMe
1-988	nBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	5-F	2-O(CH ₂) ₃ OMe
1-989	iBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	5-F	2-O(CH ₂) ₃ OMe
1-990	CH ₂ CF ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,6-di-F	-
1-991	CH ₂ CF ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-C1-5-F	-
1-992	CH ₂ CF ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-4-F	-
1-993	4-Thp	A ^e	Me	Me	ligação	B ^a	2-C1-5-F	-
1-994	iBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₂ OMe
1-995	Ph	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-996	Ph	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-C1-5-F	-
1-997	cHx	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2,4-di-F	-
1-998	cHx	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-C1-4-F	-
1-999	2-Py	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-C1-5-F	-
1-1000	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-C1-4-F	-
1-1001	diF-cHx	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-C1-5-F	-
1-1002	diF-cHx	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-5-F	-
1-1003	(CH ₂) ₂ CHM	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-5-F	-
	e ₂							
1-1004	(CH ₂) ₂ CMe ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-1005	2-Py	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-1006	(CH ₂) ₂ CHM	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-C1-5-F	-
	e ₂							
1-1007	2-Py	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-5-F	-
1-1008	2-Py	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me	-
1-1009	5-C1-2-Py	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-1010	(CH ₂) ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-C1-5-F	-
1-1011	6-Me-2-Py	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-1012	5-Me-2-Py	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-1013	3-Py	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-1014	4-Py	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-1015	3-Py	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-5-F	-
1-1016	iBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-CF ₃	-
1-1017	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-CF ₃	-
1-1018	3-Me-2-Py	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-1019	4-Py	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-5-F	-
1-1020	6-Me-3-Py	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-1021	iBu	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Et	-
1-1022	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Et	-
1-1023	(CH ₂) ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-1024	5-F-2-Py	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-1025	CH ₂ (1-Me-cPr)	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-1026	CH ₂ CMe ₂ C H ₂ CH ₃	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-1027	2-Me-3-Py	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-1028	(CH ₂) ₂ (cPr)	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-5-F	-
1-1029	CH ₂ CMe ₂ O H	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Et	-
1-1030	CH ₂ C(CH ₂ C H ₃) ₂ (OH)	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-1031	(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-1032	(CH ₂) ₂ CMe ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-5-F	-

1-1033	OH (CH ₂) ₂ CMe ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-C1-5-F	-
1-1034	OH (CH ₂) ₂ CMe ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me	-
1-1035	OH (CH ₂) ₂ CMe ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Et	-
1-1036	OH CH ₂ C(CH ₂ C H ₃) ₂ (OH)	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-5-F	-
1-1037	OH (CH ₂) ₂ CMe ₂	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-CF ₃	-
1-1038	OH trans-4-HO- cHx	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Cl	-
1-1039	OH trans-4-HO- cHx	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-5-F	-
1-1040	OH trans-4-HO- cHx	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-C1-5-F	-
1-1041	OH trans-4-HO- cHx	A ^b	Me	Me	ligação	B ^a	2-Me-3-F	-
1-1042	nBu	A ^c	Me	Me	ligação	B ^a	2-C1-5-F	-

[Tabela 2)



Compost o exemplar n°.	R ¹	R ³	R ⁴	A	B	R ¹²
2-1	nBu	Et	H	A ^a	B ^a	-
2-2	nBu	Et	H	A ^b	B ^a	-
2-3	nBu	Et	H	A ^b	B ^a	2-Me
2-4	nBu	Et	H	A ^b	B ^a	2-OMe

2-5	nBu	Et	H	A ^b	B ^a	2-F
2-6	nBu	Et	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-7	nBu	Et	H	A ^b	B ^b	-
2-8	nBu	CMe ₂ (OH)	H	A ^a	B ^a	-
2-9	nBu	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^a	-
2-10	nBu	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^a	2-Me
2-11	nBu	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^a	2-OMe
2-12	nBu	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^a	2-F
2-13	nBu	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-14	nBu	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^b	-
2-15	nBu	cPr	H	A ^a	B ^a	-
2-16	nBu	cPr	H	A ^b	B ^a	-
2-17	nBu	cPr	H	A ^b	B ^a	2-Me
2-18	nBu	cPr	H	A ^b	B ^a	2-OMe
2-19	nBu	cPr	H	A ^b	B ^a	2-F
2-20	nBu	cPr	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-21	nBu	cPr	H	A ^b	B ^b	-
2-22	nBu	Me	Me	A ^a	B ^a	-
2-23	nBu	Me	Me	A ^b	B ^a	-
2-24	nBu	Me	Me	A ^b	B ^a	2-Me
2-25	nBu	Me	Me	A ^b	B ^a	2-OMe
2-26	nBu	Me	Me	A ^b	B ^a	2-F
2-27	nBu	Me	Me	A ^b	B ^a	2-Cl
2-28	nBu	Me	Me	A ^b	B ^b	-
2-29	(S)Bu-Me	Et	H	A ^a	B ^a	-
2-30	(S)Bu-Me	Et	H	A ^b	B ^a	-
2-31	(S)Bu-Me	Et	H	A ^b	B ^a	2-Me
2-32	(S)Bu-Me	Et	H	A ^b	B ^a	2-OMe
2-33	(S)Bu-Me	Et	H	A ^b	B ^a	2-F
2-34	(S)Bu-Me	Et	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-35	(S)Bu-Me	Et	H	A ^b	B ^b	-
2-36	(S)Bu-Me	CMe ₂ (OH)	H	A ^a	B ^a	-
2-37	(S)Bu-Me	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^a	-
2-38	(S)Bu-Me	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^a	2-Me
2-39	(S)Bu-Me	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^a	2-OMe
2-40	(S)Bu-Me	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^a	2-F
2-41	(S)Bu-Me	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-42	(S)Bu-Me	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^b	-
2-43	(S)Bu-Me	cPr	H	A ^a	B ^a	-
2-44	(S)Bu-Me	cPr	H	A ^b	B ^a	-
2-45	(S)Bu-Me	cPr	H	A ^b	B ^a	2-Me
2-46	(S)Bu-Me	cPr	H	A ^b	B ^a	2-OMe
2-47	(S)Bu-Me	cPr	H	A ^b	B ^a	2-F
2-48	(S)Bu-Me	cPr	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-49	(S)Bu-Me	cPr	H	A ^b	B ^b	-
2-50	(S)Bu-Me	Me	Me	A ^a	B ^a	-
2-51	(S)Bu-Me	Me	Me	A ^b	B ^a	-
2-52	(S)Bu-Me	Me	Me	A ^b	B ^a	2-Me
2-53	(S)Bu-Me	Me	Me	A ^b	B ^a	2-OMe
2-54	(S)Bu-Me	Me	Me	A ^b	B ^a	2-F
2-55	(S)Bu-Me	Me	Me	A ^b	B ^a	2-Cl
2-56	(S)Bu-Me	Me	Me	A ^b	B ^b	-
2-57	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	Et	H	A ^a	B ^a	-
2-58	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	Et	H	A ^b	B ^a	-
2-59	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	Et	H	A ^b	B ^a	2-Me
2-60	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	Et	H	A ^b	B ^a	2-OMe

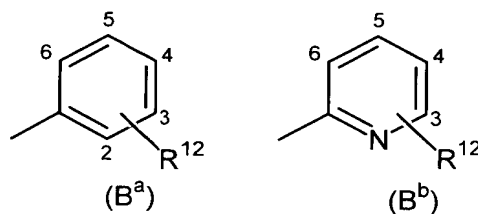
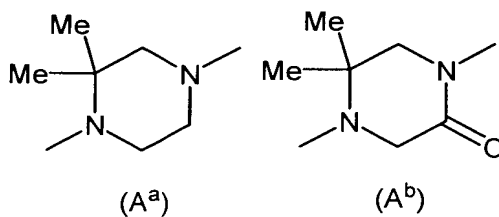
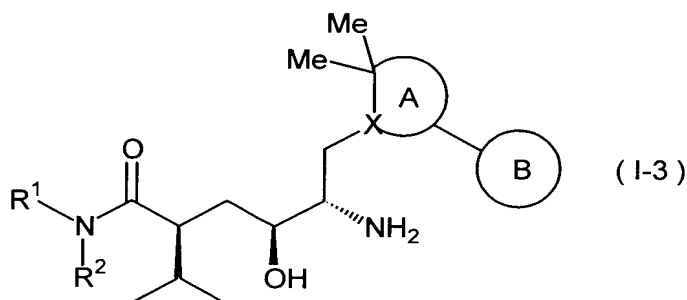
2-61	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	Et	H	A ^b	B ^a	2-F
2-62	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	Et	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-63	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	Et	H	A ^b	B ^b	-
2-64	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	CMe ₂ (OH)	H	A ^a	B ^a	-
2-65	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^a	-
2-66	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^a	2-Me
2-67	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^a	2-OMe
2-68	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^a	2-F
2-69	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-70	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^b	-
2-71	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	cPr	H	A ^a	B ^a	-
2-72	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	cPr	H	A ^b	B ^a	-
2-73	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	cPr	H	A ^b	B ^a	2-Me
2-74	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	cPr	H	A ^b	B ^a	2-OMe
2-75	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	cPr	H	A ^b	B ^a	2-F
2-76	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	cPr	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-77	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	cPr	H	A ^b	B ^b	-
2-78	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	Me	Me	A ^a	B ^a	-
2-79	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	Me	Me	A ^b	B ^a	-
2-80	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	Me	Me	A ^b	B ^a	2-Me
2-81	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	Me	Me	A ^b	B ^a	2-OMe
2-82	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	Me	Me	A ^b	B ^a	2-F
2-83	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	Me	Me	A ^b	B ^a	2-Cl
2-84	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	Me	Me	A ^b	B ^b	-
2-85	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	Et	H	A ^a	B ^a	-
2-86	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	Et	H	A ^b	B ^a	-
2-87	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	Et	H	A ^b	B ^a	2-Me
2-88	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	Et	H	A ^b	B ^a	2-OMe
2-89	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	Et	H	A ^b	B ^a	2-F
2-90	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	Et	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-91	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	Et	H	A ^b	B ^b	-
2-92	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	CMe ₂ (OH)	H	A ^a	B ^a	-
2-93	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^a	-
2-94	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^a	2-Me
2-95	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^a	2-OMe
2-96	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^a	2-F
2-97	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-98	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^b	-
2-99	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	cPr	H	A ^a	B ^a	-
2-100	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	cPr	H	A ^b	B ^a	-
2-101	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	cPr	H	A ^b	B ^a	2-Me
2-102	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	cPr	H	A ^b	B ^a	2-OMe
2-103	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	cPr	H	A ^b	B ^a	2-F
2-104	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	cPr	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-105	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	cPr	H	A ^b	B ^b	-
2-106	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	Me	Me	A ^a	B ^a	-
2-107	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	Me	Me	A ^b	B ^a	-
2-108	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	Me	Me	A ^b	B ^a	2-Me
2-109	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	Me	Me	A ^b	B ^a	2-OMe
2-110	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	Me	Me	A ^b	B ^a	2-F
2-111	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	Me	Me	A ^b	B ^a	2-Cl
2-112	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	Me	Me	A ^b	B ^b	-
2-113	cPn	Et	H	A ^a	B ^a	-
2-114	cPn	Et	H	A ^b	B ^a	-
2-115	cPn	Et	H	A ^b	B ^a	2-Me
2-116	cPn	Et	H	A ^b	B ^a	2-OMe

2-117	cPn	Et	H	A ^b	B ^a	2-F
2-118	cPn	Et	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-119	cPn	Et	H	A ^b	B ^b	-
2-120	cPn	CMe ₂ (OH)	H	A ^a	B ^a	-
2-121	cPn	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^a	-
2-122	cPn	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^a	2-Me
2-123	cPn	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^a	2-OMe
2-124	cPn	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^a	2-F
2-125	cPn	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-126	cPn	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^b	-
2-127	cPn	cPr	H	A ^a	B ^a	-
2-128	cPn	cPr	H	A ^b	B ^a	-
2-129	cPn	cPr	H	A ^b	B ^a	2-Me
2-130	cPn	cPr	H	A ^b	B ^a	2-OMe
2-131	cPn	cPr	H	A ^b	B ^a	2-F
2-132	cPn	cPr	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-133	cPn	cPr	H	A ^b	B ^b	-
2-134	cPn	Me	Me	A ^a	B ^a	-
2-135	cPn	Me	Me	A ^b	B ^a	-
2-136	cPn	Me	Me	A ^b	B ^a	2-Me
2-137	cPn	Me	Me	A ^b	B ^a	2-OMe
2-138	cPn	Me	Me	A ^b	B ^a	2-F
2-139	cPn	Me	Me	A ^b	B ^a	2-Cl
2-140	cPn	Me	Me	A ^b	B ^b	-
2-141	nBu	Et	H	A ^b	B ^a	2-Me-3-F
2-142	nBu	Et	H	A ^b	B ^a	2-Me-5-F
2-143	nBu	Et	H	A ^b	B ^a	2-Cl-5-F
2-144	nBu	Me	H	A ^b	B ^a	-
2-145	nBu	Me	H	A ^b	B ^a	2-Me
2-146	nBu	Me	H	A ^b	B ^a	2-F
2-147	nBu	Me	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-148	nBu	Me	H	A ^b	B ^a	2-Me-3-F
2-149	nBu	Me	H	A ^b	B ^a	2-Me-5-F
2-150	nBu	Me	H	A ^b	B ^a	2-Cl-5-F
2-151	iBu	Me	H	A ^b	B ^a	-
2-152	iBu	Me	H	A ^b	B ^a	2-Me
2-153	iBu	Me	H	A ^b	B ^a	2-F
2-154	iBu	Me	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-155	iBu	Me	H	A ^b	B ^a	2-Me-3-F
2-156	iBu	Me	H	A ^b	B ^a	2-Me-5-F
2-157	iBu	Me	H	A ^b	B ^a	2-Cl-5-F
2-158	iBu	Et	H	A ^b	B ^a	-
2-159	iBu	Et	H	A ^b	B ^a	2-Me
2-160	iBu	Et	H	A ^b	B ^a	2-F
2-161	iBu	Et	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-162	iBu	Et	H	A ^b	B ^a	2-Me-3-F
2-163	iBu	Et	H	A ^b	B ^a	2-Me-5-F
2-164	iBu	Et	H	A ^b	B ^a	2-Cl-5-F
2-165	CH ₂ CMe ₂ OH	Me	H	A ^b	B ^a	-
2-166	CH ₂ CMe ₂ OH	Me	H	A ^b	B ^a	2-Me
2-167	CH ₂ CMe ₂ OH	Me	H	A ^b	B ^a	2-F
2-168	CH ₂ CMe ₂ OH	Me	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-169	CH ₂ CMe ₂ OH	Me	H	A ^b	B ^a	2-Me-3-F
2-170	CH ₂ CMe ₂ OH	Me	H	A ^b	B ^a	2-Me-5-F
2-171	CH ₂ CMe ₂ OH	Me	H	A ^b	B ^a	2-Cl-5-F

2-172	CH ₂ CMe ₂ OH	Et	H	A ^b	B ^a	-
2-173	CH ₂ CMe ₂ OH	Et	H	A ^b	B ^a	2-Me
2-174	CH ₂ CMe ₂ OH	Et	H	A ^b	B ^a	2-F
2-175	CH ₂ CMe ₂ OH	Et	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-176	CH ₂ CMe ₂ OH	Et	H	A ^b	B ^a	2-Me-3-F
2-177	CH ₂ CMe ₂ OH	Et	H	A ^b	B ^a	2-Me-5-F
2-178	CH ₂ CMe ₂ OH	Et	H	A ^b	B ^a	2-C1-5-F
2-179	CH ₂ CMe ₃	Me	H	A ^b	B ^a	-
2-180	CH ₂ CMe ₃	Me	H	A ^b	B ^a	2-Me
2-181	CH ₂ CMe ₃	Me	H	A ^b	B ^a	2-F
2-182	CH ₂ CMe ₃	Me	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-183	CH ₂ CMe ₃	Me	H	A ^b	B ^a	2-Me-3-F
2-184	CH ₂ CMe ₃	Me	H	A ^b	B ^a	2-Me-5-F
2-185	CH ₂ CMe ₃	Me	H	A ^b	B ^a	2-C1-5-F
2-186	CH ₂ CMe ₃	Et	H	A ^b	B ^a	-
2-187	CH ₂ CMe ₃	Et	H	A ^b	B ^a	2-Me
2-188	CH ₂ CMe ₃	Et	H	A ^b	B ^a	2-F
2-189	CH ₂ CMe ₃	Et	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-190	CH ₂ CMe ₃	Et	H	A ^b	B ^a	2-Me-3-F
2-191	CH ₂ CMe ₃	Et	H	A ^b	B ^a	2-Me-5-F
2-192	CH ₂ CMe ₃	Et	H	A ^b	B ^a	2-C1-5-F
2-193	CH ₂ CMe ₂ OH	Et	H	A ^b	B ^a	2-Et
2-194	CH ₂ CMe ₂ OH	nPr	H	A ^b	B ^a	2-Me-5-F
2-195	CH ₂ CMe ₂ OH	nPr	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-196	CH ₂ CMe ₃	nPr	H	A ^b	B ^a	2-Me-5-F
2-197	(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	Me	H	A ^b	B ^a	2-Et
2-198	CH ₂ CMe ₃	Me	H	A ^b	B ^a	2-Et
2-199	CH ₂ CMe ₃	Et	H	A ^b	B ^a	2-Et
2-200	CH ₂ CMe ₃	nPr	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-201	(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	Et	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-202	(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	Et	H	A ^b	B ^a	2-Me-5-F
2-203	(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	Me	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-204	(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	Me	H	A ^b	B ^a	2-Me-5-F
2-205	(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	Et	H	A ^b	B ^a	2-Me
2-206	(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	Et	H	A ^b	B ^a	2-C1-5-F
2-207	(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	Et	H	A ^b	B ^a	2-Et
2-208	CH ₂ CMe ₃	cPr	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-209	CH ₂ CMe ₃	cPr	H	A ^b	B ^a	2-C1-5-F
2-210	(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	Me	H	A ^b	B ^a	2-C1-5-F
2-211	iBu	nPr	H	A ^b	B ^a	2-Me-5-F
2-212	iBu	cPr	H	A ^b	B ^a	2-C1-5-F
2-213	CH ₂ CMe ₃	nPr	H	A ^b	B ^a	2-Me
2-214	CH ₂ CMe ₃	nPr	H	A ^b	B ^a	2-Me-3-F
2-215	iBu	nPr	H	A ^b	B ^a	2-Me-3-F
2-216	iBu	nPr	H	A ^b	B ^a	2-Me
2-217	CH ₂ CMe ₃	nPr	H	A ^b	B ^a	2-C1-5-F
2-218	iBu	nPr	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-219	CH ₂ CMe ₃	cPr	H	A ^b	B ^a	2-Me
2-220	iBu	cPr	H	A ^b	B ^a	2-Me
2-221	iBu	Me	H	A ^b	B ^a	2-Et
2-222	4-F-Ph	Et	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-223	4-F-Ph	Et	H	A ^b	B ^a	2-C1-5-F
2-224	iBu	nPr	H	A ^b	B ^a	2-C1-5-F
2-225	iBu	cPr	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-226	CH ₂ CMe ₃	cPr	H	A ^b	B ^a	2-Me-3-F
2-227	iBu	iBu	H	A ^b	B ^a	2-Me-5-F

2-228	CH ₂ CMe ₃	iBu	H	A ^b	B ^a	2-Me-5-F
2-229	CH ₂ CMe ₃	iBu	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-230	iBu	iBu	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-231	iBu	cPr	H	A ^b	B ^a	2-Me-3-F
2-232	CH ₂ CMe ₃	iBu	H	A ^b	B ^a	2-C1-5-F
2-233	cHx	Me	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-234	iBu	iBu	H	A ^b	B ^a	2-C1-5-F
2-235	4-F-Ph	Me	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-236	CH ₂ CMe ₃	Me	H	A ^b	B ^a	2,3-di-F
2-237	CH ₂ CMe ₃	Me	H	A ^b	B ^a	2,6-di-F
2-238	cPn	Me	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-239	iBu	CMe ₂ OH	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-240	CH ₂ CMe ₃	CMe ₂ OH	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-241	CH ₂ CMe ₃	Me	H	A ^b	B ^a	2-CF ₃
2-242	CH ₂ CMe ₃	Me	H	A ^b	B ^a	2-C1-4-F
2-243	CH ₂ CMe ₃	Me	H	A ^b	B ^a	2-Me-4-F
2-244	CH ₂ CMe ₃	Me	H	A ^b	B ^a	2,5-di-F
2-245	cHx	Me	H	A ^b	B ^a	2-Me
2-246	cHx	Me	H	A ^b	B ^a	2-Me-5-F
2-247	(S)Bu-Me	Me	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-248	cHx	Me	H	A ^b	B ^a	2,3-di-F
2-249	cHx	Me	H	A ^b	B ^a	2,6-di-F
2-250	cPn	Me	H	A ^b	B ^a	2-Me-5-F
2-251	(S)Bu-Me	Me	H	A ^b	B ^a	2-Me-5-F
2-252	cPn	Me	H	A ^b	B ^a	2,3-di-F
2-253	cPn	Me	H	A ^b	B ^a	2,6-di-F

[Tabela 3)]



Composto Exemplar Nº	R ¹	R ²	R ⁴	A	B	R ¹²
3-1	nBu	Me	H	A ^b	B ^a	-
3-2	nBu	Me	H	A ^b	B ^a	2-Me
3-3	nBu	Me	H	A ^b	B ^a	2-F
3-4	nBu	Me	H	A ^b	B ^a	2-Cl
3-5	nBu	Me	H	A ^b	B ^a	2-Me-3-F
3-6	nBu	Me	H	A ^b	B ^a	2-Me-5-F
3-7	nBu	Me	H	A ^b	B ^a	2-Cl-5-F
3-8	nBu	Et	H	A ^b	B ^a	-
3-9	nBu	Et	H	A ^b	B ^a	2-Me
3-10	nBu	Et	H	A ^b	B ^a	2-F
3-11	nBu	Et	H	A ^b	B ^a	2-Cl
3-12	nBu	Et	H	A ^b	B ^a	2-Me-3-F
3-13	nBu	Et	H	A ^b	B ^a	2-Me-5-F
3-14	nBu	Et	H	A ^b	B ^a	2-Cl-5-F
3-15	iBu	Me	H	A ^b	B ^a	-
3-16	iBu	Me	H	A ^b	B ^a	2-Me
3-17	iBu	Me	H	A ^b	B ^a	2-F
3-18	iBu	Me	H	A ^b	B ^a	2-Cl
3-19	iBu	Me	H	A ^b	B ^a	2-Me-3-F
3-20	iBu	Me	H	A ^b	B ^a	2-Me-5-F
3-21	iBu	Me	H	A ^b	B ^a	2-Cl-5-F

Entre os compostos mostrados nas Tabelas 1 a 3 acima, um composto preferido é um composto do Composto Exemplar No. 1-2, 1-11, 1-14, 1-16, 1-18, 1-24, 1-44, 1-45, 1-46, 1-47, 1-49, 1-54, 1-55, 1-71, 1-72, 1-73, 1-75, 1-79, 1-82, 185, 1-87, 1-89, 1-121, 1-122, 1-135, 1-142, 1-168, 1-170, 1-179, 1-195, 1-197, 1-211, 1-213, 1-244, 1-288, 1-403, 1-423, 1-426, 1-429, 1-432, 1-433, 1-434, 1-436, 1-438, 1-440, 1-446, 1-447, 1-466, 1-467, 1-468, 1-469, 1-491, 1-493, 1-494, 1-495, 1-496, 1-502, 1-505, 1-510, 1-512, 1-578, 1-612, 1-619, 1-645, 1-647, 1-656, 1-672, 1-674, 1-690, 1-726, 1-1041, 1-732, 1-734, 1-739, 1-740, 1-756, 1-757, 1-758, 1-760, 1-770, 1-774, 1-776, 1-782, 1-791, 1-825, 1-826, 1-827, 1-833, 1-841, 1-842, 1-872, 1-876, 1-884, 1-900, 1-918, 1-920, 1-926, 1-935, 1-969, 1-970, 1-971, 1-972, 1-973, 1-974, 1-975, 1-976, 1-977, 1-978, 1-979, 1-980, 1-981, 1-982, 1-983, 1-984, 1-985, 1-986, 1-987, 1-988, 1-989, 1-990, 1-991, 1-992, 1-993, 1-994, 1-995, 1-996, 1-997, 1-998, 1-999, 1-1000, 1-1001, 1-1002, 1-1003, 1-1004, 1-1005, 1-

1006, 1-1007, 1-1008, 11009, 1-1010, 1-1011, 1-1012, 1-1013, 1-1014, 1-1015, 1-1016, 1-1017, 1-1018, 11019, 1-1020, 1-1021, 1-1022, 1-1023, 1-1024, 1-1025, 1-1026, 1-1027, 1-1028, 11029, 1-1030, 1-1031, 1-1032, 1-1033, 1-1034, 1-1035, 1-1036, 1-1037, 1-1038, 11039, 1-1040, 1-1042, 2-147, 2-154, 2-156, 2-157, 2-161, 2-162, 2-163, 2-164, 2-168, 2-170, 2-171, 2-173, 2-175, 2-177, 2-178, 2-179, 2-180, 2-182, 2-183, 2-184, 2-185, 2-187, 2-189, 2-191, 1-192, 2-193, 2-194, 2-195, 2-196, 2-197, 2-298, 2-199, 2-200, 2-201, 2-202, 2-203, 2-204, 2-205, 2-206, 2-207, 2-208, 2-209, 2-210, 2-211, 2-212, 2-213, 2-214, 2-215, 2-216, 2-217, 2-218, 2-219, 2-220, 2-221, 2-222, 2-223, 2-224, 2-225, 2-226, 2-227, 2-228, 2-229, 2-230, 2-231, 2-232, 2-233, 2-234, 2-235, 2-236, 2-237, 2-238, 2-239, 2-240, 2-241, 2-242, 2-243, 2-244, 2-245, 2-246, 2-247, 2-248, 2-249, 2-250, 2-251, 2-252, 2-253, 3-4, ou 3-18,

Um composto mais preferido é um composto do Composto Exemplar No. 1-2. 1-16, 1-44, 1-45, 1-46, 1-89, 1-122, 1-170, 1-244, 1-288, 1-403, 1-423, 1-426, 1-429, 1-433, 1-434, 1-436, 1-438, 1-440, 1-446, 1-447, 1-466, 1-467, 1-468, 1-469, 1-491, 1-496, 1-502, 1-505, 510, 1-512, 1-578, 1-647, 1-726, 1-732, 1-734, 1-739, 1-740, 1-756, 1-757, 1-758, 1-774, 1-782, 1-791, 1-826, 1-827, 1-833, 1-841, 1-842, 1-876, 1-884, 1-918, 1-926, 1-969, 1-974, 1-975, 1-977, 1-981, 1-982, 1-983, 1-994, 1-995, 1-1004, 1-1005, 1-1013, 1-1014, 1-1017, 1-1022, 1-1023, 11031, 1-1038, 2-147, 2-154, 2-156, 2-157, 2-161, 2-162, 2-163, 2-168, 2-175, 2-179, 2-180, 2-182, 2-183, 2-184, 2-185, 2-187, 2-189, 2-191, 2-192, 2-198, 2-199, 2-200, 2-208, 2-209, 2-211, 2-213, 2-217, 2-218, 2-222, 2-229, 2-230, 2-233, 2-235, 2-236, 2-237, 2-238, 2-241, 2-242, 2-243, 2-244, 2-245, 2-246, 2-247, 2-248, 2-249, 2-250, 2-251, 2-252, ou 2-253,

um composto ainda mais preferido é um composto do Composto Exemplar No. 1-46, 1-89, 1-170, 1-647, 1-740, 1-826, 1-827, 1-833, 1-841, 1-842, 1-876, 1-1017, 1-1022, 2-161, 2-162, 2-163, 2-179, 2-180, 2-182, 2-183, 2-184, 2-185, 2-187, 2-189, 2-191, 2-192, 2-198, 2-199, 2-200,

2-229, 2-233, 2-236, 2-237, 2-241, 2-242, 2-243, 2-244, 2-245, 2-246, 2-248, 2-249, 2-250, 2-251, 2-252, ou 2-253, e

um composto ainda mais preferido é um composto do Composto Exemplar No. 1-46: butilamida do ácido (2S, 4S, 5S)-5-amino-6-
5 [4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico,

Composto Exemplar No. 1-89: butilamida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-cloro-5fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico,

10 Composto Exemplar No. 1-170: [(S)-2metilbutil]amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico,

Composto Exemplar No. 1-647: ciclopentilamida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-
15 hidróxi-2-isopropilexanóico,

Composto Exemplar No. 1-740: isobutilamida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico

Composto Exemplar No. 1-842: (2,2-dimetilpropila)amida do
20 ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico,

Composto Exemplar No. 2-182: (2,2-dimetilpropil)amida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico,

25 Composto Exemplar No. 2-184: (2,2dimetilpropil)amida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico,

Composto Exemplar No. 2-185: (2,2-dimetilpropil)amida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-cloro-5fluorofenil)-2,2-dimetil-5-

oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico,

Composto Exemplar No. 2-187: (2,2dimetilpropil)amida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(2metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-2-etil-4-hidróxi-hexanóico,

5 Composto Exemplar No. 2-189: (2,2dimetilpropil)amida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-2-etil-4-hidróxi-hexanóico,

Composto Exemplar No. 2-200: (2,2dimetilpropil)amida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-propilexanóico,

10 Composto Exemplar No. 2-245: cicloexilamida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(2metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico,

Composto Exemplar No. 2-246: cicloexilamida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico,

15 Composto Exemplar No. 2-249: cicloexilamida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,6-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico,

20 Composto Exemplar No. 2-250: ciclopentilamida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico,

Composto Exemplar No. 2-251: [(S)-2-metilbutil]amida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico,

25 Composto Exemplar No. 2-252: ciclopentilamida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,3-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico ou

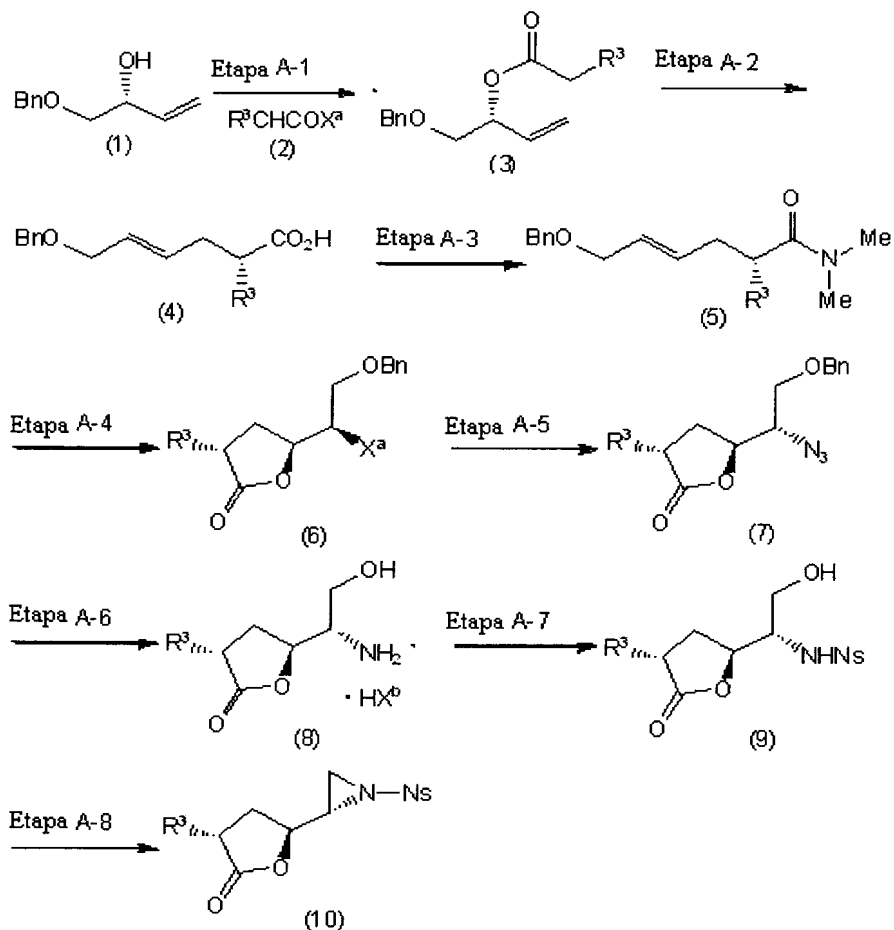
Composto Exemplar No. 2-253: ciclopentilamida do ácido

(2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,6-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico.

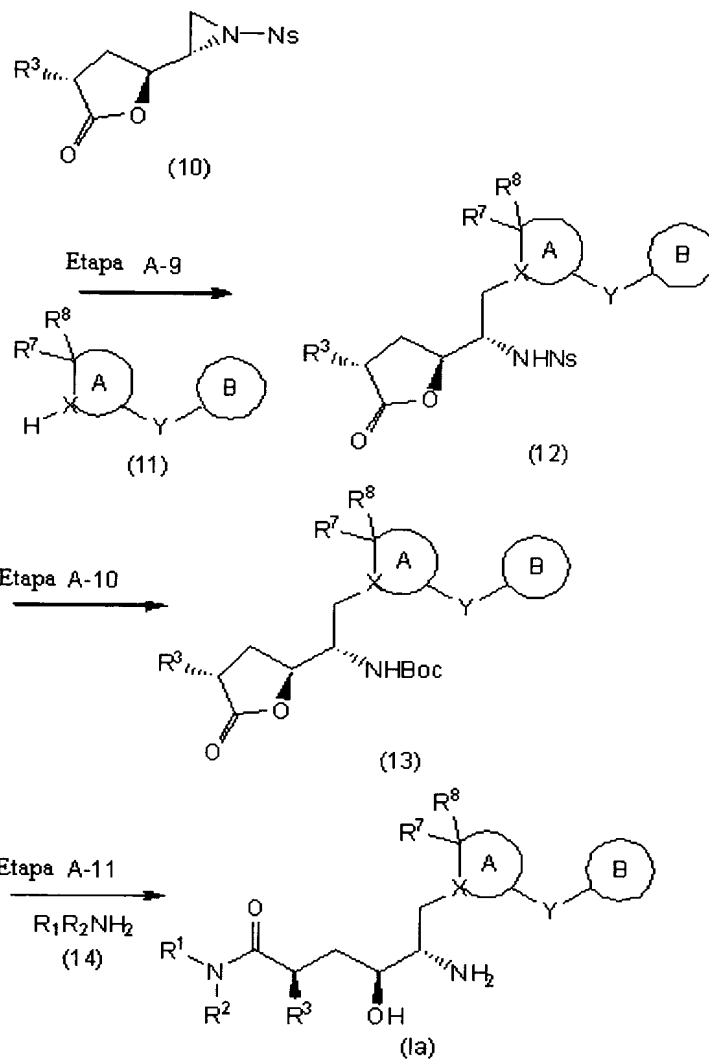
O composto representado pela fórmula (I) de acordo com a presente invenção pode ser preparado de acordo com os seguintes métodos A

5 a D.

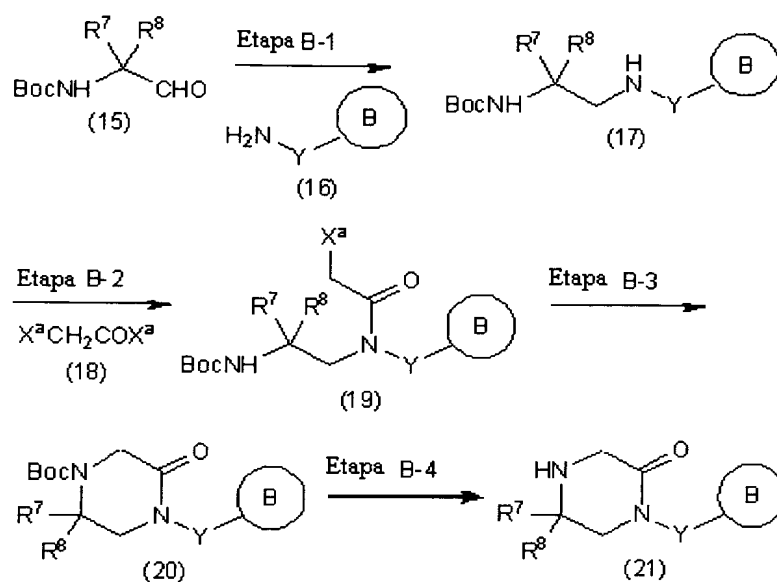
Método A-1



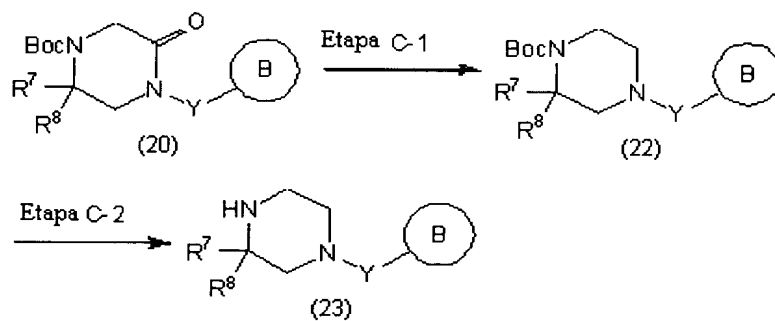
Método A-2



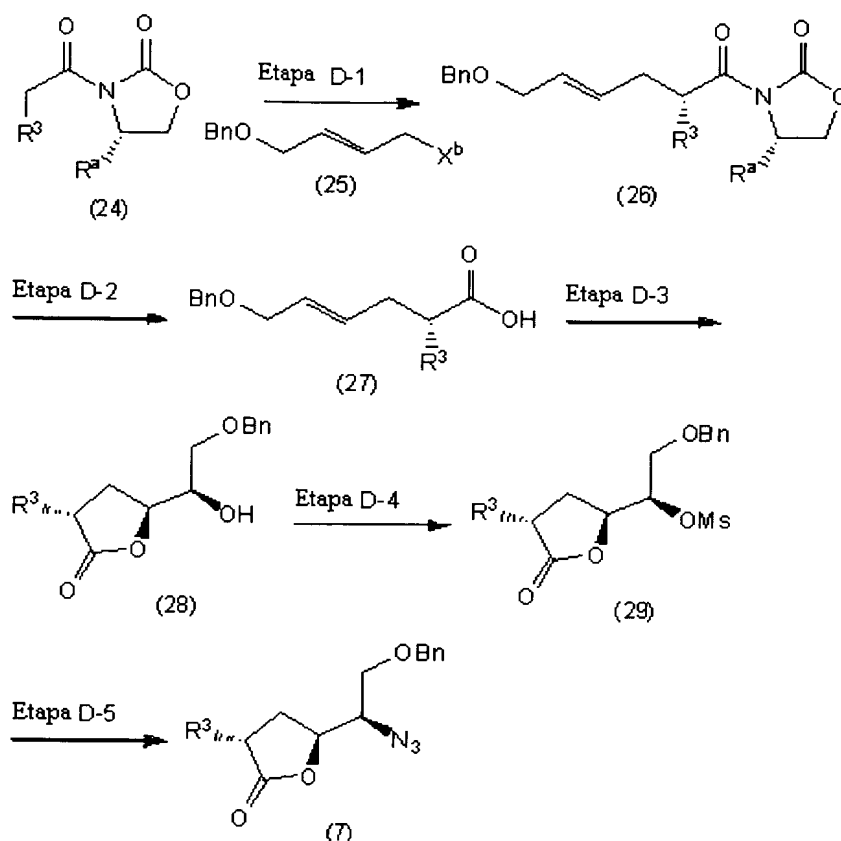
Método B



Método C



Método D



Nas fórmulas estruturais acima dos compostos de acordo com os Métodos A a D, R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^8 , A, B, X e Y são como definidos para a fórmula (I), R^a representa um grupo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, X^a representa um grupo cloro, um grupo bromo ou um grupo iodo, X^b representa um grupo cloro, um grupo bromo, um grupo iodo ou um grupo metanossulfonilóxi, Boc representa um grupo terc-butoxicarbonila e Ns representa um grupo o-nitrobenzenossulfonila.

Na reação de cada uma das seguintes etapas dos Métodos A a D, quando um composto como um substrato de reação tiver um grupo inibindo a reação pretendida, tal como um grupo amino, um grupo hidroxila ou um grupo carboxila, é possível apropriadamente introduzir um grupo de proteção no grupo e remover o grupo de proteção introduzido, quando necessário. Tal grupo de proteção não é particularmente limitado, contanto que seja um grupo de proteção comumente usado e pode ser um grupo de proteção descrito em T. W. Greene, P. G. Wuts, Protective Groups in Organic

Synthesis. Third Edition, 1999, John Wiley & Sons, Inc., por exemplo. As reações para introduzir e remover o grupo de proteção podem ser realizadas de acordo com um método usual, tal como um método descrito na referência acima.

5 O solvente usado na reação em cada uma das seguintes etapas de Métodos A a D não é particularmente limitada, contanto que não iniba a reação e dissolva o material de partida até certo ponto. O solvente é selecionado do seguinte grupo de solventes, por exemplo. O grupo de solventes consiste de hidrocarbonetos alifáticos, tais como hexano, pentano, 10 éter de petróleo e cicloexano; hidrocarbonetos aromáticos, tais como benzeno, tolueno e xileno; hidrocarbonetos halogenados, tais como cloreto de metileno, clorofórmio, tetracloreto de carbono, dicloroetano, clorobenzeno e diclorobenzeno; éteres tais como dietila éter, diisopropila éter, tetraidrofurano, dioxano, dimetoxietano e dietilenoglicol dimetila éter; 15 cetonas tais como acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona e cicloexanona; ésteres tais como etil acetato, propil acetato e butil acetato; nitrilas tais como acetonitrila, propionitrila, butironitrila e isobutironitrila; ácidos carboxílicos tais como ácido acético e ácido propiônico; álcoois tais como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 2-metil- 20 1-propanol e 2-metil-2-propanol; amidas tais como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona e triamida hexametilfosfórica; sulfóxidos tais como dimetila sulfóxido e sulfolana; água; e suas misturas.

25 O ácido usado na reação em cada uma das seguintes etapas dos Métodos A a D não é particularmente limitado, contanto que não iniba a reação. O ácido é selecionado do seguinte grupo ácido. O grupo ácido consiste de ácidos inorgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido iodídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico e ácido nítrico; ácidos orgânicos tais como ácido acético, ácido propiônico, ácido trifluoroacético e

ácido pentafluoropropiônico; ácidos sulfônicos orgânicos, tais como ácido metanossulfônico, ácido trifluorometanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico e ácido canforsulfônico.

A base usada na reação em cada uma das seguintes etapas dos

5 Métodos A a D não é particularmente limitada, contanto não iniba a reação. A base é selecionada do seguinte grupo de base. O grupo de base consiste de carbonatos de metal alcalino, tais como carbonato de lítio, carbonato de sódio, carbonato de potássio e carbonato de cézio; bicarbonatos de metal alcalino, tais como bicarbonato de lítio, bicarbonato de sódio e bicarbonato de potássio;

10 hidróxidos de metal alcalino, tais como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio e hidróxido de potássio; hidróxidos de metal alcalino terroso, tais como hidróxido de cálcio e hidróxido de bário; hidretos de metal alcalino, tais como hidreto de lítio, hidreto de sódio e hidreto de potássio; amidas de metal alcalino tais como amida de lítio, amida de sódio e amida de potássio;

15 alcóxidos de metal alcalino, tais como metóxido de lítio, metóxido de sódio, etóxido de sódio, terc-butóxido de sódio e terc-butóxido de potássio; alquilamidas de lítio, tais como diisopropilamida de lítio; sililamidas tais como bistrimetilsililamida de lítio e bistrimetilsililamida de sódio; alquil-
lítios tais como n-butil-lítio, sec-butil-lítio e terc-butil-lítio; haletos de

20 alquilmagnésio, tais como cloreto de metilmagnésio, brometo de metilmagnésio, iodeto de metilmagnésio, cloreto de etilmagnésio, brometo de etilmagnésio, cloreto de isopropilmagnésio, brometo de isopropilmagnésio e cloreto de isobutilmagnésio; e aminas orgânicas, tais como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, N-
25 etilmorfolina, piridina, picolina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, 4-pirrolidinopiridina, 2,6-(terc-butil)-4-metilpiridina, quinolina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO) e 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU).

Na reação de cada uma das seguintes etapas dos Métodos A a D, a temperatura de reação varia dependendo do solvente, material de partida, reagente e similares, e o tempo de reação varia dependendo do solvente, material de partida, reagente, temperatura de reação e similares.

5 Na reação de cada uma das seguintes etapas dos Métodos A a D, o composto desejado em cada etapa é isolado da mistura de reação de acordo com um método usual, após término da reação. O composto desejado é obtido (i) removendo-se a matéria insolúvel, tal como um catalisador, por filtragem quando necessário, (ii) adicionando-se água e um solvente imiscível
10 com água (tal como cloreto de metileno, dietil éter ou etil acetato) à mistura de reação para extrair o composto desejado, (iii) lavando-se a camada orgânica com água e secando-se a camada sobre um agente de secagem, tal como sulfato de magnésio anidro, e (iv) evaporando-se o solvente, por exemplo. O composto desejado resultante pode ser ainda purificado quando
15 necessário por um método usual, tal como recristalização, reprecipitação ou cromatografia de coluna de gel de sílica. O composto desejado em cada etapa pode também ser usado para a próxima reação como é, sem purificação.

Em cada etapa, os isômeros ópticos podem ser separados por cristalização fracional, empregando-se uma amina opticamente ativa, tal como
20 desidroabietilamina ou por separação usando-se uma coluna opticamente ativa.

A reação em cada etapa dos Métodos A a D é descrita abaixo.

(Método A)

O Método A consiste do Método A-1 e Método A-2 e é um
25 método para preparar um composto tendo a fórmula (Ia) incluída na fórmula (I).

(Etapa A-1)

A Etapa A-1 é uma etapa de reagir um composto (1) com um composto (2) na presença de uma base. O composto (1) pode ser preparado de

acordo com o método descrito em Tetrahedron Lett., 1989, vol. 28, p. 6497. O composto (2) é conhecido ou é facilmente preparado de um composto conhecido.

5 A base usada é preferivelmente um bicarbonato de metal alcalino, um hidróxido de metal alcalino, um hidreto de metal alcalino, uma amida de metal alcalino, um alcóxido de metal alcalino, uma alquilamida de lítio, uma sililamida, um alquil-lítio, um haleto de alquilmagnésio ou uma amina orgânica, mais preferivelmente um haleto de alquilmagnésio ou uma amina orgânica e, muitíssimo preferivelmente, brometo de etilmagnésio, 10 trietilamina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina ou uma combinação deles.

O solvente usado é preferivelmente um hidrocarboneto alifático, um hidrocarboneto aromático, um hidrocarboneto halogenado, um éter ou um éster, mais preferivelmente um éter ou um hidrocarboneto halogenado e, muitíssimo preferivelmente, tetraidrofurano ou cloreto de 15 metileno.

A temperatura de reação é preferivelmente -78 a 150°C e, mais preferivelmente, -30 a 40°C .

O tempo de reação é preferivelmente de cinco minutos a 96 horas e, mais preferivelmente, 15 minutos a 48 horas.

20 (Etapa A-2)

A Etapa A-2 é uma etapa de tratar um composto (3) obtido na Etapa A-1 com um reagente sililante e uma base.

O reagente sililante usado pode ser um clorossilano, tal como clorotrimetilsilano, clorotrietilsilano ou t-butildimetilclorossilano, ou um 25 triflato de silila, tal como trimetilsilila triflato, trietilsilila triflato ou t-butildimetilsilila triflato, por exemplo, e é preferivelmente um clorossilano e, muitíssimo preferivelmente, clorotrimetilsilano.

A base usada é preferivelmente uma lítio alquilamida, uma sililamida ou um alquil-lítio, mais preferivelmente uma alquilamida de lítio e,

muitíssimo preferivelmente, diisopropilamida de lítio.

O solvente usado é preferivelmente um hidrocarboneto alifático, um hidrocarboneto aromático ou um éter, mais preferivelmente um éter e, muitíssimo preferivelmente, tetraidrofurano.

5 A temperatura de reação é preferivelmente -78 a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ e, mais preferivelmente, -78 a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$.

A temperatura de reação é preferivelmente de 30 minutos a 96 horas e, mais preferivelmente, 1 a 24 horas.

(Etapa A-3)

10 A Etapa A-3 consiste de

(Etapa A-3a): uma etapa de reagir um composto (4), obtido na Etapa A-2, com um reagente halogenante; e

(Etapa A-3b): uma etapa de reagir um composto obtido na Etapa A-3a com dimetilamina, na presença de uma base.

15 (Etapa A-3a)

O agente halogenante usado pode ser cloreto de tionila; um haleto de fósforo tal como tricloreto de fósforo, oxitricloreto de fósforo, pentacloreto de fósforo, tribrometo de fósforo ou pentabrometo de fósforo; cloreto de oxalila; ou uma combinação de um reagente selecionado do grupo
20 consistindo de tetracloreto de carbono, tetrabrometo de carbono, hexacloroetano, N-clorossuccinimida e ácido N-bromossuccínico e trifenilfosfina, por exemplo, e é preferivelmente cloreto de tionila ou cloreto de oxalila e, muitíssimo preferivelmente, cloreto de oxalila. Uma combinação do reagente halogenante acima e N,N-dimetilformamida é ainda mais
25 preferida.

O solvente usado é preferivelmente um hidrocarboneto alifático, um hidrocarboneto aromático, um hidrocarboneto halogenado, um éter, um éster ou uma nitrila, mais preferivelmente um hidrocarboneto aromático ou um hidrocarboneto halogenado e, muitíssimo preferivelmente,

cloreto de metileno. Esta etapa pode também ser realizada na ausência de um solvente.

A temperatura de reação é preferivelmente -78 a $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ e, mais preferivelmente, 0 a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$.

5 O tempo de reação é preferivelmente de 30 minutos a 96 horas e, mais preferivelmente, 60 minutos a seis horas.

(Etapa A-3b)

A base usada é preferivelmente um bicarbonato de metal alcalino, um hidróxido de metal alcalino, um hidreto de metal alcalino, uma amida de metal alcalino, um alcóxido de metal alcalino, uma alquilamida de lítio, uma sililamida, um alquil-lítio ou uma amina orgânica, mais preferivelmente uma amina orgânica e, muitíssimo preferivelmente, dimetilamina. Nesta etapa, uma solução de dimetilamina em um álcool ou água é preferivelmente usada e uma solução de dimetilamina em água é mais preferivelmente usada.

O solvente usado é o mesmo que na Etapa A-3a.

A temperatura de reação é preferivelmente -78 a $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ e, mais preferivelmente, -30 a $30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

20 O tempo de reação é preferivelmente de cinco minutos a 96 horas e, mais preferivelmente, cinco minutos a 24 horas.

Na Etapa A-3, o composto (4) pode também ser reagido com dimetilamina na presença de um agente de condensação.

O agente de condensação usado não é particularmente limitado, contanto que seja usado para uma reação de amidação. O agente de condensação pode ser um agente de condensação descrito em R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, Segunda Edição, 1999, John Wiley & Sons, Inc. ou similares. Por exemplo, o agente de condensação usado pode ser

(i) uma combinação de um fosfoéster, tal como cianeto de

dietilfosforila e a seguinte base:

(ii) uma carbodiimida tal como 1,3-dicicloexilcarbodiimida, 1,3-diisopropilcarbodiimida ou 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC); uma combinação da carbodiimida acima e a base acima; uma
5 combinação da carbodiimida acima e um composto de N-hidróxi, tal como N-hidroxissuccinimida; ou

(iii) um composto de imidazol, tal como N,N'-carbonildiimidazol (CDI).

(Etapa A-4)

10 A Etapa A-4 é uma etapa de tratar um composto (5) obtido na Etapa A-3 com um reagente halogenante.

O reagente halogenante pode ser um halogênio tal como cloro, bromo ou iodo; uma N-halogênioamida, tal como N-clorossuccinimida, N-bromossuccinimida, N-iodossuccinimida ou 1,3-bromo-5,5-dimetilidantoína;
15 ou uma α -halocetona tal como ácido 5,5-dibromo-Meldrum e é preferivelmente uma N-halogênioamida e, muitíssimo preferivelmente, N-bromossuccinimida. Nesta etapa, o reagente halogenante é preferivelmente um reagente brominante. Nesta etapa, um aditivo pode ser apropriadamente usado quando necessário. O aditivo usado é preferivelmente ácido acético ou
20 diidrogenofosfato de sódio e, muitíssimo preferivelmente, ácido acético.

O solvente usado é preferivelmente um hidrocarboneto alifático, um hidrocarboneto aromático, um hidrocarboneto halogenado, um éter, um éster, uma nitrila, uma amida, água ou uma mistura deles, mais preferivelmente uma mistura de um éter e água e, muitíssimo preferivelmente,
25 uma mistura de tetraidrofurano e água.

A temperatura de reação é preferivelmente de -78 a 150 °C e, mais preferivelmente, -30 a 40 °C.

O tempo de reação é preferivelmente de cinco minutos a 96 horas e, mais preferivelmente, 30 minutos a 24 horas.

(Etapa A-5)

A Etapa A-5 é uma etapa de tratar um composto (6) obtido na Etapa A-4 com um reagente azidante.

O reagente azidante usado pode ser uma amida metálica, tal como azida de lítio, ou azida de sódio; uma azida de amônio, tal como azida de tetra-n-butilamônio; ou uma azida de silila, tal como trimetilsilila azida, por exemplo, e é preferivelmente uma azida metálica, e muitíssimo preferivelmente azida de sódio. Nesta etapa, o reagente azidante pode ser apropriadamente usado em combinação com um aditivo quando necessário. O aditivo usado é preferivelmente um catalisador de transferência de fase, tal como brometo de tetra-n-butilamônio, cloreto de benziltriethylamônio, Aliquat 336 (marca comercial), 15-coroa-5-éter ou 18-coroa-6-éter.

O solvente usado é preferivelmente um hidrocarboneto alifático, um hidrocarboneto aromático, um éter, um éster, uma nitrila, uma amida, um sulfóxido, água ou uma mistura deles, mais preferivelmente uma amida, um sulfóxido ou uma mistura de um hidrocarboneto aromático e água e, muitíssimo preferivelmente, N,N'-dimetilpropilenouréia.

A temperatura de reação é preferivelmente de 0 a 150 °C, mais preferivelmente 20 a 100 °C e, muitíssimo preferivelmente, 40 a 60 °C.

O tempo de reação é preferivelmente de cinco minutos a sete dias e, mais preferivelmente, 30 minutos a 96 horas.

(Etapa A-6)

A Etapa A-6 é uma etapa de reduzir um composto (7) obtido na Etapa A-5.

Esta etapa é preferivelmente realizada por redução catalítica. O catalisador usado para redução catalítica pode ser um composto de paládio, tal como paládio-carbono, negro de paládio, hidróxido de paládio ou sulfato de paládio-bário; um composto de platina, tal como óxido de platina ou negro de platina; um composto de ródio, tal como óxido de ródio-alumínio ou cloreto

de trifenilfosfina-ródio; um composto de níquel, tal como níquel de Raney, por exemplo, e é preferivelmente um composto de paládio e, muitíssimo preferivelmente, paládio-carbono.

5 A pressão de hidrogênio na redução catalítica é preferivelmente de 1 a 10 atm e, mais preferivelmente, 1 atm.

O solvente usado é preferivelmente um hidrocarboneto alifático, um hidrocarboneto aromático, um hidrocarboneto halogenado, um éter, um éster, uma nitrila, um álcool, uma amida, água ou uma mistura deles, mais preferivelmente um éter ou um álcool e, muitíssimo preferivelmente, 10 etanol. Nesta etapa, um ácido pode ser apropriadamente usado quando necessário. O ácido usado pode ser ácido clorídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metanossulfônico ou ácido p-toluenossulfônico, por exemplo e, muitíssimo preferivelmente, ácido clorídrico.

15 A temperatura de reação é preferivelmente -20 a 200 °C e, mais preferivelmente, 0 a 100 °C.

O tempo de reação é preferivelmente cinco minutos a 96 horas e, mais preferivelmente, 15 minutos a 24 horas.

(Etapa A-7)

20 A Etapa A-7 é uma etapa de reagir um composto (8) obtido na Etapa A-6 com cloreto de o-nitrobenzenossulfonila, na presença de uma base.

A base usada é preferivelmente um bicarbonato de metal alcalino, um hidróxido de metal alcalino, um alcóxido metálico ou uma amina orgânica, mais preferivelmente uma amina orgânica e, muitíssimo preferivelmente, trietilamina.

25 O solvente usado é preferivelmente um hidrocarboneto alifático, um hidrocarboneto aromático, um hidrocarboneto halogenado, um éter, um éster, uma nitrila, um álcool, uma amida, água ou uma mistura deles, mais preferivelmente uma mistura de um éter e água e muitíssimo preferivelmente uma mistura de tetraidrofurano e água.

A temperatura de reação é preferivelmente -78 a $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ e, muitíssimo preferivelmente, -30 a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$.

A temperatura de reação é preferivelmente de cinco minutos a 96 horas e, mais preferivelmente, cinco minutos a 24 horas.

5 (Etapa A-8)

A Etapa A-8 é uma etapa de tratar um composto (9), obtido na Etapa A-7, com um agente de condensação de desidratação.

10 O agente de condensação de desidratação usado é preferivelmente uma combinação de um composto de ácido azodicarboxílico, tal como azodicarboxilato de dietila, azodicarboxilato de diisopropila, dimetilamida do ácido azodicarboxílico ou dipiperidinamida do ácido azodicarboxílico e uma fosfina tal como trifetilfosfina ou um portador de difenilfosfinopoliestireno e, muitíssimo preferivelmente, uma combinação de azodicarboxilato de dietila e trifetilfosfina.

15 O solvente usado é preferivelmente um hidrocarboneto alifático, um hidrocarboneto aromático, um hidrocarboneto halogenado, um éter, um éster, uma nitrila ou uma amida, mais preferivelmente um hidrocarboneto aromático ou um éter e, muitíssimo preferivelmente, tetraidrofurano.

20 A temperatura de reação é preferivelmente -78 a $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ e, mais preferivelmente 0 a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

O tempo de reação é preferivelmente um minuto a 24 horas e, mais preferivelmente, um minuto a uma hora.

(Etapa A-9)

25 A Etapa A-9 é uma etapa de reagir um composto (10), obtido na Etapa A-8, com um composto (11). O composto (11) é conhecido, é facilmente preparado de um composto conhecido ou é preparado pelo Método B ou C.

O solvente usado é preferivelmente um hidrocarboneto

alifático, um hidrocarboneto aromático, um hidrocarboneto halogenado, um éter, um éster, uma nitrila ou uma amida, mais preferivelmente um hidrocarboneto aromático ou um éter e, muitíssimo preferivelmente, tolueno.

5 A temperatura de reação é preferivelmente 0 a 200 °C e, mais preferivelmente, 20 a 150 °C.

O tempo de reação é preferivelmente cinco minutos a 96 horas e, mais preferivelmente, 15 minutos a 24 horas.

(Etapa A-10)

A Etapa A-10 consiste de

10 (Etapa A-10a): uma etapa de tratar um composto (12), obtido na Etapa A-9 com um reagente de desproteção na presença de uma base; e

(Etapa A-10b): uma etapa de reagir um composto obtido na Etapa A-10a com di-terc-butila dicarbonato, na presença de uma base.

(Etapa A-10a)

15 O reagente de desproteção usado pode ser uma amina primária ou secundária, tal como metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, n-propilamina, n-butilamina, pirrol, piperidina, morfolina, piperazina, N-metilpiperazina, hidrazina ou N,N-dimetilhidrazina; ou um tiol tal como metanotiol, etanotiol, n-propanodiol, n-butanotiol ou ácido tioglicólico, por
20 exemplo, e é preferivelmente um tiol e, muitíssimo preferivelmente, tiofenol.

O solvente usado é preferivelmente um hidrocarboneto alifático, um hidrocarboneto aromático, um hidrocarboneto halogenado, um éter, um éster, uma nitrila ou uma amida, ou uma mistura deles, mais preferivelmente uma nitrila ou uma amida e, muitíssimo preferivelmente,
25 N,N-dimetilformamida. Nesta etapa, uma amina orgânica pode também ser usada como um solvente.

A base usada é preferivelmente um carbonato de metal alcalino, um bicarbonato de metal alcalino, um hidreto de metal alcalino, uma amida de metal alcalino, um alcóxido de metal alcalino, uma alquilamida de

lítio, uma sililamida, um alquil-lítio ou uma amina orgânica, mais preferivelmente um carbonato de metal alcalino e, muitíssimo preferivelmente, carbonato de cézio.

5 A temperatura de reação é preferivelmente -78 a $200\text{ }^{\circ}\text{C}$ e, mais preferivelmente, 0 a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$.

O tempo de reação é preferivelmente cinco minutos a 96 horas e, mais preferivelmente, 15 minutos a 24 horas.

(Etapa A-10b)

10 A base usada é preferivelmente um carbonato de metal alcalino, um bicarbonato de metal alcalino, um hidreto de metal alcalino, um alcóxido de metal ou uma amina orgânica, mais preferivelmente uma amina orgânica e, muitíssimo preferivelmente, trietilamina.

15 O solvente usado é preferivelmente um hidrocarboneto alifático, um hidrocarboneto aromático, um hidrocarboneto halogenado, um éster, uma nitrila, uma amida, água ou uma mistura deles, mais preferivelmente um hidrocarboneto halogenado e, muitíssimo preferivelmente, cloreto de metileno. Nesta etapa, uma amina orgânica pode também ser usada como um solvente.

20 A temperatura de reação é preferivelmente de -78 a $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ e, mais preferivelmente, 0 a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$.

O temperatura de reação é preferivelmente de cinco minutos a 96 horas e, mais preferivelmente, 30 minutos a 48 horas.

25 Nesta etapa, um grupo de proteção, geralmente conhecido no campo química de síntese orgânica, pode ser usado como um grupo de proteção para um amino grupo (T. W. Greene, P. G. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Terceira Edição, 1999, John Wiley & Sons, Inc., por exemplo). Exemplos preferidos do grupo de proteção podem incluir grupos acila, tais como grupo formila, um grupo acetila, um grupo cloroacetila, um grupo pivaloíla e um grupo benzoíla; grupos alcoxycarbonila, tais como um

grupo metoxicarbonila, um grupo etoxicarbonila, um grupo terc-butoxicarbonila e um grupo benziloxicarbonila; grupos alquila substituídos, tais como um grupo metoximetila, um grupo 2-(trimetilsilil)etoximetila, um grupo benziloximetila, um grupo alila e um grupo benzila; e grupos sulfonila, tais como grupo metanossulfonila, um grupo benzenossulfonila, um grupo p-toluenossulfonila, um grupo o-nitrobenzenossulfonila e um grupo o,p-dinitrobenzenossulfonila. O grupo de proteção é muitíssimo preferivelmente um grupo terc-butoxicarbonila.

(Etapa A-11)

10 A Etapa A-11 consiste de

(Etapa A-11a): uma etapa de reagir um composto (13) obtido na Etapa A-10 com um composto (14) na presença de um reagente; e

15 (Etapa A-11b): uma etapa de remover um grupo terc-butoxicarbonila de um composto obtido na Etapa A-11a, na presença de um ácido.

O composto (14) é conhecido ou é facilmente preparado de um composto conhecido. A Etapa A-11a pode também ser realizada de acordo com um método geralmente conhecido no campo de química de síntese orgânica (Comprehensive Organic Transformations, Segunda Edição, 1999, John Wiley & Sons, Inc., p. 1973 – 1976, por exemplo).

(Etapa A-11a)

25 O reagente usado pode ser um composto ciano, tal como um cianeto de sódio, cianeto de potássio ou cianeto de tetra-n-butilamônio; um composto de organoalumínio, tal como trimetilalumínio; um composto de haleto de organomagnésio, tal como brometo de metilmagnésio, iodeto de metilmagnésio, brometo de etilmagnésio ou cloreto de isopropilmagnésio; um ácido orgânico, tal como ácido acético; ou um composto anfotérico orgânico, tal como 2-hidroxipiridina, por exemplo, e é preferivelmente um composto anfotérico orgânico e, muitíssimo preferivelmente, 2-hidroxipiridina.

O solvente usado é preferivelmente um hidrocarboneto alifático, um hidrocarboneto aromático, um hidrocarboneto halogenado, uma amida ou uma mistura deles. O solvente usado nesta etapa é mais preferivelmente uma amina orgânica e, muitíssimo preferivelmente, trietilamina. Esta etapa pode também ser realizada usando-se um excesso do composto (13) na ausência de um solvente.

A temperatura de reação é preferivelmente -78 a 200°C e, mais preferivelmente, 0 a 150°C .

O tempo de reação é preferivelmente cinco minutos a 96 horas e, mais preferivelmente, 15 minutos a 24 horas.

(Etapa A-11b)

O ácido usado pode preferivelmente ser ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanossulfônico, ácido trifluorometanossulfônico ou ácido p-toluenossulfônico e, mais preferivelmente, ácido clorídrico (em particular, ácido clorídrico-1,4-dioxano) ou ácido trifluoroacético e, muitíssimo preferivelmente, ácido trifluoroacético.

O solvente usado é preferivelmente um hidrocarboneto alifático, um hidrocarboneto halogenado, um éter, um álcool ou uma amida, mais preferivelmente um hidrocarboneto halogenado e, muitíssimo preferivelmente, cloreto de metileno.

A temperatura de reação é preferivelmente -78 a 150°C e, mais preferivelmente, 30 a 80°C e ainda mais preferivelmente 0 a 50°C .

O tempo de reação é preferivelmente cinco minutos a 96 horas e, mais preferivelmente, 5 minutos a 12 horas.

Quando um grupo de proteção que não um grupo de terc-butoxicarbonila é usado como um grupo de proteção para um grupo amino na Etapa A-10b, o grupo de proteção pode ser removido na Etapa A-11b de acordo com um método geral conhecido no campo de química de química de

síntese orgânica (T. W. Greene, P. G. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3a. Edição, 1999, John Wiley & Sons, Inc., por exemplo).

No Método A, o composto racêmico (Ia) pode ser preparado utilizando-se o composto racêmico (1) como um material de partida. O
5 composto (I), tendo R^3 e R^4 , pode ser preparado usando-se um composto tendo a fórmula $R^3R^4COOX^a$ como o composto (2). R^3 e R^6 podem ser introduzidos em um grupo amino de acordo com o método geralmente conhecido no campo de química de síntese orgânica (Comprehensive Organic Transformations, Segunda Edição, 1999, John Wiley & Sons, Inc., por
10 exemplo).

(Método B)

O Método B é um método para preparar um composto (21) incluído no composto (11) usado na Etapa A-9.

(Etapa B-1)

15 A Etapa B-1 é uma etapa de reagir um composto (15) com um composto (16) na presença de um agente de redução. Os compostos (15) e (16) são conhecidos ou são facilmente preparados de um composto conhecido. Esta etapa pode também ser realizada de acordo com um método geralmente conhecido no campo de química de síntese orgânica
20 (Comprehensive Organic Transformations, Segunda Edição, 1999, John Wiley & Sons, Inc., p. 835 – 846, por exemplo).

O agente de redução usado pode ser um composto de hidreto de boro, tal como um complexo de borano-tetraidrofurano, um complexo de borano-dimetil sulfeto, um complexo de borano-dimetilamina, um complexo
25 de borano-piridina, boroidreto de sódio, cianoboroidreto de sódio, cianoboroidreto de tetra-n-butilamônio ou triacetoxiboroidreto de sódio; um composto de hidreto de alumínio, tal como hidreto de lítio alumínio, hidreto de alumínio ou hidreto de diisobutilalumínio; ou hidrogênio, por exemplo, e é preferivelmente um composto de hidreto de boro e, muitíssimo

preferivelmente, cianoboroidreto de sódio ou triacetoxiboroidreto de sódio. Nesta etapa, um ácido tal como ácido clorídrico, ácido fórmico ou ácido trifluoroacético (preferivelmente ácido acético) é preferivelmente usado em combinação com o agente de redução acima.

5 O solvente usado é preferivelmente um hidrocarboneto alifático, um hidrocarboneto aromático, um hidrocarboneto halogenado, um éter, um éster, uma nitrila, um álcool, uma amida ou água, mais preferivelmente um hidrocarboneto halogenado ou um álcool e, muitíssimo preferivelmente, diclorometano ou metanol.

10 A temperatura de reação é preferivelmente -78 a $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ e, mais preferivelmente, 0 a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$.

O tempo de reação é preferivelmente cinco minutos a 96 horas e, mais preferivelmente, 30 minutos a 48 horas.

(Etapa B-2)

15 A Etapa B-2 é uma etapa de reagir um composto (17), obtido na Etapa B-1, com um composto (18), na presença de uma base. O composto (18) é conhecido ou é facilmente preparado de um composto conhecido.

A base usada é preferivelmente um carbonato de metal alcalino, um bicarbonato de metal alcalino, um hidreto de metal alcalino, um alcóxido de metal alcalino ou uma amina orgânica, mais preferivelmente um bicarbonato de metal alcalino e, muitíssimo preferivelmente, bicarbonato de sódio.

25 O solvente usado é preferivelmente um hidrocarboneto alifático, um hidrocarboneto aromático, um hidrocarboneto halogenado, um éter, uma nitrila, uma amida, água ou uma mistura deles, preferivelmente uma mistura de um éster e água, ou uma amida, e muitíssimo preferivelmente, uma mistura de etil acetato e água, ou N,N-dimetilacetamida. Nesta etapa, uma amina orgânica pode também ser usada como um solvente.

A temperatura de reação é preferivelmente -78 a $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ e,

mais preferivelmente, 0 a 100 °C.

O tempo de reação é preferivelmente cinco minutos a 96 horas e, mais preferivelmente, 10 minutos a 24 horas.

(Etapa B-3)

5 A Etapa B-3 é uma etapa de tratar um composto (19) obtido na Etapa B-2 com uma base.

A base usada é preferivelmente um carbonato de metal alcalino, um bicarbonato de metal alcalino, um hidreto de metal alcalino, uma amida de metal alcalino, um alcóxido de metal alcalino, uma alquilajida de lítio, uma sililamida ou uma amina orgânica, mais preferivelmente um alcóxido de metal ou um carbonato de metal alcalino e, muitíssimo preferivelmente, carbonato de cézio ou terc-butóxido de potássio.

A temperatura de reação é preferivelmente -78 a 200 °C e, mais preferivelmente, -78 a 80 °C e ainda mais preferivelmente -78 a 20 °C.

15 O tempo de reação é preferivelmente cinco minutos a 96 horas, mais preferivelmente, 24 horas e ainda mais preferivelmente cinco minutos a seis horas.

(Etapa B-4)

20 A Etapa B-4 é uma etapa de remover um grupo terc-butoxicarbonila de um composto (21) obtido na Etapa B-3, na presença de um ácido.

A Etapa B-4 pode ser realizada de acordo com um método similar ao da Etapa A-11b.

(MÉTODO C)

25 O método C é um método para preparar um composto (23) incluído no composto (11) usado na etapa A-9.

(Etapa C-1)

A Etapa C-1 é uma etapa de tratar um composto (20), obtido na Etapa B-3, com um agente de redução. Esta etapa pode também ser

realizada de acordo com um método geralmente conhecido no campo de química de síntese orgânica (Comprehensive Organic Transformations, Segunda Edição, 1999, John Wiley & Sons, Inc., p. 869-871, por exemplo).

O agente de redução usado pode ser um composto de hidreto de boro, tal como um complexo de borano-tetraidrofurano, um complexo de borano-dimetil sulfito, um complexo de borano-dimetilamina, um complexo de borano-piridina, boroidreto de sódio, cianoboroidreto de sódio, cianoboroidreto de tetra-n-butilamônio ou triacetoxiboroidreto de sódio; ou um composto de hidreto de alumínio, tal como hidreto de lítio alumínio, hidreto de alumínio ou hidreto de diisobutilalumínio, por exemplo, e é preferivelmente um composto de hidreto de boro e, muitíssimo preferivelmente, um complexo de borano-tetraidrofurano.

O solvente usado é preferivelmente um hidrocarboneto alifático, um hidrocarboneto aromático, um hidrocarboneto halogenado ou um éter, mais preferivelmente um éter e, muitíssimo preferivelmente, tetraidrofurano.

A temperatura de reação é preferivelmente -78 a 150 °C e, mais preferivelmente, 30 a 60 °C.

O tempo de reação é preferivelmente cinco minutos a 96 horas e, mais preferivelmente, 5 minutos a 12 horas.

(Etapa C-2)

A Etapa C-2 é uma etapa de remover um grupo terc-butoxicarbonila de um composto (22) obtido na Etapa C-1 na presença de um ácido.

A Etapa C-2 pode ser realizada de acordo com um método similar ao da Etapa A-11b.

(Método D)

O Método B é um método para preparar o composto (7) usado na Etapa A-6.

(Etapa D-1)

A Etapa D-1 é uma etapa de reagir um composto (24) com um composto (25) na presença de uma base. Os compostos (24) e (25) são conhecidos ou são facilmente preparados por um composto conhecido.

5 A base usada é preferivelmente uma lítio alquilamida, uma sililamida, um alquil-lítio ou uma amina orgânica, mais preferivelmente uma sililamida e, muitíssimo preferivelmente, bistrimetilsililamida de sódio.

Nesta etapa, um aditivo pode ser usado quando necessário. Quando uma lítio alquilamida ou uma sililamida for usada como uma base, o
10 aditivo usado pode ser uma fosforamida, tal como hexametilfosforamida (HMPA); ou uma uréia cíclica, tal como N,N'-dimetilpropilenouréia, por exemplo. Quando uma amina orgânica for usada como uma base, o aditivo usado é um ácido de Lewis, tal como triflato de ditubilborono ou cloreto de titânio (IV), por exemplo.

15 O solvente usado é preferivelmente um hidrocarboneto alifático, um hidrocarboneto aromático, um hidrocarboneto halogenado, ou um éter, mais preferivelmente um éter e, muitíssimo preferivelmente, tetraidrofurano.

A temperatura de reação é preferivelmente -78 a $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ e,
20 mais preferivelmente, -40 a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

O tempo de reação é preferivelmente cinco minutos a 96 horas e, mais preferivelmente, 15 minutos a 24 horas.

(Etapa D-2)

A Etapa D-2 é uma etapa de hidrolisar um composto (26)
25 obtido na Etapa D-1 na presença de uma base.

A base usada é um carbonato de metal alcalino, um bicarbonato de metal alcalino, um hidróxido de metal alcalino, um hidróxidos de metal alcalino terroso, uma combinação de um hidróxido de metal alcalino e uma solução de peróxido de hidrogênio, ou uma combinação de um

hidróxido de metal alcalino terroso e uma solução de peróxido de hidrogênio, preferivelmente uma combinação de hidróxido de metal alcalino e uma solução de peróxido de hidrogênio e, muitíssimo preferivelmente, uma combinação de hidróxido de lítio e uma solução de peróxido de hidrogênio.

5 O solvente usado é preferivelmente um hidrocarboneto aromático, um hidrocarboneto aromático, um éter, um álcool, água ou uma mistura deles, mais preferivelmente uma mistura de um éter e água e, muitíssimo preferivelmente, uma mistura de tetraidrofurano e água.

10 A temperatura de reação é preferivelmente -78 a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ e, mais preferivelmente, -30 a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$.

O tempo de reação é preferivelmente 30 minutos a 96 horas e, mais preferivelmente, 70 minutos a 24 horas.

15 Um isômero indesejado pode ser separado de um composto (27) obtido na Etapa D-2 ou um composto obtido em outra etapa por purificação por cristalização fracional, empregando-se uma amina opticamente ativa, tal como deidroabietilamina, por exemplo.

(Etapa D-3)

20 A Etapa D-3 é uma etapa de oxidação assimétrica e ciclização do composto (27) obtido na Etapa D-2. A oxidação assimétrica da Etapa D-3 pode também ser realizada por um método geralmente conhecido no campo de química de síntese orgânica (Acc. Chem. Res. 2004, vol. 37, p. 488, por exemplo). Um método de utilizar uma combinação de um composto de cetona opticamente ativo, preparado em duas etapas de D-frutose e um agente de oxidação, tal como Oxone (marca comercial) é preferido.

25 O agente oxidante usado é Oxone ou uma solução de peróxido de hidrogênio, por exemplo, e preferivelmente Oxone. O agente oxidante pode ser usado em combinação com um aditivo, tal como bissulfato de tetra-n-butilamônio. Uma combinação de Oxone e bissulfato de tetra-n-butilamônio é preferida.

O solvente usado é preferivelmente um éter, uma nitrila, água ou uma mistura deles e, mais preferivelmente, uma mistura de dimetoximetano, acetonitrila e água.

A temperatura de reação é preferivelmente de 0 a 20 °C.

5 O tempo de reação é preferivelmente de 4 a 12 horas.

(Etapa D-4)

A Etapa D-4 é uma etapa de reagir um composto (28), obtido na Etapa D-3, com cloreto de metanossufonila, na presença de uma base.

10 A base usada é preferivelmente um hidreto de metal alcalino, uma alquilamida de lítio, uma sililamida ou uma amina orgânica, mais preferivelmente uma amina orgânica e, muitíssimo preferivelmente, trietilamina.

15 O solvente usado é preferivelmente um hidrocarboneto alifático, um hidrocarboneto aromático, um hidrocarboneto halogenado, um éter, um éster, uma nitrila ou uma amida, mais preferivelmente um hidrocarboneto halogenado e, muitíssimo preferivelmente, cloreto de metileno.

A temperatura de reação é preferivelmente -78 a 150 °C e, mais preferivelmente, -30 a 40 °C.

20 O tempo de reação é preferivelmente cinco minutos a 96 horas e, mais preferivelmente, 10 minutos a 24 horas.

(Etapa D-5)

A Etapa D-5 é uma etapa de tratar um composto (29), obtido na Etapa D-4, com um reagente azidante.

25 A Etapa D-5 pode ser realizada de acordo com um método similar ao da Etapa A-5.

Quando o composto representado pela forma geral (I) ou um seu sal farmacologicamente aceitável de acordo com a presente invenção é usado como um medicamento, ele pode ser administrado como é (como

5 massa), ou pode ser administrado em uma mistura com um apropriado excipiente ou diluente farmacologicamente aceitável oralmente como uma formulação, tal como tabletes, cápsulas, grânulos, pó ou xarope, ou parenteralmente como uma formulação, tal como uma injeção ou supositório (preferivelmente oralmente).

Estas formulações são preparadas por um método genericamente conhecido, empregando-se aditivos tais como um excipiente, um aglutinante, um desintegrante, um lubrificante, um emulsificante, um estabilizante, um corrigente, um diluente e um solvente de injeção.

10 O excipiente pode ser um excipiente orgânico ou excipiente inorgânico, por exemplo. Exemplos de excipientes orgânicos podem incluir derivativos de açúcar, tais como lactose, sacarose, glicose, manitol e sorbitol; derivativos de amido, tais como amido de milho, amido de batata, α -amido, dextrina e amido de carboximetila; derivativos de celulose, tais como celulose
15 cristalina, hidroxipropilcelulose de baixa substituição, hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose, carboximetilcelulose cálcica e carboximetilcelulose sódica internamente reticulada; goma arábica; dextrano; e pululano. Exemplos de excipientes inorgânicos podem incluir derivativos de silicato, tais como ácido silícico anidro leve, silicato de
20 alumínio sintético, silicato de cálcio e aluminometassilicato de magnésio; fosfatos tais como fosfato de cálcio; carbonatos tais como carbonato de cálcio; e sulfatos tais como sulfato de cálcio.

Exemplos de aglutinantes podem incluir os excipientes acima; gelatina; polivinilpirrolidona; e poletileno glicol.

25 Exemplos de desintegrantes podem incluir os excipientes acima; amido quimicamente modificado ou derivativos de celulose, tais como croscarmelose sódio e carboximetilamido sódico; e polivinilpirrolidona reticulada.

Exemplos de lubrificantes podem incluir talco; ácido esteárico;

estearatos metálicos tais como estearato de cálcio e estearato de magnésio; sílica coloidal; ceras tais como cera de cinamoneno e espermacete; ácido bórico; glicol; D, 1-leucina; ácidos carboxílicos tais como ácido fumárico e ácido adípico; carboxilatos de sódio, tais como benzoato de sódio; sulfatos tais como sulfato de sódio; lauril sulfatos tais como lauril sulfato de sódio e lauril sulfato de magnésio, ácidos silícicos tais como ácido silícico anidro e hidrato de ácido silícico; e os derivativos de amida dos excipientes acima.

Exemplos de emulsificantes podem incluir argilas coloidais, tais como bentonita e veegum; hidróxidos metálicos tais como hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio; tensoativos iônicos, tais como lauril sulfato de sódio e estearato de cálcio; tensoativos catiônicos, tais como cloreto de benzalcônio; e tensoativos não-iônicos, tais como polioxietileno alquila éter, éster de ácido graxo de polioxietileno sorbitano e éster de ácido graxo de sacarose.

Exemplos de estabilizantes podem incluir ésteres de ácido p-hidroxibenzóico, tais como metilparabeno e propilparabeno; álcoois tais como clorobutano, benzila álcool e fenetila álcool; cloreto de benzalcônio; fenóis tais como fenol e cresol; trimerosal; ácido desidroacético; e ácido sórbico.

Exemplos podem incluir adoçantes, acidulantes e aromatizantes usualmente usados.

Exemplos de diluentes podem incluir água, etanol, propileno glicol, isostearila álcool etoxilado e éster de ácido graxo de polioxietileno sorbitano.

Exemplos de solventes de injeção podem incluir água, etanol e glicerol.

A dose do composto representado pela forma geral (I) ou um seu sal farmacologicamente aceitável que é o ingrediente ativo da presente invenção varia dependendo dos sintomas, idade e similares do paciente. O ingrediente ativo pode ser oralmente administrado a 0,02 mg/kg

(preferivelmente 0,1 mg/kg) por dose como a o limite inferior até 100 mg/kg (preferivelmente 10 mg/kg) por dose como o limite superior, ou parenteralmente administrado a 0,002 mg/kg (preferivelmente 0,01 mg/kg) por dose como o limite inferior até 10 mg/kg (preferivelmente 1 mg/kg) por dose como o limite superior a um humano adulto em uma a seis doses por dia, de acordo com os sintomas.

O composto representado pela forma geral (I) ou seu sal farmacologicamente aceitável de acordo com a presente invenção tem excelentes propriedades em termos de atividade inibitória da renina, solubilidade, permeabilidade da membrana celular, absorção oral, concentração sanguínea, estabilidade metabólica, distribuição do tecido, biodisponibilidade, atividade in vitro, atividade in vivo, um rápido início de efeito do medicamento, um efeito duradouro do medicamento, estabilidade física, interação do medicamento, toxicidade e similares e é útil como um medicamento [em particular, um medicamento para o tratamento ou prevenção (preferivelmente tratamento) da hipertensão];

Melhor Modo para Realizar a Invenção

A presente invenção é explicada mais detalhadamente abaixo com referência aos Exemplos, Exemplos de Teste e Exemplos de Formulação; entretanto, o escopo da presente invenção não é limitado a eles. Cada um dos Nos. dos Compostos Exemplares dos Exemplos representa a estrutura da correspondente forma livre do composto. Por exemplo, é mostrado no Exemplo 1 que a forma livre correspondente do composto é um composto do Composto Exemplar No. 1-468 e o composto preparado no Exemplo 1 é um hemifumarato (1/2 fumarato) do composto do Composto Exemplar No. 1 — 468.

Exemplos

(Exemplo 1)

Hemifumarato de (2-carbamoi1-2-metilpropil)amida do ácido

(2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar No. 1-468)

(1a) (1R)-1-[(benzilóxi)metil]prop-2-en-1-ila éster do ácido 3-metilbutanóico

5 Uma solução de 19,9 ml de cloreto de ácido isobutírico (163 mmol) em cloreto de metileno (20 ml) foi adicionada a uma solução de 24,29 g de (2R)-1-(benzilóxi)but-3-en-2-ol, obtida no Exemplo de Referência (1d) (136 mmol), 28,5 ml de trietilamina (205 mmol) e 1,65 g de N,N-dimetilaminopiridina (13,6 mmol) em cloreto de metileno (250 ml) sob
10 esfriamento com gelo durante 10 minutos e a mistura foi agitada em quatro horas. 0,75 ml de água (42 mmol) foram adicionados à mistura de reação e a mistura foi ainda agitada em temperatura ambiente por 15 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e diluída com 150 ml de água, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida, a camada orgânica foi
15 lavada com ácido clorídrico 1M, uma solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada e salmoura e secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtragem, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente eluição: n-hexano/etil acetato = 9/1) para obterem-se 34,96 g do composto do título
20 (produção total durante quatro etapas: 95%).

Líquido amarelo.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,36-7,17 (m, 5H), 5,84 (ddd, 1H, $J = 17,2$ Hz, 10,6 Hz, 5,9 Hz), 5,54 – 5,49 (1H, m), 5,33 (dt, 1H, $J = 17,2$ Hz, 1,2 Hz), 5,24 (dt, 1H, $J = 10,6$ Hz, 1,2 Hz), 4,58 (d, 1H, $J = 12,5$ Hz), 4,54 (d, 1H, $J = 12,5$ Hz), 3,58 (dd, 1H, $J = 11,0$ Hz, 5,9 Hz), 3,56 (dd, 1H, $J = 11,0$ Hz, 4,7 Hz), 2,23 (d, 2H, $J = 6,6$ Hz), 2,17 – 2,07 (m, 1H), 0,96 (d, 6H, $J = 6,6$ Hz).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 263 ($(\text{M}+\text{H}^+)$)

1(b) Ácido (2S,4E)-6-(benzilóxi)-2-isopropilex-4-enóico

94 ml de uma solução de n-butil-lítio em n-hexano (1,57 mol/l) (148 mmol) foram adicionados a uma solução de 23 ml de diisopropilamina (163 mmol) em tetraidrofurano (265 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio e sob esfriamento com gelo durante 45 minutos. A mistura foi
5 agitada na mesma temperatura por 20 minutos, para preparar uma solução de lítio diisopropilamida em tetraidrofurano. Uma solução de 34,95 g de ácido 3-metilbutanóico (1R)-1-[(benzilóxi)metil]prop-2-en-1-ila éster obtida no Exemplo (1a) (133 mmol) em tetraidrofurano (70 ml) foi adicionada à solução acima sob esfriamento em um banho de acetona-gelo seco durante 40 minutos
10 e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 20 minutos. Em seguida, 39 ml de cloreto de trimetilsilila (307 mmol) foram adicionados à mistura de reação durante 20 minutos. A mistura foi agitada na mesma temperatura por 20 minutos e então mais agitada em temperatura ambiente por três horas. Após esfriar em um banho de gelo, 27 l de metanol (667 mmol) foram
15 adicionados à mistura de reação, de modo que a temperatura interna não excedesse 20 °C. A mistura foi ainda agitada em temperatura ambiente por uma hora. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e diluída com 270 ml de uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1 M, seguido por extração com t-butila metila éster. Em seguida, a camada orgânica foi lavada
20 com 68 ml de uma solução aquosa de hidróxido de sódio. Todas as camadas aquosas foram combinadas e tornadas ácidas com 78 ml de ácido clorídrico 6 M, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida, a camada orgânica foi lavada com água e salmoura e secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtragem, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obterem-se
25 se 19,03 g do composto do título bruto.

O ácido (2S,4E)-6-(benzilóxi)-2-isopropilex-4-enóico foi convertido em um correspondente metila éster por tratamento com trimetilsilildiazometano em metanol. Em seguida, a pureza óptica foi determinada usando-se uma coluna HPLC analítica opticamente ativa

[ChiralCel OD-H (0,46 cm x 25 cm), manufaturada por Daicel Chemical Industries Ltd., solvente de eluição: n-hexano/2-propanol = 90/10, taxa de fluxo: 0,5 ml/min)]. O isômero 2S tinha um tempo de retenção de 14,7 minutos e o correspondente isômero 2R tinha um tempo de retenção de 16,2 minutos. A pureza óptica foi de 91% ee.

Líquido amarelo.

Rotação óptica, $[\alpha]^D = -9,9^\circ$ ($c = 1,07$, CHCl_3).

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,38-7,27 (m, 5H), 5,7u2-5,62 (m, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,99-3,91 (m, 2H), 2,40-2,20 (m, 3H), 1,96-1,88 (m, 1H), 0,98 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 0,97 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz).

(1c) Dimetilamida do ácido (2S,4E)-6-benzilóxi)-2-isopropilex-4-enóico

7,75 ml de cloreto de oxalila (87 mmol) e 0,11 ml de N,N-dimetilformamida (1,4 mmol) foram adicionados a uma solução de 19,02 g de ácido (2S,4E)-6-(benzilóxi)-2-isopropilex-4-enóico obtidos no Exemplo (1b) (72,5 mmol) em cloreto de metileno (180 ml) em temperatura ambiente. A mistura foi agitada na mesma temperatura por uma hora para preparar uma solução de cloreto de ácido (2S,4E)-6-(benzilóxi)-2-isopropilex-4-enóico. A solução cloreto ácido em cloreto de metileno acima foi adicionada a uma solução de 76 ml de uma solução aquosa de 50% de dimetilamina (725 mmol) em um solvente misto de tetraidrofurano (180 ml) e t-butanol sob esfriamento com gelo durante uma hora e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 20 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida agente de condensação 1/5 do volume e diluída com 150 ml de água, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida, a camada orgânica foi lavada com água, uma solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada e salmoura e secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtragem, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter-se 21,20 g do composto do título bruto.

Líquido amarelo.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,40-7,27 (m, 5H), 5,86-5,60 (m, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,97-3,91 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,51-2,47 (m, 1H), 2,43-2,38 (m, 1H), 2,29-2,25 (m, 1H), 1,94-1,87 (m, 1H), 0,95 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 0,90 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz).

(1d) (3S,5S)-5-[(1R)-2-benzilóxi-1-bromoetil]-3-isopropildiidrofuran-2-ona

25,81 g de N-bromossuccinimida (145 mmol) foi adicionada uma solução de 21,20 g de dimetilamida do ácido (2S,4E)-6-(benzilóxi)-2-isopropilex-4-enóico obtida no Exemplo (1c) (72,5 mmol) e 8,3 ml de ácido acético (145 mmol) em um solvente misto de tetraidrofurano (290 ml) e água (145 ml) sob esfriamento com gelo e a mistura foi agitada na mesma temperatura por três horas. 100 ml de uma solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada e 100 ml de uma solução aquosa de sulfito de sódio 1,5 M foram adicionados à mistura de reação e a mistura foi ainda agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida agente de condensação 2/3 do volume, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida, a camada orgânica foi lavada com água e salmoura e secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtragem, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: n-hexano/acetato de etila = 6/1 – 5/1) para obter-se 22,73 g do composto do título (produção total durante três etapas: 50%).

Líquido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz), δ : 7,38-7,30 (m, 5H), 4,75-4,71 (m, 1H), 4,61 (d, 1H, $J = 12,2$ Hz), 4,56 (d, 1H, $J = 12,2$ Hz), 4,22 (q, 1H, $J = 5,9$ Hz), 3,84 (dd, 1H, $J = 10,7$ Hz, 5,4 Hz), 3,78 (dd, 1H, $J = 10,7$ Hz, 6,4 Hz), 2,67-2,63 (m, 1H), 2,27-2,22 (m, 1H), 2,20-2,11 (m, 2H), 1,02 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz), 0,94 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz).

(1e) (3S,5S)-5-[(S)-1-azido-2-benziloxietil]-3-isopropildiidrofurano-2-ona

5,10 g de azida sódica (78,5 mmol) foram adicionados a uma solução de 22,33 g de (3S,5S)-5-[(1R)-2-benzilóxi-1-bromoetil]-3-isopropildiidrofurano-2-ona obtida no Exemplo (1D) (65,4 mmol) em N,N'-dimetilpropilenouréia (130 ml) em temperatura ambiente e a mistura foi agitada a 40 °C por três dias. A mistura de reação foi esfriada e então vertida dentro de água gelada, seguido por extração com dietil éter. Em seguida, a camada orgânica foi lavada com água e salmoura e secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: n-hexano/acetato de etila = 6/1) para obterem-se 10,19 g do composto do título (produção: 51%)

Líquido incolor.

15 Espectro ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz), δ: 7,38-7,29 (m, 5H), 4,61-4,53 (m, 3H), 3,79-3,75 (m, 2H), 3,66-3,63 (m, 1H), 2,75-2,70 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 3H), 1,02 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 0,92 (d, 3H, J = 6,8 Hz).

(1f) N-[(S)-2-hidróxi-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil]-2-nitrobenzenossulfonamida

20 Uma suspensão de 10,12 g de (3S,5S)-5-[(S)-1-azido-2-benziloxietil]-3-isopropildiidrofurano-2-ona obtida no Exemplo (1e) (33,5 mmol), 16,7 ml de uma solução de ácido clorídrico 4 N em dioxano (66,8 mmol) e 3,57 g de 10% paládio-carbono (50% úmido) em etanol (170 ml) foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio em temperatura ambiente por seis horas. O hidrogênio do vaso de reação foi substituído por nitrogênio e então a mistura de reação foi diluída com 170 ml de etanol. Paládio-carbono foi separado por filtração e lavado com etanol. O solvente foi evaporado do filtrado sob pressão reduzida para obterem-se 8,50g de cloridreto de (3S,5S)-5-[(S)-1-amino-2-hidroxietil]-3-isopropildiidrofurano-2-ona.

14 ml de trietilamina (101 mmol) e 11,12 g de O-nitrobenzenossulfonila cloreto (50,1 mmol) foram adicionados à uma solução de 8,50 g de cloridreto de (3S,5S)-5-[(S)-1-amino-2-hidroxietil]-3-isopropildiidrofuran-2-ona obtidos na reação acima (33,5 mmol) em um
 5 solvente misto de tetraidrofurano (170 ml) e água (17 ml) em temperatura ambiente e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 12 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida, a camada orgânica foi lavada com água, uma solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada e salmoura e secada
 10 sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etila). Mais 110 ml de diisopropila éter e 11 ml de acetato de etila foram adicionados e o sólido precipitado foi coletado por filtração, para obterem-se 8,78 g do composto do
 15 título (produção total durante duas etapas: 70 %).

A pureza óptica da N-[(S)-2-hidróxi-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetraidrofuran-2-il]etil]-2-nitrobenzenossulfonamida resultante foi determinada usando-se uma coluna HPLC analítica opticamente ativa [Chiralpak AD-H (0,46 cm x 25 cm), manufaturada por Daicel Chemical
 20 Industries, Ltd., solvente de eluição: n-hexano/etanol = 30/70, taxa de fluxo: 1,0 ml/min)]. O isômero [(S), (2S,4S)] desejado teve um tempo de retenção de 5,7 minutos e o isômero [(R), (2R,4R)] correspondente teve um tempo de retenção de 9,0 minutos. A pureza óptica foi de 90% ee.

Sólido incolor.

25 Rotação óptica, $[\alpha]^D = +26,9^\circ$ (c = 1,00, MeOH).

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz), δ : 8,15 – 8,11 ((m, 1H), 7,92-7,88 (m, 1H), 7,77-7,74 (m, 2H), 5,85 (br d, 1H, J = 8,3 Hz), 4,64-4,61 (m, 1H), 3,71-3,62 (m, 3H), 2,69 (ddd, 1H, J = 10,3 Hz, 6,8 Hz, 5,4 Hz), 2,41 ddd, 1H, J = 13,7 Hz, 10,7 Hz, 5,4 Hz), 2,20-2,10 (m, 2H), 1,99 (t, 1H, J = 5,4

Hz), 1,00 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 0,93 (d, 3H, J = 6,8 Hz).

espectro de massa (FAB⁺), m/z: 373 ((M+H)⁺)

(1g)

(3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-

nitrobenzenossulfonil)aziridin-2-il] diidrofuran-2-ona

5 5,9 ml de uma solução de dietila azodicarboxilato em tolueno (40%) (12,9 mmol) foram adicionados a uma solução de 4,00 g de N-{(S)-2-hidróxi-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetraidrofuran-2-il]etil}-2-nitrobenzenossulfonamida obtida no Exemplo (1f) (10,7 mmol) e 3,38 g de trifenilfosfina (12,9 mmol) em tetraidrofurano (100 ml) sob esfriamento com
10 gelo durante 10 minutos e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 10 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: tolueno/acetona = 5/1) para obterem-se 3,40 g do composto do título (produção: 89%).

15 Líquido Incolor.

Espectro ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ: 8,14 (dd, 1H, J = 7,4 Hz, 1,5 Hz), 7,83-7,73 (m, 3H), 4,74-4,70 (m, 1H), 3,26-3,23 (m, 1H), 2,83 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 2,78 (dt, 1H, J = 9,8 Hz, 4,7 Hz), 2,65 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 2,41 – 2,35 (m, 1H), 2,29 dt, 1H, J = 12,9 Hz, 9,4 Hz), 2,18-1,20 (m, 1H)),
20 1,00 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 0,90 (d, 3H, J = 7,0 Hz).

espectro de massa (FAB⁺), m/z: 355 ((M+H)⁺).

(1h) t-butila éster do ácido [2-(2-clorofenilamino)-1,1-dimetiletil] carbâmico

25 4,07 g de triacetoxiboroidreto de sódio (19,3 mmol) foram adicionados a uma solução de 3,00 g de t-butila éter do ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbâmico obtidos no Exemplo de Referência 3 (16,0 mmol), 2,04 g de 2-cloroanilina (16,0 mmol) e 0,92 ml de ácido acético (16,0 mmol) em cloreto de metileno (160 ml) sob esfriamento com gelo e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. Uma solução aquosa de bicarbonato

de sódio saturada foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida, a camada orgânica foi lavada com salmoura e secada sobre sulfato de sódio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: n-hexano/acetato de etila = 5/1) para obterem-se 3,49 g do composto do título (produção: 73%).

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,23 (dd, 1H, $J = 8,2$ Hz, 1,6 Hz), 7,12-7,07 (m, 1H), 6,72 (dd, 1H, $J = 8,2$ Hz, 1,6 Hz), 6,61-6,57 (m, 1H), 4,59 (br s, 1H), 4,55 (br s, 1H), 3,38 (d, 2H, $J = 5,9$ Hz), 1,43 (s, 9H), 1,36 (s, 6H).

(1i) t-butil-éster do ácido {2-[(2-bromoacetil)-(2-clorofenil)amino]-1,1-dimetiletil}carbâmico

1,52 ml de brometo de bromoacetila (17,5 mmol) foram adicionados a uma solução de 3,49 g de t-butil-éster do ácido [2-(2-clorofenilamino)-1,1-dimetiletil]carbâmico obtida no Exemplo (1h) (11,7 mmol) em N,N'-dimetilacetamida (58 ml) sob esfriamento com gelo e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 10 minutos. Uma solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida, a camada orgânica foi lavada com água e salmoura e secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Hexano foi adicionado ao resíduo e o sólido foi coletado por filtração para obter-se 4,68 g do composto do título (produção: 95%).

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,51-7,47 (m, 2H), 7,38-7,29 (m, 2H), 4,63 (br s, 1H), 4,16 (d, 1H, $J = 14,1$ Hz), 3,99 (br d, 1H, $J = 14,1$ Hz), 3,69 (br d, 1H, $J = 11,7$ Hz), 3,53 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz), 1,35 (br s,

3H), 1,18 (s, 9H).

(1j) t-butil-éster do ácido 4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazino-1-carboxílico

Uma solução de 1,87 g de butóxido de potássio (16,7 mmol) em tetraidrofurano (110 ml) foi adicionada em uma solução de 4,68 g de t-butila éster do {2-[(2-bromoacetil)-(2-clorofenil)amino]-1,1-dimetiletil}carbâmico obtida no Exemplo (li) (11,2 mmol) em tetraidrofurano (110 ml) sob atmosfera de nitrogênio e sob esfriamento em um banho de gelo-acetona durante 30 minutos e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 10 minutos. Uma solução aquosa de cloreto de amônio saturada foi adicionada à mistura de reação. A mistura foi retornada para a temperatura ambiente e diluída com água, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida, a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtragem, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: hexano/acetato de etila = 2/1) para obterem-se 3,07 do composto do título (produção: 81%).

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,50-7,47 (m, 1H), 7,36-7,27 (m, 3H), 4,41 (br s, 1H), 4,09 (br s, 1H), 3,86 (br s, 1H), 3,28 (br s, 1H), 1,56 (br s, 6H), 1,50 (s, 9H).

(1k) 1-(2-clorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona

7,0 ml de ácido trifluoroacético (91 mmol) foram adicionados a uma solução de 3,07 g de t-butila éster do ácido 4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazino-1-carboxílico obtida no Exemplo (1j) (9,1 mmol) em cloreto de metileno (14 ml) em temperatura ambiente e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. Uma solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada foi adicionada, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida, a

camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/metanol = 10/1) para obterem-se 2,14 g do composto do título (produção: 98%).

Líquido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,49-7,46 (m, 1H), 7,35-7,24 (m, 3H), 3,76 (d, 1H, $J = 18,0$ Hz), 3,69 (d, 1H, $J = 18,0$ Hz), 3,47 (d, 1H, $J = 11,3$ Hz), 3,77 (d, 1H, $J = 11,3$ Hz), 1,39 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 239 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(11) N-{(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}-2-nitrobenzenossulfonamida

Uma solução de 192 mg de (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil)aziridin-2-il]diidrofurano-2-ona obtida no Exemplo (1g) (0,54 mmol) e 181 mg de 1-(2-clorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtidos no Exemplo (1k) (0,76 mmol) em tolueno (7 ml) foi agitada a 110 °C por 1,5 h. Após esfriar, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/acetato de etila = 5/1) para obterem-se 299 mg do composto do título (produção: 93%).

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 8,18-8,16 (m, 1H), 7,93 (br s, 1H), 7,83-7,76 (m, 2H), 7,46 (dd, 1H, $J = 7,8$ Hz, 2,0 Hz), 7,36-7,27 (m, 2H), 7,22-7,11 (m, 1H), 5,93 (br s, 0,5H), 5,53 (br s, 0,5H), 4,88-4,84 (m, 1H), 3,62 (br s, 1H), 3,30-3,10 (m, 3H), 2,92-2,69 (m, 2,5H), 2,56 (br s, 1H), 2,44 ddd, 1H, $J = 13,7$ Hz, 10,6 Hz, 5,9 Hz), 2,27-2,14 (m, 2,5H), 1,17 (br s, 3H), 1,08 (br s, 3H), 1,04 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 0,98 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz).

(1m) t-butila éster do ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}carbâmico

197 mg de carbonato de cézio (0,61 ml) foram adicionados a
 5 uma solução de 299 mg de N-{(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}-2-nitrobenzenossulfonamida obtida no Exemplo (11) (0,50 mmol) e 0,1 ml de tiofenol (teor: 95%) (1,00 mmol) em N,N'-dimetilformamida (5 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio em temperatura ambiente e a mistura foi agitada na
 10 mesma temperatura por uma hora. Salmoura foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/metanol = 20/1 – 10/1). 0,21 ml de trietilamina (1,51 mmol) e 132
 15 mg de dicarbonato de di-t-butila (0,61 mmol) foram adicionados a uma solução da 4-{(S)-2-amino-2-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}1-(2-clorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona (5 ml) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 15 horas. Salmoura foi adicionada à
 20 mistura de reação, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida, a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/acetato de etila = 2/1) para obterem-se 205 mg do
 25 composto do título (produção: 80%).

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,47 (dd, 1H, $J = 7,8$ Hz, 2,0 Hz), 7,34-7,20 (m, 3H), 4,86-4,78 (m, 1H), 4,47-4,42 (m, 1H), 3,87-3,81 (m, 1H), 3,58-3,24 (m, 4H), 2,79-2,32 (m, 0,5H), 2,62-2,57 (m, 2H),

2,44-2,39 (m, 0,5H), 2,31-2,24 (m, 1H), 2,21-2,11 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,26-1,22 (m, 6H), 1,03 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz), 0,97 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz).

(1n) t-butila éster do ácido {(1S,2S,4S)-4-(2-carbamoi1-2-metilpropilcarbamoil)-1-[4-(2-clorofenil)-2,1-dimetil-5-oxopiperazin-1-

5 ilmetil]-2-hidróxi-5-metilexil} carbâmico

140 mg de 3-amino-2,2-di(metil)propionamida obtidos no Exemplo de Referência 2 (1,21 mol) e 38 mg de 2-hidroxipiridina (0,40 mmol) foram adicionados a uma solução de 205 mg de t-butil éster do ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S) -4-isopropil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}carbâmico obtida no Exemplo (1m) (0,40 mmol) em trietilamina (4 ml) e a mistura foi agitada a 80 °C por quatro horas. A mistura de reação foi esfriada e então concentrada sob pressão reduzida e ainda agitada a 80 °C por 14 horas. A mistura de reação foi esfriada e então água foi adicionada, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtragem, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/metanol = 40/3) para obterem-se 167 mg do composto do título (produção: 66%).

20 Sólido amarelo.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,48-7,46 (m, 1H), 7,36-7,14 (m, 3H), 6,31-5,56 (m, 4H), 5,02 (br s, 0,6H), 4,66 (br s, 0,4H), 3,92-3,33 (m, 6H), 3,28-3,14 (m, 2H), 2,76-2,51 (m, 2H), 2,11-2,06 (m, 1H), 1,92-1,76 (m, 2H), 1,67-1,61 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,26-1,22 (m, 12H), 0,96-0,91 (m, 6H).

(1o) Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2-carbamoi1-2-metilpropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico

0,41 ml de ácido trifluoroacético (5,4 mmol) foram

adicionados a uma solução de 167mg de t-butila éster do ácido {(1S,2S,4S)-4-(2-carbamoi1-2-metilpropilcarbamoi1)-1-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidróxi-5-metilexil}carbâmico obtida no Exemplo (1n) (0,28 mmol) em cloreto de metileno (0,82 ml) em temperatura ambiente e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 50 minutos. Após concentração sob pressão reduzida, uma solução de bicarbonato de sódio saturada foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida, a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtragem, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/metanol/trietilamina = 100/10/1). 10,0 mg de ácido fumárico (0,09 mmol) foram adicionados a uma solução de 90 mg de (2-carbamoi1-2-metilpropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico obtidos acima (0,17 mmol) em metanol (2 ml) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por cinco minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o cloreto de metileno (0,8 ml) foi adicionado ao resíduo. Dietil éter (8 ml) foi adicionado ainda e o sólido foi coletado por filtragem para obterem-se 90 mg do composto do título (produção: 58%).

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,56-7,53 (m, 1H), 7,44-7,32 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 3,86-3,59 (m, 2H), 3,52-3,12 (m, 6H), 2,95 (br t, 0,6H, $J = 12,5$ Hz), 2,81-2,67 (m, 0,8H), 2,51 (dd, 0,6H, $J = 13,5$ Hz, 4,1 Hz), 2,38-2,33 (m, 1H), 1,88-1,67 (m, 3H), 1,31-1,27 (m, 6H), 1,22 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,99-0,96 (m, 6H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 525 ($(\text{M}+\text{H})^+$)

(Exemplo 2)

Fumarato de [(S)-2-metilbutil]amida do ácido (2S,4S,5S)-5-

amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar No. 1-170))

(2a) t-butila éster do ácido {(1S,2S,4S)-1-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidróxi-5-metil-4-[(S)-2-

5 metilbutilcarbamoil] hexil} carbâmico

0,24 ml de (S)-2-metilbutilamina (2,0 mmol) e 37 mg de 2-hidroxi-2,2,2-trimetil-3,4-dihidropiridina (0,39 mmol) foram adicionados a 200 mg de t-butila éster do ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-2-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}carbâmico obtidos no Exemplo (1m) (0,39 mmol) e a mistura foi agitada a 80 °C por quatro horas. A mistura de reação foi esfriada e então água foi adicionada, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida, a camada orgânica foi lavada com salmoura e então secada sobre sulfato de sódio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/acetona = 3/1) para obter-se 184 mg do composto do título (produção: 79%).

Sólido incolor.

Espectro ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,48-7,46 (m, 1H), 7,34-7,21 (m, 3H), 5,70 (br t, 1H, J = 5,5 Hz), 5,05 (br s, 1H), 3,89 (br d, 1H, J = 9,4 Hz), 3,70 (br s, 0,4H), 3,65 (br s, 0,6 H), 3,49-3,10 (m, 6H), 2,81-2,63 (m, 2H), 2,07-2,02 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,79-1,52 (m, 3H), 1,46-1,35 (m, 10H), 1,25-1,11 (m, 7H), 0,97 – 0,88 ((m, 12H).

(2b) Fumarato de [(S)-2-metilbutil]amida do ácido(2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico

2,3 ml de uma solução de ácido clorídrico 4 N em dioxano (9,3 mmol) foram adicionados a uma solução de 184 mg de t-butila éster do ácido {((1S,2S,4S)-1-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidróxi-5-metil-4-[(S)-2-metilbutil]hexil}carbâmico obtida no Exemplo (2a)

(0,31 mmol) em dioxano (0,3 ml) em temperatura ambiente e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 15 minutos. Uma solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada foi adicionada à mistura de reação sob esfriamento em um banho de gelo, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/metanol/trietilamina = 100/10/1). 17,6 mg de ácido fumárico (0,24 mmol) foram adicionados a uma solução de 118 mg de [(s)-2-metilbutil]amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico obtida acima (0,24 mmol) em metanol (2,4 ml) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 5 minutos. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obterem-se 111 mg do composto do título (produção: 59%).

15 Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 8,01 (br s, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,44-7,32 (m, 3H), 6,68 (s, 2H), 3,67-3,60 (m, 2H), 3,51-3,45 (m, 1H), 3,37-3,11 (m, 4H), 3,06-2,92 (m, 1,6H), 2,81-2,67 (m, 0,8H), 2,52 (d, 0,6H, $J = 13,3$ Hz, 4,3 Hz), 2,37-2,31 (m, 1H), 1,88-1,80 (m, 2H), 1,74-1,68 (m, 1H), 1,63-1,53 (m, 1H), 1,51-1,41 (m, 1H), 1,31-1,27 (m, 6H), 1,22-1,11 (m, 1H), 1,00-0,91 (m, 12H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 496 ($(\text{M}+\text{H})^+$)

(Exemplo 3)

25 Hemifumarato (1/2 fumarato) de ciclopentilamida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico

(Composto Exemplar No. 1-647)

(3a) t-butila éster do ácido {(1S,2S,4S)-1-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-4-ciclopentilcarbamoil-2-idróxi-5-

metilexil}carbâmico

0,17 g de ciclopentilamina (2,0 mmol) e 37 mg de 2-hidroxipiridina (0,39 mmol) foram adicionados a 200 mg de t-butila éster do ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}carbâmico obtidos no Exemplo (1m) (0,39 mmol) e a mistura foi agitada a 80 °C por seis horas. A mistura de reação foi esfriada e então água foi adicionada, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida, a camada orgânica foi lavada com salmoura e então secada sobre sulfato de sódio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/metanol = 20/1) para obterem-se 193 mg do composto do título (produção: 83%).

Sólido incolor.

Espectro ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,49-7,46 (m, 1H), 7,35-7,21 (m, 3H), 5,68 (br d, 1H, J = 7,4 Hz), 5,06 (br s, 1H), 4,27-4,18 (m, 1H), 3,90 (br d, 1H, J = 10,2 Hz), 3,70-3,62 (m, 1H), 3,50-3,22 (m, 4H), 2,79-2,64 (m, 2H), 2,01-1,55 (m, 10H), 1,46 (s, 9H), 1,42-1,36 (m, 2H), 1,26-1,23 (m, 6H), 0,96-0,93 (m, 6H).

(3b) Hemifumarato (1/2 fumarato) de ciclopentilamida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-1,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]4-hidróxi-2-isopropilexanóico

0,75 ml de ácido trifluoroacético (9,8 mmol) foram adicionados a uma solução de 193 mg de t-butil éster do ácido {((1S,2S,4S)-1-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-4-ciclopentilcarbamoil-2-hidróxi-5-metilexil}carbâmico obtida no Exemplo (3a) (0,33 mmol) em cloreto de metileno (1,5 ml) em temperatura ambiente e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e diluída com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada, seguido por extração com cloreto de

metileno. Em seguida a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtragem, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/metanol/trietilamina = 200/20/1). 33,5 mg de ácido fumárico (0,29 mmol) foram adicionados a uma solução de 144 mg de ciclopentilamida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico obtida acima (0,29 mmol) em metanol (3 ml) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por cinco minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e cloreto de metileno (1,5 ml) e éter (15 ml) foram adicionados ao resíduo. O sólido foi coletado por filtragem para obterem-se 153 mg do composto do título (produção: 86%).

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 8,00 (br d, 1H, $J = 7,4$ Hz), 7,56-7,53 (m, 1H), 7,44-7,32 (m, 3H), 6,69 (s, 1H), 4,17-4,11 (m, 1H), 3,67-3,59 (m, 2H), 3,52-3,46 (m, 1H), 3,37-3,14 (m, 3H), 2,95 (br t, 0,6H, $J = 12,3$ Hz), 2,81-2,69 (m, 0,8H), 2,55-2,50 (m, 0,6 H), 2,32-2,27 (m, 1H), 1,96-1,90 (m, 2H), 1,87-1,44 (m, 9H), 1,31-1,26 (m, 6H), 0,99-0,95 (m, 6H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 493 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Exemplo 4)

Fumarato de butilamida do ácido (2S,4S,5S)-5-amido-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar No. 1-46)

(4a) t-butila éster do ácido {((1S,2S,4S)-4-butilcarbamoil-1-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidróxi-5-metilexil}carbâmico

0,14 g de n-butilamina (2,0 mmol) e 37 mg de 2-hidroxipiridina (0,39 mmol) foram adicionados a 200 mg de t-butila éster do

ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}carbâmico obtidos no Exemplo (1m) (0,39 mmol) e a mistura foi agitada a 70 °C por uma hora. A mistura de reação foi esfriada e então água foi adicionada, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida, a camada orgânica foi lavada com salmoura e então secada sobre sulfato de sódio anidro. Após filtragem, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/metanol = 20/1) para obterem-se 215 mg do composto do título (produção: 94%).

Sólido incolor.

Espectro ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,48-7,46 (m, 1H), 7,34-7,21 (m, 3H), 5,71 (br s, 1H), 5,04 (br s, 1H), 3,89 (br d, 1H, J = 10,2 Hz), 3,70 (br s, 0,4 H), 3,65 (br s, 0,6H), 3,48-3,16 (m, 6H), 2,78-2,63 (m, 2H), 2,04-1,88 (m, 2H), 1,79-1,64 (m, 2H), 1,54-1,31 (m, 13H), 1,46-1,23 (m, 6H), 0,97-0,90 (m, 9H).

(4b) Fumarato de butilamida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico

0,86 ml de ácido trifluoroacético (11 mmol) foram adicionados a uma solução de 215 mg de t-butiléster do ácido {(1 S,2S,4S)-4-butilcarbamoil-1-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidróxi-5-metilexil}carbâmico obtido no Exemplo (4a) (0,37 mmol) em cloreto de metileno (1,7 ml) em temperatura ambiente, e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e diluída com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida, a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtragem, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto

de metileno/metanol/trietilamina = 200/2011). 35,2 mg de ácido fumárico (0,30 mmol) foram adicionados a uma solução de 146 mg de butil amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico obtidos acima (0,30 mmol) em metanol (3 ml), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por cinco minutos. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obterem-se 155 mg do composto do título (produção: 71 %). Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 8,03 (br s, 1H), 7,56-7,53 (m, 1H), 7,447,32 (m, 3H), 6,68 (s, 2H), 3,68-3,60 (m, 2H), 3,51-3,45 (m, 1H), 3,37-3,18 (m, 5H), 2,95 (br t, 0,6H, $J = 11,0$ Hz), 2,82-2,67 (m, 0,8H), 2,52 (dd, 0,6H, $J = 13,7$ Hz, 3,9 Hz), 2,33-2,28 (m, 1H), 1,87-1,78 (m, 2H), 1,75-1,68 (m, 1H), 1,55-1,48 (m, 2H), 1,42-1,33 (m, 2H), 1,31-1,26 (m, 6H), 1,00-0,93 (m, 9H).

Espectro de massa (FAB+), m/z : 482((M+H) $^+$).

(Exemplo 5)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de isobutila amida do ácido (2S,4S,5S)-5-Amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar No. 1-125)

147 mg do composto do título (produção total durante duas etapas: 64%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1n) e (10) empregando-se t-butil éster do ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil} carbâmico obtido no Exemplo (1m) e isobutilamina. Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD_3 , 400 MHz), δ 0: 7,56-7,53 (m, 1H), 7,44-7,32 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 3,67-3,60 (m, 2H), 3,52-3,46 (m, 1H), 3,37-3,11 (m, 4H), 2,97-2,89 (m, 1,6H), 2,80-2,67 (m, 0,8H), 2,53-2,49 (m, 0,6H), 2,37-2,32 (m, 1H), 1,88-1,68 (m, 4H), 1,31-1,26 (m, 6H), 1,00-0,93 (m, 12H).

Espectro de massa (FAB+), m/z : 481((M+H) $^+$).

(Exemplo 6)

Fumarato de isopropilamida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar 1-2)

5 147 mg do composto do título (produção total durante duas etapas: 64%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1N) e (1o) empregando-se t-butil éster do ácido{(S)-2-[4-(2-clorofenil)2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}carbâmico obtido no Exemplo (1m) e isopropilamina.

10 Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz), δ : 7,90 (br d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,55-7,54 (m, 1H), 7,43-7,32 (m, 3H), 6,68 (s, 2H), 4,06-3,98 (m, 1H), 3,66-3,60 (m, 2,4H), 3,53-3,46 (m, 1,4H), 3,37-3,35 (m, 0,8H), 3,23-3,19 (m, 0,8H), 3,17-3,13 (m, 0,6H), 2,97-2,92 (m, 0,6H), 2,80-2,69 (m, 0,8H), 2,54-2,51 (m, 0,6H), 2,29-2,25 (m, 1H), 1,85-1,78 (m, 2H), 1,74-1,68 (m, 15 1H), 1,31-1,261 (m, 6H), 1,19-1,15 (m, 6H), 1,00-0,96 (m, 6H).

Espectro de massa (FAB+), m/z : 467((M+H)+).

(Exemplo 7)

Fumarato de cicloexilamida do ácido (2S,4S,5S)-5-Amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico

20 133 mg do composto do título (produção total durante duas etapas: 54%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1n) e (1o) empregando-se t-butil éster do ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}carbâmico obtido no Exemplo (1m) e cicloexilamina.

25 Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,90 (br d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,44-7,32 (m, 3H), 6,69 (s, 2H), 3,47-3,59 (m, 4H), 3,54-3,46 (m, 1H), 3,37-3,12 (m, 2H), 2,97-2,91 (m, 0,6H), 2,81-2,68 (m, 0,8H), 2,55-2,50 (m, 0,6H), 2,30-2,24 (m, 1H), 1,90-1,62

8H), 1,41-1,15 (m, 11H), 1,01-0,95 (m, 6H).

Espectro de massa (FAB+), m/z: 507((M+H)+).

(Exemplo 8)

5 Fumarato de (3-hidróxi-2,2-dimetilpropil)amida do ácido(2S,4S,5S)-5-Amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar No. 1-288)

126 mg do composto do título (produção total durante duas etapas: 51 %) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1n) e (1o) empregando-se t-butil éster do ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil} carbâmico obtido no Exemplo (1m) e 3-amino-2,2-dimetilpropan-1-ol.

Sólido incolor.

Espectro ^1NMR (CD_3OD , 500 MHz), δ : 8,08-8,05 (m, 1H), 7,56-7,55 (m, 1H), 7,44-7,34 (m, 3H), 6,70 (s, 2H), 3,67-3,61 (m, 2H), 3,52-3,45 (m, 1H), 3,39-3,15 (m, 6H), 3,05-3,02 (m, 1H), 2,98-2,93 (m, 0,6H), 2,80-2,70 (m, 0,8H), 2,55-2,52 (m, 0,6H), 2,43-2,39 (m, 1H), 1,89-1,83 (m, 2H), 1,74-1,69 (m, 1H), 1,32-1,27 (m, 6H), 1,02-1,00 (m, 6H), 0,91-0,90 (m, 6H).

Espectro de massa (FAB+), m/z: 511((M+H)+).

20 (Exemplo 9)

Fumarato de [(S)-1-hidroximetil-2-metilpropil]amida do ácido (2S,4S,5S)-5-Amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar No. 1-244)

188 mg do composto do título (produção total durante duas etapas: 46%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1n) e (1o) empregando-se t-butil éster do ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil} carbâmico obtido no Exemplo (1m) e 1-valinol. Sólido incolor.

Espectro ^1NMR (CD_3OD , 500 MHz), δ : 7,69 (d, 1H, J = 8,7

Hz), 7,55-7,54 (m, 1H), 7,43-7,32 (m, 3H), 6,69 (s, 2H), 3,75-3,16 (m, 9H), 2,98-2,94 (m, 0,6H), 2,802,69 (m, 0,8H), 2,54-2,51 (m, 0,6H), 2,40-2,36 (m, 1H), 1,95-1,83 (m, 3H), 1,74-1,69 (m, 1H), 1,31-1,27 (m, 6H), 1,01-0,95 (m, 12H).

5 Espectro de massa (FAB+), m/z: 511((M+H)+).

(Exemplo 10)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2-carbamoi1-2-metilpropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-Amino-4-hidróxi-2-isopropil-6-{4-[2-(3-metoxipropóxi) fenil]-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il} hexanóico
10 (Composto Exemplar No. 1438)

(10a) t-butil éster do ácido [2-(2-Benziloxifenilamino)-1,1-dimetiletil]carbâmico

6,38 g de triacetoxiboroidreto de sódio (30,1 mmol) foram adicionados a uma solução de 4,68 g de t-butil éster do ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbâmico obtido no Exemplo de Referência 3 (25,0 mmol), 5,0 g de 15 2-benziloxianilina (25,0 mmol) e 1,44 ml de ácido acético (25,0 mmol) em cloreto de metileno (250 ml) sob esfriamento com gelo, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. Uma solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração 20 com cloreto de metileno. Em seguida a camada orgânica foi lavada com salmoura e secada sobre sulfato de sódio anidro. Após filtragem, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: hexano/acetato de etila = 5/1) para obterem-se 8,50 g do composto do título (produção: 91 25 %).

Sólido incolor.

Espectro ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,45-7,33 (m, 5H), 6,89-6,83 (2H, m), 6,70 (dd, 1H, J = 7,8 Hz, 1,5 Hz), 6,64-6,60 (m, 1H), 5,09 (br s, 2H), 4,58 (br s, 1H), 4,51 (br s, 1H), 3,31 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 1,39 (s,

9H), 1,33 (s, 6H).

(10b) t-butil éster do ácido {2-[(2-Benziloxifenil)-(2-bromoacetil) amino]-1,1-dimetiletil} carbâmico

1,08 g de bicarbonato de sódio (12,9 mmol) e 1,0 ml de
 5 bromo acetila brometo (11,3 mmol) foram adicionados a uma solução de 4,00 g de t-butil éster do ácido [2-(2-benziloxifenilamino)-1,1dimetiletil]carbâmico obtido no Exemplo (10a) (10,7 mmol) em um solvente misto de acetato de etila (50 ml) e água (50 ml) sob esfriamento com gelo, e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 10 minutos. Após extração com acetato de etila, a
 10 camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtragem, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: hexano/acetato de etila = 2/1) para obterem-se 4,86 g do composto do título (produção: 92%).

Sólido incolor.

15 Espectro ^1NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,41-7,29 (m, 7H), 7,08-7,00 (m, 2H), 5,15 (d, 1H, $J = 11,3$ Hz), 5,08 (d, 1H, $J = 1,3$ Hz), 4,69 (br, 1H), 4,04 (d, 1H, $J = 14,0$ Hz), 3,95 (1H, d, $J = 14,0$ Hz), 3,69 (d, 1H, $J = 11,3$ Hz), 3,62 (d, 1H, $J = 11,3$ Hz), 1,29 (s, 3H), 1,19 (s, 9H), 1,12 (s, 3H).

20 (10c) t-butil éster do ácido 4-(2-Benziloxifenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazino-1-carboxílico

Uma solução de 1,59 g de t-butóxido de potássio (14,2 mmol) em tetraidrofurano (100 ml) foi adicionada a uma solução de 4,64 g de t-butil éster do ácido {2-[(2-benziloxifenil)-(2bromoacetil) amino]-1,1-dimetiletil}carbâmico obtidos no Exemplo (10b) (9,64 mmol) em
 25 tetraidrofurano (100 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio e sob esfriamento em um banho de gelo seco-acetona durante 30 minutos, e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 10 minutos. Uma solução aquosa de cloreto de amônio saturada foi adicionada à mistura de reação.

A mistura foi retornada à temperatura ambiente e água foi

adicionada, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida, a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtragem, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/acetato de etila = 5/1) para obterem-se 3,42 g do composto do título (produção: 94%). Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,39-7,25 (m, 5H), 7,04-6,99 (m, 4H), 5,10 (s, 2H), 4,19 (br s, 2H), 3,49 (br s, 2H), 1,48 (br s, 15H).

(10d) t-butil éster do ácido 4-(2-Hidroxifenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazino-1-carboxílico

Uma suspensão de t-butil éster do ácido 3,42 g de 4-(2-benziloxifenil)-2,2-dimetil-5oxopiperazino-1-carboxílico do Exemplo (10c) (8,94 mmol) e 342 mg de 10% paládio-carbono (50% úmido) em metanol (90 ml) foram agitados sob uma atmosfera de hidrogênio em temperatura ambiente por seis horas. O hidrogênio do vaso de reação foi substituído por nitrogênio. Em seguida, paládio-carbono fora separados por filtragem e lavados com metano. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: hexano/acetato de etila = 1/1) para obterem-se 2,6 g do composto do título (produção: quant.). Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,25-7,22 (m, 1H), 7,11-7,07 (m, 2H), 7,02-6,98 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 1,52 (s, 6H), 1,51 (s, 9H).

(10e) t-butil éster do ácido 4-[2-(3-Metoxipropóxi)fenil]-2,2-dimetil-5-oxopiperazino-1-carboxílico

450 mg de 3-metoxipropila brometo (2,94 mmol) e 958 mg de carbonato de cézio (2,94 mmol) foram adicionados a uma solução de 573 mg de t-butil éster do ácido 4-(2-hidroxifenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazino-1-

carboxílico obtidos no Exemplo (10d) (1,96 mmol) em N,N-dimetilformamida (20 ml), e a mistura foi agitada a 100°C por quatro horas. A mistura de reação foi esfriada e então água foi adicionada, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida a camada orgânica foi lavada com salmoura e então secada sobre sulfato de sódio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: n-hexano-acetato de etila = 1/1) para obterem-se 540 mg do composto do título (produção: 70%).

10 Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,29-7,25 (m, 1H), 7,00-6,95 (m, 3H), 4,22 (br s, 2H), 4,10 (t, 2H, $J = 6,2$ Hz), 3,53-3,50 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 2,04 (quint, 2H, $J = 6,2$ Hz), 1,52 (br s, 6H), 1,50 (s, 9H).

(10f) 1-[2-(3-Metoxipropóxi)fenil]-5,5-dimetilpiperazin-2ona
15 400 mg do composto do título (produção: quant.) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplo (1k) empregando-se t-butil éster do ácido 4-[2-(3-metoxipropóxi)fenil]-2,2-dimetil-5-oxopiperazino-1- obtido no Exemplo (10e).

Líquido incolor.

20 Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,29-7,25 (m, 1H), 7,17-7,15 (m, 1H), 6,99-6,95 (m, 2H), 4,00 (t, 2H, $J = 6,2$ Hz), 3,69 (s, 2H), 3,53 (t, 2H, $J = 6,2$ Hz), 3,40 (br s, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,05 (quint. 2H, $J = 6,2$ Hz), 1,32 (6H, s).

(10g) Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2-carbamoi1-2-metilpropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-Amino-4-hidróxi-2-isopropil-6-{4-[2-(3metoxipropóxi)fenil]-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il} hexanóico
25

165 mg do composto do título (produção total durante cinco etapas: 28%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (11) a (1o) empregando-se (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-I(2-nitrobenzenossulfonil)

aziridin-2-il]diidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (10f) e 3-amino-2,2-di(metil)propionamida obtida no Exemplo de Referência 2,

Sólido incolor.

Espectro ^1NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,35-7,30 (m, 1H),
 5 7,17 (dd, 1H, $J = 7,8, 1,5$ Hz), 7,10-7,08 (m, 1H), 7,01-6,97 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,12-4,09 (m, 2H), 3,63-3,45 (m, 5H), 3,41-2,32 (m, 11H), 2,02 (quint, 2H, $J = 6,2$ Hz), 1,86-1,67 (m, 3H), 1,26 (br s, 3H), 1,25 (br s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,99-0,96 (m, 6H).

Espectro de massa (FAB+), m/z : 578((M+H)+).

10 (Exemplo 11)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2-carbamoi1-2-metilpropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-Amino-4-hidróxi-2-isopropil-6-{4-[2-(2-metoxietóxi) fenil]-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il}hexanóico (Composto Exemplar No. 1-436)

15 (11a) 1-[2-(2-Metoxietóxi)fenil]-5,5-dimetilpiperazin-2-ona

518 mg de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (2,05 mmol), 156 mg de 2-etoxietanol (2,05 mmol) e 0,42 ml de tributilfosfina (2,05 mmol) foram adicionados a uma solução de 400 mg de t-butil éster do ácido 4-(2-hidroxifenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazino-1-carboxílico obtido no Exemplos
 20 (10d) (1,36 mmol) em tolueno (14 ml) e a mistura foi agitada a 100 °C por três hora. A mistura de reação foi esfriada e então água foi adicionada, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida a camada orgânica foi lavada com salmoura e então secada sobre sulfato de sódio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi
 25 purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: n-hexano/acetato de etila = 1/2) para obterem-se 444 mg de t-butil éster do ácido 4-[2-(2-metoxietóxi)fenil]-2,2-dimetil-5-oxopiperazino-1-carboxílico (produção: 86%).

327mg do composto do título (produção quant.) foram

obtidos da mesma maneira que no Exemplo (1k) empregando-se 444 mg de t-butil éster do ácido 4-[2-(2-metoxietóxi)fenil]-2,2-dimetil-5-oxopiperazino-1-carboxílico na reação acima (1,17 mmol).

Sólido incolor.

5 Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,29-7,17 (m, 1H), 7,18 (dd, 1H, $J = 7,8$ Hz, 1,5 Hz), 7,01-6,96 ((m, 2H), 4,14 (t, 2H, $J = 4,7$ Hz), 3,71 (t, 2H, $J = 4,7$ Hz), 3,69 (s, 2H), 3,43 (br s, 2H), 3,40 (s, 3H), 1,32 (s, 6H).

10 (11b) Hemifumarato (1/2 fumarato) de carbamoil-2-metilpropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-Amino-4-hidróxi-2-isopropil-6-{4-[2-(2metoxietóxi) fenil]-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il} hexanóico

136 mg do composto do título (produção total durante cinco etapas: 22%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (11) a (1o) empregando-se (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1(2-nitrobenzenossulfonil)aziridin-2-il]diidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (1g), 1-[2-(2-metoxietóxi)fenil]-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtida no Exemplo (11a) e 3-amino-2,2-di(metil)propionamida obtida no Exemplo de Referência 2, Sólido incolor.

20 Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,36-7,31 (m, 1H), 7,18 (dd, 1H, $J = 7,8$ Hz, 1,5 Hz), 7,13-7,10 (m, 1H), 7,03-6,99 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,19-4,16 (m, 2H), 3,72 (t, 2H, $J = 4,3$ Hz), 3,36-3,55 (m, 2H), 3,49-3,45 (m, 1H), 3,38-2,33 (m, 11H), 1,86-1,77 (m, 2H), 1,74-1,67 (m, 1H), 1,27 (br s, 3H), 1,25 (br s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,00-0,96 (m, 6H).

Espectro de massa (FAB+), m/z : 564((M+H)+).

25 (Exemplo 12)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2-carbamoil)-2-metilpropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-4-hidróxi-2-isopropil-6-[4-(2-metoximetoxifenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]hexanóico (Composto Exemplar No. 1-434)

(12a) 1-(2-metoximetoxifenil)-5,5-dimetilpiazin-2-ona

0,72 ml de diisopropiletilamina (4,10 mmol) e 0,16 ml de metoximetila cloreto (2,05 mmol) foram adicionados a uma solução de 400 mg de t-butil éster do ácido 4-(2-hidroxifenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazino-1-carboxílico obtida no Exemplo (10d) (1,36 mmol) em cloreto de metileno (14 ml) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Água foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida, a camada orgânica foi lavada com salmoura e secada sobre sulfato de sódio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: n-hexano/acetato de etila = 1/1) para obterem-se 497 g de t-butil-éster do ácido 2,2-dimetil-4-(2-metoximetoxifenil)-5-oxopiperazino-2-carboxílico (produção: quant.).

0,58 ml de trietilamina (4,10 mmol) e 0,3 ml de iodotrimetilsilano (2,05 mmol) foram adicionados a uma solução de 497 mg de t-butil éster do ácido 4-(2-metoximetoxifenil)-2,4-dimetil-5-oxopiperazino-1-carboxílico obtida na reação acima (1,36 mmol) em cloreto de metileno (14 ml) e a mistura foi agitada a 0 °C por 30 minutos. Uma solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida, a camada orgânica foi lavada com salmoura e secada sobre sulfato de sódio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (tipo NH) (solvente de eluição: cloreto de metileno/metanol = 20/1) para obterem-se 310 mg do composto do título (produção: 86%).

Líquido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,29-7,24 (m, 1H), 7,20-7,16 (m, 2H), 7,05-7,01 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,43 (br s, 2H), 1,34 (s, 6H).

(12b) Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2-carbamoi1-2-metilpropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-4-hidróxi-isopropil-6-[4-(2-metoximetoxifenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]hexanóico

Uma solução de 214 mg de (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonil)aziridin-2-il]diidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (1g) (0,60 mmol) e 207 mg de 1-(2-metoximetoxifenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtida no Exemplos (12a) (0,78 mmol) em tolueno (7 ml) foi agitada a 110 °C por 45 minutos. Após esfriamento, a mistura de reação foi concentradas sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/metanol = 20/1) para obterem-se 326 mg de N-[(S)-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetraidrofuran-2-il]-2-[4-(2-metoximetoxifenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]etil]-2-nitrobenzenossulfonamida (produção: 87%).

206 mg de carbonato de cézio (0,63 mmol) foram adicionados a uma solução de 326 mg de N-[(S)-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetraidrofuran-2-il]-2-[4-(2-metoximetoxifenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]etil]-2-nitrobenzenossulfonamida obtida na reação acima (0,53 mmol) e 0,12 ml de tiofenol (conteúdo: 95%) (1,1 mmol) em N,N-dimetilformamida (5 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio em temperatura ambiente e a mistura foi agitada na mesma temperatura por duas horas. Salmoura foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida, a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/metanol = 20/1 – 10/1). 49 mg de bicarbonato de sódio (0,57 mmol) e 78 µl de cloreto de benziloxicarbonila (0,53 mmol) foram adicionados a uma solução de 209 mg de 4-[(S)-2-amino-2-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil]-1-(2-metoximetoxifenil)-5,5,-dimetilpiperazin-2-ona obtida acima (0,48 mmol) em

um solvente misto de acetato de etila (3 ml) e água (3 ml) sob esfriamento com gelo e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 30 minutos. Salmoura foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida, a camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/metanol = 20/1) para obterem-se 263 mg de benzila éster do ácido {(S)-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetraidrofurano-2-il]-2-[4-(2-metoximetoxifenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]etil} carbâmico (produção: 87%).

161 mg de 3-amino-2,2-di(metil)propionamida obtida no Exemplo de Referência 2 (1,39 mmol) e 44 mg de 2-hidroxipiridina (0,46 mmol) foram adicionados a uma solução de 263 mg de benzila éster do ácido {(S)-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetraidrofurano-2-il]-2-[4-(2-metoximetoxifenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]etil} carbâmico, obtida na reação acima (0,46 mmol) em trietilamina (4,6 ml) e a mistura foi agitada a 80 °C por duas horas. A mistura de reação foi esfriada e então concentrada sob pressão reduzida e ainda agitada a 80 °C por 9 horas. A mistura de reação foi esfriada e então água foi adicionada, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida, a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/metanol = 40/3) para obterem-se 166 mg de benzila éster do ácido {(1S,2S,4S)-4-(2-carbamoi-2-metilpropilcarbamoil)-1-hidróxi-1-[4-(2-metoximetoxifenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-5-metilexil} carbâmico (produção: 52%).

Uma suspensão de 166 mg de benzila éster do ácido {(1S,2S,4S)-4-(2-carbamoi-2-metilpropilcarbamoil)-2-hidróxi-1-[4-(2-metoximetoxifenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-5-metilexil}

carbâmico obtida na reação acima (0,24 mmol) e 83 mg de 10% paládio-carbono (50% úmido) em etanol (3 ml) foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio em temperatura ambiente por duas horas. Hidrogênio no vaso de reação foi substituído por nitrogênio. Em seguida, paládio-carbono foi separado por filtração e lavado com etanol. O solvente foi evaporado do filtrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/metanol/trietilamina = 200/20/1). 10,8 mg de ácido fumárico (0,093 mmol) foram adicionados a uma solução de 102 mg de (2-carbamoi1-2-metilpropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-4-hidróxi-2-isopropil-6-[4-(2-metoximetoxifenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]hexanóico obtida acima (0,18 mmol) em metanol (3 ml) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por cinco minutos. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obterem-se 99 mg do composto do título (produção: 66%).

15 Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,34-7,30 (m, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,19 (dd, 1H, $J = 7,8$ Hz, 1,5 Hz), 7,08-7,04 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,65-3,59 (m, 2H), 3,50-2,33 (m, 14H), 1,88-1,67 (m, 3H), 1,27 (br s, 3H), 1,25 (br s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,00-0,96 (m, 6H).

20 espectro de massa (FAB^+), m/z : 550 ($(\text{M}+\text{H})^+$)

(Exemplo 13)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2-carbamoi1-2-metilpropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-4-hidróxi-2-isopropil-6-[4-(2-metoxifenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]hexanóico (Composto

25 Exemplar No. 1-446)

(13a) 5,5-dimetil-1-(2-metoxifenil)piperazin-2-ona

283 mg de carbonato de potássio (1,04 mmol) e 0,13 ml de iodeto de metila (2,04 mmol) foram adicionados a uma solução de 400 mg do composto obtido no Exemplo (10d) (1,36 mmol) em $\text{N,N}'$ -dimetilformamida

(13 ml) e a mistura foi agitada a 50 °C por quatro horas. A mistura de reação foi esfriada e então água foi adicionada, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida a camada orgânica foi lavada com salmoura e então secada sobre sulfato de sódio anidro. Após filtragem, o solvente foi evaporado sob
 5 pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: n-hexano/acetato de etila = 1/1) para obterem-se 399 mg de t-butil éster do ácido 2,2-dimetil-4-(2-metoxifenil)-5-oxopiperazino-1-carboxílico (produção: 95%).

266 mg do composto do título (produção: 87%) foram obtidos
 10 da mesma maneira que no Exemplo (1k) empregando-se 399 mg de t-butil éster do ácido 2,2-dimetil-4-(2-metoxifenil)-5-oxopiperazino-1-carboxílico obtido na reação acima (1,3 mmol).

Líquido incolor.

Espectro ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,31-7,27 (m, 1H),
 15 7,18-7,15 (m, 1H), 7,00-6,96 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,39 (br s, 2H), 1,32 (s, 6H).

(13b) Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2-carbamoi1-2-metilpropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-amino-4-hidróxi-2-isopropil-6-[4-(2-metoxifenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]hexanóico

20 81 mg do composto do título (produção total através de cinco etapas: 25%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (11) a (1o) empregando-se
 (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil)aziridin-2-il]diidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (1g),
 5,5-dimetil-1-(2-metoxifenil)piperazin-2-ona obtida no Exemplo (13a) e 3-
 25 amino-2,2-di(metil)propionamida obtida no Exemplo de Referência 2.

Líquido incolor.

Espectro ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,38-7,33 (m, 1H),
 7,18-7,15 (m, 1H), 7,12-7,10 (m, 1H), 7,02-6,98 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,84
 (s, 3H), 3,64-3,57 (m, 2H), 3,51-3,46 (m, 1H), 3,42-2,33 (m, 8H), 1,88-1,67

(m, 3H), 1,26 (br s, 3H), 1,24 (br s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,00-0,96 (m, 6H).

espectro de massa (FAB⁺), m/z: 520 ((M+H)⁺)

(Exemplo 14)

5 Fumarato de 2-(carbamoil-2-metilpropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-(2,4-dimetil-5-oxo-4-fenilpiperazin-1-il)-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar No. 1-433)

(14a) 5,5-dimetil-1-1-fenilpiperazin-2-ona

10 4,41 g de t-butil éster do ácido {2-(2-bromoacetil) fenilamino]-1,1-dimetil}carbâmico (produção: 73%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1h) e (1i) empregando-se t-butil éster do ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbâmico, obtido no Exemplo de Referência 3, e anilina.

15 11,9 g de carbonato de cézio (34,4 mmol) foram adicionados a uma solução de 4,41 de t-butil éster do ácido {2-[(2-bromoacetil)fenilamino]-1,1-dimetiletil}carbâmico, obtida na reação acima (11,5 mmol) em N,N'-dimetilformamida (58 ml) sob esfriamento com gelo e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas. Água foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida, a camada orgânica foi lavada com água e salmoura e secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: hexano/acetato de etila = 10/1 – 5/1 – 2/1) para obterem-se 1,83 g de t-butil éster do ácido 2,2-dimetil-5-oxo-4-fenilpiperazino-1-carboxílico (produção: 53%).

25 1,0 ml de ácido trifluoroacético (13 mmol) foi adicionado a uma solução de 0,40 g de t-butil éster do ácido 2,2-dimetil-5-oxo-4-fenilpiperazino-1-carboxílico obtida na reação acima (1,31 mmol) em cloreto de metileno (2 ml) em temperatura ambiente e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão

reduzida. Uma solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada foi adicionada, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida, a camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro. Após filtragem, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/metanol = 10/1) para obterem-se 0,23 g do composto do título (produção: 99%).

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,42 – 7,38 (m, 2H), 7,28-7,25 (m, 3H), 3,69 (br s, 2H), 3,50 (br s, 2H), 1,31 (br s, 6H).

10 espectro de massa (FAB^+), m/z : 205 ($(\text{M}+\text{H})^+$)

(14b) Fumarato de (2-carbamoil)-2-metilpropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-(2,2-dimetil-5-oxo-4-fenilpiperazin-1-il)-4-hidróxi-2-isopropilexanóico

15 53 mg do composto do título (produção total através de cinco etapas: 19%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (11) a (1o) usando-se (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil)aziridin-2-il]diidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (1g), 5,5-dimetil-1-fenilpiperazin-2-ona obtida no Exemplo (14a) e 3-amino-2,2-di(metil)propionamida obtida no Exemplo de Referência 2.

20 Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,46-7,42 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 3H), 6,68 (s, 2H), 3,73-3,60 (m, 2H), 3,51-3,46 (m, 1H), 3,41-3,17 (m, 5H), 2,91-2,85 (m, 1H), 2,54 (dd, 1H, $J = 13,5$ Hz, 4,1 Hz), 2,37-2,32 (m, 1H), 1,88-1,68 (m, 3H), 1,37-1,16 (m, 12H), 0,99-0,96 (m, 6H).

25 espectro de massa (FAB^+), m/z : 489 ($(\text{M}+\text{H})^+$)

Fumarato de (2-carbamoil-2-metilpropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar No. 1-440)

(15a) 5,5-dimetil-1-(2-metilfenil)piperazin-2-ona

0,23 g do composto do título (produção total através de quatro etapas: 48%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1h) a (1k) empregando-se t-butil éster do ácido 1,1-dimetil-2-oxoetilcarbâmico obtido no Exemplo de Referência 3 e 2-metilnilina.

5 Líquido amarelo.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,31-7,21 ((m, 3H), 7,12-7,10 (m, 1H), 3,75 (d, 1H, $J = 18,0$ Hz), 3,69 (d, 1H, $J = 18,0$ Hz), 3,46 (d, 1H, $J = 12,1$ Hz), 3,32 (d, 1H, $J = 12,1$ Hz), 2,25 (s, 3H), 1,35 (br s, 3H), 1,33 (br s, 3H).

10 espectro de massa (FAB^+), m/z : 219 ($(\text{M}+\text{H})^+$)

(15b) Fumarato de (2-carbamoi-2-metilpropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico

15 367 mg de N-{(S)-2-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetridofuran-2-il]etil}-2-nitrobenzenossulfonamida (produção: 89%) foram obtidos da mesma maneira que no Exemplo (11) usando-se ((3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonyl)aziridin-2-il]diidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (1g) e 5,5-dimetil-1-(2-metilfenil)piperazin-2-ona obtida no Exemplo (15a).

20 223 mg de 3-amino-2,2-di(metil)propionamida obtida no Exemplo de Referência 2 (1,92 mmol) e 61 mg de 2-hidroxipiridina (0,64 mmol) foram adicionadas a uma solução de 367 mg de N-{(S)-2-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetraidrofuran-2-il]etil}-2-nitrobenzenossulfonamida obtida na reação
25 acima (0,64 mmol) em trietilamina) e a mistura foi agitada a 80 °C por uma hora. A mistura de reação foi esfriada e então concentrada sob pressão reduzida e agitada ainda a 80 °C por 14 horas. A mistura de reação foi esfriada e então água foi adicionada, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida, a camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio

anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/metanol = 20/1) para obterem-se 345 mg de (2-carbamoi1-2-metilpropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-6-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropil-5-(2-nitrobenzenossulfonilamino)hexanóico (produção: 78).

196 mg de carbonato de cézio (0,6 mmol) foram adicionados a uma solução de 345 mg de (2-carbamoi1-2-metilpropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-6-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropil-5-(2-nitrobenzenossulfonilamino) hexanóico obtida na reação acima (0,5 mmol) e 0,15 ml de tiofenol (teor: 95%) (1,5 mmol) em N,N'-dimetilformamida (5 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio em temperatura ambiente e a mistura foi agitada na mesma temperatura por quatro horas. Salmoura foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida, a camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/metanol/trietilamina = 20/1/0 – 10/1/0 – 100/10/1. 38,7 mg de ácido fumárico (0,33 mmol) foram adicionados a uma solução de 168 mg de (2-carbamoi1-2-metilpropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-(2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il)-4-hidróxi-2-isopropilexanóico obtida acima (0,33 mmol) em metanol (3 ml) e a mistura foi agitada a temperatura ambiente por cinco minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e cloreto de metileno (2 ml) foi adicionado ao resíduo. Dietil éter (5 ml) foi ainda adicionado e o sólido foi coletado por filtração para obterem-se 132 mg do composto do título (produção: 67%).

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,30-7,24 (m, 3H),

7,18-7,11 (m, 1H), 6,68 (s, 2H), 3,71-3,27 (m, 4H), 3,23-3,25 (m, 4H), 2,97-2,91 (m, 0,6H), 2,86-2,80 (m, 0,4H), 2,64 (dd, 0,4H, $J = 13,5$ Hz, 4,5 Hz), 2,51 (dd, 0,6H, $J = 13,5$ Hz, 3,7 Hz), 2,38-2,34 (m, 1H), 2,24-2,23 (m, 3H), 1,88-1,68 (m, 3H), 1,32-1,16 (m, 12H), 0,99-0,96 (m, 6H).

5 espectro de massa (FAB⁺), m/z : 504 ((M+H)⁺)
(Exemplo 16)

Fumarato de (2-carbamoi1-2-metilpropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-amino-6-[4-(2-fluorofenil)-2,2-dimetil1-5-oxipeperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar No. 1-466)

10 (16a) 1-(2-fluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona

0,25 g do composto do título (produção total através de quatro etapas: 30%) foram obtidos da mesma maneira que no Exemplo (1h) a (1k) usando-se t-butil éster do ácido (1,1-dimetil1-2-oxoetil)carbâmico, obtido no Exemplo de Referência 3 e 2-fluoroanilina.

15 Líquido incolor.

Espectro ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 7,32-7,23 ((m, 2H), 7,19-7,13 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,46 (s, 2H), 1,33 (br s, 6H).

espectro de massa (FAB⁺), m/z : 223 ((M+H)⁺).

20 Fumarato de (2-carbamoi1-2-metilpropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-(4-(2-fluorofenil)-2,2-dimetil1-5-oxopiperazin-1-il)-4-hidróxi-2-isopropilexanóico.

30 mg do composto do título (produção total através de três etapas: 14%) foram obtidos da mesma maneira que no Exemplo (15b), usando-se (3S,5S)-3-isopropil1-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil)aziridin-2-il]diidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (1g), 1-(2-fluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtida no Exemplo (16a) e 3-amino-2,2-di(metil)propionamida obtida no Exemplo de Referência 2.

Sólido incolor.

Espectro ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz), δ : 7,43-7,21 (m, 4H),

6,69 (s, 2H), 3,70-3,63 (m, 2H), 3,51-3,46 (m, 1H), 3,39-3,18 (m, 5H), 2,92-2,86 (m, 1H), 2,59-2,54 (m, 1H), 2,37-2,32 (m, 1H), 1,85-1,67 (m, 3H), 1,33-1,16 (m, 12H), 0,99-0,96 (m, 6H). espectro de massa (FAB⁺), m/z: 508 ((M+H)⁺)

5 (Exemplo 17)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2-carbamoi1-2-metilpropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-amino-6-[4-(3-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar No. 1-469)

10 (17a) 1-(3-clorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona

0,30 g do composto do título (produção total através de quatro etapas: 18%) foram obtidos da mesma maneira como nos Exemplos (1h) a (1k) empregando-se t-butil éster do ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbâmico obtido no Exemplo de Referência 3 e 2-fluoroanilina.

15 Líquido incolor.

Espectro ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,34-7,24 (m, 3H), 7,20-7,18 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 1,31 (br s, 6H).

espectro de massa (FAB⁺), m/z: 239 ((M+H)⁺)

20 (17b) Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2-carbamoi1-2-metilpropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(3-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico.

148 mg do composto do título ((produção total através de três etapas: 63%) foram obtidos da mesma maneira que no Exemplo (15b) empregando-se (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil)aziridin-2-il]diidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (1g), 1-(3-clorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtida no Exemplo (17a) e 3-amino-2,2-di(metil)propionamida obtida no Exemplo de Referência 2.

Líquido incolor.

Espectro ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,44-7,38 (m, 2H),

7,34-7,32 (m, 1H), 7,26-7,24 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,72-3,59 (m, 2H), 3,49-3,46 (m, 1H), 3,41-3,26 (m, 5H), 2,92-2,86 (m, 1H), 2,59-2,54 (m, 1H), 2,37-2,32 (m, 1H), 1,85-1,67 (m, 3H), 1,33-1,16 (m, 12H), 0,99-0,96 (m, 6H).

espectro de massa (FAB⁺), m/z: 524 ((M+H)⁺)

5 (Exemplo 18)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2-carbamoi1-2-metilpropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(3-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar No. 1-467)

10 (18a) 1-(3-fluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona

0,26 g do composto do título ((produção total através de quatro etapas: 42%) foram obtidos da mesma maneira que no Exemplo (14a) empregando-se t-butil-éster do ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbâmico obtido no Exemplo de Referência 3 e 3-fluorofanilina.

15 Líquido incolor.

Espectro ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,40-7,32 (m, 1H), 7,10-7,02 (m, 2H), 7,00-6,94 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 1,32 (s, 6H).

espectro de massa (EI⁺), m/z: 222 (M⁺).

20 (18b) Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2-carbamoi1-2-metilpropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(3-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico.

77 mg do composto do título (produção total através de três etapas: 39%) foram obtidos da mesma maneira que no Exemplo (15b) usando-se (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil)aziridin-2-il]diidrofuran-2-ona, obtida no Exemplo (1g), 1-(3-fluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona, obtida no Exemplo (18a) e 3-amino-2,2-di(metil)propionamida obtida no Exemplo de Referência 2.

Líquido incolor.

Espectro ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,48-7,42 (m, 2H),

7,17-7,11 (m, 1H), 7,11-7,05 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,71 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz), 3,62 (d, 1H, $J = 18,0$ Hz), 3,48-3,35 (m, 5H), 3,18-3,12 (m, 1H), 2,85 (dd, 1H, $J = 13,6$ Hz), 10,9 Hz), 2,53 (dd, 1H, $J = 13,6$ Hz, 4,3 Hz), 2,38-2,34 (m, 1H), 1,87-1,66 (m, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,98 (d, 3H, $J = 6,6$ H), 0,97 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz).

espectro de massa (FAB⁺), m/z : 508 ((M+H)⁺)

(Exemplo 19)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2-carbamoi1-2-metilpropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-4-hidróxi-isopropi1-6-[4-(3-metoxifenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]hexanóico (Composto Exemplar No. 1-447).

(19a) 1-(3-metoxifenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona

0,30 g do composto do título (produção total através de quatro etapas: 41%) foram obtidos da mesma maneira que no Exemplo (14a) empregando-se t-butil éster do ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbâmico obtido no Exemplo de Referência 3 e 3-metoxianilina.

Líquido incolor.

Espectro ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 7,34-7,28 (m, 1H), 6,84-6,80 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 1,31 (s, 6H).

espectro de massa (EI⁺), m/z : 234 (M⁺).

(19b) Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2S,4S,5S)-5-amino-4-hidróxi-2-isopropi1-6-[4-(3-metoxifenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]hexanóico.

150 ml do composto do título ((produção total através de três etapas: 36%) foram obtidos da mesma maneira que no Exemplo (15b) empregando-se (3S,5S)-3-isopropi1-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil)aziridin-2-il]diidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (1g), 1-(3-metoxifenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtida no Exemplo (19a) e 3-amino-2,2-di(metil)propionamida obtida no Exemplo de Referência 2.

Líquido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,34 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,92-6,88 (m, 1H), 6,88-6,84 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,70 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz), 3,61 (d, 1H, $J = 17,6$ Hz), 3,54-3,24 (m, 5H), 3,18-3,12 (m, 1H), 2,86 (dd, 1H, $J = 13,5$ Hz, 10,9 Hz), 2,53 (dd, 1H, $J = 13,5$ Hz, 4,5 Hz), 2,38-2,33 (m, 1H), 1,88-1,66 (m, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,98 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 0,96 (d, 3H, $J = 6,3$ Hz).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 520 ($(\text{M}+\text{H})^+$)

(Exemplo 20)

10 Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2-carbamoi1-2-metilpropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,3-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar No. 1-493)

(20a) 1-(2,3-difluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona

15 0,24 g do composto do título (produção total através de quatro etapas: 38%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1h) a (1k) usando-se t-butil-éster do ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbâmico obtido no Exemplo de Referência 3 e 2,3-difluoroanilina.

Sólido incolor

20 Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,19-7,07 (m, 2H), 7,06-7,00 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 1,33 (s, 6H).

espectro de massa (EI^+), m/z : 240 (M^+).

25 (20b) Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2-carbamoi1-2-metilpropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(3-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico.

158 mg do composto do título (produção total através de três etapas: 38%) foram obtidos da mesma maneira que no Exemplo (15b) usando-se (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil)aziridin-2-il]diidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (1g), 1-(2,3-difluorofenil)-5,5-

dimetilpiperazin-2-ona obtida no Exemplo (20a) e 3-amino-2,2-di(metil)propionamida obtida no Exemplo de Referência 2.

Sólido incolor.

Espectro ^1NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,35-7,20 (m, 2H), 7,17-7,12 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,69 (d, 1H, $J = 10,9$ Hz), 3,66 (d, 1H, $J = 17,6$ Hz), 3,51 – 3,44 (m, 2H), 3,39-3,32 (m, 3H), 3,19-3,13 (m, 1H), 2,87 (dd, 1H, $J = 13,7$ Hz, 10,6 Hz), 2,55 (dd, 1H, $J = 13,7$ Hz, 4,3 Hz), 2,40-2,32 (m, 1H), 1,89-1,66 (m, 3H), 1,26 (s, 6H), 1,21 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,98 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 0,97 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 526 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Exemplo 21)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2-carbamoi1-2-metilpropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(5-cloro-2-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar No. 1-502).

(21a) 1-(5-cloro-2-fluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona

0,15 g do composto do título ((produção total através de quatro etapas: 16%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1H) a (1k) empregando-se t-butil éster do ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbâmico obtido no Exemplo de Referência 3 e 5-cloro-2-fluoroanilina.

Líquido incolor.

Espectro $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,24-7,25 (m, 2H), 7,12-7,08 (m, 1H), 3,71 (br s, 2H), 3,45 (br s, 2H), 1,32 (br s, 6H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 257 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(21b) Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2-carbamoi1-2-metilpropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(5-cloro-2-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico.

91 mg do composto do título ((produção total através de três etapas: 41%) foram obtidos da mesma maneira que no Exemplo (15b)

usando-se (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil)aziridin-2-il]diidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (1g), 1-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtida no Exemplo (21a) e 3-amino-2,2-di(metil)propionamida obtida no Exemplo de Referência 2.

5 Sólido incolor

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,43-7,39 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,68-3,62 (m, 2H), 3,49-3,46 (m, 1H), 3,38-3,28 (m, 4H), 3,20-3,26 (m, 1H), 2,91-2,85 (m, 1H), 2,55 (dd, 1H, $J = 13,3$ Hz, 4,3 Hz), 2,37-2,32 (m, 1H), 1,86-1,67 (m, 3H), 1,32-1,14 (m, 12H), 0,99-10 0,96 (m, 6H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 542 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Exemplo 22)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2-carbamoi1-2-metilpropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,6-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto 15 Exemplar No. 1-495).

(22a) 1-(2,6-difluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona

0,25 g do composto do título ((produção total através de quatro etapas: 18%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1h) a (1k) 20 usando-se t-butil éster do ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbâmico obtido no Exemplo de Referência 3 e 2,6-difluoroanilina.

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,30-7,26 (m, 2H), 6,98 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz), 3,73 (br s, 2H), 3,46 ((br s, 2H), 1,34 (br s, 6H).

25 espectro de massa (FAB^+), m/z : 241 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(22b) Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2-carbamoi1-2-metilpropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,6-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico.

114 mg do composto do título ((produção total através de três

etapas: 47%) foram obtidos da mesma maneira que no Exemplo (15b) usando-se (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil)aziridin-2-il]diidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (1g), 1-(2,6-difluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtida no Exemplo (22a) e 3-amino-2,2-di(metil)propionamida obtida no Exemplo de Referência 2.

Sólido incolor

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,46-7,42 (m, 2H), 7,11 (t, 1H, $J = 8,5$ Hz), 6,67 (s, 1H), 3,72-3,67 (m, 2H), 3,51-3,46 (m, 1H), 3,37-3,30 (m, 4H), 3,19-3,16 (m, 1H), 2,92-2,86 (m, 1H), 2,56 (dd, 1H, $J = 13,8$ Hz, 4,1 Hz), 2,36-2,32 (m, 1H), 1,86-1,67 (m, 3H), 1,32-1,14 (m, 12H), 0,99-0,96 (m, 6H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 526 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Exemplo 23)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2-carbamoi1-2-metilpropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar No. 1-512)

(23a) 1-(2-cloro-5-fluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona

0,16 g do composto do título (produção total através de quatro etapas: 21%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1h) a (1k) usando-se t-butil-éster do ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbâmico obtido no Exemplo de Referência 3 e 5-cloro-2-fluoroanilina.

Líquido incolor

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,44 ((dd, 1H, $J = 8,6$ Hz, 5,5 Hz), 7,05-6,99 (m, 2H), 3,72 (d, 2H, $J = 1,3$ Hz), 3,48-3,38 (m, 2H), 1,38-1,33 (m, 6H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 257 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(23b) Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2-carbamoi1-2-metilpropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-

2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico.

118 mg do composto do título (produção total através de três etapas: 51%) foram obtidos da mesma maneira que no Exemplo (15b) usando-se (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil)aziridin-2-il]diidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (1g), 1-(2-cloro-5-fluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtida no Exemplo (23a) e 3-amino-2,2-di(metil)propionamida obtida no Exemplo de Referência 2.

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,56 (dd, 1H, $J = 9,8$ Hz, 5,1 Hz), 7,21-7,17 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 3,67-3,58 (m, 2H), 3,51-3,46 (m, 1H), 3,41-3,17 (m, 5H), 2,99-2,94 (m, 0,6H), 2,76-2,74 (m, 0,8H), 2,50 (br d, 0,6 H, $J = 14,9$ Hz), 2,37-2,32 (m, 1H), 1,87-1,68 (m, 3H), 1,32-1,14 (m, 12H), 0,99-0,96 (m, 6H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 542 ($(\text{M}+\text{H})^+$)

(Exemplo 24)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2-carbamoi-2-metilpropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,5-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar No. 1-494)

(24a) 1-(2,5-difluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona

0,23 g do composto do título ((produção total através de quatro etapas: 27%) foram obtidos da mesma maneira que no Exemplo (1h) a (1k) usando-se t-butil éster do ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbâmico, obtido no Exemplo de Referência 3 e 2,5-difluoroanilina.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,16-7,08 (m, 1H), 7,04-6,97 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,46 (s, 2H), 1,33 (s, 6H).

espectro de massa (EI^+), m/z : 240 (M^+).

(24b) Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2-carbamoi-2-metilpropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,5-difluorofenil)-2,2-

dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico.

116 mg do composto do título (produção total através de três etapas: 30%) foram obtidos da mesma maneira que no Exemplo (15b) usando-se (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil)aziridin-2-il]diidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (1g), 1-(2,5-difluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtida no Exemplo (24a) e 3-amino-2,2-di(metil)propionamida obtida no Exemplo de Referência 2.

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,31-7,22 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 3,67 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz), 3,65 (d, 1H, $J = 18,0$ Hz), 3,50-3,45 (m, 2H), 3,39-3,32 (m, 3H), 3,20-3,14 (m, 1H), 2,88 (dd, 1H, $J = 13,6$ Hz, $10,6$ Hz), 2,45 (dd, 1H, $J = 13,6$ Hz, $4,2$ Hz), 2,39-2,32 (m, 1H), 1,88-1,66 (m, 3H), 1,25 (s, 6H), 1,21 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,98 (d, 3H, $J = 6,3$ Hz), 0,97 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 526 ($(\text{M}+\text{H})^+$)

(Exemplo 25)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2-carbamoi-2-metilpropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto

Exemplar No. 1-496).

(25a) 1-(3,5-difluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona

0,25 g do composto do título ((produção total através de quatro etapas: 13%) foram obtidos da mesma maneira que no Exemplo (14a) usando-se t-butil éster do ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbâmico, obtido no Exemplo de Referência 3 e 3,3-difluoroanilina.

Líquido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 6,91-6,85 (m, 2H), 6,75-6,68 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 1,31 (s, 6H).

espectro de massa (EI^+), m/z : 240 (M^+)

(25b) Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2-carbamoi1-2-metilpropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopilexanóico.

102 mg do composto do título ((produção total através de três etapas: 26%) foram obtidos da mesma maneira que no Exemplo (15b) empregando-se (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil)aziridin-2-il]diidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (1g), 1-(3,5-difluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtida no Exemplo 25a) e 3-amino-2,2-di(metil)propionamida obtida no Exemplo de Referência 2.

10 Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,08-7,02 (m, 2H), 6,96-6,89 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,71 (d, 1H, $J = 11,7$ hZ), 3,62 (d, 1H, $J = 18,0$ Hz), 3,52-3,34 (m, 5H), 3,18-3,13 (m, 1H), 2,86 (dd, 1H, $J = 13,6$ Hz, 11,3 Hz), 2,53 (dd, 1H, $J = 13,6$ Hz, 3,9 Hz), 2,37-2,34 (m, 1H), 1,8-1,66 (m, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,98 (d, 3H, $J = 6,3$ Hz), 0,97 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 526 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Exemplo 26)

20 Fumarato de (2-carbamoi1-2-metilpropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,5-diclorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopilexanóico (Composto Exemplar No. 1-505)

(26a) 1-(2,5-diclorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona

0,26 g do composto do título ((produção total através de quatro etapas: 29%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1h) a (1k) empregando-se t-butil éster do ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbâmico obtido no Exemplo de Referência 3 e 2,5-dicloroanilina.

Líquido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,42-7,39 (m, 1H), 7,28-7,25 (m, 2H), 3,78-3,66 (m, 2H), 3,46-3,35 (m, 2H), 1,38 (br s, 3H), 2,32

(br s, 3H).

espectro de massa (FAB⁺), m/z: 273 ((M+H)⁺)

(26b) Fumarato de (2-carbamoi1-2-metilpropil)amida do ácido
(2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,5-diclorofluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-
5 1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico

95 mg do composto do título ((produção total através de três
etapas: 48%) foram obtidos da mesma maneira que no Exemplo (15b)
usando-se (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil)aziridin-2-
il]diidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (1g), 1-(2,5-diclorofenil)-5,5-
10 dimetilpiperazin-2-ona obtida no Exemplo (26a) e 3-amino-2,2-di(metil)
propionamida obtida no Exemplo de Referência 2.

Sólido incolor.

Espectro ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz), δ: 7,55 (br d, 1H, J =
8,3 Hz), 7,45-7,42 (m, 2H), 6,72 (s, 2H), 3,68-3,57 (m, 2H), 3,52-3,19 (m,
15 6H), 2,98 (br t, 0,6H, J = 12,2 Hz), 2,77-2,73 (m, 08H), 2,51 (dd, 0,6H, J =
13,4 Hz, 4,2 Hz), 2,38-2,33 (m, 1H), 1,88-1,69 (m, 3H), 1,33-1,15 (m, 12H),
0,99-0,96 (m, 6H).

espectro de massa (FAB⁺), m/z: 558 ((M+H)⁺).

(Exemplo 27)

20 Fumarato de (2-carbamoi1-2-metilpropil)amida do ácido
(2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-cloro-5-metoxifenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-
1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar No. 1-510)

(27a) 1-(2-cloro-5-metoxifenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona

391 mg do composto do título ((produção total através de
25 quatro etapas: 43%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1h)
a (1k) empregando-se t-butil éster do ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbâmico
obtida no Exemplo de Referência 3 e 2-cloro-5-metoxianilina.

Líquido incolor.

Espectro ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,35 (d, 1H, J= 8,8

Hz), 6,84 (dd, 1H, J = 8,8 Hz, 2,9 Hz), 6,87 (d, 1H, J= 2,9 Hz), 3,79 (s, 3H), 3,77-3,66 (m, 2H), 3,47-3,36 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).

(27b) Fumarato de (2-carbamoi1-2-metilpropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-cloro-5-metoxifenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico

127 mg do composto do título ((produção total através de quatro etapas: 35%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1l) a (1o) empregando-se (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil)aziridin-2-il]diidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (1g), 1-(2-cloro-5-metoxifenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtida no Exemplo (27a) e 3-amino-2,2-di(metil)propionamida obtida no Exemplo de Referência 2.

Líquido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,79 (br s, 1H), 7,42 (d, 1H, J= 9,0 Hz), 6,97 (dd, 1H, J = 9,0 Hz, 2,7 Hz), 6,90-6,88 (m, 1H), 6,68 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,66-3,58 (m, 2H), 3,52-3,14 (m, 6H), 2,99-2,94 (m, 0,6H), 2,79-2,71 (m, 0,8H), 2,52-2,49 (m, 0,6H), 2,49-2,33 (m, 1H), 1,87-1,78 (m, 2H), 1,73-1,68 (m, 1H), 1,32-1,16 (m, 12H), 0,99-0,97 (m, 6H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 554 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Exemplo 28

Fumarato de (2-carbamoi1-2-metilpropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(cloro-2-metoxifenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar No. 1-491)

(28a) 1-(5-cloro-2-metoxifenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona

259 mg do composto do título ((produção total através de quatro etapas: 45%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1h) a (1k) empregando-se t-butil éster do ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbâmico, obtida no Exemplo de Referência 3 e 3-cloro-5-metoxianilina.

Líquido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,27-7,24 (dd, 1H, $J = 8,4$ Hz, 2,4 Hz), 7,16 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 6,89 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 3,82 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,37 (s, 2H), 1,31 (s, 6H).

(28b) Fumarato de (2-carbamoi1-2-metilpropil)amida do ácido
5 (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(5-cloro-2-metoxifenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico

52 mg do composto do título (produção total através de quatro etapas: 14%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (11) a (1o) usando-se (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil)aziridin-2-
10 il]diidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (1g), 1-(5-cloro-2-metoxifenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtida no Exemplo (28a) e 3-amino-2,2-di(metil)propionamida obtida no Exemplo de Referência 2.

Líquido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,35 (dd, 1H, $J =$
15 9,0 Hz, 2,7 Hz), 7,22 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz), 7,10 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 6,66 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,62-3,35 (m, 2H), 3,49-3,46 (m, 1H), 3,41-3,24 (m, 5H), 3,17-3,12 (m, 0,6H), 2,85 (br s, 0,8H), 2,55 (br s, 0,6H), 2,38-2,33 (m, 1H), 1,86-1,77 (m, 2H), 1,73-1,68 (m, 1H), 1,24-1,20 (m, 12H), 1,00-0,97 (m, 6H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 554 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

20 (Exemplo 29)

Fumarato de (2-carbamoi1-2-metilpropil)amida do ácido
(2S,4S,5S)-5-amino-4-[4-hidróxi-2-isopropil-6-{4-{2-(3-
metoxipropóxi)fenil]-2,2-dimetilpiperazin-1-il}hexanóico (Composto
Exemplar No. 1-425)

25 (29a) t-butil éster do ácido 4-[2-(3-metoxipropóxi)fenil]-2,2-dimetilpiperazino-1-carboxílico

2,30 ml de um complexo de borano-tetraidrofurano (1,2 mol/l) (2,76 mmol) foram adicionados a uma solução de 303 mg de t-butil-éster do ácido
4-(2-(3-metoxipropóxi)fenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazino-1-

carboxílico obtido no Exemplo (10e) (0,77 mmol) em tetraidrofurano (2,8 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio e sob esfriamento com gelo durante cinco minutos e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 15 minutos. A mistura de reação foi esfriada em banho de gelo. Em seguida, 2,76 ml de uma
 5 solução aquosa de hidróxido de sódio 1N (2,76 mmol) foram lentamente adicionados e a mistura foi ainda agitada em temperatura ambiente por uma hora. Água foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida, a camada orgânica foi lavada com água e salmoura e secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o
 10 solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: n-hexano/acetato de etila = 30/1 – 10/1) para obterem-se 276 mg do composto do título (produção: 91%).

Líquido incolor.

15 Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 6,99-6,86 (m, 4H), 4,08 (t, 1H, $J = 6,3$ Hz), 3,62 (m, 2H), 3,58 (t, 2H, $J = 6,3$ Hz), 3,35 (s, 3H), 3,07 (m, 2H), 2,85 (s, 2H), 2,10 (quint., 2H, $J = 6,3$ Hz), 1,49 (s, 9H), 1,48 (s, 6H).

(29b) 1-[2-(3-metoxipropóxi)fenil]-5,5-dimetilpiperazina

20 178 mg do composto do título (produção: 91%) foram obtidos da mesma maneira que no Exemplo (1k) usando-se t-butil éster do ácido 4-[2-(3-metoxipropóxi)fenil]-2,2-dimetilpiperazino-2-carboxílico obtido no Exemplo (29a).

Líquido incolor.

25 Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 6,97-6,85 (m, 4H), 4,08 (t, 2H, $J = 6,3$ Hz), 3,59 (t, 2H, $J = 6,3$ Hz), 3,36 (s, 3H), 3,10-3,05 (m, 4H), 2,97-2,94 (m, 2H), 2,11 (quint., 2H, $J = 6,3$ Hz), 1,47 (br s, 1H), 1,25 (s, 6H).

(29c) Fumarato de (2-carbamoi1-2-metilpropil)amida do ácido

(2S,4S,5S)-5-amino-4-hidróxi-2-isopropil-6-{4-[2-(3-metoxipropóxi)fenil] -
2,2-dimetilpiperazin-1-il}hexanóico

61,4 mg do composto do título (produção total através de
quatro etapas: 56%) foram obtidos da mesma maneira que no Exemplo (11) a
5 (1o) usando-se (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-
nitrobenzenossulfonil)aziridin-2-il]diidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (1g),
1-[2-(3-metoxipropilóxi)fenil]-5,5-dimetilpiperazino obtida no Exemplo (29b)
e 3-amino-2,2-di(metil)propionamida obtida no Exemplo de Referência 2.

Líquido incolor.

10 Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,77-7,74 (m, 1H),
6,97-6,85 (m, 4H), 6,74 (s, 2H), 4,11-4,02 (m, 2H), 3,60 (t, 2H, $J = 6,5$ Hz),
3,52-3,46 (m, 1H), 3,38-3,55 (m, 8H), 3,30-2,71 (m, 4,6H), 2,62-2,59 (m,
08H), 2,45-2,32 (m, 1,6H), 2,07 (quint., 2H, $J = 6,5$ Hz), 1,86-1,76 (m, 2H),
1,71-1,64 (m, 1H), 1,22-1,20 (m, 9H), 1,14 (s, 3H), 0,99-0,96 (m, 6H).

15 espectro de massa (FAB^+), m/z : 578 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Exemplo 30)

Fumarato de (2-carbamoi1-2-metilpropil)amida do ácido
(2S,4S,5S)-5-amino-4-hidróxi-2-isopropil-6-{4-[3-(3-metoxipropóxi)fenil]-
2,2-dimetilpiperazin-1-il}hexanóico (Composto Exemplar No. 1-426)

20 (30a) t-butil éster do ácido 4-[3-(3-metoxiproóxi)fenil]-2,2-
dimetilpiperazino-1-carboxílico

177 mg de t-butil éster do ácido 4-[3-(3-metoxipropóxi)fenil]-
2,2-dimetil-5-oxopiperazino-2-carboxílico ((produção total através de cinco
etapas: 32%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (14a) e
25 (10d) a (10f) empregando-se t-butil éster do ácido (1,1-dimetil-2-
oxoetil)carbâmico obtida no Exemplo de Referência 3, 3-benziloxianilina e
brometo de 3-metoxipropila.

3,47 ml de um complexo de borano-tetraidrofurano (1,2 mol/l)
(4,16 mmol) foram adicionados a uma solução de 456 mg de t-butil éster do

ácido 4-[3-(3-metoxipropóxi)fenil]-2,2-dimetil-5-oxopiperazino-1-carboxílico obtido na reação acima (1,16 mmol) em tetraidrofurano (4,16 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio e sob esfriamento com gelo durante cinco minutos e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 15 minutos. A
 5 mistura de reação foi esfriada em um banho de gelo. Em seguida, 4,16 ml de uma solução aquosa de hidróxido de sódio (4,16 mmol) foram lentamente adicionados e a mistura foi ainda agitada em temperatura ambiente por uma hora. Água foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida, a camada orgânica foi lavada com água e
 10 salmoura e secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: n-hexano/acetato de etila = 30/1 – 10/1) para obterem-se 370 mg do composto do título (produção: 82%).

15 Líquido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ 7,81-7,27 (m, 1H), 6,89-6,78 (m, 3H), 4,22 (s, 2H), 4,05 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,63 (s, 2H), 3,55 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 2,05 (quint., 2H, $J = 6,0$ Hz), 1,52 (s, 6H), 1,50 (s, 9H).

(30b) 1-[3-(3-metoxipropilóxi)fenil]-5,5-dimetilpiperazina

20 258 mg do composto do título (produção: quant.) foram obtidos da mesma maneira que no Exemplo (1k) usando-se t-butil éster do ácido 4-[3-(3-metoxipropóxi)fenil]-2,2-dimetilpiperazino-1-carboxílico obtida no Exemplo (30a).

Líquido incolor.

25 Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,15 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz), 6,52-6,387 (m, 3H), 4,04 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,56 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,36 (s, 3H), 3,11-3,02 (m, 4H), 2,89 (s, 2H), 2,04 (quint., 2H, $J = 6,0$ Hz), 1,46 (br s, 1H), 1,22 (s, 6H).

espectro de massa (APCI), m/z : 279 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(30c) Fumarato de (2-carbamoi1-2-metilpropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-4-hidróxi-2-isopropil-6-{4-[3-(3-metoxipropóxi)fenil]-2,2-dimetilpiperazin-1-il}hexanóico

120 mg do composto do título ((produção total através de quatro etapas: 65%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (11) a (1o) empregando-se (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil)aziridin-2-il]diidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (1g), 1-[3-(3-metoxipropilóxi)fenil]-5,5-dimetilpiperazino obtido no Exemplo (6b) e 3-amino-2,2-di(metil)propionamida obtida no Exemplo de Referência 2.

10 Líquido incolor

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,78 (m, 1H), 7,10 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz), 6,71 (s, 2H), 6,53-6,38 (m, 3H), 4,01 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,56 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,51-3,35 (m, 6H), 3,34 (s, 3H), 3,18-3,10 (m, 2H), 2,96-2,89 (m, 1H), 1,84-2,66 (m, 2H), 2,45-2,32 (m, 2H), 1,99 (quint., 2H, $J = 6,0$ Hz), 1,87-1,64 (m, 3H), 1,21-1,19 (m, 6H), 1,15 (m, 6H), 0,99-0,93 (m, 6H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 578 ($(\text{M}+\text{H})^+$)

(Exemplo 31)

20 Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2,2-dimetilpropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar No. 1-833)

89 mg do composto do título ((produção total através de duas etapas: 57%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1N) e (1o) usando-se t-butil éster do ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetraidrofuran-2-il]etil}carbâmico obtido no Exemplo (1m) e (2,2-dimetilpropil)amina.

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,92 (br s, 1H), 7,55-7,33 (m, 1H), 7,44-7,31 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 3,67-3,59 (m, 2H), 3,52-

3,47 (m, 1H), 3,39-3,11 (m, 4H), 2,97-2,90 (m, 1,6H), 2,80-2,66 (m, 0,8H), 2,52 (dd, 0,6 H, J = 13,7 Hz, 3,9 Hz), 2,43-2,38 (m, 1H), 1,91-1,80 (m, 2H), 1,74-1,68 (m, 1H), 1,31-1,26 (m, 6H), 1,01-0,99 (m, 6H), 0,94 (s, 9H).

espectro de massa (FAB⁺), m/z: 495 ((M+H)⁺).

5 (Exemplo 32)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de (3-metilbutil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar No. 1-1004)

10 135 mg do composto do título ((produção total através de duas etapas: 83%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1n) e (1o) usando-se t-butil éster do ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}carbâmico obtido no Exemplo (1m) e (3-metilbutil)amina.

Sólido incolor.

15 Espectro ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,55-7,54 (m, 14H), 7,44-7,32 (m, 3H), 6,68 (s, 1H), 3,68-3,60 (m, 2H), 3,50-3,44 (m, 1H), 3,37-3,10 (m, 5H), 2,98-2,92 (m, 0,6H), 2,79-2,69 (m, 0,8H), 2,52 (dd, 0,6 H, J = 13,5 Hz, 4,1 Hz), 2,32-2,27 (m, 1H), 1,8-1,79 (m, 2H), 1,75-1,59 (m, 2H), 1,45-1,39 (m, 2H), 1,33-1,26 (m, 6H), 1,0-0,92 (m, 12H).

20 espectro de massa (FAB⁺), m/z: 495 ((M+H)⁺).

(Exemplo 33)

25 Hemifumarato (1/2 fumarato) de (3,3-dimetilbutil)amida do ácido (3-metilbutil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar No. 1-1023)

89 mg do composto do título (produção total através de duas etapas: 57%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1n) e (1o) usando-se t-butil éster do ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetraidrofurano-2-

il]etil}carbâmico obtida no Exemplo (1m) e (3,3-dimetilbutil)amida.

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,55-7,54 (m, 1H), 7,43-7,33 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 3,67-3,60 (m, 2H), 3,49-3,44 (m, 1H), 3,37-3,26 (m, 3H), 3,20-3,11 (m, 2H), 2,96-2,91 (m, 0,6H), 2,79-2,67 (m, 0,8H), 2,53-2,50 (m, 0,6H), 2,30-2,26 (m, 1H), 1,85-1,80 (m, 2H), 1,74-1,69 (m, 1H), 1,47-1,40 (m, 2H), 1,31-1,27 (m, 6H), 0,99-0,95 (m, 15H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 590 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Exemplo 34)

10 Hemifumarato (1/2 fumarato) de (3-metoxipropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar No. 1-975)

15 128 mg do composto do título ((produção total através de duas etapas: 70%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1n) e (1o) empregando-se t-butil éster do ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}carbâmico obtida no Exemplo (2m) e (3-metoxipropil)amina.

Sólido incolor.

20 Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,55-7,53 (m, 1H), 7,44-7,33 (m, 3H), 6,66 (s, 1H), 3,67-3,59 (m, 2H), 3,50-3,43 (m, 3H), 3,38-3,11 (m, 8H), 2,97-2,91 (m, 0,6H), 2,80-2,67 (m, 0,8H), 2,50 (dd, 0,6 H, $J = 13,5$ Hz, $4,1$ Hz), 2,33-2,29 (m, 1H), 1,84-1,70 (m, 5H), 1,31-1,26 (m, 6H), 1,00-0,95 (m, 6H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 497 ($(\text{M}+\text{H})^+$)

25 (Exemplo 35)

fumarato de (4H-tetraidropiran-2-il)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(3-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar No. 1-732)

42 mg do composto do título ((produção total através de duas

etapas: 44%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1n) e (1o) empregando-se t-butil éster do ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}carbâmico obtida no Exemplo (1m) e (4H-tetraidropiran-2-il)amina.

5 Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,56-7,54 (m, 1H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,35-7,32 (m, 1H), 6,70 (s, 2H), 3,95-3,92 (m, 3H), 3,67-3,59 (m, 2H), 3,51-3,45 (m, 4H), 3,36-3,14 (m, 2H), 2,97-2,93 (m, 0,6H), 2,81-2,68 (m, 0,8H), 2,52 (dd, 0,6 H, $J = 13,4$ Hz, 3,7 Hz), 2,32-2,28 (m, 1H), 1,86-1,81 (m, 4H), 1,75-1,70 (m, 1H), 1,60-1,49 (m, 2H), 1,31-1,27 (m, 6H), 1,00-0,97 (m, 6H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 509 ($(\text{M}+\text{H})^+$)

(Exemplo 36)

15 Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2-metoxycarbonil-2-metilpropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar No. 1-403)

104 mg do composto do título ((produção total através de duas etapas: 63%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1n) e (1o) empregando-se t-butil éster do ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}carbâmico obtida no Exemplo (1m) e (2-metoxycarbonil-2-metilpropil)amina.

Sólido incolor.

25 Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,55-7,54 (m, 1H), 7,42-7,32 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,63-3,62 (m, 2H), 3,51-3,48 (m, 1H), 3,42-3,12 (m, 5H), 2,96 (br t, 0,6H, $J = 12,2$ Hz), 2,81-2,69 (m, 0,8H), 2,55-2,51 (m, 0,6H), 2,37-2,32 (m, 1H), 1,87-1,78 (m, 2H), 1,72-1,66 (m, 1H), 1,31-1,27 (m, 6H), 1,20-1,18 (m, 6H), 0,99-0,96 (m, 6H).

espectro de massa (FAB⁺), m/z: 599 ((M+H)⁺)

(Exemplo 37)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2-hidróxi-2-metilpropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar No. 1-782)

144 mg do composto do título ((produção total através de duas etapas: 66%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1n) e (1o) usando-se t-butil éster do ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}carbâmico obtido no Exemplo (1m) e (1,1-dimetil-2-etanol)amina.

Sólido incolor.

Espectro ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,91-7,87 (m, 1H), 7,56-7,53 (m, 1H), 7,44-7,32 (m, 3H), 6,70 (s, 1H), 3,67-3,60 (m, 2H), 3,55-3,48 (m, 1H), 3,38-3,13 (m, 5H), 2,98-2,92 (m, 0,6H), 2,80-2,68 (m, 0,8H), 2,54-2,50 (m, 0,6H), 2,42-2,36 (m, 1H), 1,91-1,69 (m, 3H), 1,31-1,27 (m, 6H), 1,21 (s, 6H), 1,00 (d, 3H, J = 4,3 Hz), 0,98 (d, 3H, J = 4,3 Hz).

espectro de massa (FAB⁺), m/z: 497 ((M+H)⁺).

(Exemplo 38)

Fumarato de (2-etil-2-hidroxibutil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar No. 1-1030)

75 mg do composto do título (produção total através de duas etapas: 36%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1n) e (1o) usando-se t-butil éster do ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}carbâmico obtido no Exemplo (1m) e (2,2-dietiletanol)amina.

Sólido incolor.

Espectro ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,77-7,75 (m, 1H),

7,56-7,53 (m, 1H), 7,44-7,32 (m, 3H), 6,69 (s, 2H), 3,68-3,61 (m, 2H), 3,52-3,46 (m, 1H), 3,38-3,15 (m, 5H), 2,98-2,93 (m, 0,6H), 2,81-2,68 (m, 0,8H), 2,50 (dd, 0,6 H, J = 13,4 Hz, 4,2 Hz), 2,42-2,36 (m, 1H), 1,89-1,70 (m, 3H), 1,55-1,45 (m, 4H), 1,31-1,27 (m, 6H), 0,99 (t, 6H, J = 6,8 Hz), 0,92-0,87 (m, 6H).

espectro de massa (FAB⁺), m/z: 525 ((M+H)⁺).

(Exemplo 39)

Fumarato de (3-hidróxi-3-metilbutil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(3-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar No. 1-1031)

52 mg do composto do título (produção total através de duas etapas: 22%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1n) e (1o) usando-se t-butil éster do ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}carbâmico obtido no Exemplo (1m) e (3,3-dimetilpropanol)amina.

Sólido incolor.

Espectro ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,56-7,63 (m, 1H), 7,44-7,32 (m, 3H), 3,68-3,60 (m, 2H), 3,51-3,12 (m, 6H), 2,99-2,93 (m, 0,6H), 2,81-2,67 (m, 0,8H), 2,53-2,49 (m, 0,6H), 2,31-2,25 (m, 1H), 1,85-1,78 (m, 2H), 1,75-1,66 (m, 3H), 1,32-1,27 (m, 6H), 1,23 (s, 6H), 0,99 (d, 3H, J = 6,6 Hz ((d, 3H, J = 6,6 Hz).

espectro de massa (FAB⁺), m/z: 511 ((M+H)⁺)

(Exemplo 40)

Fumarato de trans-(4-hidroxicicloexil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar No. 1-1038)

65 mg do composto do título (produção total através de duas etapas: 34%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1n) e (1o) usando-se t-butil éster do ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-

oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}carbâmico obtido no Exemplo (1m) e trans-(4-hidroxicicloexil) amina.

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,95-7,93 (m, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,45-7,32 (m, 3H), 6,69 (s, 2H), 3,69-3,59 (m, 3H), 3,55-3,44 (m, 2H), 3,37-3,12 (m, 3H), 2,97-2,91 (m, 0,6H), 2,81-2,67 (m, 0,8H), 2,54-2,50 (m, 0,6H), 2,29-2,23 (m, 1H), 1,98-1,68 (m, 7H), 1,37-1,26 (m, 10H), 0,99-0,95 (m, 6H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 522 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

10 (Exemplo 41)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2,2,2-trifluoroetil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(3-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar No. 1-578)

15 (41a) t-butil éster do ácido {(1S,2S,4S)-1-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidróxi-5-metil-4-(2,2,2-trifluoroetil)carbamoilexil}carbâmico

2 ml de uma solução de cloreto de dimetilalumínio em n-hexano (1,0 mol/l) (2 mmol) foram adicionados a uma solução de 160 μl de (2,2,2-trifluoroetil)amina (2 mmol) em cloreto de metileno sob uma atmosfera de nitrogênio em temperatura ambiente e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por uma hora. Uma solução de 200 mg de t-butil éster do ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}carbâmico obtida no Exemplo (1m) (0,39 mmol) em cloreto de metileno (4 ml) foi adicionada à solução obtida acima e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 26 horas. Uma solução aquosa de 10% tartarato de sódio potássio foi adicionada à mistura de reação, seguido por diluição com acetato de etila. Em seguida a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 0,5 hora. A mistura de reação foi extraída com acetato de etila e então a camada orgânica foi lavada com

salmoura e secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtragem, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/metanol = 40/1) para obter-34 132 mg do composto do título (produção: 55%).

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,48 (br d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,35-7,21 (m, 3H), 6,84 (br s, 0,7H), 6,33 (br s, 0,3H), 5,05 (br s, 0,7 H), 4,89 br s, 0,3H), 4,04-3,69 (m, 3H), 3,54 (br d, 1H, $J = 11,7$ Hz), 3,45-5,40 (m, 2H), 3,20-2,63 (m, 3H), 2,36-1,55 (m, 5H), 1,44 (br s, 9H), 1,25-1,22 (m, 6H), 0,96-0,84 (m, 6H).

(41b) Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2,2,2-trifluoroetil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico

88 mg do composto do título (produção: 71%) foram obtidos da mesma maneira que no Exemplo (1o) usando-se t-butil éster do ácido do ácido t-butil éster do ácido {(1S,2S,4S)-1-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidróxi-5-metil-4-(2,2,2-trifluoroetil) carbamoilexil}carbâmico obtido no Exemplo (41a).

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,56-7,53 (m, 1H), 7,44-7,31 (m, 3H), 6,68 (s, 1H), 4,10-3,99 (m, 1H), 3,89-3,77 (m, 1H), 3,67-3,59 (m, 2H), 3,50-3,43 (m, 1H), 3,38-3,13 (m, 3H), 2,98-2,92 (m, 0,6H), 2,80-2,67 (m, 0,8H), 2,52-2,42 (m, 1,6H), 1,90-1,82 (m, 2H), 1,77-1,70 (m, 1H), 1,31-1,26 (m, 6H), 1,00-0,97 (m, 6H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 507 ($(\text{M}+\text{H})^+$)

(Exemplo 42)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de fenilamida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-

hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar No. 1-995)

99 mg do composto do título ((produção total através de duas etapas: 32%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (41a) e (1o) usando-se t-butil éster do ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}carbâmico obtido no Exemplo (1m) e anilina.

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,80 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 3H), 7,11 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 6,69 (s, 1H), 3,66-3,56 (m, 3H), 3,36-3,17 (m, 3H), 2,97-2,92 (m, 0,6H), 2,79-2,70 (m, 0,8H), 2,60-2,50 (m, 1,6H), 1,98-1,89 (m, 2H), 1,83-1,78 (m, 1H), 1,30-1,25 (m, 6H), 1,07-1,05 (m, 6H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 502 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Exemplo 43)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de (4-fluorofenil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar No. 1-926)

192 mg do composto do título (produção total através de duas etapas: 66%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (41a) e (1o) usando-se t-butil éster do ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}carbâmico obtido no Exemplo (1m) e 4-fluoroanilina.

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,61-7,58 (m, 2H), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,34-7,27 (m, 1H), 7,07-7,03 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 3,65-3,52 (m, 3H), 3,34-3,15 (m, 3H), 2,96-2,91 (m, 0,6H), 2,78-2,68 (m, 0,8H), 2,59-2,49 (m, 1,6H), 1,97-1,88 (m, 2H), 1,82-1,78 (m, 1H), 1,30-1,24 (m, 6H), 1,05-1,03 (m, 6H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 519 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Exemplo 44)

Fumarato de (2-piridil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar No. 1-1005)

5 149 mg do composto do título (produção total através de duas etapas: 48%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (41a) e (1o) usando-se t-butil éster do ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}carbâmico obtido no Exemplo (1m) e 2-aminopiridina.

10 Sólido incolor

Espectro ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz), δ: 8,32-8,30 (m, 1H), 8,12-8,10 (br d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,81-7,76 (m, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,44-7,27 (m, 3H), 7,14-7,11 (m, 1H), 6,69 (s, 2H), 3,66-3,54 (m, 3H), 3,35-3,18 (m, 3H), 2,97-2,91 (m, 0,6H), 2,76-2,60 (m, 1,8H), 2,55-2,50 (m, 0,6H), 2,00-1,90 (m, 2H), 2,84-1,78 (m, 1H), 1,29-1,24 (m, 6H), 1,05 d, 6H, J = 7,0 Hz).

espectro de massa (FAB⁺), m/z: 502 ((M+H)⁺).

(Exemplo 45)

20 Fumarato de (3-piridil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar No. 1-1013)

125 mg do composto do título (produção total através de duas etapas: 41%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (41a) e (1o) usando-se {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}carbâmico obtido no Exemplo (1m) e 3-aminopiridina e usando-se uma solução de cloreto de dimetilalumínio em cloreto de metileno em vez de uma solução de trimetilalumínio em hexano.

Sólido incolor.

Espectro ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz), δ: 8,81 (s, 1H), 8,28-

8,27 (m, 1H), 8,15-8,13 (m, 1H), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,43-7,29 (m, 4H), 6,68 (s, 2H), 3,66-3,53 (m, 3H), 3,36-3,18 (m, 3H), 2,98-2,91 (m, 0,6H), 2,81-2,62 (m, 1,8H), 2,55-2,51 (m, 0,6H), 2,02-1,91 (m, 2H), 1,84-1,77 (m, 1H), 1,30-1,25 (m, 6H), 1,05 d, 6H, $J = 6,6$ Hz).

5 espectro de massa (FAB^+), m/z : 502 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Exemplo 46)

Fumarato de (4-piridil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar No. 1-1014)

10 45 mg do composto do título (produção total através de duas etapas: 14) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (41a) e (1o) usando-se t-butil éster do ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}carbâmico obtido no Exemplo (1m) e 4-aminopiridina e utilizando-se
15 uma solução de cloreto de dimetilalumínio em cloreto de metileno (1,0 mol/l) em vez de uma solução de trimetilalumínio em hexano (1,0 mlol(l)).

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 8,39 (dd, 2H, $J = 4,6, 1,5$ Hz), 7,70 (dd, 2H, $J = 5,0, 1,5$ Hz), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 1H), 6,68 (s, 2H), 3,67-3,51 (m, 3H), 3,37-3,18 (m, 3H),
20 2,97-2,91 (m, 0,6H), 2,81-2,64 (m, 1,8H), 2,54-2,50 (m, 0,6H), 2,02-1,92 (m, 2H), 1,83-1,76 (m, 1H), 1,30-1,25 (m, 6H), 1,04 (d, 3H, $J = 2,3$ Hz), 1,03 (d, 3H, $J = 2,3$ Hz).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 502 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

25 (Exemplo 47)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2,2-dimetilpropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,2-dimetil-5-oxo-4-fenilpiperazin-1-il)-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar No. 1-826)

181 mg do composto do título (produção total através de

quatro etapas: 54%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil)aziridin-2-il] diidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (1g), 5,5-dimetil-1-fenilpiperazin-2-ona obtido no Exemplo (14a) e (2,2-dimetilpropil)amina.

5 Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,91 (br t, 1H, $J = 5,9$ Hz), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 3H), 6,66 (1H, s), 3,70 (d, 1H, $J = 12,1$ Hz), 3,60 (d, 1H, $J = 17,6$ Hz), 3,51-3,46 (m, 1H), 3,38 (d, 1H, $J = 12,1$ Hz), 3,27 (d, 1H, $J = 17,6$ Hz), 3,19-3,12 (m, 2H), 2,93 (dd, 1H, $J = 13,3$ Hz, 4,9 Hz), 2,84 (dd, 1H, $J = 13,3$ Hz, 11,0 Hz), 2,53 (dd, 1H, $J = 13,7$ Hz, 4,3 Hz), 2,43-2,37 (m, 1H), 1,89-1,79 (m, 2H), 1,73-1,67 (m, 1H), 1,24 (br s, 6H), 1,01-0,98 (m, 6H), 0,93 (s, 9H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 461 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Exemplo 48)

15 Fumarato de butilamida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar No. 1-44)

289 mg do composto do título (produção total através de quatro etapas: 45%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (11) a 1o) usando-se (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil)aziridin-1-il]diidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (1g), 1-(2-fluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtido no Exemplo (16a) e n-butilamina.

Sólido incolor.

25 Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 8,06 (br t, 1H, $J = 5,9$ Hz), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,28-7,21 (m, 2H), 6,68 (2H, s), 3,70-3,62 (m, 2H), 3,48-3,44 (m, 1H), 3,36-3,25 (m, 3H), 3,21-3,08 (m, 2H), 2,88 (dd, 1H, $J = 13,5$ Hz, 11,4 Hz), 2,55 (dd, 1H, $J = 13,9$ Hz, 4,1 Hz), 2,33-2,27 (m, 1H), 1,86-1,78 (m, 2H), 1,75-1,68 (m, 1H), 1,55-1,48 (m, 2H),

1,42-1,33 (m, 2H), 1,25 (s, 6H), 1,00-0,93 (m, 9H).

espectro de massa (FAB⁺), m/z: 465 ((M+H)⁺).

(Exemplo 49)

5 Fumarato de butilamida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(3-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico
(Composto Exemplar No. 1-45)

365 mg composto do título (produção total através de quatro etapas: 57%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1l) a (1o), usando-se (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil)aziridin-2-
10 il]diidrofuran-2-ona obtido no Exemplo (1g), 1-(3-fluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtido no Exemplo (18a) e butilamina.

Sólido incolor.

Espectro ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz), δ: 8,05 (br t, 1H, J = 5,9 Hz), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,15-7,04 (m, 3H), 6,68 (2H, s), 3,72 (d, 1H, J =
15 11,7 Hz), 3,61 (d, 1H, J = 17,6 Hz) 3,48-3,26 (m, 4H), 3,20-3,07 (m, 2H), 2,87 (dd, 1H, J = 13,3 Hz, 11,3 Hz), 2,53 (dd, 1H, J = 13,7 Hz, 4,3 Hz), 2,33-2,27 (m, 1H), 1,86-1,77 (m, 2H), 1,74-1,67 (m, 1H), 1,55-1,48 (m, 2H), 1,42-1,33 (m, 2H), 1,25 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,00-0,93 (m, 9H).

espectro de massa (FAB⁺), m/z: 465 ((M+H)⁺).

20 (Exemplo 50)

Fumarato de butilamida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico
(Composto Exemplar No. 1-974)

(50a) 1-(4-fluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona

25 0,30 g do composto do título (produção total através de quatro etapas: 14%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1h) a (1k) usando-se t-butil éster do ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbâmico obtida no Exemplo de Referência 3 e 4-fluoroanilina.

Líquido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,25-7,22 (m, 2H), 7,11-7,06 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 1,32 (br s, 6H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 223 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(50b) Fumarato de butilamida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico

220 mg do composto do título (produção total através de quatro etapas: 47%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (11) a (1o) usando-se (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil)aziridin-2-il]diidrofuran-2-ona obtido no Exemplo (1g), 1-(4-fluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtido no Exemplo (50a) e n-butilamina.

Líquido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 8,04 (br s, 1H), 7,32-7,30 (m, 2H), 7,19-7,15 (m, 2H), 6,69 (s, 2H), 3,69 (d, 1H, $J=11,7$ Hz), 3,62-3,59 (m, 1H), 3,49-3,44 (m, 1H), 3,36 (d, 1H, $J=11,7$ Hz), 3,31-3,08 (m, 4H), 2,90-2,85 (m, 1H), 2,54 (dd, 1H, $J=13,1$ Hz, 3,4 Hz), 2,32-2,28 (m, 1H), 1,86-1,78 (m, 2H), 1,73-1,69 (m, 1H), 1,54-1,48 (m, 2H), 1,41-1,34 (m, 2H), 1,25-1,23 (m, 6H), 0,99-0,93 (m, 9H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 465 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Exemplo 51)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2,2-dimetilpropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar No. 1-827)

(51a) t-butil éster do ácido (1,1-dimetil-2-(2-metilfenilamino)etil]carbâmico

2,5 g de triacetoxiboroidreto de sódio (12,0 mmol) foram adicionados a uma solução de 1,87 g de t-butil éster do ácido do ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbâmico obtido no Exemplo de Referência 3 (10,0

mmol), 10,7 g de 2-metilanilina (10,0 mmol) e 0,57 ml de ácido acético (10,0 mmol) em cloreto de metileno (100 ml) sob esfriamento com gelo e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 16 h. Uma solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada foi adicionada à mistura de reação, seguido por
 5 extração com cloreto de metileno. Em seguida a camada orgânica foi lavada com salmoura e secada sobre sulfato de sódio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: n-hexano/acetato de etila = 5/1) para obterem-se 2,43 g do composto do título
 10 (produção: 87%).

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,10 ((br t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,05 (br d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,65-6,60 (m, 2H), 4,60 (br s, 1H), 4,21 (br s, 1H), 3,29 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,39 (s, 6H).

15 (51b) t-butil éster do ácido {2-[(2-bromoacetil)-(2-metilfenil)amino]-1,1-dimetiletil}carbâmico

1,12 ml de brometo de bromoacetila (12,9 mmol) foram adicionados a uma solução de 2,4 g de t-butil éster do ácido (1,1-dimetil-2-(2-metilfenilamino)etil]carbâmico obtido no Exemplo (51a) (8,62 mmol) em
 20 N,N-dimetilacetamida (85 ml) sob esfriamento com gelo e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 10 minutos. Uma solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida a camada orgânica foi lavada com água e salmoura e secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o
 25 solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Hexano foi adicionado ao resíduo e o sólido foi coletado por filtração para obterem-se 3,21 g do composto do título (produção: 93%).

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,34-7,22 (m, 4H),

4,69 (br s, 1H), 4,24 (d, 1H, $J = 14,1$ Hz), 3,74 (br d, 1H, $J = 14,1$ Hz), 3,59 (br d, 1H, $J = 11,3$ Hz), 3,54 (d, 1H, $J = 11,3$ Hz), 1,36 (br s, 3H), 1,32 (br s, 3H), 1,19 (s, 9H).

(51c) t-butil éster do ácido 2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazino-1-carboxílico

Uma solução de 1,3 g de t-butoxido de potássio (12,0 mmol) em tetraidrofurano (80 ml) foi adicionada a uma solução de 3,2 g de t-butil éster do ácido {2-[(2-bromoacetil)-(2-metilfenil)amino]-1,1-dimetiletil}carbâmico obtido no Exemplo (51b) (8,00 mmol) em tetraidrofurano (80 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio e sob esfriamento em um banho de gelo-acetona durante 30 minutos e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 10 minutos. Uma solução aquosa de cloreto de amônio saturada foi adicionada à mistura de reação. A mistura foi retornada à temperatura ambiente e diluída com água, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: hexano/acetato de etila = 3/1) para obter-se 1,8 g do composto do título (produção: 71%).

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz), δ : 7,28-7,24 (m, 3H), 7,14-7,15 (m, 1H), 4,33 (br d, 1H, $J = 17,1$ Hz), 4,14 (br d, 1H, $J = 17,1$ Hz), 3,68 (br d, 1H, $J = 12,7$ Hz), 3,41 (br d, 1H, $J = 12,7$ Hz), 2,26 (s, 3H), 1,59 (br s, 3H), 1,54 (br s, 3H), 1,50 (s, 9H).

(51d) 5,5-dimetil-1-(2-metilfenil)piperazin-2-ona

0,97 ml de ácido trifluoroacético (12,6 mmol) foram adicionados a uma solução de 0,4 g de t-butil éster do ácido 2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazino-1-carboxílico obtida no Exemplo (51c) (1,26 mmol) em cloreto de metileno (1,9 ml) em temperatura ambiente e a mistura

foi agitada na mesma temperatura por 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. Uma solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada foi adicionada, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida, a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro.

5 Após filtragem, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/metanol = 10/1) para obterem-se 230 mg do composto do título (produção: 84%).

Líquido incolor.

10 Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,28-7,23 (m, 3H), 7,12-7,10 (m, 1H), 3,75 (d, 1H, $J = 18,0$ Hz), 3,69 (d, 1H, $J = 18,0$ Hz), 3,46 (d, 1H, $J = 12,1$ Hz), 3,32 (d, 1H, $J = 12,1$ Hz), 2,25 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,33 (s, 3H).

15 (51e) Hemifumarato (1/2 fumarato) do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico

112 mg do composto do título (produção total através de quatro etapas: 58%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (11) a (1o) usando-se (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil)aziridin-2-il]diidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (1g), 5,5-dimetil-1-(2-metilfenil)piperazin-2-ona obtida no Exemplo (51d) e 2,2-dimetilpropil)amina.

20

Líquido incolor.

25 Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,32-7,25 (m, 3H), 7,18-7,11 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,70-3,46 (m, 3H), 3,37-3,13 (m, 4H), 2,93-2,87 (m, 1,6H), 2,81-2,75 (m, 0,4H), 2,65-2,60 (m, 0,4H), 2,49 (dd, 0,6 H, $J = 13,3$ Hz, $3,9$ Hz), 2,43-2,37 (m, 1H), 2,24-2,23 (m, 3H), 1,88-1,81 (m, 2H), 1,73-1,67 (m, 1H), 1,27-1,25 (m, 6H), 1,01-0,99 (m, 6H), 0,94 (s, 9H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 475 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Exemplo 52)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de isobutilamida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar No. 1-122)

5 108 mg do composto do título (produção total através de quatro etapas: 66%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (11) a (1o) usando-se (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil)aziridin-2-il]diidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (51d) e isobutilamina.

10 Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,32-7,26 (m, 3H), 7,19-7,11 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,70-3,45 (m, 3H), 3,37-3,12 (m, 4H), 2,96-2,89 (m, 1,6H), 2,84-2,78 (m, 0,4H), 2,63 (dd, 0,4H, $J = 13,7$ hZ, 4,7 hZ), 2,50 (dd, 0,6 H, $J = 13,5$ Hz, 4,1 Hz), 2,37-2,32 (m, 1H), 2,24-2,23 (m, 3H), 15 1,88-1,68 (m, 4H), 1,28-1,25 (m, 6H), 0,99 (t, 6H, $J = 7,4$ Hz), 0,94 d, 6H, $J = 6,7$ Hz).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 461 ($(\text{M}+\text{H})^+$)

(Exemplo 53)

20 Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2,2-dimetilpropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(2-etilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar No. 1-1022)

(53a) 5,5-dimetil-2-(2-etilfenil)piperazin-2-ona

3,43 g do composto do título (produção total através de quatro etapas: 42%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1h) a (1k) usando-se t-butil éster do ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbâmico obtido no Exemplo de Referência 3 e 2-etilanilina.

Líquido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz), δ : 7,33-7,24 (m, 3H), 7,10 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 3,75 (d, 1H, $J = 18,1$ Hz), 3,69 (d, 1H, $J = 18,1$ Hz),

3,44 (d, 1H, J= 12,1 Hz), 3,33 (d, 1H, J= 12,1 Hz), 2,66-2,53 (m, 2H), 1,36 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,24 (t, 3H, J = 7,6 Hz).

espectro de massa (FAB⁺), m/z: 233 ((M+H)⁺).

(53b) Hemifumarato (1/2 fumarato) de 2,2-dimetilpropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(2-etilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico

196 mg do composto do título (produção total através de quatro etapas: 68%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1l) a (1o) usando-se (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil)aziridin-2-il]diidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (1g), 5,5-dimetil-1-(2-etilfenil)piperazin-2-ona obtida no Exemplo (53a) e 2,2-dimetilpropil)amina.

Sólido incolor.

Espectro ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,38-7,25 (m, 3H), 7,17-7,10 m, 6,67 (s, 1H), 3,69-3,46 (m, 3H), 3,37-3,13 (m, 4H), 2,94-2,88 (m, 1,6H), 2,81-2,76 (m, 0,4H), 2,66-2,55 (m, 2,4H), 2,49 (dd, 0,6 H, J = 13,4 Hz, 4,3 Hz), 2,44-2,39 (m, 1H), 1,88-1,80 (m, 2H), 1,75-1,68 (m, 1H), 1,28-1,20 (m, 9H), 1,01-0,93 (m, 15H).

espectro de massa (FAB⁺), m/z: 489 ((M+H)⁺).

(Exemplo 54)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2,2-dimetilpropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-5-oxo-4-(trifluorometilfenil)piperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar No. 1-1017)

(54a) 5,5-dimetil-1-(2-trifluorometilfenil)piperazin-2-ona

3,5 g do composto do título (produção total através de quatro etapas: 13%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1h) a (1k) usando-se t-butil éster do ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbâmico obtida no Exemplo de Referência 3 e 2-trifluorometilanilina.

Líquido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz), δ : 7,75 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,64 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,48 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,30 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 3,75 (d, 1H, $J = 18,1$ Hz), 3,65 (d, 1H, $J = 18,1$ Hz), 3,45 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz), 3,40 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz), 1,35 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 273 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(54b) Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2,2-dimetilpropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-5-oxo-4-(2-trifluorometilfenil) piperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico

10 88 mg do composto do título (produção total através de quatro etapas: 55%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (11) a (1o) usando-se (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil)aziridin-2-il]diidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (1g), 5,5-dimetil-1-(2-trifluorometilfenil)piperazin-2-ona obtida no Exemplo (54a) e (2,2-dimetilpropil)amina.

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,92 ((br s, 1H), 7,82-7,75 (m, 2H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,67-3,42 (m, 3H), 3,35-3,13 (m, 4H), 2,98-2,90 (m, 1,6H), 2,78-2,69 (m, 0,8H), 2,49-2,38 (m, 1,6H), 1,89-1,82 (m, 2H), 1,73-1,68 (m, 1H), 1,27-1,25 (m, 6H), 1,01-1,00 (m, 6H), 0,94 (s, 9H).

(Exemplo 55)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de butilamida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-4-hidróxi-2-isopropil-6-{4-[2-(3-metoxipropóxi)fenil]-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il}hexanóico (Composto Exemplar No. 1-16)

107 mg do composto do título (produção total através de quatro etapas: 35%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (11) a (1o) usando-se (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil)aziridin-2-il]diidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (1g),

5,1-[2-(3-metoxipropóxi)fenil]-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtida no Exemplo (10f) e n-butilamina.

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 8,03 (br s, 1H),
 5 7,35-7,32 (m, 1H), 7,16 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz), 7,09 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,00-6,97
 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 4,14-4,07 (m, 2H), 3,65-3,43 (m, 5H), 3,33 (s, 3H),
 3,28-3,08 (m, 5,5H), 2,32-2,28 (m, 15H), 2,05-2,00 (m, 2H), 2,84-1,80 (m,
 3H), 1,74-1,69 (m, 1H), 1,54-1,49 (m, 2H), 1,41-1,34 (m, 2H), 1,29-1,25 (m,
 6H), 1,00-0,98 (m, 9H).

10 espectro de massa (FAB^+), m/z : 535 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Exemplo 56)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de isobutilamida do ácido
 (2S,4S,5S)-5-amino-4-hidróxi-2-isopropil-6-{4-[2-(3-metoxietóxi)fenil]-2,2-
 dimetil-5-oxopiperazin-1-il}hexanóico (Composto Exemplar No. 1-994)

15 123 mg do composto do título (produção total através de
 quatro etapas: 59%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (11)
 a (1o) usando-se (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-
 nitrobenzenossulfonil)aziridin-2-il]diidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (1g),
 (5,1-[2-(3-metoxietóxi)fenil]-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtida no Exemplo
 20 (11a) e isobutilamina.

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,35-7,32 (m, 1H),
 7,17 (dd, 1H, $J = 7,8$ Hz, 1,5 Hz), 7,12 (br d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,02-6,99 (m,
 1H), 6,67 (s, 1H), 4,18-4,17 (m, 2H), 3,73-3,71 (m, 2H), 3,61-3,45 (m, 3H),
 25 3,37 (s, 3H), 3,33-3,12 (m, 6H), 2,92 (dd, 1H, $J = 13,2$ Hz, 7,3 Hz), 2,36-2,32
 (m, 1H), 1,87-1,76 (m, 3H), 1,74-1,69 (m, 1H), 1,27 (br s, 3H), 1,24 (br s,
 3H), 1,00-0,97 (m, 6H), 0,94 d, 6H, $J = 6,4$ Hz).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 521 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Exemplo 57)

Fumarato de isobutilamida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,3-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar No. 1-756).

113 mg do composto do título (produção total através de quatro etapas: 60%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1l) a (1o) usando-se (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil)aziridin-2-il]diidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (1g), 1-(2,3-difluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtida no Exemplo (20a) e isobutilamina.

10 Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 8,07 (br s, 1H), 7,33-7,22 (m, 2H), 7,14 (t, 1H, $J = 7,1$ Hz), 6,69 (s, 2H), 3,71-3,64 (m, 2H), 3,51-3,44 (m, 1H), 3,38-3,29 (m, 2H), 3,21-3,12 (m, 2H), 2,94-2,86 (2H, m), 2,56 (dd, 1H, $J = 4,1, 13,4$ Hz), 2,34 (m, 1H), 1,87-1,76 (m, 3H), 1,74-1,69 (m, 1H), 1,28-1,26 (m, 6H), 1,00-0,93 (m, 12H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 483 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Exemplo 58)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de isobutilamida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,4-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar No. 1-981)

(58a) 1-(2,4-difluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona

0,61 g do composto do título (produção total através de quatro etapas: 43%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1h) a (1k) usando-se t-butil éster do ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbâmico obtido no Exemplo de Referência 3 e 2,4-difluoroanilina.

Líquido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,25-7,19 (m, 1H), 6,93-6,89 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 1,32 (br s, 6H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 242 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(58b) Hemifumarato (1/2 fumarato) de isobutilamida do ácido (3-metilbutil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,4difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico.

115 mg do composto do título (produção total através de quatro etapas: 25%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (11) a (1o) usando-se (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil)aziridin-2-il]diidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (1g), 1-(2,4-difluorofenil)-5,5-dimetil-piperazin-2-ona obtida no Exemplo (58a) e isobutilamina.

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 8,08 (br s, 1H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,13-7,04 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 3,67-3,62 (m, 2H), 3,48-3,46 (m, 1H), 3,34-3,12 (m, 4H), 2,95-2,85 (m, 2H), 2,55 (dd, 1H, $J = 13,7$ Hz, 3,9 Hz), 2,36-2,31 (m, 1H), 1,85-1,77 (m, 3H), 1,74-1,68 (m, 1H), 1,32-1,25 (m, 6H), 1,00-0,97 (m, 6H), 0,94-0,93 (m, 6H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 483 ($(\text{M}+\text{H})^+$)

(Exemplo 59)

Fumarato de isobutilamida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,5-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar No. 1-757).

138 mg do composto do título (produção total através de quatro etapas: 33%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (11) a (1o) usando-se (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil)aziridin-2-il]diidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (1g), 1-(2,5-difluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtida no Exemplo (24a) e isobutilamina.

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,29-7,23 (m, 1H), 7,18-7,13 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 3,67 (d, 1H, $J = 9,4$), 3,63 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz),

3,48-3,44 (m, 1H), 3,36-3,27 (m, 2H), 3,17-3,11 (m, 2H), 2,91 (dd, 1H, J = 13,1 Hz, 7,2 Hz), 2,85 (dd, 1H, J = 13,1 Hz), 2,54 (dd, 1H, J = 13,1 Hz, 4,3 Hz), 2,36-2,31 (m, 1H), 1,85-1,68 (m, 4H), 1,25 (br s, 3H), 1,24 (br s, 3H), 0,99 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 0,97 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 0,93 d, 6H, J = 7,0 Hz).

5 espectro de massa (FAB⁺), m/z: 483 ((M+H)⁺).

(Exemplo 60)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de isobutilamida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-[4-(2,6-difluorofenil)-2,4-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar No. 1-758)

10 (60a) t-butil éster do ácido [2-(2,6-difluorofenilamino-1,1-dimetiletil]carbâmico

17,0 g de triacetoxiboroidreto de sódio (80,0 mmol) foram adicionados a uma solução de 15,0 g de t-butil éster do ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbâmico obtido no Exemplo de Referência 3 (80,0 mmol), 5,16 g de 15 2,6-difluoroanilina (40,0 mmol) e 2,09 ml de ácido acético (40,0 mmol) em cloreto de metileno (400 ml) sob esfriamento com gelo e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 19 horas. Uma solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida, a camada orgânica foi lavada com 20 salmoura e secada através de sulfato de sódio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: n-hexano/acetato de etila = 20/1 – 10/1) para obterem-se 3,68 g do composto do título (produção: 31%).

25 Sólido incolor.

Espectro ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ: 6,81-6,77 (m, 2H), 6,67-6,60 (m, 1H), 4,56 ((br s, 1H), 3,82 (br s, 1H), 3,47 (br d, 2H, J = 6,7 Hz), 1,43 (s, 9H), 1,32 (s, 6H).

(60b) t-butil éster do ácido {2-[(2-bromoacetil)-(2,6-

difluorofenil)amino]-1,1-dimetiletil} carbâmico

1,17 ml de brometo de bromoacetila (13,4 mmol) foram adicionados a uma solução de 3,66 g de t-butil éster do ácido [2-(2,6-difluorofenilamino-1,1-dimetiletil]carbâmico obtida no Exemplo (60a) (12,2 mmol) em N,N'-dimetilacetamida (61 ml) sob esfriamento com gelo e a mistura foi agitada na mesma temperatura por cinco minutos. Água foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com dietil éter. Em seguida a camada orgânica foi lavada com salmoura e secada sobre sulfato de sódio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica solvente de eluição: n-hexano/acetato de etila = 10/1) para obterem-se 5,14 g do composto do título (produção: quant.).

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,37-7,32 (m, 1H), 7,02 (br t, 1H, $J = 8,3$ Hz), 4,43 (br s, 1H), 4,09 (br s, 2H), 3,70 (s, 2H), 1,31 (br s, 6H), 1,16 (br s, 9H).

(60c) t-butil éster do ácido do ácido 4-(2,6-difluorofenil)-2,3-dimetil-5-oxopiperazino-1-carboxílico.

Uma solução de 2,05 g de t-butóxido de potássio (18,3 mmol) em tetraidrofurano (120 ml) foi adicionada a uma solução de 5,14 g de t-butil-éster do ácido {2-[(2-bromoacetil)-(2,6-difluorofenil)amino]-1,1-dimetiletil}carbâmico obtida no Exemplo (60b) (12,2 mmol) em tetraidrofurano (120 ml) sob atmosfera de nitrogênio e sob esfriamento em um banho de gelo seco-acetona durante 30 minutos e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. 0,33 ml de ácido acético (6,10 mmol) foram adicionados à mistura de reação. Após retornar à temperatura ambiente, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida a camada orgânica foi lavada com salmoura e secada sobre sulfato de sódio anidro.

Após filtragem, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: n-hexano/acetato de etila = 3/1) para obterem-se 3,43 g do composto do título (produção: 83%).

5 Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,32-7,26 (m, 1H), 7,00 (t, 2H, $J = 8,3$ Hz), 4,26 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 1,54 (br s, 6H), 1,50 (s, 9H).

(60d) 1-(2,6-difluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona

10 42 ml de ácido trifluoroacético (54,7 mmol) foram adicionados a uma solução de 1,80 g de t-butil éster do ácido 4-(2,6-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazino-1-carboxílico obtida no Exemplo (60c) (5,47 mmol) em cloreto de metileno (8,4 ml) em temperatura ambiente e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. Uma solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada foi adicionada, seguida por extração com cloreto de metileno. Em seguida, a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtragem, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/metanol = 10/1) para obterem-se 1,25 g do composto do título (produção: quant.).

Líquido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,30-7,26 (m, 2H), 6,98 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz), 3,73 (br s, 2H), 3,46 (br s, 2H), 1,34 (br s, 6H).

25 espectro de massa (FAB^+), m/z : 241 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(60e) Hemifumarato (1/2 fumarato) de isobutilamia do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-[4-(2,6-difluorofenil)-2,4-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico

140 mg do composto do título (produção total através de

quatro etapas: 52%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1l) a (1o) usando-se (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil)aziridin-2-il]diidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (1g), 1-(2,6-difluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtida no Exemplo (60d) e isobutilamina.

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,48-7,40 (m, 1H), 7,13-7,08 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 3,69-3,65 (m, 2H), 3,49-3,44 (m, 1H), 3,35-3,25 (m, 2H), 3,15-3,06 (m, 2H), 2,92 (dd, 1H, $J = 12,9$ Hz, 7,0 Hz), 2,84 (dd, 1H, $J = 13,3$ Hz, 10,8 Hz), 2,54 (dd, 1H, $J = 13,3$ Hz, 4,3 Hz), 2,35-2,29 (m, 1H), 1,86-1,68 (m, 4H), 1,26 (s, 6H), 0,99 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 0,97 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 0,94 d, 6H, $J = 6,7$ Hz).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 483 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Exemplo 61)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de isobutilamida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-2-cloro-4-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico estrutura (Composto Exemplar No. 1-983)

(61a) 1-(2-cloro-4-fluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona

0,70 g do composto do título (produção total através de quatro etapas: 53%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1h) a (1k) usando-se t-butil éster do ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbâmico obtida no Exemplo de Referência 3 e 2-cloro-4-fluoroanilina.

Líquido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,24-7,21 (m, 2H), 7,06-7,01 (m, 1H), 3,76 (d, 1H, $J = 1,00$ Hz), 3,68 (d, 1H, $J = 18,0$ Hz), 3,44 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz), 3,35 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz), 1,38 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 257 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(61b) Hemifumarato (1/2 fumarato) de isobutilamida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-

1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico

135 mg do composto do título (produção total através de quatro etapas: 45%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (11) a (10) usando-se (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil)aziridin-2-il]diidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (1g), 1-(2-cloro-5-fluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtida no Exemplo (61a) e isobutilamina.

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 8,07 (br s, 1H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,21-7,18 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,66-3,58 (m, 2H), 3,50-3,45 (m, 1H), 3,35-3,12 (m, 4H), 2,97-2,89 (m, 1,6H), 2,80-2,67 (m, 0,8H), 2,50 (dd, 0,6 H, $J = 13,4$ Hz), 3,2 Hz), 2,36-2,32 (m, 1H), 1,87-1,68 (m, 4H), 1,30-1,26 (m, 6H), 1,00-0,97 (m, 6H), 0,94 d, 6H, $J = 6,8$ Hz).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 499 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Exemplo 62)

Fumarato de butilamida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar No. 1-89)

(62a) t-butil éster do ácido [2-(2-cloro-5)fluorofenilamino-1,2-dimetiletil]carbâmico

10,0 g de triacetoxiboroidreto de sódio (47,2 mmol) foram adicionados a uma solução de 6,0 g de t-butil éster do ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbâmico obtida no Exemplo de Referência 3 (32,0 mmol), 4,6 g de 2-cloro-5-fluoroanilina (32,0 mmol) e 1,8 ml de ácido acético (32,0 mmol) em cloreto de metileno (320 ml) sob esfriamento com gelo e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. Uma solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada foi adicionada na mistura de reação, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida, a camada orgânica foi lavada com salmoura e secada sobre sulfato de sódio anidro. Após filtração, o solvente

foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: n-hexano/acetato de etila = 5/1) para obterem-se 5,36 g do composto do título (produção: 53).

5 Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,16-7,13 (m, 1H), 6,48-6,37 (m, 1H), 6,31-6,26 (m, 1H), 4,78 ((br s, 1H), 4,52 (br s, 1H), 3,35 (br d, 2H, $J = 5,9$ Hz), 1,43 (s, 9H), 1,35 (s, 6H).

10 (62b) t-butil éster do ácido {2-[(2-bromoacetil)-(2-cloro-5-fluorofenil)amino]-1,1-dimetiletil} carbâmico

2,2 ml de brometo de bromoacetila (25,2 mmol) foi adicionado a uma solução de 5,3 g de t-butil éster do ácido [2-(2-cloro-5-fluorofenilamino)-1,1-dimetil]carbâmico obtido no Exemplo (62a) (16,8 mmol) em N,N'-dimetilacetamida (170 ml) sob esfriamento com gelo e a
15 mistura foi agitada na mesma temperatura por 15 minutos. Uma solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida a camada orgânica foi lavada com água e salmoura e secada através de sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Hexano foi
20 adicionado ao resíduo e o sólido foi coletado por filtração para obterem-se 5,8 g do composto do título (produção: 80 %).

Sólido incolor.

25 Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz), δ : 7,45 (br d, 1H, $J = 9,0$ Hz, 5,6 Hz), 7,29-7,26 (m, 1H), 7,08-7,04 (m, 1H), 4,51 (br s, 1H), 4,15 (br d, 1H, $J = 13,7$ Hz), 3,99 (br d, 1H, $J = 13,7$ Hz), 3,69 (d, 1H, $J = 11,2$ Hz), 3,53 (d, 1H, $J = 11,2$ Hz), 1,34 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,21 (s, 9H).

(62c) t-butil éster do ácido 4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazino-1-carboxílico

Uma solução de 2,4 g de t-butóxido de potássio (19,9 mmol) em tetraidrofurano (130 ml) foi adicionada em uma solução de 5,8 g de t-butil éster do ácido {2-[(1-bromoacetil)-(2-cloro-5-fluorofenil)amino]-1,1-dimetila carbâmico obtido no Exemplo (62b) (13,3 mmol) em tetraidrofurano (130 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio e sob esfriamento em um banho de gelo seco-acetona durante 30 minutos e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 10 minutos. Uma solução aquosa de cloreto de amônio saturada foi adicionada à mistura de reação. A mistura foi retornada à temperatura ambiente e diluída com água, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/acetato de etila = 10/1) para obterem-se 2,79 g do composto do título (produção: 64%).

15 Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz), δ : 7,44 ((dd, 1H, $J = 8,8$ Hz, 5,4 Hz), 7,07-7,01 (m, 2H), 4,25 (br s, 2H), 3,54 (br s, 2H), 1,55 (br s, 6H), 1,50 (s, 9H).

(62d) 1-(2-cloro-5-fluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona

20 42 ml de ácido trifluoroacético (54,7 mmol) foram adicionados a uma solução de 1,80 g de t-butil éster do ácido 4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazino-1-carboxílico obtido no Exemplo (62c) (5,47mmol) em cloreto de metileno (8,4 ml) em temperatura ambiente e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. Uma solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada foi adicionada, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica solvente de eluição:

cloreto de metileno/metanol = 10/1) para obterem-se 1,25 g do composto do título (produção: quant.).

Líquido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,25-7,25 (m, 2H),
 5 7,12-7,08 (m, 1H), 3,71 (br s, 2H), 3,45 (br s, 2H), 1,32 (br s, 6H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 257 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(62e) N-{(S)-2-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}-2-nitrobenzenossulfonamida

10 Uma solução de 1,15 g de (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonyl)aziridin-2-il]diidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (1g) (3,25 mmol) e 889 mg de 1-(2-cloro-5-fluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtida no Exemplos (62d) (3,9 mmol) em tolueno (32 ml) foi agitada a 110 °C por uma hora. Após esfriar, a mistura de reação foi concentrada sob pressão
 15 reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica solvente de eluição: tolueno/acetona = 10/1) para obterem-se 1,77 g do composto do título (produção: 91%).

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz), δ : 8,18-8,16 (m, 1H),
 20 7,94 (br s, 1H), 7,83-7,77 (m, 2H), 7,42 (dd, 1H, $J = 8,8$ Hz, $5,4$ Hz), 7,05-6,89 (m, 2H), 5,92 (br s, 0,6H), 5,57 (br s, 0,4 H), 4,86-4,83 (m, 1H), 3,62 (br s, 1H), 3,30-3,10 (m, 3H), 1,88-2,40 (m, 4,4H), 2,27-2,15 (m, 2,6H), 1,17 (br s, 3H), 1,08 (br s, 3H), 1,03 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz), 0,97 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz).

(62f) t-butil éster do ácido {(S)-2-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}carbâmico
 25

1,1 g de carbonato de cézio (3,42 mmol) foram adicionados a uma solução de 1,70 g de N-{(S)-2-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}-

nitrobenzenossulfonamida obtida no Exemplo (62e) (2,85 mmol) e 0,87 ml de tiofenol (teor: 95%) (8,54 mmol) em N,N'-dimetilformamida (15 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio em temperatura ambiente, e a mistura foi agitada na mesma temperatura por uma hora. Salmoura foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida, a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtragem, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica solvente de eluição: cloreto de metileno/metanol = 20/1 – 10/1). 0,99 ml de trietilamina (7,11 mmol) e 620 mg de di-t-butil dicarbonato (2,84 mmol) foram adicionados a uma solução de 4-{(S)-2-amino-2-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}-2-(2-cloro-5-fluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtida acima em cloreto de metileno (24 ml) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 15 horas. Salmoura foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtragem, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/acetato de etila = 3/1) para obterem-se 1,05 g do composto do título (produção: 70%).

20 Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,43 (dd, 1H, $J = 8,8$ Hz, 5,3 Hz), 7,05-6,99 (m, 2H), 4,82 (br s, 1H), 4,44 (br s, 1H), 3,87-3,81 (m, 1H), 3,59-2,39 (m, 7H), 2,31-2,11 (m, 3H), 1,45 (br s, 9H), 1,25 (br s, 6H), 1,03 ((br d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 0,97 (br d, 3H, $J = 7,0$ Hz).

25 (62g) benzila éster do ácido {(1S,2S,4S)-butilcarbamoil-1-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidróxi-5-metilexil}carbâmico

0,89 ml de n-butilamina (9,5 mmol) e 28 mg de 2-hidroxipiridina (0,48 mmol) foram adicionados a 250 mg de t-butil éster do

ácido {(S)-2-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-
 [(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}carbâmico obtidos no
 Exemplo (62f) (0,48 mmol) e a mistura foi agitada a 70 °C por uma hora. A
 mistura de reação foi esfriada e então água foi adicionada, seguido por
 5 extração com acetato de etila. Em seguida a camada orgânica foi lavada com
 salmoura e então secada sobre sulfato de sódio anidro. Após filtração, o
 solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por
 cromatografia de coluna de gel de sílica solvente de eluição: cloreto de
 metileno/metanol = 20/1) para obterem-se 254 mg do composto do título
 10 (produção: 89%).

Sólido incolor.

Espectro ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,43 (dd, 1H, J = 9,0
 Hz, 5,5 Hz), 7,05-6,96 (m, 2H), 5,75 (br s, 1H), 5,04 (br s, 1H), 3,89 (br d,
 1H, J = 10,2 Hz), 3,66 (br d, 1H, J = 18,4 Hz), 3,49-3,16 (m, 6H), 2,78-2,65
 15 (m, 2H), 2,05-1,89 (m, 2H), 1,79-1,64 (m, 2H), 1,54-1,24 (m, 19H), 0,97-0,91
 (m, 9H).

(62h) Fumarato de butilamida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-
 [4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-
 isopropiexanóico

20 0,98 ml de ácido trifluoroacético (12,7 mmol) foram
 adicionados a uma solução de 254 mg de t-butil éster do ácido {1S,2S,4S)-4-
 butilcarbamoil-1-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-
 ilmetil]-2-hidróxi-5-metilexil}carbâmico obtido no Exemplo (62g) (0,42
 mmol) em cloreto de metileno (1,9 ml) em temperatura ambiente e a mistura
 25 foi agitada na mesma temperatura por 30 minutos. A mistura de reação foi
 concentrada sob pressão reduzida e diluída com uma solução aquosa de
 bicarbonato de sódio saturada, seguido por extração com cloreto de metileno.
 Em seguida a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro.
 Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi

purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/metanol/trietilamina – 100/10/1). 49 mg de ácido fumárico (0,42 mmol) foram adicionados a uma solução de 207 mg de butilamida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico obtidos acima (0,42 mmol) em metanol (4 ml) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por cinco minutos. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obterem-se 220 mg do composto do título (produção: 87%).

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 8,04 (br s, 1H), 7,59-7,56 (m, 1H), 7,22-7,18 (m, 2H), 6,71 (s, 2H), 3,63-3,59 (m, 2H), 3,49-3,44 (m, 1H), 3,36-3,18 (m, 5H), 2,95 (br t, 0,6H, $J = 13,3$ Hz), 2,80-2,69 (m, 0,8H), 2,52-2,48 (m, 0,6H), 2,32-2,28 (m, 1H), 1,85-1,78 (m, 2H), 1,74-1,68 (m, 1H), 1,55-1,48 (m, 2H), 1,41-1,33 (m, 2H), 1,31-1,26 (m, 6H), 1,00-0,93 (m, 9H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 499 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Exemplo 63)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de isobutilamida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar No. 1-774)

107 mg do composto do título (produção total através de duas etapas: 65%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1n) e (1o) usando-se t-butil éster do ácido {(S)-2-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}carbâmico obtido no Exemplo (62f) e isobutilamina.

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,58-7,55 (m, 1H), 7,21-7,18 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 3,66-3,45 (m, 3H), 3,39-3,12 (m, 4H), 2,96-2,89 (m, 1,6H), 2,77-2,69 (m, 0,8H), 2,51-2,48 (m, 0,6H), 2,36-2,32 (m, 1H),

1,87-1,69 (m, 4H), 1,30-1,26 (m, 6H), 2,00-0,97 (m, 6H), 0,93 d, 6H, $J = 6,3$ Hz).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 499 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Exemplo 64)

- 5 Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2,2-dimetilpropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar No. 1-876)

- 10 144 mg do composto do título ((produção total através de duas etapas: 53%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1n) a (1o) usando-se t-butil éster do ácido {(S)-2-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil} carbâmico obtido no Exemplo (62f) e (2,2-dimetilpropil)amina.

Sólido incolor.

- 15 Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,58-7,54 (m, 1H), 7,21-7,16 m24, 6,66 (s, 1H), 3,64-3,48 (m, 3H), 3,39-3,12 (m, 4H), 2,96-2,90 (m, 1,6H), 2,71 (br s, 0,8H), 2,49 (br d, 0,6H, $J = 10,2$ Hz), 2,42-2,38 (m, 1H), 1,88-1,79 (m, 2H), 1,74-1,67 (m, 1H), 1,30 (br s, 3H), 1,26 (br s, 3H), 1,01-0,98 (m, 6H), 0,93 (s, 9H).

- 20 espectro de massa (FAB^+), m/z : 513 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Exemplo 65)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de cicloexilamida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar No. 1-918).

- 25 131 mg do composto do título ((produção total através de duas etapas: 56%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1n) e (1o) usando-se t-butil éster do ácido {(S)-2-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil} carbâmico obtido no Exemplo (62f) e cicloexilamina.

Sólido incolor.

Espectro ^1NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,89 (br d, 1H, $J = 7,3$ Hz), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,21-7,28 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 3,71-3,44 (m, 4H), 3,38-3,16 (m, 3H), 2,97-2,91 (m, 0,6H), 2,78-2,70 (m, 0,8H), 2,52-2,50 (m, 0,6H), 2,28-2,24 (m, 1H), 1,90-1,63 (m, 8H), 1,40-1,16 (m, 11H), 0,99-0,96 (m, 6H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 525 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Exemplo 66)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de (4-fluorofenil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar No. 1-969)

122 mg do composto do título (produção total através de 2 etapas: 42%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (41a) a (1o) usando-se t-butil éster do ácido {(S)-2-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}carbâmico obtido no Exemplo (62f) e 4-fluoroanilina.

Sólido incolor.

Espectro $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,62-7,55 (m, 3H), 7,22-7,15 (m, 2H), 7,08-7,04 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 3,65-3,53 (m, 3H), 3,35-3,17 (m, 3H), 2,97-2,92 (m, 0,6H), 2,74-2,72 (m, 0,8H), 2,58-2,49 (m, 1,6H), 1,96-1,88 (m, 2H), 1,83-1,78 (m, 1H), 1,30-1,25 (m, 6H), 1,06-1,04 (m, 6H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 537 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Exemplo 67)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2,2-dimetilpropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(3-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar No. 1-841)

(67a) t-butil éster do ácido [1,1-dimetil-2-(3-fluoro-2-metilfenilamino)etil]carbâmico

5,8 g de triacetoxiboroidreto de sódio (27,0 mmol) foram adicionados a uma solução de 3,5 g de t-butil éster do ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbâmico obtida no Exemplo de Referência 3 (18,7 mmol), 2,25 g de 3-fluoro-2-metilanilina (18,0 mmol) e 1,0 ml de ácido acético (18,0 mmol) em cloreto de metileno (190 ml) sob esfriamento com gelo e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. Um solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida a camada orgânica foi lavada com salmoura e secada sob sulfato de sódio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica solvente de eluição: hexano/acetato de etila = 5/1) para obterem-se 3,91 g do composto do título (produção: 74%).

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,04-6,98 (m, 1H), 6,43-6,36 (m, 2H), 4,57 (br s, 1H), 4,51 (br s, 1H), 3,29 (br s, 2H), 2,06 (br s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,39 (s, 6H).

(67b) t-butil éster do ácido {2-[(2-bromoacetil)-(3-fluoro-2-metilfenil)amino]-1,1-dimetiletil} carbâmico

1,4 ml de brometo de bromoacetila (16,1 mmol) foram adicionados a uma solução de 3,97 g de t-butil éster do ácido 1,1-dimetil-2-(3-fluoro-2-metilfenilamino)etil]carbâmico obtida no Exemplo (67a) (13,4 mmol) em N,N'-dimetilacetamida (67 ml) sob esfriamento com gelo e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 10 minutos. Uma solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida a camada orgânica foi lavada com água e salmoura e secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Hexano foi adicionado ao resíduo e o sólido foi coletado por filtração para obterem-se 4,23 g do composto do título ((produção: 76%)).

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz), δ : 7,25-7,17 (m, 2H), 7,06 (br t, 1H, $J = 8,6$ Hz), 4,56 (br s, 1H), 4,24 (d, 1H, $J = 14,2$ Hz), 3,84 (br d, 1H, $J = 14,2$ Hz), 3,62 (br d, 1H, $J = 10,7$ Hz), 3,56 (d, 1H, $J = 10,7$ Hz), 2,17 (br s, 3H), 1,35 (br s, 3H), 1,31 (br s, 3H), 1,20 (s, 9H).

(67c) t-butil éster do ácido 2,2-dimetil-4-(3-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazino-1-carboxílico

Uma solução de 1,7 g de t-butóxido de potássio (15,1 mmol) em tetraidrofurano (100 ml) foi adicionada a uma solução de 4,2 g de t-butil éster do ácido {2-[(2-bromoacetil)-3-(fluoro-2-metilfenil)amino]-1,1-dimetiletil}carbâmico obtida no Exemplo (67b) (10,1 mmol) em tetraidrofurano (100 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio e sob esfriamento em um banho de gelo seco-acetona durante 30 minutos e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 10 minutos. Uma solução aquosa de cloreto de amônio saturada foi adicionada à mistura de reação. A mistura foi retornada à temperatura ambiente e diluída com água, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida, a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica solvente de eluição: cloreto de metileno/acetato de etila = 5/1) para obterem-se 1,6 g do composto do título (produção: 47%).

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz), δ : 7,23-7,19 (m, 1H), 7,02 (br t, 1H, $J = 8,8$ Hz), 6,96 (br d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 4,31 (br d, 1H, $J = 17,1$ Hz), 4,17 (br d, 1H, $J = 17,1$ Hz), 3,65 (br d, 1H, $J = 13,2$ Hz), 3,44 (br d, 1H, $J = 13,2$ Hz), 2,16 (br s, 3H), 1,58 (br s, 3H), 1,54 (br s, 3H), 1,50 (s, 9H).

(67d) 5,5-dimetil-1-(3-fluoro-2-metilfenil)piperazin-2-ona

2,8 ml de ácido trifluoroacético (37 mmol) foram adicionados a uma solução de 1,25 g de t-butil éster do ácido 2,2-dimetil-4-(3-fluoro-2-

metilfenil)-5-oxopiperazino-1-carboxílico obtida no Exemplo (67c) (3,7 mmol) em cloreto de metileno (5,6 ml) em temperatura ambiente e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. Uma solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada foi adicionada, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida, a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtragem, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica solvente de eluição: cloreto de metileno/metanol = 10/1) para obterem-se 0,9 g do composto do título (produção: quant.).

Líquido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,23-7,17 (m, 1H), 7,01 (br t, 1H, $J = 8,8$ Hz), 6,92 (br d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 3,75 (d, 1H, $J = 18,4$ Hz), 3,68 (d, 1H, $J = 18,4$ Hz), 3,45 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz), 3,30 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz), 2,25 (br s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,33 (s, 3H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 237 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(67e) Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2,2-dimetilpropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(3-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico

106 mg do composto do título (produção total através de quatro etapas: 47%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (11) a (1o) usando-se (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil)aziridin-2-il]diidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (1g), 5,5-dimetil-1-(1-fluoro-2-metilfenil)piperazin-2-ona obtida no Exemplo (67d) e 2,2-dimetilpropil)amina.

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,32-7,26 (m, 1H), 7,13-6,98 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 3,70-3,46 (m, 3H), 3,39-3,13 (m, 4H), 2,93-2,87 (m, 1,6H), 2,83-2,77 (m, 0,4H), 2,61 (dd, 0,4H, $J = 13,9$ Hz, 4,5 Hz),

2,49 (dd, 0,6 H, $J = 13,5$ Hz, 4,5 Hz), 2,42-2,38 (m, 1H), 2,14-2,13 (m, 3H), 1,89-1,80 (m, 2H), 1,74-1,67 (m, 1H), 1,28-1,25 (m, 6H), 1,01-0,98 (m, 6H), 0,94 (s, 9H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 493 ($(\text{M}+\text{H})^+$)

5 (Exemplo 68)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de isobutilamida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(3-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar No. 1-739)

123 mg do composto do título (produção total através de
10 quatro etapas: 54%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1l)
a (1o) usando-se (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil)aziridin-2-il]diidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (1g),
5,5-dimetil-1-(3-fluoro-2-metilfenil)piperazin-2-ona obtida no Exemplo (67d) e isobutilamina.

15 Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,32-7,27 (m, 1H), 7,12-7,09 (m, 1H), 7,05-6,99 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,71-3,46 (m, 3H), 3,39-3,13 (m, 4H), 2,95-2,90 (m, 1,6H), 2,85-1,80 (m, 0,4H), 2,64-2,61 (m, 0,4H), 2,53-2,49 (m, 0,6H), 2,37-2,33 (m, 1H), 2,15-2,14 (m, 3H), 1,86-1,78 (m,
20 3H), 1,75-1,70 (m, 1H), 1,29-1,26 (m, 6H), 1,01-0,98 (m, 6H), 0,95 d, 6H, $J = 6,4$ Hz).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 479 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Exemplo 69)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de isobutilamida do ácido
25 (2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar No. 1-982)

(69a) 5,5-dimetil-1-(4-fluoro-2-metilfenil)piperazin-2-ona

0,62 g do composto do título (produção total através de quatro etapas: 34%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1h) a (1k)

usando-se t-butil éster do ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbâmico obtida no Exemplo de Referência 3 e 4-fluoro-2-metilanilina.

Líquido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,07 (dd, 1H, $J = 8,6$ Hz, 5,5 Hz), 6,98-6,90 (m, 2H), 3,73 (d, 1H, $J = 18,4$ Hz), 3,69 (d, 1H, $J = 18,4$ Hz), 3,42 (d, 1H, $J = 12,1$ Hz), 3,29 (d, 1H, $J = 12,1$ Hz), 2,23 (s, 3H), 1,35 (br s, 3H), 1,33 (br s, 3H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 237 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(69b) Hemifumarato (1/2 fumarato) de isobutilamida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico

135 mg do composto do título (produção total através de quatro etapas: 42%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (11) a (1o) usando-se (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil)aziridin-2-il]diidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (1g), 5,5-dimetil-1-(4-fluoro-2-metilfenil)piperazin-2-ona obtida no Exemplo (69a) e isobutilamina.

Líquido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 8,06 (br s, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,08-6,99 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 3,67-3,45 (m, 3H), 3,35-3,12 (m, 4H), 2,95-2,89 (m, 1,6H), 2,83-2,79 (m, 0,4H), 2,64-2,61 (m, 0,4H), 2,51-2,58 (m, 0,6H), 2,35-2,32 (m, 1H), 2,24-2,23 (m, 3H), 1,85-1,78 (m, 3H), 1,73-1,69 (m, 1H), 1,32-1,25 (m, 6H), 0,99 (t, 6H, $J = 7,6$ Hz), 0,94 d, 6H, $J = 6,4$ Hz).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 479 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Exemplo 70)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2,2-dimetilpropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar No. 1-

842)

(70a) t-butil éster do ácido [1,1-dimetil-2-(5-fluoro-2-metilfenilamino)etil]carbâmico

6,9 g de triacetoxiboroidreto de sódio (32,5 mmol) foi
5 adicionado a uma solução de 5,08 g de t-butil-éster do ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbâmico obtidos no Exemplo de Referência 3 (27,1 mmol), 5 g de 5-fluoro-2-metilanilina (27,1 mmol) e 1,55 ml de ácido acético (27,1 mmol) em cloreto de metileno (270 ml) sob esfriamento com gelo e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. Uma solução aquosa de bicarbonato
10 de sódio saturada foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida a camada orgânica foi lavada com salmoura e secada sobre sulfato de sódio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: hexano/acetato
15 de etila = 8/1) para obterem-se 5,68 g do composto do título (produção: 71%).

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 6,96-6,91 (m, 1H), 6,31-6,27 (m, 2H), 4,57 (br s, 2H), 3,25 (d, 2H, $J = 5,5$ Hz), 2,11 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,39 (s, 6H).

20 (70b) t-butil éster do ácido {2-[(2-bromoacetil)-(5-fluoro-2-metilfenil)amino]-1,1-dimetiletil}carbâmico

1,67 ml de brometo de bromoacetila (19,1 mmol) foram
adicionados a uma solução de 5,68 g de t-butil éster do ácido [1,1-dimetil-2-(5-fluoro-2-metilfenilamino)etil]carbâmico obtido no Exemplo (70a) (19,1
25 mmol) em N,N-dimetilacetamida (95 ml) sob esfriamento com gelo e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 10 minutos. Uma solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida a camada orgânica foi lavada com água e salmoura e secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após

filtragem, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Hexano foi adicionado ao resíduo e o sólido foi coletado por filtragem para obterem-se 7,1 g do composto do título (produção: 89%).

Sólido incolor.

5 Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,23 (dd, 1H, $J = 8,2$ Hz, 6,3 Hz), 7,11 (dd, 1H, $J = 9,0$ Hz, 2,7 Hz), 7,00 (dt, 1H, $J = 8,2$ Hz, 2,7 Hz), 4,54 (br s, 1H), 4,21 (d, 1H, $J = 13,7$ Hz), 3,80 (br d, 1H, $J = 13,7$ Hz), 3,59 (br d, 1H, $J = 11,0$ Hz), 3,52 (d, 1H, $J = 11,0$ Hz), 2,21 (s, 3H), 1,35 (br s, 3H), (br s, 3H), 1,20, (s, 9H).

10 (70c) t-butil éster do ácido 2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazino-1-carboxílico

Uma solução de 2,87 g de t-butoxido de potássio (25,6 mmol) em tetraidrofurano (170 ml) foi adicionada a uma solução de 7,13 g de t-butil éster do ácido {2-[(2-bromoacetil)-(5-fluoro-2-metilfenil)amino]-1,1-dimetiletil}carbâmico obtido no Exemplo (70b) (17,0 mmol) em tetraidrofurano (170 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio e sob esfriamento em um banho de gelo seco-acetona durante 20 minutos e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 10 minutos. Uma solução aquosa de cloreto de amônio saturada foi adicionada à mistura de reação. A mistura foi retornada para a temperatura ambiente e diluída com água, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida, a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtragem, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: hexano/acetato de etila = 2/1) para obterem-se 4,5 g do composto do título (produção: 78%).

20

25

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,23 (dd, 1H, $J = 8,2$ Hz, 6,3 Hz), 6,96 (dt, 1H, $J = 8,2$ Hz, 2,7 Hz), 6,88 (dd, 1H, $J = 9,0$ Hz, 1,7 Hz), 4,28 ((br s, 1H), 4,18 (br s, 1H), 3,64 (br s, 1H), 3,43 (br s, 1H), 2,21 (s,

3H), 1,56 (br s, 6H), 1,50 (s, 9H).

(70d) 5,5-dimetil-1-(5-fluoro-2-metilfenil)piperazin-2-ona

10 ml de ácido trifluoroacético (134 ml) foram adicionados a uma solução de 4,5 g de t-butil éster do ácido 2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazino-1-carboxílico obtida no Exemplo no Exemplo (70c) (13,4 mmol) em cloreto de metileno (20 ml) em temperatura ambiente e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. Uma solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada foi adicionada, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtragem, o solvente foi evaporado sob respectivamente e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/metanol = 10/1) para obterem-se 2,72 g do composto do título (produção: 86%).

Líquido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,22 (dd, 1H, $J = 8,4$ Hz, 6,5 Hz), 6,95 (dt, 1H, $J = 8,4$ Hz, 2,7 Hz), 6,84 (dd, 1H, $J = 9,0$ Hz, 2,7 Hz), 3,74 (d, 1H, $J = 18,0$ Hz), 3,68 (d, 1H, $J = 18,0$ Hz), 3,43 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz), 3,30 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz), 2,20 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,33 (s, 3H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 237 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(70e) N-{(S)-2-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}-2-nitrobenzenossulfonamida.

Uma solução de 863 mg de (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil)aziridin-2-il]diidrofurano-2-ona obtida no Exemplo (1g) (2,43 mmol) e 805 mg de 5,5-dimetil-1-(5-fluoro-2-metilfenil)piperazin-2-ona obtida no Exemplo (70d) (3,40 mmol) em tolueno (30 ml) foi agitada a 110 °C por duas horas. Após esfriar, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel

de sílica solvente de eluição: cloreto de metileno/acetato de etila = 5/1 – 3/1) para obterem-se 1,44 g do composto do título (produção: 99%).

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 8,18-8,16 (m, 1H)),
 5 7,98-7,90 (m, 1H), 7,85-7,78 (m, 2H), 7,20 (dd, 1H, $J = 8,2$ Hz, 6,7 Hz), 6,95
 (dt, 1H, $J = 8,2$ Hz, 2,7 Hz), 6,81-6,67 (m, 1H), 5,89 (br d, 0,6H, $J = 6,7$ Hz),
 5,60 (br d, 0,4 H, $J = 7,0$ Hz), 4,88-4,79 (m, 1H), 3,68-3,58 (m, 1H), 3,37-
 3,27 (m, 1H), 3,16-2,17 (m, 9H), 2,11 (s, 3H), 1,16-0,93 (m, 12H).

(70f) t-butil éster do ácido {(S)-2-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-
 10 metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetraidrofurano-
 2-il]etil}carbâmico

953 mg de carbonato de cério (2,92 mmol) foram adicionados a uma solução de 1,44 g de N-[(S)-2-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}-2-nitrobenzenossulfonamida obtida no Exemplo (70e) (2,43 mmol) e 0,52 ml de tiofenol (conteúdo: 95%) (4,87 mmol) em acetonitrila (25 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio em temperatura ambiente e a mistura foi agitada na mesma temperatura por duas horas. Salmoura foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtragem, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/metanol = 20/1 – 10/1). 211 mg de bicarbonato de sódio (2,51 mmol) e 549 mg de di-t-butil dicarbonato (2,51 mmol) foram adicionados a uma solução de 4-[(S)-2-amino-2-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil]-5,5-dimetil-1-(5-fluoro-2-metilfenil) piperazin-2-ona obtida acima em uma mistura de acetato de etila (11 ml) e água (11 ml) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por duas horas. Salmoura foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida

a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtragem, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/acetato de etila = 5/1 – 3/1) para obterem-se 996 mg do composto do título (produção: 93%).

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz), δ : 7,21 (dd, 1H, $J = 8,3$ Hz, 6,4 Hz), 6,95 (dt, 1H, $J = 8,3$ Hz, 2,4 Hz), 6,86-6,80 (m, 1H), 4,83-4,76 (m, 1H), 4,47-4,44 (m, 1H), 3,87-3,82 (m, 1H), 3,55-3,16 (m, 4H), 2,75-2,41 (m, 3H), 2,30-2,11 (m, 6H), 1,45 (br s, 9H), 1,22 (br s, 6H), 1,03 (br d, 3H, $J = 6,8$ Hz), 0,98 – 0,96 (m, 3H).

(70 g) t-butil éster do ácido {(1S,2S,4S)-4-(2,2-dimetilpropilcarbamoil)-2-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidróxi-5-metilexil}carbâmico

0,94 ml de (2,2-dimetilpropil)amina (8,0 mmol) e 7,6 mg de 2-hidroxipiridina (0,08 mmol) foram adicionados em 202 mg de t-butil éster do ácido ((S)-2-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetraidrofuran-2-il]etil} carbâmico obtido no Exemplo (70f) (0,4 mmol) e a mistura foi agitada a 70 °C por quatro horas. A mistura de reação foi esfriada e então água foi adicionada, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida a camada orgânica foi lavada com salmoura e então secada sobre sulfato de sódio anidro. Após filtragem, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/metanol = 20/1) para obterem-se 177 mg do composto do título ((produção: 75%).

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,21 (dd, 1H, $J = 8,2$ Hz, 6,1 Hz), 6,95 (dt, 1H, $J = 8,2$ Hz, 2,7 Hz), 6,83-6,80 (m, 1H), 5,75 (br s,

1H), 5,03 (br s, 1H), 3,92-3,89 (m, 1H), 3,64 (br d, 1H, $J = 18,0$ Hz), 3,49-3,14 (m, 5H), 3,09-2,98 (m, 1H), 2,77-2,61 (m, 2H), 2,17 (br s, 3H), 2,11-2,05 (m, 1H), 1,99-1,90 (m, 1H), 1,79-1,67 (m, 2H), 1,46 (br s, 9H), 1,22 (br s, 6H), 0,97-0,92 (m, 15H).

5 (70h) Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2,2-dimetilpropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico

0,69 ml de ácido trifluoroacético (8,96 mmol) foram adicionados a uma solução de 177 mg de t-butil éster do ácido (1S,2S,4S)-4-(2,2-dimetilpropilcarbamoil)-2-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidróxi-5-metilexil}carbâmico obtido no Exemplo (70g) (0,30 mmol) em cloreto de metileno (1,4 ml) em temperatura ambiente e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e diluída com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida, a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica solvente de eluição: cloreto de metileno/metanol/trietilamina = 100/10/1). 14 mg de ácido fumárico (0,12 mmol) foram adicionados a uma solução de 122 mg de (2,2-dimetilpropil)amida do ácido ((2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (0,25 mmol) em metanol (2 ml) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por cinco minutos. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obterem-se 100 mg do composto do título (produção: 74%).

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,92 (br s, 1H), 7,33-7,29 (m, 1H), 7,06-6,91 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 3,68-3,45 (m, 3H), 3,39-

3,16 (m, 4H), 2,94-2,89 (m, 1,6H), 2,80-2,62 (m, 0,8H), 2,50-2,38 (m, 0,6H), 2,20 (s, 3H), 1,88-1,84 (m, 2H), 1,73-1,67 (m, 1H), 1,27-1,25 (m, 6H), 1,01-0,99 (m, 6H), 0,4 (s, 9H). espectro de massa (FAB⁺), m/z: 493 ((M+H)⁺).

(Exemplo 71)

5 Hemifumarato (1/2 fumarato) de isobutilamida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar No. 1-740)

(71a) t-butil éster do ácido {(1S,2S,4S)-4-isobutilcarbamoil-1-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidróxi-5-metilexil}carbâmico

10 0,4 ml de isobutilamina (3,96 mmol) e 8 mg de 2-hidroxipiridina (0,079 mml) foram adicionados a 200 mg de t-butil éster do ácido {(S)-2-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}carbâmico obtidos no

15 Exemplo (70f) (0,35 mmol) e a mistura foi agitada a 80 °C por quatro horas. A mistura de reação foi esfriada e então água foi adicionada, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida a camada orgânica foi lavada com salmoura e então secada sobre sulfato de sódio anidro. Após filtragem, o

20 solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/metanol = 20/1) para obterem-se 226 mg do composto do título (produção: 99%).

Sólido incolor.

25 Espectro ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz), δ: 7,21 (dd, 1H, J = 8,3 Hz, 6,1 Hz), 6,95 (dt, 1H, J = 8,3 Hz, 2,9 Hz), 6,83-6,80 (m, 1H), 5,77 (br s, 1H), 5,04 (br s, 1H), 3,90-3,80 (m, 1H), 3,64 (br d, 1H, J = 17,6 Hz), 3,50-3,15 (m, 5H), 3,05-3,00 (m, 1H), 2,78-2,62 (m, 2H), 2,17 (br s, 3H), 2,07-2,03 (m, 1H), 1,97-1,90 (m, 1H), 1,83-1,67 (m, 3H), 1,46 (br s, 9H), 1,22 (br s, 6H), 0,97-0,92 (m, 12H).

(71b) Hemifumarato (1/2 fumarato) de isobutilamida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico

0,95 ml de ácido trifluoroacético (12,33 mmol) foram
 5 adicionados a uma solução de 238 mg de t-butil éster do ácido {(1S,2S,4S)-4-isobutilcarbamoil-1-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidróxi-5-metilexil}carbâmico obtida no Exemplo (71a) (0,411 mmol) em cloreto de metileno (2 ml) em temperatura ambiente e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 30 minutos. A mistura de reação foi
 10 concentrada sob pressão reduzida e diluída com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida, a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica solvente de eluição:
 15 cloreto de metileno/metanol = 20/1 – 10/1). 20,8 mg de ácido fumárico (0,179 mmol) foram adicionados a uma solução de 172 mg de isobutilamida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico acima (0,35 mmol) em metanol (2 ml) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por cinco minutos. O solvente
 20 foi evaporado sob pressão reduzida para obterem-se 152 mg do composto do título (produção: 80%).

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz), δ : 7,33-7,30 (m, 1H), 7,06-6,93 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 3,68-3,45 (m, 3H), 3,39-3,09 (m, 4H), 2,95-
 25 2,89 (m, 1,6H), 2,81-2,76 (m, 0,4H), 2,65 (dd, 0,4H, $J = 13,4$ Hz, 4,2 Hz), 2,48 (dd, 0,6 H, $J = 13,2$ Hz, 3,9 Hz), 2,36-2,32 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,87-1,69 (m, 4H), 1,27-1,25 (m, 6H), 1,00 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz), 0,98 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz), 0,94 d, 6H, $J = 6,8$ Hz).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 479 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Exemplo 72)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de cicloexilamida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar No. 1-884)

5 269 mg do composto do título (produção total através de duas etapas: 48%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1n) a (1o) usando-se t-butil-éster do ácido [2-(2-clorofenilamino)-1,1-dimetiletil]carbâmico {(S)-2-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}carbâmico obtido no Exemplo (70f) e cicloexilamina.

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,33-7,30 (m, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,71-3,57 (m, 3H), 3,51-3,48 (m, 1H), 3,39-3,12 (m, 3H), 2,94-2,90 (m, 0,6H), 2,80-2,75 (m, 0,4H),
15 2,68-2,64 (m, 0,4H), 2,49 (m, 0,6H, $J = 13,4$ Hz, 4,1 Hz), 2,29-2,25 (m, 1H), 2,20 (br s, 3H), 1,90-1,63 (m, 8H), 1,40-1,14 (m, 1H), 1,00-0,94 (m, 6H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 505 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Exemplo 73)

20 Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2-hidróxi-2-metilpropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar No. 1-791)

120 mg do composto do título (produção total através de duas etapas: 55%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1n) e (1o) usando-se t-butil éster do ácido {(S)-2-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}carbâmico obtido no Exemplo (70f) e (1,1-dimetiletanol)amina.

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz), δ : 7,90-7,88 (m, 1H),

7,33-7,30 (m, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,99-6,94 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 3,68-3,47 (m, 3H), 3,40-3,16 (m, 5H), 2,95-2,91 (m, 0,6H), 2,81-2,76 (m, 0,4H), 2,68-2,65 (m, 0,4H), 2,51-2,47 (m, 0,6H), 2,41-2,37 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,75-1,70 (m, 1H), 1,28-1,25 (m, 6H), 1,21 (s, 6H), 1,01-0,98 (m, 6H).

espectro de massa (FAB⁺), m/z: 495 ((M+H)⁺).

(Exemplo 74)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de isobutilamida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(2,5-dimetilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar No. 1-734)

(74a) 5,5-dimetil-1-(2,5-dimetilfenil)piperazin-2-ona

0,25 g do composto do título (produção total através de quatro etapas: 30%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1h) a (1k) usando-se t-butil éster do ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbâmico obtido no Exemplo de Referência 3 e 2,5-dimetilanilina.

Líquido incolor.

Espectro ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,82 (d, 1H, J= 7,8 Hz), 7,03 (d, 1H, J= 7,8 Hz), 6,91 (s, 1H), 3,74 (d, 1H, J= 1,81 Hz), 3,67 (d, 1H, J= 18,1 Hz), 3,43 (d, 1H, J= 12,1 Hz), (d, 1H, J= 12,1 Hz), 2,31 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,33 (s, 3H).

espectro de massa (FAB⁺), m/z: 233 ((M+H)⁺).

(74b) Hemifumarato (1/2 fumarato) de isobutilamida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(2,5-dimetilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico

153 mg do composto do título ((produção total através de quatro etapas: 78%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1l) a (1o) usando-se (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonil)aziridin-2-il]diidrofuran-2-ona obtido no Exemplo (1g), 5,5-dimetil-1-(2,5-dimetilfenil)piperazin-2-ona obtida no Exemplo (74a) e isobutilamina.

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 8,09 (br s, 1H), 7,18 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz), 7,09 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz), 6,99 (s, 0,6H), 6,94 (s, 0,4H), 6,68 (s, 1H), 3,68-3,46 (m, 3H), 3,36-3,14 (m, 4H), 2,95-2,90 (m, 1,6H), 2,84-2,79 (m, 0,4H), 2,63 (dd, 0,6H, $J = 13,4$ Hz, 4,1 Hz), 2,50 (dd, 0,6 H, $J = 1,34$ Hz, 4,1 Hz), 2,37-2,32 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,19 (s, 1,2H), 2,18 (s, 1,8H), 1,88-1,78 (m, 3H), 1,75-1,69 (m, 1H), 1,28-1,26 (m, 6H), 1,01-0,94 (m, 12H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 475 ($(\text{M}+\text{H})^+$)

(Exemplo 75)

Fumarato de isobutilamida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-5-oxo-4-(2,3,5-trifluorofenil)piperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico (Composto Exemplar No. 1-977)

(75a) 5,5-dimetil-1-(2,3,5-trifluorofenil)piperazin-2-ona

0,56 g do composto do título (produção total através de quatro etapas: 25%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1h) a (1k) usando-se t-butil éster do ácido [1,1-dimetil-2-oxoetil]carbâmico do Exemplo de Referência 3 e 2,3,5-trifluoroanilina.

Líquido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 6,94-6,89 (m, 1H), 6,82-6,78 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 1,33 (s, 6H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 259 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(76b) Fumarato de isobutila amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-5-oxo-4-(2,3,5-trifluorofenil)piperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico

120mg do composto do título (produção total através de quatro etapas: 74 %) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1l) a (1o) usando-se (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(1-nitrobenzenossulfonil)aziridin-2-il]diidrofura-2-ona obtida no Exemplo (1g), 5,5-dimetil-1-(2,3,5-trifluorofenil)piperazin-2-ona obtida no Exemplo (75a) e isobutilamina.

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 8,07 (br t, 1H, $J = 5,9$ Hz), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,05-7,01 (m, 1H), 6,69 (s, 2H), 3,68 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz), 3,65 (d, 1H, $J = 17,8$ Hz), 3,48-3,45 (m, 1H), 3,38 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz), 3,33-3,12 (m, 3H), 2,94-2,85 (m, 2H), 2,55 (dd, 1H, $J = 13,7$ Hz, 4,4 Hz), 2,36-2,32 (m, 1H), 1,87-1,77 (m, 3H), 1,74-1,68 (m, 1H), 1,25 (br s, 3H), 1,25 (br s, 3H), 0,99 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz), 0,97 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz), 0,94 d, 6H, $J = 6,8$ Hz).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 501 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

10

(Exemplo 76)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2,2-dimetilpropil)amida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico (Composto Exemplar No. 2-182)

(76a) (S)-4-benzil-3-[(2R,4E)-6-benzilóxi-2-metilex-4-

15

enoil]oxazolidin-2-ona

164 ml de uma solução de bis(trimetilsilil)amida de sódio em *n*-hexano (1,03 mol/l) (169 mmol) foi adicionada uma solução de 32,9 g de (S)-4-benzil-3-propioniloxazolidin-2-ona (141 mmol) em tetraidrofurano (330 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio e a -78°C durante 45 minutos e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 30 minutos. Em seguida uma solução de 35,5 g de [(E)-4-bromobut-2-eniloximetil]benzeno obtida no Exemplo de Referência 4 (148 mmol) em tetraidrofurano (80 mm) foi adicionada à solução durante 30 minutos e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 30 minutos. Em seguida, a mistura foi elevada a -40°C e ainda agitada por quatro horas. 100 ml de uma solução aquosa de cloreto de amônio saturada foi adicionada na mistura de reação e a mistura foi ainda agitada em temperatura ambiente por uma hora. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e diluída com 500 ml de água, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida a camada orgânica foi lavada com

20

25

água e salmoura e secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: n-hexano/acetato de etila = 7/1 – 2/1) para obterem-se 37,9 g do composto do título ((produção: 69%).

Líquido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,40-7,14 (m, 10H), 5,75 (dt, 1H, $J = 15,6$ Hz, 6,3 Hz), 5,69 (dt, 1H, $J = 15,6$ Hz, 5,4 Hz), 4,71-4,63 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,22-4,11 (m, 2H), 3,98 (d, 2H, $J = 5,5$ Hz), 3,92-3,81 (m, 1H), 3,28 (dd, 1H, $J = 13,3$ Hz, 3,1 Hz), 2,67 (dd, 1H, $J = 1,3$ Hz, 20,1 Hz), 2,58-2,49 (m, 1H), 2,30-2,21 (m, 1H), 1,19 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz).

(76b) Ácido (2R,4E)-6-benzilóxi-2-metilex-4-enóico

Uma solução de 18,7 g de (S)-4-benzil-3-[(2R,4E)-6-benzilóxi-2-metilex-4-enol]oxazolidin-2-ona (47,5 mmol) obtidos no Exemplo (76a) em um solvente misto de tetraidrofurano (700 ml) e água (230 ml) foi esfriada em um banho de gelo e então 30,0 ml de uma solução aquosa de 30% de peróxido de hidrogênio e 4,15 g de monohidrato de hidróxido de lítio (95,3 mmol) foram adicionados. A mistura foi agitada na mesma temperatura por 30 minutos e então elevada à temperatura ambiente e mais agitada por 16 horas. Após esfriar em um banho de gelo, 250 ml de uma solução aquosa de tiosulfato de sódio 1,5 M foram adicionados à mistura de reação. A mistura foi ainda agitada à temperatura ambiente por uma hora. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, diluída com 500 ml de água e lavada com acetato de etila. Em seguida a camada aquosa foi tornada ácida com 30 g de diidrogenofosfato de sódio, seguido por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura e secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obterem-se 11,0 g do composto do título bruto.

Líquido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,40-7,25 (m, 5H), 5,73-5,62 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,03-3,93 (m, 2H), 2,61-2,51 (m, 1H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,28-2,17 (m, 1H), 1,19 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz).

(76c) (3r,5S)-5-[(R)-2-benzilóxi-1-hidroxi-etil]-3-

5 metildiidrofurano-2-ona

400 ml de uma solução de uma solução tampão de tetraborato de sódio (0,05 M) em uma solução aquosa de etilenodiaminotetracetato de sódio 0,4 mM, 0,648 g de bissulfato de tetrabutilamônio (1,91 mmol) e 11,1 g de 1,2:4,5-di-O-isopropilideno- β -D-eritro-2,3-hexodiuoro-2,6-piranona (43,0 mmol) foram adicionados a 10,1 g de ácido (2R,4E)-6-benzilóxi-2-metilex-4-enóico obtidos no Exemplo (76b) (43,2 mmol) em um solvente misto de acetonitrila (167 ml) e dimetoximetano 9333 ml) em temperatura ambiente e a mistura foi agitada por 10 minutos. A mistura de reação foi esfriada em um banho de gelo. Em seguida, uma solução de 36,7 g de Oxone (marca comercial) (59,6 mmol) em uma solução aquosa de etilenodiaminotetracetato de dissódio 0,4 mM (200 ml) e uma solução de 34,3 g de carbonato de potássio (247 mmol) em água (200 ml) foram separadamente adicionadas em gotas durante oito horas. A mistura foi agitada na mesma temperatura por uma hora e então diluída com 100 ml de água, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida, a camada orgânica foi lavada com salmoura e secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: n-hexano/acetato de etila = 6/1 – 1/1) para obtermos 7,82 g do composto do título (produção total através de duas etapas: 72%).

Líquido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,42-7,19 (m, 5H), 4,59 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz), 4,55 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz), 4,48 (ddd, 1H, $J = 8,2$ Hz, 6,3 Hz, 3,9 Hz), 3,91-3,84 (m, 1H), 3,64 (dd, 1H, $J = 9,8$ Hz, 3,9 Hz), 3,56

(dd, 1H, J = 9,8, 6,3 Hz), 2,81-2,69 (m, 1H), 2,53 (ddd, 1H, J = 13,2 Hz, 9,4 Hz, 3,9 Hz), 2,47 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 1,93 (dt, 1H, J = 13,2 Hz, 8,2 Hz), 1,28 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

(76d)

(R)-2-benzilóxi-1-[(2S,4R)-4-metil-5-

5 oxotetraidrofurano-2-il]etila éster do ácido metanossulfônico

Uma solução de 7,80 g de (3R,5S)-5-[(R)-2-benzilóxi-1-hidroxietil]-3-metildiidrofurano-2-ona obtida no Exemplo (76c) (31,2 mmol) em cloreto de metileno (200 ml) foi esfriada em um banho de gelo. Em seguida, 9,45 g de trietilamina (93,6 mmol) e 5,36 g de cloreto de metanossulfonila (47,0 mmol) foram adicionados e a mistura foi agitada na mesma temperatura por três horas. 500 ml de água foram adicionados à mistura de reação, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida a camada orgânica foi lavada com água e salmoura sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica ((solvente de eluição: n-hexano/acetato de etila = 4/1 – 1/1) para obterem-se 9,90 g do composto do título (produção: 97%).

Líquido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,41-7,28 (m, 5H), 4,87-4,80 (m, 1H), 4,69-4,63 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,80-3,71 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,82-2,70 (m, 1H), 2,58 (ddd, 1H, J = 13,3 Hz, 9,4 Hz, 3,9 Hz), 1,99 (dt, 1H, J = 1,3 Hz, 8,2 Hz), 1,29 (d, 3H, J = 7,4 Hz).

(76e)

(3R,5S)-5-[(S)-1-azido-2-benziloxietil]-3-

metildiidrofurano-2-ona

2,93 g de azida sódica (45,1 mmol) foram adicionados a uma solução de 9,90 g de (R)-2-benzilóxi-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etila éster do ácido metanossulfônico obtida no Exemplo (76d) (30,1 mmol) em N,N'-dimetilpropilenouréia (100 ml) em temperatura ambiente e a mistura foi agitada a 60 °C por três dias. A mistura de reação foi esfriada e

então vertida dentro de água gelada, seguido por extração com dietila éster. Em seguida a camada orgânica foi lavada com água e salmoura e secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica ((solvente de eluição: n-hexano/acetato de etila = 5/1) para obterem-se 7,56 g do composto do título (produção: 91%).

Líquido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz), δ : 7,40-7,29 (m, 5H), 4,62-4,54 (m, 3H), 3,78-3,72 (m, 2H), 3,69-3,64 (m, 1H), 2,91-2,82 (m, 1H), 2,38 (ddd, 1H, $J = 13,2$ Hz, 9,8 Hz, 3,9 Hz), 2,00 (dt, 1H, $J = 13,2$ Hz, 8,3 Hz), 1,27 (d, 3H, $J = 7,3$ Hz).

(76f) N-((S)-2-hidróxi-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil)-2-nitrobenzenossulfonamida

Uma suspensão de 7,56 g de (3R,5S)-5-[(S)-1-azido-2-benziloxietil]-3-metildiidrofurano-2-ona obtida no Exemplo (76e) (27,5 mmol), 15,0 ml de uma solução de ácido clorídrico 4N em dioxano (60,0 mmol) e 1,88 g de 10% de paládio-carbono (50% úmido) em etanol (150 ml) foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio em temperatura ambiente por seis horas. Paládio-carbono foram separados por filtração e lavados com etanol. O solvente foi evaporado do filtrado sob pressão reduzida para obter-se cloridreto de (3R,5S)-5-[(S)-1-amino-2-hidroxietil]-3-metildiidrofurano-2-ona bruto.

8,66 g de trietilamina (85,7 mmol) e 9,67 g de cloreto de O-nitrobenzenossulfonila (41,3 mmol) foram adicionados em uma solução de cloridreto de (3R,5S)-5-[(S)-1-amino-2-hidroxietil]-3-metildiidrofurano-2-ona obtida na reação acima em um solvente misto de tetraidrofurano (120 ml) e água (12,0 ml) a 0 °C e a mistura foi agitada na mesma temperatura por duas horas. A mistura de reação foi esfriada e então concentrada sob pressão reduzida e agitada ainda a foi concentrada sob pressão reduzida e 200 ml de

água foram adicionados, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida a camada orgânica foi lavada com água, uma solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada e salmoura e secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etila). Além disso, 10 ml de diisopropila éter e 20 ml de acetato de etila foram adicionados e o sólido precipitado foi coletado por filtração para obterem-se 5,27 g do composto do título ((produção total através de duas etapas: 56%).

A pureza óptica do N-{(S)-2-hidróxi-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}-2-nitrobenzenossulfonamida foi determinada usando-se uma coluna HPLC opticamente ativa analítica [ChiralPak AD-H (0,46 cm x 25 cm), manufaturada por Daicel Chemical Industries, Ltd., (solvente de eluição: etanol, taxa de fluxo 0,8 ml/min]. O desejado isômero [(S), (2S,4R)] tinha um tempo de retenção de 4,9 minutos e o correspondente isômero [(R), (2R,4S)] tinha um tempo de retenção de 6,0 minutos. A pureza óptica era de 99% ee ou mais.

Sólido incolor.

Rotação óptica, $[\alpha]_D^{23,8\text{ }^{\circ}\text{C}} = + 56,0^{\circ}$ (c = 1,00, MeOH).

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz), δ : 8,16-8,09 (m, 1H), 7,94-7,87 (m, 1H), 7,79-7,71 (m, 2H), 5,89 (br d, 1H, J = 6,8 Hz), 4,72-4,64 (m, 1H), 3,74-3,58 (m, 3H), 2,91-2,81 (m, 1H), 2,63 (ddd, 1H, J = 13,2 Hz, 9,8 Hz, 4,9 Hz), 2,03 (dt, 1H, J = 13,7 Hz, 8,3 Hz), 2,01-1,96 (m, 1H), 1,28 (d, 3H, J = 7,3 Hz).

espectro de massa (FAB^+), m/z: 345 ($(\text{M}+\text{H})^+$).
(76g) (3R,5S)-3-metil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil)aziridin-2-il] diidrofuran-2-ona

1,6 ml de uma solução de dietila azodicarboxilato em tolueno (40%) (3,48 mmol) foram adicionados a uma solução de 1,00 g de N-{(S)-2-

hidróxi-1-[(2S,4S)-4-metil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}-2-

nitrobenzenossulfonamida obtida no Exemplo (76f) (2,90 mmol) e 0,91 g de trifenilfosfina (3,48 mmol) em tetraidrofurano (30 ml) sob esfriamento com gelo durante cinco minutos e a mistura foi agitada na mesma temperatura por cinco minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: tolueno/acetona = 5/1) para obterem-se 0,82 g do composto do título (produção: 87%).

Líquido incolor.

10 Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 8,14 (dd, 1H, $J = 7,4$ Hz, 1,5 Hz), 7,83-7,73 (m, 3H), 4,76 (dt, 1H, $J = 8,8$ Hz, 2,0 Hz), 3,26-3,23 (m, 1H), 2,97-2,88 (m, 1H), 2,83 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz), 2,65-2,60 (m, 2H), 2,18-2,10 (m, 1H), 1,26 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 327 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

15 (76h) N-{(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}-2-nitrobenzenossulfonamida

20 Uma solução de 822 mg de (3R,5S)-3-metil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil)aziridin-2-il]diidrofurano-2-ona obtida no Exemplo (76) (2,52 mmol) e 722 mg de 1-(2-clorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtida no Exemplo (1k) (3,02 mmol) em tolueno (25 ml) foi agitada a 110 °C por duas horas. Após esfriar, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica solvente de eluição: cloreto de metileno/etil acetato = 3/1 – 2/1) para obterem-se 1,34 g do composto do título (produção: 94%).

Sólido incolor.

25 Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 8,17 (br d, 1H, $J = 7,0$ Hz), 7,93 (br s, 1H), 7,79 (br s, 2H), 7,44 (dd, 1H, $J = 7,4$ Hz, 2,0 Hz), 7,35-7,09 (m, 3H), 5,87 (br s, 0,5H), 5,53 (br s, 0,5H), 4,90 (br s, 1H), 3,63

(br s, 1H), 3,29-3,10 (m, 3H), 2,90-2,56 (m, 4,5H), 2,20-2,05 (m, 15H), 1,33 (br d, 3H, J = 7,0 Hz), 1,16 (br s, 3H), 1,07 (br s, 3H).

(76i) t-butil éster do ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}carbâmico

925 mg de carbonato de cézio (2,84 mmol) foram adicionados a uma solução de 1,34 g de N-[(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-4-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil]-2-nitrobenzenossulfonamida obtida no Exemplo (76h) (2,37 mmol) e 0,51 ml de tiofenol (conteúdo: 95%) (4,74 mmol) em acetonitrila (12 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio em temperatura ambiente e a mistura foi agitada na mesma temperatura por uma hora. Salmoura foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/etil acetato = 20/1 – 10/1). 208 mg de bicarbonato de sódio (2,47 mmol) e 538 mg de di-6-butila dicarbonato (2,47 mmol) foram adicionados a uma solução de 4-[(S)-2-amino-2-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil]-1-(2-clorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtida acima em acetato de etila (10 ml)- água (10 ml) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por duas horas. Salmoura foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica solvente de eluição: cloreto de metileno/acetato de etila = 2/1 – 1/1) para obterem-se 958 mg do composto do título (produção: 84%).

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,49-7,46 (m, 1H),

7,35-7,21 (m, 3H), 4,90 (br s, 1H), 4,43 (br s, 1H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,58-3,24 (m, 4H), 2,80-2,40 (m, 4H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,31 (br d, 3H, $J = 7,0$ Hz), 1,26 (br s, 3H), 1,23 (br s, 3H).

(76j) t-butil éster do ácido {(1S,2S,4R)-4-(2,2-dimetilpropilcarbamoil)-1-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidróxipentil} carbâmico

25 mg de 2-hidroxipiridina (0,26 mmol) foram adicionados a uma solução de 250 mg de t-butil éster do ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}carbâmico obtida no Exemplo (76i) (0,52 mmol) em (2,2-dimetilpropil)amina (1,22 ml) (10,4 mmol) e a mistura foi agitada a 80 °C por duas horas. A mistura de reação foi esfriada e então água foi adicionada, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtragem, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/acetona = 5/1 – 1/1) para obterem-se 283 mg do composto do título (produção: 96%).

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,47 (dd, 1H, $J = 7,6$ Hz, 1,8 Hz), 7,34-7,22 (m, 3H), 5,82 (br s, 1H), 5,03-4,75 (m, 2H), 3,94 (br s, 1H), 3,69-3,25 (m, 5H), 3,15 (dd, 1H, $J = 13,3$ Hz, 6,7 Hz), 2,98 (dd, 1H, $J = 13,3$ Hz, 5,9 Hz), 2,80-2,57 (m, 3H), 1,74-1,67 (m, 2H), 1,46 (br s, 9H), 1,26-1,23 (m, 9H), 0,91 (br s, 9H).

(76k) Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2,2-dimetilpropil)amida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico

1,13 ml do ácido trifluoroacético (14,7 mmol) foram adicionados a uma solução de 280 mg de t-butil éster do ácido {(1S,2S,4R)-4-(2,4-dimetilpropilcarbamoil)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dietil-5-oxopiperazin-1-

ilmetil]-2-hidroxipentil}carbâmico obtida no Exemplo (76j) (0,49 mmol) em cloreto de metileno (2 ml) em temperatura ambiente e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 30 minutos. Após concentração sob pressão reduzida, uma solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/metanol/trietilamina = 100/10/1). 26 mg de ácido fumárico (0,22 mmol) foram adicionados a uma solução de 203 mg de (2,2-dimetilpropil)amida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico obtido acima (0,43 mmol) em metanol (3 ml) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por cinco minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e cloreto de metileno (0,5 ml) foi adicionado ao resíduo. Dietil éter (5 ml) foi ainda adicionado e o sólido foi coletado por filtração para obterem-se 197 mg do composto do título (produção: 77%).

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,99 (br t, 1H, $J = 5,9$ Hz), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,44-7,32 (m, 3H), 6,67 (1H, s), 3,67-3,52 (m, 3H), 3,38-3,11 (m, 4H), 2,98-2,91 (m, 1,6H), 2,78-2,68 (m, 1,8H), 2,51 (dd, 0,6 H, $J = 13,3$ Hz, 3,9 Hz), 1,94-1,87 (m, 1H), 1,59-1,52 (m, 1H), 1,31-1,26 (m, 6H), 1,21 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz), 0,92 (s, 9H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 467 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Exemplo 77)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de isobutilamida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico (Composto Exemplar No. 2-154).

171 mg do composto do título (produção total através de duas

etapas: 65%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1n) e (1o) usando-se t-butil éster do ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}carbâmico obtido no Exemplo (76i) e isobutilamina.

5 Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,55-7,53 (m, 1H), 7,44-7,32 (m, 3H), 6,67 (1H, s), 3,67-3,51 (m, 3H), 3,37-3,05 (m, 4H), 2,98-2,92 (m, 1,6H), 2,80-2,67 (m, 1,8H), 2,51 (dd, 0,6 H, $J = 13,3$ Hz, 3,9 Hz), 1,93-1,86 (m, 1H), 1,84-1,74 (m, 1H), 1,59-1,52 (m, 1H), 1,31-1,26 (m, 6H),
10 1,20 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz), 0,92 (d, 6H, $J = 6,7$ Hz).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 453 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Exemplo 78)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2-hidróxi-2-metilpropil)amida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico (Composto Exemplar
15 No. 2-168)

50 mg do composto do título (produção total através de duas etapas: 21%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1n) e (1o) usando-se t-butil éster do ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}carbâmico obtido no Exemplo (76i) e (1,1-dimetiletanol)amina
20

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,55-7,53 (m, 1H), 7,43-7,32 (m, 3H), 6,66 (1H, s), 3,67-3,52 (m, 3H), 3,38-3,12 (m, 5H), 2,95 (t, 0,6H, $J = 11,0$ Hz), 2,81-2,67 (m, 1,8H), 2,50 (dd, 0,6 H, $J = 13,6$ Hz, 3,9 Hz), 1,92-1,86 (m, 1H), 1,60-1,53 (m, 1H), 1,31-1,16 (m, 15H).
25

espectro de massa (FAB^+), m/z : 469 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Exemplo 79)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de butilamida do ácido

(2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico (Composto Exemplar No. 2-147)

154 mg do composto do título (produção total através de duas etapas: 85%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1n) e (1o) usando-se t-butil éster do ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}carbâmico obtido no Exemplo (76i) e n-butilamina.

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,56-7,54 (m, 1H), 7,44-7,32 (m, 3H), 6,68 (s, 1H), 3,67-3,48 (m, 3H), 3,38-3,11 (m, 5H), 2,99-2,93 (m, 0,6H), 2,82-2,65 (m, 1,8H), 2,51 (dd, 0,6 H, $J = 13,5$ Hz, 4,1 Hz), 1,92-1,85 (m, 1H), 1,59-1,47 (m, 3H), 1,41-1,34 (m, 2H), 1,31-1,26 (m, 6H), 1,19 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz), 0,96-0,93 (m, 3H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 453 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

15 Hemifumarato (1/2 fumarato) de [(S)-2-metilbutil]amida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico (Composto Exemplar No. 2-247)

113 mg do composto do título (produção total através de duas etapas: 68%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1n) e (1o) usando-se t-butil éster do ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}carbâmico obtido no Exemplo (76i) e [(S)-2-metilbutil]amina.

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,56-7,54 (m, 1H), 7,44-7,33 (m, 3H), 6,68 (s, 1H), 3,67-3,50 (m, 3H), 3,38-3,13 (m, 4H), 3,07 (d, 2H, $J = 7,0$ Hz), 2,99-2,93 (m, 0,6H), 2,82-2,69 (m, 1,8H), 2,51 (dd, 0,6 H, $J = 13,7$ Hz, 3,9 Hz), 1,93-1,86 (m, 1H), 2,60-1,52 (m, 2H), 1,46-1,40 (m, 1H), 1,31-1,27 (m, 6H), 1,20 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz), 0,95-0,90 (m, 6H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 467 ($(\text{M}+\text{H})^+$)

(Exemplo 81)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de ciclopentilamida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico (Composto Exemplar No. 2-238)

5 170 mg do composto do título ((produção total através de duas etapas: 86%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1n) e (1o) usando-se t-butil éster do ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}carbâmico obtido no Exemplo (76i) e ciclopentilamina.

10 Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,56-7,54 (m, 1H), 7,42-7,32 (m, 3H), 6,69 (s, 1H), 4,13-4,10 (m, 1H), 3,67-3,50 (m, 3H), 3,38-3,13 (m, 4H), 2,99-2,92 (m, 0,6H), 2,78-2,64 (m, 0,8H), 2,52 (dd, 0,6 H, $J = 13,5$ Hz, 4,1 Hz), 1,96-1,86 (m, 3H), 1,75-1,71 (m, 2H), 1,62-1,43 (m, 5H),
15 1,31-1,26 (m, 6H), 1,18 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 465 ($(\text{M}+\text{H})^+$)

(Exemplo 82)

Fumarato de cicloexilamida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico
20 (Composto Exemplar No. 2-233)

154 mg do composto do título ((produção total através de duas etapas: 83%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1n) e (1o) usando-se t-butil éster do ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}carbâmico obtido no Exemplo (76i) e cicloexilamina.

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,91-7,89 (m, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,44-7,32 (m, 3H), 6,72 (s, 2H), 3,69-3,51 (m, 4H), 3,37-3,12 (m, 3H), 2,99-2,92 (m, 0,6H), 2,81-2,61 (m, 1,8H), 2,54-2,50 (m, 0,6H),

1,92-1,85 (m, 3H), 1,78-1,75 (m, 2H), 1,67-1,63 (m, 1H), 1,58-1,51 (m, 1H), 1,41-1,15 (m, 14H).

espectro de massa (FAB⁺), m/z: 479 ((M+H)⁺)

(Exemplo 83)

5 Fumarato de (4-fluorofenil)amida do ácido(2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico (Composto Exemplar No. 2-235)

87 mg do composto do título (produção total através de duas etapas: 45%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (41a) e (10) usando-se t-butil-éster do ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}carbâmico obtido no Exemplo (76i) e 4-fluoroanilina.

Sólido incolor.

Espectro ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,61-7,53 (m, 3H), 7,43-7,29 (m, 3H), 7,07-7,03 (m, 2H), 6,69 (s, 2H), 3,64-3,58 (m, 3H), 3,35-3,18 (m, 3H), 2,99-2,87 (m, 1,6H), 2,78-2,73 (m, 0,8H), 2,55-2,51 (m, 0,6H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,66-1,60 (m, 1H), 1,30-1,24 (m, 9H).

espectro de massa (FAB⁺), m/z: 491 ((M+H)⁺)

(Exemplo 84)

20 Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2,2-dimetilpropil)amida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-(2,2-dimetil-5-oxo-4-fenilpiperazin-1-il)-4-hidróxi-2-metilexanóico (Composto Exemplar No. 2-179)

239 mg do composto do título (produção total através de duas etapas: 67%) foram obtidos da mesma maneira que no Exemplo (15b) usando-se (3R,5S)-3-metil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonil) aziridin-2-il]diidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (76), 5,5-dimetil-1-fenilpiperazin-2-ona obtida no Exemplo (14a) e 2,2-dimetilpropil)amina.

Sólido incolor.

Espectro ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,46-7,42 (m, 2H),

7,34-7,28 (m, 3H), 6,68 (s, 1H), 3,73-3,52 (m, 3H), 3,40-3,12 (m, 4H), 2,94-2,84 (m, 2H), 2,78-2,74 (m, 1H), 2,55 (dd, 1H, $J = 13,9$ Hz, 4,5 Hz), 1,94-1,87 (m, 1H), 1,58-1,51 (m, 1H), 1,25-1,21 (m, 9H), 0,92 (s, 9H).

espectro de massa (FAB⁺), m/z : 433 ((M+H)⁺).

5 (Exemplo 85)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2,2-dimetilpropil)amida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-(2,2-dimetil-5-oxo-4-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico (Composto Exemplar No. 2-180).

(85a) n_{2,2} 2-180).

10 (85a) N-{(S)-2-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}-2-nitrobenzenossulfonamida

15 Uma solução de 490 mg de (3R,5S)-3-metil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonil)aziridin-2-il]diidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (76 g) (1,8 mmol) e 512 mg de 5,5-dimetil-1-(2-metilfenil)piperazin-2-ona obtida no Exemplo (51d) (2,35 mmol) em tolueno (18 ml) foi agitada a 110 °C por duas horas. Após esfriar, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica ((solvente de eluição: tolueno/acetona = 4/1 – 3/1) para obterem-se 1,01 g do composto do título (produção: quant.).

Sólido incolor.

25 Espectro ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 8,18-8,16 (m, 1H), 7,96-7,90 (m, 1H), 7,84-7,74 (m, 2H), 7,28-7,14 (m, 3H), 7,07-7,05 (m, 0,4H), 6,95-6,93 (m, 0,6H), 5,90 ((br d, 0,6H, $J = 6,3$ Hz), 5,66 (br d, 0,4 H, $J = 7,4$ Hz), 4,96-4,93 (m, 0,4H), 4,88-4,84 (m, 0,6H), 3,68-3,59 (m, 1H), 3,38 (d, 0,4H, $J = 12,1$ Hz), 3,28 (d, 0,4H, $J = 12,1$ Hz), 3,28 (d, 0,4H, $J = 17,2$ Hz), 3,17-3,02 (m, 2,2H), 2,96-2,50 (m, 5H), 2,15-2,03 (m, 4H), 1,34-1,31 (m, 3H), 1,16-1,03 (m, 6H).

(85b) t-butil éster do ácido {(S)-2-[2,2-dimetil-4-(2-

metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil} carbâmico

704 mg de carbonato de césio (2,16 mmol) foram adicionados a uma solução de 980 mg de N-{(S)-2-[2,2-dimetil-4-[2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-metil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}-2-nitrobenzenossulfonamida obtida no Exemplo (85a) (1,8 mmol) e 0,55 ml de tiofenol (teor: 95%) (5,4 mmol) em acetonitrila (18 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio em temperatura ambiente e a mistura foi agitada na mesma temperatura por duas horas. Salmoura foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica ((solvente de eluição: cloreto de metileno/metanol = 20/1 – 10/1). 160 mg de bicarbonato de sódio (1,9 mmol) e 416 mg de di-*t*-butil dicarbonato (1,9 mmol) foram adicionados a uma solução de 4-{(S)-2-amino-2-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}-5,5-dimetil-1-(5-fluoro-2-metilfenil) piperazin-2-ona obtida acima em acetato de etila (7ml)-água (7 ml) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2,5 horas. Salmoura foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/acetato de etila = 2/1) para obterem-se 506 mg do composto do título ((produção: 62%).

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,28-7,23 (m, 3H), 7,12-7,06 (m, 1H), 4,92-4,86 (m, 1H), 4,44 (br s, 1H), 3,86 (br s, 1H), 3,56-3,27 (m, 4H), 2,76-2,42 (m, 4H), 2,24 (br s, 1,5H), 2,23 (br s, 1,5H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,45 (br s, 9H), 1,32 (br d, 3H, $J = 7,4$ Hz), 1,23 (br s, 6H).

(85c) t-butil éster do ácido {(1S,2S,4R)-4-(2,2-dimetilpropilcarbamoil)-1-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidroxi-2-metilexanóico}

6,8 mg de 2-hidroxipiridina (0,072 mmol) foram adicionados a uma solução de 165 mg de t-butil éster do ácido {(S)-2-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetrahydrofuran-2-il]etil}carbâmico obtida no Exemplo (85b) (0,36 mmol) em (2,2-dimetilpropil)amina (1,5 ml) e a mistura foi agitada a 80 °C por 2,5 horas. A mistura de reação foi esfriada e então água foi adicionada, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica ((solvente de eluição: cloreto de metileno/metanol = 20/1) para obterem-se 167 mg do composto do título (produção: 85%).

Sólido incolor

Espectro ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz), δ: 7,26-7,22 (m, 3H), 7,09-7,07 (m, 1H), 5,84 (br s, 1H), 5,02 (br s, 1H), 4,83 (br s, 1H), 3,95-3,91 (m, 1H), 3,67-3,13 (m, 6H), 2,98 (dd, 1H, J = 13,2 Hz, 5,4 Hz), 2,77-2,57 (m, 3H), 2,22 (br s, 3H), 1,75-1,66 (m, 2H), 1,46 (br s, 9H), 1,25-1,22 (m, 9H), 0,91 (br s, 9H).

(85d) Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2,2-dimetilpropil)amida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-(2,2-dimetilpropil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico

0,71 ml de ácido trifluoroacético (9,16 mmol) foi adicionado a uma solução de 167 mg de t-butil éster do ácido {(1S,2S,4R)-4-(2,2-dimetilpropilcarbamoil)-1-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidroxi-2-metilexanóico} obtida no Exemplo (85c) (0,31 mmol) em cloreto de metileno (1,4 ml) em temperatura ambiente e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 30 minutos. Após concentração sob pressão

reduzida, uma solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtragem, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica ((solvente de eluição: cloreto de metileno/metanol/trietilamina = 100/10/1). 18 mg de ácido fumárico (0,15 mmol) foram adicionados a uma solução de 135 mg de (2,2-dimetilpropil)amida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-(2,2-dimetil-5-oxo-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il-4-hidróxi-2-metilexanóico obtidos acima (0,3 mmol) em metanol (3 ml) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por cinco minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e cloreto de metileno (0,5 ml) foi adicionado ao resíduo. Diisopropil éter (5 ml) foi ainda adicionado e o sólido foi coletado por filtragem para obterem-se 145 mg do composto do título (produção: 99%).

Sólido incolor

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,98 (br s, 1H), 7,33-7,25 (m, 3H), 7,18-7,12 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 3,70-3,52 (m, 3H), 3,38-3,12 (m, 4H), 2,97-2,90 (m, 1,6H), 2,85-2,75 (m, 1,4H), 2,6-2,62 (m, 0,4H), 2,51 (dd, 0,6 H, $J = 13,5$ Hz, $3,7$ Hz), 2,24-2,23 (m, 3H), 1,94-1,88 (m, 1H), 1,58-1,52 (m, 1H), 1,28-1,21 (m, 9H), 0,92 (s, 9H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 447 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Exemplo 86)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de cicloexilamida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-(2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperizin-1-il)-4-hidróxi-2-metilexanóico (Composto Exemplar No. 2-245).

(86a) t-butil éster do ácido {(1S,2S,4R)-4-(cicloexilcarbamoil)-1-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidroxipentil} carbâmico

6,8 mg de 2-hidroxipiridina (0,072 mmol) foram adicionados a

uma solução de 165 mg de t-butil éster do ácido {(S)-2-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}carbâmico obtidos no Exemplo (85b) (0,36 mmol) em cicloexilamina (1,5 ml) e a mistura foi agitada a 80 °C por uma hora. A mistura de reação foi
 5 esfriada e então água foi adicionada, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica ((solvente de eluição: cloreto de metileno/metanol = 20/1) para obterem-se 191 mg do
 10 composto do título (produção: 95%).

Sólido incolor.

Espectro ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,26-7,22 (m, 3H), 7,09-7,07 (m, 2H), 5,65 (br s, 1H), 5,02 (br s, 1H), 4,94 (br s, 1H), 3,92 (br s, 1H), 3,80-3,71 (m, 1H), 3,68-3,17 (m, 6H), 2,77-2,48 (m, 3H), 2,22 (br s, 3H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,72-1,61 (m, 4H), 1,46-1,08 (m, 23H).
 15

(86b) Hemifumarato (1/2 fumarato) de cicloexilamida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-(2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il)-4-hidróxi-2-metilexanóico.

0,79 ml de ácido trifluoroacético (10,26 mmol) foram
 20 adicionados a uma solução de 191 mg de t-butil éster do ácido {(1S,2S,4R)-4-(cicloexilcarbamoil)-1-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidroxipentil}carbâmico, obtidos no Exemplo (86a) (0,34 mmol) em cloreto de metileno (1,6 ml) em temperatura ambiente e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 30 minutos. Após concentração sob
 25 pressão reduzida, uma solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica ((solvente de eluição:

cloreto de metileno/metanol/trietilamina = 100/10/1). 16 mg de ácido fumárico (0,14 mmol) foram adicionados a uma solução de 125 mg de cicloexilamida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-(2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il)-4-hidróxi-2-metilexanóico obtida acima (0,27 mmol) em metanol (3 ml) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por cinco minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e cloreto de metileno (0,5 ml) foi adicionado ao resíduo. Diisopropil éter (5 ml) foi ainda adicionado e o sólido foi coletado por filtração para obterem-se 139 mg do composto do título (produção: 81%).

10 Sólido incolor

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,32-7,26 (m, 3H), 7,19-7,11 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,66-3,51 (m, 4H), 3,37-3,12 (m, 3H), 2,96-2,90 (m, 0,6H), 2,80 – 2,78 (m, 0,4H), 2,68-2,62 (m, 14H), 2,51 (dd, 0,6 H, $J = 13,5 \text{ Hz}$, $4,1 \text{ Hz}$), 2,24-2,23 (m, 3H), 1,91-1,75 (m, 3H), 1,78-1,75 (m, 2H), 1,66-1,63 (m, 1H), 1,58-1,51 (m, 1H), 1,37-1,14 (m, 14H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 459 ($(\text{M}+\text{H})^+$)

(Exemplo 87)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2,2-dimetilpropil)amida (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-2-etilfenil]-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico (Composto Exemplar No. 2-198)

75 mg do composto do título ((produção total através de quatro etapas: 50%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (11) a (10) usando-se (3R,5S)-3-metil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil) aziridin-2-il]diidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (76g), 1-(2-etilfenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtida no Exemplo (53a) e 2,2-dimetilpropilamina).

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,37-7,25 (m, 4H), 7,16-7,10 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,97-3,51 (m, 3H), 3,37-3,11 (m, 4H), 2,95-2,89 (m, 1,6H), 2,82-2,74 (m, 14H), 2,67-2,48 (m, 3H), 1,94-1,88 (m, 1H),

1,59-1,52 (m, 1H), 1,28-1,18 (m, 12H), 0,92 (s, 9H).

espectro de massa (FAB⁺), m/z: 461 ((M+H)⁺)

(Exemplo 88)

5 Hemifumarato (1/2 fumarato) de 2,2-dimetilpropil)amida do
ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-(2,2-dimetil-5-oxo-4-(2-trifluorometilfenil)
piperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico (Composto Exemplar No. 2-241)

112 mg do composto do título (produção total através de três
etapas: 55%) foram obtidos da mesma maneira que no Exemplo (19b)
usando-se (3R,5S)-3-metil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil)aziridin-2-
10 il]diidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (76g), 5,5-dimetil-1-(2-
trifluorometilfenil)piperazin-2-ona obtida no exemplo (54a) e (2,2-
dimetilpropil)amina.

Sólido incolor.

Espectro ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,97 (br s, 1H),
15 7,83-7,74 (m, 2H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,67-
3,52 (m, 3H), 3,35-3,12 (m, 4H), 3,00-2,90 (m, 1,6H), 2,79-2,72 (m, 1,8H),
2,48 (dd, 0,6 H, J = 13,5 Hz, 4,1 Hz), 1,95-1,88 (m, 1H), 1,59-1,52 (m, 1H),
1,27-1,22 (m, 9H), 0,92 (s, 9H).

espectro de massa (FAB⁺), m/z: 501 ((M+H)⁺).

20 (Exemplo 89)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2,2-dimetilpropil)amida do
ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,3-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-
oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico (Composto Exemplar No. 2-
236)

25 116 mg do composto do título (produção total através de
quatro etapas: 51%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (11)
a (1o) usando-se (3R,5S)-3-metil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil) aziridin-
2-il]diidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (76g), 1-(2,3-difluorofenil)-5,5-
dimetilpiperazin-2-ona obtida no Exemplo (20a) e 2,2-dimetilpropil)amina.

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,34-7,22 (m, 2H), 7,16-7,13 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,72-3,63 (m, 2H), 3,57-3,52 (m, 1H), 3,38-3,29 (m, 3H), 3,15-3,11 (m, 1H), 2,95-2,85 (m, 2H), 2,79-2,73 (m, 1H), 2,57 (dd, 1H, $J = 13,7$ Hz, 4,3 Hz), 1,94-1,87 (m, 1H), 1,58-1,51 (m, 1H), 1,26 (s, 6H), 1,22 (d, 6H, $J = 7,0$ Hz), 0,92 (s, 9H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 469 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Exemplo 90)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de ciclopentilamida do ácido (2R,4S,5S)-amino-6-[4-(2,3-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico (Composto Exemplar No. 2-252)

186 mg do composto do título (produção total através de quatro etapas: 56%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (11) a (1o) usando-se (3R,5S)-3-metil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil) aziridin-2-il]diidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (76g), 1-(2,3-difluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtida no Exemplo (20a) e ciclopentilamina.

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz), δ : 7,33-7,22 (m, 2H), 7,14 (br t, 1H, $J = 6,8$ Hz), 6,66 (s, 1H), 4,14-4,08 (m, 1H), 3,70-3,63 (m, 2H), 3,53-3,51 (m, 1H), 3,37-3,30 (m, 2H), 3,17-3,14 (m, 1H), 2,89-2,85 (m, 1H), 2,69-2,65 (m, 1H), 2,57 (dd, 1H, $J = 13,4$ Hz, 3,7 Hz), 1,94-1,85 (m, 3H), 1,74-1,69 (m, 2H), 2,63-1,43 (m, 5H), 1,25 (br s, 6H), 1,17 (br d, 3H, $J = 7,0$ Hz).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 467 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Exemplo 91)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de cicloexilamida do ácido (2R,4S,5S)-amino-6-[4-(2,3-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico (Composto Exemplar No. 2-248).

125 mg do composto do título (produção total através de

quatro etapas: 48%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (11) a (10) usando-se (3R,5S)-3-metil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil) aziridin-2-il]diidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (76g), 1-(2,3-difluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtida no Exemplo (20a) e cicloexilamina.

5 Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,34-7,22 (m, 2H), 7,17-7,13 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,72-3,62 (m, 3H), 3,55-3,51 (m, 1H), 3,38-3,31 (m, 2H), 3,14 (br s, 1H), 2,89-2,82 (m, 1H), 2,65 (br s, 1H), 2,65 br de, 1H, $J = 13,7$ Hz, 4,7 Hz), 1,91-1,85 (m, 3H), 1,78-1,74 (m, 2H), 1,66-1,62 (m, 10 1H), 1,58-1,52 (m, 1H), 1,40-1,14 (m, 14H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 481 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Exemplo 92)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de 2,2-dimetilpropil)amida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-2,5-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico (Composto Exemplar No. 2-244)

128 mg do composto do título ((produção total através de três etapas: 66%) foram obtidos da mesma maneira que no Exemplo (15b) usando-se (3R,5S)-3-metil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil) aziridin-2-il]diidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (76g), 1(2,5-difluorofenil)-5,5-dimetil-piperazin-2-ona obtida no Exemplo (24a) e (2,2-dimetilpropil) amina.

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,30-7,24 (m, 1H), 7,19-7,14 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 3,69-3,52 (m, 3H), 3,37-3,12 (m, 4H), 2,94-2,85 (m, 2H), 2,79-2,73 (m, 1H), 2,56 (dd, 1H, $J = 13,9$ Hz, 4,1 Hz), 1,94-1,87 (m, 1H), 1,58-1,51 (m, 1H), 1,25-1,21 (m, 9H), 0,92 (s, 9H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 469 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Exemplo 93)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de 2,2-dimetilpropil)amida do

ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,6-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico (Composto Exemplar No. 2-237)

(93a) N-{(S)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetraidrofuran-2-il]etil}-2-nitrobenzenossulfonamida.

Uma solução de 600 mg de (3R,5S)-3-metil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonyl)aziridin-2-il]diidrofuran-2-ona, obtida no Exemplo (76g) (1,84 mmol) e 574 mg de 1-(2,6-difluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtida no Exemplo (60d) (2,40 mmol) em tolueno (18 ml) foi agitada a 110 °C por duas horas. Após esfriar, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: tolueno/acetona = 5/1) para obterem-se 1,03 g do composto do título (produção: 99%).

15 Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 8,16 (dd, 1H, $J = 7,2$ Hz, 1,8 Hz), 7,95-7,93 (m, 1H), 7,82-7,75 (m, 2H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,01-6,94 (m, 2H), 5,66 (br d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 4,81-4,77 (m, 1H), 3,68-3,62 (m, 1H), 3,14-2,90 (m, 5H), 2,79-2,72 (m, 1H), 2,57-2,56 (m, 2H), 2,13-1,06 (m, 1H), 1,33 (d, 3H, $J = 7,4$ Hz), 1,11 (s, 3H), 1,03 (s, 3H).

(93b) t-butil éster do ácido {(S)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetraidrofuran-2-il]etil} carbâmico

711 mg de carbonato de cézio (2,18 mmol) foram adicionados a uma solução de 1,03 g de N-{(S)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetraidrofuran-2-il]etil}-2-nitrobenzenossulfonamida obtida no Exemplo (93a) (1,82 mmol) e 0,56 ml de tiofenol (conteúdo: 95%) (5,45 mmol) em acetonitrila (18 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio em temperatura ambiente e a mistura foi agitada na

mesma temperatura por duas horas. salmoura foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtragem, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/metanol = 20/1 – 10/1). 170 mg de bicarbonato de sódio (2,02 mmol) e 442 mg de di-t-butil dicarbonato (2,02 mmol) foram adicionados a uma solução da resultante 4-{(S)-2-amino-2-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetraidrofuran-2-il]etil}-1-(2,6-difluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona em acetato de etila (8 ml)-água (8 ml) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por duas horas. Salmoura foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida, a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtragem, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica ((solvente de eluição: cloreto de metileno/acetato de etila = 3/1) para obterem-se 657 mg do composto do título (produção: 75%). Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz), δ : 7,31-7,25 (m, 1H), 6,98 (br t, 2H, $J = 8,4$ Hz), 4,92-4,89 (m, 1H), 4,42 (br d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 3,87-3,82 (m, 1H), 3,56 (br d, 1H, $J = 18,1$ Hz), 3,51 (br d, 1H, $J = 18,1$ Hz), 3,44 (br d, 1H, $J = 11,2$ Hz), 3,31 (br d, 1H, $J = 11,2$ Hz), 2,76-2,67 (m, 2H), 2,52-2,42 (m, 2H), 2,03-1,98 (m, 1H), 1,45 (br s, 9H), 1,32 (br d, 3H, $J = 7,4$ Hz), 1,22 (br s, 6H).

(93c) t-butil éster do ácido {(1S,2S,4R)-4-(2,2-dimetilpropilcarbamoil)-1-[4-(2,6-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidroxipentil} carbâmico

8 mg de 2-hidroxipiridina (0,083 mmol) foram adicionados a uma solução de 200 mg de t-butil éster do ácido {(S)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetraidrofurano-2-

il]etil}carbâmico obtidos no Exemplo (93b) (0,42 mmol) em (2,2-dimetilpropil)amina (1 ml) e a mistura foi agitada a 80 °C por seis horas. A mistura de reação foi esfriada e então água foi adicionada, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/metanol = 40/1 – 20/1) para obterem-se 221 mg do composto do título (produção: 94%).

Sólido incolor.

Espectro ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz), δ: 7,31-7,25 (m, 1H), 6,97 (br t, 1H, J = 8,6 Hz), 5,86 (br s, 1H), 5,01 (br s, 1H), 4,77 (br s, 1H), 3,93 (br d, 1H, J = 7,8 Hz), 3,66 (br d, 1H, J = 18,1 Hz), 3,53-3,46 (m, 2H), 3,41 (br d, 1H, J = 11,7 Hz), 3,32 (br d, 1H, J = 11,7 Hz), 3,15 (br dd, 1H, J = 12,9 Hz, 6,6 Hz), 2,98 (dd, 1H, J = 12,9 Hz, 4,9 Hz), 2,69-2,57 (m, 3H), 1,78-1,61 (m, 2H), 1,45 (br s, 9H), 1,24-1,22 (m, 9H), 0,91 (br s, 9H).

(93d) Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2,2-dimetilpropil)amida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,6-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico

0,90 ml de ácido trifluoroacético (11,7 mmol) foram adicionados a uma solução de 221 mg de t-butil éster do ácido {(1S,2S,4R)-4-(2-carbamoi-2-metilpropilcarbamoil)-1-[4-(2,6-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidroxipentil} carbâmico obtida no Exemplo (93c) (0,39 mmol) em cloreto de metileno (1,8 ml) em temperatura ambiente e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 30 minutos. Após concentração sob pressão reduzida, uma solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica ((solvente

de eluição: cloreto de metileno/metanol/trietilamina = 100/10/1). 22 mg de ácido fumárico (0,19 mmol) foram adicionados a uma solução de 169 mg de 2,2-dimetilpropilamida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,6-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico obtida acima
 5 (0,38 mmol) em metanol (4 ml) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por cinco minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e cloreto de metileno (0,5 ml) foi adicionado ao resíduo. Diisopropil éter (5 ml) foi ainda adicionado e o sólido foi coletado por filtragem para obterem-se 167 mg do composto do título (produção: 84%).

10 Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,98 (br s, 1H), 7,48-7,41 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 3,74-3,67 (m, 3H), 3,57-3,48 (m, 1H), 3,35-3,11 (m, 3H), 2,95-2,86 (m, 2H), 2,78-2,73 (m, 1H), 2,57 (dd, 1H, $J = 13,3$ Hz, 3,3 Hz), 1,94-1,87 (m, 1H), 1,58-1,51 (m, 1H), 1,26-
 15 1,21 (m, 9H), 0,92 (s, 9H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 469 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Exemplo 94)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de ciclopentilamida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,6-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico (Composto Exemplar No. 2-253)
 20

188 mg do composto do título (produção total através de duas etapas: 73%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1n) e (1o) usando-se $\{(S)\text{-}2\text{-}[4\text{-}(2\text{-difluorofenil})\text{-}2,2\text{-dimetil-}5\text{-oxopiperazin-}1\text{-il}]\text{-}1\text{-}[(2S,4R)\text{-}4\text{-metil-}5\text{-oxotetraidrofurano-}2\text{-il}]\text{etil}\}$ carbâmico obtido no
 25 Exemplo (93b) e ciclopentilamina.

Sólido incolor

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,47-7,41 (m, 1H), 7,11 (br t, 2H, $J = 8,6$ Hz), 6,67 (s, 1H), 4,14-4,08 (m, 1H), 3,70-3,66 (m, 2H), 3,54-3,51 (m, 1H), 3,35-3,31 (m, 2H), 3,13 (br s, 1H), 2,90-2,85 (m,

1H), 2,66 (br s, 1H), 2,57 (br d, 1H, J = 13,1 Hz), 1,95-1,85 (m, 3H), 1,73 (br s, 2H), 1,63-1,43 (m, 5H), 1,26 (br s, 6H), 1,17 (br d, 3H, J = 6,8 Hz).

espectro de massa (FAB⁺), m/z: 467 ((M+H)⁺).

(Exemplo 95)

5 Hemifumarato (1/2 fumarato) de cicloexilamida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,6-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico (Composto Exemplar No. 2-249)

(95a) t-butil-éster do ácido [2-(2-clorofenilamino)-1,1-dimetiletil] carbâmico {(1S,2S,4R)-4-(cicloexilcarbamoil)-1-[4-(2,6-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidroxipentil} carbâmico

10

79 mg de 2-hidroxipiridina (0,08 mmol) foram adicionados a uma solução de 200 mg de t-butil éster do ácido {(S)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}carbâmico obtida no Exemplo (93b) (0,41 mmol) em cicloexilamina (1,0 ml) e a mistura foi agitada a 80 °C por três horas. A mistura de reação foi esfriada e então água foi adicionada, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtragem, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o

15

resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/metanol = 20/1) para obterem-se 218 mg do composto do título (produção: 88%).

20

Sólido incolor.

Espectro ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,32-7,24 (m, 1H), 6,97 (br t, 1H, J = 8,4 Hz), 5,71 (br d, 1H, J = 7,8 Hz), 5,02 (br s, 1H), 4,84 (br s, 1H), 3,91 (br d, 1H, J = 8,6 Hz), 3,79-3,65 (m, 2H), 3,54-3,36 (m, 3H), 3,32 (br d, 1H, J = 11,7 Hz), 2,69-2,48 (m, 3H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,73-1,59 (m, 5H), 1,46-1,09 (m, 23H).

25

(95b) Hemifumarato (1/2 fumarato) de cicloexilamida do ácido

(2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,6-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico

0,88 ml de ácido trifluoroacético (11,3 mmol) foram adicionados a uma solução de 218 mg de t-butil éster do ácido {(1S,2S,4R)-4-cicloexilcarbamoil)-1-[4-(2,6-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidróxipentil}carbâmico obtida no Exemplo (95a) (0,38 mmol) em cloreto de metileno (1,7 ml) em temperatura ambiente e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 30 minutos. Após concentração sob pressão reduzida, uma solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtragem, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/metanol/trietilamina = 100/10/1). 15 mg de ácido fumárico (0,13 mmol) foram adicionados a uma solução de 126 mg de cicloexilamida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,6-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico obtida acima (0,26 mmol) em metanol (3 ml) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por cinco minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e cloreto de metileno (0,5 ml) foi adicionado ao resíduo. Diisopropil éter (5 ml) foi ainda adicionado e o sólido foi coletado por filtragem para obterem-se 127 mg do composto do título ((produção: 90%).

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,43-7,40 (m, 2H), 7,11 (t, 1H, $J = 8,6$ Hz), 6,66 (s, 1H), 3,71-3,62 (m, 3H), 3,56-3,52 (m, 1H), 3,35-3,31 (m, 2H), 3,17-3,12 (m, 1H), 2,90 – 2,84 (m, 1H), 2,68-2,63 (m, 1H), 2,57 (dd, 1H, $J = 13,7$ Hz, 4,3 Hz), 1,91 – 1,84 (m, 3H), 1,78-1,74 (m, 2H), 1,64 (br d, 1H, $J = 12,5$ Hz), 1,58-1,51 (m, 1H), 1,40-1,14 (m, 14H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 481 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Exemplo 96)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2,2-dimetilpropil)amida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico (Composto Exemplar No. 2-242)

131 mg do composto do título (produção total através de três etapas: 81%) foram obtidos da mesma maneira que no Exemplo (15b) usando-se (3R,5S)-3-metil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil)aziridin-2-il]diidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (61a) e (2,2-dimetilpropil)amina.

10 Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,98 (br s, 1H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,22-7,18 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,64-3,54 (m, 3H), 3,37-3,12 (m, 4H), 2,99-2,90 (m, 1,6H), 2,80-2,73 (m, 1,8H), 2,53-2,49 (m, 0,6H), 1,94-1,88 (m, 1H), 1,59-1,52 (m, 1H), 1,30-1,26 (m, 6H), 1,22 (d, 3H, $J = 7,4$ Hz), 0,92 (s, 9H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 485 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Exemplo 97)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2,2-dimetilpropil)amida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico (Composto Exemplar No. 2-185)

(97a) N-[(S)-2-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-2-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetraidrofuran-2-il]etil]-2-nitrobenzenossulfonamida

25 Uma solução de 730 mg de (3R,5S)-3-metil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil)aziridin-2-il]diidrofuran-2-ona obtidos no Exemplo (76g) (2,24 mmol) e 689 mg de 1-(2-cloro-5-fluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtidos no Exemplo (62d) (2,68 mmol) em tolueno (22 ml) foi agitada a 110 °C por duas horas. Após esfriar, a mistura de reação

foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica ((solvente de eluição: cloreto de metileno/acetato de etila = 3/1 – 2/1) para obterem-se 1,23 g do composto do título (produção: 94%).

5 Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 8,18-8,16 (m, 1H), 7,94 (br s, 1H), 7,81-7,77 (m, 2H), 7,41 (dd, 1H, $J = 9,0$ Hz, 5,5 Hz), 7,06-6,83 (m, 2H), 5,85 (br s, 0,5H), 5,52 (br s, 0,5H), 4,89 (br s, 1H), 3,63 (br s, 1H), 3,30-3,06 (m, 3H), 2,91-2,57 (m, 4,5H), 2,13-2,05 (m, 15H), 1,33 (br d, 10 3H, $J = 7,4$ Hz), 1,17 (br s, 3H), 1,07 (br s, 3H).

(97b) t-butil éster do ácido {(S)-2-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil} carbâmico

893 mg de carbonato de cério (2,53 mmol) foram adicionados a uma solução de 1,23 g de N-{(S)-2-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-2-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}-2-nitrobenzenossulfonamida obtida no Exemplo (97a) (2,11 mmol) e 0,45 ml de tiofenol (conteúdo: 95%) (4,22 mmol) em acetonitrila (10 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio em temperatura ambiente e a mistura foi agitada na mesma temperatura por duas horas. Salmoura foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtragem, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica ((solvente de eluição: cloreto de metileno/metanol = 20/1 – 10/1). 176 mg de bicarbonato de sódio (2,09 mmol) e 456 mg de di-t-butil dicarbonato (2,09 mmol) foram adicionados a uma solução de 4-{(S)-2-amino-2-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil} 1-(2-cloro-5-fluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtida acima em acetato de etila (10 ml)-água (10 ml) e a mistura foi agitada em temperatura

ambiente por duas horas. Salmoura foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtragem, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica ((solvente de eluição: cloreto de metileno/acetato de etila = 2/1) para obterem-se 835 mg do composto do título (produção: 80%).

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,44 (dd, 1H, $J = 9,0$ Hz, 5,5 Hz), 7,06-6,96 (m, 2H), 4,90 (br s, 1H), 4,43 (br s, 1H), 3,88-3,81 (m, 1H), 3,59-3,24 (m, 4H), 2,81-2,38 (m, 4H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,45 (br s, 9H), 1,32 (br d, 3H, $J = 7,4$ Hz), 1,26 (br s, 3H), 1,23 (br s, 3H).

(97c) t-butil éster do ácido {(1S,2S,4R)-4-(2,2-dimetilpropilcarbamoil)-1-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidroxipentil}carbâmico

20 mg de 2-hidroxipiridina (0,21 mmol) foram adicionados a uma solução de 210 mg de t-butil éster do ácido {(S)-2-[4-(2-cloro-5-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}carbâmico obtida no Exemplo (97b) (0,42 mmol) em (2,2-dimetilpropil)amina (0,74 ml) (6,30 mmol) e a mistura foi agitada a 80 °C por duas horas. A mistura de reação foi esfriada e então água foi adicionada, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtragem, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/acetona = 5/2 – 2/1) para obterem-se 228 mg do composto do título ((produção: 93%).

Sólido incolor

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,43 (dd, 1H, $J = 8,6$ Hz, 5,5 Hz) 7,05-6,97 (m, 2H), 5,83 (br s, 1H), 5,01-4,77 (m, 2H), 3,93 (br s,

1H), 3,68-3,24 (m, 5H), 3,16 (dd, 1H, J = 12,9 Hz, 6,7 Hz), 2,98 (dd, 1H, J = 12,9 Hz, 5,7 Hz), 2,77-2,51 (m, 3H), 1,78-1,61 (m, 2H), 1,45 (br s, 9H), 1,25-1,23 (m, 9H), 0,91 (br s, 9H).

(97d) Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2,2-dimetilpropil)amida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico

088 ml de ácido trifluoroacético (11,4 mmol) foram adicionados a uma solução de 225 mg de t-butil éster do ácido {(1S,2S,4R)-4-2,2-dimetilpropilcarbamoil)-1-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-

oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidroxipentil}carbâmico obtida no Exemplo (97c) (0,38 mmol) em cloreto de metileno (2 ml) em temperatura ambiente e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 30 minutos. Após concentração sob pressão reduzida, uma solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com cloreto de

metileno. Em seguida a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/metanol/trietilamina = 100/10/1). 20 mg de ácido fumárico (0,17 mmol) foram adicionados a uma solução de 169 mg de (2,2-dimetilpropil)amida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico

obtida acima (0,35 mmol) em metanol (2 ml) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por cinco minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e cloreto de metileno (0,5 ml) foi adicionado ao resíduo.

Dietil éter (5 ml) foi ainda adicionado e o sólido foi coletado por filtração para obterem-se 145 mg do composto do título (produção: 70%).

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,58-7,54 (m, 1H), 7,21-7,16 (m, 2H), 6,66 (1H, s), 3,66-3,51 (m, 3H), 3,39-3,10 (m, 4H), 2,97-

2,90 (m, 1,6H), 2,79-2,71 (m, 1,8H), 2,52-2,46 (m, 0,6H), 1,93-1,87 (m, 1H), 1,58-1,51 (m, 1H), 1,30-1,26 (m, 6H), 1,21 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz), 0,92 (s, 9H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 485 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Exemplo 98)

5 Hemifumarato (1/2 fumarato) de isobutilamida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico (Composto Exemplar No. 2-157).

145 mg do composto do título (produção total através de duas etapas: 79%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1n) e (1o) usando-se t-butil éster do ácido {(S)-2-[4-(2-cloro-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil} carbâmico obtido no Exemplo (97b) e isobutilamina.

Sólido incolor

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 8,08 (br s, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,22-7,12 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 3,66-3,47 (m, 3H), 3,40-3,05 (m, 3H), 3,10-3,05 (m, 1H), 2,99-2,92 (m, 1,6H), 2,76-2,70 (m, 1,8H), 2,50 (dd, 0,6 H, $J = 13,5$ Hz, 4,1 Hz), 1,93-1,86 (m, 1H), 1,82-1,74 (m, 1H), 1,59-1,52 (m, 1H), 1,31-1,26 (m, 6H), 1,19 (d, 3H, $J = 7,04$ Hz), 0,93 (d, 6H, $J = 6,6$ Hz).

20 espectro de massa (FAB^+), m/z : 472 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Exemplo 99)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2,2-dimetilpropil)amida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(3-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico (Composto Exemplar No. 2-183)

186 mg do composto do título (produção total através de quatro etapas: 77%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1l) a (1o) usando-se (3R,5S)-3-metil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil)aziridin-2-il]diidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (76g), 5,5-dimetil-1-(3-fluoro-2-

metilfenil)piperazin-2-ona obtida no Exemplo (67d) e (2,2-dimetilpropil)amina.

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 8,00-7,97 (m, 1H),
 5 7,33-7,27 (m, 1H), 7,13-7,08 (m, 1H), 7,05-6,39 (m, 1H), 6,69 (2H, s), 3,72-
 3,53 (m, 3H), 3,40-3,12 (m, 4H), 2,97-2,91 (m, 1,6H), 2,86-2,74 (m, 14H),
 2,66-2,62 (m, 0,4H), 2,60-2,54 (m, 0,6H), 2,15-2,14 (m, 3H), 1,95-1,88 (m,
 1H), 1,58-1,52 (m, 1H), 1,29-1,22 (m, 9H), 0,93 (s, 9H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 465 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

10 (Exemplo 100)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2,2-dimetilpropil)amida do
 ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,2-dimetil-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-5-
 oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico (Composto Exemplar No. 2-
 243)

15 121 mg do composto do título (produção total através de três
 etapas: 67%) foram obtidos da mesma maneira que no Exemplo (15b)
 usando-se (3R,5S)-3-metil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil)aziridin-2-
 il]diidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (76g). 5,5-dimetil-1-(4-fluoro-2-
 metil)piperazin-2-ona obtida no Exemplo (69a) e (2,2-dimetilpropil)amina.

20 Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,20-7,13 (m, 1H),
 7,09-6,98 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 3,67-3,50 (m, 3H), 3,36-3,12 (m, 4H), 2,96-
 2,90 (m, 1,6H), 2,84-2,74 (m, 14H), 2,66-2,62 (m, 0,4H), 2,50 (dd, 0,6 H, $J =$
 13,5 Hz, 3,17 Hz), 2,24-2,23 (m, 3H), 1,94-1,83 (m, 1H), 1,59-1,52 (m, 1H),
 25 1,27-1,21 (m, 9H), 0,92 (s, 9H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 465 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Exemplo 101)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2,2-dimetilpropil)amida
 (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-

oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico (Composto Exemplar No. 2-184).

(101a) N-{(S)-2-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-1-[2S,4R)-4-metil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}-2-nitrobenzenossulfonamida

Uma solução de 844 mg de (3R,5S)-3-metil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonyl)aziridin-2-il]diidrofurano-2-ona obtidos no Exemplo (76g) (2,59 mmol) e 733 mg de 5,5-dimetil-1-(5-fluoro-2-metilfenil)piperazin-2-ona obtidos no Exemplo (70d) (3,10 mmol) em tolueno (26 ml) foi agitada a 110 °C por duas horas. Após esfriar, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/acetato de etila = 3/1 – 1/1) para obterem-se 1,39 g do composto do título (produção: 95%).

Sólido incolor.

Espectro ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ: 8,18-8,16 (m, 1H), 7,99-7,78 (m, 3H), 7,22-7,18 (m, 1H), 6,98-6,93 (m, 1H), 6,81 (br d, 0,4 H, J = 7,0 Hz), 6,66 (br d, 0,6H, J = 7,0 Hz), 5,83 (br d, 0,6H, J = 7,4 Hz), 5,57 (br d, 0,4 H, J = 7,8 Hz), 4,94 (br s, 0,4H), 4,85 (br s, 0,6H), 3,70-3,26 (m, 2H), 3,12-2,50 (m, 7H), 2,18-2,05 (m, 4H), 1,34-1,32 (m, 3H), 1,17-1,05 (m, 6H).

(101b) t-butil-éster do ácido [2-(2-clorofenilamino)-1,1-dimetiletil]carbâmico {(S)-2-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}carbâmico

966 mg de carbonato de cézio (2,96 mmol) foram adicionados a uma solução de 1,39 g de N-{(S)-2-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-1-[2S,4R)-4-metil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}-2-nitrobenzenossulfonamida obtida no Exemplo (101a) (2,47 mmol) e 0,53 ml de tiofenol (conteúdo: 95%) (4,94 mmol) em acetonitrila (12 ml) sob uma

atmosfera de nitrogênio em temperatura ambiente e a mistura foi agitada na mesma temperatura por duas horas. Salmoura foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica ((solvente de eluição: cloreto de metileno/metanol = 20/1 – 10/1). 213 mg de bicarbonato de sódio (2,53 mmol) e 553 mg de di-*t*-butil dicarbonato (2,53 mmol) foram adicionados a uma solução de 4-{(S)-2-amino-2-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}-5,5-dimetil-1-(5-fluoro-2-metilfenil)piperazina-2-ona e acetato de etila (10 ml)-água e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2,5 horas. Salmoura foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/acetato de etila = 2/1) para obterem-se 968 mg do composto do título (produção: 82%).

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,22 (dd, 1H, $J = 8,6$ Hz, 6,3 Hz), 6,98-6,93 (m, 1H), 6,87-6,79 (m, 1H), 4,92-4,85 (m, 1H), 4,45-4,41 (m, 1H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,56-3,16 (m, 4H), 2,77-2,41 (m, 4H), 2,19 (br s, 1,8H), 2,18 (br s, 1,2H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,45 (br s, 9H), 1,32 (br d, 3H, $J = 7,4$ Hz), 1,23 (br s, 6H).

(10c) *t*-butil éster do ácido {(1S,2S,4R)-4-(2,2-dimetilpropilcarbamoil)-1-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazina-1-ilmetil]-2-hidroxipentil} carbâmico

25 mg de hidroxipiridina (0,26 mmol) foram adicionados a uma solução de 250 mg de *t*-butil éster do ácido {(S)-2-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazina-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-

oxotetraidrofurano-2-il]etil} carbâmico obtida no Exemplo (101b) (0,52 mmol) em 1,22 ml de (2,2-dimetilpropil)amina (10,4 mmol) e a mistura foi agitada a 80 °C por duas horas. A mistura de reação foi esfriada e então água foi adicionada, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida a

5 camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/acetona = 2/1) para obterem-se 228 mg do composto do título (produção: 78%).

10 Sólido incolor.

Espectro ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,21 (dd, 1H, J = 8,6 Hz, 6,3 Hz), 6,97-6,92 (m, 1H), 6,83-6,81 (m, 1H), 5,81 (br s, 1H), 5,00 (br s, 1H), 4,83 (br s, 1H), 3,96-1,90 (m, 1H), 3,66-3,136 (m, 6H), 2,98 (dd, 1H, J = 13,9 Hz, 6,1 Hz), 2,76-2,57 (m, 3H), 2,17 (br s, 3H), 1,74-1,67 (m, 2H),

15 1,46 (br s, 9H), 1,26-1,22 (m, 9H), 0,92 (br s, 9H).

(101d) Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2,2-dimetilpropil)amida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico

0,92 ml de ácido trifluoroacético (12,0 mmol) foram

20 adicionados a uma solução de 225 mg de t-butil éster do ácido {(1S,2S,4R)-4-(2,2-dimetilpropilcarbamoil)-1-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidroxipentil} carbâmico obtida no Exemplo (101c) (0,40 mmol) em cloreto de metileno (2 ml) em temperatura ambiente e a

25 mistura foi agitada na mesma temperatura por 30 minutos. Após concentração sob pressão reduzida, uma solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica ((solvente

de eluição: cloreto de metileno/metanol/trietilamina = 100/10/1). 21 mg de ácido fumárico (0,18 mmol) foram adicionados a uma solução de 165 mg da resultante (2,2-dimetilpropil)amida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-

metilexanóico (0,36 mmol) em metanol (3 ml), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por cinco minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e cloreto de metileno (0,5 ml) foi adicionado ao resíduo. Dietil éter (5 ml) foi ainda adicionado e o sólido foi coletado por filtragem para obterem-se 148 mg do composto do título (produção: 71%).

10 Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,33-7,29 (m, 1H), 7,06-6,93 (m, 2H), 6,66 (1H, s), 3,68-3,48 (m, 3H), 3,39-3,11 (m, 4H), 2,95-2,89 (m, 1,6H), 2,81-2,73 (m, 14H), 2,66-2,62 (m, 0,4H), 2,50-2,46 (m, 0,6H), 2,19 (s, 3H), 1,93-1,87 (m, 1H), 1,58-1,51 (m, 1H), 1,27-1,25 (m, 6H), 1,21 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz), 0,92 (s, 9H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 465 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Exemplo 102)

Hemifumarato (1/2 fumarato) isobutilamida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico (Composto Exemplar No. 2-156)

138 mg do composto do título ((produção total através de duas etapas: 87%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1n) e (1o) usando-se t-butil éster do ácido {(S)-2-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}

carbâmico obtido no Exemplo (101b) e isobutilamina.

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,34-7,34 (m, 1H), 7,07-6,93 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 3,66-3,48 (m, 3H), 3,40-3,06 (m, 4H), 2,99-2,92 (m, 1,6H), 2,80-2,65 (m, 1,8H), 2,50 (dd, 0,6 H, $J = 13,7$ Hz, 3,9 Hz),

2,20 (s, 3H), 1,94-1,76 (m, 2H), 1,58-1,52 (m, 1H), 1,29-1,26 (m, 6H), 1,21 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz), 0,93 (d, 6H, $J = 6,7$ Hz).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 451 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Exemplo 103)

5 Fumarato de [(S)-2-metilbutil]amida do ácido(2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico (Composto Exemplar No. 2-251)

129 mg do composto do título (produção total através de duas etapas: 54%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (In) e (Io) usando-se t-butil éster do ácido {(S)-2-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetraidrofuran-2-il]etil} carbâmico obtido no Exemplo (101b) e [(S)-2-metilbutil]amina.

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,32 (dd, 1H, $J = 8,2$ Hz, 6,3 Hz), 7,04 (dt, 1H, $J = 8,2$ Hz, 2,7 Hz), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,69 (s, 2H), 3,69-3,49 (m, 3H), 3,40-3,11 (m, 3H), 3,07 (d, 2H, $J = 6,7$ Hz), 2,98-2,91 (m, 0,6H), 2,83-2,66 (m, 1,8H), 2,50 (dd, 0,6 H, $J = 13,5$ Hz, 3,7 Hz), 2,20 (br s, 3H), 1,94-1,87 (m, 1H), 1,62-1,52 (m, 2H), 1,48-1,38 (m, 1H), 1,28-1,25 (m, 6H), 1,21-1,11 (m, 4H), 0,95-0,90 (m, 6H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 465 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Exemplo 104)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de ciclopentilamida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico (Composto Exemplar No. 2-250)

(104a) t-butil éster do ácido{(1S,2S,4R)-4-ciclopentilcarbamoil)-1-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]etil-2-hidroxipentil} carbâmico

7,9 mg de 2-hidroxipiridina (0,08 mmol) foram adicionados a uma solução de 200 mg de t-butil éster do ácido {(S)-2-[2,2-dimetil-4-(5-

fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil} carbâmico obtida no Exemplo (101b) (0,42 mmol) em ciclopentilamina (1,5 ml) e a mistura foi agitada a 85 °C por quatro horas. A mistura de reação foi esfriada e então água foi adicionada, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/metanol = 20/1) para obterem-se 203 mg do composto do título (produção: 86%).

10 Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,21 (dd, 1H, $J = 8,2$ Hz, 5,9 Hz), 6,95 (dt, 1H, $J = 8,2$ Hz, 2,7 Hz), 6,84 – 6,81 (m, 1H), 5,76-72 (m, 1H), 5,01 (br s, 1H), 4,86 (br s, 1H), 4,23-4,14 (m, 1H), 3,94-3,89 (m, 1H), 3,67-3,17 (m, 5H), 2,7-2,44 (m, 3H), 2,17 (br s, 3H), 2,01-1,97 (m, 2H), 1,76-1,56 (m, 6H), 1,46-1,35 (m, 11H), 1,22-1,19 (m, 9H).

(104b) Hemifumarato (1/2 fumarato) de ciclopentilamida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico

0,83 ml de ácido trifluoroacético (10,8 mmol) foram adicionados a uma solução de 203 mg de t-butil éster do ácido {(1S,2S,4R)-4-ciclopentilcarbamoil}-1-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-ilmetil-2-hidroxipentil} carbâmico obtida no Exemplo (104a) (0,36 mmol) em cloreto de metileno (1,6 ml) em temperatura ambiente e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 30 minutos. Após concentração sob pressão reduzida, uma solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida, a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de

sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/metanol/trietilamina = 100/10/1). 15 mg de ácido fumárico (0,13 mmol) foram adicionados a uma solução de 121 mg de ciclopentilamida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-

metilexanóico obtida acima (0,26 mmol) em metanol (3 ml) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por cinco minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e cloreto de metileno (0,5 ml) foi adicionado ao resíduo. Diisopropil éter (5 ml) foi ainda adicionado e o sólido foi coletado por filtração para obterem-se 114 mg do composto do título (produção: 845).

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,33-7,29 (m, 1H), 7,06-6,93 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 4,14-4,07 (m, 1H), 3,68-3,48 (m, 3H), 3,39-3,08 (m, 3H), 2,94-2,89 (m, 0,6H), 2,80-2,63 (m, 1,8H), 2,52-2,47 (m, 0,6H), 2,20 (br s, 3H), 1,97-1,85 (m, 3H), 1,77-1,68 (m, 2H), 1,64-1,41 (m, 5H), 1,27-1,25 (m, 6H), 1,17 (br d, 3H, $J = 7,00$ Hz).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 463 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Exemplo 105)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de cicloexilamida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico (Composto Exemplar No. 2-246)

(105a) t-butil éster do ácido {(1S,2S,4R)-4-cicloexilcarbamoil)-1-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-2-hidroxipentil} carbâmico

7,6 mg de t-butil éster do ácido 2-hidroxipiridina (0,08 mmol) foram adicionados a uma solução de 190 mg de {(S)-2-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}carbâmico obtida no Exemplo (101b) (0,4 mmol) em cicloexilamina (1,5 ml) e a mistura foi agitada a 80 °C por uma hora. A

mistura de reação foi esfriada e então água foi adicionada, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/metanol = 20/1) para obterem-se 195 mg do composto do título (produção: 85%).

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,21 (dd, 1H, $J = 8,6$ Hz, 6,3 Hz), 6,95 (dt, 1H, $J = 8,2$ Hz, 2,7 Hz), 6,84-6,81 (m, 1H), 5,62 (br s, 1H), 5,00 (br s, 1H), 4,89 (br s, 1H), 3,96-3,90 (m, 1H), 3,80-3,71 (m, 1H), 3,66-3,13 (m, 6H), 2,77-2,49 (m, 3H), 1,18 (br s, 3H), 1,92- 1,90 (m, 2H), 1,73-1,61 (m, 4H), 1,46-1,09 (m, 23H).

(105b) Hemifumarato (1/2 fumarato) de cicloexilamida do ácido(2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico

0,78 ml de ácido trifluoroacético (10,1 mmol) foram adicionados a uma solução de 195 mg de t-butil éster do ácido {(1S,2S,4R)-4-cicloexilcarbamoil)-1-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil) -5-oxopiperazin-1-ilmetil-2-hidroxipentil} carbâmico obtida no Exemplo (105a) (0,34 mmol) em cloreto de metileno (1,6 ml) em temperatura ambiente e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 30 minutos. Após concentração sob pressão reduzida, uma solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/metanol/trietilamina = 100/10/1). 17 mg de ácido fumárico (0,14 mmol) foram adicionados a uma solução de 1,36 mg de cicloexilamida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-

metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico obtida acima (0,28 mmol) em metanol (3 ml) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por cinco minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e cloreto de metileno (0,5 ml) foi adicionado ao resíduo. Diisopropil éter (5 ml) foi ainda adicionado e o sólido foi coletado por filtração para obterem-se 137 mg do composto do título (produção: 84%).

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,33-7,30 (m, 1H), 7,07-6,93 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 3,66-3,48 (m, 4H), 3,39-3,13 (m, 3H), 2,96-2,90 (m, 0,6H), 2,82-2,75 (m, 0,4H), 2,68-2,64 (m, 14H), 2,50 (dd, 0,6 H, $J = 13,3$ Hz, 4,3 Hz), 2,20 (s, 3H), 1,91-1,85 (m, 3H), 1,78-1,75 (m, 2H), 1,66-1,63 (m, 1H), 1,58-1,51 (m, 1H), 1,39-1,14 (m, 14H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 477 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Exemplo 106)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2,2-dimetilpropil)amida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-4--5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxiexanóico (Composto Exemplar No. 2-189)

(106a) (S)-4-benzil-3-[(2R,4E)-6-benzilóxi-2-etilex-4-enil]oxazolidin-2-ona

164 ml de uma solução de bis(trimetilsilil)amida de sódio em n-hexano (1,03 mol/l) (169 mmol) foram adicionados a uma solução de 35,3 g de (S)-4-benzil-3-butiriloxazolidin-2-ona obtida no Exemplo de Referência 5 (141 mmol) em tetraidrofurano (330 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio e a -78°C durante 45 minutos e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 30 minutos. Em seguida uma solução de 35,6 g de [(E)-4-bromobut-2-eniloximetil]benzeno, obtida no Exemplo de Referência 4 (148 mmol) em tetraidrofurano (80 ml) foi adicionada à solução obtida acima durante 30 minutos e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 30 minutos. Em seguida, a mistura foi elevada a -40°C e ainda agitada por quatro horas. 100

ml de uma solução aquosa de cloreto de amônio saturada foram adicionados na mistura de reação e a mistura foi ainda agitada em temperatura ambiente por uma hora). A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e diluída com 500 ml de água, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida a camada orgânica foi lavada com água e salmoura e secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtragem, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: n-hexano/acetato de etila = 7/1 – 2/1) para obterem-se 46,4 g do composto do título (produção: 81%).

10 Líquido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz), δ : 7,33-7,20 (m, 8H), 7,16 (d, 2H, $J = 6,8$ Hz), 5,75 (dt, 1H, $J = 15,1$ Hz, 6,8 Hz), 6,68 (dt, 1H, $J = 15,1$ Hz, 5,4 Hz), 4,71-4,65 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,18 (m, 2H), 3,97 (d, 2H, $J = 5,4$ Hz), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,29 (dd, 1H, $J = 13,2$ Hz, 3,4 Hz), 2,64 (dd, 1H, $J = 13,2$ Hz 10,3 Hz), 2,52-2,45 (m, 1H), 2,37-2,30 (m, 1H), 1,81-1,70 (m, 1H), 1,62-1,51 (m, 1H), 0,92 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

(106b) Ácido (2R-4E)-6-benzilóxi-2-etilex-4-enóico

Uma solução de 23,4 g de (S)-4-benzil-3-[(2R,4E)-6-benzilóxi-2-etilex-4-enoil]oxazolidin-2-ona (57,5 mmol) obtida no Exemplo 20 (106a) em um solvente misto de tetraidrofurano (800 ml) e água (260 ml) foi esfriada em um banho de gelo e então 35,0 ml de uma solução aquosa de 30% de peróxido de hidrogênio e 4,83 g de monohidrato de hidróxido de lítio (115 ml) foram adicionados. A mistura foi agitada na mesma temperatura por uma hora e então elevada à temperatura ambiente e ainda agitada por 12 horas. 25 Após esfriar em um banho de gelo, 250 ml de uma solução aquosa de tiosulfato de sódio 1,5 M foi adicionados à mistura de reação. A mistura foi ainda agitada na temperatura ambiente por uma hora. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, diluída com 500 ml de água e lavada com acetato de etila. Em seguida, a camada aquosa foi tornada ácida com 30 g de

diidrogenofosfato de sódio, seguido por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura e secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obterem-se 14,3 g do composto do título bruto.

5 Líquido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,37-7,27 (m, 5H), 5,73-5,62 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,03-3,91 (m, 2H), 2,45-2,34 (m, 2H), 2,33-2,21 (m, 1H), 1,73-1,52 (m, 2H), 0,95 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz).

(106c) (3R,5S)-5-[(R)-2-benzilóxi-1-hidroxi-2-metil-3-(2-oxo-2H-tetrahidro-2H-pirano-5-yl)-1-propano-1-ol]-3-

10 etildihidrofuran-2-ona

335 ml de uma solução tampão de tetraborato de sódio (0,05 M) em uma solução aquosa de etilenodiaminotetracetato de dissódio 0,4 mM, 0,503 g de bissulfato de tetrabutilamônio (1,48 mmol) e 8,63 g de 2,2:4,5-di-O-isopropilideno- β -D-eritro-2,3-hexodiu-2,6-piranosose (33,4 mmol) foram adicionados em 8,30 g de ácido (2R,4E)-6-benzilóxi-2-etilex-4-enóico obtidos no Exemplo (106b) (33,5 mmol) em um solvente misto de acetonitrila (167 ml) e dimetoximetano (333 ml) em temperatura ambiente e a mistura foi agitada por 10 minutos. A mistura de reação foi esfriada em um banho de gelo. Em seguida uma solução de 28,4 g de Oxone (marca comercial) (46,1 mmol) em uma solução aquosa de etilenodiaminotetracetato de dissódio (168 ml) e uma solução de 26,7 g de carbonato de potássio (193 mmol) em água (168 ml) foram separadamente adicionadas em gotas durante quatro horas. A mistura foi agitada na mesma temperatura por uma hora e então diluída com 100 ml de água, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida a camada orgânica foi lavada com salmoura e secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: n-hexano/acetato de etila = 6/1 – 1/1) para obterem-se 6,80 g do composto do título (produção total através de duas etapas: 70%).

Líquido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,40-7,29 (m, 5H), 4,58 (d, 1H, $J = 11,9$ Hz), 4,54 (d, 1H, $J = 11,9$ Hz), 4,46 (ddd, 1H, $J = 8,2$ Hz, 6,3 Hz, 4,3 Hz), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,64 (dd, 1H, $J = 9,8$ Hz, 3,9 Hz), 3,56 (dd, 1H, $J = 9,8$, 6,3 Hz), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,51-2,43 (m, 1H), 2,41 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz), 2,01-1,93 (m, 1H), 1,92-1,80 (m, 1H), 1,58-1,46 (m, 1H), 1,01 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz).

(106d) (R)-2-benzilóxi-1-[(2S,4R)-4-etil-5-oxotetraidrofurano-2-]etila éster do ácido metanossulfônico

Uma solução de 25,0 g de (3R,5S)-5-[(R)-2-benzilóxi-1-hidroxietil]-3-etildiidrofurano-2-ona obtida no Exemplo (106c) (94,7 mmol) em cloreto de metileno (600 ml) foi esfriada em um banho de gelo. Em seguida, 28,7 g de trietilamina (284 mmol) e 15,9 g de cloreto de metanossulfonila (139 mmol) foram adicionados e a mistura foi agitada na mesma temperatura por três horas. 500 ml de água foram adicionados à mistura de reação, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida a camada orgânica foi lavada com água e salmoura e secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: n-hexano/acetato de etila = 4/1 – 1/1) para obterem-se 31,2 g do composto do título ((produção: 96%).

Líquido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,43-7,28 (m, 5H), 4,86-4,81 (m, 1H), 4,65 (ddd, 1H, $J = 8,2$ Hz, 5,1 Hz, 4,5 Hz), 4,56 (s, 2H), 3,77 (dd, 1H, $J = 11,0$ Hz, 5,9 Hz), 3,74 (dd, 1H, $J = 11,0$ Hz, 5,5 Hz), 3,04 (s, 3H), 2,66-2,57 (m, 1H), 2,53-2,45 (m, 1H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,91-1,79 (m, 1H), 1,60-1,48 (m, 1H), 1,01 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz).

(106c) (3R,5S)-5-[(S)-1-azido-2-benziloxietil]-3-etildiidrofurano-2-ona

7,92 g de azida sódica (122 mmol) foram adicionados a uma solução de 29,5 g de (R)-2-benzilóxi-1-[(2S,4R)-4-etil-5-oxotetraidrofurano-2-]etila éster do ácido metanossulfônico obtida no Exemplo (106d) (86,3 mmol) em N,N'-dimetilpropilenouréia (300 ml) em temperatura ambiente e a mistura
 5 foi agitada a 60 °C por dois dias. A mistura de reação foi esfriada e então vertida em banho de gelo, seguido por extração com dietil éter. Então a camada orgânica foi lavada com água e salmoura e secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de
 10 sílica (solvente de eluição: n-hexano/acetato de etila = 6/1) para obterem-se 23,1 g do composto do título ((produção: 93%).

Líquido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,40-7,29 (m, 5H), 4,62-4,55 (m, 3H), 3,80-3,73 (m, 2H), 3,66 (ddd, 1H, $J = 7,0$ Hz, 5,5 Hz, 3,1
 15 Hz), 2,77-2,67 (m, 1H), 2,36-2,27 (m, 1H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,92 – 1,80 (m, 1H), 1,57-1,43 (m, 1H), 1,00 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz).

(106f) N-{(S)-1-[(2S,4R)-4-etil-5-oxotetraidrofuran-2-il]-2-hidroxietil}-2-nitrobenzenossufonamida

Uma suspensão de 23,5 g de (3R,5S)-5[(S)-1-azido-2-benziloxietil]-3-etildiidrofuran-2-ona, obtida no Exemplo (106e) (81,3 mmol),
 20 40,0 ml de uma solução de ácido clorídrico 4N em dioxano (160 mmol) e 5,21 g de 10% de paládio-carbono (50% úmido) em etanol (400 ml) foi agitada sob uma atmosfera de nitrogênio em temperatura ambiente por 12 horas. Hidrogênio do vaso de reação foi substituído por nitrogênio e então a mistura
 25 de reação foi diluída com 300 ml de etanol. Paládio-carbono foi separado por filtração e lavado com etanol. O solvente foi evaporado do filtrado sob pressão reduzida para obterem-se cloridreto de (3R,5S)-5[(S)-1-amino-2-hidroxietil]-3-etildiidrofuran-2-ona.

25,6 g de trietilamina (253 mmol) e 28,6 g de cloreto de O-

nitrobenzenossulfonila (1,29 mmol) foram adicionados a uma solução de cloridreto de (3R,5S)-5[(S)-1-amino-2-hidroxietil]-3-etildiidrofuran-2-ona obtida na reação acima em um solvente misto de tetraidrofurano (350 ml) e água (35,0 ml) a 0 °C e a mistura foi agitada na mesma temperatura por dois dias. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e 500 ml de água foram adicionados, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida a camada orgânica foi lavada com água, uma solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada e salmoura e secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etila). Além disso, 20 ml de Diisopropil éter e 40 ml de acetato de etila foram adicionados e o sólido precipitado foi coletado por filtração para obterem-se 17,0 g do composto do título (produção total através de duas etapas: 59%).

Sólido incolor.

Rotação óptica, $[\alpha]_D^{23,5\text{ }^{\circ}\text{C}} = +34,4^{\circ}$ (c = 1,00, MeOH).

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz), δ : 8,15-8,11 (m, 1H), 7,93-7,88 (m, 1H), 7,78-7,73 (m, 2H), 5,85 (br d, 1H, J = 7,8 Hz), 4,67 (ddd, 1H, J = 8,3 Hz, 5,4 Hz, 2,9 Hz), 3,73-3,61 (m, 3H), 2,73-2,65 (m, 2H), 2,54 (ddd, 1H, J = 13,2 Hz, 9,8 Hz, 5,4 Hz), 2,08 (ddd, 1H, J = 13,2 Hz, 8,3 Hz, 6,8 Hz), 1,92-1,87 (m, 1H), 1,87-1,77 (m, 1H), 1,59-1,49 (m, 1H), 1,00 (t, 3H, J = 7,4 Hz).

(106g)

(3R,5S)-3-etil-5[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil)aziridin-2-il] diidrofuran-2-ona

1,60 ml de uma solução de dietila azocarboxilato em tolueno (40%) (3,52 mmol) foram adicionados a uma solução de 1,05 g de (N-{(S)-2-hidróxi-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetraidrofuran-2-il]etil}-2-nitrobenzenossulfonamida, obtida no Exemplo (106f) (2,93 mg de trifenilfosfina (3,52 mmol) em tetraidrofurano (30 ml) sob esfriamento com

gelo durante cinco minutos e a mistura foi agitada na mesma temperatura por cinco minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: tolueno/acetona = 5/1) para obterem-se 916 mg do composto do título (produção: 92%).

Líquido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 8,14 (dd, 1H, $J = 7,8$ Hz, 1,6 Hz), 7,83-7,72 (m, 3H), 4,75 (dt, 1H, $J = 9,0$ Hz, 2,7 Hz), 3,26-3,23 (m, 1H), 2,84 (d, 1H, $J = 7,4$ Hz), 2,81-2,72 (m, 1H), 2,65 (d, 1H, $J = 4,7$ Hz), 2,57-2,51 (m, 1H), 2,18 (dt, 1H, $J = 12,9$ Hz, 9,0 Hz), 1,91-1,80 (m, 1H), 1,53-1,42 (m, 1H), 0,98 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 340 ($(\text{M}+\text{H})^+$)

(106b) N-{(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}-2-nitrobenzenossulfonamida

Uma solução de 916 mg de (3R,5S)-3-etil-5[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonyl)aziridin-2-il] diidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (106g) (2,69 mmol) e 771 mg de 1-(2-clorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtida no Exemplo (1k) (3,23 mmol) em tolueno (27 ml) foi agitada a 110 °C por duas horas. Após esfriar, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/acetato de etila = 3/1 – 2/1) para obterem-se 1,49 g do composto do título ((produção: 96%).

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 8,17 (br d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,93 (br s, 1H), 7,79 (br s, 2H), 7,45 (br d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 7,33-7,26 (m, 2H), 7,19-7,10 (m, 1H), 5,90 (br s, 0,5H), 5,51 (br s, 0,5H), 4,89 (br s, 1H), 3,63 (br s, 1H), 3,30-3,10 (m, 3H), 2,91-2,45 (m, 4,5H), 2,15 (br s, 1,5H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,64-1,51 (m, 1H), 1,17 (br s, 3H), 1,07 (br s, 3H),

1,04 (br t, 3H, J = 7,4 Hz).

(106i) t-butil éster do ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil} carbâmico

5 100 g de carbonato de cézio (3,08 mmol) foram adicionados a uma solução de 1,49 g de N-[(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-2-[(2S,4R)-4-etil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil]-2-nitrobenzenossulfonamida obtida no Exemplo (106h) (2,57 mmol) e 0,52 ml de tiofenila (conteúdo: 95%) (5,14 mmol) em N,N-dimetilformamida (13 ml)

10 sob uma atmosfera de nitrogênio em temperatura ambiente e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 1,5 horas. Salmoura foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após

15 filtragem, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica ((solvente de eluição: cloreto de metileno/metanol = 50/1 – 10/1). 235 mg de bicarbonato de sódio (2,80 mmol) e 610 mg de di-t-butil dicarbonato (2,80 mmol) foram adicionados a uma solução de 4-[(S)-2-amino-2-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil]-1-(2-clorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtida

20 acima em acetato de etila (12 ml)-água (12 ml) e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 2,5 horas. Salmoura foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtragem, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por

25 cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/acetato de etila = 2/1 – 1/1) para obterem-se 1,1 g do composto do título (produção: 88%).

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,47 (br d, 1H, J =

7,4 Hz), 7,34-7,20 (m, 3H), 4,91-4,83 (m, 1H), 4,46-4,40 (m, 1H), 3,88-3,81 (m, 1H), 3,58-3,24 (m, 4H), 2,80-2,35 (m, 4H), 2,08-2,01 (m, 1H), 1,91-1,81 (m, 1H), 1,62-1,50 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,26 (br s, 3H), 1,03 (br t, 3H, J = 7,4 Hz).

5 (106j) t-butil éster do ácido {(1S,2S,4R)-4-(2,2-dimetilpropilcarbamoil)-1-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidroxiexil} carbâmico

24 mg de 2-hidroxipiridina (0,26 mmol) foram adicionados a uma solução de 250 mg de t-butil éster do ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-etil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}carbâmico obtido no Exemplo (106i) (0,51 mmol) em (2,2-dimetilpropil)amina (1,20 ml) (10,2 mmol) e a mistura foi agitada a 80 °C por duas horas. A mistura de reação foi esfriada e então água foi adicionada, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida a camada orgânica foi adicionada, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/acetona = 3/1 – 2/1) para obterem-se 246 mg do composto do título (produção: 83%).

10
15
20

Sólido incolor.

Espectro ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,47 (br d, 1H, J = 7,4 Hz), 7,34-7,21 (m, 3H), 5,81 (br s, 1H), 5,03-4,81 (m, 2H), 3,91 (br s, 1H), 3,69-3,62 (m, 1H), 3,51-3,17 (m, 5H), 2,97 (br dd, 1H, J = 12,9 Hz, 4,7 Hz), 2,80-2,63 (m, 2H), 2,33 (br s, 1H), 1,80-1,64 (m, 3H), 1,56-1,48 (m, 1H), 1,45 (br s, 9H), 1,26-1,22 (m, 6H), 0,95 (br t, 3H, J = 7,6 Hz), 0,92 (br s, 9H).

25

(106k) Hemifumarato (1/2 fumarato) de 2,2-dimetilpropilamida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-2-etil-4-hidroxiexanóico)

0,97 ml de ácido trifluoroacético (12,6 mmol) foram adicionados a uma solução de 243 mg de t-butil éster do ácido {(1S,2S,4R)-4-(2,2-dimetilpropilcarbamoil)-1-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidroxiexil}carbâmico obtida no Exemplo (106j) (0,42 mmol) em cloreto de metileno (2 ml) em temperatura ambiente e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 30 minutos. Após concentração sob pressão reduzida, uma solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtragem, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/metanol/trietilamina = 100/10/1). 23 mg de ácido fumárico (0,20 mmol) foram adicionados a uma solução de 189 mg de (2,2-dimetilpropil)amida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-4-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-etil-4-hidroxiexanóico obtida acima (0,39 mmol) em metanol (3 ml) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por cinco minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e cloreto de metileno (0,5 ml) foi adicionado ao resíduo. Dietil éter (5 ml) foi ainda adicionado e o sólido foi coletado por filtragem para obterem-se 175 mg do composto do título (produção: 77%).

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,98 (br t, 1H, $J = 5,7$ Hz), 7,56-7,53 (m, 1H), 7,44-7,32 (m, 3H), 6,67 (1H, s), 3,66-3,50 (m, 3H), 3,37-3,09 (m, 4H), 2,95-2,89 (m, 1,6H), 2,78-2,66 (m, 0,8H), 2,61-2,48 (m, 1,6H), 1,90-1,83 (m, 1H), 1,72-1,48 (m, 3H), 1,30-1,26 (m, 6H), 0,97 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz), 0,93 (s, 9H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 481 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Exemplo 107)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de isobutilamida do ácido

(2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-4-5-oxopiperazin-1-il]-2-etil-4-hidroxiexanóico (Composto Exemplar No. 1-161)

(107a) t-butil éster do ácido {(1S,2S,4R)-4-(isobutilcarbamoil)-1-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidroxiexil}carbâmico

24 mg de t-butil éster do ácido 2-hidroxipiridina (0,26 mmol) foram adicionados a uma solução de 250 mg de {(S)-2-[4-(2,6-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-etil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}carbâmico obtida no Exemplo (106i) (0,51 mmol) em isobutilamina (0,99 ml) (10,2 mmol) e a mistura foi agitada a 80 °C por duas horas. A mistura de reação foi esfriada e então água foi adicionada, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtragem, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/acetona = 3/1 – 2/1) para obterem-se 267 mg do composto do título (produção: 92%).

Sólido incolor.

Espectro ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,47 (dd, 1H, J = 7,4 Hz, 2,0 Hz), 7,34-7,21 (m, 3H), 5,82 ((br t, 1H, J = 5,9 Hz), 5,02 (br s, 1H), 3,90 (br s, 1H), 3,69-3,63 (m, 1H), 3,48-3,13 (m, 5H), 3,08-2,99 (m, 1H), 2,80-2,61 (m, 2H), 2,30 (br s, 1H), 1,80-1,63 (m, 4H), 1,53-1,40 (m, 10H), 1,26 (br s, 3H), 1,22 (br s, 3H), 0,95-0,91 (m, 9H).

(107b) Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2,2-dimetilpropil)amida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-4-5-oxopiperazin-1-il]-2-etil-4-hidroxiexanóico

109 ml de ácido trifluoroacético (14,1 mmol) foram adicionados a uma solução de 264 mg de t-butil éster do ácido (1S,2S,4R)-4-(isobutilcarbamoil)-1-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidroxiethyl}carbâmico obtida no Exemplo (107a) (0,47 mmol) em cloreto de

metileno (2 ml) em temperatura ambiente e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 30 minutos. Após concentração sob pressão reduzida, uma solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/metanol/trietilamina = 100/10/1). 26 mg de ácido fumárico (0,22 mmol) foram adicionados a uma solução de 210 mg de isobutilamida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-2-etil-4-hidroxiexanóico obtida acima (0,45 mmol) em metanol (3 ml) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por cinco minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e cloreto de metileno (0,5 ml) foi adicionado ao resíduo. Dietil éter (5 ml) foi ainda adicionado e o sólido foi coletado por filtração para obterem-se 192 mg do composto do título (produção: 78%).

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,55-7,53 (m, 1H), 7,44-7,32 (m, 3H), 6,66 (1H, s), 3,66-3,48 (m, 3H), 3,37-3,07 (m, 4H), 2,96-1,89 (m, 1,6H), 2,78-2,65 (m, 0,8H), 2,55-2,47 (m, 1,6H), 1,98-1,75 (m, 2H), 1,79-1,47 (m, 3H), 1,30-1,26 (m, 6H), 0,97-0,92 (m, 9H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 467 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Exemplo 108)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2-hidróxi-2-dimetilpropil)amida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-2-etil-4-hidroxiexanóico (Composto Exemplar No. 2-175)

145 mg do composto do título (produção total através de duas etapas: 60%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1n) e (1o)

usando-se t-butil éster do ácido {(S)-2-[4-(2,6-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil} carbâmico obtido no Exemplo (106i) e (1,1-dimetiletanol)amina.

Sólido incolor.

5 Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,55-7,53 (m, 1H), 7,43-7,32 (m, 3H), 6,66 (1H, s), 3,66-3,51 (m, 3H), 3,37-3,10 (m, 5H), 2,92 (t, 0,6H, $J = 11,3$ Hz), 2,77-2,66 (m, 0,8H), 2,61-2,53 (m, 1H), 2,49 (dd, 0,6 H, $J = 12,9$ Hz, 3,9 Hz), 1,87-1,81 (m, 1H), 1,72-1,47 (m, 3H), 1,30-1,25 (m, 6H), 1,20 (s, 6H), 0,96 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz).

10 espectro de massa (FAB^+), m/z : 483 ($(\text{M}+\text{H})^+$)

(Exemplo 109)

Fumarato de (4-fluorofenil)amida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-2-etil-4-hidroxiexanóico (Composto Exemplar No. 2-222)

15 139 mg do composto do título (produção total através de 2 etapas: 42%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (41a) e (10) usando-se t-butil éster do ácido {(S)-2-[4-(2,6-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-etil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil} carbâmico obtido no Exemplo (106i) e 4-fluoroanilina e utilizando-se uma
20 solução de cloreto de dimetilalumínio em cloreto de metileno (1,0 mol/l) em vez de uma solução de trimetilalumínio em hexano (1,0 mlol/l).

Sólido incolor.

25 Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,62-7,53 (m, 2H), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,08-7,03 (m, 2H), 6,69 (2H, s), 3,66-3,56 (m, 3H), 3,34-3,16 (m, 3H), 2,97-2,92 (m, 0,6H), 2,9-2,69 (m, 1,8H), 2,51 (dd, 0,6 H, $J = 13,7$ Hz, 3,9 Hz), 1,97-1,92 (m, 1H), 1,79-1,58 (m, 3H), 1,30-1,24 (m, 6H), 1,03 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 505 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Exemplo 110)

Hemifumarato (1/2 fumarato) (2,2-dimetilpropil)amida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetilfenil]-5-oxopiperazin-1-il]-2-etil-4-hidroxiexanóico (Composto Exemplar No. 2-187)

(110a) N-{(S)-2-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-1-[2S,4R)-4-etil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}-2-nitrobenzenossulfonamida.

Uma solução de 770 mg de (3R,5S)-3-etil-5[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonyl)aziridin-2-il] diidrofurano-2-ona obtida no Exemplo (106g) (2,26 mmol) e 593 mg de 5,5-dimetil-1-(2-metilfenil)piperazin-2-ona obtida no Exemplo (51d) (2,71 mmol) em tolueno (23 ml) foi agitada a 110 °C por cinco horas. Após esfriar, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/acetato de etila = 4/1) para obterem-se 1,22 g do composto do título (produção: 97%).

Sólido incolor.

Espectro ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ: 8,17 (br d, 1H, J = 6,8 Hz), 7,96-7,91 (m, 1H), 7,84-7,75 (m, 2H), 7,26-7,22 (m, 3H), 7,07-7,05 (m, 0,4H), 6,95 (br d, 0,6H, J = 6,4 Hz), 5,89 (br d, 0,6H, J = 6,4 Hz), 5,59 (br s, 0,4H), 4,94-4,85 (m, 1H), 3,67-3,60 (m, 1H), 3,39-2,50 (m, 8H), 2,20-2,09 (m, 4H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,64-1,53 (m, 1H), 1,16-1,01 (m, 9H).

(110b) t-butil éster do ácido {(S)-2-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-etil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}carbâmico

854 mg de carbonato de cério (2,62 mmol) foi adicionada uma solução de 1,22 g de N-{(S)-2-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-1-[2S,4R)-4-etil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}-2-nitrobenzenossulfonamida obtida no Exemplo (110a) (2,18 mmol) e 0,45 ml de tiofenol (conteúdo: 95%) (4,37 mmol) em acetonitrila (22 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio em temperatura ambiente e a mistura foi agitada na

mesma temperatura por uma hora. Salmoura foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida, a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/metanol = 19/1 – 9/1). 197 g de bicarbonato de sódio (2,34 mmol) e 510 mg de di-*t*-butil dicarbonato (1,34 mmol) foram adicionados a uma solução de 4-[(*S*)-2-amino-2-[(2*S*,4*R*)-4-etil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil]-5,5-dimetil-1-(5-metilfenil)piperazin-2-ona obtida acima em acetato de etila (10 ml)-água (10 ml) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 15 horas. Salmoura foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica ((solvente de eluição: *n*-hexano/acetato de etila = 3/7) para obterem-se 915 mg do composto do título ((produção: 88%).

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,28-7,22 (m, 3H), 7,13-7,06 (m, 1H), 4,47-4,43 (m, 1H), 3,86 (br s, 1H), 3,56-3,16 (m, 4H), 2,76-2,37 (m, 4H), 2,24 (bs s, 1,8H), 2,23 (br s, 12H), 2,08-2,01 (m, 1H), 1,91-1,81 (m, 1H), 1,62-1,51 (m, 1H), 1,46 (br s, 9H), 1,22 (br s, 6H), 1,03 (br t, 3H, $J = 7,4$ Hz).

(110c) *t*-butil éster do ácido {(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(2,2-dimetilpropilcarbamoil)-1-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidroxiexil} carbâmico

10 mg de 2-hidroxipiridina (0,11 mmol) foram adicionados a uma solução de 100 mg de *t*-butil éster do ácido {(*S*)-2-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2*S*,4*R*)-4-etil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil}carbâmico obtida no Exemplo (110b) (0,21 mmol) em (2,2-

dimetilpropil)amina (0,5 ml) e a mistura foi agitada a 80 °C por quatro horas. A mistura de reação foi esfriada e então concentrada sob pressão reduzida e ainda agitada a 80 °C por 14 horas. A mistura de reação foi esfriada e então água foi adicionada, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida a

5 camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtragem, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etila) para obterem-se 105 mg do composto do título (produção: 89%).

Sólido incolor.

10 Espectro ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,28-7,22 (m, 3H), 7,11-7,07 (m, 1H), 5,05-4,96 (m, 2H), 3,93-3,89 (m, 1H), 3,68-3,15 (m, 6H), 2,99-2,95 (m, 1H), 2,78-2,61 (m, 2H), 2,38-2,29 (m, 1H), 2,22 (br s, 3H), 1,78-1,69 (m, 3H), 1,55-1,39 (m, 1H), 1,46 (br s, 9H), 1,23-1,22 (m, 6H), 0,97-0,91 (m, 12H).

15 (110d) Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2,2-dimetilpropil)amida (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-2-etil-4-hidroxiexanóico

0,43 ml de ácido trifluoroacético (5,6 mmol) foram adicionados a uma solução de 105 mg de t-butil éster do ácido {(1S,2S,4R)-4-(2,2-dimetilpropilcarbamoil)-1-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidroxipentil}carbâmico obtida no Exemplo (110c) (0,19 mmol)

20 em cloreto de metileno (1,0 ml) em temperatura ambiente e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 30 minutos. Após concentração sob pressão reduzida, uma solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada foi

25 adicionada à mistura de reação, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtragem, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/metanol/trietilamina = 9/1/0 – 90/10/1). 9,7 mg de ácido

fumárico (0,08 mmol) foram adicionados a uma solução de 77 mg de (2,2-dimetilpropil)amida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-2-etil-4-hidroxiexanóico obtida acima (0,17 mmol) em metanol (2 ml) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por cinco minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e n-hexano (1 ml) foi adicionado ao resíduo. O sólido foi coletado por filtragem para obterem-se 69 mg do composto do título (produção: 71%).

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,32-7,24 (m, 3H), 7,19-7,11 (m, 1H), 6,66 (1H, s), 3,69-3,50 (m, 3H), 3,37-3,11 (m, 4H), 2,94-2,82 (m, 1,6H), 2,79-2,76 (m, 0,4H), 2,65-2,54 (m, 1,4H), 2,49 (dd, 0,6 H, $J = 13,4$ Hz, $4,3$ Hz), 2,24 (s, 1,2H), 2,23 (s, 1,8H), 1,92-1,83 (m, 1H), 1,70-1,49 (m, 3H), 1,27-1,25 (m, 6H), 0,97 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz), 0,93 (s, 9H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 461 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Exemplo 111)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2,2-dimetilpropil)amida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(2-etilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-2-etil-4-hidroxiexanóico (Composto Exemplar No. 2-199)

81 mg do composto do título (produção total através de quatro etapas: 57%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (11) a (10) usando-se (3R,5S)-3-etil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil) aziridin-2-il] diidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (106g), 1-(2-etilfenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtida no Exemplo (53a) e (2,2-dimetilpropil)amina.

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,99 (br s, 1H), 7,39-7,26 (m, 3H), 7,16-7,10 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,74-3,48 (m, 4H), 3,38-3,13 (m, 2H), 2,95-2,90 (m, 1,6H), 2,67-2,61 (m, 0,4H), 2,52-2,48 (m, 1H), 2,62-2,55 (m, 3H), 1,90-1,84 (m, 1H), 1,69-1,53 (m, 3H), 1,29-1,20 (m, 9H), 0,98 (t, 3H, $J = 7,6$ Hz), 0,94 (s, 9H).

espectro de massa (FAB⁺), m/z: 475 ((M+H)⁺).

(Exemplo 112)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2,2-dimetilpropil)amida do ácido

(2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-2-etil-4-hidroxiexanóico (Composto Exemplar No. 2-192)

179 mg do composto do título (produção total através de quatro etapas: 73%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (11) a (1o) usando-se (3R,5S)-3-etil-5[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil) aziridin-2-il] diidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (106g), 1-(2-cloro-5-fluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtida no Exemplo (62d) e (2,2-dimetilpropil)amina).

Sólido incolor.

Espectro ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,56 (dd, 1H, J = 9,7 Hz, 5,2 Hz), 7,21-7,16 (m, 2H), 6,67 (1H, s), 3,63-3,54 (m, 3H), 3,39-3,16 (m, 4H), 2,97-2,90 (m, 1,6H), 2,72 (br s, 0,8H), 2,57-2,48 (m, 1,6H), 1,89-1,81 (m, 1H), 1,70-1,49 (m, 3H), 1,30 (br s, 3H), 1,26 (br s, 6H), 0,97 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 0,93 (s, 9H).

espectro de massa (FAB⁺), m/z: 499 ((M+H)⁺).

(Exemplo 113)

Fumarato de isobutilamida do ácido(2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(3-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-2-etil-4-hidroxiexanóico (Composto Exemplar No. 2-162)

164 mg do composto do título (produção total através de quatro etapas: 46%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (11) a (1o) usando-se (3R,5S)-3-etil-5[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil) aziridin-2-il] diidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (106g), 5,5-dimetil-1-(3-fluoro-2-metilfenil)piperazin-2-ona obtida no Exemplo (67d) e isobutilamina.

Sólido incolor.

Espectro ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz), δ: 8,13 (br s, 1H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,10 (br t, 1H, J = 8,8 Hz), 7,04-6,99 (m, 1H), 6,70 (s,

2H), 3,71-3,48 (m, 3H), 3,39-3,11 (m, 4H), 2,97-2,89 (m, 1,6H), 1,85-2,79 (m, 0,4H), 2,64-2,60 (m, 0,4H), 2,56-1,48 (m, 1,6H), 2,14 (br s, 3H), 1,89-1,75 (m, 2H), 1,69-1,48 (m, 3H), 1,28-1,25 (m, 6H), 0,98-0,93 (m, 9H).

espectro de massa (FAB⁺), m/z: 465 ((M+H)⁺).

5 (Exemplo 114)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2,2-dimetilpropil)amida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-2-etil-4-hidroxiexanóico (Composto Exemplar No. 2-191)

10 142 mg do composto do título (produção total através de quatro etapas: 37%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (11) a (1o) usando-se (3R,5S)-3-etil-5[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil) aziridin-2-il] diidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (106g), 5,5-dimetil-1-(5-fluoro-2-metilfenil)piperazin-2-ona obtida no Exemplo (70d) e (2,2-dimetilpropil)amina.

15 Sólido incolor.

Espectro ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,33-7,29 (m, 1H), 7,06-6,92 (m, 2H), 6,66 (1H, s), 3,68-3,47 (m, 3H), 3,38-3,11 (m, 4H), 2,94-2,89 (m, 1,6H), 2,80-2,74 (m, 0,4H), 2,66-2,54 (m, 1,4H), 2,48 (dd, 0,6 H, J = 12,9 Hz, 3,9 Hz), 2,19 (s, 3H), 1,89-2,81 (m, 1H), 1,72-1,47 (m, 3H), 1,26-20 1,24 (m, 6H), 0,97 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 0,93 (s, 9H).

espectro de massa (FAB⁺), m/z: 479 ((M+H)⁺).

(Exemplo 115)

25 Hemifumarato (1/2 fumarato) de isobutilamida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-2-etil-4-hidroxiexanóico (Composto Exemplar No. 2-163)

133 mg do composto do título (produção total através de quatro etapas: 35%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (11) a (1o) usando-se (3R,5S)-3-etil-5[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil) aziridin-2-il] diidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (106g), 5,5-dimetil-1-(5-fluoro-2-

metilfenil)piperazin-2-ona obtida no Exemplo (70d) e isobutilamina.

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,33-7,29 (m, 1H), 7,06-6,92 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 3,68-3,46 (m, 3H), 3,38-3,10 (m, 4H), 2,95-1,89 (m, 1,6H), 2,81-2,75 (m, 0,4H), 2,63 (dd, 0,4H, $J = 13,7$ Hz, 4,3 Hz), 2,57-2,45 (m, 1,6H), 2,20 (s, 3H), 1,88-1,75 (m, 2H), 1,70-1,46 (m, 3H), 1,27-1,25 (m, 6H), 0,97-0,92 (m, 9H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 465 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Exemplo 116)

10 Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2,2-dimetilpropil)amida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-propilexanóico (Composto Exemplar No. 2-200)

(116a) (S)-4-benzil-3-[(2R,4E)-6-benzilóxi-2-propilex-4-enoil]oxazolidin-2-ona

15 165 ml de uma solução de bis(trimetilsilil)amida de sódio em n-hexano (1,03 mol/l) (169 mmol) foi adicionada uma solução de 37,0 g de (S)-4-benzil-3-pentanoiloxazolidin-2-ona obtida no Exemplo de Referência 6 (142 mmol) em tetraidrofurano (330 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio e a -78°C durante 45 minutos e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 30 minutos. Em seguida uma solução de 35,8 g de [(E)-4-bromobut-2-eniloximetil]benzeno obtida no Exemplo de Referência 4 (148 mmol) em tetraidrofurano (80 ml) foi adicionada na solução obtida acima durante 30 minutos e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 30 minutos. Em seguida, a mistura foi elevada a -40°C e ainda agitada por quatro horas. 90 ml de uma solução aquosa de cloreto de amônio foram adicionados à mistura de reação e a mistura foi ainda agitada na temperatura ambiente por uma hora. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e diluída com 500 ml de água, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida a camada orgânica foi lavada com água e salmoura e secada sobre sulfato de magnésio

anidro. Após filtragem, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: n-hexano/acetato de etila = 7/1 – 2/1) para obterem-se 47,3 g do composto do título (produção: 79%).

5 Líquido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,34-7,22 (m, 8H), 7,18-7,13 (m, 2H), 5,75 (dt, 1H, $J = 15,6$ Hz, 6,7 Hz), 5,67 (dt, 1H, $J = 15,6$ Hz, 5,5 Hz), 4,71-4,63 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,18-4,13 (m, 1H), 4,11 (dd, 1H, $J = 9,3$ Hz, 2,7 Hz), 3,99-3,89 (m, 3H), 3,29 (dd, 1H, $J = 13,3$ Hz), 2,62 (dd, 10 1H, $J = 13,3$ Hz, 9,8 Hz), 2,52-2,44 (m, 1H), 2,37-2,29 (m, 1H), 1,77-1,67 (m, 1H), 1,53-1,43 (m, 1H), 1,38-1,27 (m, 2H), 0,91 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz).

(116b) Ácido (2R,4E)-6-benzilóxi-2-propilex-4-enóico

Uma solução de 24,1 g de (S)-4-benzil-3-[(2R,4E)-6-benzilóxi-2-propilex-4-enoil]oxazolidin-2-ona (57,2 mmol) obtida no
15 Exemplo (116a) em um solvente misto de tetraidrofurano (800 ml) e água (260 ml) foi esfriada em um banho de gelo e então 35,0 ml de uma solução aquosa de 30% de peróxido de hidrogênio e 4,83 g de monoidrato de hidróxido de lítio (115 mmol) foram adicionados. A mistura foi agitada na mesma temperatura por 30 minutos e então elevada à temperatura ambiente e
20 mais agitada por 16 horas. Após esfriar em um banho de gelo, 250 ml de uma solução aquosa de tiosulfato de sódio 1,5 M foram adicionados à mistura de reação. A mistura foi ainda agitada na temperatura ambiente por uma hora. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, diluída com 500 ml de água e lavada com acetato de etila. Em seguida a camada aquosa foi
25 tornada ácida com 30 g de diidrogenfosfato de sódio, seguido por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura e secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtragem, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obterem-se 13,6 g do composto do título bruto.

Líquido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,3-7,25 (m, 5H), 5,73-5,61 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,02-3,92 (m, 2H), 2,51-2,34 (m, 2H), 2,31-2,22 (m, 1H), 1,68-1,57 (m, 1H), 1,54-1,23 (m, 3H), 0,91 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz).

(116c)

(3R,5S)-5-[(R)-2-benzilóxi-1-hidroxietil]-3-

5 etildiidrofurano-2-ona

400 ml de uma solução de solução tampão de tetraborato de sódio (0,05 M) em uma solução aquosa de etilenodiaminotetracetato de dissódio, 0,600 g de bissulfato de tetrabutilamônio (1,77 mmol) e 10,3 g de 1,2:4,5-di-O-isopropilideno- β -D-eritro-2,3-hexodiuoro-2,6-piranoose (39,9 mmol) foram adicionados em 10,5 g de ácido (2R,4E)-6-benzilóxi-2-propilex-4-enóico obtido no Exemplo (116b) (40,0 mmol) em um solvente misto de acetonitrila (150 ml) e dimetoximetano (300 ml) em temperatura ambiente e a mistura foi agitada por 10 minutos. A mistura de reação foi esfriada em um banho de gelo. Em seguida, uma solução de 34,0 g de Oxone (marca comercial) (55,2 mmol) em uma solução aquosa de etilenodiaminotetracetato de dissódio 0,4 mM (200 ml) e uma solução de 31,8 g de carbonato de potássio (230 mmol) em água (200 ml) foram separadamente adicionadas durante sete horas. A mistura foi agitada na mesma temperatura por uma hora e então diluída com 200 ml de água, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida a camada orgânica foi lavada com salmoura e secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: n-hexano/acetato de etila = 6/1 – 1/1) para obterem-se 7,30 g do composto do título ((produção total através de duas etapas: 66%).

Líquido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,40-7,29 (m, 5H), 4,58 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz), 4,54 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz), 4,46 (ddd, 1H, $J = 8,2$ Hz, 6,3 Hz, 4,3 Hz), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,64 (dd, 1H, $J = 9,8$ Hz, 3,7 Hz), 3,56

(dd, 1H, J = 9,8 Hz, 5,9 Hz), 2,70-2,61 (m, 1H), 2,50-2,41 (m, 2H), 2,00-1,92 (m, 1H), 1,86-1,75 (m, 1H), 1,49-1,36 (m, 3H), 0,95 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

(116d)

(R)-2-benzilóxi-1-[(2S,4R)5-oxo-4-

propiltetraidrofurano-2-il]etila éster do ácido metanossulfônico

5 Uma solução de 12,1 g de (3R,5S)-5-[(R)-2-benzilóxi-1-hidroxi-
 hidroxi-3-etildiidrofurano-2-ona obtida no Exemplo (116c) (43,5 mmol)
 em cloreto de metileno (300 ml) foi esfriada em um banho de gelo. Em
 seguida 13,2 g de trietilamina (131 mmol) e 7,30 g de cloreto de
 metanossulfonila (63,7 mmol) foram adicionados e a mistura foi agitada na
 10 mesma temperatura por uma hora. 500 ml de água foram adicionados à
 mistura de reação, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida
 a camada orgânica foi lavada com água e salmoura e secada sobre sulfato de
 magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão
 reduzida e o resíduo foi unificado por cromatografia de coluna de gel de sílica
 15 (solvente de eluição: n-hexano/acetato de etila = 4/1 – 1/1) para obterem-se
 15,2 g do composto do título (produção: quant.).

Líquido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ ; 7,40-7,28 (m, 5H),
 4,86-4,80 (m, 1H), 4,65 (ddd, 1H, J = 8,2 Hz, 5,5 Hz, 4,5 Hz), 4,56 (s, 2H),
 20 3,77 (dd, 1H, J = 11,0 Hz, 5,9 Hz), 3,74 (dd, 1H, J = 11,0 Hz, 5,5 Hz), 3,04 (s,
 3H), 2,71-2,62 (m, 1H), 2,54-2,45 (m, 1H), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,85-1,76 (m,
 1H), 1,51-1,36 (m, 3H), 0,95 (t, 3H, J = 7,4 Hz).

(116e)

(3R,5S)-5-[(S)-1-azido-2-benziloxietil]-3-

etildiidrofurano-2-ona

25 7,49 g de azida sódica (115 mmol) foram adicionados a uma
 solução de 29,1 g de (R)-2-benzilóxi-1-[(2S,4R)-5-oxo-4-propiltetraidrofurano-
 2-il]etila éster do ácido metanossulfônico obtido no Exemplo (116d) (81,7
 mmol) em N,N'-dimetilpropilenouréia (300 ml) em temperatura ambiente e a
 mistura foi agitada a 60 °C por dois dias. A mistura de reação foi esfriada e

então vertida em água gelada, seguido por extração com dietil éter. Em seguida a camada orgânica foi lavada com água e salmoura e secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: n-hexano/acetato de etila = 6/1) para obterem-se 23,0 g do composto do título (produção: 93%).

Líquido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,40-7,28 (m, 5H), 4,62-4,54 (m, 3H), 3,80-3,73 (m, 2H), 3,66 (ddd, 1H, $J = 6,6$ Hz, 5,5 Hz, 3,1 Hz), 2,81-2,72 (m, 1H), 2,35-1,27 (m, 1H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,87-1,75 (m, 1H), 1,48-1,35 (m, 3H), 0,95 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz).

(116f) N-{(S)-2-hidróxi-1-[(2S,4R)-5-oxo-4-propiltetraidrofurano-2-il]etil}-2-nitrobenzenossulfonamida

Uma suspensão de 23,0 g de (3R,5S)-5[(S)-1-azido-2-benziloxietil]-3-propildiidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (116e) (75,9 mmol), 40,0 ml de uma solução de ácido clorídrico 4 N em dioxano (160 mmol) e 5,20 g de 10% paládio-carbono (50% úmido) em etanol (400 ml) foi agitada sob uma atmosfera de nitrogênio em temperatura ambiente por sete horas. O hidrocarboneto do vaso de reação foi substituído por nitrogênio e então a mistura de reação foi diluída com 200 ml de etanol. Paládio-carbono foi separado por filtração e lavado com etanol. O solvente foi evaporado do filtrado sob pressão reduzida para obter-se cloridreto de (3R,5S)-5[(S)-1-amino-2-hidroxietil]-3-propildiidrofuran-2-ona.

23,9 g de trietilamina (237 mmol) e 26,7 g de cloreto de O-nitrobenzenossulfonila (120 mmol) foram adicionados em uma solução de cloridreto de (3R,5S)-5[(S)-1-amino-2-hidroxietil]-3-propildiidrofuran-2-ona obtida na reação acima em um solvente misto de tetraidrofurano (350 ml) e água (35,0 ml) a 0 °C. A mistura foi agitada na mesma temperatura por duas horas e mais agitada em temperatura ambiente por 12 horas. A mistura de

reação foi concentrada sob pressão reduzida e 500 ml de água foram adicionados, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida a camada orgânica foi lavada com água, uma solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada e salmoura e secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após
 5 filtragem, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etila). Além disso, 30 ml de Diisopropil éter e 30 ml de acetato de etila foram adicionados e o sólido precipitado foi coletado por filtragem para obterem-se 14,6 g do composto do título ((produção total através de duas
 10 etapas: 52%).

Sólido incolor.

Rotação óptica, $[\alpha]_{D23,6\text{ }^{\circ}\text{C}} = +37,0^{\circ}$ ($c = 1,00$, MeOH)

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 8,16-8,10 (m, 1H), 7,93-7,87 (m, 1H), 7,78-7,72 (m, 2H), 5,85 (br d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 4,67 (ddd, 1H, $J = 8,2$ Hz, 5,5 Hz, 3,2 Hz), 3,73-3,61 (m, 3H), 2,80-2,71 (m, 1H), 2,54 (ddd, 1H, $J = 13,3$ Hz, 9,8 Hz, 5,5 Hz), 2,06 (ddd, 1H, $J = 13,3$ Hz), 8,2 Hz, 7,0 Hz), 1,94-1,90 (m, 1H), 1,82-1,70 (m, 1H), 1,51-1,35 (m, 3H), 0,94 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz).

(116g) (3R,5S)-5[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil)aziridin-2-il]-3-propildiidrofuran-2-ona

2,95 ml de uma solução de azodicarboxilato de dietila em tolueno (40%) (6,48 mmol) foram adicionados em uma solução de 2,01 g de N-{(S)-2-hidróxi-1-[(2S,4R)-5-oxo-4-propiltetraidrofurano-2-il]etil}-2-nitrobenzenossulfonamida obtida no Exemplo (116f) (5,4 mmol) e 1,7 g de
 25 trifenilfosfina (6,48 mmol) em tetraidrofurano (54 ml) sob esfriamento com gelo durante cinco minutos e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 10 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica ((solvente de eluição: tolueno/acetona = 5/1) para obterem-se 1,4 g do composto do

título (produção: 74%).

Líquido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 8,14 (dd, 1H, $J = 7,4$ Hz, 1,6 Hz), 7,83-7,73 (m, 3H), 4,77 (dt, 1H, $J = 8,6$ Hz, 2,4 Hz), 3,26-3,23 (m, 1H), 2,87-2,79 (m, 2H), 2,65 (d, 1H, $J = 4,7$ Hz), 2,59-2,53 (m, 1H), 2,17 (dt, 1H, $J = 12,5$ Hz, 9,4 Hz), 1,87-1,77 (m, 1H), 1,46-1,32 (m, 3H), 0,93 (t, 3H, $J = 7,6$ Hz).

(116h) N-{(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-2-[(2S,4R)-5-oxo-4-propiltetraidrofurano-2-il]etil}-2-nitrobenzenossulfonamida

Uma solução de 700 mg de (3R,5S)-5[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil)aziridin-2-il]-3-propildiidrofurano-2-ona obtida no Exemplo (116) (1,98 mmol) e 611 mg de 1-(2-cloro-5-fluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtida no Exemplo (1k) (2,57 mmol) em tolueno (20 ml) foi agitada a 110 °C por 1,5 horas. Após esfriar, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: tolueno/cetona = 5/1) para obterem-se 888 mg do composto do título (produção: 76%)

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 8,18-8,10 (m, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,80-7,74 (m, 2H), 7,46-7,11 (m, 4H), 5,91 (br s, 0,5H), 5,52 (br s, 0,5H), 4,89 (br s, 1H), 3,64 (br s, 1H), 3,30-2,50 (m, 7H), 2,17-2,06 (m, 1H), 1,87-1,76 (m, 1H), 1,50-1,39 (m, 2H), 1,17 (br s, 3H), 1,07 (br s, 3H), 0,96 (br t, 3H, $J = 7,2$ Hz).

(116i) benzila éster do ácido{(S)-2-[4-(2,6-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-etil-5-oxo-4-propiltetraidrofuran-2-il]etil}carbâmico

585 mg de carbonato de cézio (1,8 mmol) foram adicionados a uma solução de 888 mg de N-{(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-

oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-5-oxo-4-propiltetraidrofurano-2-il]etil}-2-nitrobenzenossulfonamida obtida no Exemplo (116h) (1,50 mmol) e 0,46 ml de tiofenol (conteúdo: 95%) (4,5 mmol) em acetonitrila (15 ml) sob atmosfera de nitrogênio em temperatura ambiente e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 2,5 horas. Salmoura foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: cloreto de metileno/metanol = 50/1 – 10/1). 94 mg de bicarbonato de sódio (1,12 mmol) e 245 mg de di-*t*-butil dicarbonato (1,12 mmol) foram adicionados a uma solução de 4-[(*S*)-2-amino-2-[(2S,4R)-5-oxo-4-propiltetraidrofurano-2-il]etil]-1-(2-clorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtida acima em acetato de etila (5 ml)-água (5 ml) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Salmoura foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica ((solvente de eluição: cloreto de metileno/metanol = 40/1 – 20/1) para obterem-se 418 mg do composto do título (produção: 55%).

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,48 (br d, 1H, $J = 7,4$ Hz), 7,34-7,21 (m, 3H), 4,91-4,85 (m, 1H), 4,49-4,43 (m, 1H), 3,68 (br s, 1H), 3,59-3,24 (m, 5H), 2,80-2,37 (m, 4H), 2,06-2,00 (m, 1H), 1,85-1,78 (m, 1H), 1,45-1,22 (m, 17H), 0,96 (br t, 3H, $J = 7,0$ Hz).

(116j) *t*-butil éster do ácido {(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(2,2-dimetilpropilcarbamoil)-1-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidroxiethyl} carbâmico

3,8 mg de 2-hidropiridina (0,04 mmol) foram adicionados a

uma solução de 101 mg de t-butil éster do ácido {(S)-2-[2-clorofenil]-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-etil-5-oxo-4-propiltetraidrofurano-2-il]etil}carbâmico obtida no Exemplo (116i) (0,2 mmol) em 2,2-dimetilpropil)amina (1 ml) e a mistura foi agitada a 80 °C por cinco horas. A
 5 mistura de reação foi esfriada e então água foi adicionada, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica ((solvente de eluição: cloreto de metileno/metanol = 30/1 – 20/1)
 10 para obterem-se 111 mg do composto do título (produção: 94%).

Espectro ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,47 (br d, 1H, J = 7,4 Hz), 7,34-7,21 (m, 3H), 5,84 (br s, 1H), 5,03 (br s, 1H), 3,92 (br s, 1H), 3,70-3,65 (m, 1H), 3,49-3,16 (m, 5H), 2,98-2,95 (m, 1H), 2,80-2,63 (m, 2H), 2,44 (br s, 1H), 1,76-1,65 (m, 4H), 1,46 (br s, 9H), 1,44-1,22 (m, 8H), 0,95-
 15 0,91 (m, 12H).

(116k) Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2,2-dimetilpropil)amida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-4-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-propilexanóico

0,43 ml de ácido trifluoroacético (5,6 mmol) foram
 20 adicionados a uma solução de 111 mg de t-butil éster do ácido {(1S,2S,4R)-4-(2,2-dimetilpropilcarbamoil)-1-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidroxi-2-propilexanóico}carbâmico obtida no Exemplo (116j) (0,19 mmol) em cloreto de metileno (0,8 ml) em temperatura ambiente e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 30 minutos. Após concentração sob
 25 pressão reduzida, uma solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição:

cloreto de metileno/metanol/trietilamina = 100/10/1). 5,8 mg de ácido fumárico (0,05 mmol) foram adicionados a uma solução de 52 mg de (2,2-dimetilpropil)amida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-propilexanóico obtida acima (0,1 mmol) em metanol (1 ml) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por cinco minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e cloreto de metileno (0,5 ml) foi adicionado ao resíduo. Diisopropil éter (5 ml) foi ainda adicionado e o sólido foi coletado por filtragem para obterem-se 46 mg do composto do título (produção: 84%).

10 Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,56-7,54 (m, 1H), 7,42-7,32 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 3,72-3,48 (m, 3H), 3,37-3,13 (m, 4H), 2,92-2,88 (m, 1,6H), 2,67-2,64 (m, 1,8H), 2,52-2,47 (m, 0,6H), 1,89-1,82 (m, 1H), 1,66-1,58 (m, 2H), 1,47-1,36 (m, 3H), 1,30-1,26 (m, 6H), 0,97-0,93 (m, 12H).

15 espectro de massa (FAB^+), m/z : 495 ($(\text{M}+\text{H})^+$),
(Exemplo 117)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de isobutilamida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-propilexanóico (Composto Exemplar No. 2-218)

20 133 mg do composto do título ((produção total através de duas etapas: 80%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1n) e (1o) usando-se t-butil éster do ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-etiltraidrofurano-2-il]etil} carbâmico obtido no Exemplo (116i) e isobutilamina.

25 Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,55-7,53 (m, 1H), 7,44-7,32 (m, 3H), 6,68 (s, 1H), 3,66-3,50 (m, 4H), 3,38-3,11 (m, 3H), 2,98-2,90 (m, 1,6H), 2,81-2,71 (m, 0,8H), 2,65-2,60 (m, 1H), 2,51 (dd, 0,6 H, $J = 13,5$ Hz, $4,5$ Hz), 1,89-1,77 (m, 2H), 1,67-1,58 (m, 2H), 1,49-1,34 (m, 3H),

1,29-1,26 (m, 6H), 0,96-0,92 (m, 9H).

espectro de massa (FAB⁺), m/z: 481 ((M+H)⁺).

(Exemplo 118)

5 Hemifumarato (1/2 fumarato) (2,2-dimetilpropil)amida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-propilexanóico (Composto Exemplar No. 2-213)

15 155 mg do composto do título (produção total através de quatro etapas: 74%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (11) a (1o) usando-se (3R,5S)-5[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil)aziridin-2-il]-3-propildiidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (116g), 5,5-dimetil-1-(2-metilfenil)piperazin-2-ona obtida no Exemplo (51d) e (2,2-dimetilpropil)amina).

Sólido incolor.

15 Espectro ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,32-7,24 (m, 3H), 7,19-7,11 (m, 1H), 6,67 (1H, s), 3,69-3,50 (m, 3H), 3,3-3,10 (m, 4H), 2,93-2,87 (m, 1,6H), 2,77 (dd, 0,6H, J = 13,2 Hz, 10,2 Hz), 2,69-2,60 (m, 14H), 2,47 (dd, 0,6 H, J = 13,4 Hz, 4,3 Hz), 2,24 (s, 1,2H), (s, 1,8H), 1,89-1,82 (m, 1H), 1,68-1,33 (m, 5H), 1,27-1,24 (m, 6H), 0,97-0,90 (m, 12H).

espectro de massa (FAB⁺), m/z: 475 ((M+H)⁺).

20 (Exemplo 119)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2,2-dimetilpropil)amida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-propilexanóico (Composto Exemplar No. 2-217)

25 103 mg do composto do título (produção total através de duas etapas: 74%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (11) a (1o) usando-se (3R,5S)-5[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil)aziridin-2-il]-3-propildiidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (116 g), 1-(2-cloro-5-fluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtida no Exemplo (62d) e (2,2-

dimetilpropil)amina.

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,59-7,55 (m, 1H), 7,22-7,18 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 3,70-3,46 (m, 3H), 3,36-3,13 (m, 4H), 2,90-2,88 (m, 1,6H), 2,72-2,65 (m, 1,8H), 2,52-2,49 (m, 0,6H), 1,89-1,83 (m, 1H), 1,66-1,58 (m, 2H), 1,43-1,35 (m, 3H), 1,30-1,26 (m, 6H), 0,97-0,93 (m, 12H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 513 ($(\text{M}+\text{H})^+$)

(Exemplo 120)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de isobutilamida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-propilexanóico (Composto Exemplar No. 2-211)

70 mg do composto do título (produção total através de quatro etapas: 73%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (11) a (10), usando-se (3R,5S)-5[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil)aziridin-2-il]-3-propildiidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (116g), 5,5-dimetil-1-(5-fluoro-2-metilfenil)piperazin-2-ona obtida no Exemplo (70d) e isobutilamina.

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,33-7,30 (m, 1H), 7,06-6,93 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 3,71-3,36 (m, 3H), 3,34-3,11 (m, 4H), 2,95-2,90 (m, 1,6H), 2,80-2,75 (m, 0,4H), 2,66-2,60 (m, 14H), 2,49-2,46 (m, 0,6H), 2,20 (s, 3H), 1,87-1,76 (m, 2H), 1,63-1,55 (m, 2H), 1,37-1,34 (m, 3H), 1,26-1,22 (m, 6H), 0,96-0,92 (m, 9H).

espectro de massa (FAB^+), m/z : 478 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Exemplo 121)

Hemifumarato (1/2 fumarato) e (2,2-dimetilpropil)amida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-2-ciclopropil-4-hidroxiexanóico (Composto Exemplar No. 2-208)

(121a0 (S)-4-benzil-3-[(2R,4E)-6-benzilóxi-2-ciclopropilex-4-enoil] oxazolidin-2-ona

23,0 g do composto do título (produção: 69%) foram obtidos da mesma maneira que no Exemplo (76a) usando-se (S)-4-benzil-3-propioniloxazolidin-2-ona obtida no Exemplo de Referência 7 e [(E)-4-bromobut-2-eniloximetil]benzeno obtido no Exemplo de Referência 4.

5 Líquido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,34-7,22 (m, 8H), 7,18-7,13 (m, 2H), 5,79 (dt, 1H, $J = 15,6$ Hz, 6,8 Hz), 5,69 (dt, 1H, $J = 15,6$ Hz, 5,8 Hz), 4,74-4,66 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,20-4,07 (m, 2H), 3,97 (d, 2H, $J = 5,9$ Hz), 3,34-3,26 (m, 2H), 2,67-2,56 (m, 2H), 2,55-2,46 (m, 1H), 1,16-1,05 (m, 1H), 0,63-0,55 (m, 1H), 0,52-0,44 (m, 1H), 0,32-0,20 (m, 2H).

(121b) Ácido (2R,4E)-6-benzilóxi-2-ciclopropilex-4-enóico

14,3 g do composto do título (produção: quant.) foram obtidos da mesma maneira que no Exemplo (76b) usando-se (S)-4-benzil-3-[(2S,4E)-6-benzilóxi-2-ciclopropilex-4-enoil]oxazolidin-2-ona obtida no Exemplo (121a).

Líquido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz), δ : 7,37-7,26 (m, 5H), 5,75 (dt, 1H, $J = 15,6$ Hz, 6,4 Hz), 5,69 (dt, 1H, $J = 15,6$ Hz, 5,4 Hz), 4,49 (s, 2H), 3,98 (d, 2H, $J = 5,4$ Hz), 2,57-2,49 (m, 1H), 2,48-2,40 (m, 1H), 1,73-1,65 (m, 1H), 1,01-0,92 (m, 1H), 0,64-0,51 (m, 2H), 0,39-0,32 (m, 1H), 0,22-0,15 (m, 1H).

(121c) (3R,5S)-5-[(R)-2-benzilóxi-1-hidroxietil]-3-etildiidrofuran-2-ona

10,3 g do composto do título (produção: 72%) foram obtidos da mesma maneira que no Exemplo (76c) usando-se ácido (2R,4E)-6-benzilóxi-2-ciclopropilex-4-enóico obtido no Exemplo (121b).

Líquido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,41-7,30 (m, 5H), 4,59 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz), 4,55 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz), 4,53-4,47 (m, 1H), 3,91-

3,85 (m, 1H), 3,63 (dd, 1H, J = 9,8 Hz, 4,4 Hz), 3,56 (dd, 1H, J = 9,8 Hz, 6,4 Hz), 2,48-2,39 (m, 2H), 2,29-2,22 (m, 1H), 2,11-2,04 (m, 1H), 1,00-0,92 (m, 1H), 0,70-0,62 (m, 1H), 0,57-0,50 (m, 1H), 0,48-0,41 (m, 1H), 0,32-0,25 (m, 1H).

(121d) (R)-2-benzilóxi-1-[(2S,4R)-4-ciclopropil-5-

5 oxotetraidrofurano-2-il]etila éster do ácido metanossulfônico

16,0 g do composto do título (produção: quant.) foram obtidos da mesma maneira que no Exemplo (76d) usando-se (3R,5S)-5-[(R)-2-benzilóxi-1-hidroxietil]-3-ciclopropildiidrofurano-2-ona obtida no Exemplo (121c).

10 Líquido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,41-7,28 (m, 5H), 4,86-4,79 (m, 1H), 4,69 (ddd, 1H, J = 7,8 Hz, 5,9 Hz, 5,5 Hz) 4,56 (s, 2H), 3,77 (dd, 1H, J = 10,6 Hz, 6,7 Hz), 3,73 (dd, 1H, J = 10,6 Hz, 5,5 Hz), 3,04 (s, 3H), 2,52-2,43 (m, 1H), 2,28-2,21 (m, 1H), 2,17-2,08 (m, 1H), 1,00-0,90 (m, 1H), 0,70-0,62 (m, 1H), 0,59-0,50 (m, 1H), 0,48-0,40 (m, 1H), 0,33-0,25 (m, 1H).

(121e) (3R,5S)-5[(S)-1-azido-2-benziloxietil]-3-

ciclopropildiidrofurano-2-ona

10,5 g do composto do título (produção: 77%) foram obtidos da mesma maneira que no Exemplo (76c) usando-se (R)-2-benzilóxi-1-[(2S,4R)-4-ciclopropil-5-oxotetraidrofurano-2-il]etila éster do ácido metanossulfônico obtido no Exemplo (121d).

Líquido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,41 – 7,28 (m, 5H), 4,64-4,59 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,76 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 3,65 (ddd, 1H, J = 6,3 Hz, 5,5 Hz, 3,1 Hz), 2,38-2,27 (m, 2H), 2,18-2,07 (m, 1H), 0,99-0,88 (m, 1H), 0,70-0,61 (m, 1H), 0,57-0,41 (m, 2H), 0,31-0,23 (m, 1H).

(121f) N-{(S)-1-[(2S,4R)-4-ciclopropil-5-oxotetraidrofurano-2-il]-2-hidroxietil}-2-nitrobenzenossufonamida

4,00 g do composto do título (produção total através de duas etapas: 38%) foram obtidos da mesma maneira que no Exemplo (1f) usando-se (3R,5S)-5[(S)-1-azido-2-benziloxietil]-3-ciclopropildiidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (121e).

5 Sólido incolor.

Rotação óptica, $[\alpha]_D^{24,0\text{ }^{\circ}\text{C}} = +51,3^{\circ}$ (c = 1,00, MeOH).

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 8,16-8,10 (m, 1H), 7,94-7,88 (m, 1H), 7,79-7,73 (m, 2H), 5,81 (br d, 1H, J = 7,8 Hz), 4,71 (ddd, 1H, J = 7,6 Hz, 6,5 Hz, 2,7 Hz) 3,74-3,61 (m, 3H), 2,54 (ddd, 1H, J = 13,1 Hz, 9,6 Hz, 6,3 Hz), 2,34-2,27 (m, 1H), 2,16 (ddd, 1H, J = 1,3 Hz, 7,8 Hz, 5,5 Hz), 1,87-1,81 (m, 1H), 1,00-0,90 (m, 1H), 0,68-0,60 (m, 1H), 0,58-0,50 (m, 1H), 0,48-0,41 (m, 1H), 0,33-0,25 (m, 1H).

(121g) (3R,5S)-5[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil)aziridin-2-il]-3-ciclopropildiidrofuran-2-ona

15 1.2 g do composto do título (produção: 63%) foram obtidos da mesma maneira que no Exemplo (1g) usando-se N-{(S)-1-[(2S,4S)-4-ciclopropil-5-oxotetraidrofuran-2-il]-2-hidroxietil}-2-nitrobenzenossufonamida obtida no Exemplo (121f).

Líquido incolor.

20 Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 8,10 (dd, 1H, J = 7,4 Hz, 1,6 Hz), 7,84-7,72 (m, 3H), 4,77 (dt, 1H, J = 8,2, 2,7 Hz), 3,25-3,22 (m, 1H), 2,82 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 2,64 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 2,56-2,50 (m, 1H), 2,39 (dd, 1H, J = 18,0 Hz, 9,0 Hz), 2,28 (dt, 1H, J = 12,9 Hz, 9,0 Hz), 0,92-0,84 (m, 1H), 0,70-0,63 (m, 1H), 0,55-0,40 (m, 2H), 0,27-0,21 (m, 1H).

25 (121h) Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2,2-dimetilpropil)amida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-2ciclopropil-4-hidroxiexanóico

63 mg do composto do título (produção total através de quatro etapas: 33%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (1l) a (1o)

usando-se (3R,5S)-5[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil)aziridin-2-il]-3-ciclopropildiidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (121g), 1-(2-clorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtido Exemplo (1k) e 2,2-dimetilpropil)amina

Sólido incolor.

5 Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,55-7,54 m14, 7,42-7,32 (m, 3H), 6,68 (s, 1H), 3,67-3,54 (m, 3H), 3,37-3,15 (m, 4H), 2,98-2,93 (m, 0,6H), 2,84-2,72 (m, 1,8H), 2,53-2,51 (m, 0,6H), 2,07-2,02 (m, 1H), 1,85-1,76 (m, 2H), 1,31-1,26 (m, 6H), 1,01-0,93 (m, 10H), 0,63-0,59 (m, 1H), 0,54-0,50 (m, 1H), 0,46-0,41 (m, 1H), 0,26-0,21 (m, 1H).

10 espectro de massa (FAB^+), m/z: 493 ($(\text{M}+\text{H})^+$)

(Exemplo 122)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2,2-dimetilpropil)amida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-2-ciclopropil-4-hidroxiexanóico (Composto Exemplar No.

15 2-209)

67 mg do composto do título (produção total através de duas etapas: 83%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (11) a (1o) usando-se (3R,5S)-5[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil)aziridin-2-il]-3-ciclopropildiidrofuran-2-ona obtida no Exemplo (121 g), 1-(2-cloro-5-fluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtida no Exemplo (62d) e 2,2-dimetilpropil)amina.

Sólido incolor.

25 Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,88 (br s, 1H), 7,58-7,56 (m, 1H), 7,21-7,18 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 3,63-3,53 (m, 3H), 3,39-3,16 (m, 4H), 2,98-2,93 (m, 0,6H), 2,84-2,74 (m, 1,8H), 2,53-1,49 (m, 0,6H), 2,06-2,02 (m, 1H), 1,85-1,76 (m, 2H), 1,30-1,26 (m, 6H), 0,99-0,93 (m, 10H), 0,63-0,61 (m, 1H), 0,53-0,51 (m, 1H), 0,45-0,43 (m, 1H), 0,25-0,22 (m, 1H).

espectro de massa (FAB^+), m/z: 511 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Exemplo 123)

Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2,2-dimetilpropil)amida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-isobutil-4-hidróxiexanóico (Composto Exemplar No. 2-229)

(123a) (S)-4-benzil-3-[(2R,4E)-6-benzilóxi-2-isobutilex-4-enoil]oxazolidin-2-ona

26,9 g do composto do título (produção: 71%) foram obtidos da mesma maneira que no Exemplo (76a) usando-se (S)-4-benzil-3-[4-metilpentanoil]oxazolidin-2-ona obtida no Exemplo de Referência 8 e [(E)-4-bromobut-2-eniloximetil]benzeno obtido no Exemplo de Referência 4.

10 Líquido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz), δ 7,32-7,24 (m, 8H), 7,15 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz), 5,76 (dt, 1H, $J = 15,6$ Hz, 6,8 Hz), 5,67 (dt, 1H, $J = 15,6$ Hz, 5,9 Hz), 4,68-4,64 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,17-4,09 (m, 2H), 4,07-4,01 (m, 1H), 3,97 (d, 2H, $J = 5,9$ Hz), 3,29 (dd, 1H, $J = 13,2$ Hz, 3,4 Hz), 15 2,61 (dd, 1H, $J = 13,2$ Hz, 10,1 Hz), 2,47-2,42 (m, 1H), 2,36-2,31 (m, 1H), 1,76-1,70 (m, 1H), 1,60-1,52 (m, 1H), 1,35-1,29 (m, 1H), 0,91 (d, 3H, $J = 6,4$ Hz), 0,89 (d, 3H, $J = 6,4$ Hz).

(123b) Ácido (2R,4E)-6-benzilóxi-2-isobutilex-4-enóico

20 21,05 g do composto do título (produção: quant.) foram obtidos da mesma maneira que no Exemplo (76b) usando-se (S)-4-benzil-3-[(2R,4E)-6-benzilóxi-2-isobutil-4-enoil]oxazolidin-2-ona obtida no Exemplo (123a).

Líquido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,36-7,26 (m, 5H), 25 5,72-5,62 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,98-3,96 (m, 2H), 2,57-2,50 (m, 1H), 2,41-2,34 (m, 1H), 2,28-2,22 (m, 1H), 1,68-1,56 (m, 2H), 1,33-1,27 (m, 1H), 0,91 (d, 3H, $J = 6,3$ Hz), 0,90 (d, 3H, $J = 6,3$ Hz).

(123d) (3R,5S)-5-[(R)-2-benzilóxi-1-hidroxietil]-3-etildihidrofuran-2-ona

16,84 g do composto do título (produção: 84%) foram obtidos da mesma maneira que no Exemplo (76c) usando-se ácido (2R,4E)-6-benzilóxi-2-isobutilex-4-enóico obtido no Exemplo (123b).

Líquido incolor.

5 Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,38-7,30 (m, 5H), 4,58 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz), 4,55 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz), 4,49-4,45 (m, 1H), 3,89-3,85 (m, 1H), 3,64 (d, 1H, $J = 9,8$ Hz, 4,4 Hz), 3,56 (dd, 1H, $J = 9,8$ Hz, 5,9 Hz), 2,72-2,66 (m, 1H), 2,51-2,45 (m, 2H), 1,94 (dt, 1H, $J = 13,2$ Hz, 8,3 Hz), 1,75-1,67 (m, 2H), 1,37-1,30 (m, 1H), 0,95 (d, 3H, $J = 6,4$ Hz), 0,92 (d, 3H, $J = 6,4$ Hz).

(123d) (R)-2-benzilóxi-1-[(2S,4R)-4-isobutyl-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil éster do ácido metanossulfônico

15 18,98 g do composto do título (produção: 93%) foram obtidos da mesma maneira que no Exemplo (76d) usando-se (3R,5S)-5-[(R)-2-benzilóxi-1-hidroxietil]-3-isobutildiidrofurano-2-ona obtida no Exemplo (123c).

Líquido incolor.

20 Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz), δ : 7,38-7,38 (m, 5H), 4,85-4,80 (m, 1H), 4,66-4,62 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,76 (d, 2H, $J = 5,4$ Hz), 3,04 (s, 3H), 2,73-2,66 (m, 1H), 2,54-2,49 (m, 1H), 2,02-1,86 (m, 1H), 1,74-1,65 (m, 2H), 1,38-1,31 (m, 1H), 0,95 (d, 3H, $J = 5,9$ Hz), 0,91 (d, 3H, $J = 5,9$ Hz).

(123e) (3R,5S)-5[(S)-1-azido-2-benziloxietil]-3-isobutilidrofuran-2-ona

25 14,80 g do composto do título (produção: 87%) foram obtidos da mesma maneira que no Exemplo (76e) usando-se (R)-2-benzilóxi-1-[(2S,4R)-4-isobutyl-5-oxotetraidrofurano-2-il]etil éster do ácido metanossulfônico obtido no Exemplo (123d).

Líquido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz), δ : 7,38-7,30 (m, 5H), 4,61-4,55 (m, 3H), 3,76 (d, 2H, $J = 6,4$ Hz), 3,68-3,65 (m, 1H), 2,84-2,77 (m, 1H), 2,35-2,30 (m, 1H), 2,00 (dt, 1H, $J = 13,2$ Hz, 8,3 Hz), 1,75-1,64 (m, 2H), 1,34-1,28 (m, 1H), 0,95 (d, 3H, $J = 5,9$ Hz), 0,92 (d, 3H, $J = 5,9$ Hz).

5 (123f) N-{(S)-1-[(2S,4R)-4-isobutyl-5-oxotetrahydrofuran-2-yl]-2-hidroxietil}-2-nitrobenzenossufonamida

11,72 g do composto do título (produção total através de duas etapas: 65%) foram obtidos da mesma maneira que no Exemplo (1f) usando-se (3R,5S)-5[(S)-1-azido-2-benziloxietil]-3-isobutildihidrofurano-2-ona obtida no Exemplo (123e).

Sólido incolor.

Rotação óptica, $[\alpha]_D^{23,9^\circ\text{C}} = +37,8^\circ$ ($c = 1,00$, MeOH).

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz), δ : 8,15-8,11 (m, 1H), 7,92-7,88 (m, 1H), 7,77-7,74 (m, 2H), 5,87 (br d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 4,69-4,66 (m, 1H), 3,72-3,62 (m, 3H), 2,85-2,79 (m, 1H), 2,57 (ddd, 1H, $J = 13,2$ Hz, 9,8 Hz, 5,4 Hz), 2,05 (dt, 1H, $J = 13,2$ Hz, 5,4 Hz), 1,98 (t, 1H, $J = 5,4$ Hz), 1,71-1,65 (m, 2H), 1,37-1,30 (m, 1H), 0,95 (d, 1H, $J = 6,4$ Hz), 0,92 (d, 1H, $J = 6,4$ Hz).

20 (123g) (3R,5S)-5[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil)aziridin-1-yl]-3-isobutildihidrofurano-2-ona

1,76 g do composto do título (produção: 92%) foram obtidos da mesma maneira que no Exemplo (1g) usando-se N-{(S)-1-[(2S,4R)-4-isobutyl-5-oxotetrahydrofuran-2-yl]-2-hidroxietil}-2-nitrobenzenossufonamida obtida no Exemplo (123f).

25 Líquido amarelo.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 8,13 (dd, 1H, $J = 7,4$ Hz, 1,6 Hz), 7,83-7,73 (m, 3H), 4,78 (dt, 1H, $J = 8,6$ Hz, 2,0 Hz), 3,27-3,24 (m, 1H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,83 (d, 1H, $J = 7,4$ Hz), 2,66 (d, 1H, $J = 4,7$ Hz), 2,61 (ddd, 1H, $J = 12,9$ Hz, 9,4 Hz, 2,4 Hz), 2,18-1,20 (m, 1H), 1,7-1,62 (m,

2H), 1,28 (ddd, 1H, J = 12,9 Hz, 10,6 Hz, 4,7 Hz), 0,95 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 0,92 (d, 3H, J = 6,3 Hz).

(123h) Hemifumarato (1/2 fumarato) de (2,2-dimetilpropil)amida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isobutilexanóico

122 mg do composto do título (produção total através de quatro etapas: 66%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (11) a (1o) usando-se (3R,5S)-5[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil)aziridin-2-il]-3-isobutildiidrofurano-2-ona obtida no Exemplo (123 g), 1-(2-cloro-5-clorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtida no Exemplo (1k) e (2,2-dimetilpropil)amina.

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 8,01 (br s, 1H), 7,56-7,53 (m, 1H), 7,44-7,32 (m, 3H), 6,70 (s, 1H), 3,73-3,48 (m, 3H), 3,38-3,18 (m, 4H), 2,97-2,82 (m, 1,6H), 2,77-2,68 (m, 1,8H), 2,50 (dd, 0,6 H, J = 13,3 H, 3,9 Hz), 1,84-1,78 (m, 1H), 1,65-1,55 (m, 3H), 1,33-1,22 (m, 7H), 0,97-0,93 (m, 15H).

espectro de massa (FAB^+), m/z: 509 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Exemplo 124)

20 Hemifumarato (1/2 fumarato) de isobutilamida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-propilexanóico (Composto Exemplar No. 2-230)

160 mg do composto do título (produção total através de quatro etapas: 70%) foram obtidos da mesma maneira que nos Exemplos (11) a (1o) usando-se (3R,5S)-5[(S)-1-(2-nitrobenzenossulfonil)aziridin-2-il]-3-isobutildiidrofurano-2-ona obtida no Exemplo (123 g), 1-(2-clorofenil)-5,4-dimetilpiperazin-2-ona obtida no Exemplo (1k) e isobutilamina.

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz), δ : 8,14 (br s, 1H),

7,56-7,53 (m, 1H), 7,44-7,32 (m, 3H), 6,69 (s, 1H), 3,67-3,47 (m, 3H), 3,3-3,13 (m, 4H), 2,97-2,87 (m, 1,6H), 2,74-2,64 (m, 1,8H), 2,50 (dd, 0,6 H, $J = 13,5$ Hz, $3,3$ Hz), 1,83-1,77 (m, 2H), 1,64-1,57 (m, 3H), 1,31-1,23 (m, 7H), 0,98-0,92 (m, 12H).

5 espectro de massa (FAB⁺), m/z : 495 ((M+H)⁺).

(Exemplo de Referência 1)

(2R)-1-(benzilóxi)but-3-en-2-ol

(1a) {(4S,5S)-5-[(benzilóxi)metil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il}metanol

10 7,71 g de hidreto de sódio (conteúdo: 60%) (193 mmol) foram adicionados em porções a uma solução de 30,92 g de (+)-2,3-O-isopropilideno-1-treitol (191 mmol) em N,N-dimetilformamida (285 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio e sob esfriamento com gelo durante 45 minutos e a mistura foi agitada na mesma temperatura por uma hora. 23,8 ml de
15 brometo de benzila (200 mmol) foram adicionados à mistura de reação durante 30 minutos e a mistura foi agitada na mesma temperatura por três horas. 2,2 ml de ácido acético (38 mmol) foram adicionados à mistura de reação e a mistura foi ainda agitada na temperatura ambiente por uma hora. A
20 mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e diluída com água, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida a camada orgânica foi lavada com água e salmoura e secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtragem, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: n-hexano/acetato de etila = 2/1 – 1/1) para obterem-se 35,27 g do composto
25 do título (produção: 73%).

Líquido amarelo.

Espectro ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 7,38 – 7,28 (m, 5H), 4,59 (s, 2H), 4,08-4,03 (m, 1H), 3,97-3,93 (m, 1H), 3,77 (dt, 1H, $J = 11,7$ Hz, $4,3$ Hz), 3,71-3,65 (m, 2H), 3,56 (dd, 1H, $J = 9,8$ Hz, $5,9$ Hz), 2,17 (dd,

1H, J = 8,2 Hz, 4,7 Hz), 1,42 (s, 3H), 1,41 (s, 3H).

(1b) {(4S,5S)-5-[(benzilóxi)metil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il}metila metanossulfonato

Uma solução de 19,21 g de cloreto de metanossulfonila (168 mmol) em cloreto de metileno (90 ml) foi adicionada a uma solução de 35,27 g de {(4S,5S)-5-[(benziloxi)metil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il} metanol obtida no Exemplo de Referência (1a) (140 mmol) e 29,2 ml de trietilamina (210 mmol) em cloreto de metileno (270 ml) sob esfriamento com gelo durante 30 minutos e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 20 minutos. 0,76 ml de água (42 mmol) foram adicionados à mistura de reação e a mistura foi ainda agitada na temperatura ambiente por 15 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e diluída com água, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida a camada orgânica foi lavada com água, uma solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada e salmoura e secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtragem, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obterem-se 46,19 g do composto do título bruto.

Líquido amarelo.

Espectro ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz), δ: 7,37-7,28 (m, 5H), 4,58 (s, 2H), 4,42 (dd, 1H, J = 11,2 Hz, 3,4 Hz), 4,27 (dd, 1H, J = 11,2 Hz, 5,4 Hz), 4,15-4,11 (m, 1H), 4,07-4,03 (m, 1H), 3,69 (dd, 1H, J = 9,8 Hz, 4,9 Hz), 3,58 (dd, 1H, J = 9,8 Hz, 5,4 Hz), 3,02 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,42 (s, 3H).

(1c) (4S,5S)-4-benzilóxi)metil]-5-(iodometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano

Uma solução de 46,19 g de {(4S,5S)-[(benxilóxi)metil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il}metila metanossulfonato obtida no Exemplo de Referência (1b) (140 mmol) e 62,87 g de iodeto de sódio (419 mmol) em acetonitrila (420 ml) foi agitada a 80 °C por 22 horas. A mistura de reação foi esfriada e então concentrada sob pressão reduzida e diluída com água, seguido

por extração com acetato de etila. Em seguida, a camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa de sulfito de sódio 1,5 M, água e salmoura e secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtrar, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obterem-se 49,20 g do composto do título bruto.

5 Líquido amarelo.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,38-7,27 (m, 5H), 4,59 (s, 2H), 3,99-3,95 (m, 1H), 3,9-3,84 (m, 1H), 3,67 (dd, 1H, $J = 10,2$ Hz, 5,1 Hz), 3,64 (dd, 1H, $J = 10,2$ Hz, 5,1 Hz), 3,35 (dd, 1H, $J = 10,6$ Hz, 5,1 Hz), 3,28 (dd, 1H, $J = 10,6$ Hz, 5,1 Hz), 1,47 (s, 3H), 1,42 (s, 3H).

10 (1d) (2R)-1-benzilóxi)-but-3-en-2-ol

Uma mistura de 49,20 g de (4S,5S)-4-[(benzilóxi)metil]-5-(iodometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano obtida no Exemplo de Referência (1c) (136 mmol) e 26,66 g de pó de zinco (408 mmol) em etanol (420 ml) foi agitada a 80 °C por 3 horas. Após esfriar a mistura de reação, o pó de zinco não-reagido foi separado por filtração, empregando-se Celite 425 e lavado com etanol. O filtrado foi concentrado sob respectivamente e diluído com ácido clorídrico 1 M, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida a camada orgânica foi lavada com água, uma solução aquosa de sulfito de sódio 1,5 M e salmoura e secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obterem-se 24,29 g do composto do título bruto.

Líquido amarelo.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz), δ : 7,38-7,29 (m, 5H), 5,84 (ddd, 1H, $J = 17,1$ Hz, 10,3 Hz, 5,4 Hz), 5,37 (dt, 1H, $J = 17,1$ Hz, 1,5 Hz), 5,20 (dt, 1H, $J = 10,3$ Hz, 1,5 Hz), 4,58 (s, 2H), 4,38-4,33 (m, 1H), 3,55 (dd, 1H, $J = 9,8$ Hz, 3,4 Hz), 3,38 (dd, 1H, $J = 9,8$ Hz, 7,8 Hz), 2,41 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz).

(Exemplo de Referência 2)

3-amino-2,2-di(metil)propionamida

(2a) 3-benziloxicarbonilamino-2,2-di(metil)propanol

50,0 g de (N-benziloxicarbonilóxi)succinimida (200 mmol) foram adicionados a uma solução de 13,8 g de 3-amino-2,2-dimetilpropanol (134 mmol) em tetraidrofurano (140 ml) e a mistura foi agitada na
 5 temperatura ambiente por 18 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e diluída com água, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida, a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o
 10 resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica ((solvente de eluição: tolueno/acetato de etila = 9/1 – 3/1) para obterem-se 29,52 g do composto do título (produção: 93%).

Líquido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,398-7,31 (m, 5H), 5,16 (br s, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,42 (t, 1H, $J = 7,0$ Hz), 3,22 (d, 2H, $J = 7,0$ Hz),
 15 3,094 (d, 2H, $J = 7,0$ Hz), 0,86 (s, 6H).

(2b) 3-benziloxicarbonilamino-2,2-di(metil)propionamida

11,6 g de periodato de sódio (54,2 mmol) e 0,2 g de tricloreto de rutênio (0,96 mmol) foram adicionados a uma solução de 4,6 g de 3-benziloxicarbonilamino-2,2-di(metil)propanol obtida no Exemplo de
 20 Referência (2a) (19,4 mmol) em um solvente misto de tetracloreto de carbono (40 ml), acetonitrila e água (40 ml) e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 16 h. 11,6 g de periodato de sódio (54,2 mmol) e 0,2 g de tricloreto de rutênio (0,96 mmol) foram adicionados à mistura de reação e a
 25 mistura foi ainda agitada na temperatura ambiente por três dias. A mistura de reação foi diluída com água, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio. Após filtração, 300 ml de uma solução aquosa de carbonato de potássio saturada foi adicionada ao resíduo, seguido por lavagem com acetato de etila. A
 camada aquosa foi ajustada a pH 1 com ácido clorídrico concentrado, seguido

por extração com acetato de etila. Em seguida a camada orgânica foi lavada com salmoura e secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obterem-se 3,16 g de ácido 3-benziloxicarbonilamino-2,2-di(metil)propionico. 3,0 g de 1,1'-carbonilbis-
5 1H-imidazol (18,5 mmol) foram adicionados a uma solução de 3,1 g do ácido 3-benziloxicarbonilamino-2,2-di(metil)propionico bruto obtida acima (12,3 mmol) em tetraidrofurano (20 ml) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por uma hora. 20 ml de uma solução aquosa de 28% de amônia (914 mmol) foram adicionados à mistura de reação e a mistura foi ainda agitada em
10 temperatura ambiente por uma hora. A mistura de reação foi diluída com água, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida a camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa de ácido clorídrico 1 M e salmoura e secada sobre sulfato de magnésio. Após filtração, 300 ml de uma solução aquosa de carbonato de potássio saturada foram adicionados ao
15 resíduo, seguido por lavagem com acetato de etila. A camada aquosa foi ajustada a pH 1 com ácido clorídrico concentrado, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida a camada orgânica foi lavada com salmoura e secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia
20 de coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etila/n-hexano = 2/1 – 3/1) para obterem-se 2,54 g do composto do título (produção: 54%).

Líquido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,36-7,28 ((m, 5H), 5,82 (br s, 1H), 5,71 (br s, 1H), 5,48 (br s, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,31 (d, 1H, J= 6,7 Hz), 1,21 (s, 6H).

(2c) 3-amino-2,2-di(metil)propionamida

Uma suspensão de 2,5 g de 3-benziloxicarbonilamino-2,2-di(metil)propionamida obtida no Exemplo de Referência (2b) (10 mmol) e 1,2 g de 7,5% de paládio-carbono (50% úmido) em etanol (50 ml) foi agitada

sob uma atmosfera de hidrogênio em temperatura ambiente por duas horas. O hidrogênio do vaso de reação foi substituído por nitrogênio. Em seguida paládio-carbono foi separado por filtração e lavado com etanol. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e cloreto de metileno foi adicionado. Em seguida, a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. n-hexano foi adicionado ao resíduo e o sólido precipitado foi coletado por filtração para obterem-se 0,99 g do composto do título (produção: 85%).

Sólido incolor.

10 Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,73 (br s, 1H), 5,68 (br s, 1H), 2,78 (s, 2H), 1,16 (s, 6H).

(Exemplo de Referência 3)

t-butil éster do ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbâmico

(3a) t-butil éster do ácido (2-hidróxi-1,1-dimetiletil)carbâmico

15 230,4 ml de di-t-butil dicarbonato (1,00 mol) foi adicionado a uma solução de 98,05 g de 2-amino-2-metil-1-propanol (1,10 mol) e 154 ml de trietilamina (1,10 mol) em cloreto de metileno (500 ml) em temperatura ambiente durante 20 minutos e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2,5 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e diluída com uma solução aquosa de 10% de ácido cítrico, seguido por extração com acetato de etila. Em seguida a camada orgânica foi lavada com água e salmoura e secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obterem-se 189,25 g do composto do título bruto ((produção: quant.).

25 Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 4,64 (br s, 1H), 4,01 (br s, 1H), 3,59 (d, 2H, $J = 6,3$ Hz), 1,43 (s, 9H), 1,25 (s, 6H).

(3b) t-butil éster do ácido (1,1-dimetil-1-oxoetil)carbâmico

0,94 g de tetrametilpiperidino N-óxido (6,0 mmol) e 3,57 g de

brometo de potássio (30 mmol) foram adicionados a uma solução de 56,78 g de t-butil éster do ácido (2-hidróxi-1,2-dimetiletil)carbâmico obtida no Exemplo de Referência (3a) (300 mmol) em uma mistura de cloreto de metileno (500 ml) e uma solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada (525 ml) sob esfriamento com gelo e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 30 minutos. 534 ml de uma solução aquosa de 5% de hipoclorito de sódio (360 mmol) foram adicionados à mistura de reação sob esfriamento com gelo durante 1,5 horas e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 20 minutos. Uma solução aquosa de tiosulfato de sódio saturada foi adicionada à mistura de reação e a mistura de reação foi retornada para a temperatura ambiente, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida, a camada orgânica foi lavada com salmoura e então secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Hexano foi adicionado ao resíduo e o sólido foi coletado por filtração para obterem-se 42,32 g do composto do título (produção: 79%).

Sólido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 9,43 (s, 1H), 4,97 (br s, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,33 (s, 6H).

(Exemplo de Referência 4)

[(E)-4-bromobut-2-eniloximetil]benzeno

Uma solução de 10,8 ml de álcool benzílico (103 mmol), 3,16 g de bissulfato de tetrabutylamônio (58,5 mmol) e 8,63 g de hidróxido de sódio (840 mmol) em água (45,6 ml) foi adicionada a uma solução de 20,0 g de trans-1,4-dibromo-2-butenos (94,7 mmol) em cloreto de metileno (80 ml) em temperatura ambiente e a mistura foi agitada por dois dias. A mistura de reação foi diluída com 300 ml de água, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida a camada orgânica foi lavada com água e salmoura e secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi

evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica ((solvente de eluição: n-hexano/acetato de etila = 20/1) para obterem-se 10,9 g do composto do título (produção: 48%).

Líquido amarelo.

5 Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,40-7,25 (m, 5H), 6,03-5,94 (m, 1H), 5,93-5,84 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,05 (dd, 1H, $J = 5,4$ Hz, 1,0 Hz), 3,97 (dd, 1H, $J = 7,4, 0,8$ Hz).

(Exemplo de Referência 5)

(S)-4-benzil-3-butilriloxazolidin-2-ona

10 90 ml de uma solução de n-butil-lítio em n-hexano (1,60 mol/l) (144 mmol) foram adicionados a uma solução de 25,0 g de (S)-4-benzil-2-oxazolidinona (141 mmol) em tetraidrofurano (600 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio e a -78°C durante 10 minutos e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 20 minutos. Em seguida, 16,5 ml de cloreto de n-butilirla (156 mmol) foram adicionados durante 10 minutos. A mistura foi agitada na mesma temperatura por 20 minutos e então ainda agitada em temperatura ambiente por três horas. 90 ml de uma solução aquosa de cloreto de amônio saturada foram adicionados à mistura de reação e a mistura foi ainda agitada na temperatura ambiente por 15 minutos. A mistura de reação
15 foi concentrada sob pressão reduzida e diluída com 300 ml de água, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida a camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada e salmoura e secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obterem-se 35,3 g do composto do título
20 bruto.
25

Líquido amarelo.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,37-7,19 (m, 5H), 4,71-4,64 (m, 1H), 4,23-4,14 (m, 2H), 3,30 (dd, 1H, $J = 13,3$ Hz, 3,5 Hz), 3,01-2,83 (m, 2H), 2,77 (dd, 1H, $J = 13,3$ Hz, 9,4 Hz), 1,79-1,68 (m, 2H),

1,01 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz).

(Exemplo de Referência 6)

S-4-benzil-3-pentanoiloxazolidin-2-ona

90 ml de uma solução de n-butil-lítio em n-hexano (1,60 mol/l) (144 mmol) foram adicionados a uma solução de 25,0 de (S)-4-benzil-2-oxazolidinona (141 mmol) em tetraidrofurano (600 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio e a -78 °C durante 10 minutos e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 20 minutos. Em seguida, 19,0 ml de cloreto de n-valerila (159 mmol) foram adicionados durante 10 minutos. A mistura foi agitada na mesma temperatura por 20 minutos e então ainda agitada em temperatura ambiente por três horas. 90 ml de uma solução aquosa de cloreto de amônio saturada foram adicionados à mistura de reação e a mistura foi ainda agitada na temperatura ambiente por 15 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e diluída com 300 ml de água, seguido por extração com cloreto de metileno. Em seguida a camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada e salmoura e secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obterem-se 37,3 g do composto do título bruto.

Líquido amarelo.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,36-7,19 (m, 5H), 4,71-4,64 (m, 1H), 4,23-4,14 (m, 2H), 3,30 (dd, 1H, $J = 13,3$ Hz, 3,5 Hz), 3,02-2,86 (m, 2H), 2,77 (dd, 1H, $J = 13,5$ Hz, 9,8 Hz), 1,73-1,64 (m, 2H), 1,47-1,37 (m, 2H), 0,96 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz).

(Exemplo de Referência 7)

(S)-4-benzil-3-(2-ciclopropilacetil)oxazolidin-2-ona

21,0 g do composto do título (produção: 90%) foram obtidos da mesma maneira que no Exemplo de Referência 5 usando-se (S)-4-benzil-2-oxazolidinona e cloreto de pivaloíla.

Líquido incolor.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,37-7,19 (m, 5H), 4,74-4,66 (m, 1H), 4,24-4,15 (m, 2H), 3,32 (dd, 1H, $J = 13,7$ Hz, 3,1 Hz), 2,94 (dd, 1H, $J = 17,2$ Hz, 7,0 Hz), 2,84-2,76 (m, 2H), 1,21-1,10 (m, 1H), 0,65-0,55 (m, 2H), 0,28-0,18 (m, 2H).

5 (Exemplo de Referência 8)

(S)-4-benzil-3-(4-metilpentanoil)oxazolidin-2-ona

27,1 g do composto do título bruto (produção: quant.) foram obtidos da mesma maneira que no Exemplo de Referência 5 usando-se (S)-4-benzil-2-oxazolidinona e cloreto de 4-metilpentanoíla.

10 Líquido amarelo.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,36-7,20 (m, 5H), 4,70-4,64 (m, 1H), 4,22-4,15 (m, 2H), 3,30 (dd, 1H, $J = 13,5$ Hz, 3,3 Hz), 3,02-2,87 (m, 2H), 2,76 (dd, 1H, $J = 13,3$ Hz, 9,8 Hz), 1,70-1,54 (m, 3H), 0,95 (d, 6H, $J = 6,3$ Hz).

15 O composto do Composto Exemplar No. 1-11, 1-14, 1-18, 1-24, 1-47, 1-49, 1-54, 1-55, 1-71, 1-72, 1-73, 1-75, 1-79, 1-82, 1-85, 1-87 1-121, 1-135, 1-143, 1-168, 1-179, 1-195, 1-197, 1-211, 1-213, 1-432, 1-612, 1-619, 1-645, 1-654, 1-672, 1-674, 1-690, 1-041, 1-760, 1-770, 1-776, 1-825, 1-900, 1-920, 1-935, 1-970, 1-971, 1-972, 1-973, 1-976, 1-978, 1-979, 1-980, 1-984, 1-985, 1-986, 1-987, 1-988, 1-989, 1-990, 1-991, 1-992, 1-993, 1-996, 1-997, 1-999, 1-1000, 1-1001, 1-1002, 1-1003, 1-1006, 1-1007, 1-1008, 1-1009, 1-1010, 1-1011, 1-1012, 1-015, 1-1016, 1-1018, 1-1019, 1-1020, 1-1021, 1-1024, 1-1025, 1-026, 1-1027, 1-1028, 1-1029, 1-1030, 1-1032, 1-1033, 1-1034, 1-1035, 1-1036, 1-1037, 1-1039, 1-040, 1-042, 2-264, 2-170, 2-171, 2-173, 2-1777, 2-178, 2-193, 2-194, 2-195, 2-196, 2-197, 2-201, 2-202, 2-203, 2-204, 2-205, 2-206, 2-210, 2-212, 2-214, 2-215, 2-216, 2-219, 2-220, 2-221, 2-223, 2-224, 2-225, 2-226, 2-227, 2-228, 2-231, 2-232, 2-234, 2-239, 2-240, 3-4 ou 3-18 foi obtido de acordo com um método similar àqueles descritos acima.

(Exemplo de Teste 1) Teste de atividade inibitória da renina

(1) Método 1

A atividade da renina foi medida como a relação da angiotensina I gerada após adição tanto de renina humana como um substrato de renina sintética e sua reação a 37 °C.

A renina humana foi transitoriamente expressa em células 293T e o meio condicionado foi usado para uma fonte de enzima. O meio condicionado preparado foi tratado com tripsina para ativar a renina humana. Em seguida, 2 µl de uma solução do composto de teste em um solvente (tal como DMSO etc.) ou um solvente foram adicionados a uma concentração final de 1 % vol. Além disso, um tampão (EDTA 1 mM, Tris-HCl 100 mM, pH 7,4) contendo um substrato de renina sintética (NH₂-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-Thr-Glu-COOH) foi adicionado, seguido por incubação a 37 °C por uma hora. A concentração da angiotensina I gerada foi medida por radioimunoensaio [Renin RIA beads (marca comercial), Yamasa Corporation] de acordo com as instruções anexas. A atividade inibitória da renina foi avaliada por IC₅₀, que é a concentração de cada composto de teste inibindo 50% de geração de angiotensina I.

(2) Método 2

A atividade da renina foi medida como a relação da angiotensina I gerada após adição tanto de renina humana como de um substrato de renina sintética rotulada por fluorescência e sua reação a 37 °C pelo método de fluorescência.

A renina humana foi transitoriamente expressa em células 293T e o meio condicionado foi usado para uma fonte de enzima. O meio condicionado preparado foi tratado com tripsina para ativar a renina humana. Em seguida, uma solução do composto de teste em um solvente (tal como DMSO etc.) ou um solvente foi adicionada a uma concentração final de 1 % vol. Além disso, um tampão (EDTA 1 mM, Tris-HCl 100 mM, pH 7,4)

contendo um substrato de renina sintética rotulada por fluorescência [Arg-Glu(EDANS)-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-Thr-Lys(dabcyl)-Arg] foi adicionado, seguido por incubação a 37 °C por 90 minutos. Após término da incubação, a concentração de angiotensina I gerada por fluorescência (Ex: 340 nm, Em: 492 nm) foi medida. A atividade inibitória da renina foi avaliada pela IC₅₀, que é a concentração de cada composto de teste inibindo 50% de geração de angiotensina I.

Cada um dos compostos dos Exemplos 1 a 120 tinha uma IC₅₀ de 100 nM ou menos no teste de acordo com o Método 2. O composto da presente invenção tem excelente atividade inibitória da renina e é útil como um medicamento para tratar ou evitar hipertensão.

(Exemplo de Teste 2) Teste da atividade da renina do plasma (PRA)

A atividade da renina do plasma foi medida como a quantidade de angiotensina I gerada por tempo unitário do angiotensinogênio endógeno e renina endógena por incubação de plasma a 37 °C.

O composto de teste ou um solvente (tal como DMSO etc.) foi adicionado em plasma de macaco cinomólogo reunido. Um tampão foi adicionado de acordo com as instruções anexas, seguido por incubação a 37 °C por uma hora. A concentração de angiotensina I gerada por tempo unitário foi medida por radioimunoensaio (vide Exemplo de Teste 1). A atividade inibitória da renina do plasma foi avaliada por IC₅₀, que é a concentração de cada composto de teste inibindo 50% de PRA.

O composto da presente invenção tem excelente atividade inibitória da renina do plasma e é útil como um medicamento para tratar ou evitar a hipertensão.

(Exemplo de Teste 3) Teste ex-vivo

Amostras de teste fora coletadas antes da administração do composto de teste e 1, 2, 4, 8 e 24 horas após a administração em animais

normais ou vírus do sagui ou macacos cinomólogos em que o sistema de renina-angiotensina foi aumentado por ingestão de uma baixa dieta de sódio (uma semana) e administração intramuscular de furosemida (3 ou 10 mg/kg). O composto de teste foi suspenso em 1% de metilcelulose e administrado forçadamente oralmente. O plasma obtido foi incubado a 4 °C ou 37 °C e a concentração da angiotensina I existente em cada solução de reação foi medida por radioimunoensaio (vide Exemplo de Teste 1).

PRA foi calculado como a concentração de angiotensina I gerada por tempo unitário pelo valor obtido subtraindo-se a concentração de angiotensina I na solução de reação incubada a 40 °C da concentração de angiotensina I da solução de reação incubada a 37 °C. A atividade inibitória de PRA do composto de teste foi avaliada pela taxa de inibição de PRA após cada tempo de administração em relação à administração antes de PRA do composto de teste.

O composto da presente invenção tem excelentes atividade inibitória de PRA e efeito abaixador da concentração da angiotensina I do plasma e é útil como um medicamento para tratar ou evitar a hipertensão.

(Exemplo de Teste 4) Teste do efeito abaixador da pressão sanguínea

O teste foi realizado usando-se camundongos hipertensivos dependentes de renina (camundongos hipertensivos Tsukuba) obtidos unindo-se camundongos transgênicos de renina humana com camundongos transgênicos de angiotensinogênio humano (Igaku no Ayumi (Journal of Clinical and Experimental Medicine), 1994, vol. 169 No. 5, pág. 422). A pressão sanguínea foi medida não-invasivamente antes da administração do composto de teste e 1, 2, 4, 8 e 24 horas após a administração sob condição consciente. O composto de teste foi suspenso em 1% de metilcelulose e administrado forçadamente oralmente.

O composto da presente invenção tem um excelente efeito

abaixador da pressão sanguínea e é útil como um medicamento para tratar ou evitar a hipertensão.

(Exemplo de Teste 5) Teste de solubilidade

(1) Solução estoque

5 O composto de teste foi dissolvido em sulfóxido de dimetila (DMSO) a uma concentração de 10 mM. A solução resultante foi usada como solução estoque (10 mM).

(2) Solução padrão

10 25 µl da solução estoque (10 mM) foram adicionados em um frasco de amostra HPLC (feito de vidro, volume: 1,5 ml). 475 µl de acetonitrila foram adicionados ao frasco de amostra HPLC e a solução resultante foi bem misturada. Além disso, 500 µl de água destilada foram adicionados, o frasco foi tampado hermeticamente e a solução resultante foi bem misturada. A solução resultante foi usada como solução padrão (St, 250
15 µl).

(3) Solução de teste

A primeira solução (JP1) ou segunda solução (JP2) da Japanese Pharmacopoeia, um tampão de ácido acético-acetato de sódio (pH 4,0) ou solução salina tamponada com fosfato (PBS, pH 7,4) foi usado como
20 solução de teste.

(4) Solução do composto de teste

990 µl da solução de teste foram aplicados em um microtubo e 10 µl da solução estoque (10 mM) foram ainda adicionados. Em seguida a solução resultante foi agitada em um misturador (1000 revoluções) por 10
25 minutos. Além disso, a solução foi agitada em um banho de temperatura constante a 25 °C por 10 minutos e equilibrada.

A solução obtida acima foi filtrada usando-se um filtro (Ekicrodisc CR3, tamanho de poro: 0,45 mm) fixado a uma seringa descartável. 500 µl do filtrado resultante foram adicionados a um frasco de

amostra de HPLC (feito de vidro, volume: 1,5 ml). Além disso, 500 µl de acetonitrila foram adicionados, o frasco foi hermeticamente fechado e a solução resultante foi bem misturada. A solução resultante foi usada como solução de composto de teste.

5 (5) Determinação quantitativa do composto de teste

A solução do composto de teste obtida em (4) acima foi quantitativamente analisada por cromatografia líquida de elevado desempenho por uma curva de calibração preparada da solução padrão, para medir a concentração do composto de teste da solução de composto de teste.

10 A solubilidade do composto de teste foi avaliada pela concentração do composto de teste medida.

O composto da presente invenção tem excelente solubilidade e é útil como um medicamento (em particular, um medicamento para tratar ou evitar hipertensão).

15 (Exemplo de Teste 6) Estudo farmacocinético

O estudo farmacocinético pode ser realizado de acordo com um método geralmente conhecido no campo de farmacocinética.

O composto de teste foi dissolvido em uma solução aquosa de 1% de metilcelulose. A solução resultante foi oralmente administrada a
20 animais geralmente usados em estudos farmacocinéticos (tais como camundongos, ratos, marmosets e macacos cinomólogos) em uma dose dentro de uma faixa adequada (3 mg/kg a 100 mg/kg, por exemplo). O composto de teste foi dissolvido em solução salina fisiológica. A solução resultante foi administrada dentro da veia (tal como a veia da cauda, veia cefálica ou veia safenosa) de animais geralmente usados em estudos farmacocinéticos (tais
25 como camundongos, ratos, macacos marmosets e cinomólogos) em uma dose dentro de uma faixa adequada (1 mg/kg a 10 mg/kg, por exemplo). O sangue foi coletado de um sítio de acumulação de sangue adequado (tal como a veia jugular, plexo venoso orbital ou veia cefálica) em um tempo determinado

(0,08, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 ou 24 horas, por exemplo) após a administração. O sangue resultante foi centrifugado para preparar uma amostra de plasma. A concentração do composto de teste contido na amostra de plasma foi medida por análise quantitativa usando-se um espectrômetro de massa de cromatografia líquida (LC/MS/MS).

As farmacocinéticas do composto de teste foram avaliadas pela máxima concentração do composto de teste de plasma (C_{max}), a área sob a curva de concentração-tempo (AUC) do composto de teste de plasma e biodisponibilidade absoluta. C_{max} indica a concentração máxima do composto de teste de plasma medida após a administração oral. A AUC foi calculada pela regra trapezoidal do tempo de administração do composto de teste ao tempo de acumulação de sangue final. A biodisponibilidade absoluta foi calculada pela seguinte fórmula.

$$\frac{(AUC/dose \text{ após administração oral})}{AUC/dose \text{ após administração intravenosa}}$$

O composto da presente invenção tem excelente farmacocinética (C_{max} , AUC ou biodisponibilidade) e é útil como um medicamento (em particular, um medicamento para tratar ou evitar hipertensão).

(Exemplo de Formulação 1) Tabletes

Um tablete é preparado usando-se o composto de exemplo (10 mg), bióxido de silício coloidal (0,2 mg), estearato de magnésio (5 mg), celulose microcristalina (175 mg, amido (10 mg) e lactose (98,8 mg) de acordo com um método usual. O tablete resultante pode ser revestido quando necessário.

(Exemplo de Formulação 2) Cápsulas duras

Uma cápsula de gelatina dura bipartite padrão é enchida com composto do exemplo em pó (10 mg), lactose (150 mg), celulose (50 mg) e estearato de magnésio (6 mg) para prepara uma cápsula dura. A cápsula é

lavada e então secada.

(Exemplo de Formulação 3) Cápsulas moles

Uma mistura de um óleo digestivo, tal como óleo de soja ou óleo de oliva e o composto do exemplo, é vertida dentro de uma gelatina para preparar uma cápsula mole contendo 10 mg de um ingrediente ativo. A cápsula é lavada e então secada.

(Exemplo de Formulação 4) Suspensão

Uma suspensão é preparada de modo que 5 ml da suspensão contenha o composto do exemplo micronizado (10 mg), carboximetilcelulose sódica (100 mg), benzoato de sódio (5 mg), uma solução de sorbitol (Pharmacopoeia Japonesa, 1,0 g) e vanilina (0,025 ml).

(Exemplo de Formulação 5) Creme

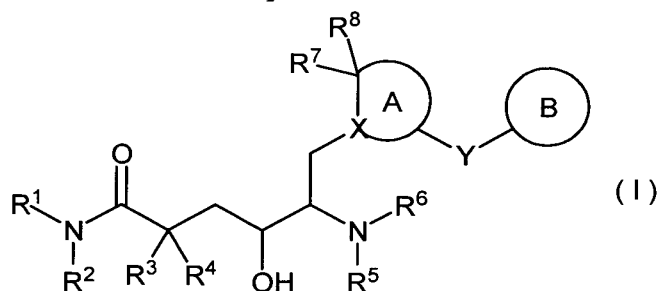
O composto do exemplo micronizado (10 mg) é misturado dentro de 5 g de creme consistindo de petrolato branco (40 % em peso), cera microcristalina (3 % em peso), lanolina (10 % em peso), monolaurato de sorbitano (5 % em peso, 0,3% de polioxietileno (20) monolaurato de sorbitano (0,3 % em peso) e água (41,7 % em peso) para preparar um creme.

Aplicabilidade Industrial

O composto representado pela forma geral (I) ou um seu sal farmacologicamente aceitável de acordo com a presente invenção tem excelentes propriedades em termos de atividade inibitória da renina, solubilidade, permeabilidade da membrana celular, absorção oral, concentração sanguínea, estabilidade metabólica, distribuição do tecido, biodisponibilidade, atividade in vitro, atividade in vivo, um rápido início de efeito do medicamento, um efeito duradouro do medicamento, estabilidade física, interação de medicamento, toxicidade e similares e é útil como um medicamento [em particular um medicamento para o tratamento ou prevenção (preferivelmente tratamento) da hipertensão.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, o composto caracterizado pelo fato de ser da fórmula geral (I):



em que R^1 representa um átomo de hidrogênio, um grupo C_1 - C_8 alquila, um
 5 grupo C_1 - C_8 alquila substituído, um grupo C_2 - C_6 alquenila, um grupo C_2 - C_6
 alquenila substituído, um grupo C_2 - C_6 alquinila, um grupo C_2 - C_6 alquinila
 substituído, um grupo hidroxila, um grupo C_1 - C_6 alcóxi, um grupo C_1 - C_6
 alquiltio, um grupo C_1 - C_6 alquiltio, um grupo amino, um grupo C_1 - C_6
 alquilamino, um grupo C_1 - C_6 alquilamino substituído, um grupo di(C_1 - C_6
 10 alquil)amino (em que os grupos alquila são os mesmos ou diferentes), um
 grupo di(C_1 - C_6 alquil)amino (em que os grupos alquila são os mesmos ou
 diferentes), um grupo formila, um grupo (C_1 - C_6 alquil)carbonila, um grupo
 (C_1 - C_6 alquil)carbonila substituído, um grupo (C_1 - C_6 alcóxi)carbonila, um
 grupo (C_1 - C_6 alcóxi)carbonila substituído, um grupo hidrocarboneto C_3 - C_{10}
 15 cíclico, um grupo hidrocarboneto C_3 - C_{10} cíclico substituído, um grupo
 heterociclila de 3 a 10 membros ou um grupo heterociclila de 3 a 10 membros
 substituída, o(s) substituinte(s) de cada grupo que não o grupo hidrocarboneto
 cíclico e o grupo heterociclila de R^1 representarem 1 a 3 grupos que são iguais
 ou diferentes e serem selecionados do Grupo Substituinte α ou β , dois
 20 substituintes juntos podendo formar um grupo C_1 - C_5 alquilenos e o(s)
 substituinte(s) do grupo hidrocarboneto cíclico e do grupo heterociclila de R^1
 representarem 1 a 3 grupos que são iguais ou diferentes e são selecionados do
 Grupo Substituinte α ; e

R^2 representar um átomo de hidrogênio, um grupo C_1 - C_6

alquila, um grupo C_1-C_6 alquila substituído, um grupo C_2-C_6 alquenila, um grupo C_2-C_6 alquenila substituída, um grupo C_2-C_6 alquinila, um grupo C_2-C_6 alquinila substituído, um grupo C_3-C_8 cicloalquila ou um grupo C_3-C_8 cicloalquila substituído e o(s) substituinte(s) de cada grupo R^2 representam 1 a 3 grupos que são os mesmos ou similares e são selecionados do Grupo Substituinte α ou β , ou R^1 e R^2 , juntos com o átomo de nitrogênio a que são ligados, formam um grupo heterociclina contendo nitrogênio de 3 a 10 membros ou um grupo heterociclila contendo nitrogênio de 3 a 10 membros substituída e o(s) substituinte(s) do grupo heterociclila contendo nitrogênio representam 1 a 3 grupos que são os mesmos ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte α ;

R^3 representar um átomo de hidrogênio, um grupo C_1-C_6 alquila, um grupo C_1-C_6 alquila substituído, um grupo C_2-C_6 alquenila, um grupo C_2-C_6 alquenila substituído, um grupo C_2-C_6 alquinila, um grupo C_2-C_6 alquinila substituído, um grupo C_3-C_8 cicloalquila, um grupo C_3-C_8 cicloalquila substituído, um grupo hidroxila, um grupo C_1-C_6 alcóxi, um grupo C_1-C_6 alcóxi substituído, um grupo C_1-C_6 alquiltio ou um grupo C_1-C_6 alquiltio substituído e o(s) substituinte(s) de cada grupo em R^3 representar(em) 1 a 3 grupos que são os mesmos ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte α ; e

R^4 representar um átomo de hidrogênio, um grupo C_1-C_6 alquila, um grupo C_1-C_6 alquila substituído, um grupo C_2-C_6 alquenila, um grupo C_2-C_6 alquenila substituído, um grupo C_2-C_6 alquinila, um grupo C_2-C_6 alquinila substituído, um grupo C_3-C_8 cicloalquila, um grupo C_3-C_8 cicloalquila substituído, um grupo hidroxila, um grupo C_1-C_6 alcóxi, um grupo C_1-C_6 alcóxi substituído, um grupo C_1-C_6 alquiltio ou um grupo C_1-C_6 alquiltio substituído e o(s) substituinte(s) de cada grupo de R^4 representar(em) 1 a 3 grupos que são os mesmos ou diferentes e são selecionados do grupo substituinte α , ou R^3 e R^4 , juntos, formarem um grupo C_1-C_5 alquileno ou um

grupo C₁-C₅ alquilenos substituído e o(s) substituinte(s) do grupo alquilenos representar(em) 1 a 3 grupos que são os mesmos ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte α ;

5 R⁵ representar um átomo de hidrogênio, um grupo C₁-C₆ alquila, um grupo C₁-C₆ alquila substituído, um grupo C₃-C₈ cicloalquila, um grupo C₃-C₈ cicloalquila substituído, um grupo hidroxila, um grupo C₁-C₆ alcóxi, um grupo C₁-C₆ alcóxi substituído, um grupo amino, um grupo C₁-C₆ alquilamino, um grupo C₁-C₆ alquilamino substituído, um grupo di(C₁-C₆ alquil)amino (em que os grupos alquila são os mesmos ou diferentes) ou um
10 grupo di(C₁-C₆ alquil)amino substituído (em que os grupos alquila são os mesmos ou diferentes) e o(s) substituinte(s) de cada grupo de R⁵ representar(em) 1 a 3 grupos que são os mesmos ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte α ;

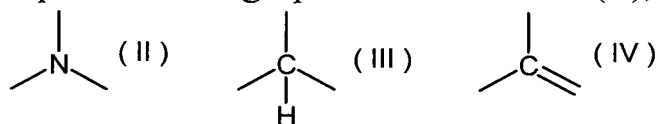
R⁶ representar um átomo de hidrogênio, um grupo C₁-C₆
15 alquila, um grupo C₁-C₆ alquila substituído, um grupo C₃-C₈ cicloalquila, um grupo C₃-C₈ cicloalquila substituído, um grupo hidroxila, um grupo C₁-C₆ alcóxi, um grupo C₁-C₆ alcóxi substituído, um grupo amino, um grupo C₁-C₆ alquilamino, um grupo C₁-C₆ alquilamino substituído, um grupo di(C₁-C₆ alquil)amino (em que os grupos alquila são os mesmos ou diferentes) ou um
20 grupo di(C₁-C₆ alquil)amino substituído (em que os grupos alquila são os mesmos ou diferentes) e o(s) substituinte(s) de cada grupo de R⁶ representam 1 a 3 grupos que são os mesmos ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte α ;

R⁷ representar um átomo de hidrogênio, um grupo C₁-C₆
25 alquila, um grupo C₁-C₆ alquila substituído, um grupo C₂-C₆ alquenila, um grupo C₂-C₆ alquenila substituído, um grupo C₂-C₆ alquinila, um grupo C₂-C₆ alquinila substituído, um grupo C₃-C₈ cicloalquila, um grupo C₃-C₈ cicloalquila substituído, um grupo hidroxila, um grupo C₁-C₆ alcóxi, um grupo C₁-C₆ alcóxi substituído, um grupo C₁-C₆ alquiltio ou um grupo C₁-C₆

alquiltio substituído e o(s) substituinte(s) de cada grupo de R^7 representar(em) 1 a 3 grupos que são iguais ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte α ;

- 5 R^8 representar um átomo de hidrogênio, um grupo C_1-C_6 alquila, um grupo C_1-C_6 alquila substituído, um grupo C_2-C_6 alquenila, um grupo C_2-C_6 alquenila substituído, um grupo C_2-C_6 alquinila, um grupo C_2-C_6 alquinila substituído, um grupo C_3-C_8 cicloalquila, um grupo C_3-C_8 cicloalquila substituído, um grupo hidroxila, um grupo C_1-C_6 alcóxi, um grupo C_1-C_6 alcóxi substituído, um grupo C_1-C_6 alquiltio, um grupo C_1-C_6 alquiltio substituído e o(s) substituinte(s) de cada grupo de R^8 representam 1 a 10 3 grupos que são iguais ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte α , ou R^7 e R^8 , juntos, formar(em) um grupo C_1-C_5 alquilenos ou um grupo C_1-C_5 alquilenos substituído e o(s) substituinte(s) do grupo alquilenos representar(em) 1 a 3 grupos que são os mesmos ou diferentes e são 15 selecionados do Grupo Substituinte α ;

X representar um grupo tendo a fórmula (II), (III) ou (IV):

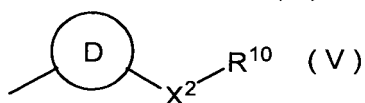


- A representar um grupo heterociclina contendo nitrogênio de 3 a 10 membros, saturada, um grupo heterociclina contendo nitrogênio de 3 a 10 membros saturada substituída, um grupo heterociclina contendo nitrogênio 20 de 3 a 10 membros parcialmente insaturado ou um grupo heterociclina contendo nitrogênio de 3 a 10 membros parcialmente insaturada substituída, quando X for um grupo tendo a fórmula (II) e representar um grupo hidrocarboneto cíclico C_3-C_{10} saturado, um grupo hidrocarboneto cíclico saturado C_3-C_{10} substituído, um grupo hidrocarboneto cíclico parcialmente 25 insaturado C_3-C_{10} , um grupo hidrocarboneto cíclico parcialmente insaturado C_3-C_{10} substituído, um grupo heterociclila saturado de 3 a 10 membros, um grupo heterociclila saturado de 3 a 10 membros, um grupo heterociclila

parcialmente insaturado de 3 a 10 membros ou um grupo heterociclila parcialmente insaturada de 3 a 10 membros substituída, quando X for um grupo tendo a fórmula (III) ou (IV) e o(s) substituinte(s) de cada grupo de A representam 1 a 3 grupos que são os mesmos ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte α ;

Y representar uma única ligação, um grupo C_1-C_6 alquileno, um grupo C_1-C_6 alquileno substituído, um grupo C_2-C_6 alquenileno, um grupo C_1-C_6 alquenileno substituído, um grupo C_2-C_6 alquinileno, um grupo C_2-C_6 alquinileno substituído ou um grupo tendo a fórmula $-(CH_2)_a-X^1-(CH_2)_b-$ [em que X^1 representa um grupo tendo a fórmula $-NH-$, $-NR^9-$ (em que R^9 representa um grupo alquila C_1-C_6), $-O-$, $-S-$, $-SO-$ ou $-SO_2-$, a e b representam independentemente um inteiro de 0 a 5 e a soma de a e b é 0 a 5] e o(s) substituinte(s) de cada grupo de Y representa 1 a 3 grupos que são iguais ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte γ ; e

B representar um grupo hidrocarboneto cíclico C_3-C_{10} , um grupo hidrocarboneto cíclico C_3-C_{10} substituído, um grupo heterociclina de 3 a 10 membros ou um grupo tendo a fórmula (V):



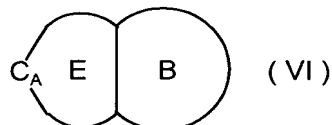
em que D representa um grupo hidrocarboneto cíclico C_3-C_{10} , um grupo hidrocarboneto cíclico C_3-C_{10} substituído, um grupo heterociclina de 3 a 10 membros, ou um grupo heterociclina de 3 a 10 membros substituída, e o(s) substituinte(s) de cada grupo de D representa(m) 1 a 3 grupos, que são os mesmos ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte α ,

X^2 representa um grupo tendo a fórmula $-NH-$, $-NR^{11}-$ (em que R^{11} representa um grupo alquila C_1-C_6), $-O-$, $-S-$, $-SO-$ ou $-SO_2-$ e

R^{10} representa um grupo alquila C_1-C_6 , um grupo alquila C_1-C_6 substituído, um grupo alquenila C_2-C_6 , um grupo alquenila C_2-C_6 substituída, um grupo alquinila C_2-C_6 , um grupo alquinila C_2-C_6 substituída, um grupo cicloalquila C_3-C_8 ou um grupo cicloalquila C_3-C_8 substituída e o(s)

substituinte(s) de cada grupo de R^{10} representa 1 a 3 grupos que são os mesmos ou diferentes e são selecionado do Grupo Substituinte δ , e o(s) substituinte(s) de cada grupo de B representa(m) 1 a 3 grupos que são iguais ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte α ,

- 5 ou o átomo de carbono C_A do anel A a que Y está ligado, Y e B juntos representam um grupo tendo a fórmula (VI):



- em que E é ligado a A na forma espiro e fundido com B, E representa um grupo hidrocarboneto cíclico saturado C_3-C_8 , um grupo hidrocarboneto cíclico saturado C_3-C_8 substituído, um grupo hidrocarboneto cíclico parcialmente insaturado C_3-C_8 , um grupo hidrocarboneto cíclico parcialmente saturado C_3-C_8 substituído, um grupo heterociclila saturado de 3 a 8 membros, um grupo heterocíclico saturado, um grupo heterocíclico parcialmente insaturado de 3 a 8 membros ou um grupo heterocíclico parcialmente insaturado de 3 a 8 membros substituído e o(s) substituinte(s) de cada grupo de E representa(m) 1 a 3 grupos que são os mesmos ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte α ;

- o Grupo Substituinte α representa o grupo consistindo de um grupo alquila C_1-C_6 , um grupo alquila C_1-C_6 halogênio, um grupo hidroxila, um grupo alcóxi, um grupo alcóxi C_1-C_6 halogênio, um grupo mercapto, um grupo alquiltio C_1-C_6 , um grupo C_1-C_6 alquilsulfinila, um grupo C_1-C_6 alquilsulfonila, um grupo amino, um grupo C_1-C_6 alquilamino, um grupo di(C_1-C_6 alquil)amino (em que os grupos alquila são os mesmos ou diferentes), um grupo formilamino, um grupo (C_1-C_6 alquil)carbonilamino, um grupo formila, um grupo (C_1-C_6 alquil)carbonila, um grupo carboxila, um grupo (C_1-C_6 alcóxi) carbonila, um grupo carbamoíla, um grupo (C_1-C_6 alquilamino)carbonila, um grupo di(C_1-C_6 alquil)aminocarbonila (em que os grupos alquila são os mesmos ou diferentes) um grupo aminossulfonila, um

grupo (C_1 - C_6 alquilamino)sulfonila, um grupo di(C_1 - C_6 alquil)aminossulfonila (em que os grupos alquila são iguais ou diferentes), um grupo ciano, um grupo nitro, um grupo halogênio e um grupo oxo;

o Grupo Substituente β representa o grupo consistindo de um grupo C_3 - C_8 cicloalquila, um grupo C_3 - C_8 cicloalquila substituído, um grupo C_6 - C_{10} arila, um grupo C_6 - C_{10} arila substituído, um grupo heterociclila de 3 a 10 membros e um grupo heterociclila de 3 a 10 membros substituída, e o(s) substituinte(s) de cada grupo do Grupo Substituente β representam 1 a 3 grupos que são os mesmos ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituente α ;

o Grupo Substituente γ representa o grupo consistindo de um grupo alquila C_1 - C_6 , um grupo hidroxila, um grupo halogênio, um grupo oxo, um grupo hidroimino e um grupo (C_1 - C_6 alcóxi)imino; e

o Grupo Substituente δ representa o grupo consistindo de um grupo hidroxila, um grupo C_1 - C_6 alcóxi, um grupo mercapto, um grupo C_1 - C_6 alquiltio, um grupo C_1 - C_6 alquilsulfinila, um grupo C_1 - C_6 alquilsulfonila, um grupo amino, um grupo C_1 - C_6 alquilamino, um grupo di(C_1 - C_6 alquil)amino (em que os grupos alquila são os mesmos ou diferentes), um grupo (C_1 - C_6 alquil)carbonilamino, um grupo (C_1 - C_6 alquil)sulfonilamino, um grupo aminocarbonilamino, um grupo (C_1 - C_6 alquilamino)carbonilamino, um grupo di(C_1 - C_6 alquil) aminocarbonilamino (em que os grupos alquila são os mesmos ou diferentes) e grupo aminossulfonilamino, um grupo (C_1 - C_6 alquilamino) sulfonilamino e um grupo di(C_1 - C_6 alquil)aminossulfonilamino (em que os grupos alquila são os mesmos ou diferentes).

2. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de R^1 ser um grupo C_1 - C_8 alquila, um grupo C_1 - C_8 alquila substituído, um grupo C_2 - C_6 alquenila, um grupo C_2 - C_6 alquenila substituído, um grupo C_2 - C_6 alquinila, um grupo C_2 - C_6 alquinila, um grupo hidrocarboneto cíclico C_3 - C_{10} , um grupo

hidrocarboneto cíclico C_3-C_{10} , um grupo heterociclila de 3 a 10 ou um grupo heterociclila de 3 a 10 membros substituído, o(s) substituinte(s) de cada grupo que não o grupo hidrocarboneto cíclico e o grupo heterociclila de R^1 representar 1 a 3 grupos que são os mesmos ou diferentes e serem
 5 selecionados do Grupo Substituinte $\alpha 1$ ou $\beta 1$ e o(s) substituinte(s) do grupo hidrocarboneto cíclico e do grupo heterociclila de R^1 representarem 1 a 3 grupos que são iguais ou diferentes e serem selecionados do Grupo Substituinte $\alpha 1$,

o Grupo Substituinte $\alpha 1$ representar o grupo consistindo de
 10 grupo C_1-C_6 alquila, um grupo C_1-C_6 alquila halogênio, um grupo hidroxila, um grupo C_1-C_6 alcóxi, um grupo C_1-C_6 alcóxi halogênio, um grupo mercapto, um grupo C_1-C_6 alquiltio, um grupo C_1-C_6 alquilsulfinila, um grupo C_1-C_6 alquilsulfonila, um grupo amino, um grupo C_1-C_6 alquilamino, um grupo di(C_1-C_6 alquil)amino (em que os grupos alquila são os mesmos ou
 15 diferentes), um grupo carbamoila, um grupo (C_1-C_6 alquilamino), um grupo di(C_1-C_6 alquil)aminocarbonila (em que os grupos alquila são os mesmos ou diferentes) e um grupo halogênio, e

o Grupo Substituinte $\beta 1$ representar o grupo consistindo de um
 grupo C_3-C_8 cicloalquila, um grupo C_6-C_{10} arila e um grupo heterociclila de 3
 20 a 10 membros.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de R^1 ser um grupo C_1-C_6 alquila, um grupo C_1-C_6 alquila substituído, (em que o(s) substituinte(s) representam 1 a 3 grupos que são os mesmos ou diferentes e
 25 são selecionados do Grupo Substituinte $\alpha 2$ ou $\beta 2$), um grupo hidrocarboneto cíclico C_3-C_8 ou um grupo hidrocarboneto cíclico C_3-C_8 substituído (em que o(s) substituinte(s) representam 1 a 3 grupos que são iguais ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte $\alpha 2$),

o Grupo Substituinte $\alpha 2$ representar o grupo consistindo de um

grupo C₁-C₆ alquila, um grupo hidróxi, um grupo C₁-C₆ alcóxi, um grupo carbamoila, um grupo C₁-C₆ alquilamino)carbonila e um grupo di(C₁-C₆ alquil)aminocarbonila (em que os grupos alquila são iguais ou diferentes, e

o Grupo Substituente β 2 representar o grupo consistindo de um grupo C₃-C₈ cicloalquila e um grupo C₆-C₁₀ arila.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de R¹ ser um grupo C₂-C₇ alquila ou um grupo C₄-C₇ cicloalquila.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de R² ser um átomo de hidrogênio um grupo C₁-C₆ alquila ou um grupo C₃-C₈ cicloalquila ou R¹ e R² juntos com o átomo de nitrogênio a que eles são ligados formarem um grupo heterocíclico contendo nitrogênio de 3 a 10 membros.

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de R² ser um átomo de hidrogênio.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de R³ ser um grupo C₁-C₆ alquila, um grupo C₃-C₈ cicloalquila ou um grupo C₁-C₆ alcóxi, e R⁴ ser um átomo de hidrogênio, um grupo C₁-C₆ alquila ou um grupo C₃-C₈ cicloalquila ou R³ e R⁴ juntos formarem um grupo C₁-C₅ alquilenos ou um grupo C₃-C₈ cicloalquila ou R³ e R⁴ juntos formaram um grupo C₁-C₅ alquilenos.

8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de R³ ser um grupo C₁-C₆ alquila e R⁴ ser um átomo de hidrogênio.

9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo

fato de R^5 ser um átomo de hidrogênio, um grupo C_1-C_6 alquila ou um grupo C_3-C_8 cicloalquila e R^6 ser um átomo de hidrogênio, um grupo C_1-C_6 alquila ou um grupo C_3-C_8 cicloalquila.

- 5 10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de R^5 e R^6 serem átomos de hidrogênio.

- 10 11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de R^7 ser um átomo de hidrogênio, um grupo C_1-C_6 alquila ou um grupo C_3-C_8 cicloalquila e R^8 ser um átomo de hidrogênio, um grupo C_1-C_6 alquila ou um grupo C_3-C_8 cicloalquila, ou R^7 e R^8 juntos formarem um grupo C_2-C_4 alquilenos.

- 15 12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de R^7 ser um grupo C_1-C_4 alquila e R^8 ser um grupo C_1-C_4 alquila.

- 20 13. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de X ser um grupo tendo a fórmula (II), A ser um grupo heterociclila saturado contendo nitrogênio de 4 a 8 membros, um grupo heterociclila saturado contendo de 8 a 8 membros substituído, um grupo heterociclila parcialmente insaturado contendo nitrogênio de 4 a 8 membros ou um grupo heterociclila parcialmente insaturado contendo nitrogênio de 4 a 8 membros substituído e o(s) substituinte(s) de cada grupo de A representar(em) 1 a 3 grupos que são os mesmos ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte $\alpha 3$, e

o Grupo Substituinte $\alpha 3$ representar o grupo consistindo de um grupo C_1-C_6 alquila, um grupo hidroxila, um grupo C_1-C_6 alcóxi, um grupo amino, um grupo C_1-C_6 alquilamino, um grupo di(C_1-C_6 alquil)amino (em que os grupos alquila são os mesmos ou diferentes), um grupo halogênio e um

grupo oxo.

14. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de X ser um grupo tendo a fórmula (II),

5 A ser um grupo heterociclila saturado contendo nitrogênio de 5 ou 6 membros ou um grupo heterociclila saturado contendo nitrogênio de 5 ou 6 membros substituído (em que o(s) substituinte(s) representa(m) 1 a 3 grupos que são iguais ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte α 4, e
 o Grupo Substituinte α representar o grupo consistindo de um
 10 grupo C_1-C_6 alquila, um grupo hidroxila, um grupo C_1-C_6 alcóxi e um grupo oxo.

15. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de X ser um grupo tendo a fórmula (II) e

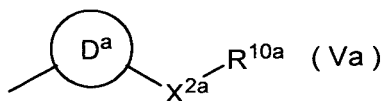
15 A ser um grupo piperazila ou um grupo piperazila substituído (em que o(s) substituinte(s) representa(m) 1 a 3 grupos que são os mesmos ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte α 4).

20 16. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de Y ser uma única ligação, um grupo C_1-C_6 alquilenos ou um grupo C_1-C_6 alquilenos substituído (em que o(s) substituinte(s) representa(m) 1 a 3 grupos que são iguais ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte γ).

25 17. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de Y ser uma única ligação.

 18. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de B ser um grupo C_3-C_{10} cicloalquila, um grupo C_3-C_{10} cicloalquila

substituído, um grupo C₆-C₁₀ arila, um grupo C₆-C₁₀ arila substituído, um grupo heterociclila aromático de 5 a 10 membros, um grupo heterociclila de 5 a 10 membros substituído ou um grupo tendo a fórmula (Va):



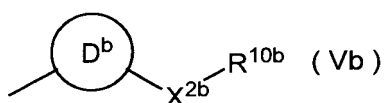
em que D^a representa um grupo C₃-C₁₀ cicloalquila, um grupo C₃-C₁₀ cicloalquila substituído, um grupo C₆-C₁₀ arila, um grupo C₆-C₁₀ arila substituído, um grupo heterociclila aromático de 5 a 10 membros ou um grupo heterociclila de 5 a 10 membros substituído e o(s) substituinte(s) de cada grupo de D^a representa 1 a 3 grupos que são os mesmos ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte α1,

10 X^{2a} representa um grupo tendo a fórmula -NH-, -O- ou -S- e

R^{10a} representa um grupo C₁-C₆ alquila, um grupo C₁-C₆ alquila substituído, um grupo C₂-C₆ alquenila, um grupo C₂-C₆ alquenila substituído, um grupo C₂-C₆ alquinila ou um grupo C₂-C₆ alquinila substituído e o(s) substituinte(s) de cada grupo de R^{10a} representa(am) 1 a 3 grupos que
15 são iguais ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte δ1 e o(s) substituinte(s) de cada grupo de B representa(m) 1 a 3 grupos que são iguais ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte α1, e

o Grupo Substituinte δ1 representa o grupo consistindo de um grupo hidroxila, um grupo C₁-C₆ alcóxi, um grupo C₁-C₆ alquiltio, um grupo
20 C₁-C₆ alquilsulfinila, um grupo C₁-C₆ alquilsulfonila, um grupo C₁-C₆ alquilamino e um grupo di(C₁-C₆ alquil)amino (em que os grupos alquila são iguais ou diferentes).

19. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo
25 fato de B ser um grupo C₆-C₁₀ arila, um grupo C₆-C₁₀ arila substituído, um grupo heterociclila aromático de 5 ou 6 membros, um grupo heterociclila aromático de 5 ou 6 membros ou um grupo tendo a fórmula (Vb):



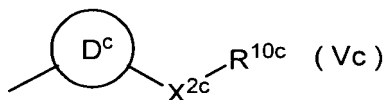
em que D^b representa um grupo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ arila, um grupo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ arila substituído, um grupo heterociclila aromático de 5 ou 6 membros ou um grupo heterociclila aromático de 5 ou 6 membros e o(s) substituinte(s) de cada grupo de D^b representa(m) 1 a 3 grupos que são iguais ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte $\alpha 1$,

X^{2b} representa um grupo tendo a fórmula -O- e

R^{10b} representa um grupo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, um grupo $\text{C}_1\text{-C}_6$ substituído, um grupo $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenila substituído ou um grupo $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinila substituído e o(s) substituinte(s) de cada grupo de R^{10b} representar(em) 1 a 3 grupos que são iguais ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte $\delta 2$, e o(s) substituinte(s) de cada grupo de B representa 1 a 3 grupos que são iguais ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte $\alpha 1$, e

o Grupo Substituinte $\delta 2$ representa o grupo consistindo de um grupo hidroxila, um grupo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi, um grupo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquiltio, um grupo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilamino e um grupo di($\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil)amino (em que os grupos alquila são iguais ou diferentes).

20. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de B ser um grupo fenila, um grupo fenila substituído (em que o(s) substituinte(s) representa(m) 1 a 3 grupos que são iguais ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte $\alpha 5$) ou um grupo tendo a fórmula (Vc):



em que D^c representa um grupo fenila ou um grupo fenila substituído (em que o(s) substituinte(s) representa(m) 1 a 3 grupos que são os mesmos ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte $\alpha 5$,

X^{2c} representa um grupo tendo a fórmula -O- e

R^{10c} representa um grupo C_1-C_6 alquila substituído (em que o(s) substituinte(s) representa(m) 1 a 3 grupos que são iguais ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte $\delta 3$),

o Grupo Substituinte $\alpha 5$ representa o grupo consistindo de um grupo C_1-C_6 alquila, um grupo C_1-C_6 halogênio, um grupo C_1-C_6 alcóxi, um grupo C_1-C_6 alcóxi halogênio, um grupo amino, um grupo C_1-C_6 alquilamino, um grupo di(C_1-C_6 alquil) amino (em que os grupos alquila são iguais ou diferentes) e são um grupo halogênio e

o Grupo Substituinte $\delta 3$ representa o grupo consistindo de um grupo hidroxila, um grupo C_1-C_6 alcóxi e um grupo C_1-C_6 alquiltio.

21. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de R^1 ser um grupo C_1-C_8 alquila, um grupo C_1-C_8 alquila substituído, um grupo C_2-C_6 alquenila substituído, um grupo C_2-C_6 alquenila substituído, um grupo C_2-C_6 alquinila, um grupo C_2-C_6 alquinila substituído, um grupo hidrocarboneto cíclico C_3-C_{10} , um grupo hidrocarboneto cíclico C_3-C_{10} substituído, um grupo heterociclila de 3 a 10 membros ou um grupo heterociclila de 3 a 10 membros substituído, o(s) substituinte(s) de cada grupo que não o grupo hidrocarboneto cíclico e o grupo heterociclila de R^1 representar(em) 1 a 3 grupos que são iguais ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte $\alpha 1$ ou $\beta 1$ e o(s) substituinte(s) do grupo hidrocarboneto cíclico e o grupo heterociclila de R^1 representar(em) 1 a 3 grupos que são iguais ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte $\alpha 1$, e

R^2 ser um átomo de hidrogênio, um grupo C_1-C_6 alquila ou um grupo C_3-C_8 cicloalquila, ou R^1 e R^2 juntos com o átomo de nitrogênio a que são ligados formarem um grupo heterociclila contendo nitrogênio de 3 a 10 membros.

R^3 ser um grupo C_1-C_6 alquila, um grupo C_3-C_8 cicloalquila ou um grupo C_1-C_6 alcóxi e

R^4 ser um átomo de hidrogênio, um grupo C_1-C_6 alquila ou um grupo C_3-C_8 cicloalquila ou R^3 e R^4 juntos formarem um grupo C_1-C_5 alquileno.

5 R^5 ser um átomo de hidrogênio, um grupo C_1-C_6 alquila ou um grupo C_3-C_8 cicloalquila.

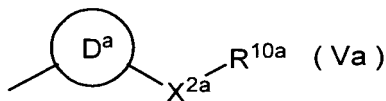
R^6 ser um átomo de hidrogênio, um grupo C_1-C_6 alquila ou um grupo C_3-C_8 cicloalquila,

R^7 ser um átomo de hidrogênio, um grupo C_1-C_6 alquila ou um grupo C_3-C_8 cicloalquila e

10 R^8 ser um átomo de hidrogênio, um grupo C_1-C_6 alquila ou um grupo C_3-C_8 cicloalquila, ou R^7 e R^8 juntos formarem um grupo C_2-C_4 alquileno,

15 Y ser uma única ligação, um grupo C_1-C_6 alquileno ou um grupo C_1-C_6 alquileno substituído (em que o(s) substituinte(s) representa(m) 1 a 3 grupos que são os mesmos ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte γ) e

20 B ser um grupo cicloalquila C_3-C_{10} , um grupo C_3-C_{10} cicloalquila substituído, um grupo C_6-C_{10} arila, um grupo C_6-C_{10} arila substituído, um grupo heterociclila aromático de 5 a 10 membros, um grupo heterociclila de 5 a 10 membros substituído ou um grupo tendo a fórmula (Va):



25 em que D^a representa um grupo cicloalquila C_3-C_{10} , um grupo cicloalquila C_3-C_{10} substituído, um grupo C_6-C_{10} arila, um grupo C_6-C_{10} arila substituído, um grupo heterociclila aromático de 5 a 10 membros ou um grupo heterociclila de 5 a 10 membros substituído e o(s) substituinte(s) de cada grupo de D^a representa(m) 1 a 3 grupos que são iguais ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte $\alpha 1$,

X^{2a} representa um grupo tendo a fórmula $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$ ou $-\text{S}-$ e

R^{10a} representa um grupo C_1-C_6 alquila, um grupo C_1-C_6 alquila substituído, um grupo C_2-C_6 alquenila, um grupo C_2-C_6 alquenila substituído, um grupo C_2-C_6 alquinila ou um grupo C_2-C_6 alquinila substituído e o(s) substituinte(s) de cada grupo de R^{10a} representa(m) 1 a 3 grupos que são os mesmos ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte $\delta 1$ e o(s) substituinte(s) de cada grupo de B representa(m) 1 a 3 grupos que são os mesmos ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte $\alpha 1$.

22. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de R^1 ser um grupo C_1-C_6 alquila, um grupo C_1-C_6 alquila substituído (em que o(s) substituinte(s) representa(m) 1 a 3 grupos que são iguais ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte $\alpha 2$ ou $\beta 2$), grupo hidrocarboneto cíclico C_3-C_8 ou um grupo hidrocarboneto cíclico C_3-C_8 substituído (em que o(s) substituinte(s) representa(m) 1 a 3 grupos que são os mesmos ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte $\alpha 2$),

R^2 ser um átomo de hidrogênio,

R^3 ser um grupo C_1-C_6 alquila,

R^4 ser um átomo de hidrogênio,

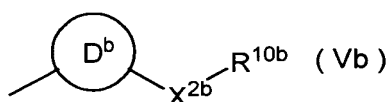
R^5 e R^6 serem átomos de hidrogênio,

R^7 ser um grupo C_1-C_4 alquila,

R^8 ser um grupo C_1-C_4 alquila,

Y ser uma única ligação e

B ser um grupo C_6-C_{10} arila, um grupo C_6-C_{10} arila substituído, um grupo heterociclila aromático de 5 ou 6 membros, um grupo heterociclila aromático de 5 ou 6 membros ou um grupo tendo a fórmula (Vb):



em que D^b representa um grupo C_6-C_{10} arila, um grupo C_6-C_{10} arila substituído, um grupo heterociclila aromático de 5 ou 6 membros ou um

grupo heterociclila aromático de 5 ou 6 membros substituído e o(s) substituinte(s) de cada grupo de D^b representar(em) 1 a 3 grupos que são iguais ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte $\alpha 1$,

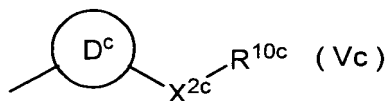
X^{2b} representa um grupo tendo a fórmula $-O-$ e

- 5 R^{10b} representa um grupo C_1-C_6 alquila, um grupo C_1-C_6 alquila substituído, um grupo C_2-C_6 alquenila substituído ou um grupo alquinila C_2-C_6 substituído e o(s) substituinte(s) de cada grupo de R^{10b} representa(m) 1 a 3 grupos que são os mesmos ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte $\delta 2$ e o(s) substituinte(s) de cada grupo de
- 10 B representa(m) 1 a 3 grupos que são os mesmos ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte $\alpha 1$.

23. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de R^1 ser um grupo C_2-C_7 alquila ou um grupo C_4-C_7 cicloalquila,

- 15 R^2 ser um átomo de hidrogênio,
 R^3 ser um grupo C_1-C_6 alquila,
 R^4 ser um átomo de hidrogênio,
 R^5 e R^6 serem átomos de hidrogênio,
 R^7 ser um grupo C_1-C_4 alquila,
- 20 R^8 ser um grupo C_1-C_4 alquila,
Y ser uma única ligação e

- B ser um grupo fenila, um grupo fenila substituído (em que o(s) substituinte(s) representa(m) 1 a 3 grupos que são os mesmos ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte $\alpha 5$) ou um grupo tendo a
- 25 fórmula (Vc):



em que D^c representa um grupo fenila ou um grupo fenila substituído (em que o(s) substituinte(s) representa(m) 1 a 3 grupos que podem ser os mesmos ou diferentes e são selecionados do Grupo Substituinte $\alpha 5$),

X^{2c} representa um grupo tendo a fórmula $-O-$ e

R^{10c} representa um grupo C_1-C_6 alquila substituído (em que o(s) substituinte(s) representa(m) 1 a 3 grupos que podem ser os mesmos ou diferentes e são seleccionados do Grupo Substituinte $\delta 3$).

- 5 24. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou seu sal farmacologicamente aceitável, caracterizado pelo fato de ser seleccionado do grupo consistindo de:
- butilamida do ácido (2S, 4S, 5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico,
- 10 butilamida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico,
- [(S)-2-metilbutil]amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico, ciclopentilamida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico,
- 15 isobutilamida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico,
- (2,2-dimetilpropil)amida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-isopropilexanóico,
- 20 (2,2-dimetilpropil)amida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico,
- (2,2dimetilpropil)amida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico,
- (2,2-dimetilpropil)amida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-cloro-
- 25 5fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico,
- (2,2dimetilpropil)amida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(2metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-2-etil-4-hidróxi hexanóico,
- (2,2dimetilpropil)amida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-2-etil-4-hidróxi hexanóico,

- (2,2dimetilpropil)amida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-propil hexanóico,
 ciclo-hexilamida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(2metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico,
 5 ciclo-hexilamida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico,
 ciclo-hexilamida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,6-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico,
 ciclopentilamida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico,
 10 [(S)-2-metilbutil]amida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico,
 ciclopentilamida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,3-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico ou
 15 ciclopentilamida do ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,6-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidróxi-2-metilexanóico.

25. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender o composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 24 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo como um
 20 ingrediente ativo.

26. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 25, caracterizada pelo fato de ser para o tratamento ou prevenção de uma doença que pode ser tratada ou evitada pela inibição da renina.

27. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 25, caracterizada pelo fato de ser para o tratamento ou prevenção da
 25 hipertensão.

28. Uso do composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 24 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, dito uso caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para

o tratamento ou prevenção de uma doença.

29. Uso de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de a doença ser hipertensão.

5 30. Método para tratar ou prevenir uma doença, dito método caracterizado pelo fato de compreender administrar uma quantidade farmacologicamente eficaz do composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 24 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo a um animal de sangue quente.

10 31. Método de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo fato de a doença ser uma doença que pode ser tratada ou evitada pela inibição da renina.

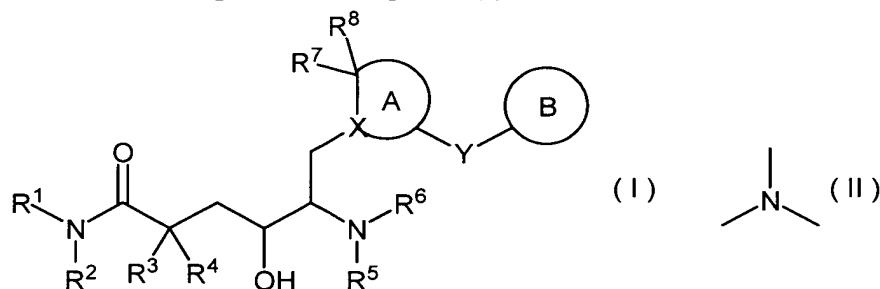
32. Método de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo fato de a doença ser hipertensão.

15 33. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 30 a 32, caracterizado pelo fato de o animal de sangue quente ser um humano.

RESUMO

“COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DO COMPOSTO, E, MÉTODO PARA TRATAR OU PREVENIR UMA DOENÇA”

É descrito um excelente medicamento para tratamento de hipertensão. É especificamente descrito um agente farmacêutico contendo um composto representado pela forma geral (I) abaixo ou similar



[na fórmula, R¹ representa H, uma alquila opcionalmente substituída, uma alquenila opcionalmente substituída, um hidrocarboneto cíclico opcionalmente substituído, uma heterociclila opcionalmente substituída ou similar; R² representa H, uma alquila opcionalmente substituída, uma alquenila opcionalmente substituída, uma cicloalquila opcionalmente substituída ou similar; R³ e R⁴ representam independentemente H, uma alquila opcionalmente substituída, uma alquenila opcionalmente substituída, uma cicloalquila opcionalmente substituída ou similar; R⁵ e R⁶ representam independentemente H, uma alquila opcionalmente substituída, uma cicloalquila opcionalmente substituída, um alcóxi opcionalmente substituído ou similar; R⁷ e R⁸ representam independentemente H, uma alquila opcionalmente substituída, uma cicloalquila opcionalmente substituída ou similar; X representa um grupo representado pela fórmula acima (II) ou similar; A representa um hidrocarboneto cíclico opcionalmente substituído, uma heterociclila opcionalmente substituída ou similar; Y representa uma única ligação, um alquileno opcionalmente substituído, um alquenileno opcionalmente substituído, -(CH₂)_a-X¹-(CH₂)_b- (em que X¹ representa -NH-, -O- ou similar, e a e b representam respectivamente um número de 0-5) ou

similar; e B representa um hidrocarboneto opcionalmente substituído, uma heterociclila opcionalmente substituída ou similar].