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

(11) BR 112014009070-0 B1

(22) Data do Depósito: 12/10/2012

(45) Data de Concessão: 23/11/2021

(54) Título: MÉTODO DE SÍNTESE E INTERMEDIÁRIOS ÚTEIS NA PREPARAÇÃO DE PIRROLOBENZO-DIAZEPINAS

(51) Int.Cl.: C07D 207/20; C07D 207/24; C07D 487/04; C07D 401/12; C07D 409/12; (...).

(30) Prioridade Unionista: 14/10/2011 US 61/547.207.

(73) Titular(es): MEDIMMUNE LIMITED.

(72) Inventor(es): PHILIP WILSON HOWARD; ARNAUD TIBERGHIEN.

(86) Pedido PCT: PCT EP2012070232 de 12/10/2012

(87) Publicação PCT: WO 2013/053872 de 18/04/2013

(85) Data do Início da Fase Nacional: 14/04/2014

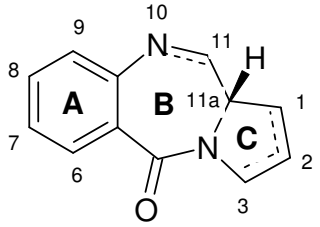
(57) Resumo: TODO DE SÍNTESE E INTERMEDIÁRIOS ÚTEIS NA PREPARAÇÃO DE PIRROLOBENZO-DIAZEPINAS. Um composto da fórmula I: Rg em que: R 7 é selecionado a partir de: OR\ onde RA é selecionado a partir de alquila saturado C1-4, opcionalmente substituído por fenila, que pode carregar um substituinte de cloro, piridila e furanila; cloro; NH2; -CH 2 -0-C(=O)Me; R 8 é 0Prot 0 , onde Prot 0 é um grupo de proteção de oxigênio com base em silício ortogonal a Rc; R 9 é selecionado a partir de H, metila e metóxi; Rs é selecionado a partir de CF 3 , (CF 2),CF 3 , CH 3 e ·-0-cH,. I e Rc é selecionado a partir de: (i) -C(=0)-0 Rc 1 , onde Rc 1 é um grupo alquila C1-4 saturado; (ii) -CH2-0-C(=O)Rc 2 , onde Rc 2 é metila ou fenila; (iii) -CH2-0-Si-(Rsi 1) (Rsi 2)(Rsi3), onde Rsi 1, Rsi 2 , Rsi 3 são, independentemen- te, selecionados a partir de um grupo alquila saturado C1-s e um grupo fenila; e (iv) -C(-YRc 3)(-YRc 4), onde cada Y é, independentemente, O ou S, e onde Rc 3 e Rc 4 são, independentemente, um grupo alquila C 1 _ 4 saturado, ou juntos for- mam um alquileno C2-3.

“MÉTODO DE SÍNTESE E INTERMEDIÁRIOS ÚTEIS NA PREPARAÇÃO DE PIRROLOBENZO-DIAZEPINAS”

[001]A presente invenção se refere a métodos úteis na síntese de pirrolobenzodiazepinas (PBDs), e, em particular, de pirrolobenzodiazepinas que apresentam substituição C2 e proteção N10.

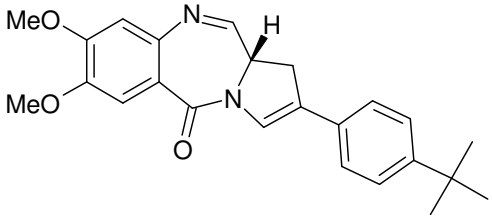
FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[002]PBDs apresentam a estrutura geral:

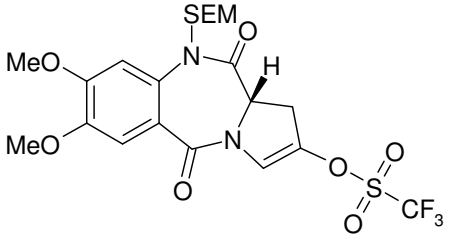


Compostos C2-substituídos

[003]No WO 2004/043963, uma faixa diversa de compostos citotóxicos que apresentam um grupo arila na posição C2, por exemplo:



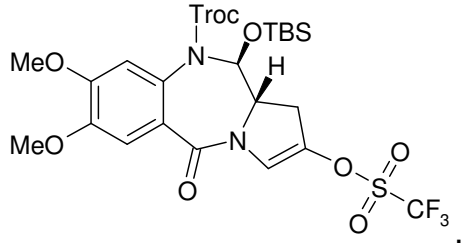
foi divulgada. A síntese destes compostos foi obtida por intermédio do seguinte intermediário:



cuja síntese foi descrita em detalhes no WO 00/12508. Um intermediário dimérico análogo é divulgado no WO 2010/010347.

[004]O WO 2005/085251 divulga a síntese de diversos compostos citóxicos que apresentam um substituinte aromático ou substituinte insaturado em C2 a partir do

intermediário:



.

[005]Estes intermediários são muito úteis para a síntese de compostos de PBD substituídos com C2 que apresentam uma ligação imina N10-C11, ou compostos facilmente deriváveis a partir dos mesmos, por exemplo, versões de bissulfito, conforme no WO 2010/010347. Os grupos de proteção N10 usados não são lábeis sob as condições usadas para adicionar os substituintes de arila C2, por exemplo, em uma ligação de Suzuki usando um catalisador de paládio.

[006]O grupo arila C2 ou insaturado é instalado através da formação de um triflato de enol C2, seguido por uma reação de Suzuki catalisada por paládio. É vantajoso adicionar os substituintes de arila C2 ou insaturados o mais tarde possível na síntese pelos métodos descritos acima, conforme isto significa, uma faixa diversa de substituintes pode ser adicionada a um “núcleo” único.

[007]Entretanto, existem compostos de interesse onde os grupos de proteção ou ligadores desejados em N10 são lábeis sob as condições de triflação (por exemplo, carbamatos de *p*-aminobenzila ou p-hidroxibenzila substituídos) ou catálise de paládio (por exemplo, Alloc), veja abaixo.

[008]Tais grupos são, preferivelmente, introduzidos em um ponto na síntese da PBD antes que o anel B seja formado por ciclização. De outro modo, estes grupos precisariam ser adicionados por intermédio de um cloroformiato à ligação imina das PBDs. Além disso, a ciclização da PBD é melhor realizada onde o nitrogênio pro-N10 tem apenas um hidrogênio único ligado, isto é, onde o grupo de proteção já está no lugar.

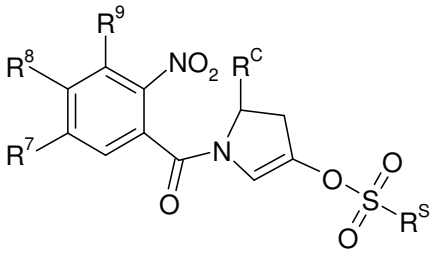
[009]O WO 2005/085259 divulga compostos de PBD úteis como intermediários na síntese de dímeros de PBD. Estes intermediários têm um grupo hidróxi na posição

C7 ou C8.

DIVULGAÇÃO DA INVENÇÃO

[010]Os presentes inventores desenvolveram um intermediário chave para a produção de PBDs substituídas com C2 que apresentam um grupo de proteção N10 sensível ao paládio, e um método para sua síntese.

[011]Em um primeiro aspecto, a presente invenção compreende um composto da fórmula I:



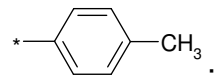
I

em que:

R^7 é selecionado a partir de: OR^A, onde R^A é selecionado a partir de alquila saturado C_{1-4}, opcionalmente substituído por fenila, que fenila pode carregar um substituinte de cloro, piridila e furanila; cloro; NH_2; e $-CH_2-O-C(=O)Me$;

R^8 é $OProt^O$, onde $Prot^O$ é um grupo de proteção de oxigênio com base em silício ortogonal a R^C;

R^9 é selecionado a partir de H, metila e metóxi;

R^S é selecionado a partir de CF_3, $(CF_2)_3CF_3$, CH_3 e ;

e

R^C é selecionado a partir de:

(i) $-C(=O)-OR^{C1}$, onde R^{C1} é um grupo alquila C_{1-4} saturado;

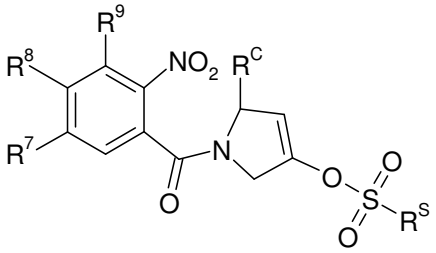
(ii) $-CH_2-O-C(=O)R^{C2}$, onde R^{C2} é metila ou fenila;

(iii) $-CH_2-O-Si-(R^{Si1})(R^{Si2})(R^{Si3})$, onde R^{Si1}, R^{Si2}, R^{Si3} são, independentemente, selecionados a partir de um grupo alquila saturado C_{1-6} e um grupo fenila; e

(iv) $-C(-YR^{C3})(-YR^{C4})$, onde cada Y é, independentemente, O ou S, e onde R^{C3} e R^{C4} são, independentemente, um grupo alquila saturado C_{1-4}, ou juntos for-

mam um alquileno C_{2-3}.

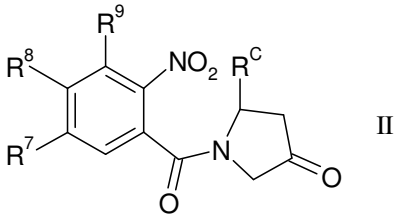
[012]O composto da fórmula I é, preferível e substancialmente livre de qualquer um entre o composto correspondente da fórmula IB:



IB

em que R^7, R^8, R^9 e R^C são definidos no composto da fórmula I. "Substancialmente livre" significa que existe menos do que 5 % em peso do composto da fórmula IB em comparação à quantidade dos compostos da fórmula I. Mais preferivelmente, existe menos do que 1 % ou 0,1 % em peso do composto da fórmula IB.

[013]Em um segundo aspecto, a presente invenção fornece um método para sintetizar um composto da fórmula I, conforme definido no primeiro aspecto da invenção, a partir de um composto da fórmula II:

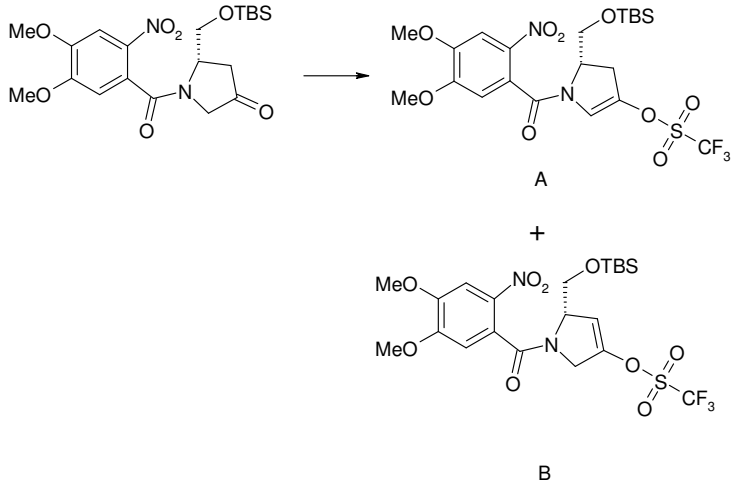


II

em que R^7, R^8, R^9 e R^C são definidos no primeiro aspecto;

compreendendo tratar II com o anidrido apropriado e 2,6-lutidina anidra ou 2,6-^{t}Bu-piridina anidra em uma temperatura de -35 °C ou menos em um solvente orgânico seco sob uma atmosfera inerte.

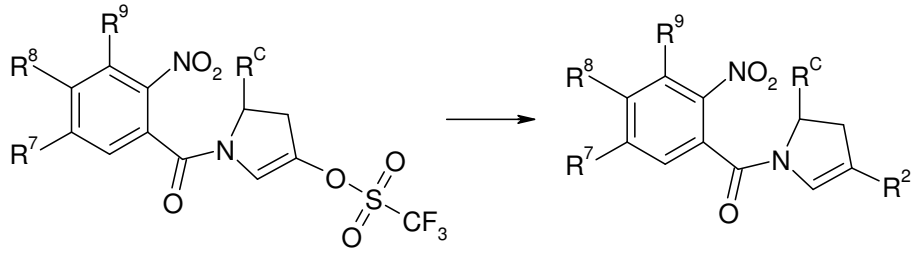
[014]A seguinte reação foi previamente divulgada (Kang, G-D., *et al.*, Chem. Commun., 2003, 1680 - 1689):



[015]Esta reação foi realizada usando (trifluorometanossulfonil)aminopiridina a -78 °C, que seguiu o tratamento com LDA (lítio dietilamida) ou NaHMDS (sódio hexametildisilazida). O método que envolve LDA forneceu uma mistura de A a B na razão 1:4, embora o método com NHDMS tenha fornecido apenas B.

[016]Os compostos da fórmula I podem ser convertidos em compostos de PBD protegidos com N10 pelas seguintes etapas.

A.



onde R^2 é selecionado a partir de:

(i) um grupo arila C_{5-20} opcionalmente substituído;

(ii) um grupo alquila C_{1-5} opcionalmente substituído (incluindo um grupo alquenila C_{2-5} e um grupo alquinila C_{2-5}); e

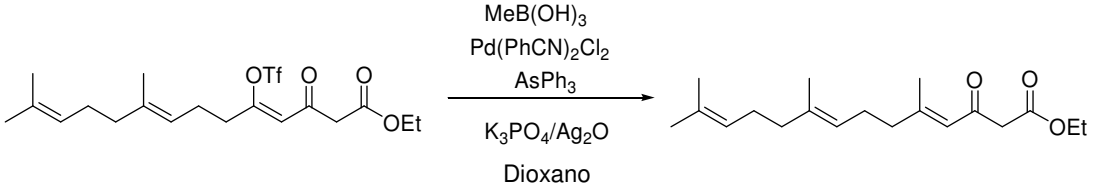
(iii) H.

[017]Estas conversões são realizadas usando catálise de paládio, e incluem: ligações de Suzuki com um derivado de boro apropriado; ligação de Heck com alcenos, incluindo acrilamidas e acrilatos; ligações de Stille com reagentes de organo esta-

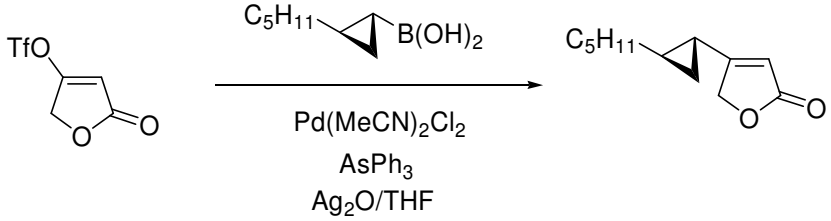
nho, tais como reagentes de alquil estanho; ligações de Sonagishira com alcinos; e transferência de hidreto usando trietil silanos.

[018]A conversão onde R^2 é um grupo arila C_{5-20} opcionalmente substituído (uma ligação de Suzuki) é realizada por ligação cruzada catalisada por paládio de I com o derivado de aril boro apropriado. O catalisador de paládio pode ser qualquer catalisador adequado, por exemplo, $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(OCOCH_3)_2$, $PdCl_2$ ou $Pd(dba)_3$.

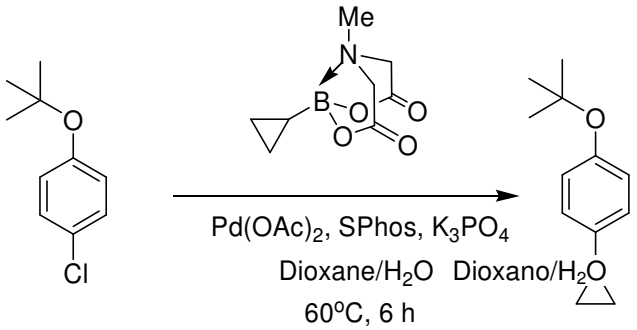
[019]As ligações de Suzuki também podem ser usadas para a ligação cruzada da espécie alquil boro. O grupo de Gibbs relatou (Mu, Y.Q e Gibbs, R.A, *Tetrahedron Letters*, 36, 5669 - 5672, 1995) a conversão bem sucedida de um triflato de enol em um alceno substituído com metila (usando um catalisador de $Pd(PHCN)_2)Cl_2$):



[020]O grupo de Deng obteve com êxito a ligação de um ácido ciclopropilborônico e um triflato cíclico usando um catalisador de Pd $(MeCN)_2Cl_2$ (Yao e Deng, *J. Org. Chem.* 2000, *65*, 1609).

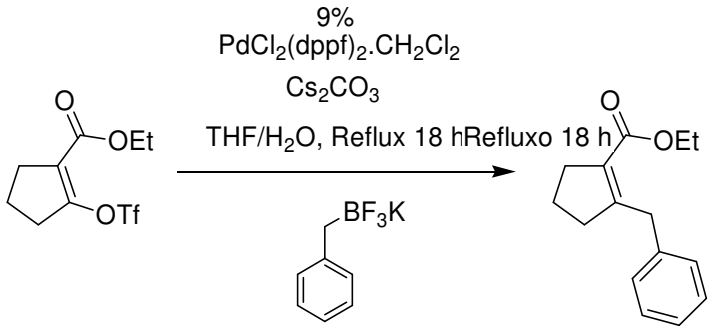


[021]Boronatos de ciclopropila MIDA foram ligados com êxito aos cloretos de arila sob condições de liberação lenta; boronatos de MIDA intactos são resistentes às condições de Suzuki padrão, devido a sua hibridização piramidal (Knapp *et al. J. Am. Chem. Soc.*, 2009,*131*, 6961 - 6963). Estas condições também são aplicáveis aos enoltriflatos.

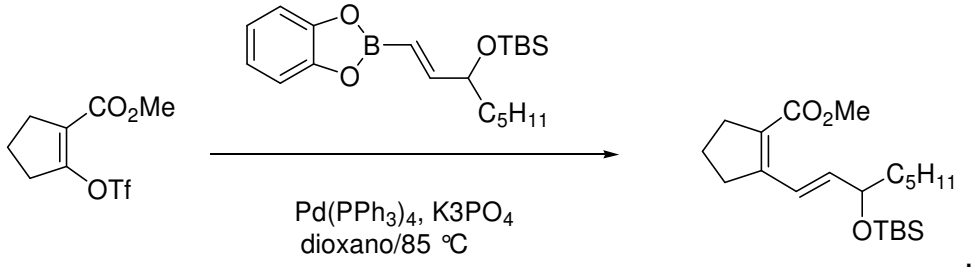


[022]Knapp *et al*. *J. Am. Chem. Soc*., 2009,*131*, 6961 - 6963

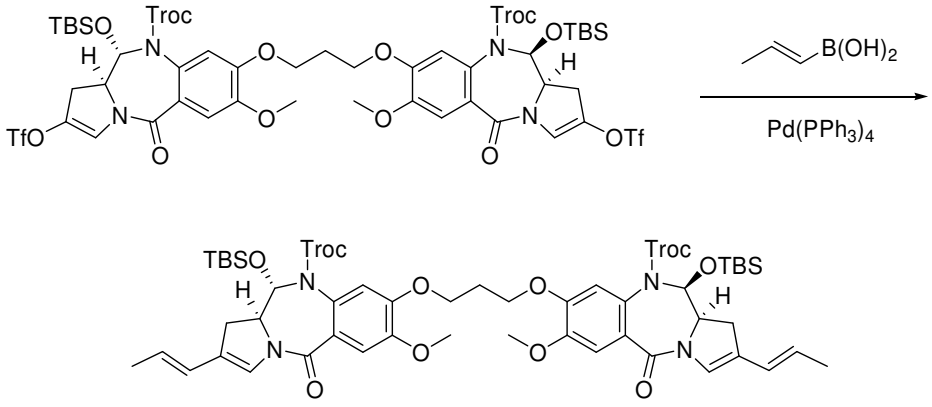
[023]Molander (Molander e Ito *Org. Lett*., 2001, *3*, 393 - 396) desenvolveu alquiltrifluoroboratos de potássio como pares de ligação de Suzuki para triflatos de arila e vinila.



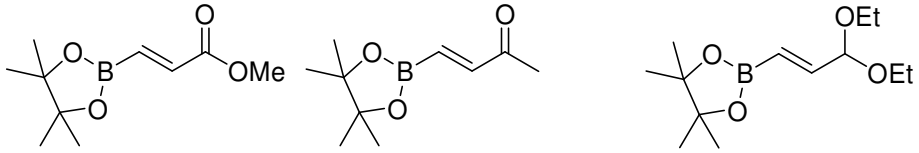
[024]As ligações de Suzuki também podem ser usadas para a ligação cruzada de espécie de alquenil boro. Suzuki e colaboradores demonstraram (Suzuki *et al*., Synlett 1990, 221*; J Org Chem* 1993, *58*, 2201) a ligação de triflatos cíclicos e compostos benzodioxolborol.



[025]Ácidos alquenil borônicos também foram ligados aos triflatos de enol de anel C de PBD (WO 2005/085251):

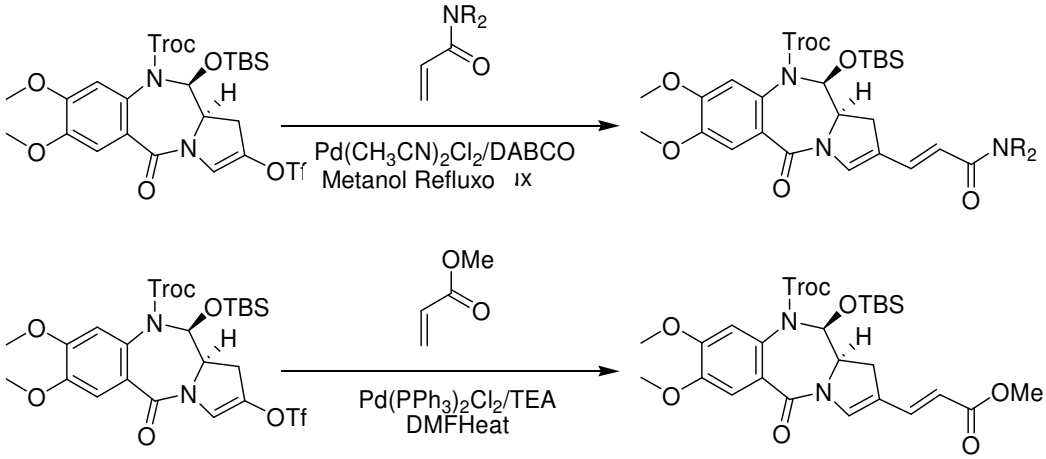


[026]Os ésteres pinacólicos de ácidos acrililborônicos são conhecidos:

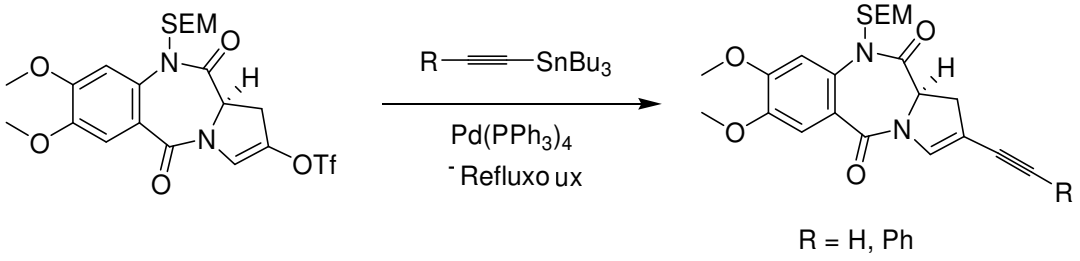


e, provavelmente, são úteis nas reações de ligação de Suzuki.

[027]Triflatos de enol de PBD foram ligados com êxito às acrilamidas e acrilatos sob condições de Heck (Chen et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett. 14*, (2004), 1547 - 1549):

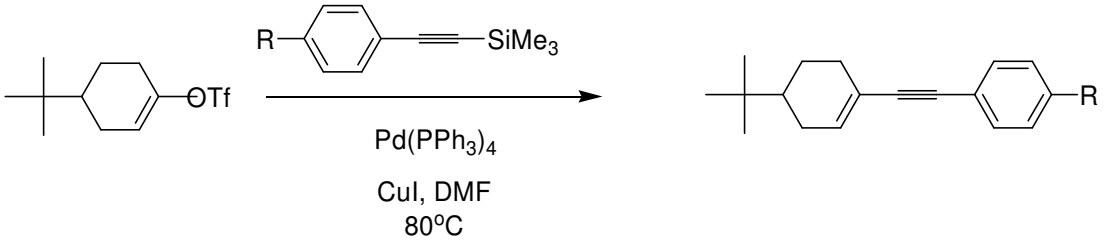


[028]Os reagentes de alquinil estanho foram ligados sob condições de Stille aos triflatos de PBD (Tiberghien et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett. 14*, (2004), 5041 - 5044):

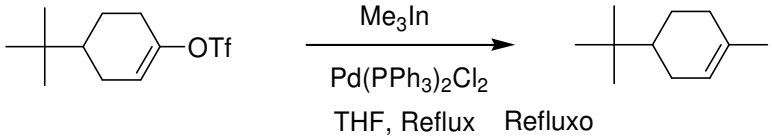


R = H, Ph

[029]Os substituintes de alquinila também podem ser instalados por intermédio da reação de Sonogishira (Nishihara et al *J. Org. Chem*., 2000, *65*, 1780 - 1787) :

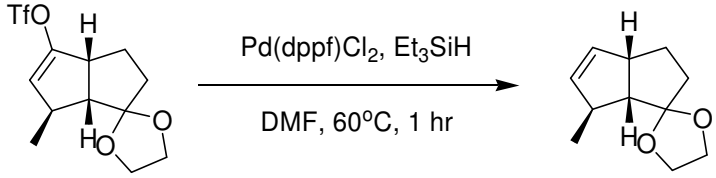


[030]Outras reações catalisadas por paládio incluem o uso de reagentes de triacilíndio mas reações de ligação cruzada (Perez *et al. Org. Lett*, 1999, *1*, 1267 - 1269) :

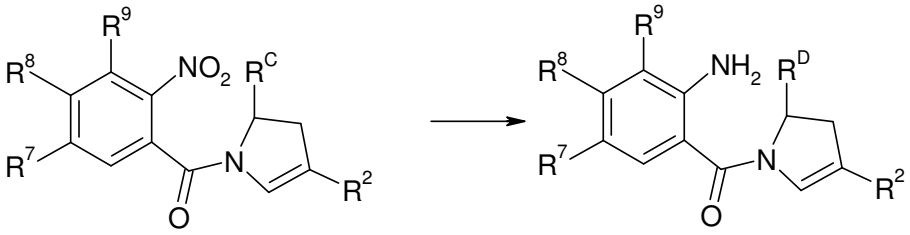


[031]O método também pode ser usado para introduzir grupos arila, vinila e alquinila.

[032]A catálise de paládio também pode ser usada em reações de transferência de hidreto para gerar alcenos com trietilsilanos (Cramer *et al. Angew. Chem. Int. Ed*. 2005, *44*, 820 - 822):



B.



III IV

onde R^D é selecionado a partir de:

(ii) $-CH_2-O-C(=O)R^{C2}$, onde R^{C2} é metila ou fenila;

(iii) $-CH_2-O-Si-(R^{Si1})(R^{Si2})(R^{Si3})$, onde R^{Si1}, R^{Si2}, R^{Si3} são, independentemente, selecionados a partir de um grupo alquila saturado C_{1-6} e um grupo fenila; e

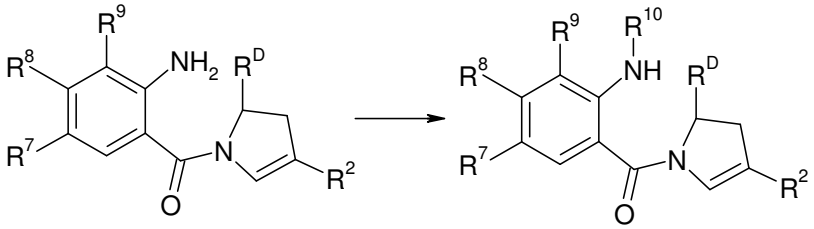
(iv) -C(-YR^{C3})(-YR^{C4}), onde cada Y é, independentemente, O ou S, e onde R^{C3} e R^{C4} são, independentemente, um grupo alquila saturado C_{1-4}, ou juntos formam um alquileno C_{2-3},

e R^D é ortogonal a $Prot^O$.

[033]Se R^C é -CH_2-O-C(=O)R^{C2} ou -CH_2-O-Si-(R^{Si1})(R^{Si2})(R^{Si3}), então a conversão de III em IV é através de redução do grupo nitro.

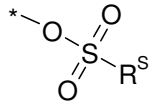
[034]Se R^C é -C(=O)-OR^{C1}, então a conversão de III em IV é obtida, primeiro, através da redução do éster e reproteção como um acetato ou éter silílico. A redução pode ser obtida através de meios padrão, por exemplo, com $LiAlH_4$, $LiBH_4$ ou $NaBH_4$, mas, preferivelmente, $LiBH_4$. A reproteção como um acetato pode ser obtida, por exemplo, através da reação com cloreto de acetila; a reproteção como um benzoato pode ser obtida, por exemplo, através da reação com cloreto de benzoila; a reproteção como um éter silílico pode ser obtida, por exemplo, através da reação com o cloreto de silila apropriado. A redução do grupo nitro depois é realizada, conforme descrita acima.

C:

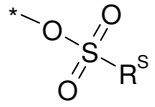


IV V

onde R^{10} é um grupo de proteção de nitrogênio com base em carbamato, que é lábil em paládio e/ou lábil sob as condições usadas para adicionar o grupo:

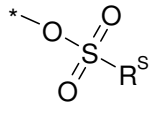


, ou contém uma porção que é lábil em paládio e/ou é lábil sob as condições usadas para adicionar o grupo:



, isto é, suscetível a ser removido na presença de paládio ou sob

as condições usadas para adicionar o grupo:

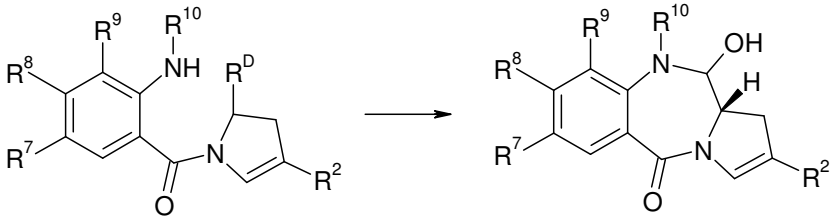


. Nesta aplicação, estes grupos de proteção são classificados como “simples” e “complexos”.

[035]A conversão de IV em V é, usualmente, obtida através da reação de IV com trifosgênio para obter o isocianato, seguido por reação com R^{10}-OH. Este método é descrito no WO 2005/023814.

[036]Alternativamente, grupos de proteção de nitrogênio simples também podem ser introduzidos como um cloroformiato, fluoroformiato ou azidoformiato. Os grupos de proteção de nitrogênio mais complexos, assim como os grupos de proteção de nitrogênio simples, podem ser introduzidos como carbonatos de O-succinamida, carbonatos de O-pentaflurofenila e carbonatos de O-nitrofenila.

D:



V VI

[037]Quando R^D é -CH_2-O-C(=O)Me, a conversão de V em VI pode ser obtida através de remoção inicial do grupo de proteção de acetato, com carbonato de potássio em metanol aquoso, ou com trietilboro-hidreto de lítio. A oxidação com periodinana de Dess-Martin (ou, alternativamente, TPAP/NMO, TFAA/DMSO, complexo de SO_3.Piridina/DMSO, PDC, PCC, BAIB/TEMPO ou sob condições de Swern) fornece o produto fechado no anel.

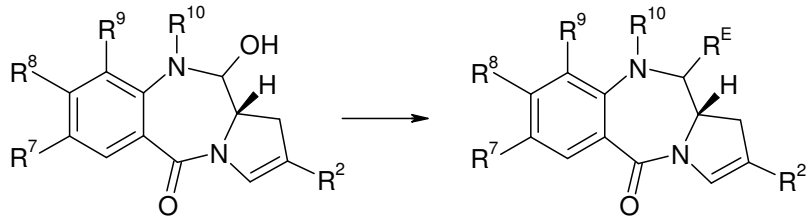
[038]Quando R^D é -CH_2-O-C(=O)Ph, a conversão de V em VI pode ser obtida através da remoção inicial do grupo de proteção de benzoato, com hidróxido de sódio em metanol aquoso, seguido por oxidação, conforme descrita acima.

[039]Quando R^D é -CH_2-O-Si-(R^{Si1})(R^{Si2})(R^{Si3}), a conversão de V em VI pode ser

obtida através da remoção inicial do grupo de proteção de éter silílico, por exemplo, usando TBAF em THF, ácido acético em aquoso THF, CsF em DMF ou HF em piridina, seguido por oxidação, conforme descrita acima. As condições de remoção devem ser selecionadas, tal que elas não removam $Prot^O$.

[040]Quando R^D é $-C(-YR^{C3})(-YR^{C4})$, a conversão de V em VI pode ser obtida através da remoção dos grupos de proteção de acetal ou tioacetal, respectivamente, com ácido ou reação com sais de Hg (II) - a ciclização ocorre espontaneamente

E:

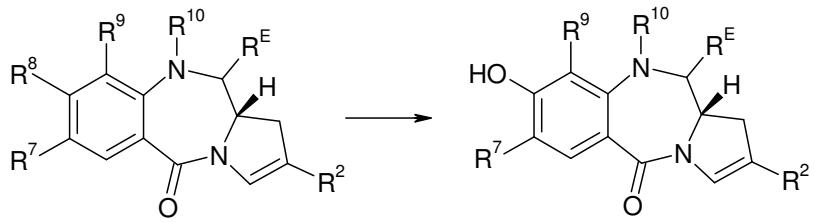


VI VII

em que R^E é selecionado a partir de: O-alquila C_{1-2}; $O\text{-}Si\text{-}(R^{Si1})(R^{Si2})(R^{Si3})$, onde R^{Si1}, R^{Si2}, R^{Si3} são definidos acima; $O\text{-}CH_2OCH_3$ (OMOM), $O\text{-}CH_2OC_2H_4OCH_3$ (OMEM), OC_5H_{10} (THP). $Prot^O$ precisa ser ortogonal a R^E, e, portanto, R^E precisa ser selecionado com isto em mente. Em algumas modalidades, R^E também pode ser OC(=O)Me.

[041]OH é convertido em R^E através de métodos convencionais. Por exemplo, quando R^E é O-alquila C_{1-2}, a conversão pode ser realizada através da reação com alquila C_{1-2}-I e óxido de prata ou (alquila $C_{1-2})_3O^+BF_4^-$ em DCM na presença de DIPEA. Quando R^E é OMOM ou OMEM, a conversão pode ser realizada através da reação com o cloreto apropriado em DCM na presença de DIPEA. Quando R^E é THP, a conversão pode ser realizada através da reação com DHP na presença de ácido. Quando R^E é $O\text{-}Si\text{-}(R^{Si1})(R^{Si2})(R^{Si3})$, a conversão pode ser realizada através da reação com o triflato apropriado na presença de 2,6-lutidina.

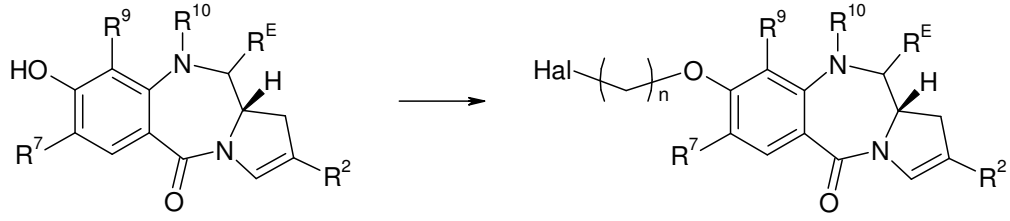
F:



VII VIII

[042]A desproteção do grupo hidróxi fenólico é realizada, por exemplo, através de acetato de lítio. As condições de remoção devem ser selecionadas, tal que elas não removam R^E.

G:



VIII IX

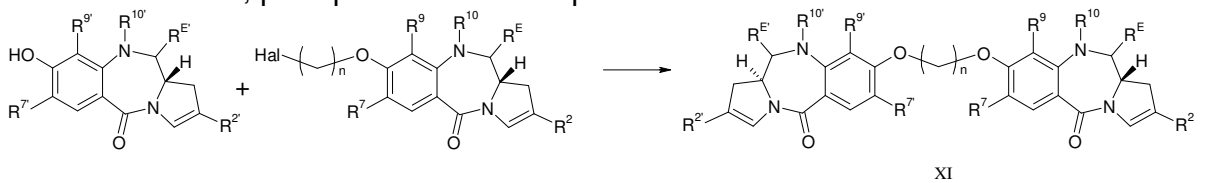
onde Hal é selecionado a partir de I, Cl e Br, e n é a partir de 1 a 12.

[043]A conversão de VIII em IX é obtida através da reação com um composto da fórmula X:



onde Q é selecionado a partir de I, Cl e Br. A reação é realizada, por exemplo, em refluxo de acetona com uma base, tal como K_2CO_3. Um excesso do composto da fórmula X é exigido para obter o produto desejado.

H: A presente invenção também fornece um método de ligar compostos das fórmulas VIII e IX, para produzir um composto da fórmula XI:



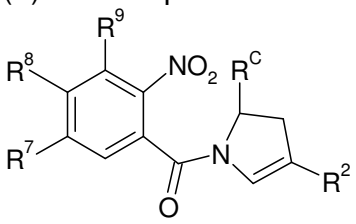
VIII IX XI

onde $R^{2'}$, $R^{7'}$, $R^{9'}$, $R^{10'}$ e $R^{E'}$ são, independentemente, selecionados a partir dos mesmos grupos, conforme R^2, R^7, R^9, R^{10} e R^E, respectivamente. A reação é

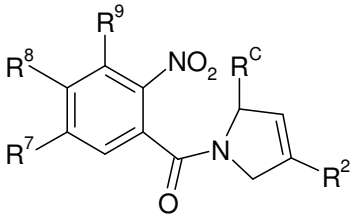
realizada, por exemplo, em refluxo de acetona com uma base, tal como K_2CO_3.

[044]A presente invenção também fornece:

(a) um composto da fórmula III:

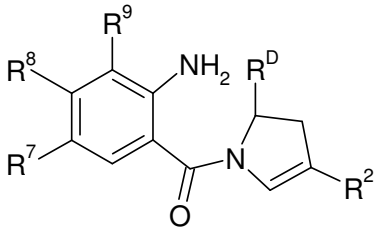


III preferível e substancialmente, livre de

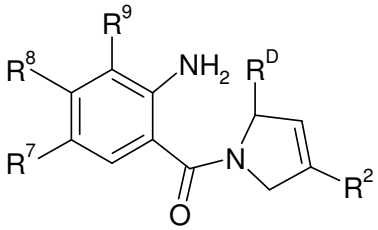


IIIB ;

(b) um composto da fórmula IV:

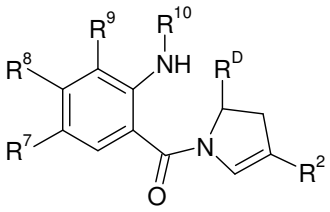


IV preferível e substancialmente, livre de

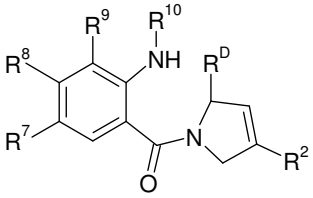


IVB ;

(c) um composto da fórmula V:

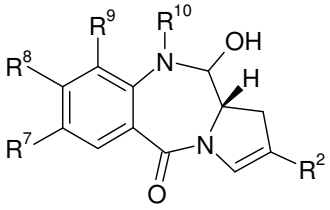


V preferível e substancialmente, livre de

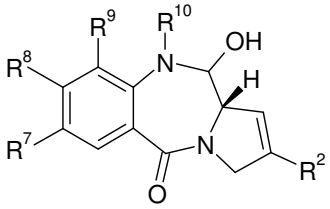


VB ;

(d) um composto da fórmula VI:

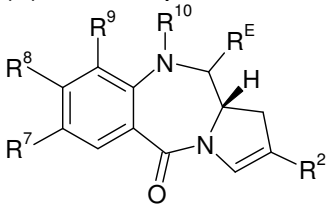


VI preferível e substancialmente, livre

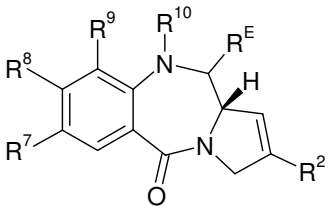


de VIB ;

(e) um composto da fórmula VII:

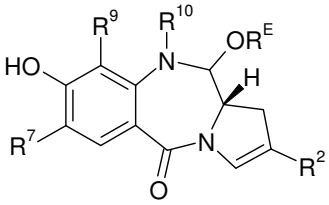


VII preferível e substancialmente, livre de

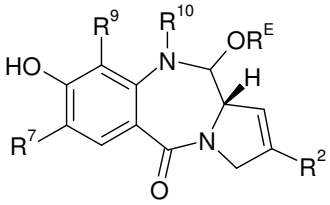


VIIB ;

(f) um composto da fórmula VIII:

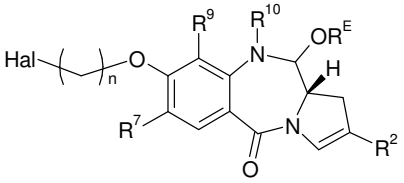


VIII preferível e substancialmente, livre de

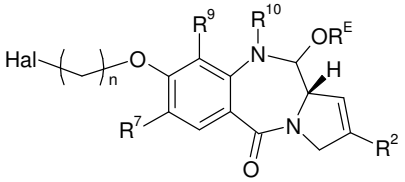


VIIIB ; e

(g) um composto da fórmula IX:



IX preferível e substancialmente, livre de



IXB

[045]O termo “substancialmente livre de” significa que existe menos do que 5 % em peso do composto do composto indesejado (isto é, versão B) em comparação à quantidade do composto desejado. Mais preferivelmente, existe menos do que 1 % ou 0,1 % em peso.

[046]A presente invenção também fornece

[047](a) um método para preparar um composto da fórmula VIII, compreendendo a etapa para preparar um composto da fórmula I a partir de um composto da fórmula II;

(b) um método para preparar um composto da fórmula IX, compreendendo a etapa para preparar um composto da fórmula I a partir de um composto da fórmula II;

(c) um método para preparar um composto da fórmula X, compreendendo a etapa para preparar um composto da fórmula I a partir de um composto da fórmula II.

[048]Nos aspectos adicionais acima da presente invenção, os grupos substituintes definidos nos compostos intermediários são os mesmos, conforme aqueles nos produtos finais onde designados da mesma forma (por exemplo, R^9 permanece o mesmo por todo o método de síntese).

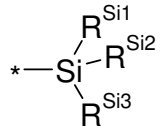
[049]Nos aspectos adicionais acima da invenção, os métodos também podem compreender as etapas intermediárias apresentadas acima.

Definições

Grupos de proteção de oxigênio com base em silício

[050]grupos de proteção de oxigênio em silício são bem conhecidos na técnica. Diversos grupos adequados são descritos nas páginas 113 a 148 de Greene, T.W. e Wuts, G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Edição, John Wiley & Sons, Inc., 1999, que é incorporado neste relatório como referência.

[051]Os grupos formam éteres silílicos com o oxigênio ao qual eles são ligados, e apresentam, em geral, a fórmula:



onde R^{Si1}, R^{Si2} e R^{Si3} são, independentemente, selecionados a partir de um grupo alquila saturado C_{1-6} e um grupo fenila. Os exemplos são:

TMS	$-SiMe_3$	TBDMS	$-SiMe(t\text{-}Bu)_2$

TES	-$SiEt_3$	TBDPS	-$SiPh_2$t-Bu
TIPS	-$Si(i\text{-}Pr)_3$	TPS	-$SiPh_3$
IPDMS	-$SiMe_2$i-Pr	DPMS	-$SiMePh_2$
DEIPS	-$SiEt_2$(i-Pr)	DTBMS	-$SiMe(t\text{-}Bu)_2$
TDS	-$SiMe_2C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$		

Ortogonal

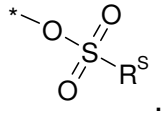
[052]Um primeiro grupo de proteção que é ortogonal a um segundo grupo de proteção significa que o primeiro grupo de proteção pode ser removido a partir de um composto que carrega grupos de proteção sem o segundo grupo de proteção que será removido.

[053]Conforme debatido acima, R^D é ortogonal a $Prot^O$, e $Prot^O$ é ortogonal a R^E.

Grupos de proteção de nitrogênio com base em carbamato

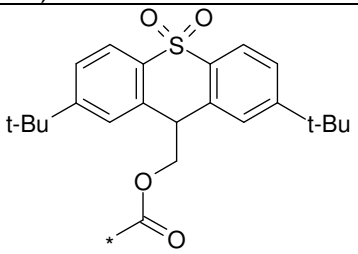
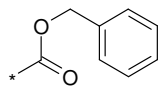
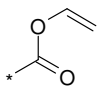
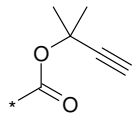
[054]Os grupos de proteção de nitrogênio com base em carbamato são bem conhecidos na técnica. Diversos grupos adequados são descritos nas páginas 503 a 549 de Greene, T.W. e Wuts, G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Edição, John Wiley & Sons, Inc., 1999, que é incorporado neste relatório como referência.

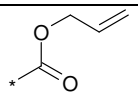
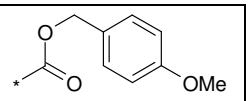
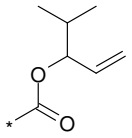
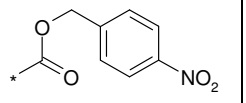
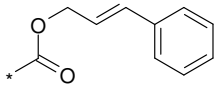
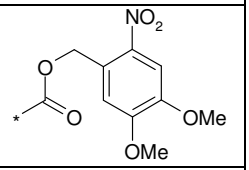
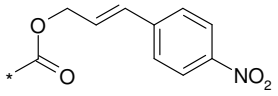
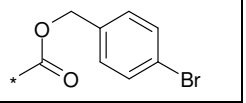
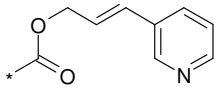
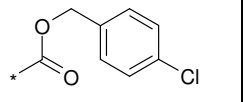
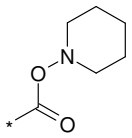
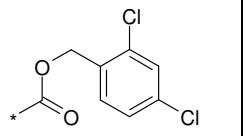
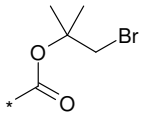
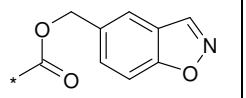
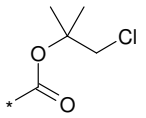
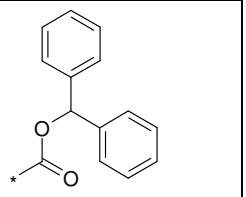
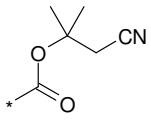
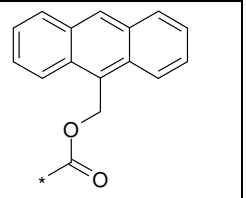
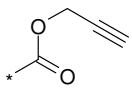
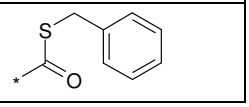
[055]Os grupos de proteção de nitrogênio com base em carbamato usados podem ser aqueles que são sensíveis ao paládio ou sensíveis às condições necessárias para adicionar o grupo:



.

[056]A Tabela 1 fornece exemplos de alguns de tais grupos (“grupos de proteção de nitrogênio simples”):

DBD-Tmoc		Cbz (carbamato de benzila)	
Voc (Carbamato de vinila)		carbamato de 1,1-dimetilpropinila	

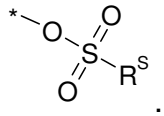
Alloc (Carbamato de alila)		Moz (carbamato de p-metoxibenzila)	
Ipaoc (carbamato de 1-isopropilalila)		PNZ (carbamato de p-nitrobenzila)	
Coc (Carbamato de cinamila)		carbamato de 3,4-dimetóxi-6-nitrobenzila	
Noc (carbamato de 4-nitrocinamila)		carbamato de p-bromobenzila	
Paloc (carbamato de 3-(3'-piridila)prop-2-enila)		carbamato de p-clorobenzila	
carbamato de N-hidroxipiperidinila		carbamato de 2,4-diclorobenzila	
carbamato de 1,1-dimetil-2-bromoetila		Bic (5-benzilisoxazolilmetil)	
carbamato de 1,1-dimetil-2- cloroetila		Carbamato de difenil-metila	
carbamato de 1,1-dimetil-2-cianoetila		carbamato de 9-antrilmetila	
carbamato de Propinila		carbamato de S-benzila	

onde o asterisco indica o ponto de ligação à posição N10.

Tabela 1

[057]Em algumas modalidades da presente invenção, o grupo de proteção de carbamato nitrogênio não é Cbz (carbamato de benzila), PNZ (carbamato de p-nitrobenzila) ou carbamato de 3,4-dimetóxi-6-nitrobenzila.

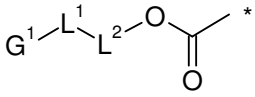
[058]Também adequados para o uso na presente invenção são grupos de proteção de nitrogênio com base em carbamato que apresentam uma arquitetura complexa (“grupos de proteção de nitrogênio complexos”). Estes grupos podem ser ou podem compreender elementos dos grupos descritos, por exemplo, no WO 00/12507. Estes grupos de proteção de nitrogênio com base em carbamato podem incluir elementos que são sensíveis ao paládio ou às condições usadas para adicionar o grupo:



.

[059]Estes elementos podem ser qualquer uma entre as estruturas listadas na Tabela 1 acima.

[060]Em uma modalidade, o grupo de proteção de nitrogênio com base em carbamato é um ligador para a conexão a um anticorpo, R^L:



onde o asterisco indica o ponto de ligação à posição N10, G^1 é um grupo funcional para formar uma conexão a um agente de ligação celular, L^1 é um ligador clivável, L^2 é uma ligação covalente ou junto com -OC(=O)- forma um ligador *self-immolative*.

[061]Em uma modalidade, o grupo de proteção R^L é removível a partir da posição N10, desse modo, para fornecer a forma de imina ou carbinoalmina da PBD.

[062]L^1 é, preferivelmente, um ligador clivável, e pode ser referido como um ativador para a ativação do ligador para a clivagem.

[063]A natureza de L^1 e L^2, onde presentes, pode variar amplamente. Estes grupos são escolhidos na base de suas características de clivagem, que podem ser ditadas pelas condições no sítio ao qual a molécula de PBD é liberada, por exemplo, como um conjugado de anticorpo-fármaco. Tais ligadores que são clivados pela ação de enzimas são preferidos, embora os ligadores que são cliváveis pelas mu-

danças no pH (por exemplo, ácido ou base lábil), temperatura ou sob irradiação (por exemplo, fotolábil) também podem ser usados. Os ligadores que são cliváveis sob condições de redução ou oxidação também podem encontrar uso na presente invenção.

[064]L^1 pode compreender uma sequência contígua de aminoácidos. A sequência de aminoácidos pode ser o substrato alvo para a clivagem enzimática, desse modo, permitindo a liberação de R^{10} a partir da posição N10.

[065]Em uma modalidade, o L^1 é clivável pela ação de uma enzima. Em uma modalidade, a enzima é uma esterase ou uma peptidase.

[066]Em uma modalidade, L^2 está presente e junto com C(=O)O forma um ligador *self-immolative*.

[067]Em uma modalidade, onde L^1 é clivável pela ação de uma enzima e L^2 está presente, a enzima cliva a ligação entre L^1 e L^2.

[068]L^1 e L^2 podem ser conectados por uma ligação selecionada a partir de:

-C(=O)NH-,

-C(=O)O-,

-NHC(=O)-,

-OC(=O)-,

-OC(=O)O-,

-NHC(=O)O-,

-OC(=O)NH-, e

-NHC(=O)NH-.

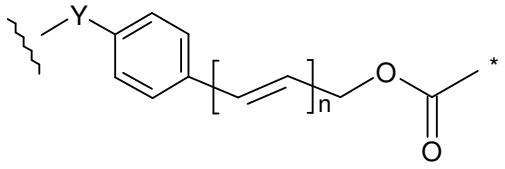
[069]Um grupo amino de L^1 que se conecta a L^2 pode ser o N-terminal de um aminoácido ou pode ser derivado de um grupo amino de uma cadeia lateral de aminoácidos, por exemplo, uma cadeia lateral de aminoácidos lisina.

[070]Um grupo carboxila de L^1 que se conecta a L^2 pode ser o C-terminal de um aminoácido ou pode ser derivado de um grupo carboxila de uma cadeia lateral de

aminoácidos, por exemplo, uma cadeia lateral de aminoácidos ácido glutâmico.

[071]Um grupo hidróxi de L^1 que se conecta a L^2 pode ser derivado de um grupo hidróxi de uma cadeia lateral de aminoácidos, por exemplo um cadeia lateral de aminoácidos serina.

[072]Em uma modalidade, -C(=O)O- e L^2 juntos formam o grupo:



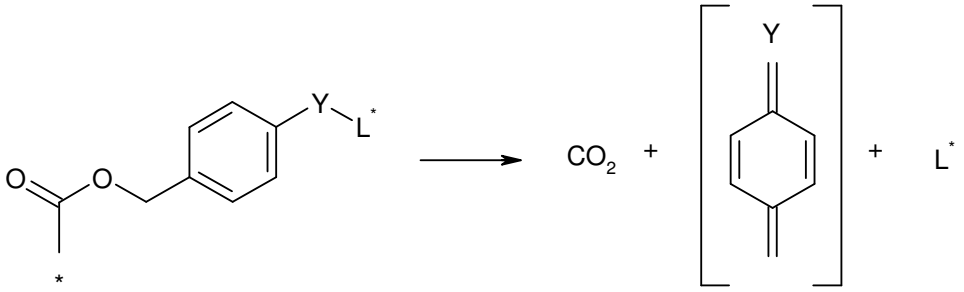
onde o asterisco indica o ponto de ligação à posição N10, a linha ondulada indica o ponto de ligação ao ligador L^1, Y é -N(H)-, -O-, -C(=O)N(H)- ou -C(=O)O- e n é 0 a 3. O anel fenileno é, opcionalmente, substituído com um, dois ou três substituintes, conforme descrito neste relatório. Em uma modalidade, o grupo fenileno é, opcionalmente, substituído com halo, NO_2, R ou OR.

[073]Em uma modalidade, Y é NH.

[074]Em uma modalidade, n é 0 ou 1. Preferivelmente, n é 0.

[075]Onde Y é NH e n é 0, o ligador *self-immolative* pode ser referido como um ligador de p-aminobenzilcarbonila (PABC).

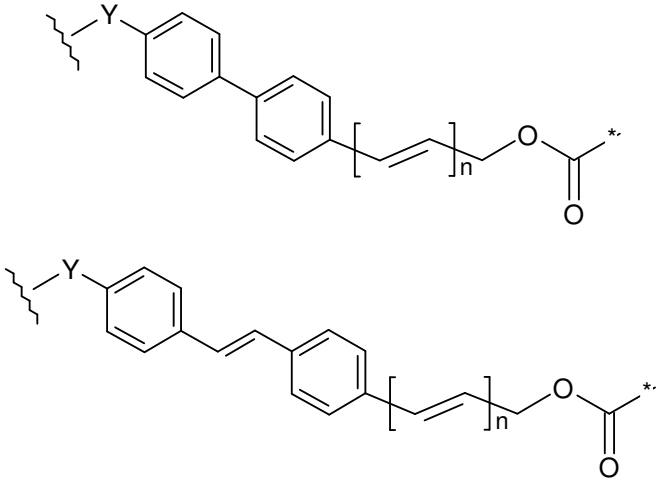
[076]O ligador *self-immolative* permitirá a liberação do composto protegido quando um sítio remoto é ativado, procedendo ao longo das linhas mostradas abaixo (para n = 0):



onde L^* é a forma ativada da porção remanescente do ligador. Estes grupos têm a vantagem de separar o sítio de ativação do composto que será protegido. Conforme descrito acima, o grupo fenileno pode ser opcionalmente substituído.

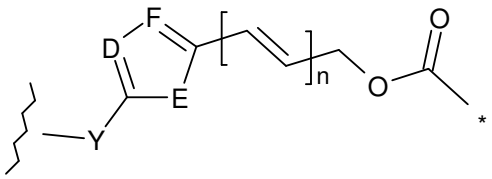
[077]Em uma modalidade descrita neste relatório, o grupo L^* é um ligador L^1, conforme descrito neste relatório, que pode incluir um grupo dipeptídeo.

[078]Em uma outra modalidade, -C(=O)O- e L^2 juntos formam um grupo selecionado a partir de:



onde o asterisco, a linha ondulada, Y e n são definidos acima. Cada anel fenileno é, opcionalmente, substituído com um, dois ou três substituintes descritos neste relatório. Em uma modalidade, o anel fenileno que apresenta o substituinte Y é, opcionalmente, substituído e o anel fenileno que não apresenta o substituinte Y não é substituído. Em uma modalidade, o anel fenileno que apresenta o substituinte Y não é substituído e o anel fenileno que não apresenta o substituinte Y é, opcionalmente, substituído.

[079]Em uma outra modalidade, -C(=O)O- e L^2 juntos formam um grupo selecionado a partir de:



onde o asterisco, a linha ondulada, Y e n são definidos acima, E é O, S ou NR, D é N, CH ou CR, e F é N, CH ou CR.

[080]Em uma modalidade, D é N.

[081]Em uma modalidade, D é CH.

[082]Em uma modalidade, E é O ou S.

[083]Em uma modalidade, F é CH.

[084]Em uma modalidade preferida, o ligador é um ligador lábil de catepsina.

[085]Em uma modalidade, L^1 compreende um dipeptídeo. O dipeptídeo pode ser representado como -NH-X_1-X_2-CO-, onde -NH- e -CO- representam os N- e C-terminais dos grupos de aminoácido X_1 e X_2, respectivamente. Os aminoácidos no dipeptídeo podem ser qualquer combinação de aminoácidos naturais. Onde o ligador é um ligador lábil de catepsina, o dipeptídeo pode ser o sítio de ação para a clivagem mediada por catepsina.

[086]Adicionalmente, para tais grupos de aminoácidos que apresentam funcionalidade de cadeia lateral carboxila ou amino, por exemplo, Glu e Lys, respectivamente, CO e NH podem representar tal funcionalidade de cadeia lateral.

[087]Em uma modalidade, o grupo -X_1-X_2- no dipeptídeo, -NH-X_1-X_2-CO-, é selecionado a partir de:

-Phe-Lys-,

-Val-Ala-,

-Val-Lys-,

-Ala-Lys-,

-Val-Cit-,

-Phe-Cit-,

-Leu-Cit-,

-Ile-Cit-,

-Phe-Arg-,

-Trp-Cit-

onde Cit é citrulina.

[088]Preferivelmente, o grupo -X_1-X_2- no dipeptídeo, -NH-X_1-X_2-CO-, é selecionado a partir de:

-Phe-Lys-,

-Val-Ala-,

-Val-Lys-,

-Ala-Lys-,

-Val-Cit-.

[089]Mais preferivelmente, o grupo $-X_1-X_2-$ no dipeptídeo, $-NH-X_1-X_2-CO-$, é -Phe-Lys- ou -Val-Ala-. Em algumas modalidades, o grupo $-X_1-X_2-$ no dipeptídeo, $-NH-X_1-X_2-CO-$, é -Val-Cit-.

[090]Outras combinações de dipeptídeo podem ser usadas, incluindo aquelas descritas por Dubowchik *et al.* (*Bioconjugate Chem.* 2002, *13*, 855 - 869), que é incorporado neste relatório como referência.

[091]Em uma modalidade, a cadeia lateral de aminoácidos é quimicamente protegida, onde apropriado. O grupo de proteção de cadeia lateral pode ser um grupo, conforme debatido abaixo, em relação ao grupo R^L. Os presentes inventores estabeleceram que as sequências de aminoácidos protegidas são cliváveis por enzimas. Por exemplo, os presentes inventores estabeleceram que uma sequência de dipeptídeos compreendendo um resíduo Lys protegido por cadeia lateral Boc é clivável por catepsina.

[092]Os grupos de proteção para as cadeias laterais de aminoácidos são bem conhecidos na técnica e são descritos no Novabiochem Catalog. Estratégias de grupo de proteção adicionais são apresentadas em Protective Groups in Organic Synthesis, Greene e Wuts.

[093]Os grupos de proteção de cadeia lateral possíveis são mostrados abaixo para tais aminoácidos que apresentam funcionalidade de cadeia lateral reativa:

Arg: Z, Mtr, Tos;

Asn: Trt, Xan;

Asp: Bzl, t-Bu;

Cys: Acm, Bzl, Bzl-OMe, Bzl-Me, Trt;

Glu: Bzl, t-Bu;

Gln: Trt, Xan;

His: Boc, Dnp, Tos, Trt;

Lys: Boc, Z-Cl, Fmoc, Z, Alloc;

Ser: Bzl, TBDMS, TBDPS;

Thr: Bz;

Trp: Boc;

Tyr: Bzl, Z, Z-Br.

[094]Em outras modalidades da invenção, os aminoácidos selecionados são aqueles que não apresentam funcionalidade de cadeia lateral reativa. Por exemplo, os aminoácidos podem ser selecionados a partir de: Ala, Gly, Ile, Leu, Met, Phe, Pro, e Val.

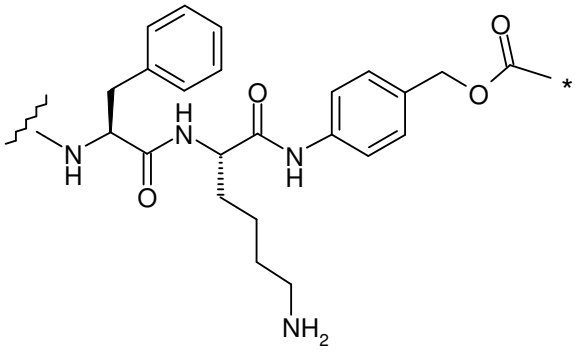
[095]Em uma modalidade, o dipeptídeo é usado em combinação com um ligador *self-immolative*. O ligador *self-immolative* pode ser conectado a $-X_2-$.

[096]Em uma modalidade, o dipeptídeo é usado em combinação com um ligador *self-immolative*. O ligador *self-immolative* pode ser conectado a $-X_2-$.

[097]Onde um ligador *self-immolative* está presente, $-X_2-$ é conectado diretamente ao ligador *self-immolative*. Preferivelmente, o grupo $-X_2-CO-$ é conectado a Y, onde Y é NH, desse modo, formando o grupo $-X_2-CO-NH-$.

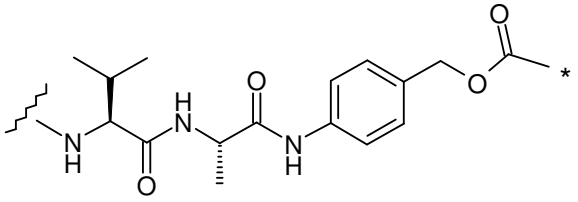
[098]$-NH-X_1-$ é conectado diretamente a A. A pode compreender a funcionalidade -CO-, desse modo, para formar uma ligação amida com $-X_1-$.

[099]Em uma modalidade, L^1 e L^2 juntos com -OC(=O)- compreendem o grupo $NH-X_1-X_2-CO-PABC-$. O grupo PABC é conectado diretamente à posição N10. Preferivelmente, o ligador *self-immolative* e o dipeptídeo juntos formam o grupo -NH-Phe-Lys-CO-NH-PABC-, que é ilustrado abaixo:



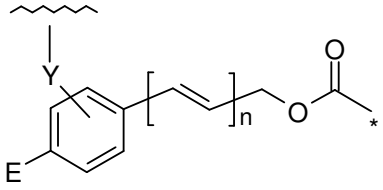
onde o asterisco indica o ponto de ligação à posição N10, e a linha ondulada indica o ponto de ligação à porção remanescente do ligador L^1 ou o ponto de ligação a A. Preferivelmente, a linha ondulada indica o ponto de ligação a A. A cadeia lateral do aminoácido Lys pode ser protegida, por exemplo, com Boc, Fmoc, ou Alloc, conforme descrito acima.

[0100]Alternativamente, o ligador *self-immolative* e o dipeptídeo juntos formam o grupo -NH-Val-Ala-CO-NH-PABC-, que é ilustrado abaixo:



onde o asterisco e a linha ondulada são definidos acima.

[0101]Em uma modalidade, L^2 junto com -OC(=O)- representa:

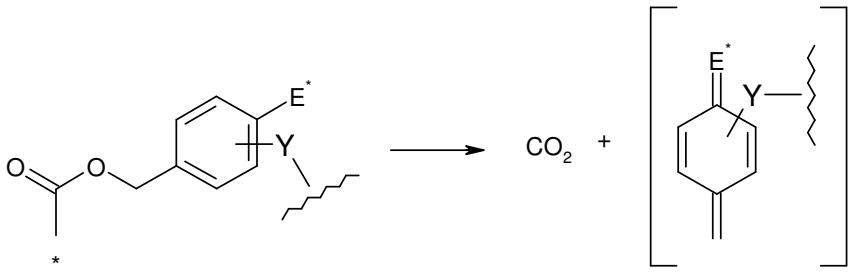


onde o asterisco indica o ponto de ligação à posição N10, a linha ondulada indica o ponto de ligação a L^1, n é 0 a 3, Y é uma ligação covalente ou um grupo funcional, e E é um grupo ativável, por exemplo, por ação enzimática ou luz, desse modo, para gerar uma unidade *self-immolative*. O anel fenileno é, opcionalmente, substituído adicionalmente com um, dois ou três substituintes, conforme descrito neste relatório. Em uma modalidade, o grupo fenileno é, opcionalmente, substituído

adicionalmente com halo, NO_2, R ou OR. Preferivelmente n é 0 ou 1, mais preferivelmente, 0.

[0102]E é selecionado, tal que o grupo é suscetível à ativação, por exemplo, por luz ou pela ação de uma enzima. E pode ser $-NO_2$ ou ácido glicurônico. O anterior pode ser suscetível à ação de uma nitrorredutase, o último à ação de uma β-glicuronidase.

[0103]Nesta modalidade, o ligador *self-immolative* permitirá a liberação do composto protegido quando E é ativado, procedendo ao longo das linhas mostradas abaixo (para n = 0):



onde o asterisco indica o ponto de ligação à posição N10, E^* é a forma ativada de E, e Y é descrito acima. Estes grupos têm a vantagem de separar o sítio de ativação do composto que será protegido. Conforme descrito acima, o grupo fenileno pode ser opcional e adicionalmente substituído.

[0104]O grupo Y pode ser uma ligação covalente à L^1.

[0105]O grupo Y pode ser um grupo funcional selecionado a partir de:

-C(=O)-

-NH-

-O-

-C(=O)NH-,

-C(=O)O-,

-NHC(=O)-,

-OC(=O)-,

-OC(=O)O-,

-NHC(=O)O-,

-OC(=O)NH-,

-NHC(=O)NH-,

-NHC(=O)NH,

-C(=O)NHC(=O)-, e

-S-.

[0106]Onde L^1 é um dipeptídeo, é preferido que Y seja -NH- ou -C(=O)-, desse modo, para formar uma ligação amida entre L^1 e Y. Nesta modalidade, a sequência de dipeptídeos não precisa ser um substrato para uma atividade enzimática.

[0107]Em uma outra modalidade, G é intencionado a formar um grupo espaçador que é adequado para conectar indiretamente L^1 a um agente de ligação celular.

[0108]L^1 e G^1 podem ser conectados por uma ligação selecionada a partir de:

-C(=O)NH-,

-C(=O)O-,

-NHC(=O)-,

-OC(=O)-,

-OC(=O)O-,

-NHC(=O)O-,

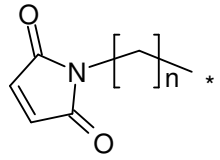
-OC(=O)NH-, e

-NHC(=O)NH-.

[0109]Em uma modalidade, o grupo funcional G^1 é ou compreende um grupo amino, ácido carboxílico, hidróxi, tiol ou maleimida para a reação com um grupo apropriado no agente de ligação celular. Em uma modalidade preferida, G^1 compreende um grupo maleimida.

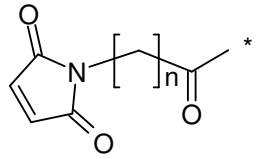
[0110]Em uma modalidade, o grupo G^1 é um grupo alquil maleimida. Este grupo é adequado para a reação com grupos tiol, particularmente, grupos cisteína tiol, presentes no agente de ligação celular, por exemplo, presentes em um anticorpo.

[0111]Em uma modalidade, o grupo G^1 é:



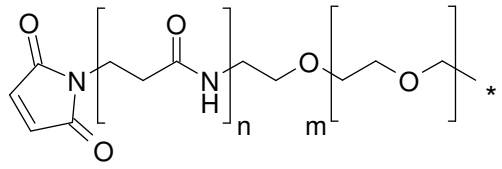
onde o asterisco indica o ponto de ligação a L^1 e n é 0 a 6. Em uma modalidade, n é 5.

[0112]Em uma modalidade, o grupo G^1 é:



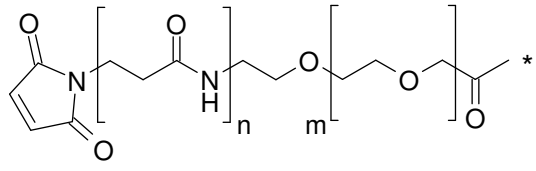
onde o asterisco indica o ponto de ligação a L^1 e n é 0 a 6. Em uma modalidade, n é 5.

[0113]Em uma modalidade, o grupo G^1 é:



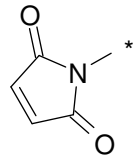
onde o asterisco indica o ponto de ligação a L^1, n é 0 ou 1, e m é 0 a 30. Em uma modalidade preferida, n é 1 e m é 0 a 10, 1 a 7, preferivelmente, 3 a 7, e, mais preferivelmente, 3 ou 7.

[0114]Em uma modalidade, o grupo G^1 é:



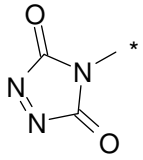
onde o asterisco indica o ponto de ligação a L^1, n é 0 ou 1, e m é 0 a 30. Em uma modalidade preferida, n é 1 e m é 0 a 10, 1 a 7, preferivelmente, 3 a 7, e, mais preferivelmente, 3 ou 7.

[0115]Em cada uma das modalidades acima, uma funcionalidade alternativa pode ser usada no lugar do grupo maleimida mostrado abaixo:



onde o asterisco indica a ligação à porção remanescente do grupo G.

[0116]Em uma modalidade, o grupo derivado de maleimida é substituído com o grupo:



onde o asterisco indica a ligação à porção remanescente do grupo G.

[0117]Em uma modalidade, o grupo maleimida é substituído com um grupo selecionado a partir de:

-C(=O)OH,

-OH,

-NH_2,

-SH,

-C(=O)$CH_{-2}X$, onde X é Cl, Br ou I,

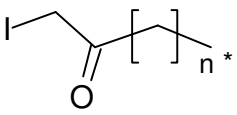
-CHO,

-$NHNH_2$

-C≡CH, e

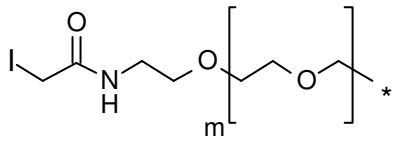
-N_3 (azida).

[0118]Em modalidades particulares, o grupo maleimida pode ser substituído por -C(=O)CH_2I. Assim, em modalidades particulares, o grupo G^1 é:



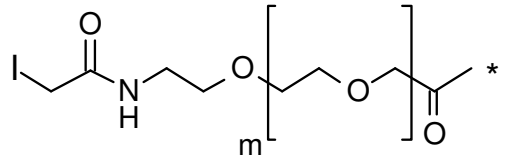
onde o asterisco indica o ponto de ligação a L^1 e n é 0 a 6. Em uma modalidade, n é 0.

[0119]Em modalidades particulares, o grupo G^1 é:



onde o asterisco indica o ponto de ligação a L^1, m é 0 a 30. Em uma modalidade preferida, m é 0 a 10, 1 a 7, preferivelmente, 3 a 7, e, mais preferivelmente, 3 ou 7.

[0120]Em modalidades particulares, o grupo G^1 é:



onde o asterisco indica o ponto de ligação a L^1, m é 0 a 30. Em uma modalidade preferida, m é 0 a 10, 1 a 7, preferivelmente, 3 a 7, e, mais preferivelmente, 3 ou 7.

[0121]Em uma modalidade, onde L^1 está presente, G^1 é $-NH_2$, NHMe, -COOH, -OH ou -SH.

[0122]Em uma modalidade, onde L^1 está presente, G^1 é $-NH_2$ ou NHMe. Qualquer grupo pode ser o N-terminal de uma sequência de aminoácidos de L^1.

[0123]Em uma modalidade, onde L^1 está presente, G^1 é $-NH_2$, e L^1 é uma sequência de aminoácidos $-X_1-X_2-$, conforme definido acima em relação a R^{10}.

[0124]Em uma modalidade, onde L^1 está presente, G^1 é COOH. Este grupo pode ser o C-terminal de uma sequência de aminoácidos de L^1.

[0125]Em uma modalidade, onde L^1 está presente, G^1 é OH.

[0126]Em uma modalidade, onde L^1 está presente, G^1 é SH.

[0127]O grupo G^1 pode ser conversível a partir de um grupo funcional em um outro grupo. Em uma modalidade, onde L^1 está presente, G^1 é $-NH_2$. Este grupo é conversível em um outro grupo G^1 compreendendo um grupo maleimida. Por exemplo, o grupo $-NH_2$ pode ser reagido com um ácido ou um ácido ativado (por exemplo, formas de N-succinimida) de tais grupos G^1 compreendendo maleimida mostrados

acima.

[0128]O grupo G^1 pode, portanto, ser convertido em um grupo funcional que é mais apropriado para a reação com um agente de ligação celular.

[0129]Em outras modalidades, R^L é um grupo que é um precursor ao ligador que é fornecido com um grupo funcional.

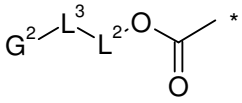
[0130]Conforme observado acima, em uma modalidade, onde L^1 está presente, G^1 é $-NH_2$, NHMe, -COOH, -OH ou -SH. Em uma modalidade adicional, estes grupos são fornecidos em uma forma quimicamente protegida. A forma quimicamente protegida é, portanto, um precursor ao ligador que é fornecido com um grupo funcional.

[0131]Em uma modalidade, G^1 é $-NH_2$ em uma forma quimicamente protegida. O grupo pode ser protegido com um grupo de proteção de carbamato. O grupo de proteção de carbamato pode ser selecionado a partir do grupo que consiste de:

Alloc, Fmoc, Boc, Troc, Teoc, Cbz e PNZ.

[0132]Preferivelmente, onde G^1 é $-NH_2$, ele é protegido com um grupo Alloc ou Fmoc.

[0133]Em uma modalidade, particularmente, onde o composto é um dímero, o grupo de proteção de nitrogênio para uma entre as unidades de PBD é um grupo R^L e o grupo de proteção de nitrogênio para a outra entre as unidades de PBD é um grupo de cobertura, R^{Cap}:



onde o asterisco indica o ponto de ligação à posição N10, G^2 é um grupo de terminação, L^3 é uma ligação covalente ou um ligador clivável L^1, L^2 é uma ligação covalente ou junto com OC(=O) forma um ligador *self-immolative*.

[0134]O grupo de proteção R^C é removível da posição N10, desse modo, para fornecer a forma de imina ou carbinolamina da PBD. O termo “grupo de cobertura” é usado para indicar que R^C é prevenido da reação com um agente de ligação celular, tal como um anticorpo. Ao contrário, o grupo R^L é para a conexão a um agente de

ligação celular.

[0135]Onde L^3 e L^2 são ligações covalentes, G^2 e -OC(=O)- juntos formam um grupo de proteção de carbamato, tal como mostrado acima na Tabela 1.

[0136]L^1 é definido acima em relação a R^L.

[0137]L^2 é definido acima em relação a R^L.

[0138]Em uma modalidade, L^3 é um ligador clivável L^1, e L^2, junto com OC(=O), forma um ligador *self-immolative*. Nesta modalidade, G^2 é Ac (acetila) ou Moc, ou um grupo de proteção de carbamato selecionado a partir de:

Alloc, Fmoc, Boc, Troc, Teoc, Psec, Cbz e PNZ.

[0139]Em uma modalidade, L^3 é um ligador clivável L^1, e L^2, junto com OC(=O), forma um ligador *self-immolative*. Nesta modalidade, G^2 junto com OC(=O), é um grupo de proteção de carbamato selecionado a partir da Tabela 1 acima.

[0140]G^2 é diferente de G^1. Além disso, é preferido que G^1 seja removível sob condições que não removam G^1.

Substituintes

[0141]A frase “opcionalmente substituído” usada neste relatório, diz respeito a um grupo precursor que pode ser não substituído ou que pode ser substituído.

[0142]A menos que de outro modo especificado, o termo “substituído” usado neste relatório, diz respeito a um grupo precursor que carrega um ou mais substituintes. O termo “substituinte” é usado neste relatório no sentido convencional e se refere a uma porção química que é covalentemente ligada a, ou, se apropriado, fundida a um grupo precursor. Uma ampla variedade de substituintes é bem conhecida, e métodos para sua formação e introdução em uma variedade de grupos precursores também são bem conhecidos.

[0143]Exemplos de substituintes são descritos em mais detalhes abaixo.

[0144]Alquila C_{1-12}: O termo “alquila C_{1-12}” usado neste relatório diz respeito a uma porção monovalente obtida pela remoção de um átomo de hidrogênio a partir de um

átomo de carbono de um composto de hidrocarboneto que apresenta de 1 a 12 átomos de carbono, que pode ser alifático ou alicíclico, e que pode ser saturado ou insaturado (por exemplo, parcialmente insaturado, completamente insaturado). Assim, o termo “alquila” inclui as subclasses alquenila, alquinila, cicloalquila, etc., debatidas abaixo.

[0145]Exemplos de grupos alquila saturados incluem, mas não são limitados a, metila (C_1), etila (C_2), propila (C_3), butila (C_4), pentila (C_5), hexila (C_6) e heptila (C_7).

[0146]Exemplos de grupos alquila lineares saturados incluem, mas não são limitados a metila (C_1), etila (C_2), n-propila (C_3), n-butila (C_4), n-pentila (amila) (C_5), n-hexila (C_6) e n-heptila (C_7).

[0147]Exemplos de grupos alquila ramificados saturados incluem iso-propila (C_3), iso-butila (C_4), sec-butila (C_4), terc-butila (C_4), iso-pentila (C_5) e neo-pentila (C_5).

[0148]Alquenila C_{2-12}: O termo “-alquenila C_{2-12}” usado neste relatório diz respeito a um grupo alquila que apresenta uma ou mais ligações duplas carbono-carbono.

[0149]Exemplos de grupos alquenila insaturados incluem, mas não são limitados a etenila (vinila, -CH=CH_2), 1-propenila (-CH=CH-CH_3), 2-propenila (alila, -CH-CH=CH_2), isopropenila (1-metilvinila, -C(CH_3)=CH_2), butenila (C_4), pentenila (C_5) e hexenila (C_6).

[0150]Alquinila C_{2-12}: O termo “alquinila C_{2-12}” usado neste relatório diz respeito a um grupo alquila que apresenta uma ou mais ligações triplas carbono-carbono.

[0151]Exemplos de grupos alquinila insaturados incluem, mas não são limitados a etinila (etinila, -C≡CH) e 2-propinila (propargila, -CH_2-C≡CH).

[0152]Cicloalquila C_{3-12}: O termo “cicloalquila C_{3-12}” usado neste relatório diz respeito a um grupo alquila que também é um grupo ciclila; isto é, uma porção monovalente obtida pela remoção de um átomo de hidrogênio a partir de um átomo no anel alicíclico de um composto de hidrocarboneto cíclico (carbocíclico), a porção tem de 3 a 7 átomos de carbono, incluindo de 3 a 7 átomos no anel.

[0153]Exemplos de grupos cicloalquila incluem, mas não são limitados àqueles derivados de:

compostos de hidrocarboneto monocíclicos saturados:

ciclopropano (C_3), ciclobutano (C_4), ciclopentano (C_5), ciclo-hexano (C_6), ciclo-heptano (C_7), metilciclopropano (C_4), dimetilciclopropano (C_5), metilciclobutano (C_5), dimetilciclobutano (C_6), metilciclopentano (C_6), dimetilciclopentano (C_7) e metilciclo-hexano (C_7);

compostos de hidrocarboneto monocíclicos insaturados:

ciclopropeno (C_3), ciclobuteno (C_4), ciclopenteno (C_5), ciclo-hexeno (C_6), metilciclopropeno (C_4), dimetilciclopropeno (C_5), metilciclobuteno (C_5), dimetilciclobuteno (C_6), metilciclopenteno (C_6), dimetilciclopenteno (C_7) e metilciclo-hexeno (C_7); e

compostos de hidrocarboneto policíclicos saturados:

norcarano (C_7), norpinano (C_7), norbornano (C_7).

Heterociclila C_{3-20}: O termo “heterociclila C_{3-20}” usado neste relatório diz respeito a uma porção monovalente obtida pela remoção de um átomo de hidrogênio a partir de um átomo no anel de um composto heterocíclico, a porção tem de 3 a 20 átomos no anel, dos quais de 1 a 10 são heteroátomos no anel. Preferivelmente, cada anel tem de 3 a 7 átomos no anel, dos quais de 1 a 4 são heteroátomos no anel.

[0154]Neste contexto, os prefixos (por exemplo, C_{3-20}, C_{3-7}, C_{5-6}, etc.) denotam o número de átomos no anel, ou faixa de número de átomos no anel, se átomos de carbono ou heteroátomos. Por exemplo, o termo “heterociclila C_{5-6}”, conforme usado neste relatório, diz respeito a um grupo heterociclila que apresenta 5 ou 6 átomos no anel.

[0155]Exemplos de grupos heterociclila monocíclico incluem, mas não são limitados àqueles derivados de:

N_1: aziridina (C_3), azetidina (C_4), pirrolidina (tetra-hidropirrol) (C_5), pirrolina

(por exemplo, 3-pirrolina, 2,5-di-hidropirrol) (C_5), 2H-pirrol ou 3H-pirrol (isopirrol, isoazol) (C_5), piperidina (C_6), di-hidropiridina (C_6), tetra-hidropiridina (C_6), azepina (C_7);

O_1: oxirano (C_3), oxetano (C_4), oxolano (tetra-hidrofurano) (C_5), oxol (di-hidrofurano) (C_5), oxano (tetra-hidropirano) (C_6), di-hidropirano (C_6), pirano (C_6), oxepina (C_7);

S_1: ti-irano (C_3), tietano (C_4), tiolano (tetra-hidrotiofeno) (C_5), tiano (tetra-hidrotiopirano) (C_6), tiepano (C_7);

O_2: dioxolano (C_5), dioxano (C_6) e dioxepano (C_7);

O_3: trioxano (C_6);

N_2: imidazolidina (C_5), pirazolidina (diazolidina) (C_5), imidazolina (C_5), pirazolina (di-hidropirazol) (C_5), piperazina (C_6);

N_1O_1: tetra-hidro-oxazol (C_5), di-hidro-oxazol (C_5), tetra-hidroisoxazol (C_5), di-hidroisoxazol (C_5), morfolina (C_6), tetra-hidro-oxazina (C_6), di-hidro-oxazina (C_6), oxazina (C_6);

N_1S_1: tiazolina (C_5), tiazolidina (C_5), tiomorfolina (C_6);

N_2O_1: oxadiazina (C_6);

O_1S_1: oxatiol (C_5) e oxatiano (tioxano) (C_6); e,

$N_1O_1S_1$: oxatiazina (C_6).

[0156]Exemplos de grupos heterociclila monocíclico substituídos incluem aqueles derivado de sacarídeos, na forma cíclica, por exemplo, furanoses (C_5), tais como arabinofuranose, lixofuranose, ribofuranose e xilofuranse e piranoses (C_6), tais como alopiranose, altropiranose, glicopiranose, manopiranose, gulopiranose, idopiranose, galactopiranose e talopiranose.

[0157]Arila C_{5-20}: O termo “arila C_{5-20}”, conforme usado neste relatório, diz respeito a uma porção monovalente obtida pela remoção de um átomo de hidrogênio a partir de um átomo no anel aromático de um composto aromático, a porção tem de 3 a 20 átomos no anel. Preferivelmente, cada anel tem de 5 a 7 átomos no anel.

[0158]Neste contexto, os prefixos (por exemplo, C_{3-20}, C_{5-7}, C_{5-6}, etc.) denotam o número de átomos no anel, ou faixa de número de átomos no anel, se átomos de carbono ou heteroátomos. Por exemplo, o termo “arila C_{5-6}”, conforme usado neste relatório, diz respeito a um grupo arila que apresenta 5 ou 6 átomos no anel.

[0159]Os átomos no anel podem ser todos os átomos de carbono, como em “grupos carboarila”.

[0160]Exemplos de grupos carboarila incluem, mas não são limitados àqueles derivados de benzeno (isto é, fenila) (C_6), naftaleno (C_{10}), azuleno (C_{10}), antraceno (C_{14}), fenantreno (C_{14}), naftaceno (C_{18}) e pireno (C_{16}).

[0161]Exemplos de grupos arila que compreendem anéis fundidos, pelo menos um dos quais é um anel aromático, incluem, mas não são limitados a grupos derivados de indano (por exemplo, 2,3-di-hidro-1H-indeno) (C_9), indeno (C_9), isoindeno (C_9), tetralina (1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno (C_{10}), acenafteno (C_{12}), fluoreno (C_{13}), fenaleno (C_{13}), acefenantreno (C_{15}) e aceantreno (C_{16}).

[0162]Alternativamente, os átomos no anel podem incluir um ou mais heteroátomos, como nos “grupos heteroarila”. Exemplos de grupos heteroarila monocíclicos incluem, mas não são limitados àqueles derivados de:

N_1: pirrol (azol) (C_5), piridina (azina) (C_6);

O_1: furano (oxol) (C_5);

S_1: tiofeno (tiol) (C_5);

N_1O_1: oxazol (C_5), isoxazol (C_5), isoxazina (C_6);

N_2O_1: oxadiazol (furazano) (C_5);

N_3O_1: oxatriazol (C_5);

N_1S_1: tiazol (C_5), isotiazol (C_5);

N_2: imidazol (1,3-diazol) (C_5), pirazol (1,2-diazol) (C_5), piridazina (1,2-diazina) (C_6), pirimidina (1,3-diazina) (C_6) (por exemplo, citosina, timina, uracila), pirazina (1,4-diazina) (C_6);

N_3: triazol (C_5), triazina (C_6); e,

N_4: tetrazol (C_5).

[0163]Exemplos de heteroarila que compreendem anéis fundidos, incluem, mas não são limitados a:

C_9 (com 2 anéis fundidos) derivado de benzofurano (O_1), isobenzofurano (O_1), indol (N_1), isoindol (N_1), indolizina (N_1), indolina (N_1), isoindolina (N_1), purina (N_4) (por exemplo, adenina, guanina), benzimidazol (N_2), indazol (N_2), benzoxazol (N_1O_1), benzisoxazol (N_1O_1), benzodioxol (O_2), benzofurazano (N_2O_1), benzotriazol (N_3), benzotiofurano (S_1), benzotiazol (N_1S_1), benzotiadiazol (N_2S);

C_{10} (com 2 anéis fundidos) derivado de cromeno (O_1), isocromeno (O_1), cromano (O_1), isocromano (O_1), benzodioxano (O_2), quinolina (N_1), isoquinolina (N_1), quinolizina (N_1), benzoxazina (N_1O_1), benzodiazina (N_2), piridopiridina (N_2), quinoxalina (N_2), quinazolina (N_2), cinolina (N_2), ftalazina (N_2), naftiridina (N_2), pteridina (N_4);

C_{11} (com 2 anéis fundidos) derivado de benzodiazepina (N_2);

C_{13} (com 3 anéis fundidos) derivado de carbazol (N_1), dibenzofurano (O_1), dibenzotiofeno (S_1), carbolina (N_2), perimidina (N_2), piridoindol (N_2); e,

C_{14} (com 3 anéis fundidos) derivado de acridina (N_1), xanteno (O_1), tioxanteno (S_1), oxantreno (O_2), fenoxati-ina (O_1S_1), fenazina (N_2), fenoxazina (N_1O_1), fenotiazina (N_1S_1), tiantreno (S_2), fenantridina (N_1), fenantrolina (N_2), fenazina (N_2).

[0164]Os grupos acima, se sozinhos ou parte de um outro substituinte, podem, por si só, ser opcionalmente substituídos com um ou mais grupos selecionados a partir de por si só e os substituintes adicionais listados abaixo.

[0165]Os átomos de N em grupos heterociclila e heteroarila podem ser substituídos com alquila C_{1-12}, onde apropriado.

[0166]Halo: -F, -Cl, -Br, e -I.

[0167]Hidróxi: -OH.

[0168]Éter: -OR, em que R é um substituinte de éter, por exemplo, um grupo alqui-

la C_{1-7} (também referido como um grupo alcóxi C_{1-7}, debatido abaixo), um grupo heterociclila C_{3-20} (também referido como um grupo heterociclilóxi C_{3-20}), ou um grupo arila C_{5-20} (também referido como um grupo arilóxi C_{5-20}), preferivelmente, um grupo alquila C_{1-7}.

[0169]Alcóxi: -OR, em que R é um grupo alquila, por exemplo, um grupo alquila C_{1-7}. Exemplos de grupos alcóxi C_{1-7} incluem, mas não são limitados a -OMe (metóxi), -OEt (etóxi), -O(nPr) (n-propóxi), -O(iPr) (isopropóxi), -O(nBu) (n-butóxi), -O(sBu) (sec-butóxi), -O(iBu) (isobutóxi) e -O(tBu) (terc-butóxi).

[0170]Acetal: $-CH(OR^1)(OR^2)$, em que R^1 e R^2 são, independentemente, substituintes de acetal, por exemplo, um grupo alquila C_{1-7}, um grupo heterociclila C_{3-20} ou um grupo arila C_{5-20}, preferivelmente, um grupo alquila C_{1-7}, ou, no caso de um grupo acetal “cíclico”, R^1 e R^2, tomados juntos com os dois átomos de oxigênio aos quais eles são ligados, e os átomos de carbono aos quais eles são ligados, formam um anel heterocíclico que apresenta de 4 a 8 átomos no anel. Exemplos de grupos acetais incluem, mas não são limitados a $-CH(OMe)_2$, $-CH(OEt)_2$ e -CH(OMe)(OEt).

[0171]Hemiacetal: $-CH(OH)(OR^1)$, em que R^1 é um substituinte de hemiacetal, por exemplo, um grupo alquila C_{1-7}, um grupo heterociclila C_{3-20} ou um grupo arila C_{5-20}, preferivelmente, um grupo alquila C_{1-7}. Exemplos de grupos hemiacetais incluem, mas não são limitados a -CH(OH)(OMe) e -CH(OH)(OEt).

[0172]Cetal: $-CR(OR^1)(OR^2)$, onde R^1 e R^2 são definidos para acetais, e R é um substituinte de cetal, exceto hidrogênio, por exemplo, um grupo alquila C_{1-7}, um grupo heterociclila C_{3-20} ou um grupo arila C_{5-20}, preferivelmente, um grupo alquila C_{1-7}. Exemplos de grupos cetal incluem, mas não são limitados a $-C(Me)(OMe)_2$, $-C(Me)(OEt)_2$, -C(Me)(OMe)(OEt), $-C(Et)(OMe)_2$, $-C(Et)(OEt)_2$ e -C(Et)(OMe)(OEt).

[0173]Hemicetal: $-CR(OH)(OR^1)$, onde R^1 é definido para hemiacetais, e R é um substituinte de hemicetal, exceto hidrogênio, por exemplo, um grupo alquila C_{1-7}, um grupo heterociclila C_{3-20} ou um grupo arila C_{5-20}, preferivelmente, um grupo alquila

C_{1-7}. Exemplos de grupos hemiacetais incluem, mas não são limitados a -C(Me)(OH)(OMe), -C(Et)(OH)(OMe), -C(Me)(OH)(OEt) e -C(Et)(OH)(OEt).

[0174]Oxo (ceto, -ona): =O.

[0175]Tiona (tiocetona): =S.

[0176]Imino (imina): =NR, em que R é um substituinte de imino, por exemplo, hidrogênio, grupo alquila C_{1-7}, um grupo heterociclila C_{3-20} ou um grupo arila C_{5-20}, preferivelmente, hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-7}. Exemplos de grupos éster incluem, mas não são limitados a, =NH, =NMe, =NEt e =NPh.

[0177]Formila (carbaldeído, carboxaldeído): -C(=O)H.

[0178]Acila (ceto): -C(=O)R, em que R é um substituinte de acila, por exemplo, um grupo alquila C_{1-7} (também referido como alquilacila C_{1-7} ou alcanoila C_{1-7}), um grupo heterociclila C_{3-20} (também referido como heterociclilacila C_{3-20}) ou um grupo arila C_{5-20} (também referido como arilacila C_{5-20}), preferivelmente, um grupo alquila C_{1-7}. Exemplos de grupos acila incluem, mas não são limitados a -C(=O)CH_3 (acetila), -C(=O)CH_2CH_3 (propionila), -C(=O)$C(CH_3)_3$ (t-butirila) e -C(=O)Ph (benzoila, fenona).

[0179]Carbóxi (ácido carboxílico): -C(=O)OH.

[0180]Tiocarbóxi (ácido tiocarboxílico): -C(=S)SH.

[0181]Tiolocarbóxi (ácido tiolocarboxílico): -C(=O)SH.

[0182]Tionocarbóxi (ácido tionocarboxílico): -C(=S)OH.

[0183]Ácido imídico: -C(=NH)OH.

[0184]Ácido hidroxâmico: -C(=NOH)OH.

[0185]Éster (carboxilato, éster de ácido carboxílico, oxicarbonila): -C(=O)OR, em que R é um substituinte de éster, por exemplo, um grupo alquila C_{1-7}, um grupo heterociclila C_{3-20} ou um grupo arila C_{5-20}, preferivelmente, um grupo alquila C_{1-7}. Exemplos de grupos éster incluem, mas não são limitados a -C(=O)OCH_3, -C(=O)OCH_2CH_3, -C(=O)$OC(CH_3)_3$ e -C(=O)OPh.

[0186]Aciloxi (éster reverso): -OC(=O)R, em que R é um substituinte de aciloxi, por

exemplo, um grupo alquila C_{1-7}, um grupo heterociclila C_{3-20} ou um grupo arila C_{5-20}, preferivelmente, um grupo alquila C_{1-7}. Exemplos de grupos aciloxi incluem, mas não são limitados a $-OC(=O)CH_3$ (acetóxi), $-OC(=O)CH_2CH_3$, $-OC(=O)C(CH_3)_3$, $-OC(=O)Ph$ e $-OC(=O)CH_2Ph$.

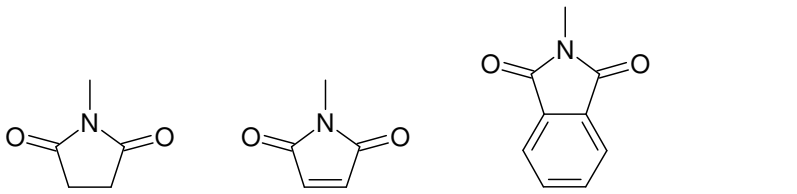
[0187]Oxicarboiloxi: $-OC(=O)OR$, em que R é um substituinte de éster, por exemplo, um grupo alquila C_{1-7}, um grupo heterociclila C_{3-20} ou um grupo arila C_{5-20}, preferivelmente, um grupo alquila C_{1-7}. Exemplos de grupos éster incluem, mas não são limitados a $-OC(=O)OCH_3$, $-OC(=O)OCH_2CH_3$, $-OC(=O)OC(CH_3)_3$ e $-OC(=O)OPh$.

[0188]Amino: $-NR^1R^2$, em que R^1 e R^2 são, independentemente, substituintes de amino, por exemplo, hidrogênio, um grupo alquila C_{1-7} (também referido como alquilamino C_{1-7} ou di-alquilamino C_{1-7}) um grupo heterociclila C_{3-20} ou um grupo arila C_{5-20}, preferivelmente, H ou um grupo alquila C_{1-7}, ou, no caso de um grupo amino "cíclico", R^1 e R^2, tomados juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um anel heterocíclico que apresenta de 4 a 8 átomos no anel. Grupos amino podem ser primários ($-NH_2$), secundários ($-NHR^1$) ou terciários ($-NHR^1R^2$), e na forma catiônica, podem ser quaternários ($-^+NR^1R^2R^3$). Exemplos de grupos amino incluem, mas não são limitados a $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHC(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$ e $-NHPh$. Exemplos de grupos amino cíclicos incluem, mas não são limitados a aziridino, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino e tiomorfolino.

[0189]Amido (carbamoila, carbamila, aminocarbonila, carboxamida): $-C(=O)NR^1R^2$, em que R^1 e R^2 são, independentemente, substituintes de amino, conforme definido para os grupos amino. Exemplos de grupos amido incluem, mas não são limitados a $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-C(=O)NHCH_2CH_3$, e $-C(=O)N(CH_2CH_3)_2$, assim como grupos amido, em que R^1 e R^2, junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam uma estrutura heterocíclica como, por exemplo, em piperidinocarbonila, morfolinocarbonila, tiomorfolinocarbonila e piperazinocarbonila.

[0190]Tioamido (tiocarbamila): -C(=S)NR^1R^2, em que R^1 e R^2 são, independentemente, substituintes de amino, conforme definido para os grupos amino. Exemplos de grupos amido incluem, mas não são limitados a -C(=S)NH_2, -C(=S)$NHCH_3$, -C(=S)$N(CH_3)_2$ e -C(=S)$NHCH_2CH_3$.

[0191]Acilamido (acilamino): -NR^1C(=O)R^2, em que R^1 é um substituinte de amida, por exemplo, hidrogênio, um grupo alquila C_{1-7}, um grupo heterociclila C_{3-20} ou um grupo arila C_{5-20}, preferivelmente, hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-7}, e R^2 é um substituinte de acila, por exemplo, um grupo alquila C_{1-7}, um grupo heterociclila C_{3-20} ou um grupo arila C_{5-20}, preferivelmente, hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-7}. Exemplos de grupos acilamida incluem, mas não são limitados a -NHC(=O)CH_3, -NHC(=O)CH_2CH_3 e -NHC(=O)Ph. R^1 e R^2 podem juntos formam uma estrutura cíclica, como, por exemplo, em succinimidila, maleimidila e ftalimidila:



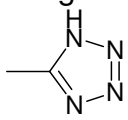
succinimidyl succinimidila nidyl maleimidila imidyl ftalimidila

[0192]Aminocarboniloxi: -OC(=O)NR^1R^2, em que R^1 e R^2 são, independentemente, substituintes de amino, conforme definido para os grupos amino. Exemplos de grupos aminocarbonilóxi incluem, mas não são limitados a -OC(=O)NH_2, -OC(=O)NHMe, -OC(=O)NMe_2 e -OC(=O)NEt_2.

[0193]Ureido: -N(R^1)CONR^2R^3, em que R^2 e R^3 são, independentemente, substituintes de amino, conforme definido para os grupos amino, e R^1 é um substituinte de ureido, por exemplo, hidrogênio, um grupo alquila C_{1-7}, um grupo heterociclila C_{3-20} ou um grupo arila C_{5-20}, preferivelmente, hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-7}. Exemplos de grupos ureido incluem, mas não são limitados a -NHCONH_2, -NHCONHMe, -NHCONHEt, -NHC$ONMe_2$, -NHC$ONEt_2$, -NMeCONH_2, -NMeCONHMe, -NMeCONHEt, -NMeC$ONMe_2$ e -NMeC$ONEt_2$.

[0194]Guanidino: -NH-C(=NH)NH_2.

[0195]Tetrazolila: um anel aromático de cinco membros que apresenta quatro átomos de nitrogênio e um átomo de carbono,



[0196]Imino: =NR, em que R é um substituinte de imino, por exemplo, hidrogênio, um grupo alquila C_{1-7}, um grupo heterociclila C_{3-20} ou um grupo arila C_{5-20}, preferivelmente, H ou um grupo alquila C_{1-7}. Exemplos de grupos imino incluem, mas não são limitados a, =NH, =NMe e =NEt.

[0197]Amidina (amidino): $-C(=NR)NR_2$, em que cada R é um substituinte de amidina, por exemplo, hidrogênio, um grupo alquila C_{1-7}, um grupo heterociclila C_{3-20} ou um grupo arila C_{5-20}, preferivelmente, H ou um grupo alquila C_{1-7}. Exemplos de grupos amidina incluem, mas não são limitados a $-C(=NH)NH_2$, $-C(=NH)NMe_2$ e $-C(=NMe)NMe_2$.

[0198]Nitro: $-NO_2$.

[0199]Nitroso: -NO.

[0200]Azido: $-N_3$.

[0201]Ciano (nitrila, carbonitrila): -CN.

[0202]Isociano: -NC.

[0203]Cianato: -OCN.

[0204]Isocianato: -NCO.

[0205]Tiociano (tiocianato): -SCN.

[0206]Isotiociano (isotiocianato): -NCS.

[0207]Sulfidrila (tiol, mercapto): -SH.

[0208]Tioéter (sulfeto): -SR, em que R é um substituinte de tioéter, por exemplo, um grupo alquila C_{1-7} (também referido como um grupo alquiltio C_{1-7}), um grupo heterociclila C_{3-20} ou um grupo arila C_{5-20}, preferivelmente, um grupo alquila C_{1-7}. Exemplos de grupos alquiltio C_{1-7} incluem, mas não são limitados a $-SCH_3$ e $-SCH_2CH_3$.

[0209]Dissulfeto: -SS-R, em que R é um substituinte de dissulfeto, por exemplo,

um grupo alquila C_{1-7}, um grupo heterociclila C_{3-20} ou um grupo arila C_{5-20}, preferivelmente, um grupo alquila C_{1-7} (também referido neste relatório como dissulfeto de alquila C_{1-7}). Exemplos de grupos dissulfeto de alquila C_{1-7} incluem, mas não são limitados a $-SSCH_3$ e $-SSCH_2CH_3$.

[0210]Sulfina (sulfinila, sulfóxido): -S(=O)R, em que R é um substituinte de sulfina, por exemplo, um grupo alquila C_{1-7}, um grupo heterociclila C_{3-20} ou um grupo arila C_{5-20}, preferivelmente, um grupo alquila C_{1-7}. Exemplos de grupos sulfina incluem, mas não são limitados a $-S(=O)CH_3$ e $-S(=O)CH_2CH_3$.

[0211]Sulfona (sulfonila): $-S(=O)_2R$, em que R é um substituinte de sulfona, por exemplo, um grupo alquila C_{1-7}, um grupo heterociclila C_{3-20} ou um grupo arila C_{5-20}, preferivelmente, um grupo alquila C_{1-7}, incluindo, por exemplo, um grupo alquila C_{1-7} fluorado ou perfluorado. Exemplos de grupos sulfona incluem, mas não são limitados a $-S(=O)_2CH_3$ (metanossulfonila, mesila), $-S(=O)_2CF_3$ (triflila), $-S(=O)_2CH_2CH_3$ (esila), $-S(=O)_2C_4F_9$ (nonaflila), $-S(=O)_2CH_2CF_3$ (tresila), $-S(=O)_2CH_2CH_2NH_2$ (taurila), $-S(=O)_2Ph$ (fenilsulfonila, besila), 4-metilfenilsulfonila (tosila), 4-clorofenilsulfonila (closila), 4-bromofenilsulfonila (brosila), 4-nitrofenila (nosila), 2-naftalenossulfonato (napsila) e 5-dimetilamino-naftalen-1-ilsulfonato (dansila).

[0212]Ácido sulfínico (sulfino): $-S(=O)OH$, $-SO_2H$.

[0213]Ácido sulfônico (sulfo): $-S(=O)_2OH$, $-SO_3H$.

[0214]Sulfinato (éster do ácido sulfínico): -S(=O)OR; em que R é um substituinte de sulfinato, por exemplo, um grupo alquila C_{1-7}, um grupo heterociclila C_{3-20} ou um grupo arila C_{5-20}, preferivelmente, um grupo alquila C_{1-7}. Exemplos de grupos sulfinato incluem, mas não são limitados a $-S(=O)OCH_3$ (metoxissulfinila; sulfinato de metila) e $-S(=O)OCH_2CH_3$ (etoxissulfinila; sulfinato de etila).

[0215]Sulfonato (éster do ácido sulfônico): $-S(=O)_2OR$, em que R é um substituinte de sulfonato, por exemplo, um grupo alquila C_{1-7}, um grupo heterociclila C_{3-20} ou um grupo arila C_{5-20}, preferivelmente, um grupo alquila C_{1-7}. Exemplos de grupos sulfo-

nato incluem, mas não são limitados a $-S(=O)_2OCH_3$ (metoxissulfonila; sulfonato de metila) e $-S(=O)_2OCH_2CH_3$ (etoxissulfonila; sulfonato de etila).

[0216]Sulfiniloxi: -OS(=O)R, em que R é um substituinte de sulfiniloxi, por exemplo, um grupo alquila C_{1-7}, um grupo heterociclila C_{3-20} ou um grupo arila C_{5-20}, preferivelmente, um grupo alquila C_{1-7}. Exemplos de grupos sulfiniloxi incluem, mas não são limitados a $-OS(=O)CH_3$ e $-OS(=O)CH_2CH_3$.

[0217]Sulfoniloxi: $-OS(=O)_2R$, em que R é um substituinte de sulfoniloxi, por exemplo, um grupo alquila C_{1-7}, um grupo heterociclila C_{3-20} ou um grupo arila C_{5-20}, preferivelmente, um grupo alquila C_{1-7}. Exemplos de grupos sulfoniloxi incluem, mas não são limitados a $-OS(=O)_2CH_3$ (mesilato) e $-OS(=O)_2CH_2CH_3$ (esilato).

[0218]Sulfato: $-OS(=O)_2OR$; em que R é um substituinte de sulfato, por exemplo, um grupo alquila C_{1-7}, um grupo heterociclila C_{3-20} ou um grupo arila C_{5-20}, preferivelmente, um grupo alquila C_{1-7}. Exemplos de grupos sulfato incluem, mas não são limitados a $-OS(=O)_2OCH_3$ e $-SO(=O)_2OCH_2CH_3$.

[0219]Sulfamila (sulfamoila; amida do ácido sulfínico; sulfinamida): $-S(=O)NR^1R^2$, em que R^1 e R^2 são, independentemente, substituintes de amino, conforme definido para os grupos amino. Exemplos de grupos sulfamila incluem, mas não são limitados a $-S(=O)NH_2$, $-S(=O)NH(CH_3)$, $-S(=O)N(CH_3)_2$, $-S(=O)NH(CH_2CH_3)$, $-S(=O)N(CH_2CH_3)_2$ e -S(=O)NHPh.

[0220]Sulfonamido (sulfinamoila; amida do ácido sulfônico; sulfonamida): $-S(=O)_2NR^1R^2$, em que R^1 e R^2 são, independentemente, substituintes de amino, conforme definido para os grupos amino. Exemplos de grupos sulfonamido incluem, mas não são limitados a $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NH(CH_3)$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-S(=O)_2NH(CH_2CH_3)$, $-S(=O)_2N(CH_2CH_3)_2$ e $-S(=O)_2NHPh$.

[0221]Sulfamino: $-NR^1S(=O)_2OH$, em que R^1 é um substituinte de amino, conforme definido para os grupos amino. Exemplos de grupos sulfamino incluem, mas não são limitados a $-NHS(=O)_2OH$ e $-N(CH_3)S(=O)_2OH$.

[0222]Sulfonamino: $-NR^1S(=O)_2R$, em que R^1 é um substituinte de amino, conforme definido para os grupos amino, e R é um substituinte de sulfonamino, por exemplo, um grupo alquila C_{1-7}, um grupo heterociclila C_{3-20} ou um grupo arila C_{5-20}, preferivelmente, um grupo alquila C_{1-7}. Exemplos de grupos sulfonamino incluem, mas não são limitados a $-NHS(=O)_2CH_3$ e $-N(CH_3)S(=O)_2C_6H_5$.

[0223]Sulfinamino: $-NR^1S(=O)R$, em que R^1 é um substituinte de amino, conforme definido para os grupos amino, e R é um substituinte de sulfinamino, por exemplo, um grupo alquila C_{1-7}, um grupo heterociclila C_{3-20} ou um grupo arila C_{5-20}, preferivelmente, um grupo alquila C_{1-7}. Exemplos de grupos sulfinamino incluem, mas não são limitados a $-NHS(=O)CH_3$ e $-N(CH_3)S(=O)C_6H_5$.

[0224]Fosfino (fosfina): $-PR_2$, em que R é um substituinte de fosfino, por exemplo, -H, um grupo alquila C_{1-7} , um grupo heterociclila C_{3-20} ou um grupo arila C_{5-20}, preferivelmente, -H, um grupo alquila C_{1-7} ou um grupo arila C_{5-20}. Exemplos de grupos fosfino incluem, mas não são limitados a $-PH_2$, $-P(CH_3)_2$, $-P(CH_2CH_3)_2$, $-P(t\text{-}Bu)_2$ e $-P(Ph)_2$.

[0225]Fosfo: $-P(=O)_2$.

[0226]Fosfinila (óxido de fosfina): $-P(=O)R_2$, em que R é um substituinte de fosfinila, por exemplo, um grupo alquila C_{1-7}, um grupo heterociclila C_{3-20} ou um grupo arila C_{5-20}, preferivelmente, um grupo alquila C_{1-7} ou um grupo arila C_{5-20}. Exemplos de grupos fosfinila incluem, mas não são limitados a $-P(=O)(CH_3)_2$, $-P(=O)(CH_2CH_3)_2$, $-P(=O)(t\text{-}Bu)_2$ e $-P(=O)(Ph)_2$.

[0227]Ácido fosfônico (fosfono): $-P(=O)(OH)_2$.

[0228]Fosfonato (éster de fosfono): $-P(=O)(OR)_2$, onde R é um substituinte de fosfonato, por exemplo, -H, um grupo alquila C_{1-7}, um grupo heterociclila C_{3-20} ou um grupo arila C_{5-20}, preferivelmente, -H, um grupo alquila C_{1-7} ou um grupo arila C_{5-20}. Exemplos de grupos fosfonato incluem, mas não são limitados a $-P(=O)(OCH_3)_2$, $-P(=O)(OCH_2CH_3)_2$, $-P(=O)(O\text{-}t\text{-}Bu)_2$ e $-P(=O)(OPh)_2$.

[0229]Ácido fosfórico (fosfono-óxi): $-OP(=O)(OH)_2$.

[0230]Fosfato (éster de fosfono-óxi): $-OP(=O)(OR)_2$, onde R é um substituinte de fosfato, por exemplo, -H, um grupo alquila C_{1-7}, um grupo heterociclila C_{3-20} ou um grupo arila C_{5-20}, preferivelmente, -H, um grupo alquila C_{1-7} ou um grupo arila C_{5-20}. Exemplos de grupos fosfato incluem, mas não são limitados a $-OP(=O)(OCH_3)_2$, $-OP(=O)(OCH_2CH_3)_2$, $-OP(=O)(O\text{-}t\text{-}Bu)_2$ e $-OP(=O)(OPh)_2$.

[0231]Ácido fosforoso: $-OP(OH)_2$.

[0232]Fosfito: $-OP(OR)_2$, onde R é um substituinte de fosfito, por exemplo, -H, um grupo alquila C_{1-7}, um grupo heterociclila C_{3-20} ou um grupo arila C_{5-20}, preferivelmente, -H, um grupo alquila C_{1-7} ou um grupo arila C_{5-20}. Exemplos de grupos fosfito incluem, mas não são limitados a, $-OP(OCH_3)_2$, $-OP(OCH_2CH_3)_2$, $-OP(O\text{-}t\text{-}Bu)_2$ e $-OP(OPh)_2$.

[0233]Fosforamidita: $-OP(OR^1)\text{-}NR^2_2$, onde R^1 e R^2 são substituintes de fosforamidita, por exemplo, -H, um grupo alquila C_{1-7} (opcionalmente substituído), um grupo heterociclila C_{3-20} ou um grupo arila C_{5-20}, preferivelmente, -H, um grupo alquila C_{1-7} ou um grupo arila C_{5-20}. Exemplos de grupos fosforamidita incluem, mas não são limitados a $-OP(OCH_2CH_3)\text{-}N(CH_3)_2$, $-OP(OCH_2CH_3)\text{-}N(i\text{-}Pr)_2$ e $-OP(OCH_2CH_2CN)\text{-}N(i\text{-}Pr)_2$.

[0234]Fosforamidato: $-OP(=O)(OR^1)\text{-}NR^2_2$, onde R^1 e R^2 são substituintes de fosforamidato, por exemplo, -H, um grupo alquila C_{1-7} (opcionalmente substituído), um grupo heterociclila C_{3-20} ou um grupo arila C_{5-20}, preferivelmente, -H, um grupo alquila C_{1-7} ou um grupo arila C_{5-20}. Exemplos de grupos fosforamidato incluem, mas não são limitados a $-OP(=O)(OCH_2CH_3)\text{-}N(CH_3)_2$, $-OP(=O)(OCH_2CH_3)\text{-}N(i\text{-}Pr)_2$ e $-OP(=O)(OCH_2CH_2CN)\text{-}N(i\text{-}Pr)_2$.

Alquileno

[0235]Alquileno C_{3-12}: O termo “alquileno C_{3-12}”, conforme usado neste relatório, diz respeito a uma porção bidentada obtida pela remoção de dois átomos de hidrogênio,

a partir do mesmo átomo de carbono, ou um a partir de cada um entre dois átomos de carbono diferentes, de um composto de hidrocarboneto que apresenta de 3 a 12 átomos de carbono (a menos que de outro modo especificado), que pode ser alifático ou alicíclico, e que pode ser saturado, parcialmente insaturado, ou completamente insaturado. Assim, o termo “alquileno” inclui as subclasses alquenileno, alquinileno, cicloalquileno, etc., debatidas abaixo.

[0236]Exemplos de grupos alquileno C_{3-12} lineares saturados incluem, mas não são limitados a, $-(CH_2)_n-$ onde n é um número inteiro de 3 a 12, por exemplo, $-CH_2CH_2CH_2-$(propileno), $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$(butileno), $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$(pentileno) e $-CH_2CH_2CH_2CH-_2CH_2CH_2CH_2-$(heptileno).

[0237]Exemplos de grupos alquileno C_{3-12} saturado ramificado incluem, mas não são limitados a $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH(CH_2CH_3)-$, $-CH(CH_2CH_3)CH_2-$ e $-CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2-$.

[0238]Exemplos de grupos alquileno C_{3-12} lineares parcialmente insaturados (alquenileno C_{3-12} e grupos alquinileno) incluem, mas não são limitados a $-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH_2-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-CH=CH-CH=CH-CH_2-$, $-CH=CH-CH=CH-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-CH_2-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH=CH-$ e $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$.

[0239]Exemplos de grupos alquileno C_{3-12} ramificados parcialmente insaturados (alquenileno C_{3-12} e grupos alquinileno) incluem, mas não são limitados a, $-C(CH_3)=CH-$, $-C(CH_3)=CH-CH_2-$, $-CH=CH-CH(CH_3)-$ e $-C\equiv C-CH(CH_3)-$.

[0240]Exemplos de grupos alquileno C_{3-12} alicíclicos saturados (cicloalquilenos C_{3-12}) incluem, mas não são limitados a ciclopentileno (por exemplo, ciclopent-1,3-ileno) e ciclo-hexileno (por exemplo, ciclo-hex-1,4-ileno).

[0241]Exemplos de grupos alquileno C_{3-12} alicíclicos parcialmente insaturados (cicloalquilenos C_{3-12}) incluem, mas não são limitados a ciclopentenileno (por exemplo,

4-ciclopenten-1,3-ileno) e ciclo-hexenileno (por exemplo, 2-ciclo-hexen-1,4-ileno; 3-ciclo-hexen-1,2-ileno; 2,5-ciclo-hexadien-1,4-ileno).

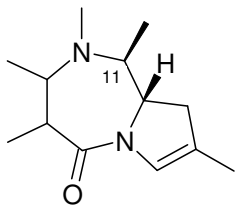
Inclui Outras Formas

[0242]A menos que de outro modo especificado, incluídas nos citados acima estão as formas iônicas, de sal, de solvato e protegidas bem conhecidas destes substituintes. Por exemplo, uma referência ao ácido carboxílico (-COOH) também inclui a forma aniônica (carboxilato) ($-COO^-$), um sal ou solvato da mesma, assim como formas protegidas convencionais. Similarmente, uma referência a um grupo amino inclui a forma protonada ($-N^+HR^1R^2$), um sal ou solvato do grupo amino, por exemplo, um sal de cloridreto, assim como formas protegidas convencionais de um grupo amino. Similarmente, uma referência a um grupo hidroxila também inclui a forma aniônica ($-O^-$), um sal ou solvato da mesma, assim como formas protegidas convencionais.

ISÔMEROS, SAIS E SOLVATOS

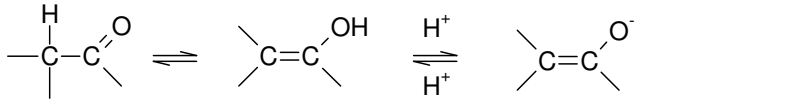
[0243]Certos compostos podem existir em uma ou mais formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diasterioméricas, epiméricas, atrópicas, estereoisoméricas, tautoméricas, conformacionais ou anoméricas particulares, incluindo, mas não limitadas às formas cis e trans; formas E e Z; c-, formas t, e r; formas endo e exo; formas R, S e meso; formas D e L; -formas d e l; formas (+) e (-); formas ceto, enol, e enolato; formas syn e anti; formas sinclinais e anticlinais; formas α e β; formas axiais e equatoriais; formas de barco, cadeira, trança, envelope e meia-cadeira; e combinações das mesmas, em seguida, coletivamente referidos como “isômeros” (ou “formas isoméricas”).

[0244]Preferivelmente, os compostos da fórmula VI têm a seguinte estereoquímica na posição C11:



[0245]Observe que, exceto conforme debatido abaixo para as formas tautoméricas, especificamente excluídos do termo “isômeros”, conforme usado neste relatório, estão os isômeros estruturais (ou constitucionais) (isto é, isômeros que diferem nas conexões entre átomos, ao invés de meramente pela posição dos átomos no espaço). Por exemplo, uma referência a um grupo metóxi, $-OCH_3$, não deve ser interpretada como uma referência a seu isômero estrutural, um grupo hidroximetila, $-CH_2OH$. Similarmente, uma referência a orto-clorofenila não deve ser interpretada como uma referência a seu isômero estrutural, meta-clorofenila. Entretanto, uma referência a uma classe de estruturas pode incluir satisfatoriamente formas estruturalmente isoméricas que estão incluídas em tal classe (por exemplo, alquila C_{1-7} inclui n-propila e iso-propila; butila inclui n-, iso-, sec- e terc-butila; metoxifenila inclui orto-, meta- e para-metoxifenila).

[0246]A exclusão acima não pertence às formas tautoméricas, por exemplo, formas ceto, enol e enolato, como, por exemplo, nos seguintes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrados abaixo), imina/enamina, amida/imino álcool, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enotiol, N-nitroso/hiroxiazo e nitro/aci-nitro.



keto ceto enol nolate enolato

[0247]Observe que especificamente incluído no termo “isômero” estão os compostos com uma ou mais substituições isotópicas. Por exemplo, H pode estar em qualquer forma isotópica, incluindo ^{1}H, ^{2}H (D) e ^{3}H (T); C pode estar em qualquer forma isotópica, incluindo ^{12}C, ^{13}C e ^{14}C; O pode estar em qualquer forma isotópica, incluindo ^{16}O e ^{18}O; e semelhantes.

[0248]A menos que de outro modo especificado, uma referência a um composto particular inclui todos as tais formas isoméricas, incluindo (total ou parcialmente) racêmicas e outras misturas das mesmas. Métodos para a preparação (por exemplo, síntese assimétrica) e separação (por exemplo, cristalização parcial e meios

cromatográficos) de tais formas isoméricas são conhecidos na técnica ou são facilmente obtidos através da adaptação dos métodos mostrados neste relatório, ou métodos conhecidos, em uma maneira conhecida.

[0249]A menos que de outro modo especificado, uma referência a um composto particular também inclui as formas iônicas, de sal, de solvato e protegidas do mesmo, por exemplo, conforme debatido abaixo.

[0250]Pode ser conveniente ou desejável preparar, purificar e/ou manejar um sal correspondente do composto ativo, por exemplo, um sal farmaceuticamente aceitável. Exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis são debatidos em Berge, *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 66, 1 - 19 (1977).

[0251]Por exemplo, se o composto é aniônico, ou tem um grupo funcional que pode ser aniônico (por exemplo, -COOH pode ser $-COO^-$), então um sal pode ser formado com um cátion adequado. Exemplos de cátions inorgânicos adequados incluem, mas não são limitados a, íons de metal alcalino, tais como Na^+ e K^+, cátions de metal alcalino terroso, tais como Ca^{2+} e Mg^{2+}, e outros cátions, tais como Al^{+3}. Exemplos de cátions orgânicos adequados incluem, mas não são limitados ao íon amônio (isto é, NH_4^+) e íons amônio substituídos (por exemplo, NH_3R^+, $NH_2R_2^+$, NHR_3^+, NR_4^+). Exemplos de alguns íons amônio substituídos adequado são aqueles derivados de: etilamina, dietilamina, diciclo-hexilamina, trietilamina, butilamina, etilenodiamino, etanolamina, dietanolamina, piperazina, benzilamina, fenilbenzilamina, colina, meglumina e trometamina, assim como os aminoácidos, tais como lisina e arginina. Um exemplo de um íon amônio quaternário comum é $N(CH_3)_4^+$.

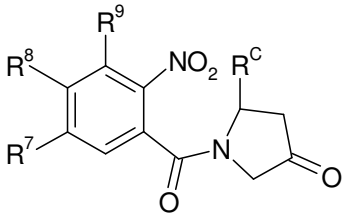
[0252]Se o composto é catiônico, ou tem um grupo funcional que pode ser catiônico (por exemplo, $-NH_2$ pode ser $-NH_3^+$), então um sal pode ser formado com um ânion adequado. Exemplos de ânions inorgânicos adequados incluem, mas não são limitados àqueles derivados dos seguintes ácidos inorgânicos: clorídricos, bromídricos, iodídricos, sulfúricos, sulfurosos, nítricos, nitrosos, fosfóricos e fosforosos.

[0253]Exemplos de ânions orgânicos adequados incluem, mas não são limitados àqueles derivados dos seguintes ácidos orgânicos: 2-acetioxibenzoicos, acéticos, ascórbicos, aspárticos, benzoicos, canforsulfônicos, cinâmicos, cítricos, edéticos, etanodissulfônicos, etanossulfônicos, fumáricos, glico-heptônicos, glicônicos, glutâmicos, glicólicos, hidroximaleicos, hidroxinaftaleno carboxilícos, isetiônicos, lácticos, lactobiônicos, láuricos, maleicos, málicos, metanossulfônicos, múcicos, oleicos, oxálicos, palmíticos, pamoicos, pantotênicos, fenilacéticos, fenilsulfônicos, propiônicos, pirúvicos, salicílicos, esteáricos, succínicos, sulfanílicos, tartáricos, toluenossulfônicos e valéricos. Exemplos de ânions orgânicos poliméricos adequados incluem, mas não são limitados àqueles derivados dos seguintes ácidos poliméricos: ácido tânico, carboximetil celulose.

[0254]Pode ser conveniente ou desejável preparar, purificar e/ou manejar um solvato correspondente do composto ativo. O termo “solvato” é usado neste relatório no sentido convencional para se referir a um complexo de soluto (por exemplo, composto ativo, sal do composto ativo) e solvente. Se o solvente é água, o solvato pode ser convenientemente referido como um hidrato, por exemplo, um mono-hidrato, um di-hidrato, um tri-hidrato, etc.

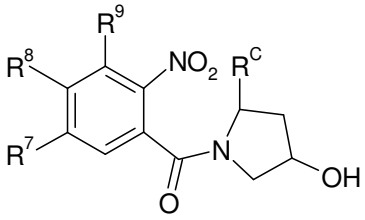
VIAS SINTÉTICO GERAIS

[0255]Os compostos da fórmula II:



II

podem ser sintetizados a partir dos compostos da fórmula A:

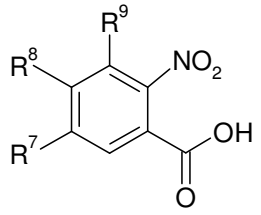


A

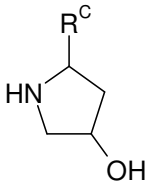
através de oxidação, por exemplo, usando: TCCA e TEMPO; BAIB e

TEMPO; TPAP; condições de Dess-Martin; ou condições de Swern.

[0256]Os compostos da fórmula A podem ser sintetizados através da ligação de compostos apropriados das fórmulas B e C, ou derivados ativados dos mesmos:



B



C

[0257]O composto das fórmulas B e C são, em geral, comercialmente disponíveis ou facilmente sintetizáveis.

[0258]Se o composto B é um dímero, então pode ser sintetizado, conforme descrito no WO 00/12508.

MODALIDADES ADICIONAIS

[0259]As seguintes modalidades adicionais podem ser combinadas, conforme apropriado.

R^7

[0260]R^7 é selecionado a partir de: OR^A, onde R^A é selecionado a partir de C_{1-4} alquila saturado, opcionalmente substituído por fenila, fenila pode carregar um substituinte de cloro, piridila e furanila; cloro; NH_2; e $-CH_2-O-C(=O)Me$; ou R^7 e R^8 juntos formam um grupo $-O-(CH_2)_m-O-$, onde m é 1 ou 2.

[0261]Em algumas modalidades, R^7 pode ser OR^A, onde R^A é selecionado a partir de alquila saturado C_{1-4}, opcionalmente substituído por fenila, piridila e furanila.

[0262]Em algumas destas modalidades, R^A é alquila saturado não substituído C_{1-4}, isto é metila, etila, propila e butila. Pode ser preferido que R^A seja metila.

[0263]Em outras modalidades, R^A é alquila C_{1-4} saturado substituído por um grupo selecionado a partir de fenila, piridila e furanila. Pode ser preferido que o substituinte seja fenila. Ainda pode ser preferido que R^A seja fenila-metila (isto é, benzila).

R^8

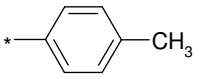
[0264]R^8 é $OProt^O$, e $Prot^O$ é um grupo de proteção de oxigênio com base em silí-

cio, tal que R^D é ortogonal a $Prot^O$. Grupos $Prot^O$ preferidos incluem TIPS e TBS.

R^9

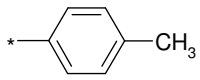
[0265]R^9 é selecionado a partir de H, metila e metóxi. Em algumas modalidades, R^9 é hidrogênio.

R^S

[0266]R^S é selecionado a partir de CF_3, CH_3 e .

[0267]Quando R^S é CF_3, o grupo C2 é triflato.

[0268]Quando R^S é CH_3, o grupo C2 é mesilato.

[0269]Quando R^S é , o grupo C2 é tosilato.

[0270]Quando R^S é $(CF_2)_3CF_3$, o grupo C2 é nonaflato.

[0271]Em algumas modalidades, R^S é, preferivelmente, CF_3.

R^C

[0272]R^C é selecionado a partir de:

(i) $-C(=O)-OR^{C1}$, onde R^{C1} é um grupo alquila saturado C_{1-4};

(ii) $-CH_2-O-C(=O)\ R^{C2}$, onde R^{C2} é metila ou fenila;

(iii) $-CH_2-O-Si-(R^{Si1})(R^{Si2})(R^{Si3})$, onde R^{Si1}, R^{Si2}, R^{Si3} são, independentemente, selecionados a partir de um grupo alquila saturado C_{1-6} e um grupo fenila; e

(iv) $-C(-YR^{C3})\ (-YR^{C4})$ onde cada Y é, independentemente, O ou S, e onde R^{C3} e R^{C4} são, independentemente, um grupo alquila saturado C_{1-4}, ou juntos formam um alquileno C_{2-3}.

[0273]R^{C1} é um grupo alquila saturado C_{1-4}, isto é metila, etila, propila e butila. Em algumas modalidades, R^{C1} é, preferivelmente, metila ou etila, e, mais preferivelmente, metila.

[0274]Quando R^{C2} é metila, R^C compreende um grupo acetato. Quando R^{C2} é fenila, R^C compreende um grupo benzoato. Em algumas modalidades, é preferido que R^{C2} seja metila.

[0275]$-Si-(R^{Si1})(R^{Si2})(R^{Si3})$ é um grupo de proteção de sililа, que é bem conhecido

na técnica. Grupos de interesse particular na presente invenção são:

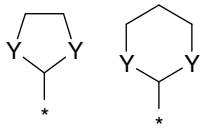
TMS	$-Si(CH_3)_3$
TES	$-Si(C_2H_5)_3$
TIPS	$-Si(i\text{-}Pr)_3$
TBDMS	$-Si(CH_3)_2(t\text{-}Bu)$
IPDMS	$-Si(CH_3)_2(i\text{-}Pr)$
DEIPS	$-Si(C_2H_5)_2(i\text{-}Pr)$
TBDPS	$-Si(Ph)_2(t\text{-}Bu)$

[0276]Em algumas modalidades, grupos de proteção de silila preferidos são TBDMS e TBDPS, ou que TBDMS é mais preferido.

[0277]R^{C3} pode ser um grupo alquila saturado C_{1-4}, isto é metila, etila, propila e butila. Em algumas modalidades, R^{C3} é, preferivelmente, metila ou etila, e, mais preferivelmente, metila.

[0278]R^{C4} pode ser um grupo alquila saturado C_{1-4}, isto é metila, etila, propila e butila. Em algumas modalidades, R^{C4} é, preferivelmente, metila ou etila, e, mais preferivelmente, metila.

[0279]Quando R^{C3} e R^{C4} juntos formam um grupo alquileno C_{2-3}, R^C é selecionado a partir de:



[0280]Em algumas modalidades, Y é O. Em outras modalidades, Y é S.

[0281]Em algumas modalidades, é preferido que R^C seja $-Si-(R^{Si1})(R^{Si2})(R^{Si3})$.

SEGUNDO ASPECTO

[0282]No método do segundo aspecto, o composto da fórmula II é tratado com o anidrido apropriado e 2,6-lutidina anidra ou 2-6-^{t}Bu-piridina anidra em uma temperatura de -35 °C ou menos em um solvente orgânico seco sob uma atmosfera inerte.

[0283]Portanto, se o composto da fórmula I tem um grupo triflato em C2, então o composto da fórmula II é tratado com anidrido tríflico. Se o composto da fórmula I tem um grupo mesilato em C2, então o composto da fórmula II é tratado com anidrido de mesila. Se o composto da fórmula I tem um grupo tosilato em C2, então o

composto da fórmula II é tratado com anidrido de tosila. Se o composto da fórmula I tem um grupo nonaflato em C2, então o composto da fórmula II é tratado com anidrido nonaflurobutano sulfônico.

[0284]A base pode ser 2,6-lutidina ou 2 - 6-^{t}Bu-piridina. Pode ser preferido que a base seja 2-6-lutidina.

[0285]A reação pode ser realizada em uma temperatura de -35 °C ou menos. Em algumas modalidades, a reação é realizada em uma temperatura de -40 °C, -45 °C ou -50 °C. Em modalidades adicionais, a reação é realizada a -78 °C.

A

[0286]R^2 é selecionado a partir de:

(i) um grupo arila opcionalmente substituído C_{5-20};

(ii) um grupo alquila opcionalmente substituído C_{1-5} (incluindo um grupo alquenila C_{2-5} e um grupo alquinila C_{2-5}); e

(iii) H.

[0287]Em algumas modalidades, R^2 é um grupo arila opcionalmente substituído C_{5-20}.

[0288]Em algumas destas modalidades, R^2 é, preferivelmente, um grupo arila opcionalmente substituído C_{5-7}, e, mais preferivelmente, um grupo fenila opcionalmente substituído.

[0289]Em outras modalidades, R^2 é um grupo arila C_{9-12}, por exemplo naft-1-ila ou naft-2-ila, preferivelmente, nafti-2-ila. Outros exemplos de grupos arila C_{9-12} incluem quinolinila, por exemplo, quinolin-2-ila, quinolin-3-ila e quinolin-6-ila.

[0290]Em outras modalidades, R^2 é um grupo heteroarila C_{5-7}, por exemplo furanila, tiofenila e piridila. Entre estes, tiofenila é preferido, por exemplo, tiofen-2-ila e tiofen-3-ila.

[0291]O grupo arila C_{5-20} pode carregar qualquer grupo substituinte. Preferivelmente, ele carrega de 1 a 3 grupos substituintes, com 1 e 2 sendo mais preferidos, e

grupos separadamente substituídos sendo mais preferidos.

[0292]Substituintes de arila C_{5-20} preferidos, particularmente, para fenila, incluem: halo (por exemplo, F, Cl, Br); alcóxi C_{1-7} (por exemplo, metóxi, etóxi); di-alquilamino C_{1-4}-alcóxi C_{1-7}; alquila C_{1-7} (por exemplo, metila, trifluorometila, etila, propila, t-butila); bis-óxi-alquileno (por exemplo, bis-óxi-metileno, -O-CH_2-O-); e N-alquila C_{1-4} piperazinila.

[0293]Grupos arila C_{5-20} substituídos particularmente preferidos incluem, mas não são limitados a, 4-metil-fenila, 4-metóxi-fenila, 3-metoxifenila, 4-fluoro-fenila, 3,4-bisoximetileno-fenila, 4-triflouorometilfenila, 4-metiltiofenila, 4-cianofenila, 4-fenoxifenila, 4-N-metil piperazinil fenila, 4-N,N-dimetil amino propoxifenila, 4-N,N-dimetil amino etoxifenila, 6-metoxinaft-2-ila e 6-etoxinaft-2-ila.

[0294]Grupos arila C_{5-20} não substituídos particularmente preferidos incluem, mas não são limitados a tiofen-2-ila, naft-2-ila, quinolin-3-ila e quinolin-6-ila.

[0295]Os grupos arila podem ser instalados com o ácido borônico apropriado (ou éster pinacólico) a 0 °C usando *tetracis* paládio trifenilfosfina como catalisador e carbonato de sódio como base. Ácidos borônicos impedidos ou deficientes de elétron podem exigir aquecimento a 60 °C, se temperaturas mais altas ou aquecimento prolongado é exigido, trietilamina é preferida ao carbonato de sódio como base.

[0296]Em algumas modalidades, R^2 é um grupo alquila opcionalmente substituído C_{1-5} (incluindo um grupo alquenila C_{2-5} e um grupo alquinila C_{2-5}).

[0297]Em algumas destas modalidades, R^2 é um grupo alquila opcionalmente substituído C_{1-5} (saturado) (por exemplo, metila, etila, propila, butila, pentila), que pode ser cíclico (por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila). Grupos preferidos podem incluir metila, etila e propila, assim como ciclopropila.

[0298]Em outras modalidades, R^2 é um grupo alquenila opcionalmente substituído C_{2-5}, que pode ser cíclico. O grupo pode ser completamente insaturado ou parcialmente insaturado, e, portanto, pode incluir etenila (-CH=CH_2), propenila (por exem-

plo, -CH=CH-CH_3, -CH_2-CH=CH_2, -C(=CH_2)-CH_3), butenila (por exemplo, -CH=CH-CH_2-CH_3, -CH_2-CH=CH-CH_3, -CH_2-CH_2-CH=CH_2, -C(=CH_2)-CH_2-CH_3), butadienila (por exemplo, -CH=CH-CH=CH_2, -C(=CH_2)-CH=CH_2), pentenila (por exemplo, -CH=CH-CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH=CH-CH_2-CH_3, -CH_2-CH_2-CH=CH-CH_3, -CH_2-CH_2-CH_2-CH=CH_2, -C(=CH_2)-CH_2-CH_2-CH_3), pentadienila (por exemplo, -CH=CH-CH=CH-CH_3, -CH_2-CH=CH-CH=CH_2, -C(=CH_2)-CH=CH-CH_3) e ciclopentenila.

[0299]Em outras modalidades, R^2 é um grupo alquinila opcionalmente substituído C_{2-5}. O grupo pode ser completamente insaturado ou parcialmente insaturado, e, portanto, pode incluir etinila (-C≡CH), propinila (por exemplo, -C≡C-CH_3, -CH_2-C≡CH), butinila (por exemplo, -C≡C-CH_2-CH_3, -CH_2-C≡C-CH_3, -CH_2-CH_2-C≡CH), pentinila (por exemplo, -C≡C-CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-C≡C-CH_2-CH_3, -CH_2-CH_2-C≡C-CH_3, -CH_2-CH_2-CH_2-C≡CH) e ciclopentinila.

[0300]Para os grupos acima que contêm insaturação, pelo menos uma entre as ligações insaturadas pode ser conjugada à ligação dupla presente entre C2 e C3 no anel C de PBD. Pode ser o caso que todas as ligações insaturadas são conjugadas.

[0301]Os substituintes opcionais pata os grupos alquila opcionalmente substituídos C_{1-5} (incluindo o grupo alquenila C_{2-5} e os grupos alquinila C_{2-5}), podem incluir, em particular:

(i) grupos arila C_{5-20}, que por si só podem ser substituídos, conforme debatido acima para os grupos R^2 por si só;

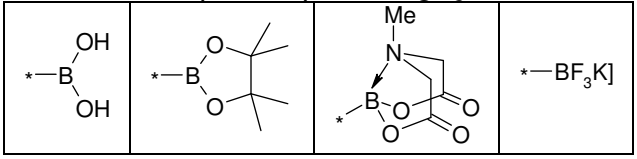
(ii) ciano (-CN);

(iii) amido (-C(=O)-NR^1R^2);

(iv) éster (-C(=O)-OR).

(v) -OR;

(vi) grupos borônicos adequados para a ligação de um outro grupo, tal como:



(vii) grupos estanho, adequados para a ligação de um outro grupo, tal como -$Sn(R)_3$ onde R é um grupo alquila C_{1-7}.

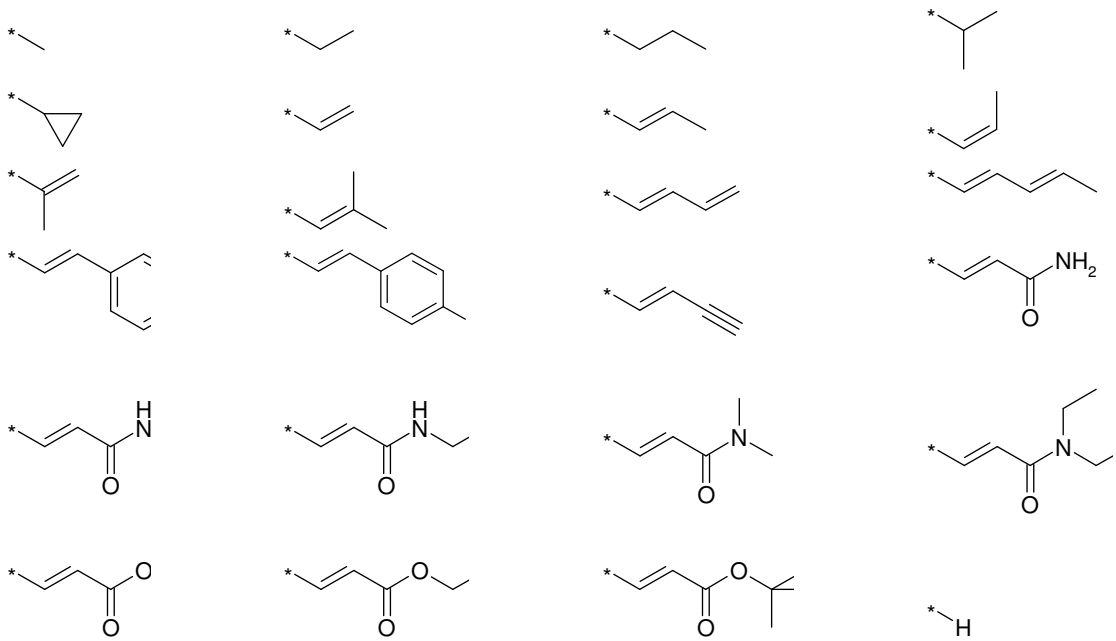
[0302]O grupo amido é definido acima. Em algumas modalidades, os substituintes de amino podem, preferivelmente, ser selecionados a partir de alquila C_{1-7} ou, mais preferivelmente, alquila C_{1-4}, tal que o grupo amido é, por exemplo, -$C(=O)NH_2$, -$C(=O)NHCH_3$, -$C(=O)N(CH_3)_2$, -$C(=O)NHCH_2CH_3$, e -$C(=O)N(CH_2CH_3)_2$.

[0303]O grupo éster é definido acima. Em algumas modalidades, o substituinte de éster é um grupo alquila C_{1-7} ou um grupo alquila C_{1-4}, tal que o grupo éster é, por exemplo, -$C(=O)OCH_3$, -$C(=O)OCH_2CH_3$ e -$C(=O)OC(CH_3)_3$.

[0304]O grupo éter é definido acima. Em algumas modalidades, o substituinte de éter é um grupo alquila C_{1-7} ou um grupo alquila C_{1-4}, tal que o grupo éter é, por exemplo, -OCH_3, -OCH_2CH_3 e -$OC(CH_3)_3$.

[0305]Em algumas modalidades, R^2 é H.

[0306]R^2 grupos de interesse particular incluem:



B

[0307]Se R^C é -CH_2-O-$C(=O)R^{C2}$ ou -CH_2-O-Si-(R^{Si1})(R^{Si2})(R^{Si3}), então a conversão de III em IV é através da redução do grupo nitro. Se R^C é -CH_2-O-$C(=O)R^{C2}$, esta

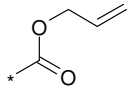
redução é realizada através do uso de zinco em ácido acético. Alternativas incluem ligação de Cd/Pb, ditionito de sódio ou cloreto de estanho II. Se R^C é $-CH_2-O-Si-(R^{Si1})(R^{Si2})(R^{Si3})$, então esta redução é realizada usando zinco em um ácido fraco, por exemplo, ácido fórmico a 5 % em etanol. Se R^C é $-C(-YR^{C3})(-YR^{C4})$, esta redução pode ser realizada usando ligação de Cd/Pb, ditionito de sódio ou cloreto de estanho II.

[0308]Se R^C é $-C(=O)-OR^{C1}$, então a conversão de III em IV é obtida, primeiro, através da redução do éster e reproteção como um acetato ou éter silílico. A redução pode ser obtida por meios padrão, por exemplo com $LiBH_4$ ou $LiEt_3BH_4$. A reproteção como um acetato pode ser obtida, por exemplo, através da reação com cloreto de acetila; a reproteção como um benzoato pode ser obtida, por exemplo, através da reação com cloreto de benzoila; a reproteção como um éter silílico pode ser obtida, por exemplo, através da reação com o cloreto de silila apropriado em DMF na presença de imidazol.

C

[0309]R^{10} é um grupo de proteção de nitrogênio com base em carbamato, que é lábil em paládio, ou contém uma porção que é lábil em paládio.

[0310]Se R^{10} é um grupo de proteção de nitrogênio simples, ele pode ser, preferivelmente, selecionado a partir de um grupo contendo a porção:



, tal como Alloc, Ipaoc, Coc, Noc, Paloc, e mais preferivelmente, pode ser Alloc.

[0311]Se R^{10} é um grupo de proteção de nitrogênio complexo, ele pode ser preferivelmente, um grupo que é lábil em catepsina.

[0312]O grupo de proteção de nitrogênio é, preferivelmente, introduzido através da reação de IV com trifosgênio para obter o isocianato, seguido pela reação com R^{10}-OH. A reação de IV com trifosgênio deve ser realizada em um solvente orgânico anidro e não hidroxílico, que é, preferivelmente, não polar. Solventes adequados inclu-

em diclorometano anidro e tolueno anidro. A reação pode ser realizada na temperatura ambiente. A reação subsequente com R^{10}-OH deve ser realizada em um solvente orgânico anidro e não hidroxílico, que é, preferivelmente, não polar. Os solventes adequados incluem diclorometano anidro e tolueno anidro. A reação deve ser realizada na presença de uma base, e bases adequadas incluem piridina ou TEA. A reação pode ser realizada a 0 °C, ou em uma temperatura mais alta para aumentar a taxa de reação.

D

[0313]O anel B de PBD é, preferivelmente, fechado usando periodinana de Dess-Martin.

E

[0314]R^E é selecionado a partir de: O-alquila C_{1-2}; O-Si-(R^{Si1})(R^{Si2})(R^{Si3}), onde R^{Si1}, R^{Si2}, R^{Si3} são definidos acima; O-CH-$_2OCH_3$ (OMOM), O-CH-$_2OC_2H_4OCH_3$ (OMEM), OC_5H_{10} (THP). Além disso, $Prot^O$ precisa ser ortogonal a R^E. Quando R^E é O-Si-(R^{Si1})(R^{Si2})(R^{Si3}), Si-(R^{Si1})(R^{Si2})(R^{Si3}) é um grupo de proteção de oxigênio com base em silício, conforme descrito acima. Nestas modalidades, R^E pode ser, preferivelmente, O-TBS.

G

[0315]Em algumas modalidades. Hal e Q são os mesmos, tal que o composto da fórmula X é simétrico. É preferido que Hal seja, preferivelmente, I. Também é preferido que Q seja I. Assim, em algumas modalidades, é preferido que Hal e Q sejam I.

[0316]Em algumas modalidades cerca de 3 equivalentes da fórmula X são usados em relação ao composto da fórmula VIII.

H

[0317]As preferências expressadas são aplicáveis a este aspecto da invenção.

Grupos de proteção ortogonais

[0318]Em algumas modalidades da presente invenção, R^D é TBS e $Prot^O$ é TIPS.

[0319]Em outras modalidades, R^D é OAc e $Prot^O$ é TIPS ou TBS.

[0320]Em algumas modalidades da presente invenção, $Prot^O$ é TIPS e R^E é OTBS.

[0321]Em outras modalidades da presente invenção, $Prot^O$ é TIPS e R^E é OMe, OMEM, THP ou OMOM.

[0322]Em modalidades adicionais da presente invenção, $Prot^O$ é TBS, e R^E é OMe, OMEM, THP ou OMOM.

[0323]Em modalidades particularmente preferidas da presente invenção, R^D é TBS, $Prot^O$ é TIPS e R^E é TBS.

EXEMPLOS

INFORMAÇÃO GERAL

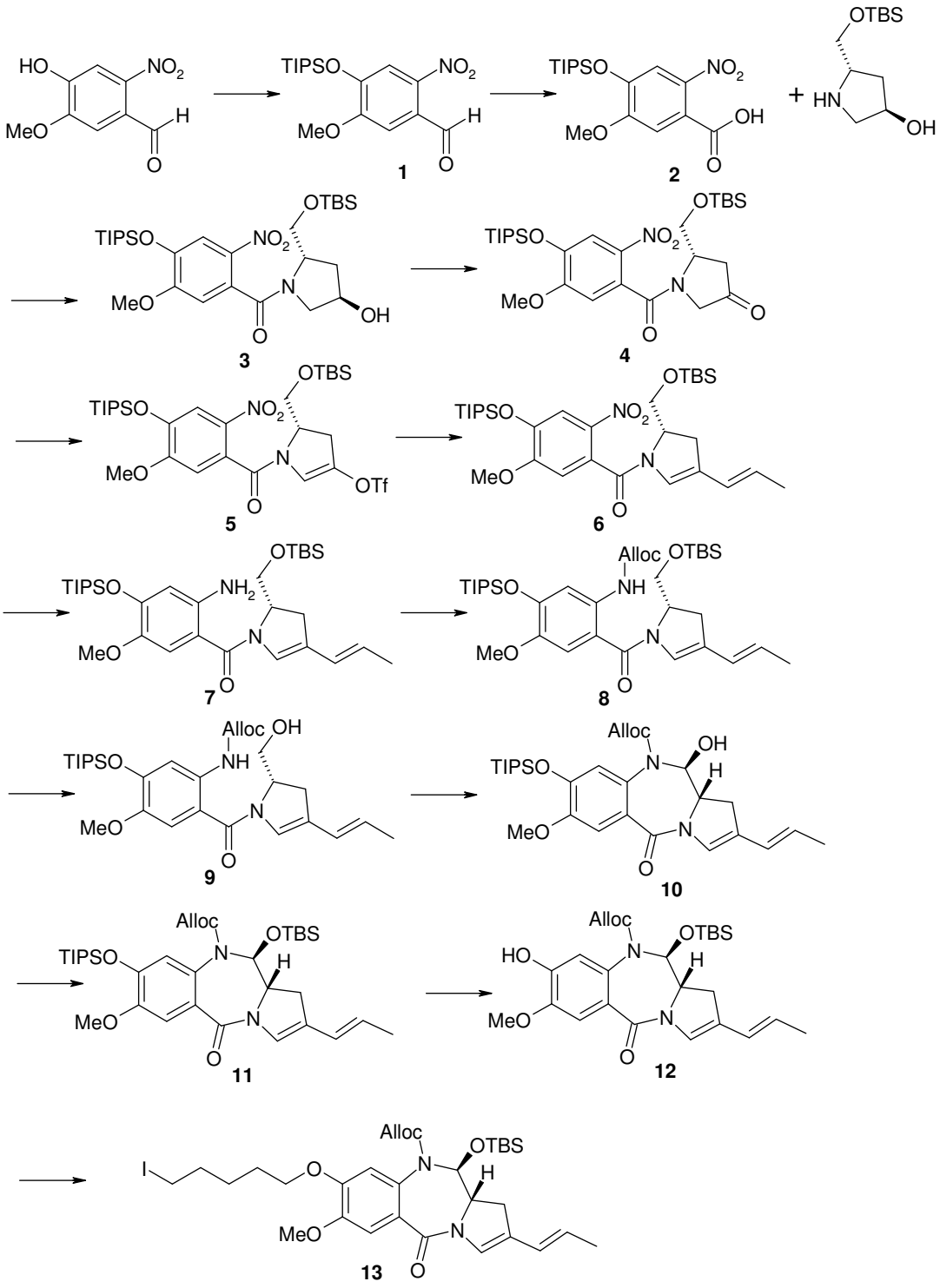
[0324]O progresso da reação foi monitorado por cromatografia de camada delgada (TLC) usando gel de sílica Merck Kieselgel 60 F254, com indicador fluorescente em placas de alumínio. A visualização de TLC foi obtida com luz UV ou vapor de iodo, a menos que de outro modo estabelecido. Cromatografia instantânea foi realizada usando gel de sílica Merck Kieselgel 60 F254. Os solventes de extração e cromatografia foram adquiridos e usados sem purificação adicional a partir da Fisher Scientific, U.K. Todos os produtos químicos foram adquiridos a partir da Aldrich, Lancaster ou BDH.

[0325]As condições de LC/MS foram as seguintes: Método 1 (pré-determinado quando não especificado) A HPLC (Waters Alliance 2695) foi conduzida usando uma fase móvel de água (A) (ácido fórmico a 0,1 %) e acetonitrila (B) (ácido fórmico a 0,1 %). Gradiente: composição inicial B a 5 % durante 1,0 min, depois B a 5 % a B a 95 % dentro de 3 min. A composição foi mantida durante 0,5 min em B a 95 %, e depois retornou para B a 5 % em 0,3 minutos. O tempo de condução de gradiente total é igual a 5 min. Taxa de fluxo 3,0 mL/min, 400 µL foram divididos por intermédio de uma peça em T com volume morto (zero) que passa no espectrômetro de massa. Faixa de detecção de comprimento de onda: 220 a 400 nm. Tipo de função: arranjo

de diodo (535 varreduras). Coluna: Fenomenex® Onyx Monolithic C18 50 x 4,60 mm.

[0326]Método 2: A HPLC (Waters Alliance 2695) foi conduzida usando uma fase móvel de água (A) (ácido fórmico a 0,1 %) e acetonitrila (B) (ácido fórmico a 0,1 %). Gradiente: composição inicial B a 5 % durante 1,0 min, depois B a 5 % a B a 95 % durante um período de 2,5 min. A composição foi mantida durante 0,5 min em B a 95 %, e depois retornada para B a 5 % em 0,1 min e mantida durante 0,9 minutos. O tempo de condução de gradiente total é igual a 5 min. Taxa de fluxo 3,0 mL/min, 400 µL foram divididos por intermédio de uma peça em T com volume morto (zero) que passa no espectrômetro de massa. Faixa de detecção de comprimento de onda: 220 a 400 nm. Tipo de função: arranjo de diodo (535 varreduras). Coluna: Fenomenex® Onyx Monolithic C18 50 x 4,60 mm.

Exemplo 1



[0327]A síntese do material de partida é descrita no JP 2008050321A.

(a) Composto 1

[0328]Cloreto de tri-isopropilsilila puro (86 mL) foi adicionado a uma mistura de imidazol (54,7 g) e fenol (4 g) (moídos juntos). A mistura foi aquecida até que o fenol

e imidazol foram fundidos e permaneceram em solução (110 °C). A mistura de reação foi agitada durante 5 minutos e depois foi esfriada, em seguida, um sólido foi formado no fundo do frasco. A mistura de reação foi carregada diretamente no gel de sílica e a almofada de sílica foi lavada com hexano. O produto desejado foi eluído com acetato de etila a 5 % em hexano. O excesso de eluente foi removido através de evaporação giratória sob pressão reduzida para fornecer uma quantidade quantitativa do produto 1 (112,454 g, >100 %). LCMS RT 4,25 min, m/z ES^+ 353,85

(b) Composto 2

[0329]Uma solução de clorito de sódio (60,6 g) e di-hidrogenofosfato de sódio (53,2 g) (NaH_2PO_4) em água (800 mL) foi adicionada a uma solução do composto 1 (112,4 g) em tetra-hidrofurano (500 mL) na temperatura ambiente. Peróxido de hidrogênio (60 % p/p, 179,02 mL) foi imediatamente adicionado à mistura bifásica vigorosamente agitada. A reação foi iniciada através da adição de ácido clorídrico 1 M para reduzir o pH da mistura de reação entre 5 e 6. A mistura de reação desenvolveu gás (oxigênio), o material de partida foi dissolvido e a temperatura da mistura de reação atingiu 40 °C. Conforme a reação procedeu, o pH continuou a cair e foi mantido entre 5 e 6 através da adição de sólido di-hidrogenofosfato de sódio (1 a 2 g). Depois de 1 hora, a LC/MS revelou que a reação foi concluída. A mistura de reação foi esfriada em um banho de gelo e ácido clorídrico (1 M) foi adicionado para reduzir o pH entre 1 e 2. A mistura de reação depois foi extraída com acetato de etila (1 L) e as fases orgânicas lavadas com salmoura (2 x 100 mL) e secas em sulfato de magnésio. A fase orgânica foi filtrada e excesso de solvente removido através de evaporação giratória sob pressão reduzida para fornecer o produto 2 em rendimento quantitativo. LC/MS 3,93 min, m/z ES^- 367,74

(c) Composto 3

[0330]Uma solução de ácido 2 (58,60 g), hidroxibenzotriazol (26,59 g) e DCC (39,12 g) em diclorometano (200 mL) foi agitada durante 30 min, tempo no qual uma

solução de anel C (36,70 g) e trietilamina (33 mL) em diclorometano (100 mL) foi adicionada a 0 °C sob argônio. A reação de ligação procedeu rapidamente e foi concluída dentro de 1 hora, conforme monitorado por LC/MS. A mistura de reação foi filtrada e diluída com diclorometano (150 mL). A fase orgânica foi lavada sequencialmente com ácido clorídrico diluído frio (0,1 M), bicarbonato de sódio saturado aquoso e salmoura. A camada orgânica foi seca em sulfato de magnésio, filtrada e o excesso de solvente removido por evaporação giratória sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia instantânea em coluna (gel de sílica; gradiente acetato de etila a 40 % em hexano para acetato de etila a 80 % em hexano). O excesso de solvente foi removido por evaporação giratória sob pressão reduzida. Um sólido branco foi observado no resíduo resultante que foi removido por dissolução do resíduo em éter dietílico. A remoção de éter dietílico por evaporação giratória sob pressão reduzida forneceu o produto puro 3, (38,80 g, 42 % de rendimento). LC/MS 4,43 min, m/z ES^+582,92

(d) Composto 4

[0331]TCCA (8,82 g) foi adicionado a uma solução agitada de 3 (31,67 g) e TEMPO (0,85 g) em diclorometano seco (250 mL) a 0 °C. A mistura de reação foi vigorosamente agitada durante 20 minutos na temperatura ambiente, ponto no qual TLC (50/50 acetato de etila/hexano) revelou o consumo completo do material de partida. A mistura de reação foi filtrada através de celite e o filtrado lavado com bicarbonato de sódio aquoso saturado (100 mL), tiossulfato de sódio (9 g em 300 mL), salmoura (100 mL) e seco em sulfato de magnésio. A evaporação giratória sob pressão reduzida forneceu o produto 4 em rendimento quantitativo. LC/MS 4,52 min, m/z ES^+ 581,08

(e) Composto 5

[0332]Anidrido tríflico (27,7 mL) foi injetado em uma porção a uma suspensão vigorosamente agitada do composto 4 (31,86 g) em diclorometano seco (900 mL) na

presença de 2,6-lutidina (25,6 mL, seca em peneiras) a -50 °C (acetona/banho de gelo seco). A mistura de reação foi agitada durante 1,5 h quando LC-MS, após um mini processamento (água/diclorometano) revelou que a reação foi concluída. Água foi adicionada à mistura de reação ainda fria e a camada orgânica foi separada e lavada com bicarbonato de sódio saturado, salmoura e sulfato de magnésio. A fase orgânica foi filtrada e o excesso de solvente foi removido por evaporação giratória sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia instantânea em coluna (gel de sílica; acetato de etila a 10 % em hexano), a remoção do excesso de eluente forneceu o produto 5 (45,50 g, 96 % de rendimento). LC/MS RT 4,32 min, m/z ES^- 712,89

(f) Composto 6

[0333]Tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (1,14 g) foi adicionado ao triflato 5 (23,40 g), ácido *E* 2-propenilborônico (4,05 g) e fosfato de potássio tribásico (13,93 g) em uma mistura de dioxano seco (100 mL) sob uma atmosfera de argônio. A solução se tornou preta e a reação foi rapidamente concluída depois de 30 minutos, conforme monitorado por LC/MS. A mistura de reação foi particionada entre acetato de etila e água e a camada orgânica foi lavada com salmoura e seca em sulfato de magnésio. A fase orgânica foi filtrada e o excesso de solvente foi removido por evaporação giratória sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi submetido à cromatografia instantânea em coluna (gel de sílica; acetato de etila a 5 % /hexano a 10 %). Frações puras foram coletadas e combinadas, e o excesso de eluente foi removido por evaporação giratória sob pressão reduzida e forneceu o produto 6 (30,5 g, 82 % de rendimento). LC/MS 4,43 min, m/z ES^+ 605,11.

(f) Composto 7

[0334]Pó de zinco (106 g) foi adicionado a uma solução do composto 6 (27,06 g) em ácido fórmico a 5 % em etanol (270 mL). A exoterma resultante foi controlada usando um banho de gelo para manter a temperatura da mistura de reação a 20 °C.

Depois de 20 minutos, a mistura de reação foi filtrada através de celite. O filtrado foi diluído com acetato de etila e a fase orgânica foi lavada com água, bicarbonato de sódio saturado aquoso e salmoura. A fase orgânica foi seca em sulfato de magnésio, filtrada e o excesso de solvente removido por evaporação giratória sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi submetido à cromatografia instantânea em coluna (gel de sílica; acetato de etila a 10 % em hexano). Frações puras foram coletadas e combinadas e o excesso foi removido por evaporação giratória sob pressão reduzida para fornecer o produto 7 (14,63 g, 48 % de rendimento). LC/MS RT 4,42 min

(g) Composto 8

[0335]Cloroformiato de alila (1,75 mL) foi adicionado a uma solução de amina 7 (8,602 g) na presença de piridina seca (2,66 g) em diclorometano seco (200 mL) a -78 °C (acetona/banho de gelo seco). Depois que a adição foi concluída, o banho foi removido e a mistura de reação foi aquecida até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi lavada sequencialmente com ácido clorídrico diluído (0,01 N), bicarbonato de sódio saturado aquoso e salmoura. A fase orgânica foi seca em sulfato de magnésio, filtrada e o excesso de solvente removido por evaporação giratória sob pressão reduzida para fornecer o produto 8 que foi usado diretamente na reação seguinte. LC/MS RT 4,08 min

(h) Composto 9

[0336]O produto bruto 8 foi dissolvido em uma mistura 3/1/1 de ácido acético/água/tetra-hidrofurano (30/10/10 mL) e agitado na temperatura ambiente. A desproteção foi mais lenta do que a esperada, assim, uma mistura de metanol/ácido acético/água (30/30/30 mL) foi adicionada, fazendo com que a reação proceda mais rápido. Depois de 6 horas, a reação foi descoberta 90 % concluída, para evitar a degradação ácido, a mistura de reação foi armazenada a -20 °C em um freezer livre de descarga elétrica durante a noite. A reação foi continuada na temperatura ambiente, no dia seguinte, até que todo o material de partida foi consumido. A mistura de rea-

ção foi diluída com acetato de etila e lavada sequencialmente com água (2 x 500 mL), bicarbonato de sódio saturado aquoso (200 mL) e salmoura. A fase orgânica foi seca em sulfato de magnésio, filtrada e o excesso acetato de etila removido por evaporação giratória sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi submetido à cromatografia instantânea em coluna (gel de sílica, gradiente; 40/60 a 50/50 acetato de etila em hexano). As frações puras foram coletadas e combinadas e o excesso de eluente foi removido por evaporação giratória sob pressão reduzida para fornecer o produto desejado 9 (1 g, 70 %).

(i) Composto 10

[0337]Sulfóxido de dimetila (1,75 mL) foi injetado em um forno seco, frasco de micro-ondas vedado contendo uma solução de cloreto de oxalila (1 mL) em diclorometano seco (50 mL) a -78 °C (banho de gelo seco/acetona) sob uma atmosfera de argônio. Depois de 15 minutos, uma solução de 9 (5,36 g) em diclorometano seco (40 mL) foi adicionada lentamente com a temperatura a -78 °C. Depois de 15 min, trietilamina (6,87 mL, seca em peneiras moleculares 4Å) foi injetada e o banho de gelo seco/acetona foi removido. A mistura de reação foi deixada atingir a temperatura ambiente e foi extraída com ácido clorídrico frio (0,1 M), bicarbonato de sódio saturado aquoso e salmoura. A fase orgânica foi seca em sulfato de magnésio, filtrada e o excesso de diclorometano foi removido por evaporação giratória sob pressão reduzida para fornecer o produto 10 em um rendimento quantitativo. LC/MS RT 3,68 min, m/z ES^+543,03.

(j) Composto 11

[0338]Triflato de *terc*-butildimetilsilila (4,713 mL) foi adicionado a uma solução do composto 10 (3,713 g) e 2,6-lutidina (3,187 mL) em diclorometano seco (40 mL) e esfriado a 0 °C sob argônio. Depois de 1 hora, a mistura de reação foi extraída com água, bicarbonato de sódio saturado aquoso e salmoura. A fase orgânica foi seca em sulfato de magnésio, filtrada e o excesso foi removido por evaporação giratória

sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi submetido à cromatografia instantânea em coluna (gel de sílica; gradiente, acetato de etila a 5 % em hexano para acetato de etila a 20 % em hexano). As frações puras foram coletadas e combinadas e o excesso de eluente foi removido por evaporação giratória sob pressão reduzida para fornecer o produto 11 (3,05 g, 68 % de rendimento). LC/MS RT 4,05 min, ES^+ 657,16.

(k) Composto 12

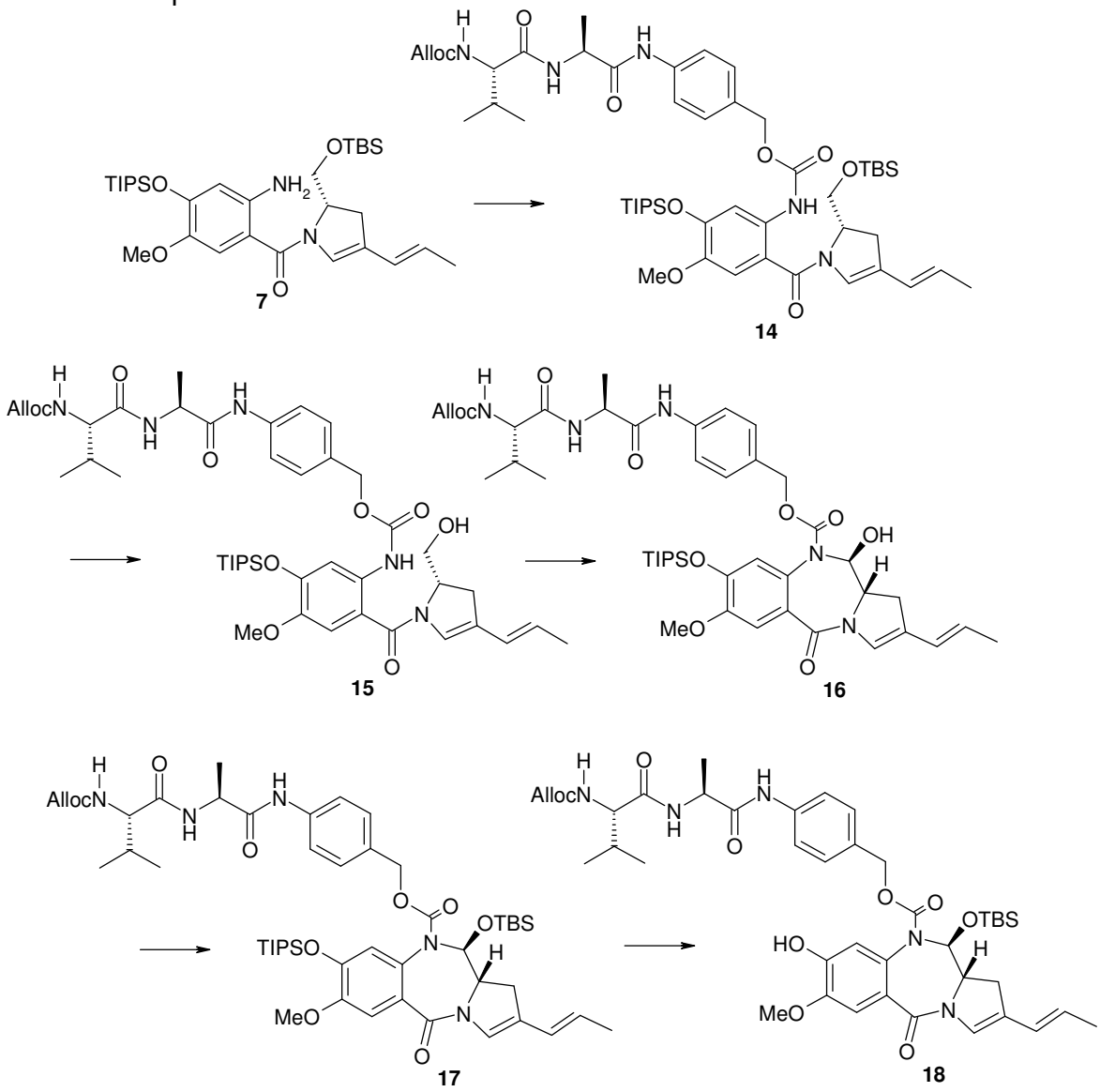
[0339]Acetato de lítio (0,47 g) foi adicionado a uma solução do composto 11 (3,05 g) em dimetilformamida úmida (30 mL, 50;1 DMF/água). Depois de 1 h e 15 min a reação foi concluída e a mistura de reação foi diluída com acetato de etila e lavada com ácido cítrico, água (0,6 mL) e salmoura. A camada orgânica foi seca em sulfato de magnésio, filtrada e o excesso acetato de etila foi removido por evaporação giratória sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi submetido à cromatografia instantânea em coluna (gel de sílica; gradiente, acetato de etila a 25 % para acetato de etila a 75 % em hexano). As frações puras foram coletadas e combinadas e o excesso de eluente foi removido por evaporação giratória sob pressão reduzida para fornecer o produto 12 (2,12 g, 91 % de rendimento). LC/MS RT 3,55 min, ES^+ 501,12.

(l) Composto 13

[0340]Di-iodopentano (377 µL) foi adicionado a uma solução do composto 12 (254 mg) em acetona (2 mL) em carbonato de potássio (70 mg) sob uma atmosfera de argônio. A mistura de reação foi aquecida a 60 °C durante 2 horas, tempo no qual TLC indicou que a reação foi concluída. O excesso de acetona foi removido por evaporação giratória sob pressão reduzida. O resíduo (incluindo os inorgânicos) foi submetido à cromatografia instantânea em coluna (gel de sílica; gradiente acetato de etila a 20 % em hexano para acetato de etila a 33 % em hexano). As frações puras foram coletadas e combinadas e a remoção do excesso de eluente por evaporação giratória sob pressão reduzida forneceu o produto 13 (282 mg, 80 % de rendimento).

LC/MS RT 4,03 min, m/z ES$^+$ 696,73

Exemplo 2



(a) Composto 14

[0341]Trietilamina (0,745 mL) foi adicionada a uma solução agitada da amina 7 (1,4 g) e trisfosgênio 260 mg) em tetra-hidrofurano seco (30 mL) a 5 °C (banho de gelo). O progresso da reação de isocianato foi monitorado por remoção periódica da alíquota a partir da mistura de reação, extinguindo com metanol e realização da análise de LC/MS. Uma vez que a formação de isocianato foi concluída, uma solução de alloc-Val-Ala-PABOH (1,38 g) e trietilamina (0,5 mL) em tetra-hidrofurano seco (50

mL) foi rapidamente adicionada por injeção para preparar isocianato fresco. A mistura de reação foi agitada a 30 °C durante a noite. O excesso de solvente foi removido por evaporação giratória sob pressão reduzida e o resíduo absorvido em gel de sílica e seco, carregado em uma coluna cromatográfica. A eluição por gradiente (acetato de etila a 20 % em hexano para acetato de etila a 50 % em hexano) forneceu o produto 14 (1,72 g, 72 % de rendimento). LC/MS RT 4,37 min, ES^+958,30

(b) Composto 15

[0342]O éter TBS 14 foi agitado em uma mistura 3/1/1 de ácido acético, tetrahidrofurano e água durante 3 horas na temperatura ambiente, tempo no qual a reação foi concluída. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila e sequencialmente lavada com água, bicarbonato de sódio saturado aquoso e salmoura. A fase orgânica foi seca em sulfato de magnésio, filtrada e o excesso de solvente removido por evaporação giratória sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi submetido à cromatografia instantânea em coluna (gel de sílica; acetato de etila a 80 % em hexano). As frações puras foram coletadas e combinadas e a remoção do excesso de eluente por evaporação giratória sob pressão reduzida forneceu o produto 15 (1,4 g, 93 %). LC/MS RT 3,75 min, ES^+ 864,26

(c) Composto 16

[0343]Sulfóxido de dimetila (288 µL) foi adicionado às gotas a um frasco de micro-ondas vedado em forno seco contendo uma solução de cloreto de oxalila (1,65 µL) em diclorometano seco (20 mL) a -78 °C (banho de gelo seco/acetona) sob uma atmosfera de argônio. Depois de 20 minutos, uma solução de 15 (1,4 g) em diclorometano seco (15 mL) foi adicionada lentamente com a temperatura a -78 °C. Depois de 15 min, trietilamina (1,13 mL), seca em peneiras moleculares 4Å) foi adicionada às gotas e o banho de gelo seco/acetona foi removido. A mistura de reação foi deixada atingir 20 °C e foi extraída com ácido clorídrico frio (0,1 M), bicarbonato de sódio saturado aquoso e salmoura. A fase orgânica foi seca em sulfato de magnésio, filtrada

e o excesso de diclorometano foi removido por evaporação giratória sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi submetido à cromatografia instantânea em coluna (gel de sílica; gradiente acetato de etila a 50 % em hexano para acetato de etila a 74 % em hexano). As frações puras foram coletadas e combinadas e a remoção do excesso de eluente por evaporação giratória sob pressão reduzida forneceu o produto 16 (930 mg, 70 % de rendimento). LC/MS RT 3,60 min, m/z ES^+ 862,08.

(d) Composto 17

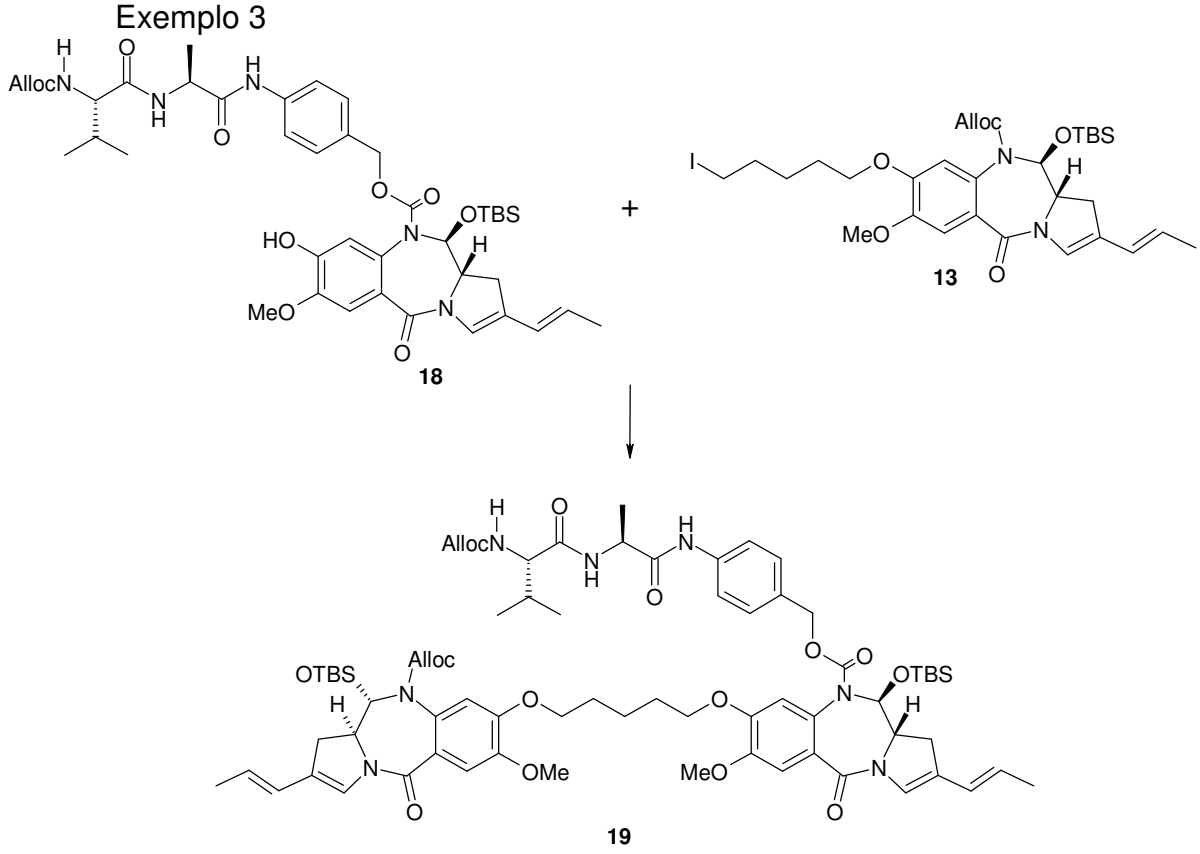
[0344]Triflato de *terc*-butildimetilsilila (744 µL) foi adicionado a uma solução do composto 16 (930 mg) e 2,6-lutidina (502 µL) em diclorometano seco (10 mL) e esfriado a 0 °C sob argônio. TLC (acetato de etila revelou aproximadamente 25 % formação de produto depois de 45 minutos. 2,6 Lutidina adicional (502 µL) e triflato de TBS (744 µL) foram injetados e a mistura de reação aquecida até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada durante 30 min na temperatura ambiente, tempo no qual TLC indicou que a reação foi concluída. A mistura de reação foi diluída com diclorometano (50 mL), lavada com cloreto de amônio saturado (2 x 50 mL), e extraída com água (50 mL), bicarbonato de sódio aquoso (50 mL) e salmoura (30 mL). A fase orgânica foi seca em sulfato de magnésio, filtrada e o excesso foi removido por evaporação giratória sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi submetido à cromatografia instantânea em coluna (gel de sílica; gradiente, acetato de etila a 40 % em hexano para acetato de etila a 60 % em hexano). As frações puras foram coletadas e combinadas e o excesso de eluente foi removido por evaporação giratória sob pressão reduzida para fornecer o produto 17 (580 mg, 64 % de rendimento). LC/MS RT 5,37 min, ES^+ 976,42.

(e) Composto 18

[0345]Acetato de lítio (59,5 mg) foi adicionado a uma solução do composto 17 (570 mg) em dimetilformamida úmida (10 mL, 50;1 DMF/água). Depois de 3 horas a reação foi concluída e a mistura de reação foi diluída com acetato de etila e lavada com

ácido cítrico, água e salmoura. A camada orgânica foi seca em sulfato de magnésio, filtrada e o excesso de acetato de etila foi removido por evaporação giratória sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi submetido à cromatografia instantânea em coluna (gel de sílica; gradiente, acetato de etila a 50 % em hexano para acetato de etila a 80 % em hexano). As frações puras foram coletadas e combinadas e o excesso de eluente foi removido por evaporação giratória sob pressão reduzida para fornecer o produto 18 (476 mg, rendimento quantitativo). LC/MS RT 3,52 min, ES^+ 820,23.

Exemplo 3

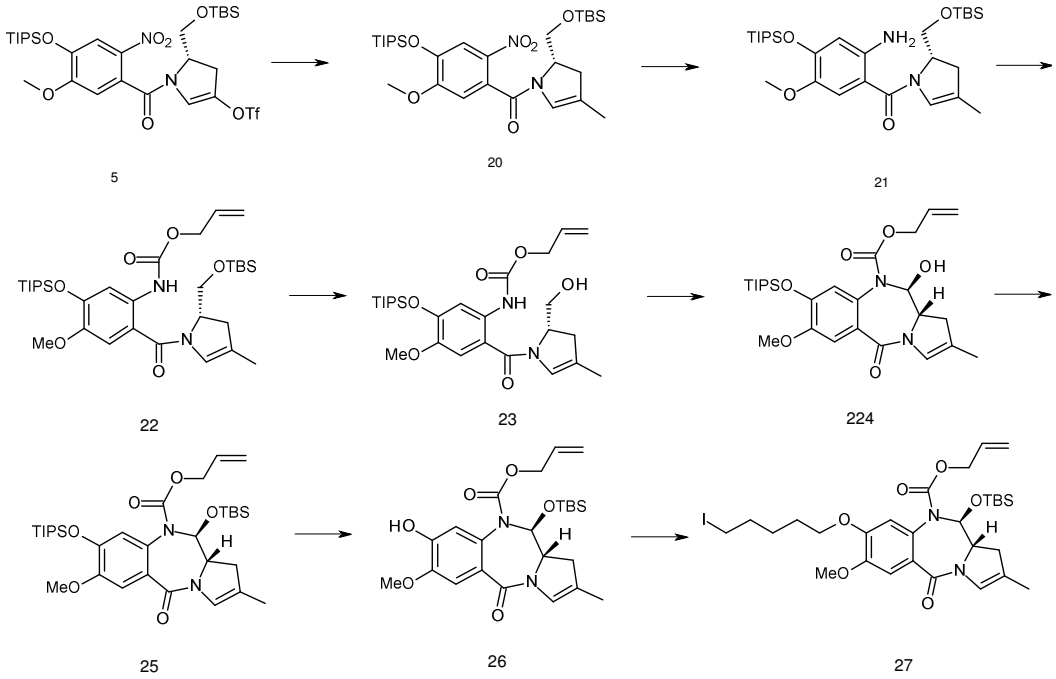


Composto 19

[0346]Uma solução de 13 (70 mL) e o fenol 18 (82,4 mL) em carbonato de potássio (13,88 mg) em acetona (2 mL) foi aquecida a 65 °C durante 10 horas sob argônio. A mistura de reação foi evaporada à secura através de evaporação giratória sob pressão reduzida. O resíduo (incluindo os inorgânicos) foi submetido à cromatografia instantânea em coluna (gel de sílica; gradiente acetato de etila a 60 % em hexano para

acetato de etila a 75 % em hexano). As frações puras foram coletadas e combinadas e o excesso de eluente removido por evaporação giratória sob pressão reduzida para fornecer o produto 19 (86 mg, 62 % de rendimento). LC/MS RT 4,33 min, m/z ES^+ 1389,63

Exemplo 4



(a) Composto 20 -(S)-(2-(((terc-butildimetilsilil)óxi)metil)-4-metil-2,3-di-hidro-1H-pirrol-1-il)(5-metóxi-2-nitro-4-((triisopropilsilil)óxi)fenil)metanona

[0347]Trifenilarsina (1,71 g, 5,60 mmols, 0,4 eq) foi adicionada a uma mistura de triflato 5 (10,00 g, 14 mmols, 1eq), ácido metilborônico (2,94 g, 49,1 mmols, 3,5 eq), óxido de prata (13 g, 56 mmols, 4 eq) e fosfato de potássio tribásico (17,8 g, 84 mmols, 6 eq) em dioxano seco (80 mL) sob uma atmosfera de argônio. A reação foi fluxada com argônio 3 vezes e cloreto de bis(benzonitrila)paládio(II) (540 mg, 1,40 mmol, 0,1 eq) foi adicionado. A reação foi fluxada com argônio mais 3 vezes antes de ser aquecida instantaneamente a 110 °C (o bloco de aquecimento drysyn foi previamente aquecido a 110 °C antes da adição do frasco). Depois de 10 min, a reação foi esfriada até a temperatura ambiente e filtrada através de uma almofada celite. O solvente foi removido por evaporação giratória sob pressão reduzida. O resíduo re-

sultante foi submetido à cromatografia instantânea em coluna (gel de sílica; acetato de etila a 10 %/hexano). As frações puras foram coletadas e combinadas e o excesso de eluente foi removido por evaporação giratória sob pressão reduzida e forneceu o produto 20 (4,5 g, 55 %). LC/MS, método 2, 4,27 min (ES+) *m/z* (intensidade relativa) 579,18 ([*M* + H]$^{+\cdot}$, 100); RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,70 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,51 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 4,77 - 4,59 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,92 - 2,65 (m, 1H), 2,55 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 1,62 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 1,40 - 1,18 (m, 3H), 1,11 (s, 9H), 1,10 (s, 9H), 0,90 (s, 9H), 0,11 (d, *J* = 2,3 Hz, 6H).

(b) Composto 21 -(S)-(2-amino-5-metóxi-4-((triisopropilsilil)óxi)fenil)(2-(((terc-butildimetilsilil)óxi)metil)-4-metil-2,3-di-hidro-1H-pirrol-1-il)metanona

[0348]Pó de zinco (28 g, 430 mmols, 37 eq) foi adicionado a uma solução do composto 20 (6,7 g, 11,58 mmols) em ácido fórmico a 5 % em etanol v/v (70 mL) em torno de 15 °C. A exoterma resultante foi controlada usando um banho de gelo para manter a temperatura da mistura de reação abaixo de 30 °C. Depois de 30 minutos, a mistura de reação foi filtrada através de uma almofada de celite. O filtrado foi diluído com acetato de etila e a fase orgânica foi lavada com água, bicarbonato de sódio saturado aquoso e salmoura. A fase orgânica foi seca em sulfato de magnésio, filtrada e o excesso de solvente removido por evaporação giratória sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi submetido à cromatografia instantânea em coluna (gel de sílica; acetato de etila a 10 % em hexano). As frações puras foram coletadas e combinadas e o excesso de solvente foi removido por evaporação giratória sob pressão reduzida para fornecer o produto 21 (5,1 g, 80 %). LC/MS, método 2, 4,23 min (ES+) *m/z* (intensidade relativa) 550,21 ([*M* + H]$^{+\cdot}$, 100); RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,28 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,64 - 4,53 (m, *J* = 4,1 Hz, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,87 (s, 1H), 3,77 - 3,69 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,71 - 2,60 (m, 1H), 2,53 - 2,43 (m, 1H), 2,04 - 1,97 (m, *J* = 11,9 Hz, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,26 - 1,13 (m, 3H), 1,08 - 0,99 (m, 18H), 0,82 (s, 9H), 0,03 - -0,03 (m, *J* = 6,2 Hz, 6H).

(c) Composto 22 - (2-(2-(((terc-butildimetilsilil)óxi)metil)-4-metil-2,3-di-hidro-1H-pirrol-1-carbonil)-4-metóxi-5-((triisopropilsilil)óxi)fenil)carbamato de (S)-alila

[0349]Cloroformiato de alila (0,30 mL, 3,00 mmols, 1,1 eq) foi adicionado a uma solução de amina 21 (1,5 g, 2,73 mmols) na presença de piridina seca (0,48 mL, 6,00 mmols, 2,2 eq) em diclorometano seco (20 mL) a -78 °C (banho de acetona/gelo seco). Depois de 30 minutos, o banho foi removido e a mistura de reação foi aquecida até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com diclorometano e sulfato de cobre saturado aquoso foi adicionado. A camada orgânica depois foi lavada sequencialmente com bicarbonato de sódio saturado aquoso e salmoura. A fase orgânica foi seca em sulfato de magnésio, filtrada e o excesso de solvente removido por evaporação giratória sob pressão reduzida para fornecer o produto 22 que foi usado diretamente na reação seguinte. LC/MS, método 2, 4,45 min (ES+) *m/z* (intensidade relativa) 632,91 ($[M + H]^{+\cdot}$, 100)

(d) Composto 23 - (2-(2-(hidroximetil)-4-metil-2,3-di-hidro-1H-pirrol-1-carbonil)-4-metóxi-5-((triisopropilsilil)óxi)fenil)carbamato de (S)-alila

[0350]O produto bruto 22 foi dissolvido em uma mistura 7:1:1:2 de ácido acético/metanol/tetra-hidrofurano/água (28:4:4:8 mL) e agitado na temperatura ambiente. Depois de 3 h, o desaparecimento completo do material de partida foi observado por LC/MS. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila e lavada sequencialmente com água (2 x 500 mL), bicarbonato de sódio saturado aquoso (200 mL) e salmoura. A fase orgânica foi seca em sulfato de magnésio, filtrada e o excesso de acetato de etila removido por evaporação giratória sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi submetido à cromatografia instantânea em coluna (gel de sílica, acetato de etila a 25 % em hexano). As frações puras foram coletadas e combinadas e o excesso de eluente foi removido por evaporação giratória sob pressão reduzida para fornecer o produto desejado 23 (1 g, 71 %). LC/MS, método 2, 3,70 min (ES+) *m/z* (intensidade relativa) 519,13 ($[M + H]^{+\cdot}$, 95); RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,34 (s,

1H), 7,69 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,95 (ddt, *J* = 17,2, 10,5, 5,7 Hz, 1H), 5,33 (dq, *J* = 17,2, 1,5 Hz, 1H), 5,23 (ddd, *J* = 10,4, 2,6, 1,3 Hz, 1H), 4,73 (tt, *J* = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 4,63 (dt, *J* = 5,7, 1,4 Hz, 2H), 4,54 (s, 1H), 3,89 - 3,70 (m, 5H), 2,87 (dd, *J* = 16,5, 10,5 Hz, 1H), 2,19 (dd, *J* = 16,8, 4,6 Hz, 1H), 1,70 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 1,38 - 1,23 (m, 3H), 1,12 (s, 10H), 1,10 (s, 8H).

(e) Composto 24 - 11-hidróxi-7-metóxi-2-metil-5-oxo-8-((triisopropilsilil)óxi)-11,11a-di-hidro-1H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepino-10(5H)-carboxilato de (11S,11aS)-alila

[0351]Sulfóxido de dimetila (0,35 mL, 4,83 mmols, 2,5 eq) foi adicionado às gotas a uma solução de cloreto de oxalila (0,2 mL, 2,32 mmols, 1,2 eq) em diclorometano seco (10 mL) a -78 °C (banho de gelo seco/acetona) sob uma atmosfera de argônio. Depois de 10 minutos, uma solução de 23 (1 g, 1,93 mmol) em diclorometano seco (8 mL) foi adicionada lentamente com a temperatura a -78 °C. Depois de 15 minutos, trietilamina (1,35 mL, seca em peneiras moleculares 4Å, 9,65 mmols, 5 eq) foi adicionado às gotas e o banho de gelo seco/acetona foi removido. A mistura de reação foi deixada atingir a temperatura ambiente e foi extraída com ácido clorídrico frio (0,1 M), bicarbonato de sódio saturado aquoso e salmoura. A fase orgânica foi seca em sulfato de magnésio, filtrada e o excesso de diclorometano foi removido por evaporação giratória sob pressão reduzida para fornecer o produto 24 (658 mg, 66 %). LC/MS, método 2, 3,52 min (ES+) *m/z* (intensidade relativa) 517,14 ($[M + H]^{+\cdot}$, 100); RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,20 (s, 1H), 6,75 - 6,63 (m, *J* = 8,8, 4,0 Hz, 2H), 5,89 - 5,64 (m, *J* = 9,6, 4,1 Hz, 2H), 5,23 - 5,03 (m, 2H), 4,68 - 4,38 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,83 - 3,77 (m, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,05 - 2,83 (m, 1H), 2,59 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 1,78 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 1,33 - 1,16 (m, 3H), 1,09 (d, *J* = 2,2 Hz, 9H), 1,07 (d, *J* = 2,1 Hz, 9H).

(f) Composto 25 - 11-((terc-butildimetilsilil)óxi)-7-metóxi-2-metil-5-oxo-8-((triisopropilsilil)óxi)-11,11a-di-hidro-1H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepino-10(5H)-

carboxilato de (11S,11aS)-alila

[0352]Triflato de *terc*-butildimetilsilila (0,70 mL, 3,00 mmols, 3 eq) foi adicionado a uma solução do composto 24 (520 mg, 1,00 mmol) e 2,6-lutidina (0,46 mL, 4,00 mmols, 4 eq) em diclorometano seco (40 mL) a 0 °C sob argônio. Depois de 10 minutos, o banho frio foi removido e a mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reação foi extraída com água, bicarbonato de sódio saturado aquoso e salmoura. A fase orgânica foi seca em sulfato de magnésio, filtrada e o excesso foi removido por evaporação giratória sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi submetido à cromatografia instantânea em coluna (gel de sílica; gradiente, acetato de etila a 10 % em hexano para acetato de etila a 20 % em hexano). As frações puras foram coletadas e combinadas e o excesso de eluente foi removido por evaporação giratória sob pressão reduzida para fornecer o produto 25 (540 mg, 85 %). LC/MS, método 2, 4,42 min (ES+) *m/z* (intensidade relativa) 653,14 ([M + Na]$^{+\cdot}$, 100); RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,20 (s, 1H), 6,71 - 6,64 (m, J = 5,5 Hz, 2H), 5,83 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,80 - 5,68 (m, J = 5,9 Hz, 1H), 5,14 - 5,06 (m, 2H), 4,58 (dd, J = 13,2, 5,2 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 13,3, 5,5 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,71 (td, J = 10,1, 3,8 Hz, 1H), 2,91 (dd, J = 16,9, 10,3 Hz, 1H), 2,36 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,31 - 1,16 (m, 3H), 1,12 - 1,01 (m, J = 7,4, 2,1 Hz, 18H), 0,89 - 0,81 (m, 9H), 0,25 (s, 3H), 0,19 (s, 3H).

(g) Composto 26 - 11-((terc-butildimetilsilil)óxi)-8-hidróxi-7-metóxi-2-metil-5-oxo-11,11a-di-hidro-1H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepino-10(5H)-carboxilato de (11S,11aS)-alila

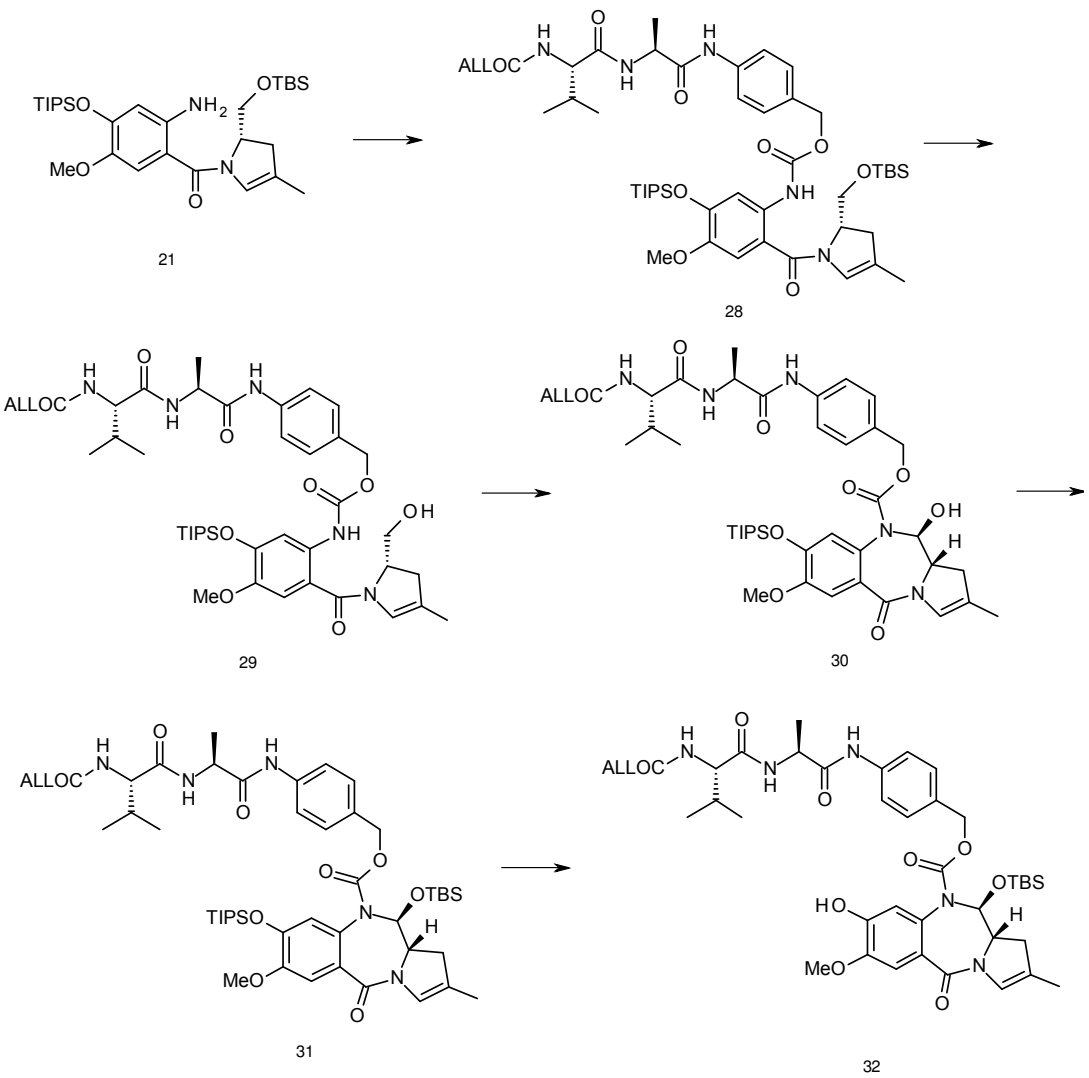
[0353]Acetato de lítio (87 mg, 0,85 mmol) foi adicionado a uma solução do composto 25 (540 mg, 0,85 mmol) em dimetilformamida úmida (6 mL, DMF/água 50:1). Depois de 4 horas, a reação foi concluída e a mistura de reação foi diluída com acetato de etila (25 mL) e lavada com solução de ácido cítrico aquosa (pH ~ 3), água e salmoura. A camada orgânica foi seca em sulfato de magnésio filtrada e o excesso

de acetato de etila foi removido por evaporação giratória sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi submetido à cromatografia instantânea em coluna (gel de sílica; gradiente, acetato de etila a 25 % a 75 % em hexano). As frações puras foram coletadas e combinadas e o excesso de eluente foi removido por evaporação giratória sob pressão reduzida para fornecer o produto 26 (400 mg, quantitativo). LC/MS, método 2, (3,33 min (ES+) *m/z* (intensidade relativa) 475,26 ($[M+H]^+$, 100).

(h) Composto 27 - 11-((terc-butildimetilsilil)óxi)-8-((5-iodopentil)óxi)-7-metóxi-2-metil-5-oxo-11,11a-di-hidro-1H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepino-10(5H)-carboxilato de (11S,11aS)-alila

[0354]Di-iodopentano (0,63 mL, 4,21 mmols, 5 eq) e carbonato de potássio (116 mg, 0,84 mmol, 1 eq) foram adicionados a uma solução de fenol 26 (400 mg, 0,84 mmol) em acetona (4 mL, seca em peneiras moleculares). A mistura de reação depois foi aquecida a 60 °C e agitada durante 6 horas. A acetona foi removida por evaporação giratória sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi submetido à cromatografia instantânea em coluna (gel de sílica; 50/50, v/v, hexano/acetato de etila). As frações puras foram coletadas e combinadas e o excesso de eluente foi removido para fornecer 27 em 90 % de rendimento. LC/MS, método 2, 3,90 min (ES+) *m/z* (intensidade relativa) 670,91 ($[M]^+$, 100). RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,23 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,83 - 5,68 (m, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,15 - 5,01 (m, 2H), 4,67 - 4,58 (m, 1H), 4,45 - 4,35 (m, 1H), 4,04 - 3,93 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,73 (td, *J* = 10,0, 3,8 Hz, 1H), 3,25 - 3,14 (m, *J* = 8,5, 7,0 Hz, 2H), 2,92 (dd, *J* = 16,8, 10,3 Hz, 1H), 2,38 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 1,95 - 1,81 (m, 4H), 1,77 (s, 3H), 1,64 - 1,49 (m, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,25 (s, 3H), 0,23 (s, 3H).

Exemplo 5



(a) Composto 28 - 3-(2-(2-(4-((((2-((S)-2-(((terc-butildimetilsilil)óxi)metil)-4-metil-2,3-di-hidro-1H-pirrol-1-carbonil)-4-metóxi-5-((triisopropilsilil)óxi)fenil)carbamoil)óxi)metil)fenil)hidrazinil)propanamido)-4-metil-2-oxopentanoato de alila

[0355]Trietilamina (2,23 mL, 18,04 mmols, 2,2 eq) foi adicionada a uma solução agitada da amina 21 (4 g, 8,20 mmols) e trifosgênio (778 mg, 2,95 mmols, 0,36 eq) em tetra-hidrofurano seco (40 mL) a 5 °C (banho de gelo). O progresso da reação de isocianato foi monitorado pela remoção periódica das alíquotas a partir da mistura de reação e extinção com metanol e realização da análise LC/MS. Uma vez que a formação de isocianato foi concluída, uma solução de alloc-Val-Ala-PABOH (4,12 g, 12,30 mmols, 1,5 eq) e trietilamina (1,52 mL, 12,30 mmols, 1,5 eq) em tetra-

hidrofurano seco (40 mL) foi rapidamente adicionada através de injeção ao isocianato recém preparado. A mistura de reação foi agitada a 40 °C durante 4 horas. O excesso de solvente foi removido por evaporação giratória sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi submetido à cromatografia instantânea em coluna (gel de sílica; gradiente, metanol a 1 % para metanol a 5 % em diclorometano). (Condições de cromatografia alternativas usando EtOAc e Hexano também foram bem sucedidas). As frações puras foram coletadas e combinadas e o excesso de eluente foi removido por evaporação giratória sob pressão reduzida para fornecer o produto 28 (3,9 g, 50 %). LC/MS, método 2, 4,23 min (ES+) *m/z* (intensidade relativa) 952,36 ($[M + H]^{+\cdot}$, 100); RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,62 (br s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,77 (br s, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,57 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 6,03 - 5,83 (m, 1H), 5,26 (dd, *J* = 33,8, 13,5 Hz, 3H), 5,10 (s, 2H), 4,70 - 4,60 (m, 2H), 4,58 (dd, *J* = 5,7, 1,3 Hz, 2H), 4,06 - 3,99 (m, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,82 - 3,71 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,79 - 2,64 (m, 1H), 2,54 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 2,16 (dq, *J* = 13,5, 6,7 Hz, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,46 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,35 - 1,24 (m, 3H), 1,12 (s, 9H), 1,10 (s, 9H), 0,97 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,94 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,07 - -0,02 (m, 6H).

(b) Composto 29 - 3-(2-(2-(4-(((((2-((S)-2-(hidroximetil)-4-metil-2,3-di-hidro-1H-pirrol-1-carbonil)-4-metóxi-5-((triisopropilsilil)óxi)fenil)carbamoil)óxi)metil)fenil)hidrazinil)propanamido)-4-metil-2-oxopentanoato de alila

[0356]O éter TBS 28 (1,32 g, 1,38 mmol) foi dissolvido em uma mistura 7:1:1:2 de ácido acético/metanol/tetra-hidrofurano/água (14:2:2:4 mL) e agitado na temperatura ambiente. Depois de 3 horas, mais nenhum material de partida foi observado por LC/MS. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (25 mL) e lavada sequencialmente com água, bicarbonato de sódio saturado aquoso e salmoura. A fase orgânica foi seca em sulfato de magnésio filtrada e o excesso de acetato de etila

removido por evaporação giratória sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi submetido à cromatografia instantânea em coluna (gel de sílica, metanol a 2 % em diclorometano). As frações puras foram coletadas e combinadas e o excesso de eluente foi removido por evaporação giratória sob pressão reduzida para fornecer o produto desejado 29 (920 mg, 80 %). LC/MS, método 2, 3,60 min (ES+) *m/z* (intensidade relativa) 838,18 ($[M+H]^{+\cdot}$, 100), RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,55 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,71 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,97 - 5,82 (m, *J* = 5,7 Hz, 1H), 5,41 - 5,15 (m, 3H), 5,10 (d, *J* = 3,5 Hz, 2H), 4,76 - 4,42 (m, 5H), 4,03 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,77 (s, 5H), 2,84 (dd, *J* = 16,7, 10,4 Hz, 1H), 2,26 - 2,08 (m, 2H), 1,68 (s, 3H), 1,44 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,30 (dt, *J* = 14,7, 7,4 Hz, 3H), 1,12 (s, 9H), 1,10 (s, 9H), 0,96 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,93 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

(c) Composto 30 - 11-hidróxi-7-metóxi-2-metil-5-oxo-8-((triisopropilsilil)óxi)-11,11a-di-hidro-1H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepino-10(5H)-carboxilato de (11S,11aS)-4-(2-(1-((1-(alilóxi)-4-metil-1,2-dioxopentan-3-il)amino)-1-oxopropan-2-il)hidrazinil)benzila

[0357]Sulfóxido de dimetila (0,2 mL, 2,75 mmols, 2,5 eq) foi adicionado às gotas a uma solução de cloreto de oxalila (0,11 mL, 1,32 mmol, 1,2 eq) em diclorometano seco (7 mL) a -78 °C (banho de gelo seco/acetona) sob uma atmosfera de argônio. Depois de 10 minutos, uma solução de 29 (920 mg, 1,10 mmol) em diclorometano seco (5 mL) foi adicionado lentamente com a temperatura a -78 °C. Depois de 15 minutos, trietilamina (0,77 mL, seco em peneiras moleculares 4Å, 5,50 mmols, 5 eq) foi adicionada às gotas e o banho de gelo seco/acetona foi removido. A mistura de reação foi deixada atingir a temperatura ambiente e foi extraída com ácido clorídrico frio (0,1 M), bicarbonato de sódio saturado aquoso e salmoura. A fase orgânica foi seca em sulfato de magnésio, filtrada e o excesso de diclorometano foi removido por evaporação giratória sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi submetido à

cromatografia instantânea em coluna (gel de sílica; gradiente metanol a 2 % a metanol a 5 % em diclorometano). As frações puras foram coletadas e combinadas e a remoção do excesso de eluente através de evaporação giratória sob pressão reduzida forneceu o produto 30 (550 mg, 60 %). LC/MS, método 2, 3,43 min (ES+) *m/z* (intensidade relativa) 836,01 ($[M]^{+\cdot}$, 100). RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,39 (s, 1H), 7,52 - 7,40 (m, 2H), 7,21 - 7,08 (m, *J* = 11,5 Hz, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,60 - 6,47 (m, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,97 - 5,83 (m, 1H), 5,79 - 5,66 (m, 1H), 5,38 - 4,90 (m, 6H), 4,68 - 4,52 (m, *J* = 18,4, 5,5 Hz, 4H), 4,04 - 3,94 (m, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,87 - 3,76 (m, 5H), 3,00 - 2,88 (m, 1H), 2,66 - 2,49 (m, 2H), 2,21 - 2,08 (m, 2H), 1,76 (s, 3H), 1,45 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,09 - 0,98 (m, *J* = 8,9 Hz, 18H), 0,96 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,93 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

(d) Composto 31 - 11-((terc-butildimetilsilil)óxi)-7-metóxi-2-metil-5-oxo-8-((triisopropilsilil)óxi)-11,11a-di-hidro-1H-benzo[e]pirrolo[1,2-um][1,4]diazepino-10(5H)-carboxilato de (11S,11aS)-4-(2-(1-((1-(aliióxi)-4-metil-1,2-dioxopentan-3-il)amino)-1-oxopropan-2-il)hidrazinil)benzila

[0358]Triflato de *terc*-butildimetilsilila (0,38 mL, 1,62 mmol, 3 eq) foi adicionado a uma solução do composto 30 (450 mg, 0,54 mmol) e 2,6-lutidina (0,25 mL, 2,16 mmol, 4 eq) em diclorometano seco (5 mL) a 0 °C sob argônio. Depois de 10 minutos, o banho frio foi removido e a mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reação foi extraída com água, bicarbonato de sódio saturado aquoso e salmoura. A fase orgânica foi seca em sulfato de magnésio, filtrada e o excesso de solvente foi removido por evaporação giratória sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi submetido à cromatografia instantânea em coluna (gel de sílica; 50/50 v/v hexano/acetato de etila). As frações puras foram coletadas e combinadas e o excesso de eluente foi removido por evaporação giratória sob pressão reduzida para fornecer o produto 31 (334 mg, 65 %). LC/MS, método 2, 4,18 min (ES+) *m/z* (intensidade relativa) 950,50 ($[M]^{+\cdot}$, 100). RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ

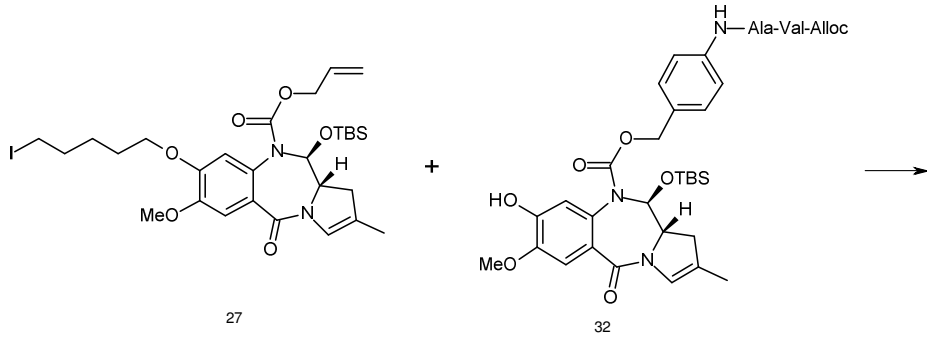
8,53 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,72 - 6,61 (m, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,16 (s, 1H), 5,97 - 5,79 (m, *J* = 24,4, 7,5 Hz, 2H), 5,41 - 5,08 (m, 5H), 4,86 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 4,69 - 4,60 (m, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,03 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,74 (td, *J* = 9,6, 3,6 Hz, 1H), 2,43 - 2,09 (m, *J* = 34,8, 19,4, 11,7 Hz, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,43 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,30 - 1,21 (m, 3H), 0,97 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,92 (t, *J* = 8,4 Hz, 3H), 0,84 (s, 9H), 0,23 (s, 3H), 0,12 (s, 3H).

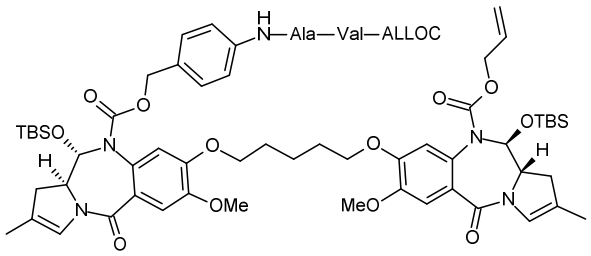
(e) Composto 32 - 11-((terc-butildimetilsilil)óxi)-8-hidróxi-7-metóxi-2-metil-5-oxo-11,11a-di-hidro-1H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepino-10(5H)-carboxilato de (11S,11aS)-4-(2-(1-((1-(alilóxi)-4-metil-1,2-dioxopentan-3-il)amino)-1-oxopropan-2-il)hidrazinil)benzila

[0359]Acetato de lítio (50 mg, 0,49 mmol) foi adicionado a uma solução do composto 31 (470 mg, 0,49 mmol) em dimetilformamida úmida (4 mL, DMF/água 50:1). Depois de 4 horas, a reação foi concluída e a mistura de reação foi diluída com acetato de etila e lavada com ácido cítrico (pH ~ 3), água e salmoura. A camada orgânica foi seca em sulfato de magnésio, filtrada e o excesso de acetato de etila foi removido por evaporação giratória sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi submetido à cromatografia instantânea em coluna (gel de sílica; gradiente, hexano/acetato de etila 50/50 a 25/75 v/v). As frações puras foram coletadas e combinadas e o excesso de eluente foi removido por evaporação giratória sob pressão reduzida para fornecer o produto 32 (400 mg, quantitativo). LC/MS, método 2, 3,32 min (ES+) *m/z* (intensidade relativa) 794,18 ($[M+H]^{+\cdot}$, 100). RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,72 - 6,61 (m, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,16 (s, 1H), 5,97 - 5,79 (m, *J* = 24,4, 7,5 Hz, 2H), 5,41 - 5,08 (m, 5H), 4,86 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 4,69 - 4,60 (m, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,03 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,74 (td, *J* = 9,6, 3,6 Hz, 1H), 2,43 - 2,09 (m, *J* = 34,8, 19,4, 11,7 Hz, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,43 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,30 - 1,21 (m, 3H), 0,97 (d, *J* =

6,7 Hz, 3H), 0,92 (t, *J* = 8,4 Hz, 3H), 0,84 (s, 9H), 0,23 (s, 3H), 0,12 (s, 3H).

Exemplo 6





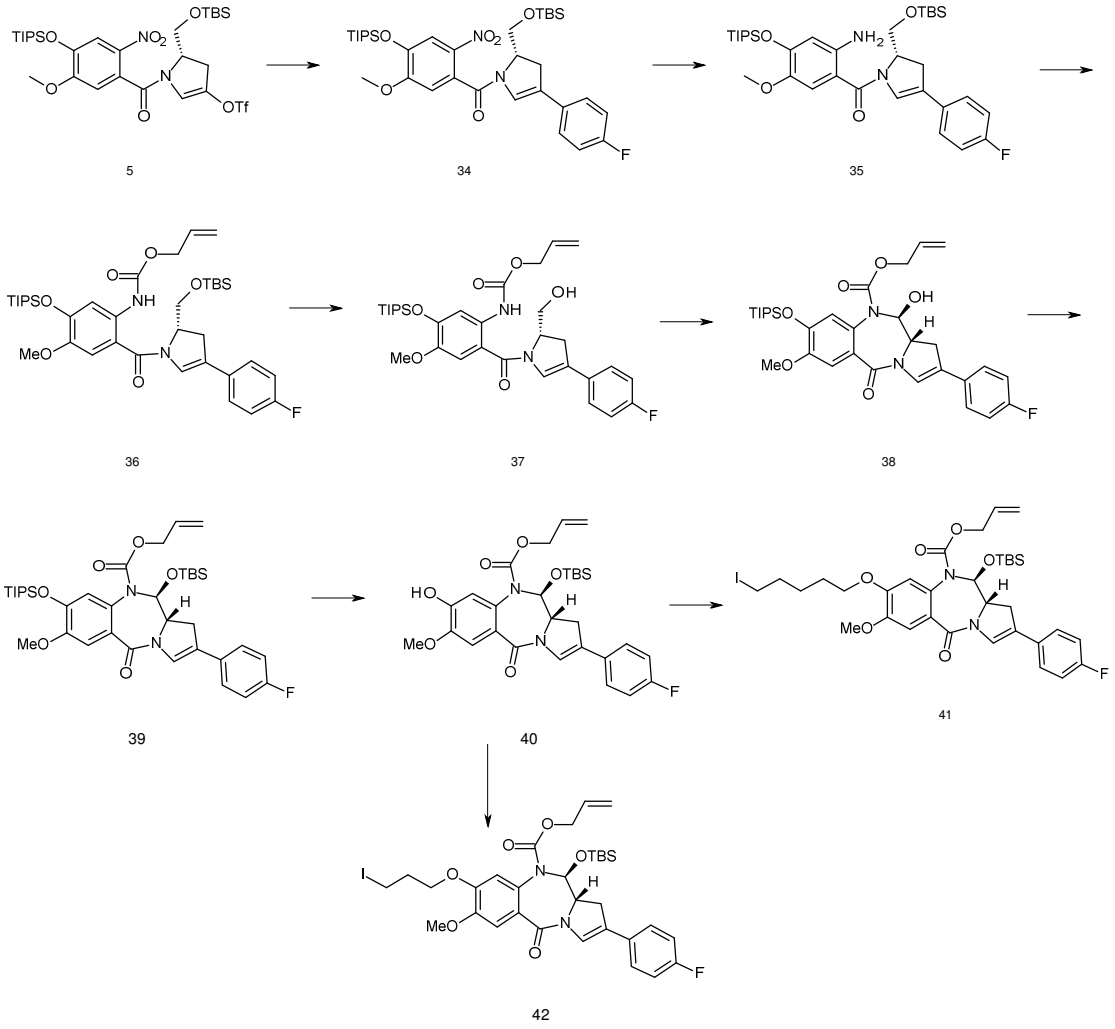
33

Composto 33 - 8-((5-(((11S)-10-(((4-(2-(1-((1-(alilóxi)-4-metil-1,2-dioxopentan-3-il)amino)-1-oxopropan-2-il)hidrazinil)benzil)óxi)carbonil)-11-((terc-butildimetilsilil)óxi)-7-metóxi-2-metil-5-oxo-5,10,11,11a-tetra-hidro-1H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-8-il)óxi)pentil)óxi)-11-((terc-butildimetilsilil)óxi)-7-metóxi-2-metil-5-oxo-11,11a-di-hidro-1H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepino-10(5H)-carboxilato de (11S)-alila

[0360]Carbonato de potássio (70 mg, 0,504 mmol, 1 eq) foi adicionado a uma solução de 27 (370 mg, 0,552 mmol, 1,2 eq) e fenol 32 (400 mg, 0,504 mmol) em acetona seca (25 mL). A reação foi agitado durante 8 horas a 70 °C. A LC/MS mostrou que todo o material de partida não foi consumido, de modo que a reação foi agitada durante a noite na temperatura ambiente e agitada durante um adicional de 2 horas no dia seguinte. A acetona foi removida por evaporação giratória sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi submetido à cromatografia instantânea em coluna (gel de sílica; acetato de etila a 80 % em hexano para acetato de etila a 100 %). As frações puras foram coletadas e combinadas e o excesso de eluente foi removido por

evaporação giratória sob pressão reduzida para fornecer o produto 33 (385 mg, 57 %). LC/MS, método 2, 4,07 min (ES+) *m/z* (intensidade relativa) 1336,55 ([M+H]$^{+\cdot}$, 50).

Exemplo 7



(a) Composto 34 - (S)-(2-(((terc-butildimetilsilil)óxi)metil)-4-(4-fluorofenil)-2,3-di-hidro-1H-pirrol-1-il)(5-metóxi-2-nitro-4-((triisopropilsilil)óxi)fenil)metanona

[0361]Tetracis(trifenilfosfina) paládio(0) (1,65 g, 1,43 mmol, 0,03 eq) foi adicionado a uma mistura de triflato 5 (34,00 g, 47,6 mmols, 1 eq), ácido 4-fluorofenilborônico (8,00 g, 57,17 mmols, 1,2 eq) e fosfato de potássio tribásico (20,2 g, 95,16 mmols, 2 eq) em dioxano seco (170 mL) sob uma atmosfera de argônio. A reação foi fluxada com argônio 3 vezes e agitada na temperatura ambiente durante 12 horas. A reação

foi diluída com acetato de etila e a fase orgânica foi lavada com água e salmoura e seca em sulfato de magnésio. O solvente foi removido por evaporação giratória sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi submetido à cromatografia instantânea em coluna (gel de sílica; acetato de etila a 10 %/hexano). As frações puras foram coletadas e combinadas e o excesso de eluente foi removido por evaporação giratória sob pressão reduzida e forneceu o produto 34 (19 g, 61 %). LC/MS, método 2, 4,28 min (ES+) *m/z* (intensidade relativa) 659,17 ([*M* + H]$^{+\cdot}$, 60)

(b) Composto 35 - (S)-(2-amino-5-metóxi-4-((tri-isopropilsilil)óxi)fenil)(2-(((terc-butildimetilsilil)óxi)metil)-4-(4-fluorofenil)-2,3-di-hidro-1H-pirrol-1-il)metanona

[0362]Pó de zinco (44,2 g, 676 mmols, 37 eq) foi adicionado a uma solução do composto 34 (12 g, 18,21 mmols) em ácido fórmico a 5 % em etanol v/v (120 mL) em torno de 15 °C. A exoterma resultante foi controlada usando um banho de gelo para manter a temperatura da mistura de reação abaixo de 30 °C. Depois de 30 minutos, a mistura de reação foi filtrada através de uma almofada de celite. O filtrado foi diluído com acetato de etila e a fase orgânica foi lavada com água, bicarbonato de sódio saturado aquoso e salmoura. A fase orgânica foi seca em sulfato de magnésio, filtrada e o excesso de solvente removido por evaporação giratória sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi submetido à cromatografia instantânea em coluna (gel de sílica; acetato de etila a 5 % em hexano). As frações puras foram coletadas e combinadas e o excesso de solvente foi removido por evaporação giratória sob pressão reduzida para fornecer o produto 35 (11 g, 96 %). LC/MS, método 2, 4,32 min (ES+) *m/z* (intensidade relativa) 630,19 ([*M* + H]$^{+\cdot}$, 100)

(c) Composto 36 - (2-(2-(((terc-butildimetilsilil)óxi)metil)-4-(4-fluorofenil)-2,3-di-hidro-1H-pirrol-1-carbonil)-4-metóxi-5-((tri-isopropilsilil)óxi)fenil)carbamato de (S)-alila

[0363]Cloroformiato de alila (0,9 mL, 8,75 mmols, 1,1 eq) foi adicionado a uma solução de amina 35 (5,0 g, 7,95 mmols) na presença de piridina seca (1,4 mL, 17,5

mmols, 2,2 eq) em diclorometano seco (100 mL) a -78 °C (banho de acetona/gelo seco). Depois de 30 minutos, o banho foi removido e a mistura de reação foi aquecida até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com diclorometano e sulfato de cobre saturado aquoso foi adicionado. A camada orgânica depois foi lavada sequencialmente com bicarbonato de sódio saturado aquoso e salmoura. A fase orgânica foi seca em sulfato de magnésio, filtrada e o excesso de solvente removido por evaporação giratória sob pressão reduzida para fornecer o produto 36 que foi usado diretamente na reação seguinte. LC/MS, método 2, 4,52 min (ES+) *m/z* (intensidade relativa) 712,86 ($[M + H]^{+\cdot}$, 100).

(d) Composto 37 - (2-(4-(4-fluorofenil)-2-(hidroximetil)-2,3-di-hidro-1H-pirrol-1-carbonil)-4-metóxi-5-((tri-isopropilsilil)óxi)fenil)carbamato de (S)-alila

[0364]O produto bruto 36 foi dissolvido em uma mistura 7:1:1:2 de ácido acético/metanol/tetra-hidrofurano/água (28:4:4:8 mL) e agitada na temperatura ambiente. Depois de 3 horas, o desaparecimento completo do material de partida foi observado por LC/MS. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila e lavada sequencialmente com água (2 x 500 mL), bicarbonato de sódio saturado aquoso (200 mL) e salmoura. A fase orgânica foi seca em sulfato de magnésio filtrada e o excesso de acetato de etila removido por evaporação giratória sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi submetido à cromatografia instantânea em coluna (gel de sílica, acetato de etila a 25 % em hexano). As frações puras foram coletadas e combinadas e o excesso de eluente foi removido por evaporação giratória sob pressão reduzida para fornecer o produto desejado 37 (3,0 g, 64 % em 2 etapas). LC/MS, método 2, 3,85 min (ES+) *m/z* (intensidade relativa) 598,69 ($[M + H]^{+\cdot}$, 95)

(e) Composto 38 - 2-(4-fluorofenil)-11-hidróxi-7-metóxi-5-oxo-8-((triisopropilsilil)óxi)-11,11a-di-hidro-1H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepino-10(5H)-carboxilato de (11S,11aS)-alila

[0365]Sulfóxido de dimetila (0,89 mL, 12,54 mmols, 2,5 eq) foi adicionado às gotas

a uma solução de cloreto de oxalila (0,51 mL, 6,00 mmols, 1,2 eq) em diclorometano seco (30 mL) a -78 °C (banho de gelo seco/acetona) sob uma atmosfera de argônio. Depois de 10 minutos, uma solução de 37 (3 g, 4,98 mmols) em diclorometano seco (24 mL) foi adicionada lentamente com a temperatura a -78 °C. Depois de 15 minutos, trietilamina (3,48 mL, seca em peneiras moleculares 4Å, 25,02 mmols, 5 eq) foi adicionada às gotas e o banho de gelo seco/acetona foi removido. A mistura de reação foi deixada atingir a temperatura ambiente e foi extraída com ácido clorídrico frio (0,1 M), bicarbonato de sódio saturado aquoso e salmoura. A fase orgânica foi seca em sulfato de magnésio, filtrada e o excesso de diclorometano foi removido por evaporação giratória sob pressão reduzida para fornecer o produto 38 (2,4 g, 80 %). LC/MS, método 2, 3,70 min (ES+) *m/z* (intensidade relativa) 596,67 ($[M + H]^{+\cdot}$, 100).

(f) Composto 39 - 11-((terc-butildimetilsilil)óxi)-2-(4-fluorofenil)-7-metóxi-5-oxo-8-((triisopropilsilil)óxi)-11,11a-di-hidro-1H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepino-10(5H)-carboxilato de (11S,11aS)-alila

[0366]Triflato de *terc*-butildimetilsilila (3,0 mL, 13,08 mmols, 3 eq) foi adicionado a uma solução do composto 38 (2,6 g, 4,36 mmols) e 2,6-lutidina (2,0 mL, 17,44 mmols, 4 eq) em diclorometano seco (40 mL) a 0 °C sob argônio. Depois de 10 minutos, o banho frio foi removido e a mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reação foi extraída com água, bicarbonato de sódio saturado aquoso e salmoura. A fase orgânica foi seca em sulfato de magnésio, filtrada e o excesso foi removido por evaporação giratória sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi submetido à cromatografia instantânea em coluna (gel de sílica; gradiente, acetato de etila a 10 % em hexano para acetato de etila a 20 % em hexano). As frações puras foram coletadas e combinadas e o excesso de eluente foi removido por evaporação giratória sob pressão reduzida para fornecer o produto 39 (2,23 g, 72 %). LC/MS, método 2, 4,52 min (ES+) *m/z* (intensidade relativa) 710,82 ($[M + H]^{+\cdot}$, 100)

(g) Composto 40 - 11-((terc-butildimetilsilil)óxi)-2-(4-fluorofenil)-8-hidróxi-7-metóxi-5-oxo-11,11a-di-hidro-1H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepino-10(5H)-carboxilato de (11S,11aS)-alila

[0367]Acetato de lítio (311 mg, 3,04 mmols) foi adicionado a uma solução do composto 39 (2,16 g, 3,04 mmol) em dimetilformamida úmida (20 mL, DMF/água 50:1). Depois de 2 horas, a reação foi concluída e a mistura de reação foi diluída com acetato de etila (25 mL) e lavada com solução de ácido cítrico aquosa (pH ~ 3), água e salmoura. A camada orgânica foi seca em sulfato de magnésio filtrada e o excesso de acetato de etila foi removido por evaporação giratória sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi submetido à cromatografia instantânea em coluna (gel de sílica; gradiente, acetato de etila 25 % a 75 % em hexano). As frações puras foram coletadas e combinadas e o excesso de eluente foi removido por evaporação giratória sob pressão reduzida para fornecer o produto 40 (1,7 g, quantitativo). LC/MS, método 2, (3,57 min (ES+) *m/z* (intensidade relativa) 554,93 ($[M+H]^+$, 100).

(h) Composto 41 - 11-((terc-butildimetilsilil)óxi)-2-(4-fluorofenil)-8-((5-iodopentil)óxi)-7-metóxi-5-oxo-11,11a-di-hidro-1H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepino-10(5H)-carboxilato de (11S,11aS)-alila

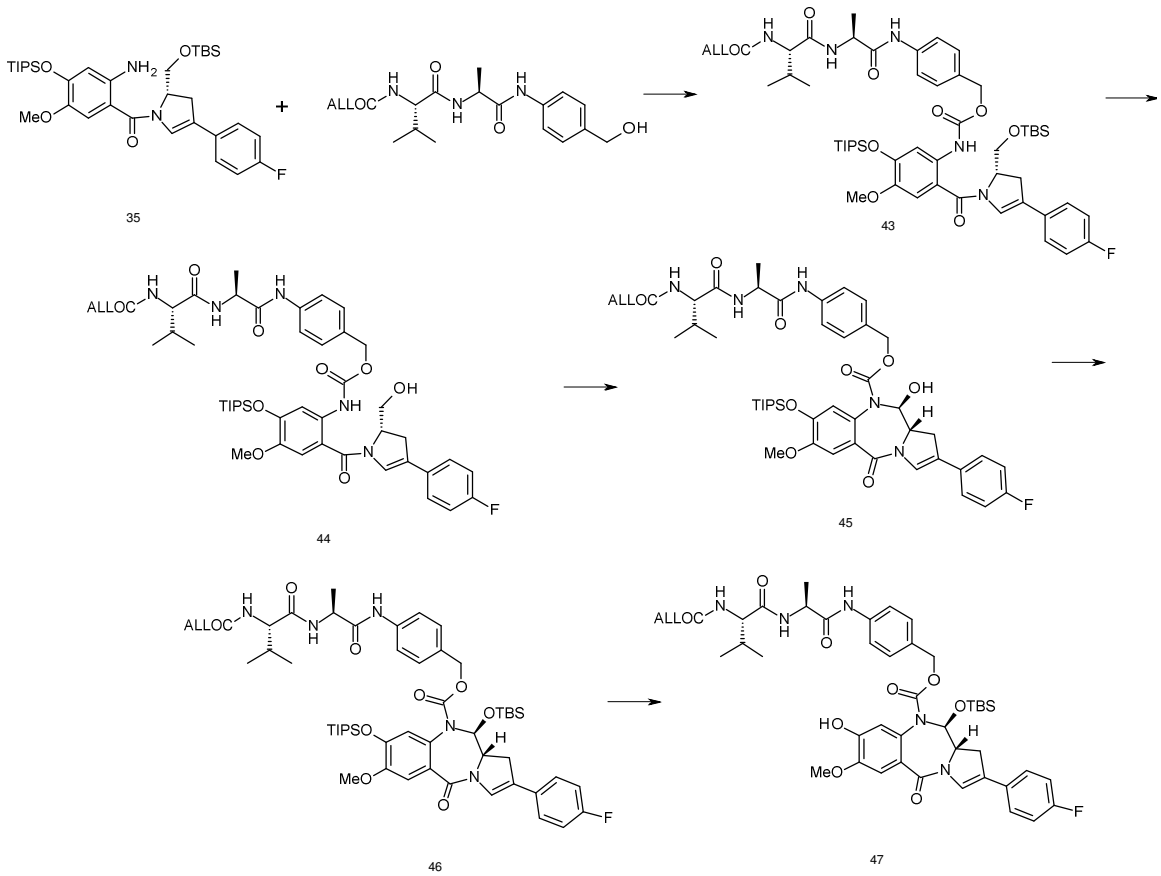
[0368]Di-iodopentano (1,07 mL, 7,2 mmols, 5 eq) e carbonato de potássio (200 mg, 1,44 mmols, 1 eq) foram adicionados a uma solução de fenol 40 (800 mg, 1,44 mmol) em acetona (8 mL, seca em peneiras moleculares). A mistura de reação depois foi aquecida a 60 °C e agitada durante 6 horas. Acetona foi removida por evaporação giratória sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi submetido à cromatografia instantânea em coluna (gel de sílica; 50/50, v/v, hexano/acetato de etila). As frações puras foram coletadas e combinadas e o excesso de eluente foi removido para fornecer 41 (800 mg, 74 %). LC/MS, método 2, 4,00 min (ES+) *m/z* (intensidade relativa) 750,66 ($[M+H]^+$, 100).

(i) Composto 42 - 11-((terc-butildimetilsilil)óxi)-2-(4-fluorofenil)-8-(3-

iodopropóxi)-7-metóxi-5-oxo-11,11a-di-hidro-1H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepino-10(5H)-carboxilato de (11S,11aS)-alila

[0369]Di-iodopropano (0,52 mL, 4,50 mmols, 5 eq) e carbonato de potássio (124 mg, 0,90 mmol, 1 eq) foram adicionados a uma solução de fenol 40 (500 mg, 0,90 mmol) em acetona (5 mL, seca em peneiras moleculares). A mistura de reação depois foi aquecida a 60 °C e agitada durante 3 horas. Acetona foi removida por evaporação giratória sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi submetido à cromatografia instantânea em coluna (gel de sílica; 50/50, v/v, hexano/acetato de etila). As frações puras foram coletadas e combinadas e o excesso de eluente foi removido para fornecer 42 (450 mg, 70 % com algumas impurezas, devido à reação de eliminação). LC/MS, método 2, 3,90 min (ES+) *m/z* (intensidade relativa) 722,33 ($[M+H]^+$, 100).

Exemplo 8



(a) Composto 43 - ((S)-1-(((S)-1-((4-((((2-((S)-2-(((terc-

butildimetilsilil)óxi)metil)-4-(4-fluorofenil)-2,3-di-hidro-1H-pirrol-1-carbonil)-4-metóxi-5-((triisopropilsilil)óxi)fenil)carbamoil)óxi)metil)fenil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato de alila

[0370]Trietilamina (4,34 mL, 31,15 mmols, 2,2 eq) foi adicionada a uma solução agitada da amina 35 (8,91 g, 14,16 mmols) e trifosgênio (1,51 g, 5,10 mmols, 0,36 eq) em tetra-hidrofurano seco (80 mL) a 5 °C (banho de gelo). O progresso da reação de isocianato foi monitorado através da remoção periódica das alíquotas a partir da mistura de reação e extinção com metanol e realização da análise da LC/MS. Uma vez que a formação de isocianato foi concluída, uma solução de alloc-Val-Ala-PABOH (8,02 g, 21,24 mmols, 1,5 eq) e trietilamina (2,96 mL, 21,24 mmols, 1,5 eq) em tetra-hidrofurano seco (80 mL) foi rapidamente adicionada por injeção ao isocianato recém preparado. A mistura de reação foi agitada a 40 °C durante 4 horas. O excesso de solvente foi removido por evaporação giratória sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi submetido à cromatografia instantânea em coluna (gel de sílica; gradiente, metanol a 1 % para metanol a 5 % em diclorometano). (Condições de cromatografia alternativas usando EtOAc e Hexano também foram bem sucedidas). As frações puras foram coletadas e combinadas e o excesso de eluente foi removido por evaporação giratória sob pressão reduzida para fornecer o produto 43 (8,78 g, 60 %). : LC/MS, método 2, 4,28 min (ES+) *m/z* (intensidade relativa) 1032,56 ([*M* + H]$^+$, 100).

(b) Composto 44 - ((S)-1-(((S)-1-((4-((((2-((S)-4-(4-fluorofenil)-2-(hidroximetil)-2,3-di-hidro-1H-pirrol-1-carbonil)-4-metóxi-5-((triisopropilsilil)óxi)fenil)carbamoil)óxi)metil)fenil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato de alila

[0371]O éter TBS 43 (8,78 g, 8,51 mmols) foi dissolvido em uma mistura 7:1:2 de ácido acético/tetra-hidrofurano/água (56:8:16 mL) e agitado na temperatura ambiente. Depois de 16 horas, mais nenhum mais material de partida foi observado por

LC/MS. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (250 mL) e lavada sequencialmente com água, bicarbonato de sódio saturado aquoso e salmoura. A fase orgânica foi seca em sulfato de magnésio, filtrada e o excesso de acetato de etila removido por evaporação giratória sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi submetido à cromatografia instantânea em coluna (gel de sílica, metanol a 2 % para 5 % em clorofórmio). As frações puras foram coletadas e combinadas e o excesso de eluente foi removido por evaporação giratória sob pressão reduzida para fornecer o produto desejado 44 (3,43 mg, 44 %). LC/MS, método 2, 3,75 min (ES+) *m/z* (intensidade relativa) 918,01 ($[M+H]^{+\cdot}$, 100).

(c) Composto 45 - 2-(4-fluorofenil)-11-hidróxi-7-metóxi-5-oxo-8-((triisopropilsilil)óxi)-11,11a-di-hidro-1H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepino-10(5H)-carboxilato de (11S,11aS)-4-((S)-2-((S)-2-(((alilóxi)carbonil)amino)-3-metilbutanamido)propanamido)benzila

[0372]Sulfóxido de dimetila (0,60 mL, 8,50 mmols, 2,5 eq) foi adicionado às gotas a uma solução de cloreto de oxalila (0,35 mL, 4,08 mmols, 1,2 eq) em diclorometano seco (30 mL) a -78 °C (banho de gelo seco/acetona) sob uma atmosfera de argônio. Depois de 10 minutos, uma solução de 44 (3,12 g, 3,40 mmols) em diclorometano seco (40 mL) foi adicionada lentamente com a temperatura a -78 °C. Depois de 15 minutos, trietilamina (2,37 mL, seca em peneiras moleculares 4Å, 17,01 mmols, 5 eq) foi adicionada às gotas e o banho de gelo seco/acetona foi removido. A mistura de reação foi deixada atingir a temperatura ambiente e foi extraída com ácido clorídrico frio (0,1 M), bicarbonato de sódio saturado aquoso e salmoura. A fase orgânica foi seca em sulfato de magnésio, filtrada e o excesso de diclorometano foi removido por evaporação giratória sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi submetido à cromatografia instantânea em coluna (gel de sílica; gradiente metanol 0 % a 2 % em clorofórmio). As frações puras foram coletadas e combinadas e a remoção do excesso de eluente através de evaporação giratória sob pressão reduzida forneceu o

produto 45 (2,27 g, 66 %). LC/MS, método 2, 3,58 min (ES+) *m/z* (intensidade relativa) 916,17 ($[M]^{+\cdot}$, 100).

(d) Composto 46 - 11-((terc-butildimetilsilil)óxi)-2-(4-fluorofenil)-7-metóxi-5-oxo-8-((triisopropilsilil)óxi)-11,11a-di-hidro-1H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepino-10(5H)-carboxilato de (11S,11aS)-4-((S)-2-((S)-2-(((alilóxi)carbonil)amino)-3-metilbutanamido)propanamido)benzila

[0373]Triflato de *terc*-butildimetilsilila (1,61 mL, 6,99 mmols, 3 eq) foi adicionado a uma solução do composto 45 (2,13 g, 2,33 mmols) e 2,6-lutidina (1,09 mL, 9,32 mmols, 4 eq) em diclorometano seco (35 mL) a 0 °C sob argônio. Depois de 10 minutos, o banho frio foi removido e a mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reação foi extraída com água, bicarbonato de sódio saturado aquoso e salmoura. A fase orgânica foi seca em sulfato de magnésio, filtrada e o excesso de solvente foi removido por evaporação giratória sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi submetido à cromatografia instantânea em coluna (gel de sílica; hexano/acetato de etila 50/50 v/v). As frações puras foram coletadas e combinadas e o excesso de eluente foi removido por evaporação giratória sob pressão reduzida para fornecer o produto 46 (1,12 g, 47 %). : LC/MS, método 2, 4,30 min (ES+) *m/z* (intensidade relativa) 1030,27 ($[M]^{+\cdot}$, 100).

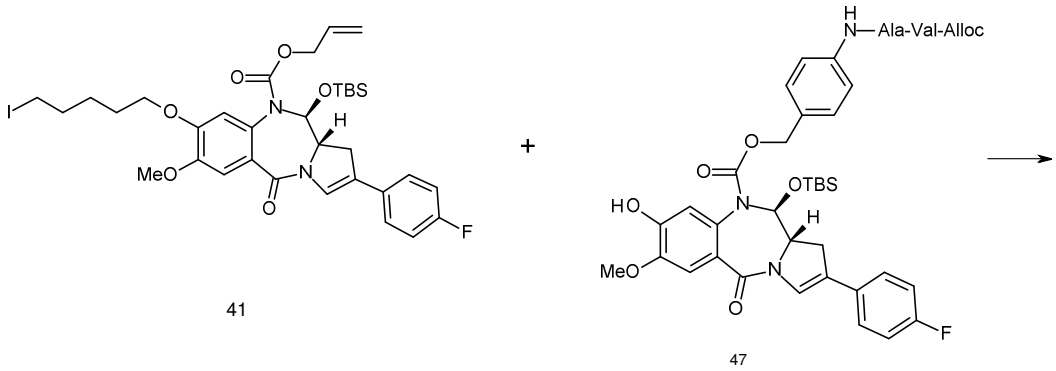
(e) Composto 47 - 11-((terc-butildimetilsilil)óxi)-2-(4-fluorofenil)-8-hidróxi-7-metóxi-5-oxo-11,11a-di-hidro-1H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepino-10(5H)-carboxilato de (11S,11aS)-4-((S)-2-((S)-2-(((alilóxi)carbonil)amino)-3-metilbutanamido)propanamido)benzila

[0374]Acetato de lítio (110 mg, 1,08 mmol) foi adicionado a uma solução do composto 46 (1,11 g, 1,08 mmol) em dimetilformamida úmida (10 mL, DMF/água 50:1). Depois de 4 horas, a reação foi concluída e a mistura de reação foi diluída com acetato de etila e lavada com ácido cítrico (pH ~ 3), água e salmoura. A camada orgânica foi seca em sulfato de magnésio, filtrada e o excesso de acetato de etila foi remo-

vido por evaporação giratória sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi submetido à cromatografia instantânea em coluna (gel de sílica; gradiente, hexano/acetato de etila 50/50 a 0/100 v/v). As frações puras foram coletadas e combinadas e o excesso de eluente foi removido por evaporação giratória sob pressão reduzida para fornecer o produto 47 (940 mg, quantitativo). LC/MS, método 2, 3,52 min (ES+) *m/z* (intensidade relativa) 874,11 ($[M+H]^{+\cdot}$, 100).

Exemplo 9

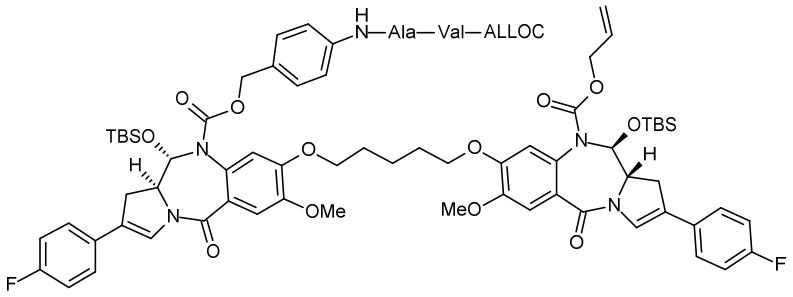
(a) Composto 48 - 8-((5-(((11S,11aS)-10-(((4-(2-(2-(((alilóxi)carbonil)amino)-3-metilbutanamido)propanamido)benzil)óxi)carbonil)-11-((terc-butildimetilsilil)óxi)-2-(4-fluorofenil)-7-metóxi-5-oxo-5,10,11,11a-tetra-hidro-1H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-8-il)óxi)pentil)óxi)-11-((terc-butildimetilsilil)óxi)-2-(4-fluorofenil)-7-metóxi-5-oxo-11,11a-di-hidro-1H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepino-10(5H)-carboxilato de (11S,11aS)-alila



41

+

47

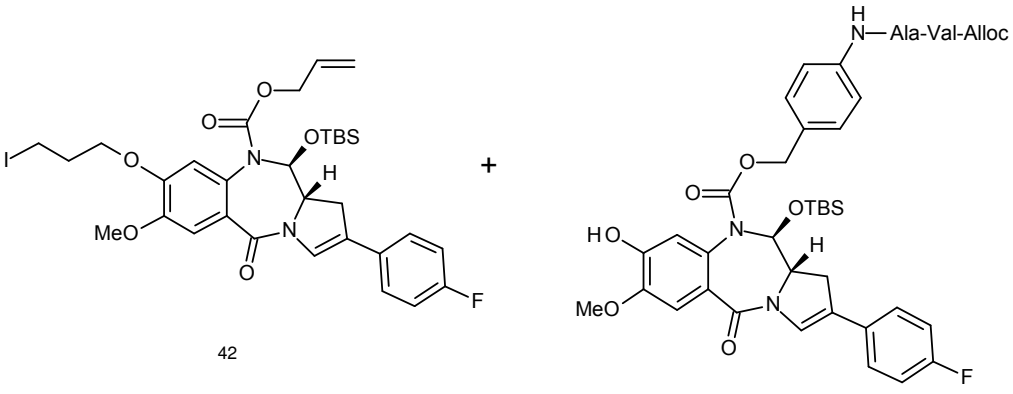


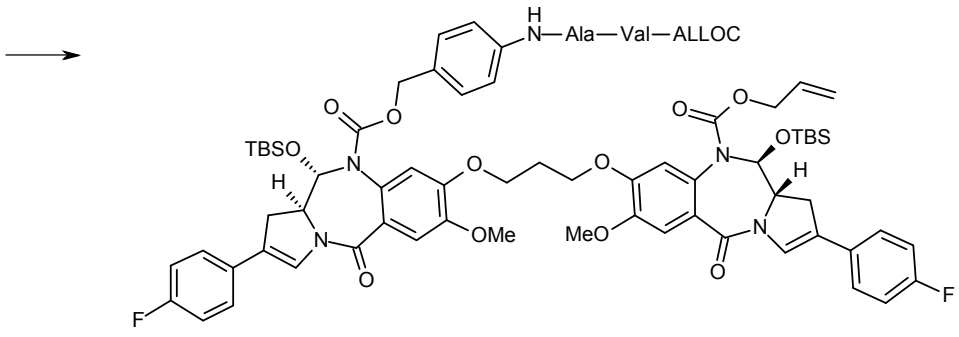
48

[0375]Carbonato de potássio (63 mg, 0,458 mmol, 1 eq) foi adicionado a uma solução de 41 (429 mg, 0,572 mmol, 1 eq) e fenol 47 (500 mg, 0,572 mmol) em acetona

seca (5 mL). A reação foi agitada durante 48 horas a 60 °C. Acetona foi removida por evaporação giratória sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi submetido à cromatografia instantânea em coluna (gel de sílica; acetato de etila a 66 % em hexano para acetato de etila a 100 %). As frações puras foram coletadas e combinadas e o excesso de eluente foi removido por evaporação giratória sob pressão reduzida para fornecer o produto 48 (323 mg, 38 %). LC/MS, método 2, 4,22 min (ES+) *m/z* (intensidade relativa) 1497,16 ($[M+H]^{+\cdot}$, 100).

(b) Composto 49 - 8-(3-(((11S,11aS)-10-(((4-(2-(1-((1-(alilóxi)-4-metil-1,2-dioxopentan-3-il)amino)-1-oxopropan-2-il)hidrazinil)benzil)óxi)carbonil)-11-((terc-butildimetilsilil)óxi)-2-(4-fluorofenil)-7-metóxi-5-oxo-5,10,11,11a-tetra-hidro-1H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-8-il)óxi)propóxi)-11-((terc-butildimetilsilil)óxi)-2-(4-fluorofenil)-7-metóxi-5-oxo-11,11a-di-hidro-1H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepino-10(5H)-carboxilato de (11S,11aS)-alila





[0376]Carbonato de potássio (50,6 mg, 0,366 mmol, 0,8 eq) foi adicionado a uma solução de 42 (497 mg, 0,686 mmol, 1,5 eq) e fenol 47 (400 mg, 0,457 mmol) em

acetona seca (40 mL). A reação foi agitada durante 8 horas a 70 °C. A LC/MS mostrou que todo o material de partida não foi consumido, de modo que a reação foi agitada durante a noite na temperatura ambiente e agitada durante um adicional de 2 horas no dia seguinte. Acetona foi removida por evaporação giratória sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi submetido à cromatografia instantânea em coluna (gel de sílica; acetato de etila a 80 % em hexano para acetato de etila a 100 %). As frações puras foram coletadas e combinadas e o excesso de eluente foi removido por evaporação giratória sob pressão reduzida para fornecer o produto 49 (440 mg, 66 %). LC/MS, método 2, 4,17 min (ES+) *m/z* (intensidade relativa) 1467,69 ($[M+H]^{+\cdot}$, 50).

EXPERIMENTO GERAL PARA OS EXEMPLOS SEGUINTES

[0377]Os dados de LCMS foram obtidos usando uma série LC/MS Agilent 1200 com um MS quadripolar Agilent 6110, com ionização por eletrospray. Fase móvel A - Ácido acético a 0,1 % em água. Fase móvel B - 0,1 % em acetonitrila. Taxa de fluxo de 1,00 ml/min. Gradiente de B a 5 % elevando para até B a 95 % durante 3 minutos, remanescente em B a 95 % durante 1 minuto e depois retorno para B a 5 % durante 6 segundos. O tempo de condução total é de 5 minutos. Coluna: Fenomenex Gemini-NX 3 µm C18, 30 x 2,00 mm. Cromatogramas com base na detecção UV a 254 nm. Os espectros de massa foram obtidos usando o MS no modo positivo. Os valores da substituição química de RMN protônica foram medidos na escala delta a 400 MHz usando um Bruker AV400. As seguintes abreviações foram usadas: s, singleto; d, dubleto; t, tripleto; q, quarteto; m, multipleto; br, amplo. As constantes de ligação são relatadas em Hz. A menos que de outro modo estabelecido, a cromatografia em coluna (pelo procedimento instantâneo) foi realizada em sílica Merck Kieselgel (Art. 9385). Os dados da espectroscopia de massas (MS) foram coletados usando um instrumento de LCT Waters Micromass ligado a um módulo de separações de HPLC Waters 2795. A Cromatografia de Camada Delgada (TLC) foi realiza-

da em placas de alumínio de gel de sílica (Merck 60, F_{254}). Todos os outros produtos químicos e solventes foram adquiridos a partir da Sigma-Aldrich ou Fisher Scientific e foram usados, conforme fornecidos, sem purificação adicional.

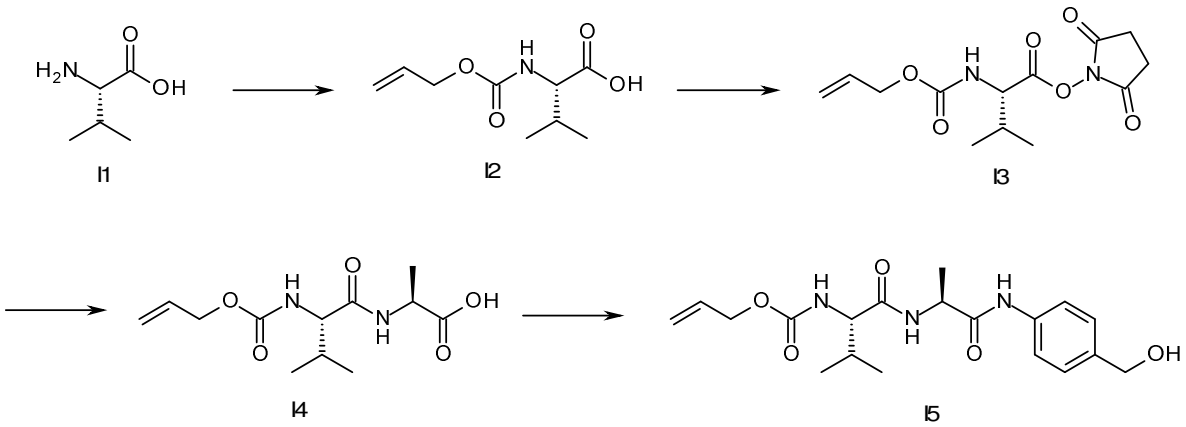
[0378]As rotações ópticas foram medidas em um polarímetro ADP 220 (Bellingham Stanley Ltd.) e as concentrações (*c*) são fornecidas em g/100mL. Os pontos de fusão foram medidos usando um aparelho de ponto de fusão digital (Electrothermal). Os espectros de IR foram registrados em um epectrômetro Spectrum 1000 FT IR Perkin-Elmer. Os espectros da RMN de ^{1}H e ^{13}C foram adquiridos a 300 K usando um espectrômetro de RMN Bruker Avance entre 400 e 100 MHz, respectivamente. As substituições químicas são relatadas em relação a TMS (δ = 0,0 ppm), e os sinais são designados como s (singleto), d (dubleto), t (tripleto), dt (duplo tripleto), dd (dubleto de dubletos), ddd (duplo dubleto de dubletos) ou m (multipleto), com constantes de ligação fornecidas em Hertz (Hz). Os dados da espectroscopia de massas (MS) foram coletados usando um instrumento Waters Micromass ZQ ligado a uma HPLC Waters 2695 com um Waters 2996 PDA. Os parâmetros Waters Micromass ZQ usados foram: Tubo capilar (kV), 3,38; Cone (V), 35; Extrator (V), 3,0; Temperatura da fonte (°C), 100; Temperatura de Dessolvatação (°C), 200; Taxa de fluxo Cone (L/h), 50; Taxa de fluxo de dessolvatação (L/h), 250. Os dados da espectroscopia de massas de alta resolução (HRMS) foram registrados em um Waters Micromass QTOF Global em modo W positivo usando pontas de vidro de borossilicato revestidas com metal para introduzir as amostras no instrumento. Cromatografia de Camada Delgada (TLC) foi realizada em placas de alumínio de gel de sílica (Merck 60, F_{254}), e a cromatografia instantânea utilizou gel de sílica (Merck 60, 230 a 400 malhas ASTM). Exceto para o HOBt (NovaBiochem) e reagentes sustentados com sólido (Argonaut), todos os outros produtos químicos e solventes foram adquiridos a partir da Sigma-Aldrich e foram usados, conforme fornecidos, sem purificação adicional. Solventes anidros foram preparados através de destilação sob uma atmosfera

de nitrogênio seco na presença de um agente de secagem apropriado, e foram armazenados em peneiras moleculares 4Å ou fio de sódio. Éter de petróleo se refere à ebulição da fração entre 40 a 60 °C.

[0379]Condições de LC/MS gerais: A HPLC (Waters Alliance 2695) foi conduzida usando uma fase móvel de água (A) (ácido fórmico 0,1 %) e acetonitrila (B) (ácido fórmico 0,1 %). Gradiente: composição inicial B a 5 % durante 1,0 min, depois B a 5 % a B a 95 % dentro de 3 min. A composição foi mantida durante 0,5 min em B a 95 %, e depois retornada para B a 5 % em 0,3 minutos. O tempo de condução de gradiente total é igual a 5 min. Taxa de fluxo 3,0 mL/min, 400 µL foram divididos por intermédio de uma peça em T com volume morto (zero) que passa no espectrômetro de massa. Faixa de detecção de comprimento de onda: 220 a 400 nm. Tipo de função: arranjo de diodo (535 varreduras). Coluna: Fenomenex® Onyx Monolithic C18 50 x 4,60 mm

Síntese de Intermediários Chave

(i)



I1 I2 I3 I4 I5

(a) ácido (S)-2-(aliloxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (I2)

[0380]Cloroformiato de alila (36,2 ml, 340,59 mmols, 1,2 eq) foi adicionado às gotas a uma solução agitada de L-valina (I1)(33,25 g, 283,82 mmols, 1,0 eq) e carbonato de potássio (59,27 g, 425,74 mmols, 1,5 eq) em água (650 mL) e THF (650 mL). A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante 18 horas, depois o solvente foi concentrado sob pressão reduzida e a solução remanescente ex-

traída com éter dietílico (3 x 100 mL). A porção aquosa foi acidificada ao pH 2 com HCl conc. e extraída com DCM (3 x 100 mL). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos em $MgSO_4$, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para fornecer o produto como um óleo incolor (57,1 g, considerado 100 % de rendimento). LC/MS (1,966 min (ES^+)), *m/z*: 202,1 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,57 (br s, 1H), 7,43 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz), 5,96 - 5,86 (m, 1H), 5,30 (ddd, 1H, *J* = 17,2, 3,4, 1,7 Hz), 5,18 (ddd, 1H, *J* = 10,4, 2,9, 1,6 Hz), 4,48 (dt, 2H, *J* = 5,3, 1,5 Hz), 3,85 (dd, 1H, *J* = 8,6, 6,0 Hz), 2,03 (oct, 1H, *J* = 6,6 Hz), 0,89 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz), 0,87 (d, 3H, *J* = 6,5 Hz),

(b) 2-(aliloxicarbonilamino)-3-metilbutanoato de (S)-2,5-dioxopirrolidin-1-ila (I3)

[0381]A uma solução agitada do ácido I2 protegido (60,6 g, 301,16 mmols, 1,0 eq) e N-hidroxissuccinimida (34,66 g, 301,16 mmols, 1,0 eq) em THF seco (800 mL) foi adicionada diciclo-hexilcarbodi-imida (62,14 g, 301,16 mmols, 1 eq). A reação foi agitada durante 18 horas na temperatura ambiente. A mistura de reação depois foi filtrada, o sólido lavado com THF e o filtrado combinado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi redissolvido em DCM e deixado em repouso a 0 °C durante 30 minutos. A suspensão foi filtrada e lavada com DCM frio. A concentração do filtrado sob pressão reduzida forneceu o produto como um óleo viscoso incolor (84,7 g, considerado 100 % de rendimento) que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. LC/MS (2,194 min (ES^+)), *m/z*: 321,0 $[M+Na]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,0 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 5,97 - 5,87 (m, 1H), 5,30 (ddd, 1H, *J* = 17,2, 3,0, 1,7 Hz), 5,19 (ddd, 1H, *J* = 10,4, 2,7, 1,4 Hz), 4,52 (dt, 2H, *J* = 5,3, 1,4 Hz), 4,32 (dd, 1H, *J* = 8,3, 6,6 Hz), 2,81 (m, 4H), 2,18 (oct, 1H, *J* = 6,7 Hz), 1,00 (d, 6H, *J* = 6,8 Hz)

(c) ácido (S)-2-((S)-2-(aliloxicarbonilamino)-3-metilbutanamido)propanoico (I4)

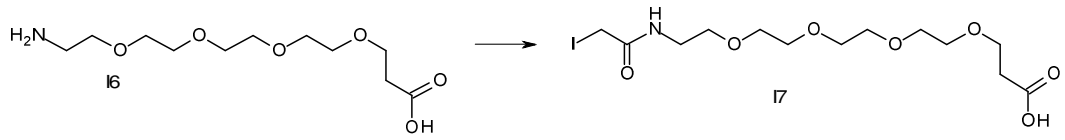
[0382]Uma solução de éster de succinimida I3 (12,99 g, 43,55 mmols, 1,0 eq) em

THF (50 mL) foi adicionada a uma solução de L-alanina (4,07 g, 45,73 mmols, 1,05 eq) e $NaHCO_3$ (4,02 g, 47,90 mmols, 1,1 eq) em THF (100 mL) e H_2O (100 mL). A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante 72 horas quando o THF foi removido sob pressão reduzida. O pH foi ajustado entre 3 a 4 com ácido cítrico para precipitar uma goma branca. Depois da extração com acetato de etila (6 x 150 mL), os orgânicos combinados foram lavados com H_2O (200 mL), secos em $MgSO_4$, filtrados e concentrados sob pressão reduzida. A trituração com éter dietílico forneceu o produto como um pó branco que foi coletado por filtração e lavado com éter dietílico (5,78 g, 49 %). LC/MS (1,925 min (ES^+)), *m/z*: 273,1 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,47 (br s, 1H), 8,17 (d, 1H, *J* = 6,8 Hz), 7,16 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz), 5,95 - 5,85 (m, 1H), 5,29 (dd, 1H, *J* = 17,2, 1,7 Hz), 5,17 (dd, 1H, *J* = 10,4, 1,5 Hz), 4,46 (m, 2H), 4,18 (quin, 1H, *J* = 7,2 Hz), 3,87 (dd, 1H, *J* = 9,0, 7,1 Hz), 1,95 (oct, 1H, *J* = 6,8 Hz), 1,26 (d, 3H, *J* = 7,3 Hz), 0,88 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz), 0,83 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz)

(d) (S)-1-((S)-1-(4-(hidroximetil)fenilamino)-1-oxopropan-2-ilamino)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de alila (I5)

[0383]EEDQ (5,51 g, 22,29 mmols, 1,05 eq) foi adicionado a uma solução de álcool *p*-aminobenzílico (2,74 g, 22,29 mmols, 1,05 eq) e ácido I4 (5,78 g, 21,23 mmols, 1 eq) em THF seco (100 mL) e agitado na temperatura ambiente durante 72 horas. A mistura de reação depois foi concentrada sob pressão reduzida e o sólido marrom resultante foi triturado com éter dietílico e filtrado com lavagem subsequente com um excesso de éter dietílico para fornecer o produto como um sólido branco amarelado (7,1 g, 88 %). LC/MS (1,980 min (ES^+)), *m/z*: 378,0 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (br s, 1H), 8,13 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz), 7,52 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 7,26 (m, 1H), 7,23 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 5,91 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 5,17 (m, 1H), 4,46 (m, 2H), 5,09 (t, 1H, *J* = 5,6 Hz), 4,48 (m, 2H), 4,42 (m, 3H), 3,89 (dd, 1H, *J* = 8,6, 6,8 Hz), 1,97 (m, 1H), 1,30 (d, 3H, *J* = 7,1 Hz), 0,88 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz), 0,83 (d, 3H, *J* = 6,7 Hz)

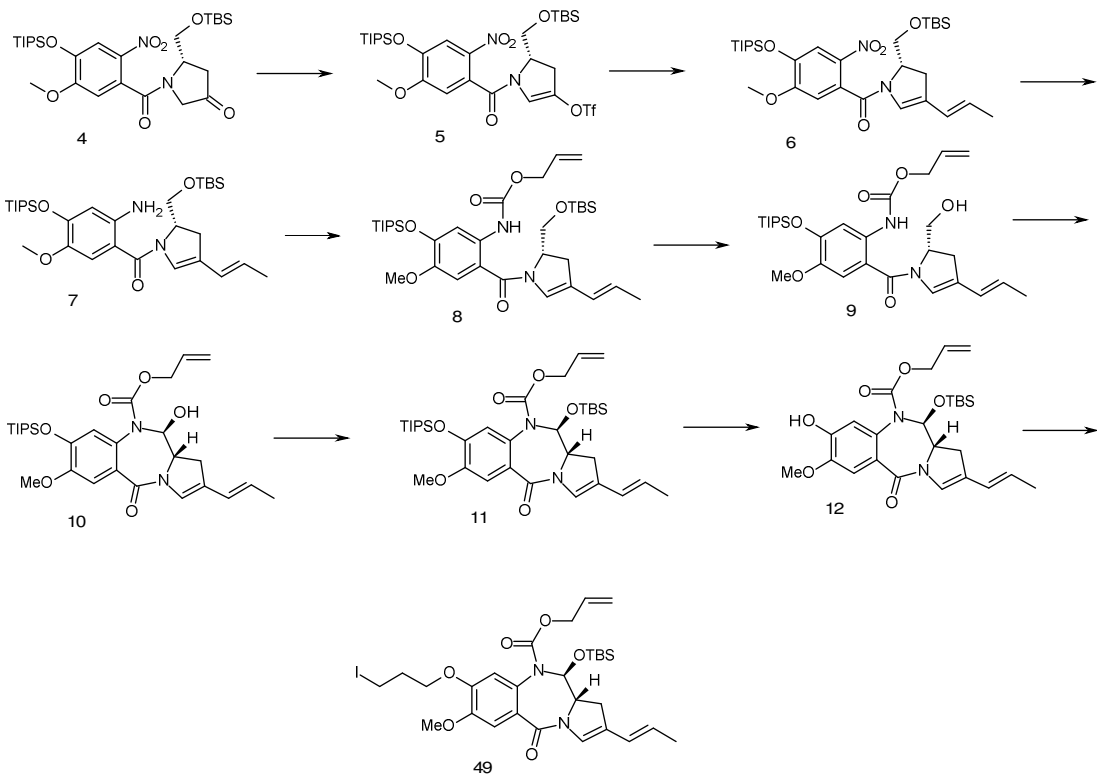
(ii)



ácido 1-iodo-2-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oico (I7)

[0384]Uma solução de anidrido iodoacético (0,250 g, 0,706 mmol, 1,1 eq) em DCM seco (1 mL) foi adicionada ao amino-$PEG_{(4)}$-ácido I6 (0,170 g, 0,642 mmol, 1,0 eq) em DCM (1 mL). A mistura foi agitada no escuro na temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi lavada com HCl 0,1 M, água, seca em $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (gel de sílica, MeOH a 3 % e ácido fórmico a 0,1 % em clorofórmio para MeOH a 10 % e ácido fórmico a 0,1 % em clorofórmio) para fornecer o produto como um óleo laranja (0,118 g, 42 %). LC/MS (1,623 min (ES^+)), *m/z*: 433.,98 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,069 (s, 1H), 7,22 (br s, 1H), 3,79 (t, 2H, *J* = 5,8 Hz), 3,74 (s, 2H), 3,72 - 3,58 (m, 14H), 3,50 - 3,46 (m, 2H), 2,62 (t, 2H, *J* = 5,8 Hz).

Exemplo 10



(a) trifluorometanossulfonato de (S)-5-((terc-butildimetilsililóxi)metil)-1-(5-metóxi-2-nitro-4-(tri-isopropilsililóxi)benzoil)-4,5-di-hidro-1H-pirrol-3-il (5)

[0385]Anidrido tríflico (28,4 g, 100,0 mmols, 3,0 eq) foi adicionado às gotas, durante 25 min, a uma solução vigorosamente agitada da cetona 4 (19,5 g, 30,0 mmols, 1,0 eq) em DCM (550 mL) contendo 2,6-lutidina (14,4 g, 130,0 mmols, 4,0 eq) a -50 °C. A mistura de reação foi agitada durante 1,5 h quando LC/MS indicou que a reação foi concluída. A fase orgânica foi lavada sucessivamente com água (100 mL), bicarbonato de sódio saturado (150 mL), salmoura (50 mL) e a fase orgânica foi seca em $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (gel de sílica, *n*-hexano/EtOAc 90/10 v/v) para fornecer o produto como um óleo amarelo claro (19,5 g, 82 %). LC/MS (4,391 min (ES^+)), *m/z*: 713,25 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,68 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,02 (t, 1H, *J* = 1,9 Hz), 4,75 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,15 (ddd, 1H, *J* = 16,2, 10,3, 2,3 Hz), 2,96 (ddd, 1H, *J* = 16,2, 4,0, 1,6 Hz), 1,28 - 1,21 (m, 3H), 1,07 (d, 18H, *J* = 7,2 Hz), 0,88 (s, 9H), 0,09 (s, 3H), 0,08 (s, 3H).

(b) (S,E)-(2-((terc-butildimetilsililóxi)metil)-4-(prop-1-enil)-2,3-di-hidro-1H-pirrol-1-il)(5-metóxi-2-nitro-4-(tri-isopropilsililóxi)fenil)metanona (6)

[0386]Tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (0,41 g, 0,35 mmol, 0,03 eq) foi adicionado a uma mistura do triflato 5 (8,4 g, 11,8 mmols, 1,0 eq), ácido *E*-1-propeno-1-ilborônico (1,42 g, 16,5 mmols, 1,4 eq) e fosfato de potássio (5,0 g, 23,6 mmols, 2,0 eq) em dioxano seco (60 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi agitada a 25 °C durante 120 min quando LC/MS indicou que a reação foi concluída. Acetato de etila (120 mL) e água (120 mL) foram adicionados, a fase orgânica foi removida, lavada com salmoura (20 mL), seca em $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (gel de sílica, *n*-hexano/EtOAc 95/5 v/v para *n*-hexano/EtOAc 90/10 v/v) para fornecer o produto como uma espuma amarela (4,96 g, 70 %). LC/MS (4,477 min (ES^+)), *m/z*: 605,0

$[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,67 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,93 (d, 1H, *J* = 15,4 Hz), 5,67 (s, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 1,72 (dd, 3H, *J* = 6,8, 1,0 Hz), 1,30 - 1,22 (m, 3H), 1,07 (d, 18H, *J* = 7,2 Hz), 0,87 (s, 9H), 0,08 (s, 3H), 0,07 (s, 3H).

(c) (S,E)-(2-amino-5-metóxi-4-(tri-isopropilsililóxi)fenil)(2-((terc-butildimetilsililóxi)metil)-4-(prop-1-enil)-2,3-di-hidro-1H-pirrol-1-il)metanona (7)

[0387]Pó de zinco (22,0 g, 0,33 mol, 37 eq) foi adicionado, em porções, durante 20 min, a uma solução do intermediário de propenila 6 (5,5 g, 9,1 mmols, 1,0 eq) em ácido fórmico/etanol 5 % v/v (55 mL), usando um banho de gelo para manter a temperatura entre 25 a 30 °C. Depois de 30 min, a mistura de reação foi filtrada através de um leito curto de celite®. O celite® foi lavado com acetato de etila (65 mL) e os orgânicos combinados foram lavados sucessivamente com água (35 mL), bicarbonato de sódio saturado (35 mL) e salmoura (10 mL). A fase orgânica foi seca em $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (gel de sílica, *n*-hexano/EtOAc 90/10 v/v) para fornecer o produto como um óleo amarelo claro (3,6 g, 69,0 %). LC/MS (4,439 min (ES^+)), *m/z*: 575,2 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,75 (m, 1H), 6,40 (br s, 1H), 6,28 (m, 1H), 6,11 (d, 1H, *J* = 15,4 Hz), 5,53 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,36 (m, 2H), 3,93 (br s, 1H), 3,84 (br s, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,86 (dd, 1H, *J* = 15,7, 10,4 Hz), 2,73 (dd, 1H, *J* = 15,9, 4,5 Hz), 1,80 (dd, 3H, *J* = 6,8, 1,3 Hz), 1,35 - 1,23 (m, 3H), 1,12 (d, 18H, *J* = 7,3 Hz), 0,89 (s, 9H), 0,08 (s, 3H), 0,07 (s, 3H).

(d) 2-(2-((terc-butildimetilsililóxi)metil)-4-(prop-1-enil)-2,3-di-hidro-1H-pirrol-1-carbonil)-4-metóxi-5-(tri-isopropilsililóxi)fenilcarbamato de (S,E)-alila (8)

[0388]Cloroformiato de alila (0,83 g, 6,88 mmols, 1,1 eq) foi adicionado a uma solução da amina 7 (3,6 g, 6,26 mmols, 1,0 eq) em DCM seco (80 mL) contendo piridina seca (1,09 g, 13,77 mmols, 2,2 eq) a -78 °C. O gelo seco foi removido e a mistura de reação aquecida até a temperatura ambiente. Depois da agitação durante um

adicional de 15 minutos, LC/MS indicou que a reação foi concluída. A fase orgânica foi lavada sucessivamente com HCl 0,01 N (50 mL), bicarbonato de sódio saturado (50 mL), salmoura (10 mL), seca em $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para depositar um óleo amarelo claro que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional (4,12 g, considerado 100 % de rendimento). LC/MS (4,862 min (ES^+)), *m/z*: 659,2 $[M+H]^+$.

(e) 2-(2-(hidroximetil)-4-(prop-1-enil)-2,3-di-hidro-1H-pirrol-1-carbonil)-4-metóxi-5-(tri-isopropilsililóxi)fenilcarbamato de (S,E)-alila (9)

[0389]O intermediário bruto 8 (considerado 100 % de rendimento, 4,12 g, 6,25 mmols, 1,0 eq) foi dissolvido em uma mistura de ácido acético (70 mL), metanol (10 mL), THF (10 mL) e água (20 mL) e agitado na temperatura ambiente. Depois de 6 horas, a mistura de reação foi diluída com acetato de etila (500 mL) e lavada sucessivamente com água (2 x 500 mL), bicarbonato de sódio saturado (300 mL) e salmoura (50 mL). A fase orgânica foi seca em $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (gel de sílica, metanol/DCM 1/99 v/v para metanol/DCM 5/95 v/v) para fornecer o produto como um óleo amarelo e um adicional de 1 g de material de partida não reagido foi recuperado. Este material foi submetido às mesmas condições de reação acima, mas foi agitado durante 16 horas. Depois do processamento e purificação, o produto adicional foi isolado (2,7 g, 79 %, 2 etapas) LC/MS (3,742 min (ES^+)), *m/z*: 545,2 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,10 (d, 1H, *J* = 15,8 Hz), 5,97 (m, 1H), 5,53 (m, 1H), 5,36 (ddd, 1H, *J* = 17,2, 3,1, 1,5 Hz), 5,25 (ddd, 1H, *J* = 10,4, 2,5, 1,3 Hz), 4,78 (m, 1H), 4,65 (dt, 2H, *J* = 5,7, 1,3 Hz), 3,84 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,04 (dd, 1H, *J* = 16,7, 10,5 Hz), 2,40 (dd, 1H, *J* = 16,0, 4,5 Hz), 1,82 (dd, 3H, *J* = 6,8, 1,0 Hz), 1,36 - 1,26 (m, 3H), 1,14 (d, 18H, *J* = 7,3 Hz).

(f) 11-hidróxi-7-metóxi-5-oxo-2-((E)-prop-1-enil)-8-(tri-isopropilsililóxi)-11,11a-di-hidro-1H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepino-10(5H)-carboxilato de (11S,11aS)-

alila (10)

[0390]Sulfóxido de dimetila seco (1,16 g, 14,87 mmols, 3,0 eq) foi adicionado às gotas a uma solução de cloreto de oxalila (0,94 g, 7,43 mmols, 1,5 eq) em DCM (25 mL) a -78 °C sob uma atmosfera de nitrogênio. Mantendo a temperatura a -78 °C, depois de 10 min, uma solução do álcool primário 9 (2,7 g, 4,96 mmols, 1,0 eq) em DCM (20 mL) foi adicionada às gotas. Depois de um adicional de 15 min, trietilamina seca (2,5 g, 24,78 mmols, 5,0 eq) foi adicionada, e a mistura de reação aquecida até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi lavada sucessivamente com HCl frio 0,1 N (50 mL), hidrogenocarbonato de sódio saturado (50 mL) e salmoura (10 mL) e a camada orgânica foi seca em $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o produto como um óleo amarelo que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional (2,68 g, considerado 100 % de rendimento). LC/MS (3,548 min (ES^+)), *m/z*: 543,2 $[M+H]^+$.

(g) 11-(terc-butildimetilsililóxi)-7-metóxi-5-oxo-2-((E)-prop-1-enil)-8-(triisopropilsililóxi)-11,11a-di-hidro-1H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepino-10(5H)-carboxilato de (11S,11aS)-alila (11)

[0391]Sulfonato de *terc*-butildimetilsililtrifluorometano (3,93 g, 14,87 mmols, 3,0 eq) foi adicionado a uma solução da carbinolamina 10 (considerado 100 % de rendimento, 2,68 g, 4,96 mmols, 1,0 eq) e 2,6-lutidina (2,12 g, 19,83 mmols, 4,0 eq) em DCM seco (40 mL) a 0 °C sob uma atmosfera de nitrogênio. Depois de 10 minutos, a mistura de reação foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada durante um adicional de 60 minutos. A fase orgânica foi lavada sucessivamente com água (10 mL), bicarbonato de sódio saturado (10 mL) e salmoura (5 mL), seca em $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (gel de sílica, clorofórmio em Metanol/clorofórmio 2/98 v/v) para fornecer o produto como um óleo amarelo (2,0 g, 63 %, 2 etapas). LC/MS (4,748 min (ES^+)), *m/z*: 657,2 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,19 (s, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,66

(s, 1H), 6,22 (d, 1H, *J* = 15,4 Hz), 5,81 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 5,78 (m, 1H), 5,48 (m, 1H), 5,11 (d, 1H, *J* = 5,0 Hz), 5,08 (m, 1H), 4,58 (dd, 1H, *J* = 13,4, 5,4 Hz), 4,35 (dd, 1H, *J* = 13,2, 5,7 Hz), 3,83 (s, 3H), 3,76 (s, 1H), 3,00 (dd, 1H, *J* = 15,6, 11,0 Hz), 2,53 (m, 1H), 1,81 (dd, 3H, *J* = 6,8, 0,9 Hz), 1,30 - 1,18 (m, 3H), 1,08 (d, 9H, *J* = 2,3 Hz), 1,06 (d, 9H, *J* = 2,3 Hz), 0,86 (s, 9H), 0,25 (s, 3H), 0,18 (s, 3H).

(h) 11-(terc-butildimetilsililóxi)-8-hidróxi-7-metóxi-5-oxo-2-((E)-prop-1-enil)-11,11a-di-hidro-1H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepino-10(5H)-carboxilato de (11S,11aS)-alila (12)

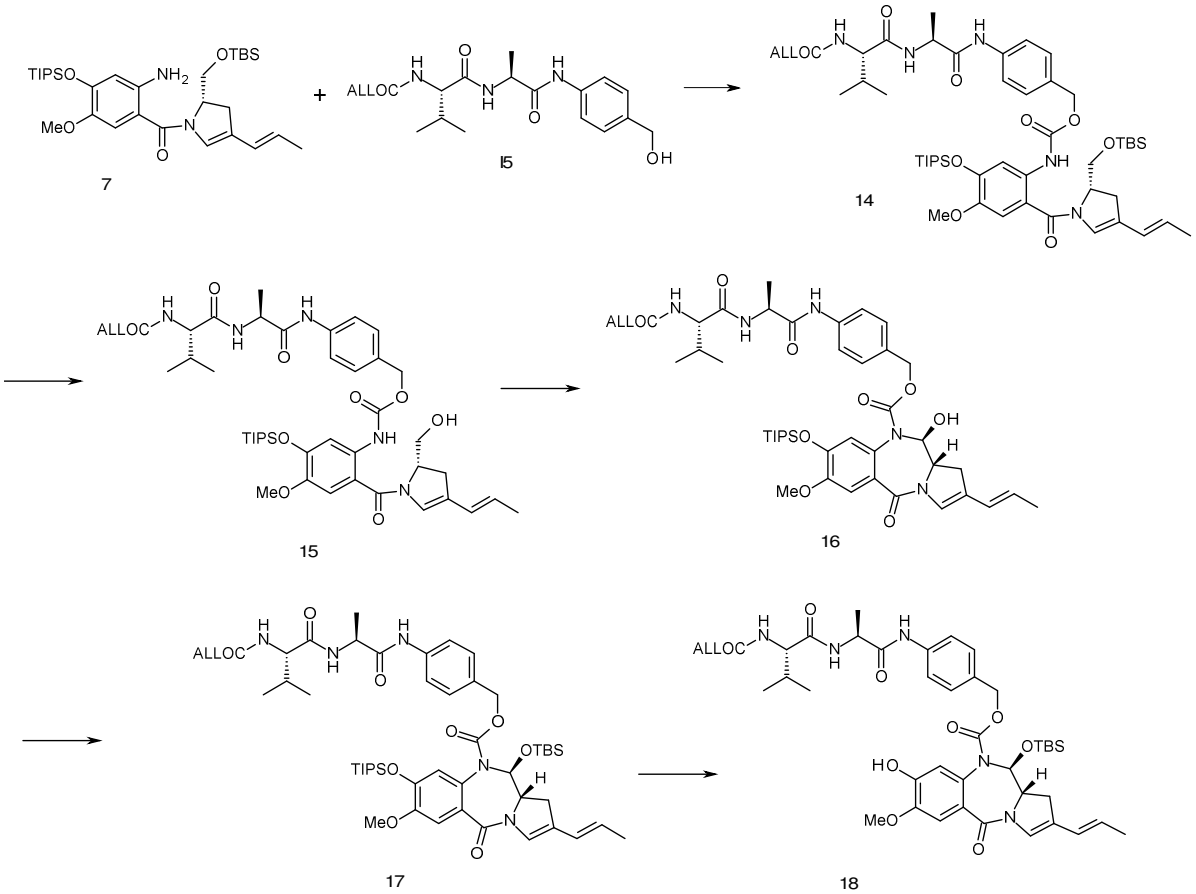
[0392]Acetato de lítio di-hidratado (0,31 g, 3,04 mmol, 1,0 eq) foi adicionado a uma solução da diazepina 11 (2,0 g, 3,04 mmols, 1,0 eq) em DMF úmida (20 mL) a 25 °C e agitado durante 4 horas. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (200 mL) e lavada sucessivamente com ácido cítrico 0,1 M (50 mL, pH 3), água (50 mL) e salmoura (10 mL), seca em $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (gel de sílica, *n*-hexano/EtOAc 50/50 v/v para *n*-hexano/EtOAc 25/75 v/v) para fornecer o produto como um sólido amarelo claro (0,68 g, 45 %). LC/MS (3,352 min (ES^+)), *m/z*: 501,1 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,02 (s, 1H), 6,66 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,03 (d, 1H, *J* = 15,5 Hz), 5,80 (s, 1H), 5,63 (d, 1H, *J* = 8,9 Hz), 5,55 (m, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,87 (m, 2H), 4,39 (dd, 1H, *J* = 13,5, 4,2 Hz), 4,20 (dd, 1H, *J* = 13,2, 5,7 Hz), 3,73 (s, 3H), 3,59 (m, 1H), 2,81 (dd, 1H, *J* = 16,1, 10,5 Hz), 2,35 (d, 1H, *J* = 15,7 Hz), 1,61 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz), 0,67 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), 0,00 (s, 3H).

(i) 11-(terc-butildimetilsililóxi)-8-(3-iodopropóxi)-7-metóxi-5-oxo-2-((E)-prop-1-enil)-11,11a-di-hidro-1H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepino-10(5H)-carboxilato de (11S,11aS)-alila (49)

[0393]Diiodopropano (0,295 g, 1,00 mmol, 5,0 eq) e carbonato de potássio (0,028 g, 0,20 mmol, 1,0 eq) foram adicionados a uma solução do fenol 12 (0,100 g, 0,020 mmol, 1,0 eq) em acetona seca (5 mL). A mistura de reação foi aquecida a 60 °C

durante 6 horas quando a LC/MS mostrou que a reação foi concluída. A mistura de reação foi concentrada à secura sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (gel de sílica, *n*-hexano/EtOAc 75/25 v/v para *n*-hexano/EtOAc) 50/50 v/v para fornecer o produto como um óleo incolor (0,074 g, 56 %). LC/MS (3,853 min (ES^+)), *m/z*: 669,0 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,26 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,24 (d, 1H, *J* = 15,3 Hz), 5,87 (d, 1H, *J* = 8,9 Hz), 5,78 (m, 1H), 5,53 (m, 1H), 5,12 (m, 2H), 4,65 (m, 2H), 4,41 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,81 (m, 1H), 3,40 (t, 2H, *J* = 6,7 Hz), 3,05 (dd, 1H, *J* = 16,3, 10,1 Hz), 2,57 (m, 1H), 2,34 (m, 2H), 1,84 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz), 0,92 (s, 9H), 0,28 (s, 3H), 0,26 (s, 3H).

Exemplo 11



(a) ((S)-1-(((S)-1-((4-((((2-((S)-2-(((terc-butildimetilsilil)óxi)metil)-4-((E)-prop-1-en-1-il)-2,3-di-hidro-1H-pirrol-1-carbonil)-4-metóxi-5-

((triisopropilsilil)óxi)fenil)carbamoil)óxi)metil)fenil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato de alila (14)

[0394]Trietilamina (0,256 mL, 1,84 mmol, 2,2 eq) foi adicionada a uma solução agitada da amina 7 (0,480 g, 0,835 mmol, 1,0 eq) e trifosgênio (0,089 g, 0,301 mmol, 0,36 eq) em THF seco (15 mL) a 5 °C (banho de gelo). O progresso da reação de isocianato foi monitorado através da remoção periódica das alíquotas a partir da mistura de reação e extinção com metanol e realização da análise LCMS. Uma vez que a reação de isocianato foi concluída, uma solução de Alloc-Val-Ala-PABOH I5 (0,473 g, 1,25 mmol, 1,5 eq) e trietilamina (0,174 mL, 1,25 mmol, 1,5 eq) em THF seco (10 mL) foi rapidamente adicionada através de injeção ao isocianato recém preparado. A reação foi agitada a 40 °C durante 4 horas, seguido por agitação na temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e purificada por cromatografia instantânea (gel de sílica, *n*-hexano/EtOAc 20/80 v/v para *n*-hexano/EtOAc 50/50 v/v, depois DCM/MeOH 1/99 v/v para DCM/MeOH 5/95 v/v) para fornecer o produto como um sólido amarelo (0,579 g, 71 %). LC/MS (4,468 min (ES^+)), *m/z*: 978,55 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,63 (br s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,78 (br s, 1H), 7,53 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,31 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz), 6,76 (s, 1H), 6,59 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz), 6,36 (br s, 1H), 6,04 (d, 1H, *J* = 15,9 Hz), 5,90 (m, 1H), 5,55 (m, 1H), 5,33 - 5,21 (m, 3H), 5,10 (s, 2H), 4,66 (m, 2H), 4,57 (dd, 2H, *J* = 5,6, 1,0 Hz), 3,98 (dd, 1H, *J* = 7,3, 6,8 Hz), 3,90 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,82 (dd, 1H, *J* = 15,4, 9,6 Hz), 2,72 (dd, 1H, *J* = 15,9, 3,5 Hz), 2,17 (m, 1H), 1,78 (dd, 3H, *J* = 6,5, 0,8 Hz), 1,46 (d, 3H, *J* = 7,1 Hz), 1,29 (m, 3H), 1,11 (d, 18H, *J* = 7,1 Hz), 0,97 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz), 0,92 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz), 0,83 (s, 9H), 0,04 (s, 3H), 0,01 (s, 3H).

(b) ((S)-1-(((S)-1-((4-((((2-((S)-2-(hidroximetil)-4-((E)-prop-1-en-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol-1-carbonil)-4-metóxi-5-((triisopropilsilil)óxi)fenil)carbamoil)óxi)metil)fenil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato de alila (15)

[0395]O éter silílico 14 (1,49 g, 1,52 mmol, 1,0 eq) foi dissolvido em uma mistura 7:1:1:2 de ácido acético/metanol/tetra-hidrofurano/água (14:2:2:4 mL) e agitado na temperatura ambiente. Depois de 2 horas, a reação foi diluída com EtOAc (100 mL), lavada sequencialmente com água, bicarbonato de sódio aq., depois salmoura. A fase orgânica depois foi seca em $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (gel de sílica, 100/0, depois 99/1 a 92/8 v/v DCM/MeOH) para fornecer o produto como um sólido laranja (1,2 g, 92 %). LC/MS (3,649 min (ES^+)), *m/z*: 865,44 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,44 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,69 (br s, 1H), 7,53 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 7,32 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz), 6,78 (s, 1H), 6,56 (m, 2H), 6,32 (br s, 1H), 6,05 (d, 1H, *J* = 14,9 Hz), 5,90 (m, 1H), 5,56 (m, 1H), 5,30 (m, 2H), 5,22 (m, 1H), 5,10 (d, 2H, *J* = 3,1 Hz), 4,73 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,57 (d, 2H, *J* = 5,8 Hz), 4,01 (m, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,98 (dd, 1H, *J* = 16,3, 10,2 Hz), 2,38 (dd, 1H, *J* = 16,6, 4,1 Hz), 2,16 (m, 1H), 1,78 (dd, 3H, *J* = 6,8, 0,9 Hz), 1,46 (d, 3H, *J* = 7,1 Hz), 1,29 (m, 3H), 1,11 (d, 18H, *J* = 7,4 Hz), 0,97 (d, 3H, *J* = 6,7 Hz), 0,92 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz).

(c) 11-hidróxi-7-metóxi-5-oxo-2-((E)-prop-1-enil)-8-(tri-isopropilsililóxi)-11,11a-di-hidro-1H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepino-10(5H)-carboxilato de (11S,11aS)-4-((S)-2-((S)-2-(aliloxicarbonilamino)-3-metilbutanamido)propanamido)benzila (16)

[0396]Sulfóxido de dimetila seco (0,180 g, 2,3 mmols, 3,0 eq) foi adicionado às gotas a uma solução de cloreto de oxalila (0,147 g, 1,1 mmol, 1,5 eq) em DCM (10 mL) a -78 °C sob uma atmosfera de nitrogênio. Mantendo a temperatura a -78 °C, depois de 20 minutos, uma solução do álcool primário 15 (0,666 g, 0,77 mmol, 1,0 eq) em DCM (10 mL) foi adicionada às gotas. Depois de um adicional de 15 minutos, trietilamina seca (0,390 g, 3,85 mmol, 5,0 eq) foi adicionada, e a mistura de reação aquecida até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi lavada sucessivamente com HCl frio 0,1 N (10 mL), hidrogenocarbonato de sódio saturado (10 mL) e sal-

moura (5 mL). A camada orgânica depois foi seca em $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo depois foi purificado por cromatografia instantânea (gel de sílica, *n*-hexano/EtOAc 50/50 v/v para *n*-hexano/EtOAc 25/75 v/v) para fornecer o produto como um sólido branco (0,356 g, 54 %). LC/MS (3,487 min (ES^+)), *m/z*: 862,2 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,34 (br s, 1H), 7,47 (d, 2H, *J* = 7,6 Hz), 7,17 (s, 1H), 7,14 (d, 2H, *J* = 7,5 Hz), 6,86 (br s, 1H), 6,65 (br s, 1H), 6,42 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz), 6,22 (d, 1H, *J* = 14,4 Hz), 5,80 (m, 1H), 5,40 (m, 1H), 5,53 (m, 1H), 5,32 (m, 1H), 5,21 (d, 2H, *J* = 9,6 Hz), 5,06 (d, 1H, *J* = 12,3 Hz), 4,90 (m, 1H), 4,58 (m, 3H), 3,98 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,05 (dd, 1H, *J* = 16,0, 10,3 Hz), 2,76 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,80 (dd, 3H, *J* = 6,7, 0,8 Hz), 1,44 (d, 3H, *J* = 7,1 Hz), 1,16 (m, 3H), 1,01 (d, 18H, *J* = 6,6 Hz), 0,96 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz), 0,92 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz).

(d) 11-(terc-butildimetilsililóxi)-7-metóxi-5-oxo-2-((E)-prop-1-enil)-8-(triisopropilsililóxi)-11,11a-di-hidro-1H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepino-10(5H)-carboxilato de (11S,11aS)-4-((S)-2-((S)-2-(aliloxicarbonilamino)-3-metilbutanamido)propanamido)benzila (17)

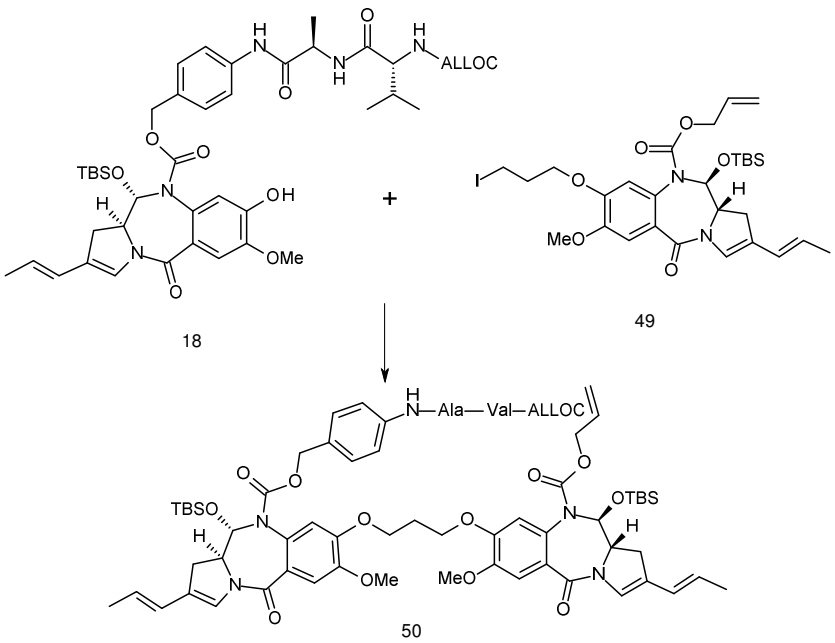
[0397]Sulfonato de *terc*-butildimetilsililtrifluorometano (0,46 g, 1,74 mmol, 3,0 eq) foi adicionado a uma solução de álcool secundário 16 (0,5 g, 0,58 mmol, 1,0 eq) e 2,6-lutidina (0,25 g, 2,32 mmol, 4,0 eq) em DCM seco (10 mL) a 0 °C sob uma atmosfera de nitrogênio. Depois de 10 minutos, a mistura de reação foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada durante um adicional de 120 min. A fase orgânica depois foi lavada sucessivamente com água (10 mL), bicarbonato de sódio saturado (10 mL) e salmoura (5 mL), seca em $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (gel de sílica, *n*-hexano/EtOAc 50/50 v/v) para fornecer o produto como um sólido branco (0,320 g, 57 %). LC/MS (4,415 min (ES^+)), *m/z*: 976,52 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (br s, 1H), 7,48 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz), 7,21 (s, 1H), 7,14 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz), 6,89

(s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,38 (d, 1H, *J* = 7,3 Hz), 6,25 (d, 1H, *J* = 14,6 Hz), 5,93 (m, 1H), 5,85 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 5,50 (m, 1H), 5,34 (m, 1H), 5,24 (m, 2H), 5,15 (d, 1H, *J* = 12,5 Hz), 4,86 (d, 1H, *J* = 12,2 Hz), 4,62 (m, 3H), 4,01 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,78 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,84 (dd, 3H, *J* = 6,6, 0,7 Hz), 1,48 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz), 1,20 (m, 3H), 1,05 (d, 9H, *J* = 2,9 Hz), 1,03 (d, 9H, *J* = 2,9 Hz), 0,99 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz), 0,95 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz), 0,88 (s, 9H), 0,27 (s, 3H), 0,14 (s, 3H).

(e) 11-(terc-butildimetilsililóxi)-8-hidróxi-7-metóxi-5-oxo-2-((E)-prop-1-enil)-11,11a-di-hidro-1H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepino-10(5H)-carboxilato de (11S,11aS)-4-((S)-2-((S)-2-(aliloxicarbonilamino)-3-metilbutanamido)propanamido)benzila (18)

[0398]Acetato de lítio di-hidratado (0,010 g, 0,10 mmol, 1,0 eq) foi adicionado a uma solução do éter silílico 37 (0,100 g, 0,10 mmol, 1,0 eq) em DMF úmida (2 mL) a 25 °C durante 3 horas. A mistura de reação depois foi diluída com acetato de etila (20 mL) e lavada sucessivamente com ácido cítrico 0,1 M (20 mL, pH 3), água (20 mL) e salmoura (5 mL), seca em $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (gel de sílica, metanol/DCM 5/95 v/v) para fornecer o produto como um óleo amarelo claro (0,070 g, 83 %). LC/MS (3,362 min (ES^+)), *m/z*: 820,2 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,39 (s, 1H), 7,48 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,25 (s, 1H), 7,12 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 6,88 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,47 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz), 6,24 (d, 1H, *J* = 15,2 Hz), 6,03 (s, 1H), 5,92 (m, 1H), 5,84 (d, 1H, *J* = 8,9 Hz), 5,50 (m, 1H), 5,34 (m, 1H), 5,26 (m, 2H), 5,18 (d, 1H, *J* = 12,3 Hz), 4,80 (d, 1H, *J* = 12,4 Hz), 4,66 - 4,60 (m, 3H), 4,02 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,81 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,84 (dd, 3H, *J* = 6,8, 0,8 Hz), 1,48 (d, 3H, *J* = 7,1 Hz), 1,00 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz), 0,95 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz), 0,87 (s, 9H), 0,26 (s, 3H), 0,12 (s, 3H).

Exemplo 12



18 49

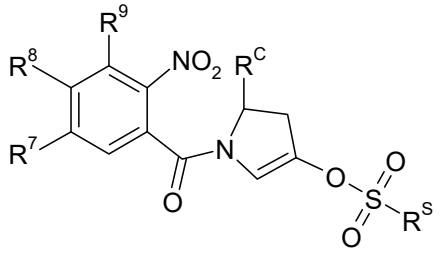
50

8-(3-((11S,11aS)-10-((4-((R)-2-((R)-2-(aliloxicarbonilamino)-3-metilbutanamido)propanamido)benziloxi)carbonil)-11-(terc-butildimetilsililoxi)-7-metoxi-5-oxo-2-((E)-prop-1-enil)-5,10,11,11a-tetra-hidro-1H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-8-iloxi)propoxi)-11-(terc-butildimetilsililoxi)-7-metoxi-5-oxo-2-((E)-prop-1-enil)-11,11a-di-hidro-1H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepino-10(5H)-carboxilato de (11S,11aS)-alila (50)

[0399]Carbonato de potássio (0,030 g, 0,21 mmol, 1,0 eq) foi adicionado a uma solução do fenol 18 (0,175 g, 0,21 mmol, 1,0 eq) e o ligador de iodo 49 (0,214 g, 0,32 mmol, 1,5 eq) em acetona (10 mL). A mistura de reação foi aquecida sob uma atmosfera de nitrogênio a 75 °C em um frasco vedado durante 17 horas. A mistura de reação foi concentrada à secura sob pressão reduzida e purificada por cromatografia instantânea (gel de sílica, metanol/DCM 2/98 v/v para metanol/DCM 5/95 v/v) para fornecer o produto como um sólido amarelo claro (0,100 g, 35 %). LC/MS (4,293 min (ES^+)), *m/z*: 1359,13 $[M]^+$.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto **CARACTERIZADO** pelo fato de que apresenta a fórmula I:



I

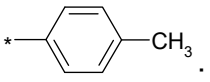
,

em que:

R^7 é selecionado a partir de: OR^A, em que R^A é selecionado a partir de alquila saturada C_{1-4}, opcionalmente substituída por fenila, que pode carregar um substituinte de cloro, piridila e furanila; cloro; NH_2; $-CH_2-O-C(=O)Me$;

R^8 é $OProt^O$, em que $Prot^O$ é um grupo de proteção de oxigênio com base em silício ortogonal a R^C;

R^9 é selecionado a partir de H, metila e metóxi;

R^S é selecionado a partir de CF_3, $(CF_2)_3CF_3$, CH_3 e ;

e

R^C é selecionado a partir de:

(i) $-C(=O)-OR^{C1}$, em que R^{C1} é um grupo alquila C_{1-4} saturado;

(ii) $-CH_2-O-C(=O)R^{C2}$, em que R^{C2} é metila ou fenila;

(iii) $-CH_2-O-Si-(R^{Si1})(R^{Si2})(R^{Si3})$, em que R^{Si1}, R^{Si2}, R^{Si3} são, independentemente, selecionados a partir de um grupo alquila saturado C_{1-6} e um grupo fenila; e

(iv) $-C(-YR^{C3})(-YR^{C4})$, em que cada Y é, independentemente, O ou S, e em que R^{C3} e R^{C4} são, independentemente, um grupo alquila saturado C_{1-4}, ou juntos formam um alquileno C_{2-3}.

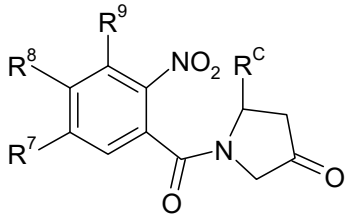
2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^7 é OR^A, em que R^A é alquila saturada C_{1-4} não substituída.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^S é CF_3.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^{C1} é metila.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que -Si-(R^{Si1})(R^{Si2})(R^{Si3}) é TBDMS.

6. Método para sintetizar um composto, como definido na reivindicação 1, a partir de um composto de fórmula II:



II

,

em que:

R^7 é selecionado a partir de: OR^A, em que R^A é selecionado a partir de alquila saturada C_{1-4}, opcionalmente substituída por fenila, que pode carregar um substituinte cloro, piridila e furanila; cloro; NH_2; $-CH_2-O-C(=O)Me$;

R^8 é $OProt^O$, em que $Prot^O$ é um grupo de proteção de oxigênio com base em silício ortogonal a R^C;

R^9 é selecionado a partir de H, metila e metóxi; e

R^C é selecionado a partir de:

(i) $-C(=O)-OR^{C1}$, em que R^{C1} é um grupo alquila C_{1-4} saturado;

(ii) $-CH_2-O-C(=O)R^{C2}$, em que R^{C2} é metila ou fenila;

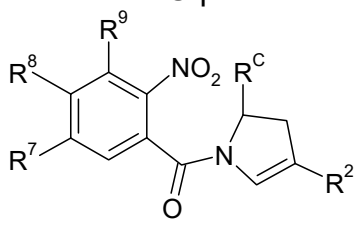
(iii) $-CH_2-O-Si-(R^{Si1})(R^{Si2})(R^{Si3})$, em que R^{Si1}, R^{Si2}, R^{Si3} são, independentemente, selecionados a partir de um grupo alquila saturado C_{1-6} e um grupo fenila; e

(iv) $-C(-YR^{C3})(-YR^{C4})$, em que cada Y é, independentemente, O ou S, e em que R^{C3} e R^{C4} são, independentemente, um grupo alquila saturado C_{1-4}, ou juntos formam um alquileno C_{2-3};

o método **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende tratar o composto II com o anidrido apropriado e 2,6-lutidina anidra ou 2,6-*t*Bu-piridina anidra em uma temperatura de -35 °C ou menor em um solvente orgânico seco sob uma at-

mosfera inerte.

7. Composto **CARACTERIZADO** pelo fato de que apresenta a fórmula III:



III

,

em que:

R^7 é selecionado a partir de: OR^A, em que R^A é selecionado a partir de alquila saturada C_{1-4}, opcionalmente substituída por fenila, que pode carregar um substituinte cloro, piridila e furanila; cloro; NH_2; $-CH_2-O-C(=O)Me$;

R^8 é $OProt^O$, em que $Prot^O$ é um grupo de proteção de oxigênio com base em silício ortogonal a R^C;

R^9 é selecionado a partir de H, metila e metóxi;

R^C é selecionado a partir de:

(i) $-C(=O)-OR^{C1}$, em que R^{C1} é um grupo alquila C_{1-4} saturado;

(ii) $-CH_2-O-C(=O)R^{C2}$, em que R^{C2} é metila ou fenila;

(iii) $-CH_2-O-Si-(R^{Si1})(R^{Si2})(R^{Si3})$, em que R^{Si1}, R^{Si2}, R^{Si3} são, independentemente, selecionados a partir de um grupo alquila saturado C_{1-6} e um grupo fenila; e

(iv) $-C(-YR^{C3})(-YR^{C4})$, em que cada Y é, independentemente, O ou S, e em que R^{C3} e R^{C4} são, independentemente, um grupo alquila saturado C_{1-4}, ou juntos formam um alquileno C_{2-3};

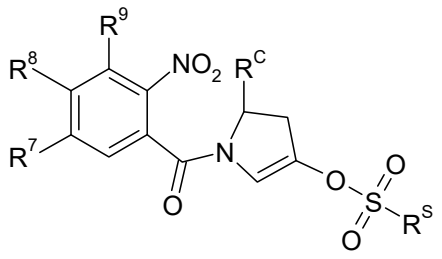
R^2 é selecionado a partir de:

(i) um grupo arila C_{5-20} opcionalmente substituído;

(ii) um grupo alquila C_{1-6} opcionalmente substituído; e

(iii) H.

8. Método para sintetizar um composto, como definido na reivindicação 7, a partir de um composto de fórmula I:



I

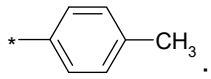
,

em que:

R^7 é selecionado a partir de: OR^A, em que R^A é selecionado a partir de alquila saturada C_{1-4}, opcionalmente substituída por fenila, que pode carregar um substituinte de cloro, piridila e furanila; cloro; NH_2; $-CH_2-O-C(=O)Me$;

R^8 é $OProt^O$, em que $Prot^O$ é um grupo de proteção de oxigênio com base em silício ortogonal a R^C;

R^9 é selecionado a partir de H, metila e metóxi;

R^S é selecionado a partir de CF_3, $(CF_2)_3CF_3$, CH_3 e ;

e

R^C é selecionado a partir de:

(i) $-C(=O)-OR^{C1}$, em que R^{C1} é um grupo alquila C_{1-4} saturado;

(ii) $-CH_2-O-C(=O)R^{C2}$, em que R^{C2} é metila ou fenila;

(iii) $-CH_2-O-Si-(R^{Si1})(R^{Si2})(R^{Si3})$, em que R^{Si1}, R^{Si2}, R^{Si3} são, independentemente, selecionados a partir de um grupo alquila saturado C_{1-6} e um grupo fenila; e

(iv) $-C(-YR^{C3})(-YR^{C4})$, em que cada Y é, independentemente, O ou S, e em que R^{C3} e R^{C4} são, independentemente, um grupo alquila saturado C_{1-4}, ou juntos formam um alquileno C_{2-3}.

o método sendo **CARACTERIZADO** por:

(i) um acoplamento Suzuki entre um composto da fórmula I e um derivado de aril boro apropriado;

(ii) um acoplamento de Heck com um alceno, acrilamida ou acrilato apropriado;

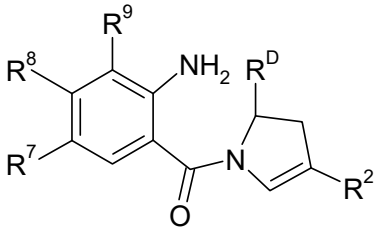
(iii) um acoplamento de Stille com um reagente de organoestanho apropria-

do;

(iv) um acoplamento de Sonagishira com um alcino apropriado; ou

(v) uma transferência de hidreto usando um trietilsilano.

9. Composto **CARACTERIZADO** pelo fato de que apresenta a fórmula IV:



IV

,

em que:

R^7 é selecionado a partir de: OR^A, em que R^A é selecionado a partir de alquila saturada C_{1-4}, opcionalmente substituída por fenila, que pode carregar um substituinte de cloro, piridila e furanila; cloro; NH_2; $-CH_2-O-C(=O)Me$;

R^8 é $OProt^O$, em que $Prot^O$ é um grupo de proteção de oxigênio com base em silício ortogonal a R^C;

R^9 é selecionado a partir de H, metila e metóxi;

R^2 é selecionado a partir de:

(i) um grupo arila C_{5-20} opcionalmente substituído;

(ii) um grupo alquila C_{1-5} opcionalmente substituído; e

(iii) H;

R^D é selecionado a partir de:

(ii) $-CH_2-O-C(=O)R^{C2}$, em que R^{C2} é metila ou fenila;

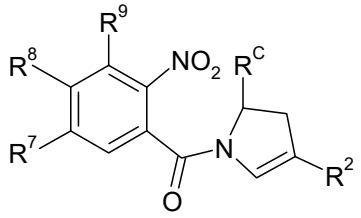
(iii) $-CH_2-O-Si-(R^{Si1})(R^{Si2})(R^{Si3})$, em que R^{Si1}, R^{Si2}, R^{Si3} são, independentemente, selecionados a partir de um grupo alquila saturado C_{1-6} e um grupo fenila; e

(iv) $-C(-YR^{C3})(-YR^{C4})$, em que cada Y é, independentemente, O ou S, e em que R^{C3} e R^{C4} são, independentemente, um grupo alquila C_{1-4} saturado, ou juntos formam um alquileno C_{2-3}.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que $-Si-(R^{Si1})(R^{Si2})(R^{Si3})$ é TBDMS.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^{C2} é metila.

12. Método para sintetizar um composto, como definido na reivindicação 9, a partir de um composto de fórmula III:



III

,

em que:

R^7 é selecionado a partir de: OR^A, em que R^A é selecionado a partir de alquila saturada C_{1-4}, opcionalmente substituída por fenila, que pode carregar um substituinte de cloro, piridila e furanila; cloro; NH_2; $-CH_2-O-C(=O)Me$;

R^8 é $OProt^O$, em que $Prot^O$ é um grupo de proteção de oxigênio com base em silício ortogonal a R^C;

R^9 é selecionado a partir de H, metila e metóxi;

R^C é selecionado a partir de:

(i) $-C(=O)-OR^{C1}$, em que R^{C1} é um grupo alquila C_{1-4} saturado;

(ii) $-CH_2-O-C(=O)R^{C2}$, em que R^{C2} é metila ou fenila;

(iii) $-CH_2-O-Si-(R^{Si1})(R^{Si2})(R^{Si3})$, em que R^{Si1}, R^{Si2}, R^{Si3} são, independentemente, selecionados a partir de um grupo alquila saturado C_{1-6} e um grupo fenila; e

(iv) $-C(-YR^{C3})(-YR^{C4})$, em que cada Y é, independentemente, O ou S, e em que R^{C3} e R^{C4} são, independentemente, um grupo alquila saturado C_{1-4}, ou juntos formam um alquileno C_{2-3};

R^2 é selecionado a partir de:

(i) um grupo arila C_{5-20} opcionalmente substituído;

(ii) um grupo alquila C_{1-6} opcionalmente substituído; e

(iii) H;

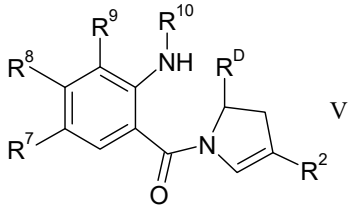
o método sendo **CARACTERIZADO** por:

(i) se R^C é -C(=O)-OR^{C1}, a conversão de -C(=O)-OR^{C1} em -CH_2-O-C(=O)R^{C2} ou -CH_2-O-Si-(R^{Si1})(R^{Si2})(R^{Si3}), seguido por:

(ii) se R^C é -CH_2-O-C(=O)R^{C2}, a redução do grupo nitro por zinco em ácido acético ou se R^C é -CH_2-O-Si-(R^{Si1})(R^{Si2})(R^{Si3}), a redução do grupo nitro usando zinco em ácido fórmico a 5% em etanol;

(iii) se R^C é -C(-YR^{C3})(-YR^{C4}), a redução do grupo nitro usando ligação de Cd/Pb, ditionito de sódio ou cloreto de estanho II.

13. Composto **CARACTERIZADO** pelo fato de que apresenta a fórmula V:



V

,

em que:

R^7 é selecionado a partir de: OR^A, em que R^A é selecionado a partir de alquila saturada C_{1-4}, opcionalmente substituída por fenila, que pode carregar um substituinte de cloro, piridila e furanila; cloro; NH_2; -CH_2-O-C(=O)Me;

R^8 é $OProt^O$, em que $Prot^O$ é um grupo de proteção de oxigênio com base em silício ortogonal a R^C;

R^9 é selecionado a partir de H, metila e metóxi;

R^2 é selecionado a partir de:

(i) um grupo arila C_{5-20} opcionalmente substituído;

(ii) um grupo alquila C_{1-5} opcionalmente substituído; e

(iii) H;

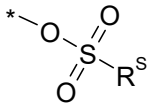
R^D é selecionado a partir de:

(ii) -CH_2-O-C(=O)R^{C2}, em que R^{C2} é metila ou fenila;

(iii) -CH_2-O-Si-(R^{Si1})(R^{Si2})(R^{Si3}), em que R^{Si1}, R^{Si2}, R^{Si3} são, independentemente, selecionados a partir de um grupo alquila saturado C_{1-6} e um grupo fenila; e

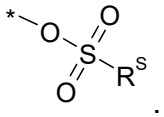
(iv) -C(-YR^{C3})(-YR^{C4}), em que cada Y é, independentemente, O ou S, e em que R^{C3} e R^{C4} são, independentemente, um grupo alquila C_{1-4} saturado, ou juntos formam um alquileno C_{2-3};

R^{10} é um grupo de proteção de nitrogênio com base em carbamato, que é lábil em paládio e/ou lábil sob as condições usadas para adicionar o grupo:



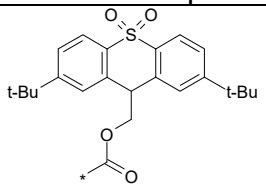
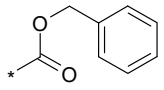
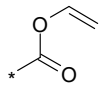
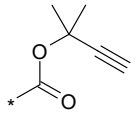
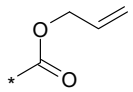
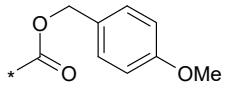
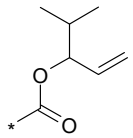
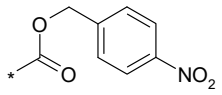
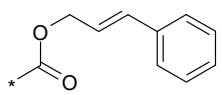
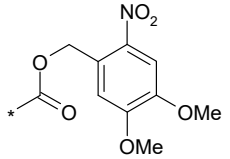
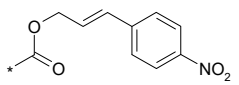
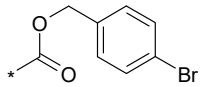
,

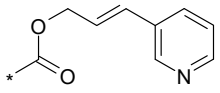
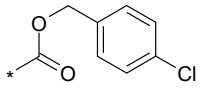
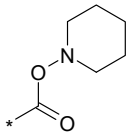
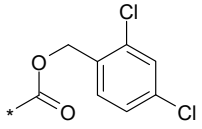
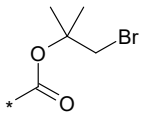
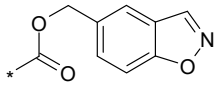
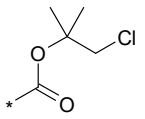
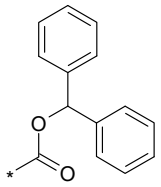
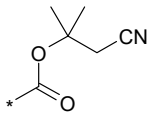
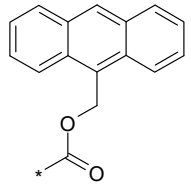
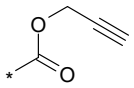
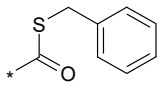
ou contém uma porção que é lábil em paládio e/ou é lábil sob as condições usadas para adicionar o grupo:



.

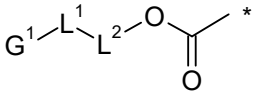
14. Composto, de acordo com a reivindicação 13, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^{10} é selecionado a partir de:

DBD-Tmoc		Cbz (carbamato de benzila)	
Voc (carbamato de vinila)		carbamato de 1,1-dimetilpropinila	
Alloc (carbamato de alila)		Moz (carbamato de p-metoxibenzila)	
Ipaoc (carbamato de 1-isopropilalila)		PNZ (p-nitrobenzilcarbamato)	
Coc (carbamato de cinamila)		carbamato de 3,4-dimetóxi-6-nitrobenzila	
Noc (carbamato de 4-		carbamato de p-bromobenzila	

nitrocinamila)			
Paloc carbamato de (3-(3'-piridil) prop-2-enila)		carbamato de p-clorobenzila	
carbamato de N-hidroxipiperidinila		carbamato de 2,4-diclorobenzila	
carbamato de 1,1-dimetil-2-bromoetila		Bic (5-benzilisoxazolilmetil)	
carbamato de 1,1-dimetil-2-cloroetila		carbamato de difenilmetila	
carbamato de 1,1-dimetil-2-cianoetila		carbamato de 9-antrilmetila	
carbamato de propinila		carbamato de S-benzila	

em que o asterisco indica o ponto de ligação à posição N10.

15. Composto, de acordo com a reivindicação 13, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^{10} apresenta a fórmula:

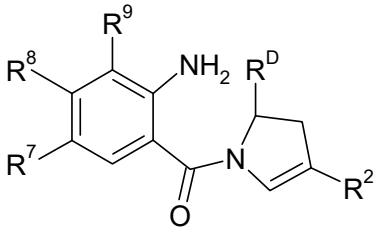


,

em que o asterisco indica o ponto de ligação à posição N10, G^1 é um grupo funcional para formar uma conexão ao um agente de ligação celular, L^1 é um ligador clivável, L^2 é uma ligação covalente ou junto com -OC(=O)- forma um ligador *self-immolative*.

16. Método para sintetizar um composto, como definido na reivindicação 13,

a partir de um composto da fórmula IV:



IV

,

em que:

R^7 é selecionado a partir de: OR^A, em que R^A é selecionado a partir de alquila saturada C_{1-4}, opcionalmente substituída por fenila, que pode carregar um substituinte de cloro, piridila e furanila; cloro; NH_2; $-CH_2-O-C(=O)Me$;

R^8 é $OProt^O$, em que $Prot^O$ é um grupo de proteção de oxigênio com base em silício ortogonal a R^C;

R^9 é selecionado a partir de H, metila e metóxi;

R^2 é selecionado a partir de:

(i) um grupo arila C_{5-20} opcionalmente substituído;

(ii) um grupo alquila C_{1-5} opcionalmente substituído; e

(iii) H;

R^D é selecionado a partir de:

(ii) $-CH_2-O-C(=O)R^{C2}$, em que R^{C2} é metila ou fenila;

(iii) $-CH_2-O-Si-(R^{Si1})(R^{Si2})(R^{Si3})$, em que R^{Si1}, R^{Si2}, R^{Si3} são, independentemente, selecionados a partir de um grupo alquila saturado C_{1-6} e um grupo fenila; e

(iv) $-C(-YR^{C3})(-YR^{C4})$, em que cada Y é, independentemente, O ou S, e em que R^{C3} e R^{C4} são, independentemente, um grupo alquila C_{1-4} saturado, ou juntos formam um alquileno C_{2-3};

o método sendo **CARACTERIZADO** pela reação do composto IV com trifosgênio para obter o isocianato, seguido pela reação com R^{10}-OH.