

(11) *Número de Publicação:* **PT 758312 E**

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)

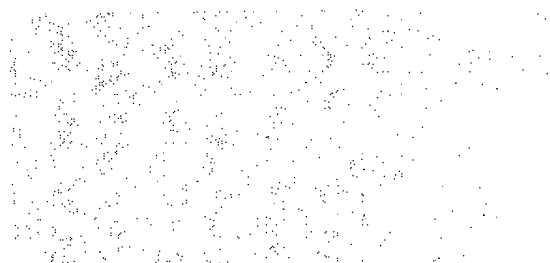
C07C069/76 A C07C233/00 B
C07C049/76 B A01N037/12 B
A01N037/18 B C07C069/94 B

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

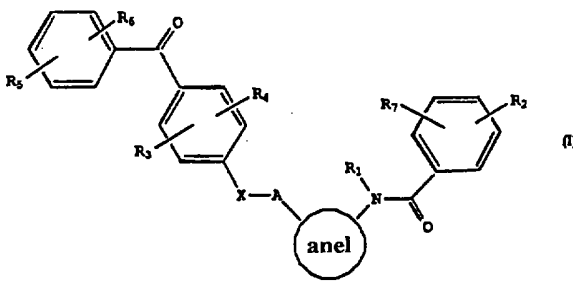
(22) Data de depósito: 1995.03.15	(73) Titular(es): ELI LILLY AND COMPANY LILLY CORPORATE CENTER INDIANAPOLIS, IN 46285 US
(30) Prioridade: 1994.05.04 US 237645 1995.02.23 US 392710	
(43) Data de publicação do pedido: 1997.02.19	(72) Inventor(es): JOSE SERAFIN MENDOZA US HONG HU US G. ERIK JAGODMANN US
(45) Data e BPI da concessão: 1999.12.22	(74) Mandatário(s): JORGE BARBOSA PEREIRA DA CRUZ RUA DE VÍTOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA PT

(54) Epígrafe: COMPOSTOS BICÍCLICOS EM PONTE E CONDENSADOS SUBSTITUÍDOS COMO AGENTES TERAPÊUTICOS

(57) Resumo:



FOLHA DO RESUMO

PAT. INV. ☐	MOD. UTI. ☐	MOD. IND. ☐	DES. IND. ☐	TOP. SEMIC. ☐	CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL (51)
N.º 758312 (11)		N.º Objectos ☐		N.º Desenhos ☐	
DATA DO PEDIDO ____/____/____ (22)					
REQUERENTE (71) ELI LILLY AND COMPANY , norte-americana, com sede em Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285, Estados Unidos da América do Norte (NOME E MORADA)					
CÓDIGO POSTAL _____					
INVENTOR(ES) / AUTOR(ES) (72) HONG HU; G. ERIK JAGDMANN JR e JOSE SERAFIN MENDOZA , residentes nos Estados Unidos da América do Norte					
REIVINDICAÇÃO DE PRIORIDADE(S) (30)					
DATA DO PEDIDO		PAÍS DE ORIGEM		N.º DO PEDIDO	
04.05.94		E.U.A.		237645	
23.02.95		E.U.A.		392710	
EPIGRAFE (54) " COMPOSTOS BICÍCLICOS EM PONTE E CONDENSADOS SUBSTITUÍDOS COMO AGENTES TERAPÊUTICOS "					
FIGURA (para interpretação do resumo)					
RESUMO (max. 150 palavras) (57) Compostos que têm a fórmula (I) são úteis como inibidores de proteína quinase C. Também são reveladas composições farmacêuticas incluindo tais compostos.					
 (I)					

NÃO ESCREVER NAS ZONAS SOMBREADAS



DESCRIÇÃO

" COMPOSTOS BICÍCLICOS EM PONTE E CONDENSADOS SUBSTITUÍDOS COMO AGENTES TERAPÊUTICOS "

O presente invento diz respeito a tratamentos para doenças inflamatórias, cardiovasculares, metabólicas, do sistema nervoso, infecções virais, neoplásticas, e outras. O presente invento fornece compostos que podem inibir a isozimas de proteína quinase C (PKC). O presente invento também fornece compostos úteis para o tratamento de doenças inflamatórias, cardiovasculares, metabólicas, do sistema nervoso, infecções virais, infecções por fungos, neoplásticas, e outras; composições e métodos úteis no tratamento de tais doenças, e métodos para a preparação de tais compostos.

A inibição de PKC sabe-se presentemente ser um dos mecanismos bioquímicos pelos quais os compostos do invento produzem os seus efeitos terapêuticos. A PKC é uma família de proteínas quinases específicas de treonina/serina dependente de cálcio e fosfolípidos que têm um papel importante no controlo do crescimento celular, regulação e diferenciação. A activação de PKC tem sido implicada em vários processos de doenças humanas incluindo neoplasmas. Por exemplo, células transformadas com oncogenes *ras*, *sis*, *erbB*, *abl*, e *src* têm sido mostradas por conterem elevados níveis de diacilglicerol (DAG) os quais crê-se activarem a PKC. Adicionalmente, vários estudos têm mostrado o aumento de expressão de PKC em certos tipos de tumores tais como o do carcinoma da mama e pulmão e PKC activada tem sido detectada nos carcinomas do cólon humano. Adicionalmente, inibidores de PKC têm sido referidos para potenciar a actividade anti-tumor de vários agentes



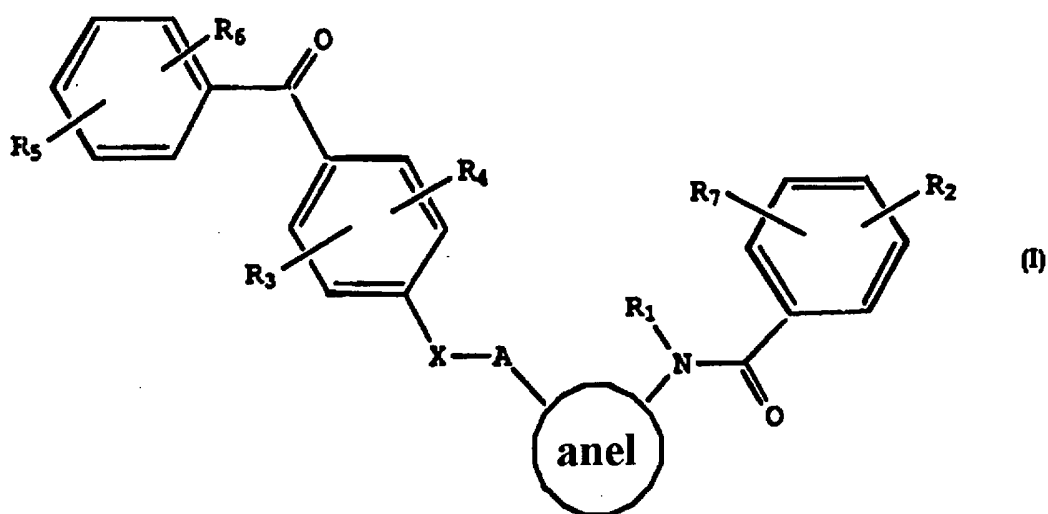
quimioterapêuticos incluindo cis-platina e doxorubicina.

Outras doenças humanas nas quais a activação PKC está implicada incluem doenças inflamatórias e danos de perfusão. Foi demonstrado que os inibidores de PKC bloqueiam a agregação de plaquetas e libertam agentes de activação de neutrófilos tais como factor de activação de plaquetas. Tem sido mostrado também que inibidores de PKC inibem a activação neutrófila e migração quimiotática assim como desgranulação neutrófila e libertação de enzimas proteolíticas e intermediários de oxigénio reactivo. Deste modo os inibidores de PKC têm o potencial para bloquear os mais significativos mecanismos de patogénese associada à inflamação e danos de perfusão.

A utilização de balanol como um inibidor de PKC é revelado em WO-A-9303730.

O presente invento consiste na descoberta de compostos de anel bicíclicos em ponte ou xondados substituídos de fórmula I, seguinte que são úteis no tratamento de doenças inflamatórias, cardiovasculares, metabólicas, do sistema nervoso, infecções virais, infecções por fungos, neoplásicas, e outras. Compostos de fórmula I inibem a PKC e acredita-se que a inibição de PKC é um mecanismo bioquímico de acção destes compostos.

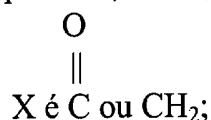
O presente invento fornece um composto da seguinte fórmula:



em que:



é um anel bicíclico condensado ou em ponte que contém 7-12 átomos de carbono e pode conter um ou mais heteroátomos seleccionados a partir do grupo de N, O e S;



A é O ou NR₈;

R₁ e R₈ são independentemente H ou alquilo inferior;

R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ e R₇ (quando presentes) são qualquer combinação acessível de (são seleccionados independentemente de) hidroxí, alcoxi C₁₋₆, carbonilo, carboxi, aciloxi C₁₋₆, carboxamida, formilo, alquilo C₁₋₆, halo, CF₃, amino, alquil C₁₋₆ amino, arilamino, alquil C₁₋₆ sulfonilo, alquil C₁₋₆ tio e alquil C₁₋₆ sulfinilo; e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Compostos preferidos de fórmula I são compostos em que



anel

é um anel condensado ou em ponte que inclui (contém) 7-9 átomos de carbono e 0-1 átomos de azoto, assim como o único heteroátomo;

A é O ou NH;

R₂ até R₆ são uma combinação de (são seleccionados a partir de) hidroxi, carboxi, aciloxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ carbonilo; e

R₇ está ausente (é hidrogénio).

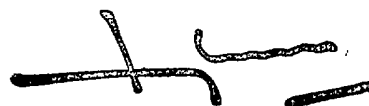
Como utilizado na Fórmula I e noutros lados nesta descrição e reivindicações "alquilo C_{x-y}" e suas variações são uma cadeia em linear ou ramificada, grupo alquilo saturado ou insaturado contendo átomos de carbono de x até y em que x e y são inteiros e "halo" inclui bromo, cloro, flúor e iodo. Alguns dos compostos incluídos na Fórmula I podem existir em mais do que uma forma quiral e deste modo exhibir estereoisómeros. A Fórmula I inclui todos os estereoisómeros purificados e misturas racémicas dos compostos dentro deste âmbito.

Exemplos dos valores para

anel

são indan-1,2-diilo; 1-azabíciclo[3,2,2]nonan-3,4-diilo; 8-metil-8-azabíciclo[3,2,1]octan-2,3-diilo; bíciclo[2,2,1]heptan-2,3-diilo; bíciclo[2,2,1]heptan-2,7-diilo; 1,7,7-trimetilbíciclo[2,2,1]heptan-2,3-diilo e tricíclo[5,2,1,0 (2,6)]decan-8,9-diilo.

Exemplos de valores para R₈ quando este representa um grupo alquilo inferior são grupos alquilo C₁₋₄ tais como metilo.



Exemplos de valores para R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 ou R_7 (quando não são hidrogénio) são:

Hidroxi;

para alcoxi C_{1-6} : metoxi ou etoxi;

para alcoxi C_{1-6} carbonilo: metoxycarbonilo ou etoxycarbonilo; carboxi;

carboxamida;

formilo;

para alquilo C_{1-6} : metilo ou etilo;

para halo: bromo, cloro ou flúor;

CF_3 ;

amino;

para alquil C_{1-6} amino: metilamino;

para arilamino: fenilamino;

para alril C_{1-6} sulfonilo: metanossulfonilo;

para alquil C_{1-6} tio: metiltio; e

para alquil C_{1-6} sulfinilo: metilsulfinilo.

R_1 representa de preferência hidrogénio.

De preferência R_2 representa 4-hidroxi;

R_3 representa 3-hidroxi; R_4 representa 5-hidroxi; R_5 representa 6-hidroxi; e R_6 representa 2-carboxi.

R_7 representa de preferência hidrogénio.

R_8 representa de preferência hidrogénio.

A é de preferência O.

Presentemente os compostos preferidos do invento incluem:

anti-3-[4-(2-Carboxi-6-hidroxibenzoil)-3,5-dihidroxibenzoiloxi]-2-(4-hidroxibenzamido)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octano;



sin- 3-[4-(2-Carboxi-6-hidroxi-benzoil)-3,5-dihidroxi-benzoiloxi]-2-(4-hidroxi-benzamido)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octano;

anti-2-(4-Hidroxi-benzamido)-3-[4-(2-metoxicarbonil-6-hidroxi-benzoil)-3,5-dihidroxi-benzoiloxi]-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octano;

sin-2-[4-(2-Metoxicarbonil-6-hidroxi-benzoil)-3,5-dihidroxi-benzoiloxi]-3-(4-hidroxi-benzamido)-bicyclo[2,2,1]heptano;

sin-2-[4-(2-Carboxi-6-hidroxi-benzoil)-3,5-dihidroxi-benzoiloxi]-3-(4-hidroxi-benzamido)-bicyclo[2,2,1]heptano;

anti-2-[4-(2-Carboxi-6-hidroxi-benzoil)-3,5-dihidroxi-benzoiloxi]-3-(4-hidroxi-benzamido)-bicyclo[2,2,1]heptano;

anti-2-[4-(2-Metoxicarbonil-6-hidroxi-benzoil)-3,5-dihidroxi-benzoiloxi]-3-(4-hidroxi-benzamido)-bicyclo[2,2,1]heptano;

7-[4-(2-Metoxicarbonil-6-hidroxi-benzoil)-3,5-dihidroxi-benzoiloxi]-2-(hidroxi-benzamido)-bicyclo[2,2,1]heptano;

7-[4-(2-Carboxi-6-hidroxi-benzoil)-3,5-dihidroxi-benzoiloxi]-2-(hidroxi-benzamido)-bicyclo[2,2,1]heptano;

sin-4-[4-(2-Carboxi-6-hidroxi-benzoil)-3,5-dihidroxi-benzoiloxi]-3-(4-hidroxi-benzoilamino)-1-azabicyclo[3,2,2]nonano;

anti-4-[4-(2-Carboxi-6-hidroxi-benzoil)-3,5-dihidroxi-benzoiloxi]-3-(4-hidroxi-benzoilamino)-1-azabicyclo[3,2,2]nonano;

anti-4-[4-(2-Metoxicarbonil-6-hidroxi-benzoil)-3,5-dihidroxi-benzoiloxi]-3-(4-hidroxi-benzamido)-1-azabicyclo[3,2,2]nonano;

anti-1-(4-Hidroxi-benzamido)-2-[3,5-dihidroxi-4-(2-Carboxi-6-hidroxi-benzoil)-benzoiloxi]indano;

sin-1-(4-Hidroxi-benzamido)-2-[3,5-dihidroxi-4-(2-Carboxi-6-hidroxi-benzoil)-benzoiloxi]-indano;

anti-1-(4-Hidroxi-benzamido)-2-[3,5-dihidroxi-2-(2-hidroxi-6-metoxi-carbonilbenzoil)-benzoiloxi]indano;



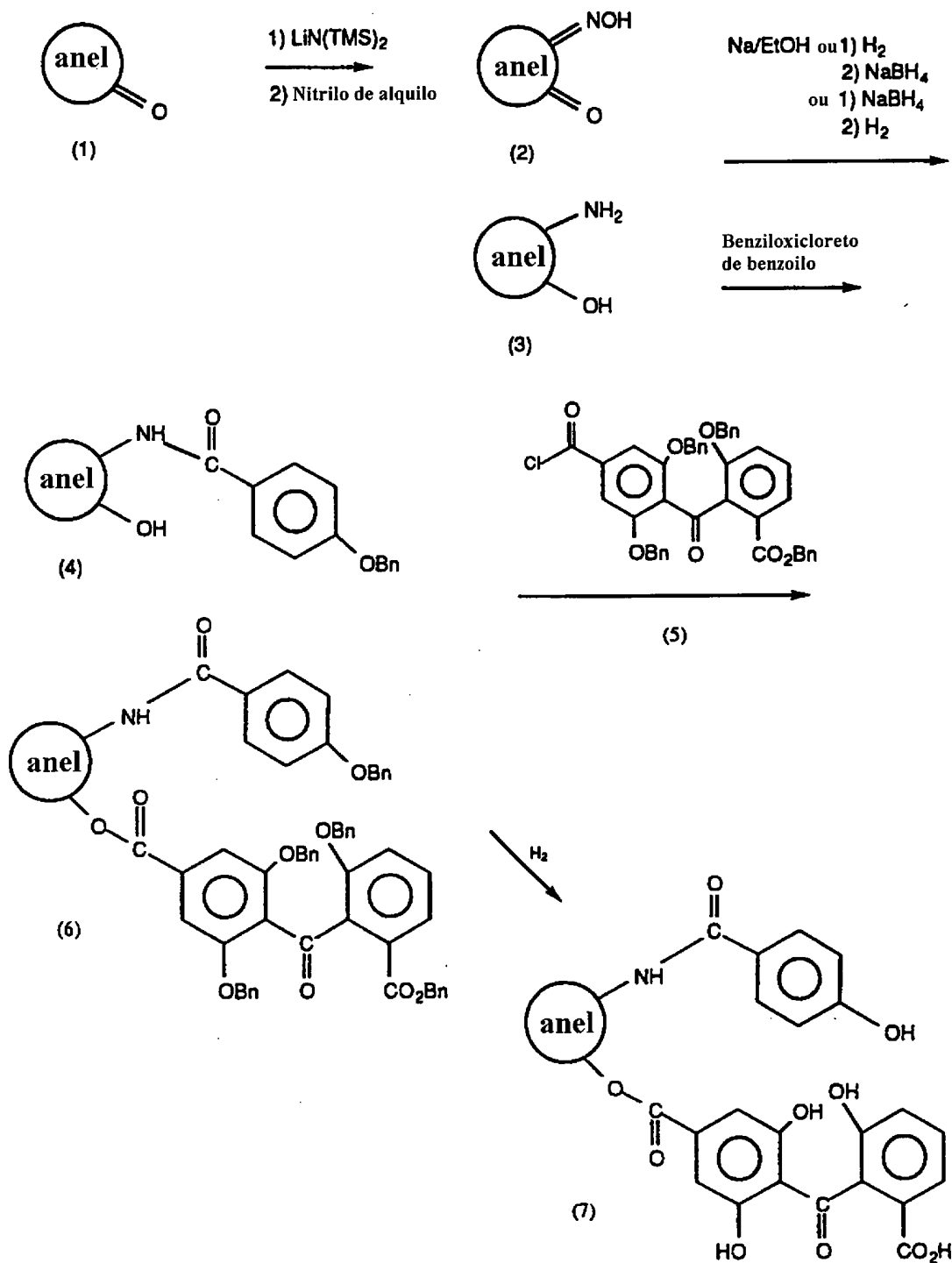
anti-1-[4-(2-Carboxi-6-hidroxi-benzoil)-3,5-dihidroxi-benzoiloxi]-2-(4-hidroxi-benzamido)indano;
anti-2-[4-(2-Carboxi-6-hidroxi-benzoil)-3,5-dihidroxi-benzoiloxi]-3-(4-hidroxi-benzamido)biciclo[2,2,1]-1,7,7-trimetilheptano;
8-exo-[4-(2-Carboxi-6-hidroxi-benzoil)-3,5-dihidroxi-benzoiloxi]-9-endo-(4-hidroxi-benzamido)triciclo[5,2,1,0 (2,6)]decano;
8-endo-[4-(2-Carboxi-6-hidroxi-benzoil)-3,5-dihidroxi-benzoiloxi]-9-endo-(4-hidroxi-benzamido)triciclo[5,2,1,0 (2,6)]decano;
(+)-anti-1-(4-Hidroxi-benzamido)-2-[3,5-dihidroxi-4-(2-carboxi-6-hidroxi-benzoil)-benzoiloxi]indano; e
(-)-anti-1-(4-Hidroxi-benzamido)-2-[3,5-dihidroxi-4-(2-carboxi-6-hidroxi-benzoil)-benzoiloxi]indano;

Estão também incluídos no presente invento intermediários úteis na preparação dos compostos de Fórmula I do invento.

Os compostos de Fórmula I em que A é oxigénio são preparados a partir dos correspondentes cetonas de anel bicíclico ou condensado por processos conhecidos tais como se mostra no Esquema I, seguinte. As cetonas de anel condensado ou bicíclico de partida são conhecidas e descritas em referências publicadas ou podem ser obtidas prontamente. O(s) composto(s) é preparado como descrito nos Exemplos 1 ou 2.

[Handwritten signature]

ESQUEMA I





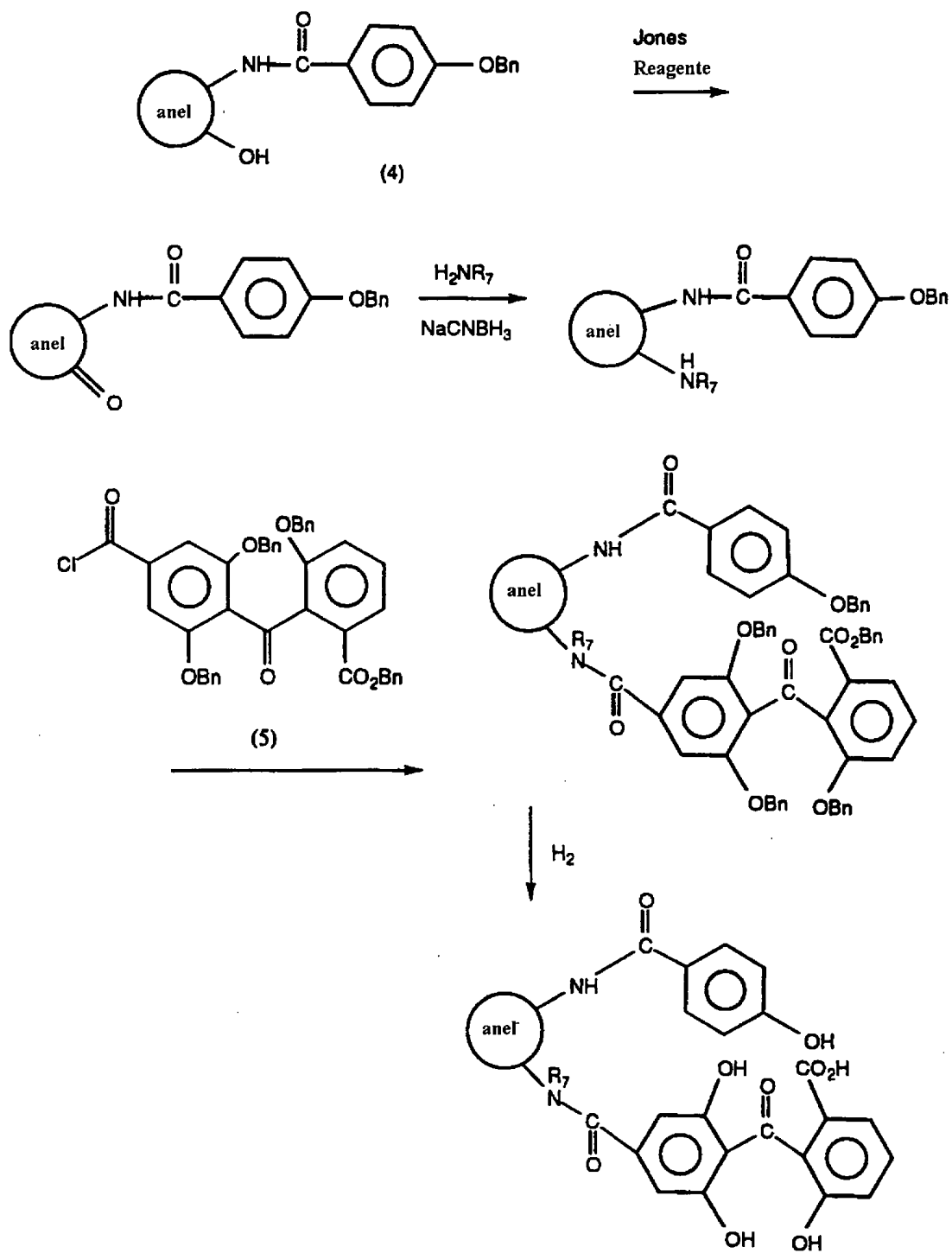
De acordo com o Esquema I, as cetonas (1) de anel condensado ou bicíclico de partida são convertidas nas oximas (2) correspondentes pelo tratamento com, por exemplo, lítio bis(trimetilsilil)-amida e nitrito de alquilo. Os amino alcoóis correspondentes (3) são preparados quer por redução de oximas (2) com sódio em álcool ou em duas fases pelo tratamento com borohidreto de sódio e hidrogénio/catalisador. O tratamento dos amino alcoóis (3) com benziloxi cloreto de benzoilo produz alcoóis benzilamida (4). O tratamento dos compostos (4) com cloretos de ácidos benzoilbenzóicos substituídos(5) em cloreto de metileno produz compostos de fórmula (6) os quais são reduzidos para os compostos de fórmula (7) os quais são compostos de Fórmula I.

Os compostos de Fórmula I que são derivados de indano são preparados pelo tratamento de epóxidos de indano de partida com amoníaco para produzir amino indanois. Os amino indanois são então convertidos nos compostos de Fórmula I utilizando o processo descrito no Esquema I. Compostos de Fórmula I que têm substituintes de anel fenilo diferentes dos que são revelados nos compostos (7) são preparados por modificação adequada do Esquema I ou adicionalmente processando os compostos (7). Os compostos de Fórmula I em que X é CH₂ são preparados como se mostra no Esquema I excepto que os cloretos de ácido benzoilbenzóico substituídos são substituídos pelos correspondentes cloretos de benzilo. Uma síntese alternativa é mostrada no Exemplo 18

Compostos de Fórmula I em que A é NR₈ são preparados pela modificação do Esquema I como se segue:

[Handwritten signature]

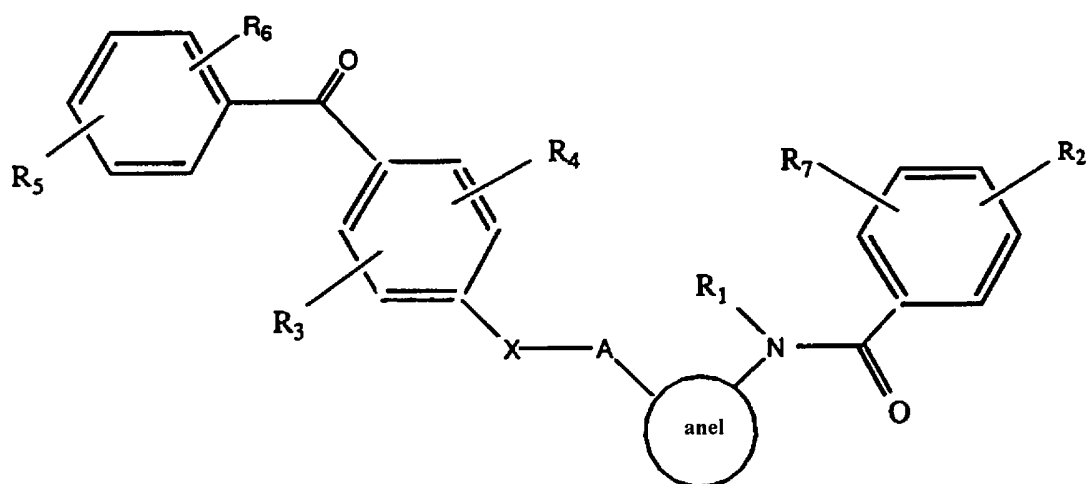
ESQUEMA I a



[Handwritten signature]

Sais farmacêuticamente úteis incluídos na Fórmula I compreendem, por exemplo, sódio, potássio, trialquilo amónio, cálcio, zinco, lítio, magnésio, alumínio, dietanolamina, etilenodiamina, megulmina, acetato, maleato, fumarato, lactato, oxalato, metanossulfonato, etanossulfonato, benzenossulfonato, tartrato, citrato, hidrocloreto, hidrobrometo, sulfato, fosfato, e nitrato.

O invento também inclui compostos da Fórmula II seguinte os quais são úteis na preparação dos compostos da Fórmula I:



Fórmula II

em que:



é um anel bicíclico em ponte ou condensado que inclui (contém) 7-12 átomos de carbono e pode incluir (conter) um ou mais heteroátomos seleccionados a partir do grupo de N, O e S;

O



$\parallel$
X é C ou CH₂;

A é O ou NR₈; e

R₁ e R₈ são independentemente H ou alquilo inferior;

R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, e R₇ (quando presente) são qualquer combinação acessível de (são seleccionados independentemente de) OBn, CO₂Bn, OCH₂Oalquilo, ou CO₂alquilo.

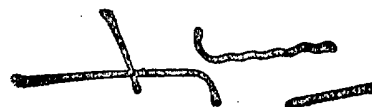
Como aqui utilizado, o termo Bn significa benzilo e o termo alquilo em OCH₂alquilo ou CO₂alquilo representa alquilo C₁₋₄ tal como metilo ou etilo.

R₇ está de preferência ausente (representa hidrogénio).

De acordo com outro aspecto portanto, o presente invento fornece um processo para a preparação de um composto de Fórmula I, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, o qual compreende a desprotecção de um composto de fórmula II.

Compostos de acordo com o invento são úteis no tratamento de doenças envolvendo crescimento celular, regulação, e diferenciação tal como doença inflamatória, cardiovascular, e neoplástica. Como aqui utilizadas as doenças inflamatórias incluem danos de reperfusão e psoríase e outras doenças inflamatórias de pele. Os compostos de Fórmula I também são úteis no tratamento de infecções de fungos e virais. Adicionalmente, os compostos de Fórmula I são úteis no tratamento de perturbações várias do sistema nervoso central tais como danos induzidos por isquémia e doença de Alzheimer.

Pelo menos alguns dos compostos incluídos na Fórmula I são



inibidores de PKC e presentemente sabe-se que a inibição da PKC é importante na produção do efeito terapêutico produzido pelos compostos de Fórmula I. De acordo com outro aspecto, portanto, o presente invento fornece a utilização de um composto de Fórmula I ou um seu sal farmaceuticamente aceitável na manufatura de um medicamento para utilização como inibidor de PKC. Compostos que inibem de a PKC são identificados pelo ensaio no qual a ATP radiomarcada é combinada com uma molécula aceptora de fosforilação na presença da PKC e sendo um composto testado em relação ao sua potência na inibição da PKC. São utilizados vários níveis do composto para determinar o nível da actividade inibidora que um composto particular em teste possui. Como controlo, ATP radiomarcado, molécula aceptora de fosforilação, e PKC estão combinados sem composto em teste. Métodos largamente utilizados para determinação da inibição da PKC são descritos por A.C. McArdle and P.M. Conn, *Methods in Enzymology* (1989) 168, 287; e U. Kikkawa *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1986) 135, 636 e estão aqui incorporados completamente como referência.

Os compostos de fórmula I que têm sido testados para a actividade inibidora da PKC descobriu-se que tem um IC_{50} entre 5 nM e 50 μ M.

Para investigar o efeito que os compostos de Fórmula I têm no crescimento e actividade de células, os ensaios são executados de tal maneira que determinam a inibição do crescimento de células de tumor cultivadas e ceritinócitos cultivados, e libertação de anião superóxido neutrófilo por técnicas bem conhecidas.

Os IC_{50} encontrados para compostos seleccionados do invento testados nestas células são mostrados no Quadro 1 seguinte. O Quadro 1 também inclui dados a partir dos testes em ensaios celulares conhecidos como ensaio



“Bleb”. No ensaio Bleb de células K562, uma linha de célula de leucemia mielóide crónica humana, é tratada com compostos e registados pela mudanças morfológicas da aparência referidas como bolhas na superfície das células. Estudos anteriores indicaram que ésteres forbol, actuadores PKC, induzem a formação de bolhas e estaurosporina, um conhecido inibidor da PKC, inibe a formação de bolhas induzida por éster forbol. H. Osada *et al.*, (1988) 41:7, 925.

QUADRO 1

IC₅₀ de Compostos em Células (μM)

<u>EXEMPLO</u>	<u>NEUTRÓFILOS</u>	<u>BLEB</u>	<u>NHEK</u>	<u>MCF-7</u>
3			50	71
4			43	2,1-4,0
5		50	5,0	23
8		12,5	92	74
14	10			
16	10	25		

Compostos de Fórmula I também têm sido testados *in vivo* para determinar a sua actividade anti-inflamatória. O modelo utilizado para este teste é o bem conhecido, largamente aceite modelo do edema de ouvido de rato induzido por éster forbol em que a eficácia do composto em teste para reduzir o edema induzido pelo éster forbol é medida. Utilizando este paradigma de teste descobriu-se que os compostos de Fórmula I dos Exemplos 3, 5, 12, 13 e 16 são activos.

De acordo com outro aspecto, o presente invento fornece um



composto de Fórmula I, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

Compostos de Fórmula I são formulados em composições farmaceuticamente aceitáveis utilizando métodos químicos farmacêuticos bem conhecidos. Por exemplo, compostos de Fórmula I são formulados em comprimidos, cápsulas, pós, elixires, xaropes ou emulsões para administração oral; soluções estéreis ou emulsões para administração parenteral; ou ungentos ou cremes para administração tópica. Adicionalmente para os compostos de Fórmula I, as composições farmacêuticas do invento podem incluir veículos tais como água, óleo, solução salina, lactose, sucrose, manitol, amido, ou estereato de magnésio; agentes corantes; agentes de sabor; conservantes; e agentes estabilizadores. Algumas das composições farmacêuticas são formuladas para fornecer libertação controlada ou são revestidos com película.

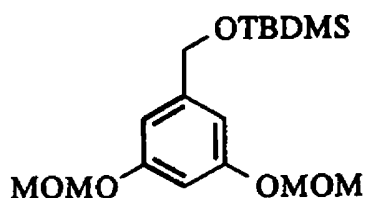
Composições farmacêuticas incluindo compostos de Fórmula I são administrados oralmente, parenteralmente, topicamente, por inalação, opticamente, oticamente, ou rectalmente. Presentemente é considerado que a dosagem diária, que pode ser dividida, estará numa gama de desde cerca de 1µg de cerca de 1 mg por Kg de peso corporal, de preferência desde cerca de 1µg até cerca de 40mg por Kg de peso corporal, mais preferencialmente desde cerca de 10µg até cerca de 20 mg por Kg de peso corporal. A dosagem óptima para tratamento de doenças humanas é prontamente determinável por técnicas de pesquisa clínica normalizadas.

Prodrogas são compostos que depois da administração são convertidos em compostos de Fórmula I e deste modo são equivalentes a compostos revelados e aqui reivindicados. Prodrogas tais como carbonatos e ésteres carboxi de grupos hidroxí fenólicos e amino são preparadas por derivatização dos grupos hidroxí e grupos amino com agentes de acilação, tais

como cloroformato de metilo, cloroformato de etilo, cloreto de isobutiroilo, cloreto de metoxipropionilo, clorossuccinato de metilo, clorossuccinato de etilo, e cloreto de benzoilo, por exemplo.

Os seguintes exemplos ilustram a preparação dos compostos de Fórmula I. Estes exemplos não limitam o âmbito do presente invento como descrito anteriormente e reivindicado seguidamente. Como aqui utilizado, a base de Hunig é N,N-disopropiletilamina; TPAP é perrutenato de tetrapropilamónio; TBAF é fluoreto de tetrabutylamónio; TEMPO é 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-N-óxido; pTSA H₂O é monohidrato de ácido p- toluenossulfónico ; DMAP é 4-dimetilaminopiridina; LAH é hidreto de alumínio e lítio, MOMCL cloreto de metoximetilo; e TMSCHN₂ é trimetilsilil-diazometano; TMSN₃ é trimetilsililazida;

EXEMPLO 1



3,5-Di(metoximetoxi)-1,1-dimetiletilsililoximetilbenzeno

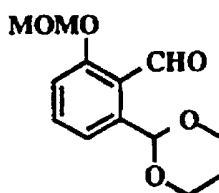
Preparação do Reagente Benzenofenona. MoMCl (29,8 ml, 0,393 mol) foram adicionados gota a gota a uma solução de 3,5-dihidroxi-benzoato de metilo (30 g, 0,178 mol) e base de Huning (57,6 g, 77,7 mL, 0,446 mol) em cloreto de metileno. Depois da adição final a mistura de reacção foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada durante a noite. Esta foi



deitada em água desionizada, os orgânicos separados e lavados com solução de sulfato de cobre aquoso a 10%. A camada orgânica foi seca (MgSO_4), evaporada e cromatografada (SiO_2 , 15:1 até 9:1 hexano-acetato de etilo, eluição gradiente). O produto principal foi isolado como um óleo transparente incolor (34,5 g, 75%) e utilizado como está na fase seguinte.

O éster (36,0 g, 0,14 mol) foi dissolvido em THF anidro e foi adicionado gota a gota a uma solução agitada de hidreto de alumínio e lítio (183 ml de uma solução em THF a 1,0M) em THF seco. Depois da adição final a agitação continuou durante 2 horas depois do que água desionizada (8 ml), 15% NaOH aquoso (8 ml) e água desionizada (28 ml) foram adicionados sequencialmente gota a gota. A suspensão resultante foi agitada durante 2 horas e filtrada. Os sólidos foram lavados com acetato de etilo e os filtrados foram evaporados para fornecer o álcool como um óleo transparente incolor (34 g) o qual foi utilizado na fase seguinte sem mais purificação.

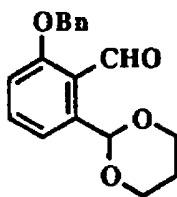
Uma solução de TBDMSCl (23,3 g, 0,154 mol) em cloreto de metileno foi adicionada a uma mistura agitada de imidazole (10,5 g, 0,154 mol) e o álcool preparado anteriormente (32,06 g, 0,140 mol) em cloreto de metileno. A mistura de reação foi deixada agitar à temperatura ambiente durante a noite e foi deitada em água desionizada. Os orgânicos foram separados, lavados com solução de sulfato de cobre aquosa a 10%, salmoura e foram secos (MgSO_4) e evaporados. O resíduo foi cromatografado (SiO_2 , 10 : 1 hexano-acetato de etilo) para fornecer o composto em título como um óleo incolor (38,9 g, 81%)



[Handwritten signature]

2-[2-Formil-3-(metoximetoxi)fenil]-1,3-dioxano

N-BuLi (10,9 mL de uma solução em hexanos a 1,6M, 17,5 mmol) foram adicionados gota a gota a uma solução agitada de 2-[3-(metoximetoxi)fenil]-1,3-dioxano (3,65 g, 15,9 mmol) em ciclohexano anidro à temperatura ambiente. A mistura (que se tornou gomosa) foi agitada durante 15 minutos depois do que foi adicionada DMF seca (3,69 mL, 47,6 mmol) gota a gota e foi agitada durante 15 minutos adicionais, temperada depois da adição de salmoura e diluída com acetato de etilo. Os orgânicos foram separados e lavados com salmoura e água desionizada, foram secos (MgSO₄) e evaporados até uma goma amarela clara. O aldeído (4,0 g, 100%) foi utilizado sem mais purificação.

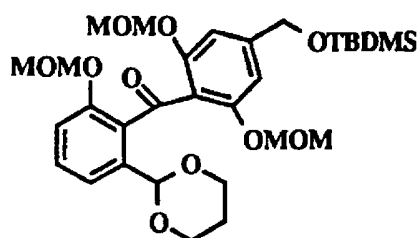


2-[2-Formil-3-(benziloxi)fenil]-1,3-dioxano

N-BuLi (3,98 mL de uma solução a 1,6M em hexanos, 3,36 mmol) foi adicionada gota a gota durante 10-15 min. a uma solução de 2-[2-bromo-3-(benziloxi)fenil]-1,3-dioxano (2,02 g, 5,78 mmol) em THF seco a -78°C. Depois da adição final a mistura foi agitada durante 30 minutos adicionais depois do que DMF anidra (4,48 mL, 57,8 mmol; 10 equivalentes) foi adicionada gota a gota durante um período de 10 minutos. A solução resultante foi agitada a -78°C durante 4 horas e deixada aquecer lentamente até à temperatura ambiente e deixada agitar durante a noite (16 horas). A reacção foi temperada depois da adição de solução saturada de cloreto de amónio e foi diluída com acetato de etilo. O aquoso foi separado e extraído com acetato de etilo. Os orgânicos



combinados foram sequencialmente lavados com salmoura e com água várias vezes, foram secos (MgSO_4) e evaporados para se produzir uma goma que foi cromatografada (SiO_2 , 1.1 até 2.1 cloreto de metileno-hexanos, eluição gradiente) e o componente principal (composto em título) foi isolado como um óleo, o qual cristalizou depois de repousar: pf. $85-7^\circ\text{C}$.

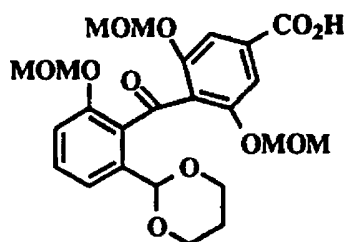


2'-(1,6-Dioxanil)-6'-metoximetoxi-2,6-di(metoximetoxi)-4-(1,1-dimetiletilsililoximetil)benzofenona

N-BuLi (6,80 mL de solução a 1,6M em hexanos, 10,9 mmol) foi adicionada a uma solução de 3,5-di(metoximetoxi)-1,1-dimetiletilsililoximetilbenzeno (3,4g, 9,93 mmol) em THf seco a 0°C durante um período de 5 minutos. A agitação foi então continuada durante 15 minutos depois do que esta solução foi adicionada por meio de uma cânula a uma solução de 2-[2-formil-3-(metoximetoxi)fenil]-1,3-dioxano (2,63 g, 10,4 mmol) preparada anteriormente em THF anidro a 0°C . A solução amarela clara foi então deixada aquecer à temperatura ambiente e foi agitada durante a noite. Esta foi temperada com salmoura e foi diluída com acetato de etilo. As camadas foram separadas e o extracto aquoso com acetato de etilo. Os combinados orgânicos foram lavados com salmoura, secos (MgSO_4) e evaporados. O resíduo foi cromatografado (2.1 hexanos-acetato de etilo) para se produzir o álcool produto principal como uma goma (2,5 g, 41%). Algum aldeído impuro (500 mg) foi também recuperado.

[Handwritten signature]

Óxido N-metil morfolina (0,80 g, 6,81 mmol) foi adicionado a uma mistura do álcool preparado anteriormente (2,7 g, 4,54 mmol) e peneiras moleculares 4A trituradas (as quais tinham sido colocadas num forno a 110°C durante várias horas) em cloreto de metileno seco. Depois de 30 minutos TPAP (160 mg, 0,454 mmol) foi adicionado e a solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 2 dias. Foi adicionada sílica e o solvente foi removido *in vacuo* e foi colocado numa coluna de sílica embalada seca e eluída com 3.1 hexano-acetato de etilo. A benzofenona (composto em título) (2,34 g, 87%) foi isolada como um óleo transparente incolor .



Ácido 3,5-Di(metoximetoxi)-4-[2-(metoximetoxi)-6-(1,6-dioxanil)-benzoil]benzóico

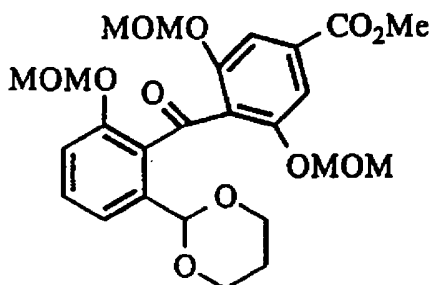
Fluoreto de tetrabutylamónio (45,0 mL de uma solução a 1,0M em THF , 44,9 mmol) foi adicionado gota a gota a uma solução agitada de 2'-(1,6-dioxanil)-6'-metoximetoxi-2,6-di(metoximetoxi)-4-(1,1-dimetiletilsililoxi-metil)-benzofenona, preparada como anteriormente (22,2 g, 37,4 mmol) em THF anidro (150 mL). Depois da agitação durante 1 hora a reacção foi temperada com salmoura e diluída com acetato de etilo. Os orgânicos foram separados e a camada aquosa foi extraída com acetato de etilo. As camadas aquosas combinadas foram também extraídas com cloreto de metileno. Os extractos combinados de acetato de etilo foram lavados em contra corrente com salmoura e foi adicionados à camada de cloreto de metileno. Estes orgânicos combinados



foram secos (MgSO_4) e evaporados e o resíduo foi cromatografado (SiO_2 , 2:1 acetato de etilo-hexanos) para fornecer o álcool como um óleo (13,0 g, 72%) o qual cristalizou depois de repousar e foi utilizado na fase seguinte sem mais purificação.

Dióxido de manganésio (12 g) foi adicionado em porções a uma solução agitada de álcool (14,1 g, 29,5 mmol) em cloreto de metileno. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 dias e o catalisador foi removido por filtração através de Celite[®]. O catalisador foi lavado com cloreto de metileno adicional e os filtrados foram evaporados para se produzir o aldeído como uma espuma branca (12,2 g 84%).

Uma solução do aldeído preparado anteriormente (12,2 g, 24,8 mmol) e NaH_2PO_4 (1,04 g, 8,67 mmol; 0,35 equiv.) em acetonitrilo e água desionizada (160 mL volume total; 6:1 v/v) foi arrefecida num banho de gelo. Peróxido de hidrogénio (3 mL de solução em água a 30%) foi adicionado seguido de cloreto de sódio sólido (4,4 g de 80%). Esta mistura foi agitada durante 1 hora e o solvente foi removido *in vacuo*. Água desionizada foi adicionada e o sólido precipitado foi recolhido por filtração. Este foi seco *in vacuo* para dar o ácido (9,11g). Os filtrados foram extraídos com cloreto de metileno, seco (MgSO_4), evaporado e cristalizado a partir de acetato de etilo-hexanos para fornecer ácido (0,8 g). Estes materiais sólidos foram combinados para dar uma produção total de 9,91 g (79%) do ácido desejado (composto em título): p.f. 152-3°.

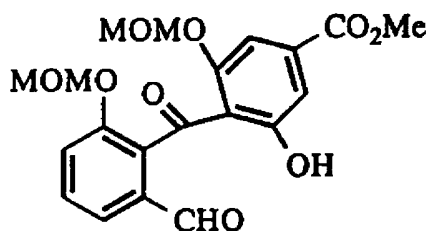


[3,5-Dimetoximetoxi-4-(2-metoxi-metoxi)-6-(1,6-dioxanil)-benzoil]benzoato de metilo

TBAF (7,96 mL de uma solução a 1,0M em THF, 7,96 mmol) foi adicionado gota a gota a uma solução agitada de 2-(1,6-dioxanil)-6'-metoxi-metoxi-2,6-di(metoximetoxi)-4)-1,1-dimetiletilsililoximetil)benzofenona, preparada como anteriormente (2,36 g, 3,98 mmol) em THF anidro à temperatura ambiente. Depois de 1 hora foi adicionada salmoura e foi diluída com acetato de etilo. Os orgânicos combinados foram separados e a camada aquosa foi extraída com mais acetato de etilo. Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (MgSO_4) e evaporados até goma (1,43 g, 75%). Este material foi utilizado na fase seguinte sem mais purificação.

TEMPO (2,3 mg, 0,0148 mmol) foi adicionado a uma solução de brometo de sódio (46 mg, 0,445 mmol) e o álcool preparado anteriormente (1,42 g, 2,97 mmol) em cloreto de metileno. A mistura de reação foi colocada num banho de gelo e uma solução de bicarbonato de sódio preparada de fresco (37 mg, 0,445 mmol) em Chlorox[®] (4 ml) foi adicionada gota a gota. A agitação continuou durante 30 minutos adicionais depois do que a reação foi temperada com sulfito de sódio sólido. Água desionizada foi adicionada para dissolver quaisquer sólidos suspensos e a camada orgânica foi separada, seca (MgSO_4) e evaporada para se produzir o aldeído (1,5 g) como uma goma. Este material foi utilizado na fase seguinte sem mais purificação.

Uma solução a 0°C de hidróxido de potássio (0,41 g, 7,23 mmol) em metanol foi adicionada gota a gota a uma solução (0°C) do aldeído preparado anteriormente (1,37 g, 2,78 mmol) em metanol. Esta foi seguida da adição gota a gota de uma solução de iodo (0,92 g, 3,62 mmol) em metanol pré-arrefecido para 0°C. Depois da adição final, a mistura de reacção foi aquecida à temperatura ambiente e deixada a agitar durante 1 hora, foi neutralizada com hidrogeno sulfato de potássio a 1N e os solventes foram removidos *in vacuo*. O resíduo foi dividido entre acetato de etilo e salmoura. Os orgânicos foram separados com tiosulfato de sódio aquoso, secos (MgSO₄) e evaporados. O resíduo foi cromatografado (SiO₂, 8:5 hexano-acetato de etilo) e o éster (composto em título) foi isolado (819 mg) como uma espuma branca. Alternativamente este material podia ser concentrado e deixado cristalizar depois de repousar: p.f. 104-5°C.

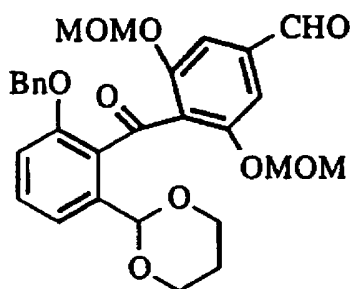


4-[6-Formil-2-metoximetoxibenzoil]-5-hidroxi-3-metoximetoxibenzoato de metilo

Uma solução de éster preparado na fase anterior (1,65 g, 3,26 mmol) em cloreto de metileno foi adicionado a uma mistura de ácido sulfúrico a 18% adsorvido em sílica (cerca de 12g). A mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 10 horas depois das quais foi adicionado carbonato de sódio sólido, foi agitada durante 5 minutos e filtrada através de um funil concrecionado. O material sólido foi lavado com cloreto de metileno e os

[Handwritten signature]

filtrados foram evaporados. O resíduo foi cristalizado a partir de éter dietílico para se produzir o éster aldeído (composto em título) (1,12 g, 63%) como um sólido amarelo claro : pf. 106-8°C.



4-[(2-Benziloxi)-6-(1,6-dioxanil)benzoil]-3,5-bis(metoximetoxi)benzaldeído

N-BuLi (18,5 mL de uma solução em hexanos a 2,5 M, 40,2 mmol) foi adicionada gota a gota a uma solução de diéter MOM (15,8 g, 46,3 mmol) em THF seco a 0°C durante um período de 5 minutos. A agitação continuou então durante 60 minutos depois dos quais esta solução foi adicionada por meio de uma cânula a uma solução de 2-[2-formil-3-(benziloxi)fenil]-1,3-dioxano, preparada como anteriormente (12,0 g, 40,2 mmol) em THF anidro a 0°C. A solução amarela clara foi deixada agitar a 0°C durante 2 horas e depois foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e a agitação continuou durante a noite. A mistura de reacção foi temperada com solução de cloreto de amónio saturada e foi diluída com acetato de etilo. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com acetato de etilo. Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (MgSO₄) e evaporados. O resíduo foi cromatografado (2.1 hexanos-acetato de etilo) para se produzir o álcool como uma espuma (18,8 g, 73%).

O álcool anterior (18,7 g, 29,2 mmol) foi dissolvido em cloreto de

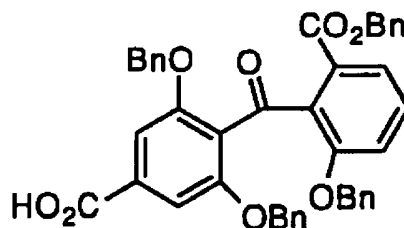


metileno e MnO_2 (25,4 g, 0,292 mol) foi adicionado em porções. A mistura de reacção foi deixada a agitar durante a noite à temperatura ambiente durante a qual foi adicionado 10 g de MnO_2 e a agitação continuou durante 2 dias. O catalisador foi removido por filtração através de Celite® e foi lavado com mais cloreto de metileno. Os filtrados foram evaporados para dar benzofenona (17,4 g, 93%) como uma espuma branca.

TBAF (34,7 mL de uma solução em THF, 34,8 mmol) foi adicionado a uma solução agitada da benzofenona preparada anteriorente (18,5 g, 29,0 mmol) em THF anidro. Depois de 1,5 hora, foi adicionada salmoura e extraída duas vezes com acetato de etilo. A camada aquosa foi extraída adicionalmente com cloreto de metileno e a mistura de acetato de etilo foi lavada em contra corrente com salmoura. Os orgânicos foram todos combinados, secos (MgSO_4) e evaporados. O resíduo foi cromatografado (SiO_2 , 2.1 acetato de etilo-hexanos) para se produzir o álcool (13,4 g, 88%) como um sólido branco: pf: 130-2°C.

MnO_2 (cerca de 10g) foi adicionado em porções a uma solução agitada do álcool anterior (13,1 g) em cloreto de metileno e deixado a agitar durante 2 dias à temperatura ambiente. O catalisador foi removido por filtração através de Celite® e os filtrados foram evaporados para produzir o aldeído (composto em título) (12,7 g, 97%) como um sólido branco: amostra podia ser preparada por cristalização a partir de acetato de etilo: pf. 134-6°C.

EXEMPLO 2



Ácido 4-(6-Benzilossi-2-(benziloxycarbonil)benzoil)-3,5-dibenzoiloxibenzóico

2-(2-Bromo-3-benziloxifenil)-1,3-dioxano.

Álcool (2-bromo-3-benziloxi-benzílico (251 g, 0,86 mol) foi dissolvido em THF (300 mL) e foi adicionado brometo de sódio (13,2 g, 0,128 mol). A mistura de reacção foi arrefecida para 0°C e TEMPO (0,67 g, 4,28 mmol) foi adicionado seguido de uma solução (0°C) de bicarbonato de sódio (10,8g, 0,128 mol) preparada recentemente num litro de lixívia Chlorox[®] comercial. Esta foi agitada rapidamente a 0°C durante 3 horas e foi adicionado sulfito de sódio. Quaisquer sólidos precipitados foram dissolvidos depois da adição de água desionizada. Os orgânicos foram separados e a camada aquosa foi extraída com acetato de etilo. Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (MgSO₄) e concentrados. O resíduo foi arrefecido num banho de gelo e os precipitados sólidos recolhidos por filtração para dar 2-bromo-3-benziloxibenzaldeído (224 g, 90%): pf: 125-6°C. O aldeído preparado anteriormente (215 g) foi combinado em tolueno (200 mL) com 1,3-propano diol (107 mL, 1,48 mol) e pTSA.H₂O (1,6 g) e aquecido à temperatura de refluxo com remoção azeotrópica de água por meio de um sifão Dean-Stark. Depois de 1,5 horas a mistura de reacção foi arrefecida e lavada com bicarbonato de sódio saturado e salmoura. Os orgânicos foram separados, secos (MgSO₄) e evaporados. O resíduo foi cristalizado a partir de metanol para produzir o composto em título como um sólido branco (248g, 96%): pf. 73-4°C.



2-(2-Formil-3-benziloxifenil)-1,3-dioxano.

N-BuLi (236,2 mL de uma solução a 1,6M em hexanos, 0,378 mol) foi adicionado gota a gota a uma solução do produto da reacção anterior (120 g, 0,344 mol) em THF seco (600 mL) a -78°C . A temperatura foi mantida a $<-60^{\circ}\text{C}$ durante este tempo e a agitação continuou durante 15 minutos adicionais depois da adição final. DMF anidra (532,2 mL, 6,87 mol) foi então adicionada gota a gota enquanto se mantinha a temperatura $<-60^{\circ}\text{C}$. A solução resultante foi agitada a -60°C durante 4 horas e foi deixada aquecer lentamente até à temperatura ambiente e deixada a agitar durante a noite (16 horas). A reacção foi temperada depois da adição de solução de cloreto de amónio saturada e os solventes (THF, DMF) foram removidos *in vacuo*. O resíduo foi dividido entre acetato de etilo e salmoura. Os orgânicos foram lavados sequencialmente com salmoura e água várias vezes, secos (MgSO_4) e evaporados num sólido que foi recristalizado a partir de acetato de etilo-hexanos para dar o composto em título (80,7 g, 79%): p.f. $85-7^{\circ}\text{C}$.

4-[2-benziloxi-6-(1,6-dioxanil)fenilhidroxi-metil]-3,5-dibenziloxi-benzoato de 1,1-Dimetiletilo.

N-BuLi (77,86 mL de solução a 2,5M em hexanos, 0,195 mol) foi adicionado gota a gota a uma solução a -70°C de 4-bromo-3,5-dibenziloxi-benzoato de 1,1-dimetiletilo (83,1 g, 0,177 mol) em THF anidro (800 mL) a uma velocidade para manter a temperatura interna $<-65^{\circ}\text{C}$. Depois da adição final a mistura foi agitada durante 10 minutos adicionais, depois dos quais a solução de cor púrpura foi adicionada rapidamente por meio de uma cânula a uma solução a -70°C de aldeído (44,0g, 0,147 mol) em THF seco (800 mL). A mistura de reacção amarela resultante foi agitada a esta temperatura durante a noite durante a qual foi adicionado cloreto de amónio e foi então deixada aquecer até à temperatura



ambiente. Água desionizada (700 mL) foi então adicionada e a camada orgânica foi separada. O aquoso foi extraído com acetato de etilo e os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (MgSO_4) e evaporados para se produzir um óleo amarelo que foi cromatografado (SiO_2 , 15% acetato de etilo-hexanos). O composto em título foi isolado como uma espuma branca (62,23 g, 61%).

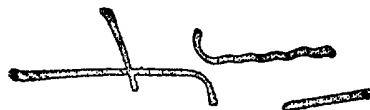
4-[2-benziloxi-6-(1,6-dioxanil)benzoil]-3,5-di-benziloxibenzoato de 1,1-Dimetiletilo.

Dióxido de manganésio (250 g) foi adicionado em porções a uma solução agitada do produto da reacção anterior (62,2 g, 0,090 mol) em cloreto de metileno (1,5 L). A mistura de reacção foi deixada agitar durante a noite à temperatura ambiente e o MnO_2 foi removido por filtração através de Celite®. A almofada foi lavada com cloreto de metileno adicional e os filtrados foram evaporados para se produzir o composto em título.

3,5-dibenziloxi-4-[6-benziloxi-2-formil-benzoil]benzoato de 1,1-Dimetiletilo.

O produto cetona da reacção anterior (58,0 g, 0,084 mol) foi dissolvido em acetona (270 mL) e água desionizada (30 mL). Uma quantidade catalisadora de $\text{pTSA.H}_2\text{O}$ foi adicionada e a mistura foi refluxada durante 3 horas. Solução saturada de bicarbonato de sódio foi adicionada para ajustar o pH num nível básico e a acetona foi removida *in vacuo*. A camada aquosa foi extraída com acetato de etilo e os orgânicos foram secos (MgSO_4) e evaporados. O resíduo foi cristalizado a partir de metanol para se produzir o composto em título (50,48 g, 95%) como um sólido amarelo claro.

Ácido 3-Benziloxi-2-[2,6-dibenziloxi-4-(1,1-dimetiletoxicarbonil)-benzoil]-



benzóico.

Uma solução de ácido sulfâmico (4,01 g, 0,041 mol) em água desionizada (50 mL) foi adicionada a uma solução do produto aldeído da reacção anterior (20,0 g, 0,0318 mol) em acetonitrilo (300 mL) à temperatura ambiente. Depois de 5 minutos foi adicionada gota a gota uma solução de cloreto de sódio (4,82 g, de 80%, 0,043 mol) em água desionizada (50 mL). Uma vez completa a mistura de reacção foi agitada durante 30 minutos. O solvente foi removido em vácuo e o aquoso foi extraído várias vezes com acetato de etilo. Os orgânicos foram combinados, secos (MgSO_4) e evaporados para se produzir o composto em título (20,9 g).

4-(6-benziloxi-2-(benziloxicarbonil)benzoil)-3,5-dibenziloxibenzoato de 1,1-Dimetiletilo.

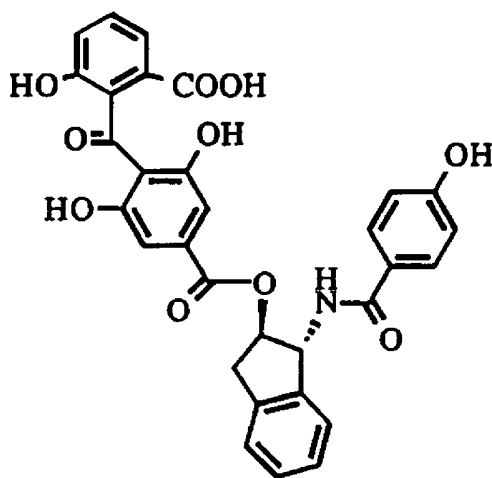
A uma solução de 5,98 g (9,28 mmol) de ácido 3-benziloxi-2-(2,6-dibenziloxi-4-(1,1-dimetiletoxicarbonil)benzoil)benzóico em 75 mL de dimetilformamida seca foi adicionado 3,85 g (27,9 mmol) de carbonato de potássio e 1,21 mL (1,74 g, 10,2 mmol) de brometo de benzilo. A solução foi agitada à temperatura ambiente sob atmosfera de azoto durante 13 horas. A mistura foi então deitada em 800 mL de água e extraída com três porções de 400 mL de éter. Os extractos orgânicos foram lavados duas vezes e depois com salmoura, e foram secos sobre sulfato de magnésio. A evaporação do solvente produziu 6,76 g do produto bruto, o qual foi cromatografado em gel de sílica, eluindo com 4/1 hexano-acetato de etilo para dar 4,98 g (73%) do composto em título como um óleo incolor.

Ácido 4-(6-Benziloxi-2-(benziloxicarbonil)benzoil)-3,5-dibenziloxi-benzóico.

[Handwritten signature]

Uma solução de 0,428 g (0,582 mmol) de 4-(6-benziloxi-2-(benziloxycarbonil)benzoil)-3,5-dibenziloxibenzoato de 1,1-dimetiletilo em 5 mL de quinolina destilada foi aquecida a 200°C sob uma atmosfera de azoto durante 3 horas. A mistura foi então arrefecida, deitada em 75 mL de éter e lavada três vezes com HCl a 2N e uma vez com salmoura. Os extractos orgânicos foram secos sobre sulfato de magnésio e evaporados para dar 0,42 g de produto bruto, o qual foi recristalizado a partir de isopropanol para dar 0,270 g (68%) do composto em título como um sólido de cor , p.f. 151-156°C

EXEMPLO 3



Anti-1-(4-hidroxibenzamido)-2-[3,5-dihidroxi-4-(2-carboxi-6-hidroxi)benzoil]benzoiloxiindano

Anti-1-(4-Benziloxibenzamido)-2-indanol.

Ácido 4-benziloxibenzóico (402 mg, 1,76 mmol) em CH₂Cl₂ (5 mL) foi tratado com DMF catalítica e cloreto de oxalilo (solução a 2,0 M em



CH_2Cl_2 , 2,31 mL, 4,62 mmol) e foi agitado à temperatura ambiente durante 1,5 horas. Os solventes foram removidos e o resíduo foi retirado em CH_2Cl_2 (10 mL) depois de secar em vácuo durante 1 hora. A uma mistura básica de 1-amino-2-indanol (250 mg, 1,68 mmol) em CH_2Cl_2 (30 mL) e NaOH a 1,0 N (9mL) foi adicionada uma solução de cloreto de benziloxibezoilo em CH_2Cl_2 (10 mL). A mistura resultante foi vigorosamente agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. O produto foi precipitado como sólidos brancos, os quais foram recolhidos e enxaguados com CH_3OH (495 mg, 78%).

Anti-1-(4-Hidroxibenzamido)-2-[3,5-dihidroxi-4-(2-carboxi-6-hidroxibenzoil)benzoiloxil]indano.

A uma solução de ácido 4-(6-benziloxi-2-(benziloxicarbonil)-benzoil)-3,5-dibenziloxibenzóico (260 mg, 0,383 mmol) em CH_2Cl_2 (4 mL) foi adicionado DMF cat. e cloreto de oxalilo (solução a 2,0M em CH_2Cl_2 , 479 mL, 0,958 mmol) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Os solventes foram removidos e o resíduo de cloreto de ácido foi retirado em CH_2Cl_2 (5 mL) depois de secar no vácuo durante 1 hora.

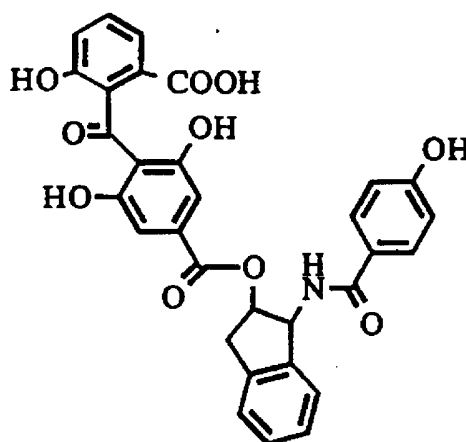
Uma solução de anti-1-(4-benziloxibenzamido)-2-indanol (144,5 mg, 0,402 mmol), Et_3N (387,6 mg, 534 mL, 3,83 mmol) em DMAP (46,8 mg, 0,383 mmol) em CH_2Cl_2 (5 mL) foi tratada com solução de cloreto de ácido- CH_2Cl_2 fresca a 5°C. A mistura de reacção foi deixada agitar à temperatura ambiente durante 3 horas e depois foi cromatografada em gel de sílica eluindo com 3:2/hexano:EtOAc. O produto foi obtido como sólidos brancos.

O intermediário anterior (193 mg, 0,189 mmol) foi dissolvido em EtOAc-HOEt (2.1, 22,5 mL) e tratado com 20% Pd (OH)₂/C (120 mg, 60 mol %). A mistura foi sujeita a hidrogenólise a 50 psi durante 20 horas. Os solventes foram removidos *in vacuo* e o resíduo foi retirado em CH_3OH . A solução CH_3OH foi concentrada depois da filtração através de uma almofada de Celite® e cromatografada num

[Handwritten signature]

coluna de gel de sílica curta, eluindo com 4:1/EtOAc : Hexanos + 0,5% HOAc. O composto em título foi obtido como sólidos amarelos (79 mg, 73%); p.f. 176-179 (dec)°C.

EXEMPLO 4



Sin-1-(hidroxibenzamido)-2-[3,5-dihidroxi-4-(2-carboxi-6-hidroxibenzoil)-benzoiloxi]indano

1-(4-Benziloxibenzamido)-2-indanona.

A uma suspensão de anti-(4-benziloxibenzamido)-2-indanol (0,9 g, 2,5 mmol) em acetona (60 mL) foi adicionado reagente Jones em porções (5 mL) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A cor do reagente Jones não desapareceu e todo o álcool foi para a solução. Foi adicionado isopropanol (1 mL) à mistura para consumir o excesso do reagente Jones. Os solventes foram removidos *in vacuo* e o resíduo foi retirado em EtOAc e lavados com água. O produto bruto foi cromatografado em gel de sílica eluindo com 3.1/henano:EtOAc para dar sólidos brancos (410 mg, 46%).



Sin-1-(4-Benziloxibenzamido)-2-indanol.

A uma solução fria de 1-(4-benziloxibenzamido)-2-indano (530 mg, 1,48 mmol) em THF (50 mL) foi adicionado LiAl (OtBu)₃H (solução a 1,0M em THF, 2,3 mL, 2,39 mmol). A solução amarela resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Foram adicionados 4 mL de NaOH a 1N a uma mistura de reacção seguida de 2 mL de H₂O. A mistura pastosa foi então diluída com EtOAc depois da agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos. Os sólidos foram filtrados e enxaguados com EtOAc. O filtrado foi lavado com salmoura, seco sobre Na₂SO₄, e concentrado até secar. Duas comatografias flash sequenciais (eluindo com acetona de 5% a 10% em CH₂Cl₂) deu uma mistura de isómeros anti e sin numa proporção de 1,75 até 1 (210 : 120 mg, 62%).

Sin-(4-Hidroxibenzamido)-2-[3,5-dihidroxi-4-(2-carboxi-6-hidroxibenzoil)-benzoiloxi]indano.

A uma solução de ácido 4-(6-benziloxi-2-(benzilcarbonil)benzoil)-3,5-dibenziloxibenzóico (166 mg, 0,245 mmol) em CH₂Cl₂ (3 mL) foi adicionado DMF cat.e cloreto de oxalilo (solução a 2,0M em CH₂Cl₂, 306 µL, 0,612 mmol) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Os solventes foram removidos e o resíduo de cloreto de ácido foi retirado em CH₂Cl₂ (5 mL) depois de secar sobre vácuo durante 1 hora.

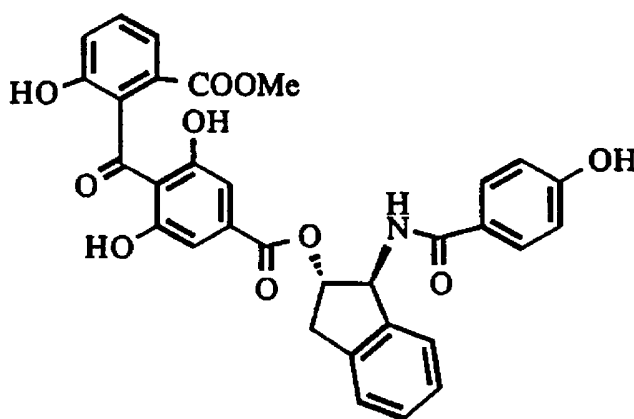
Uma solução de sin-1-(4-benziloxibenzamido)-2-indanol (56 mg, 0,156 mmol), Et₃N (225 mg, 310 mL, 2,23 mmol) e DMAP (27,2 mg, 0,223 mmol) em CH₂Cl₂ (5 mL) foi tratada com solução de cloreto de ácido-CH₂Cl₂ feita de fresco a 5°C. A mistura de reacção foi deixada a agitar à temperatura ambiente durante 3 horas e depois foi cromatografada em gel de sílica (eluindo



com 3:2 /hexano : EtOAc). O produto foi obtido como sólidos amarelos (135 mg, 85%).

O intermediário anterior (115 mg, 0,113 mmol) foi dissolvido em EtOAc-HOEt (2.1, 15 mL) foi tratado com 20% Pd(OH)₂/C (45 mol, 42 mol %). A mistura foi sujeita a hidrogenólise a 50 psi durante 18 horas. Os solventes foram removidos *in vacuo* e o resíduo foi retirado em CH₃OH. A solução CH₃OH foi concentrada depois de se filtrar através de uma almofada de Celite® e cromatografiada numa coluna curta de gel de sílica (eluindo com 4.1/EtOAc : hexano + 0,5% HOAc). O composto em título foi obtido como sólidos amarelos (50 mg, 78%) ; p.f. 159-161 (dec)°C.

EXEMPLO 5



Trans-1-(4-Hidroxibenzamido)-2-[3,5-dihidroxi-4-(2-hidroxi-6-metoxi-carbonilbenzoil)benzoil]indano

A uma solução de ácido 4-(6-benziloxi-2-(benziloxicarbonil)-benzoil)-3,5-dibenziloxibenzóico (2,1 g, 3,48 mmol) em CH₂Cl₂ (40 mL) foi adicionado DMF cat. e cloreto de oxalilo (solução a 2,0M em CH₂Cl₂, 4,34 mL,

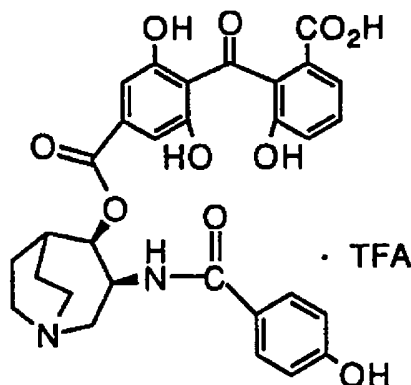


8,68 mmol) a 5°C. A mistura foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e foi agitada durante 2 horas. Os solventes foram removidos e o resíduo de cloreto de ácido foi retirado em CH₂Cl₂ (60 mL) depois de secar sobre vácuo durante 1 hora.

Uma mistura pastosa de anti-1-(4-benziloxibenzamido)-2-indanol (1,19 g, 3,31 mmol), Et₃N (3,35 g, 4,6 mL, 33,1 mmol) e DMAP (404,9 mg, 3,31 mmol) em CH₂Cl₂ (70 mL) foi tratada com solução de cloreto de ácido-CH₂Cl₂ feita de fresco a 5°C. A mistura de reacção foi deixada agitar à temperatura ambiente durante a noite, seguida de cromatografia flash em gel de sílica (eluindo com 3:2/hexano:EtOAc). O produto foi obtido como sólidos cor de laranja (2,63 g, 84%).

O intermediário anterior (2,53 g, 2,65 mmol) foi dissolvido em MeOAc-CH₃OH (5:3, 80 mL) e tratado com 20% Pd(OH)₂/C (1,1 g, 40 mol %). A mistura foi sujeita a hidrogenólise a 50 psi durante 17 horas. Os solventes foram removidos *in vacuo* e o resíduo foi retirado em CH₃OH. A solução CH₃OH foi concentrada depois de se filtrar através de uma almofada de Celite® e cromatografado numa coluna curta de gel de sílica (eluindo com 1:1 /EtOAc : Hexano + 0,5% CH₃OH). O composto em título foi obtido como sólidos amarelos (1,3 g, 87%); p.f. 160-162°C.

EXEMPLO 6



Sal de ácido trifluoroacético, Sin-4-[4-(2-Carboxi-6-hidroxibenzoil)-3,5-dihidroxibenzoiloxi]-3-(4-hidroxibenzoilamino)-1-azabicyclo[3,2,2]nonano.
1-Azabicyclo[3,3,2]nonan-4-ona.

Uma solução arrefecida com gelo (5°C) de tri-metilsilil-diazometano/hexano (2N, 30 mL, 60 mmol) sob azoto foi tratada gota a gota com uma solução de quinuclidin-3-ona base livre (a partir de Na₂CO₃ neutralização de sal HCl seguida de extracção de éter, 6,26 g, 50 mmol) em tetrahydrofurano anidro (40 mL). Foi adicionado metanol (20 mL), e a solução amarela foi aquecida até à temperatura ambiente, agitada durante 16 horas, e temperada até se tornar incolor pela adição de ácido acético (~20 gotas). Depois de alguns minutos foi adicionado carbonato de sódio saturado (15 mL). A camada orgânica (de cima) foi separada e a solução aquosa foi extraída com cloreto de metileno (3 x 50 mL). A camada orgânica combinada e os extractos foram secos (MgSO₄), concentrados *in vacuo*, dissolvidos em cloreto de metileno numa quantidade mínima, e filtrados através de uma coluna curta de alumina (eluiu com 2% metanol/cloreto de metileno). O filtrado foi concentrado *in vacuo* para se produzir 1-azabicyclo[3,2,2]nonan-4-ona (5,12 g, 74%) como um sólido amorfo branco.

1-Azabicyclo[3,3,2]nonan-3,4-diona-3-oxima.



Uma solução de 1-azabíciclo[3,2,2]nonan-4-ona (1,39 g, 10 mmol) em tetrahidrofurano anidro (20 mL) sob azoto foi arrefecida (-65°C), e tratada com nitrito de *n*-butilo (1,30 mL, 11 mmol). 1,0N lítio bis(trimetilsilil)amida/THF (16 mL, 16 mmol) foi adicionado gota a gota de maneira a manter a temperatura do recipiente abaixo de -58°C . Depois da adição estar completa a mistura foi aquecida até à temperatura ambiente durante uma hora, agitada durante 30 minutos, arrefecida num banho de gelo, e tratada com cloreto de amónio saturado (6 mL). A solução foi concentrada *in vacuo*, diluída com tolueno, e reconcentrada para remover a maioria da água. O resíduo foi cromatografado em gel de sílica (eluído com 5% metanol/cloreto de metileno, depois com 10% metanol/cloreto de metileno, depois triturado a partir de éter para se produzir 1-azabíciclo[3,2,2]nonan-3,4-diona-3-oxima (0,92 g, 55%) como um sólido branco.

4-Hidroxi-3-(4-fenilmetoxibenzoilamino)-1-azabíciclo[3,2,2]-nonano, mistura de isómeros.

Uma suspensão arrefecida com gelo (5°C) de 1-azabíciclo[3,2,2]nonan-3,4-diona-3-oxima (0,336 g, 2,0 mmol) em metanol (4 mL) foi tratada com borohidreto de sódio (0,11 g, 2,9 mmol), depois foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. Foi adicionada água (0,25 mL), e a mistura foi concentrada *in vacuo*, diluída com tolueno, e reconcentrada. O resíduo foi dissolvido em metanol (20 mL), colocado numa garrafa de Parr, tratado com Níquel de Raney (meio tsp.), e hidrogenado a 45-50 psi durante 16 horas. A mistura foi evacuada de hidrogénio e filtrada através de Celite® (bolo de filtro lavado com metanol, mas não até secar). O filtrado foi concentrado *in vacuo*, diluído com tolueno, e reconcentrado (posto de lado sob azoto). Entretanto, uma solução de ácido 4-benziloxibenzóico (0,69 g, 3,0 mmol) em cloreto de metileno



anidro (8 mL) foi tratada com N,N-dimetilformamida (0,2 mL), depois com cloreto de oxalilo a 2,0N/cloreto de metileno (1,0 mL, 4,0 mmol), e a mistura foi agitada sob azoto durante uma hora. A solução foi concentrada *in vacuo*, diluída com tolueno anidro (20 mL), reconcentrada, e colocada sob alto vácuo durante uma hora. O resíduo foi dissolvido em tolueno anidro (10 mL) e combinado com o aminoálcool posto de lado anteriormente, depois foi tratado com hidróxido de sódio a 1,0N (5 mL) e agitado vigorosamente durante 3,5 horas à temperatura ambiente.

Alguns mL de 2-propanol foram adicionados, e a camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com tolueno (15 mL) contendo alguns mL de 2-propanol, e a camada orgânica combinada e o extracto foram combinados *in vacuo* e dissolvidos em metanol 88 mL). Foi adicionado hidróxido de potássio aquoso (30%, 3,0 mL), e a mistura foi agitada durante 1,5 horas e concentrada *in vacuo*, depois diluída com água (10 mL) e extraída com tolueno (2 x 15 mL) contendo algum 2-propanol. Os extractos orgânicos combinados foram secos (Na₂SO₄) e concentrados *in vacuo* num sólido, que foi triturado a partir de éter para se produzir 4-hidroxi-3-(4-fenilmetoxibenzoilamino)-1-azabicyclo[3,2,2]nonano, mistura de isómeros (0,379 g, 52%, predominantemente isómero sin).

Sin-4-[4-2-Benziloxycarbonil-6-fenilmetoxibenzoil)-3,5-bis-(fenilmetoxi)benzoiloxi]-3-(4-fenilmetoxibenzoilamino)-1-azabicyclo[3,2,2]nonano.

Uma solução de ácido 4-(6-benziloxi-2-(benziloxi-carbonil)benzoil-3,5-dibenziloxibenzoico (0,373 g, 0,55 mmol) em cloreto de metileno anidro (2,0 mL) foi tratada com N,N-dimetilformamida (4 gotas), depois com cloreto oxalilo a 2,0 N/ cloreto de metileno (0,40 mL, 0,80 mmol) e foi agitada



sob azoto durante uma hora. A solução foi concentrada *in vacuo*, colocada sob alto vácuo durante uma hora e posta de lado.

Uma solução de 4-hidroxi-3-(4-fenilmetoxibenzoilamino)-1-azabicyclo[3,2,2]nonano, mistura de isómeros (0,183g, 0,50 mmol) em 2:1 tetrahydrofurano/N,N-dimetilformamida (1,5 mL) foi tratada com 4-dimetilaminopiridina (40 mg) e trietilamina (1,0 mL). O cloreto de ácido preparado anteriormente foi dissolvido em 2:1 tetrahydrofurano/N,N-dimetilformamida (1,5 mL) e combinado com esta solução, e a mistura foi agitada sob azoto durante 24 horas e diluída com tolueno (25 mL). A solução orgânica foi lavada com hidróxido de sódio a 0,5N (15 mL), depois com água (815 mL), seca (Na_2SO_4), e concentrada *in vacuo*. Cromatografia em gel de sílica (eluiu inicialmente com 85:15 EtOAc/IPA, depois com 80:15:5 EtOAc/IPA/trietilamina) produziu primeiro sin-4-[4-(2-benziloxicarbonil-6-fenilmetoxibenzoil)-3,5-bis(fenilmetoxi)benzoiloxi]-3-(4-fenilmetoxibenzoilamino)-1-azabicyclo[3,2,2]nonano (160 g), depois anti-4-[4-(2-benziloxicarbonil-6-fenilmetoxibenzoil)-3,5-bis(fenilmetoxi)-benzoiloxi]-3-(4-fenilmetoxibenzoilamino)-1-azabicyclo[3,2,2]nonano (47 mg); rendimento total de ambos os isómeros foi de 207 mg (40%).

Sal de ácido trifluoroacético, Sin-4-[4-(2-carboxi-6-hidroxibenzoil)-3,5-dihidroxibenzoiloxi]-3-(4-hidroxibenzoilamino)-1-azabicyclo[3,2,2]nonano.

Uma solução de sin-4-[4-(2-benziloxicarbonil-6-fenilmetoxibenzoil)-3,5-bis(fenilmetoxi)benzoiloxi]-3-(4-fenilmetoxibenzoilamino)-1-azabicyclo[3,2,2]nonano (150 mg, 0,146 mmol) em reagente etanol (6 mL) num frasco de 2 gargalos de 25 mL foi tratada com ácido trifluoroacético (30 mL, 0,38 mmol), depois com 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (80 mg). O

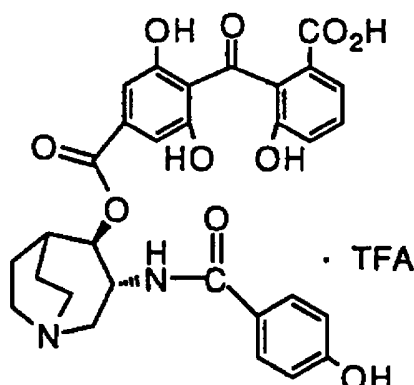


frasco foi rapidamente equipado com uma válvula de balão com um balão, e purgado com hidrogénio durante 48 horas.

O frasco foi evacuado de hidrogénio, a solução foi filtrada através de Celite[®], e o bolo de filtro foi lavado com etanol (**não** deixar secar). O filtrado foi concentrado no vácuo, e descobriu-se (por análise RMN) que o resíduo continha intermediários benzilados. Deste modo, foi dissolvido em etanol (20 mL) numa garrafa de Parr, tratado com 20% Pd (OH)₂/C (80 mg), e sujeito a hidrogenação a 50 psi num aparelho Parr durante 14 horas. A garrafa foi evacuada de hidrogénio, a solução foi filtrada através de Celite[®], e o bolo de filtro foi lavado com etanol (**não** deixar secar). O filtrado foi concentrado *in vacuo* e o resíduo foi dissolvido em DMF (0,4 mL) e carregado numa coluna HPLC; as condições: A=,1% TFA/5% MeCN/H₂O, B-MeCN, 100% A até 50:50 A:B durante 60 minutos, 15 mL/min, 21 x 250 cm C₁₈ coluna. Frações (uma/minuto) 27-32 foram combinadas, parcialmente concentradas, e secaram ao frio durante a noite para se produzir sal de ácido trifluoroacético, sin-4-[4(2-carboxi-6-hidroxibenzoil)-3,5-dihidroxibenzoiloxi]-3-(4-hidroxi-benzoilamino)-1-azabicyclo[3,2,2]nonano (48 mg, 41%) como um sólido volumoso amarelo; pf. 270-275°C (dec).

EXEMPLO 7

[Handwritten signature]



Sal de ácido trifluoroacético, Anti-4-[4-(2-Carboxi-6-hidroxi-benzoil)-3,5-dihidroxi-benzoiloxi]-3-(4-hidroxi-benzoilamino)-1-azabíciclo[3,2,2]nonano.

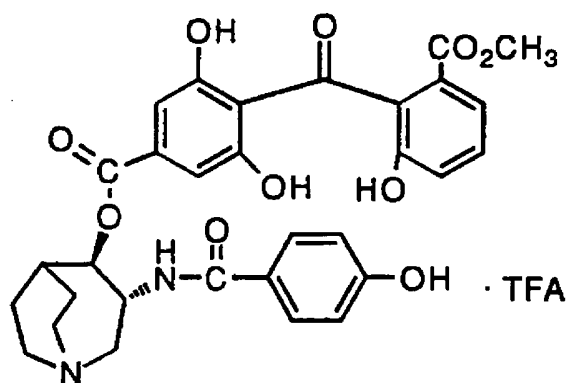
Sal de ácido trifluoroacético, anti-4-[4-(2-carboxi-6-hidroxi-benzoil)-3,5-dihidroxi-benzoiloxi]-3-(4-hidroxi-benzoilamino)-1-azabíciclo[3,2,2]nonano.

Uma solução de anti-4-[4-(2-benziloxicarbonil-6-fenilmetoxi-benzoil)-3,5-bis(fenilmetoxi)benzoiloxi]-3-(fenilmetoxibenzoilamino)-1-azabíciclo[3,2,2]nonano (45 mg, 0,044 mmol) em reagente etanol (5 mL) num frasco de 2 gargalos de 25 mL foi tratada com ácido trifluoroacético (40 mL), depois com 20% Pd(OH)₂/C (80 mg). O frasco foi rapidamente ajustado a um balão com uma válvula, e purgado com hidrogénio, depois agitado sob hidrogénio durante 20 horas. O hidrogénio foi cuidadosamente retirado do frasco, a solução foi filtrada através de Celite[®], e o bolo de filtro foi lavado com etanol (não deixar secar). O filtrado foi concentrado *in vacuo* e o resíduo foi dissolvido em DMF (0,4 mL) e carregado numa coluna HPLC; as condições : A-0,1% TFA / 5% MeCN/H₂O, B-MeCN, 100% A para 50.50 A:B durante 60 minutos, 15 mL/minutos, 21 x 250 cm coluna C₁₈. As fracções (uma/minuto) 29-31 foram combinadas, parcialmente concentradas, e secas-congeladas durante a noite para se produzir sal de ácido trifluoroacético, anti-4-[4-(2-carboxi-6-hidroxi-benzoil)-

[Handwritten signature]

3,5-dihidroxibenzoiloxi]-3-(4-hidroxibenzoilamino)-1-azabíciclo[3,2,2]nonano,
(7,6 mg, 22%) como um sólido volumoso amarelo;
p.f. 260-265°C (dec).

EXEMPLO 8



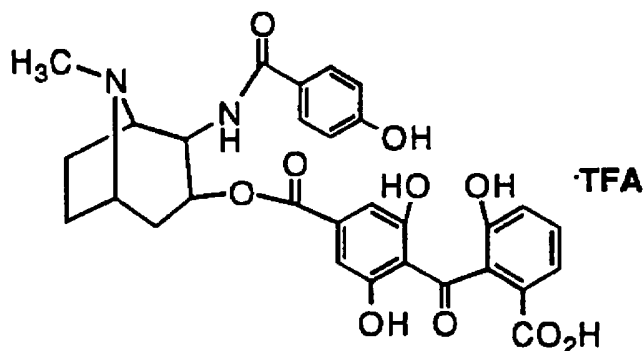
Sal de ácido trifluoroacético, Anti-4-[4-(2-Metoxicarbonil-6-hidroxibenzoil)-3,5-dihidroxibenzoiloxi]-3-(4-hidroxibenzamido)-1-azabíciclo[3,2,2]nonano.

Uma solução arrefecida em gelo (5°C) de sal de ácido trifluoroacético, Anti-4-[4-(2-Carboxi-6-hidroxibenzoil)-3,5-dihidroxibenzoiloxi]-3-(4-hidroxibenzamido)-1-azabíciclo[3,2,2]nonano (Exemplo 5, 11,0 mg, 0,0145 mmol) em metanol anidro (0,2 mL) sob azoto foi tratada via microseringa com cloreto de tionilo (10 mL, 0,137 mmol, 9,5 eq.). A mistura foi aquecida a 50°C durante 20 minutos e agitada a 50°C durante 3 horas. A reacção estava incompleta por TLC, de modo que a solução foi re-arrefecida num banho de gelo e tratada com cloreto de tionilo adicional (10 mL), depois foi aquecida a 50°C durante 2 horas. A solução foi concentrada *in vacuo* e o resíduo foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (0,3 mL) e carregada em HPLC; condições: A- 0,1% TFA/5% CH₃Cn/H₂O, B- CH₃Cn, 100% A até 50% A : 50% B durante uma hora, 15 mL/minuto, 21 x 250 cm coluna C₁₈. Fracções

[Handwritten signature]

(uma/minuto) 36-38 foram combinadas, parcialmente concentradas *in vacuo*, e secas por congelamento durante 3 horas para se produzir sal de ácido trifluoroacético, anti-4-[4-(2-metoxycarbonil-6-hidroxi-benzoil)-3,5-dihidroxi-benzoil-oxi]-3-(4-hidroxi-benzoil-amido)-1-azabicyclo[3,2,2]nonano (5,2 mg, 46%) como um sólido volumoso amarelo; p.f. 250°C (dec).

EXEMPLO 9



Sal de ácido trifluoroacético, sin-3-[4-(2-Carboxi-6-hidroxi-benzoil)-3,5-dihidroxi-benzoil-oxi]-2-(4-hidroxi-benzoil-amido)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]-octano

8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-2,3-diona-2-oxima.

Uma solução de 8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ona (2,79 g, 20 mmol) em tetrahydrofurano anidro (40 mL) sob azoto foi arrefecida (-68°C) e tratada (via seringa) com 1,0N lítio bis(trimetilsilil)amida/tetrahydrofurano (36 mL, 36 mmol) a uma velocidade para manter a temperatura do recipiente abaixo de -55°C. A mistura foi aquecida até 0°C, depois re-arrefecida (-68°C), e tratada gota a gota com uma solução de nitrito de n-butilo (2,6 mL, 22 mmol) em tetrahydrofurano anidro (15 mL) a uma velocidade para manter a temperatura do



recipiente abaixo de -60°C . A mistura foi aquecida à temperatura ambiente durante uma hora, agitada durante uma hora, e temperada com cloreto de amônio saturado (15 mL). A camada orgânica foi separada e a solução aquosa foi extraída com tolueno (50 mL) contendo algum 2-propanol. A solução orgânica combinada foi seca (Na_2SO_4) e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado em gel de sílica (eluiu com 9:1 acetato de etilo/metanol, depois com 3:2 acetato de etilo/metanol) para se produzir, primeiro, 8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octano-2,3-diona-2-oxima (0,43 g, 13%, sólido bege), depois recuperou-se o material de partida (1,40g). O rendimento do produto foi de 26% baseado na recuperação do material de partida.

2-Acetamido-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ona.

Uma solução de 8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-2,3-diona-2-oxima (0,93 g, 5,5 mmol) em ácido acético/anidrido acético (4.1, 40 mL) numa garrafa de Parr foi tratada com níquel de Raney (Aldrich, $\frac{1}{2}$ tsp.), depois foi sujeita a hidrogenação num aparelho de Parr a 45-50 psi durante 5 horas a solução foi cuidadosamente evacuada de hidrogénio, filtrada através de Celite® (o bolo de filtro foi cuidadosamente lavado com metanol), e o filtrado foi concentrado *in vacuo*. O resíduo foi retirado em tolueno e reconcentrado para remover a maioria do ácido acético. Este resíduo foi retirado em carbonato de sódio saturado (40 mL), depois foi tratado com hidróxido de sódio a 15% (2 mL) e extraído com cloreto de metileno (3 x 50 mL) contendo algum 2-propanol. Os extractos combinados foram secos (Na_2SO_4), concentrados *in vacuo*, e cromatografados em gel de sílica (eluiu com 1:1 acetato de etilo/metanol) para se produzir um sólido branco, o qual continha algum gel de sílica. Este foi removido dissolvendo o produto em acetato de etilo quente, filtrado, e a concentração *in vacuo* para produzir 2-acetamido-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ona (0,53 g,



49%) como um sólido branco.

2-(4-benziloxibenzamido)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ol.

Uma solução arrefecida com gelo (5°C) de 2-acetamido-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ona (0,393 g, 2,0 mmol) em tetrahydrofurano anidro (4 mL) sob azoto foi tratada gota a gota (via seringa) com hidreto tri(t-butoxi)-alumínio de lítio a 1,0N/ tetrahydrofurano (Aldrich, 3,5 mL, 3,5 mmol), e a solução foi agitada num banho de gelo durante 30 minutos e à temperatura ambiente durante 45 minutos. A mistura foi arrefecida (5°C), depois água (0,15 mL), hidróxido de sódio aquoso a 15% (0,15 mL), e água (0,45 mL) foram adicionados gota a gota. A suspensão foi filtrada e os sólidos foram enxaguados com tetrahydrofurano/2-propanol. O filtrado foi concentrado *in vacuo* num resíduo, que ainda continha sais de alumínio, mas foi retomado em 2.1:1 água/etanol/HCl concentrado (10 mL) e foi refluxado durante três horas. A mistura foi exaustivamente concentrada *in vacuo* para se produzir dihidrocloroto de aminoálcool em bruto, o qual foi retomado em tolueno (10 mL) e tratado com hidróxido de sódio a 2,5N (5 mL) e cloreto de 4-benziloxibenzoilo (0,74 g, 3,0 mmol). A mistura foi agitada durante 18 horas, depois foram adicionados água (15 mL), tolueno (25 mL), e 2-propanol (15 mL), e as camadas foram divididas. A camada aquosa foi extraída com tolueno (2 x 25 mL) contendo algum 2-propanol, e a solução orgânica combinada foi concentrada *in vacuo* e dissolvida em metanol (8 mL). Foram adicionados água (2 mL) e hidróxido de potássio (1,0 g), e a mistura foi agitada durante 3 horas e foi parcialmente concentrada *in vacuo* para remover a maioria do metanol, depois foi diluída com água (15 mL). A solução aquosa foi extraída com tolueno (3 x 40 mL) contendo algum 2-propanol, e a solução orgânica combinada foi seca (Na₂SO₄) e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado em gel de sílica (eluiu com 6.3:1 acetato de etilo/2-propanol/trietilamina, fracções misturadas re-cromatografadas) para se



produzir anti-2-(4-benziloxibenzamido)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ol (0,44 g) como um sólido branco, depois sin-2-(4-benziloxibenzamido)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ol (0,22 g) como um óleo amarelo pálido, o qual pode ser cristalizado a partir de metanol. O rendimento do produto total foi de 0,66 g (90%).

sin-3-[4-(2-benziloxicarbonil-6-fenilmetoxi-benziloxi)-3,5-bis(fenilmetoxi)benzoiloxi]-2-(4-fenilmetoxibenzamido)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octano.

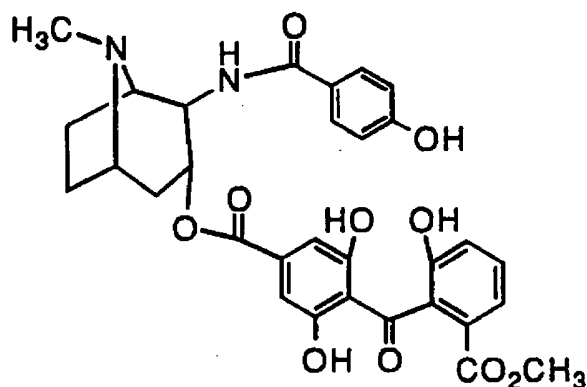
Uma solução de ácido 4-(6-benziloxi-2-(benziloxi-carbonil)-benzoil)-3,5-dibenziloxibenzóico (0,27 g, 0,40 mmol) em cloreto de metileno anidro (2,0 mL) foi tratada com N,N-dimetilformamida (3 gotas), depois com 2,0 N cloreto de oxalilo a /cloreto de metileno (0,35 mL, 0,70 mmol), e foi agitada durante uma hora sob azoto. A solução foi concentrada *in vacuo*, colocada sob alto vácuo durante uma hora, rotornado em tetrahydrofurano (0,5 mL) e N,N-dimetilformamida (0,5 mL) sob azoto. Foram adicionadas trietilamina (0,5 mL) e 4-dimetilaminopiridina (30 mg), seguidas de perto por sin-2-(4-benziloxibenzamido)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ol (0,090 g, 0,245 mmol). A solução foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas, depois foi diluída com tolueno (20 mL). A solução orgânica foi lavada com hidróxido de sódio a 0,5N (10 mL), depois com água (10 mL), foi seca (Na₂SO₄), e concentrada *in vacuo*. A cromatografia em gel de sílica (eluiu com 93:5:2 acetato de etilo/2-propanol/trietilamina) produziu sin-3-[4-(2-benziloxicarbonil-6-fenilmetoxi-benzoil)-3,5-bis-(fenilmetoxi)benzoiloxi]-2-(4-fenilmetoxibenzamido)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octano (0,19 g, 75%) como um vidro viscoso.

sin-3-[4-(2-carboxi-6-hidroxibenzoil)-3,5-dihidroxibenzoiloxi]-2-(4-hidroxibenzamido)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octano, sal de ácido trifluoroacético.



Uma solução de sin-3-[4-(2-benziloxicarbonil-6-fenilmetoxibenzoil)-3,5-bis(fenilmetoxi)benzoiloxi]-2-(4-fenilmetoxibenzamido)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octano (0,18 g, 0,175 mmol) em etanol (22 mL) numa garrafa de Parr foi tratada com ácido trifluoroacético (0,11 mL) e purgada com azoto. Foi adicionado catalisador de Pearlman (130 mg), e a garrafa foi prontamente carregada com hidrogénio (44 psi) e agitada num aparelho Parr durante 18 horas. A garrafa foi cuidadosamente evacuada de hidrogénio, a solução foi filtrada através de Celite[®], e o bolo de filtro foi lavado com etanol (não deixado secar). O filtrado foi concentrado *in vacuo* e redissolvido em N,N-dimetilformamida (0,75 mL), depois foi carregado em HPLC; as condições: A- 0,1% TFA/5% CH₃CN/H₂O, B- CH₃CN, 100% A até 50:50 A:B durante uma hora, 25mL/min, 41 x 250 mm coluna C₁₈. As fracções (uma/minuto) 36-41 foram combinadas, parcialmente concentradas *in vacuo*, e secas por congelamento durante a noite para se produzir sin-3-[4-(2-carboxi-6-hidroxibenzoil)-3,5-dihidroxibenzoiloxi]-2-(4-hidroxibenzamido)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octano, sal de ácido trifluoroacético (0,111 g, 85%) como um sólido volumoso amarelo pálido; p.f. 200-250°C (dec).

EXEMPLO 10



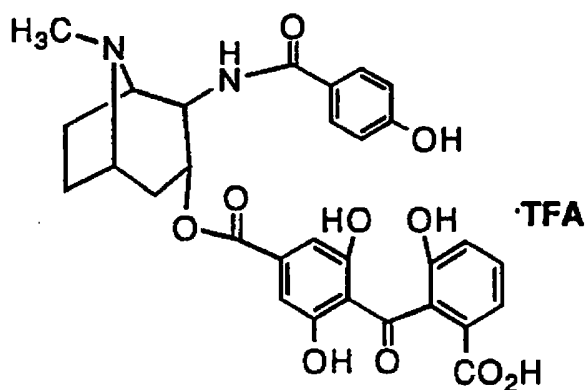
anti-2-(4-Hidroxibenzamido)-3-[4-(2-metoxicarbonil-6-hidroxibenzoil)-3,5-dihidroxibenzoiloxi]-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octano.

Uma solução/suspensão de anti-3-[4-(2-carboxi-6-hidroxibenzoil)-3,5- dihidroxibenzoiloxi]- 2-(4- hidroxibenzamido)- 8- metil-8-azabicyclo[3,2,1]- octano, sal de ácido trifluoroacético (33 mg, 0,050 mmol) em metanol anidro (0,60 mL) foi arrefecida para -15°C sob azoto e tratada gota a gota (via seringa) com cloreto de tionilo (0,60 mL, 0,82 mmol). A temperatura subiu para 50°C durante 30 minutos e foi agitada a 50°C durante 4 horas, depois foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (0,30 mL) e carregado em HPLC; condições: A- 0,1% TFA/5% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, B- CH_3CN , 100% A até 50:50 A:B durante uma hora, 15 mL/min, 21 x 250 mm coluna C_{18} . As fracções (uma/min) 29-33 foram combinadas, parcialmente concentradas, e secas por congelamento durante 18 horas para se produzir anti-2-(4- hidroxibenzamido)-3-[4-(2- metoxicarbonil- 6- hidroxibenzoil)- 3,5- dihidroxibenzoiloxi]-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octano (27,5 mg, 93%) como um sólido volumoso amarelo pálido;

p.f. $180-190^{\circ}\text{C}$ (dec).

[Handwritten signature]

EXEMPLO 11



anti-3-[4-(2-carboxi-6-hidroxibenzoil)-3,5-dihidroxibenzoiloxil]-2-(4-hidroxi-benzamido)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octano, sal de ácido trifluoroacético.

Anti-3-[4-(2-benziloxicarbonil-6-fenilmetoxibenzoil)-3,5-bis-(fenilmetoxi)benzoiloxil]-2-(4-fenilmetoxibenzamido)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octano

Uma solução de ácido 4-86-benziloxi-2-(benziloxi-carbonil)-benzoil)-3,5-dibenziloxibenzóico (0,34g, 0,50 mmol) em cloreto de metileno anidro (2,0 mL) foi tratada com N,N-dimetilformamida (4 gotas), depois com 2,0 N cloreto oxalilo /cloreto de metileno (0,40 mL, 0,80 mmol), e foi agitada durante uma hora sob azoto. A solução foi concentrada *in vacuo*, colocada sob alto vácuo durante uma hora, retomada em tetrahidrofurano (1,2 mL) e N,N-dimetilformamida (0,75 mL) sob azoto. Foram adicionadas trietilamina (0,75 mL) e 4-dimetilaminopiridina (50 mg), seguidas de perto por anti-2-(4-benziloxi-benzamido)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ol (0,147 g, 0,40 mmol). A solução foi agitada à temperatura ambiente durante 90 horas, e muito do material



de partida permaneceu sem reagir; mesmo assim, a solução foi diluída com tolueno (25 mL) contendo algum 2-propanol, foi lavada com hidróxido de sódio a 0,5N (15 mL), depois com água (15 mL), foi seca (Na_2SO_4), e concentrada *in vacuo*. Cromatografia em gel de sílica (eluiu primeiro com 85:10:5 acetato de etilo/2-propanol/trietilamina, depois com 60:30:10 acetato de etilo/2-propanol/trietilamina) produziu anti-3-[4-(2-benziloxicarbonil-6-fenilmetoxibenzoil)-3,5-bis-(fenilmetoxi) benzoiloxi]-2-(4-fenilmetoxibenzamido)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octano (0,13 g, 32%, espuma vítrea) seguida do álcool de partida recuperado (0,088g). O rendimento baseado no material de partida recuperado foi de 79%.

anti-3-[4-(2-carboxi-6-hidroxibenzoil)-3,5-dihidroxibenzoiloxi]-2-(4-hidroxibenzamido)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octano, Sal de ácido trifluoroacético.

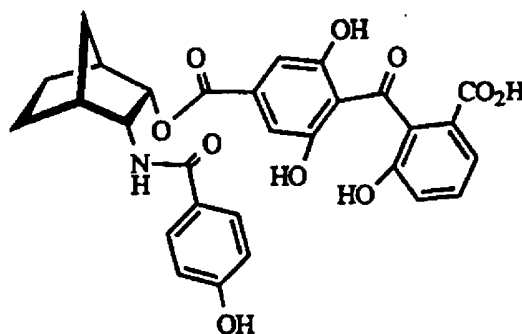
Uma solução de anti-3-[4-(2-benziloxicarbonil-6-fenilmetoxibenzoil)-3,5-bis(fenilmetoxi)benzoiloxi]-2-(4-fenilmetoxibenzamido)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octano (0,23 g, 0,224 mmol) em etanol (25 mL) numa garrafa de Parr foi tratada com ácido trifluoroacético (0,12 mL) e purgada com azoto. Foi adicionado catalisador Pearlman (140 mg), e a garrafa foi prontamente carregada com hidrogénio e agitada num aparelho Parr durante 18 horas. A garrafa foi cuidadosamente evacuada de hidrogénio, a solução foi filtrada através de Celite® e o bolo de filtro foi lavado com etanol (não deixado secar). O filtrado foi concentrado *in vacuo* e re-dissolvido em N,N-dimetilformamida (0,75 mL), depois carregada em HPLC; condições: A- 0,1% TFA/5% $\text{CH}_3\text{H}_2\text{O}$, B- CH_3CN , 100% A até 100% B durante uma hora, 15 mL/min, 41 x 250 mm coluna C_{18} .

As fracções (uma/min) 36-39 foram combinadas, parcialmente *in vacuo*, e secas por congelamento durante a noite para produzir anti-3-[4-(2-carboxi-6-hidroxibenzoil)-3,5-dihidroxibenzoiloxi]-2-(4-hidroxibenzamido)-8-

~~_____~~

metil-8-azabicyclo[3,2,1]octano, sal de ácido trifluoroacético (120 mg, 82%) como um sólido volumoso amarelo pálido; p.f. 250°C (dec).

EXEMPLO 12



sin-3-[4-(2-hidroxicarbonil-6-hidroxi benzoil)-3,5-dihidroxi benzoiloxi]-3-(4-hidroxi benzamido)-bicyclo[2,2,1]heptano.

A uma solução de ($\pm$) norcamfor (5,5 g, 50 mmol) em benzeno (30 mL) e éter (10 mL) foi adicionado nitrito de isoamilo (7,45 mL, 55 mmol) a 0°C sob azoto. A solução foi arrefecida para -10°C e foi adicionado terc-butóxido de sódio (10 g, 104 mmol) em porções (1 hora), mantendo a temperatura interna aproximadamente -10°C. Depois da adição, a mistura de reacção foi agitada durante 1 hora a -10°C, depois a -5°C durante 12 horas. A mistura foi deitada em água/gelo (50 mL) e lavada com éter (3 x 40 mL). A fase aquosa foi acidificada com HCl a 2N e extraída com éter (3 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4) e evaporadas para dar 6,6 g de material bruto. A coluna cromatográfica (gel de sílica; hexano:EtOAc/80:20) produziu 3,7 g da correspondente oxima (53%) como um óleo.

A uma solução de oxima obtida anteriormente (600 mg, 4,32 mmol)



em éter (20 mL) foi adicionado LAH (350 mg, 9,22 mmol) em porções à temperatura ambiente sob azoto. A mistura de reacção foi então refluxada durante 3,5 horas, arrefecida até à temperatura ambiente, diluída com éter (20 mL), e cuidadosamente adicionada à solução de sal de Rochelle. A camada de éter foi separada e a camada aquosa foi extraída com éter (3 x 10 mL). A solução combinada foi seca (Na_2SO_4) e evaporada para dar 450 mg de um material semi-sólido (82%). O resíduo foi utilizado directamente na fase de reacção seguinte sem qualquer purificação adicional.

A uma solução arrefecida com gelo de 2-hidroxi-3-aminobiciclo[2,2,1]heptano (400 mg, 3,14 mmol) em CH_2Cl_2 (18 mL) foi adicionado KOH (sol a 2,0M, 5 mL). Cloreto de p-benziloxibenzoilo (775 mg, 3,14 mmol) foi então adicionado em porções. A mistura de reacção foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e foi agitada durante 2,5 horas, depois foi diluída com $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1, 30 mL) e a fase orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). A solução orgânica combinada foi lavada com salmoura, foi seca (Na_2SO_4), e evaporada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia (gel de sílica), hexanos/EtOAc, 60:40) para dar 580 mg (55%) de sin-endo-2-hidroxi-3-(4-benziloxibenzamido)-biciclo[2,2,1]heptano e 20 mg (1,9%) do correspondente anti-2-hidroxi-3-(4-benziloxibenzamido)biciclo[2,2,1]-heptano. **Sin:** p.f. 158-160°C.

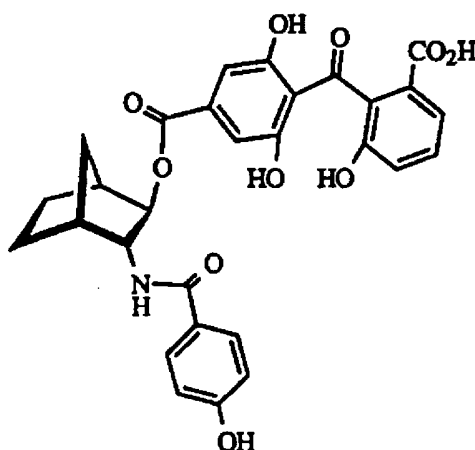
A uma solução de sin-endo-2-hidroxi-3-(4-benziloxibenzamido)-biciclo[2,2,1]heptano (135 mg, 0,4 mmol) em CH_2Cl_2 (8 mL) foi adicionado DMAP (25 mg), Et_3N (0,21 mL, 1,5 mmol), seguido da adição lenta de uma solução do correspondente cloreto de ácido do Exemplo 2 (ca 0,4 mmol) em CH_2Cl_2 (4 mL) à temperatura ambiente sob azoto. A mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas, depois o solvente foi parcialmente evaporado *in vacuo* e a mistura em bruto foi purificada por



cromatografia flash (gel de sílica; hexano/EtOAc, 70:30) para se produzir 280 mg (70%) de sin-endo-2-[4-(2-benziloxicarbonil-6-benziloxibenzoil)-3,5-dibenziloxibenzoiloxi]-3-(4-benziloxibenzamido)-biciclo[2,2,1]heptano

A uma solução do material acoplado obtido anteriormente (280 mg, 280 μ mol) em EtOAc/EtOH (3:1, 90 mL) foi adicionado 20% Pd(OH)₂/C (120 mg). A mistura de reacção foi então agitada à temperatura ambiente sob H₂ durante 3 dias. A mistura foi filtrada através de Celite® e o solvente foi evaporado *in vacuo*. O resíduo amarelo foi purificado por HPLC (21 x 250 mm coluna C₁₈; A: 5% CH₃CN em H₂O + 0,1% TFA, B: 100% CH₃CN; 0-50 B durante 1 hora) para dar 108 mg (67%) do produto como um pó amarelo; p.f. 174-181°C (dec).

EXEMPLO 13



anti-2-[4-(2-hidroxicarbonil-6-hidroxibenzoil)-3,5-dihidroxibenzoiloxi]-3-(4-hidroxibenzamido)-biciclo[2,2,1]heptano.

A uma solução de ($\pm$) norcamfor (5,5 g, 50 mmol) em benzeno (30 mL) e éter (10 mL) foi adicionado nitrito de isoamilo (7,45 mL, 55 mmol) a 0°C



sob azoto. A solução foi arrefecida para -10°C e foi adicionado terc-butóxido de sódio (10 g, 104 mmol) em porções (1 hora), mantendo a temperatura interna a $\approx -10^{\circ}\text{C}$. Depois da adição, a mistura de reacção foi agitada durante 1 hora a -10°C , depois a -5°C durante 12 horas. A mistura foi deitada em água/gelo (50 mL) e lavada com éter (3 x 40 mL). A fase aquosa foi acidificada com HCl a 2N e extraída com éter (3 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4) e evaporadas para dar 6,6 g de material bruto. A coluna cromatográfica (gel de sílica; hexano:EtOAc/80:20) produziu 3,7 g da correspondente oxima (53%) como um óleo.

A uma solução de oxima obtida anteriormente (560 mg, 4,02 mmol) em EtOH absoluto (25 mL) foi adicionado um excesso de sódio (até a solução estar saturada) em porções à temperatura ambiente. Quando a reacção ficou completa como indicado por TLC (hexano:EtOAc/1:1), o solvente foi evaporado *in vacuo* e ao resíduo gomoso foi adicionado éter. O precipitado branco (etóxido de sódio) foi separado por filtração, e a fase orgânica foi lavada com salmoura, seca (Na_2SO_4), evaporada. O aminoálcool bruto (320 mg) foi utilizado directamente na fase de reacção seguinte sem qualquer purificação adicional.

A uma solução arrefecida com gelo de 2-hidroxi-3-aminobiciclo[2,2,1]heptano (320 mg, ca. 2,52 mmol) em diclorometano (20 mL) foi adicionado KOH (sol a 2,0M, 5 mL). Cloreto de 4-benziloxibenzoilo (621 mg, 2,52 mmol) foi adicionado em porções. A mistura de reacção foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e foi agitada durante 2,5 horas, depois foi diluída com $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1, 30 mL) e a fase orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi lavada com salmoura, foi seca (Na_2SO_4), e evaporada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia (gel de sílica), hexanos/EtOAc, 60:40) para dar 170 mg (20%) de sin-endo-2-hidroxi-3-(4-benziloxibenzamido)-biciclo[2,2,1]heptano e 195 mg (23%) de anti-2-

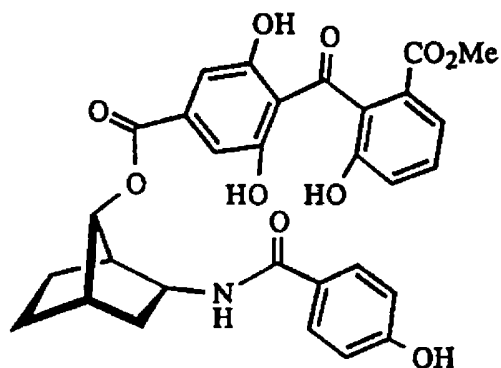


hidroxi-3-(4-benziloxibenzamido)biciclo[2,2,1]-heptano. **Anti:** p.f. 153-154°C.

A uma solução de anti-2-hidroxi-3-(4-benziloxibenzamido)-biciclo[2,2,1]heptano (135 mg, 0,4 mmol) em CH_2Cl_2 (8 mL) foi adicionado DMAP (25 mg), Et_3N (0,21 mL, 1,5 mmol), seguido da adição lenta de uma solução do correspondente cloreto de ácido do Exemplo 2 (ca 0,4 mmol) em CH_2Cl_2 (4 mL) à temperatura ambiente sob azoto. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas, depois o solvente foi parcialmente evaporado *in vacuo* e a mistura em bruto foi purificada por cromatografia flash (gel de sílica; hexano/ EtOAc , 70:30) para se produzir 295 mg (74%) de anti-2-[4-(2-benziloxi-carbonil- 6- benziloxibenzoil)- 3,5 -dibenziloxibenzoiloxi]- 3- (4-benziloxibenzamido)-biciclo[2,2,1]heptano.

A uma solução do material acopolado obtido anteriormente (295 mg, 295 μmol) em EtOAc/EtOH (3:1, 21 mL) foi adicionado 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (120 mg). A mistura de reação foi então agitada à temperatura ambiente sob H_2 durante 2 dias. A mistura foi filtrada através de Celite® e o solvente foi evaporado *in vacuo*. O resíduo amarelo foi purificado por HPLC (21 x 250 mm coluna C_{18} ; A: 5% CH_3CN em H_2O + 0,1% TFA, B: 100% CH_3CN ; 0-50 B durante 1 hora) para dar 110 mg (68%) do produto como um pó amarelo claro; p.f. 185-193°C (dec).

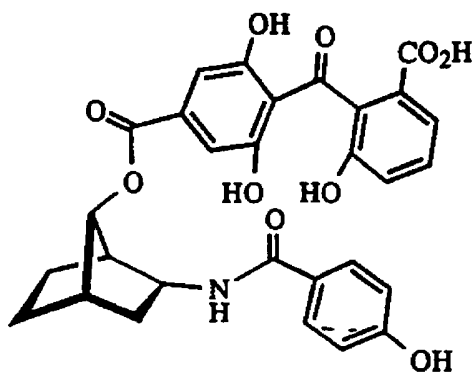
EXEMPLO 14



7-[4-(-2-metoxycarbonil-6-hidroxi-benzoil)-3,5-dihidroxi-benzoiloxi]-2-(4-hidroxi-benzamido)biciclo[2,2,1]heptano

A uma solução do ácido do Exemplo 15 (28 mg, 51 μ mol) em CH_3OH (0,5 mL) foi adicionado TMSCHN_2 (10% solução em CH_2Cl_2 , 0,3 ml) gota a gota à temperatura ambiente sob N_2 . Depois da adição, a mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos, depois o solvente foi evaporado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por TLC preparativa (gel de sílica, CH_2Cl_2 /tolueno/hexanos/ EtOAc / CH_3OH , 4:2:1:2:1) para se produzir um resíduo amarelo que foi então triturado com hexanos- Et_2O (1.1) para dar 16 mg (55%) do produto como um pó amarelo claro depois da filtração; p.f. 205-212°C (dec).

EXEMPLO 15





7-[4-(2-hidroxicarbonil-6-hidroxi-benzoil)-3,5-dihidroxi-benzoiloxi]-2-(4-hidroxi-benzamido)biciclo[2,2,2]heptano

A uma solução de $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (1,19 mL, 4 mmol) em diclorometano (15 mL) foi adicionado TMSN_3 (2,12 mL, 8 mmol) gota a gota a 0°C sob azoto. A mistura de reacção foi agitada a 0°C durante 20 minutos, depois uma solução de 2,3-exo-epoxinorbornano (881 mg, 8 mmol) em diclorometano (4 mL) foi adicionado gota a gota a 0°C . A mistura de reacção foi agitada durante 1 hora, depois foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e foi agitada durante 16 horas. A solução foi passada através de uma almofada de gel de sílica e o solvente foi evaporado *in vacuo*. O resíduo amarelo foi purificado por coluna cromatográfica (gel de sílica; H: EtOAc/9:1, depois 8:2) para dar 700 mg (57%) do derivado azidoálcool correspondente ; p.f. $52-54^\circ\text{C}$

A uma solução de composto azido (256 mg, 1,67 mmol) em EtOAc/EtOH (3:1, 20 mL) foi adicionado 10% Pd/C (56mg). A mistura de reacção foi então agitada á temperatura ambiente sob H_2 durante 18 horas. A mistura foi filtrada através de Celite® e o solvente foi evaporado *in vacuo* para dar 210 mg (99%) do aminoálcool correspondente. O resíduo bruto foi utilizado directamente na próxima fase de reacção sem qualquer purificação adicional.

A uma solução arrefecida em gelo de 2-amino-7-hidroxi-biciclo[2,2,1]heptano obtida anteriormente (200 mg, 1,57mmol) em CH_2Cl_2 (18 mL) foi adicionado KOH (sol. A 2,0M, 4 mL). Cloreto de 4-benziloxibenzoilo (387 mg, 1,57 mmol) foi então adicionado em porções. A mistura de reacção foi deixada aquecer até à temperatura ambiente durante 2,5 horas, depois foi diluída com $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1.1 20 mL) e a fase orgânica separada. A camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). A solução orgânica combinada foi lavada com

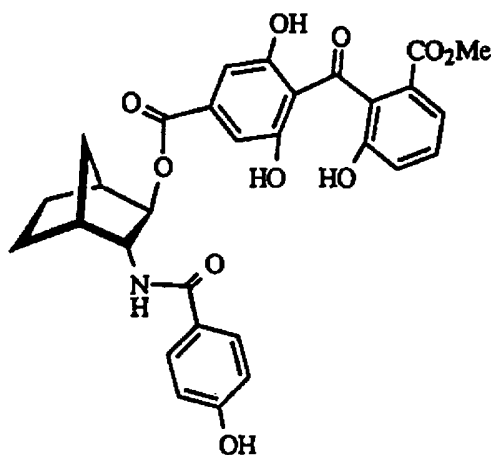


salmoura, seca (Na_2SO_4), e evaporada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia (gel de sílica; hexanos/EtOAc, 60:40 depois 1:1) para dar 320 mg (60%) de 7-hidroxi-2-(4-benziloxibenzamido)biciclo[2,2,1]heptano como um material sólido branco; p.f. 154-155°C.

A uma solução de 7-hidroxi-2-(4-benziloxibenzamido)biciclo[2,2,1]heptano 8135 mg, 0,4 mmol) em CH_2Cl_2 88 mL) foi adicionado DMPA (10 mg), Et_3N (0,21 mL, 1,5 mmol), seguido da adição lenta de uma solução do cloreto de ácido de benzofenona correspondente (ca 0,4 mmol) em CH_2Cl_2 (4 mL) à temperatura ambiente sob azoto. A mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas, depois o solvente foi parcialmente removido *in vacuo* e a mistura em bruto foi purificada por cromatografia flash (gel de sílica; hexano/EtOAc, 1:1) para se produzir 200 mg (50%) de 7-[4-(2-benziloxicarbonil-6-benziloxibenzoil)-3,5-dibenziloxibenzoiloxi]-2-(4-benziloxibenzamido)biciclo[2,2,1]heptano.

A uma solução de 7-[4-(2-benziloxicarbonil-6-benziloxibenzoil)-3,5-dibenziloxibenzoiloxi]-2-(4-benziloxibenzamido)biciclo[2,2,1]heptano (180 mg, 180 μmol) em EtOAc/EtOH (3:1, 21 mL) foi adicionado 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (100 mg). A mistura de reacção foi então agitada à temperatura ambiente sob H_2 durante 20 horas. A mistura foi filtrada através de Celite® e o solvente foi evaporado *in vacuo*. O resíduo amarelo foi purificado por HPLC (21 x 250 mm coluna C_{18} ; A: 5% CH_3CN em H_2O + 0,1% TFA, B: 100% CH_3CN ; 0-50 B durante 1 hora) para dar 68 mg (69%) do produto como um pó amarelo claro; p.f. 177-183°C (dec).

EXEMPLO 16

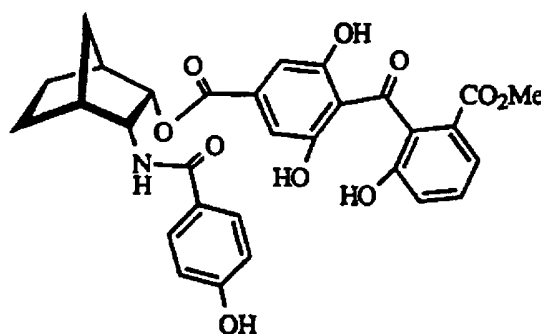


Anti-2-[4-(-2-metoxycarbonil-6-hidroxi-benzoil)-3,5-dihidroxi-benzoiloxi]-3-(4-hidroxi-benzamido)biciclo[2,2,1]heptano

A uma solução do ácido do Exemplo 13 (28 mg, 51 μmol) em MeOH (0,5 mL) foi adicionado TMSCHN₂ (10% solução em CH₂Cl₂, 0,3 ml) gota a gota (durante um período de 1,5 hora) a à temperatura ambiente sob N₂. Depois da adição estar completa como indicado por TLC, foi adicionado MeOH (1 mL) e o solvente foi evaporado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por TLC preparativo (gel de sílica, CH₂Cl₂ /hexanos/EtOAc/MeOH, 4:3,5:2:0,5) para se produzir um resíduo amarelo que foi então triturado com hexanos-Et₂O (1:1) para dar 15 mg (53%) do produto como um pó amarelo claro depois da filtração; p.f. 185-191°C (dec).



EXEMPLO 17



sin-2-[4-(-2-metoxycarbonil-6-hidroxi-benzoil)-3,5-dihidroxi-benzoiloxi]-3-(4-hidroxi-benzamido)biciclo[2,2,1]heptano

A uma solução do ácido do Exemplo 12 (55 mg, 0,1 mmol) em MeOH (1 mL) foi adicionado TMSCHN₂ (solução a 2M em hexano, 0,5 ml) gota a gota (durante 3,5 horas) à temperatura ambiente sob N₂. A mistura de reação foi agitada durante um período adicional de 0,5 hora depois da adição da solução de TMSCHN₂. Foi então adicionado metanol (1 mL) e o solvente foi evaporado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por TLC preparativo (gel de sílica, CH₂Cl₂ /EtOAc/hexano/MeOH, 4:3:2,5:0,5, desenvolvido duas vezes) para se produzir um resíduo amarelo que foi então triturado com hexanos-Et₂O (1:1) para dar 42 mg (75%) do produto como um pó amarelo claro depois da filtração; p.f. 162-170°C (dec).

The chemical structure shows a benzofuran system. The furan ring is substituted at the 2-position with a cyclopentadiene ring. The cyclopentadiene ring has a hydroxyl group at the 1-position and a carboxylic acid group at the 3-position. The carboxylic acid group is further substituted with a benzene ring, which has a hydroxyl group at the 4-position. The benzene ring is also substituted with a carboxylic acid group at the 1-position. The cyclopentadiene ring is also substituted with a carboxylic acid group at the 5-position. The carboxylic acid group is further substituted with a benzene ring, which has a hydroxyl group at the 4-position. The benzene ring is also substituted with a carboxylic acid group at the 1-position.

A uma solução de 2'-(1,6-dioxanilo)-6'metoximetoxi-2,6-di(metoximetoxi)-4-(1,1-dimetiletilsililoximetil)benzofenona (858 mg, 1,45 mmol em THF anidro (10 mL) sob uma atmosfera de azoto foi adicionado fluoreto de tetrabutylamónio (2,89 mL, 2,89 mmol, 1M em THF) gota a gota durante 5 minutos. A mistura de reacção foi deixada agitar durante 2 horas à temperatura ambiente, e depois foi diluída com acetato de etilo (150 mL) e foi lavada com água (2 x 30 mL) e salmoura (30 mL). A camada de acetato de etilo foi seca sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada, e os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por coluna de cromatografia flash (gel de sílica, 3:1 acetato de etilo:hexano) o qual forneceu um óleo do álcool (625 mg, 90%).



A uma solução de álcool (560 mg, 1,17 mmol) em diclorometano anidro (15 mL) sob uma atmosfera de azoto a 0°C foi adicionado trietilamina (326 mL, 2,34 mmol) e cloreto de metanossulfonilo (100 mL, 1,29 mmol) gota a gota durante 10 minutos. A mistura de reacção foi deixada aquecer até à temperatura ambiente enquanto se agitava durante 1 hora. A mistura de reacção foi diluída com acetato de etilo (150 mL) e foi lavada com água destilada (40 mL) e salmoura (25 mL). A camada de acetato de etilo foi seca sobre MgSO_4 anidro, foi filtrada e os voláteis foram removidos sob pressão reduzida.

A uma solução do mesilato bruto obtido anteriormente em acetona com qualidade HPLC (20 mL) foi adicionado iodeto de sódio (523 mg, 3,51 mmol) sob uma atmosfera de azoto e a mistura de reacção foi deixada agitar durante 2,5 horas à temperatura ambiente. A mistura de reacção foi diluída com acetato de etilo 8150 mL) e lavada com água destilada (50 mL) e salmoura (30 mL). A camada de acetato de etilo foi seca sobre MgSO_4 anidro, filtrada e os voláteis foram removidos sob pressão reduzida.

A uma suspensão de hidreto de sódio (140 mg, 3,51 mmol, 60% óleo mineral) em THRF destilado recentemente (5 mL) sob uma atmosfera de azoto a 0°C é adicionada uma solução de anti-1-(4-benziloxibenzamido)-2-indanol (330 mg, 1,24 mmol) em THF destilado recentemente (20 mL) gota a gota durante 15 minutos. A mistura de reacção é deixada a agitar enquanto aquecia até à temperatura ambiente durante 1,5 hora. Uma solução do iodeto gerado anteriormente em THF destilado recentemente (20 mL) é adicionada gota a gota durante 20 minutos. A mistura de reacção é deixada a agitar durante 3 horas à temperatura ambiente. A mistura de reacção é re-arrefecida para 0°C e temperada com NH_4Cl saturado (10 mL). A mistura de reacção é diluída com acetato de etilo (250 mL) e lavada com água destilada (75 mL) e salmoura (25 mL). A camada de acetato de etilo é seca sobre MgSO_4 anidro, filtrada, e os



voláteis são removidos sob pressão reduzida. O produto bruto é purificado por coluna de cromatografia flash (gel de sílica, 1% metanol clorofórmio).

A uma suspensão de gel de sílica (1,03 g) em diclorometano (1,40 mL) foi adicionado 2,5% H_2SO_4 (103 mg). A mistura de reacção é deixada agitar até a camada inferior desaparecer. O acetal da fase anterior (345 mg, 0,477 mmol) em diclorometano (10 mL) é adicionado e a mistura de reacção é deixada agitar durante a noite. A mistura de reacção é temperada com NaOH a 1N (50 mL) e é filtrada. Os voláteis são removidos sob pressão reduzida para fornecer uma mistura em bruto de dois aldeídos.

A uma solução dos aldeídos em bruto em acetonitrilo (20 mL) sob uma atmosfera de azoto a 0°C é adicionada N,N-diisopropiletilamina (166 mL, 0,954 mmol) seguida da adição gota a gota de éter metil clorometílico (72 mL, 0,954 mmol) durante 10 minutos. A mistura de reacção é deixada a agitar à temperatura ambiente durante 48 horas durante as quais são adicionados diisopropiletilamina (966 mL, 5,72 mmol) e éter metil clorometílico (432 mL, 5,72 mmol) são adicionados em seis porções. A mistura de reacção é diluída com acetato de etilo (75 mL) e lavada com água destilada (3 x 25 mL) e salmoura (1 x 25 mL). A camada de acetato de etilo é seca sobre MgSO_4 , filtrada e os voláteis são removidos sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por coluna de cromatografia flash (gel de sílica, 100:1 Clorofórmio:metanol) seguida de cromatografia radial (gel de sílica, 200:1 Clorofórmio:metanol) para fornecer o composto em título. (432 mL, 5,72 mmol) são adicionados em seis porções. A mistura de reacção é diluída com acetato de etilo (75 mL) e foi lavada com água destilada (3 x 25 mL) e salmoura (1 x 25 mL). A camada de acetato de etilo é seca sobre MgSO_4 , filtrada e os voláteis são removidos sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por coluna de cromatografia flash (gel de sílica, 100:1 Clorofórmio:metanol) seguida de cromatografia radial (gel de sílica, 200:1



Clorofórmio:metanol) para fornecer o composto em título.

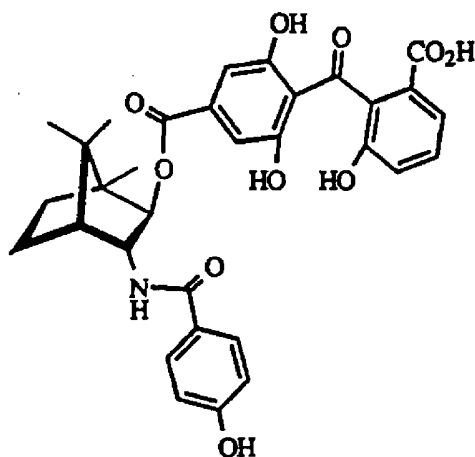
anti-1-[4-(2-Carboxi-6-hidroxibenzoil)-3,5-dihidroxibenziloxi]-2-(4-hidroxibenzamido)indano.

A uma solução de aldeído a partir da fase anterior (142 mg, 0,213 mmol) em acetonitrilo (50 mL) é adicionada uma solução de ácido sulfâmico (28 mg, 0,285 mmol) em água destilada (3 mL) gota a gota durante 5 minutos seguida da adição gota a gota de uma solução de NaClO₂ (32 mg, 0,285 mmol) em água destilada para agitar durante 0,5 hora à temperatura ambiente os voláteis são removidos sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetato de etilo (175 mL) e lavado com água destilada (3 x 20 mL) e salmoura (1 x 20 mL). A camada de acetato de etilo é seca sobre MgSO₄ anidro, filtrada, e os voláteis são removidos sob pressão reduzida.

A uma solução de ácido carboxílico em bruto (90 mg, 0,132 mmol) em metanol (12 mL) é adicionado HCl concentrado (30 gotas) à temperatura ambiente e a mistura de reacção é deixada a agitar durante 5 horas. Os voláteis são removidos sob pressão reduzida. O produto é cromatografado numa coluna C18 Dynamax[®] (21 mm ID x 30 cm comprimento) utilizando gradiente a partir de 100% A (0,% TFA e 5% acetonitrilo em água) para 100% B (acetonitrilo puro) durante 60 minutos a 15 mL/min. A remoção dos voláteis sob pressão reduzida fornece o composto em título.

EXEMPLO 19

Anti-2-[4-(-2-carboxi-6-hidroxibenzoil)-3,5-dihidroxibenzoiloxi]-3-(4-hidroxibenzamido)biciclo[2,2,1]-1,7,7-trimetilheptano



2-hidroxi-3-(4-benziloxibenzamido)bicyclo[2,2,1]-1,7,7-trimetilheptano.

A uma solução de (1R)-(+)-camforquinona-3-oxima (700 mg, 3,86 mmol) em EtOH absoluto (20 mL) foi adicionado um excesso de sódio (até a solução estar saturada) em porções à temperatura ambiente. A mistura quente foi agitada durante 4 horas (uma pequena quantidade do material permaneceu). O solvente foi evaporado *in vacuo*. O resíduo bruto foi utilizado na fase de reacção seguinte sem qualquer purificação adicional.

A uma solução arrefecida com gelo de 2-hidroxi-3-aminobicyclo[2,2,1]-1,7,7-trimetilheptano (ca. 3,86 mmol) em diclorometano (12 mL) foi adicionado hidróxido de potássio (2,0 M sol, 6 mL). Cloreto de 4-benziloxibenzoilo (951,5 mg, 3,86 mmol) foi adicionado em porções. A mistura de reacção foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e foi agitada durante 3 horas, depois foi diluída com CH₂Cl₂ (10 mL) e a fase orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). A camada orgânica foi seca (Na₂SO₄), e evaporada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia (gel de sílica; hexanos/EtOAc, 70:30) para dar 150 mg (10% overall) de 2-hidroxi-3-(4-benziloxibenzamido)bicyclo[2,2,1]-1,7,7-trimetilheptano. P.f. 55-50°C.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,73 (2H, d, J=8,8Hz), 7,40 (5H, m), 7,01 (2H, d,



$J=8,8\text{Hz}$), 6,30 (1H, br s), 5,12 (2H, s), 4,12 (1H, m), 3,76 (1H, s), 3,38 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$), 1,92 (1H, t, $J=4,1\text{Hz}$), 1,66 (2H, m), 1,38 (1H, m), 1,20 (3H, s), 1,11 (1H, m), 0,95 (3H, s), 0,92 (3H, s).

IV (KBr): 3361, 2953, 2874, 1624, 1539, 1500, 1249, 1176, 1011 cm^{-1} .

Análise Calc. Para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_3$:

C, 75,96; H, 7,70; N, 3,69.

Encontrado: C, 76,05; H, 7,95; N, 3,67.

Anti-2-[4-(2-benziloxicarbonil-6-benziloxibenzoil)-3,5-dibenziloxibenzoiloxi]-3-(4-benziloxibenzamido)biciclo[2,2,1]-1,7,7-trimetilheptano.

A uma solução de anti-2-hidroxi-3-(4-benziloxibenzamido)-biciclo[2,2,1]-1,7,7-trimetilheptano (110 mg, 0,29 mmol) em CH_2Cl_2 (4 mL) foi adicionado DMAP (25 mg), Et_3N (0,21 mL, 1,5 mmol), seguido da adição lenta de uma solução do cloreto de ácido de benzofenona correspondente (ca 0,324 mmol) em CH_2Cl_2 (4 mL) à temperatura ambiente sob azoto. A mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente durante a noite, depois o solvente foi parcialmente evaporado *in vacuo* e a mistura em bruto foi purificada por cromatografia flash (gel de sílica; hexano/ EtOAc , 70:30) para se produzir 100 mg (33%) de anti-2-[4-(2-benziloxicarbonil-6-benziloxibenzoil)-3,5-dibenziloxibenzoiloxi]-3-(4-benziloxibenzamido)biciclo[2,2,1]-1,7,7-trimetilheptano.

A uma solução do material anterior (100 mg, 96 μmol) em EtOAc/EtOH (3:1, 20 mL) foi adicionado 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (50 mg). A mistura de reacção foi então agitada à temperatura ambiente sob hidrogénio durante 3 dias.



A mistura foi filtrada através de Celite® e o solvente foi evaporado *in vacuo*. O resíduo amarelo foi purificado por HPLC (21 x 250 mm coluna C18; A: 5% CH₃CN em H₂O + 0,1% TFA, B: 100% CH₃CN; 0-100 B durante 1 hora) para dar 26 mg (46%) do produto como um pó amarelo claro.p.f.192-196°C dec.

¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz) d: 7,53 (2H, d, J=8,7Hz), 7,28 (1H,d, J=8,2Hz), 7,06 (1H, t, J=8,1Hz), 6,81 (1H, d, J=8,1Hz), 6,70 (2H, s), 6,61 (2H, d, J=8,7Hz), 4,79 (1H, d, J=3,5Hz), 4,41 (1H, m), 1,89 (1H, br s), 1,56-1,21 (4H, m), 1,07 (3H, s), 0,71 (3H, s).

IV (KBr): 3387, 3308, 2961, 1703, 1634, 1607, 1505, 1425, 1368, 1238, 1176, 764 cm⁻¹.

MS m/e (intensidade relativa) 590 (M⁺ +1, 32), 589 (M⁺, 2), 301 (10), 273 (18), 272 (100), 177 (14), 152 (12), 121 (58).

Análise Calc. Para C₃₂H₃₁NO₁₀. 0,5 TFA:

C, 61,30; H, 4,91; N, 2,17.

Encontrado: C, 61,50; H, 4,79; N, 2,24.

EXEMPLO 20

8-exo-[4-(-2-carboxi-6-hidroxibenzoil)-3,5-dihidroxibenzoiloxi]-9-endo-(4-hidroxibenzamido)triciclo[5,2,1,0(2,6)]decano

triciclo[5,2,1,0(2,6)]decan-8,9-diona, oxima.



Uma solução arrefecida -20°C) de 8-cetotriciclo[5,2,1,0]-decano (7,51 g, 50 mmol) em tetrahidrofurano anidro (50 mg) sob azoto foi tratada com nitrito de n-butilo (6,70 mL, 5,92 g, 57,3 mmol), depois com *t*-butóxido de potássio sólido (11,22 g, 100 mmol) em porções numa velocidade para manter a temperatura do pot abaixo de -10°C . A mistura vermelha foi agitada a -10°C durante 1 hora e a 5°C durante 3,5 horas, depois foi temperada pela adição de água gelada (125 mL). A mistura foi tratada com ácido clorídrico concentrado (11 mL, 132 mmol), depois a solução aquosa foi extraída com cloreto de metileno (150 mL, depois 2 x 100 mL). A solução orgânica combinada foi lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado (2 x 100 mL), água (100 mL), foi seca (Na_2SO_4), e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado em gel de sílica (eluiu com 5% acetona/cloreto de metileno) para produzir triciclo[5,2,1,0(2,6)decan-8,9-diona, oxima (4,88 g, 54,5%) como um sólido branco.

8-exo-Hidroxi-9-endo-(4-fenilmetoxibenzamido)-triciclo-[5,2,1,0(2,6)]decano

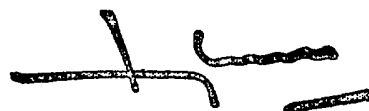
Uma solução de tíciclo[5,2,1,0(2,6)]decan-8,9-diona, oxima (0,90g, 5,0 mmol) em álcool desnaturado 3A anidro (50 mL) sob azoto foi tratada em porções com esferas de sódio (4,0 g, 174 mmol) durante 30 minutos numa velocidade para manter a temperatura entre $40 - 60^{\circ}\text{C}$. Algumas das últimas esferas não se dissolveram prontamente, e a mistura foi aquecida para $65 \pm 5^{\circ}\text{C}$ durante uma hora e foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi retirado em tolueno (125 mL), depois foram adicionados salmoura (50 mL) e isopropanol (25 mL). A camada orgânica foi separada depois da agitação, e a solução aquosa foi extraída com cloreto de metileno (2 x 50 mL) contendo algum isopropanol. A solução orgânica combinada contendo aminoálcool intermediário foi seca (Na_2SO_4) e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em tolueno e reconcentrado para assegurar que todos os alcoóis foram removidos, depois foi dissolvido em cloreto



de metileno (25 mL) e tratado com hidróxido de sódio a 1N (15 mL) e cloreto de 4-benziloxibenzoilo (1,60 g, 6,5 mmol). Esta mistura foi agitada durante 18 horas e separada. A solução aquosa foi extraída com cloreto de metileno (25 mL), e a solução orgânica combinada foi concentrada *in vacuo* e retirada em 4:1 metanol/água (25 mL). A mistura foi tratada com hidróxido de potássio (2,5 g) e foi agitada a 55 – 60°C durante 2 horas, depois foi concentrada para remover a maioria do metanol. A solução aquosa foi extraída com cloreto de metileno (3 x 50 mL), e a solução orgânica combinada foi lavada com água (50 mL), seca (Na₂SO₄), e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado em gel de sílica (eluiu com 10% acetona/cloreto de metileno) para se produzir 8-exo-hidroxi-9-endo-(4-fenilmetoxibenzamido)triciclo[5,2,1,0(2,6)]decano (0,63 g, 33%), o qual tinha um p.f. (EtOAc/hexan) 162-164°C, e foi precedido por isômero endo-endo (0,26 g, 14%).

8-exo-[4-(-2-carbofenilmetoxi-6-fenilmetoxibenzoil)-3,5-bis(fenilmetoxi)benzoiloxi]-9-endo-(4-fenilmetoxibenzamido)triciclo[5,2,1,0(2,6)]decano

Uma solução de ácido 4-(2-carbofenilmetoxi-6-fenilmetoxibenzoil)-3,5-bis(fenilmetoxi)benzóico (0,34 g, 0,50 mmol) em cloreto de metileno anidro (3 mL) foi tratada com N,N-dimetilformamida anidro (4 gotas), depois com cloreto de oxalilo a 2,0N/cloreto de metileno (0,40 mL, 0,80 mmol), e a mistura foi agitada durante uma hora sob um tubo de secagem. A solução foi concentrada *in vacuo*, diluída com tolueno anidro (10 mL), reconcentrada *in vacuo*, e concentrada sob alto vácuo durante uma hora. Tetrahidrofurano anidro (1,5 mL), N,N-dimetilformamida anidro (0,75 mL), trietilamina (0,75 mL), e 4-dimetilaminopiridina (50 mg) foram adicionados ao frasco, logo seguidos de 8-exo-hidroxi-9-endo-(4-fenilmetoxibenzamido)triciclo-[5,2,1,0(2,6)]decano (0,17 g, 0,45 mmol). A solução foi agitada sob azoto à temperatura ambiente durante 18



horas, depois foi diluída com tolueno (25 mL). A solução orgânica foi lavada com hidróxido de sódio (12 mL), água (12 mL), foi seca (Na_2SO_4), e concentrada *in vacuo*. Cromatografia em gel de sílica (eluiu com 2% acetona/cloreto de metileno) produziu 8-exo-[4-(2-carbofenilmetoxi-6-fenilmetoxibenzoil)-3,5-bis(fenilmetoxi) - benzoiloxi]- 9 -endo - (4- fenilmetoxibenzamido) triciclo[5,2,1,0(2,6)decano (0,332 g, 71%) como uma espuma branca.

8-exo-[4-(2-carboxi-6-hidroxibenzoil)-3,5-dihidroxibenzoiloxi]-9-endo-(4-hidroxibenzamido)triciclo[5,2,1,0(2,6)]decano

Uma solução de 8-exo[4-(2-carbofenilmetoxi-6-fenilmetoxibenzoil)- 3,5- bis (fenilmetoxi) benzoiloxi]-9-endo-(4-fenilmetoxibenzamido)triciclo[5,2,1,0(2,6)]decano (0,33 g, 0,32 mmol) em 6.1 etanol/acetato de etilo (35 mL) numa garrafa de Parr de 500 mL foi tratada com ácido trifluoroacético (0,15 mL) e purgada com azoto. Foi adicionado catalisador Pearlman (150 mg), e o recipiente foi carregado com hidrogénio (50 psi) e agitado num aparelho Parr durante 18 horas. A garrafa foi cuidadosamente evacuada de hidrogénio e a solução foi filtrada através de Celite®, depois o bolo de filtro foi lavado com etanol, mas não foi deixado secar. O filtrado foi concentrado *in vacuo* num sólido amarelo espumoso, o qual foi dissolvido em DMF (0,8 mL) e carregado em HPLC; condições: A- 01% TFA/5% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, B- CH_3CN , 100% A até 100% B durante uma hora, 25 mL/min, 41 x 250 mm coluna C18. Fracções (uma/min) 41 – 44 foram combinadas, parcialmente concentradas *in vacuo*, tratadas com algum CH_3Cn para solubilidade (produto não solúvel na água), e seco por congelamento durante 18 horas para se produzir 8-exo-[4-(2-carboxi-6-hidroxibenzoil)-3,5-dihidroxi-benzoiloxi]-9-endo-(4-hidroxibenzamido)-triciclo[5,2,1,0(2,6)]decano (166 mg, 82%) como um sólido volumoso amarelo pálido; p.f. 195-200°C (dec).

R_f (2.1 cloreto de metileno/metanol em sílica) 0,50;



IV (KBr) 1703, 1635, 1608 cm^{-1} ;

^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 11,66 (s, 2H), 9,97 (br s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,35 (d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 7,75 (d, 2H, $J=9\text{Hz}$), 7,38 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7,28 (t, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7,06 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 6,83 (s, 2H), 6,79 (d, 2H, $J=9\text{Hz}$), 4,83 (d, 1H, $J=2,5\text{Hz}$), 4,11 (m, 1H), 2,25 (d, 1H, $J=4\text{Hz}$), 2,10-2,20 (m, 1H), 2,07 (br s, 2H), 1,60-2,00 (m, 3H), 1,48 (br s, 2H), 1,10-1,30 (m, 1H), 0,90-1,10 (m, 2H); (3H, s).

Espectro de Massa (FAB): m/z 588.

Análise Calc. Para $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{NO}_{10} \cdot 0,25 \text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$:

C, 61,56; H, 4,97; N, 2,21.

Encontrado: C, 61,39; H, 4,89; N, 2,29.

EXEMPLO 21

8-endo-[4-(-2-carboxi-6-hidroxibenzoil)-3,5-dihidroxibenzoiloxi]-9-endo-(4-hidroxibenzamido)triciclo[5,2,1,0(2,6)]decano

triciclo[5,2,1,0(2,6)]decan-8,9-diona, oxima.

Uma solução arrefecida (-20°C) de 8-cetotriciclo[5,2,1,0]-decano (7,51 g, 50 mmol) em tetrahidrofurano anidro (50 mg) sob azoto foi tratada com nitrito de *n*-butilo (6,70 mL, 5,92 g, 57,3 mmol), depois com *t*-butóxido de potássio sólido (11,22 g, 100 mmol) em porções numa velocidade para manter a temperatura do recipiente abaixo de -10°C . A mistura vermelha foi agitada a -10°C durante 1 hora e a 5°C durante 3,5 horas, depois foi temperada pela adição de água gelada (125 mL). A mistura foi tratada com ácido clorídrico concentrado (11 mL, 132 mmol), depois a solução aquosa foi extraída com cloreto de metileno



(150 mL, depois 2 x 100 mL). A solução orgânica combinada foi lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado (2 x 100 mL), água (100 mL), foi seca (Na_2SO_4), e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado em gel de sílica (eluiu com 5% acetona/cloreto de metileno) para produzir triciclo-[5,2,1,0(2,6)]decan-8,9-diona, oxima (4,88 g, 54,5%) como um sólido branco.

**8-endo-Hidroxi-9-endo-(4-fenilmetoxibenzamido)-triciclo-[5,2,1,0(2,6)]-
decano**

Uma solução de tíciclo[5,2,1,0(2,6)]decan-8,9-diona, oxima (0,90g, 5,0 mmol) em álcool desnaturado 3A anidro (50 mL) sob azoto foi tratada em porções com esferas de sódio (4,0 g, 174 mmol) durante 30 minutos numa velocidade para manter a temperatura entre 40 – 60°C. Algumas das últimas esferas não se dissolveram prontamente, e a mistura foi aquecida para $65 \pm 5^\circ\text{C}$ durante uma hora e foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi retirado em tolueno (125 mL), depois foram adicionados salmoura (50 mL) e isopropanol (25 mL). A camada orgânica foi separada depois da agitação, e a solução aquosa foi extraída com cloreto de metileno (2 x 50 mL) contendo algum isopropanol. A solução orgânica combinada contendo aminoálcool intermediário foi seca (Na_2SO_4) e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em tolueno e reconcentrado para assegurar que todos os alcoóis foram removidos, depois foi dissolvido em cloreto de metileno (25 mL) e tratado com hidróxido de sódio a 1N (15 mL) e cloreto de 4-benziloxibenzoilo (1,60 g, 6,5 mmol). Esta mistura foi agitada durante 18 horas e separada. A solução aquosa foi extraída com cloreto de metileno (25 mL), e a solução orgânica combinada foi concentrada *in vacuo* e retirada em 4:1 metanol/água (25 mL). A mistura foi tratada com hidróxido de potássio (2,5 g) e foi agitada a 55 – 60°C durante 2 horas, depois foi concentrada para remover a maioria do metanol. A solução aquosa foi extraída com cloreto de metileno (3 x 50 mL), e a solução orgânica combinada foi lavada com água (50 mL), seca (Na_2SO_4), e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado em gel de sílica



(eluiu com 10% acetona/cloreto de metileno) para se produzir 8-endo-hidroxi-9-endo-(4-fenilmetoxibenzamido)tríciclo[5,2,1,0(2,6)]decano (0,26 g, 14%), o qual tinha um p.f. (acetonitrilo) 174-179°C, e foi seguido pelo isômero exo-endo (0,63 g, 33%).

8-endo-[4-(-2-carbofenilmetoxi-6-fenilmetoxibenzoil)-3,5-bis(fenilmetoxi)benzoiloxi]-9-endo-(4-fenilmetoxibenzamido)tríciclo[5,2,1,0(2,6)]-decano

Uma solução de ácido 4-(2-carbofenilmetoxi-6-fenilmetoxibenzoil)-3,5-bis(fenilmetoxi)benzóico (0,20 g, 0,29 mmol) em cloreto de metileno anidro (2 mL) foi tratada com N,N-dimetilformamida anidra (3 gotas), depois com 2,0N cloreto de oxalilo /cloreto de metileno (0,20 mL, 0,40 mmol), e a mistura foi agitada durante uma hora sob um tubo de secagem. A solução foi concentrada *in vacuo*, diluída com tolueno anidro (10 mL), reconcentrada *in vacuo*, e colocada sob alto vácuo durante uma hora. Tetrahydrofurano anidro (1,0 mL), N,N-dimetilformamida anidro (0,4 mL), trietilamina (0,4 mL), e 4-dimetilaminopiridina (30 mg) foram adicionados ao frasco, logo seguidos de 8-endo-hidroxi-9-endo-(4-fenilmetoxibenzamido)tríciclo-[5,2,1,0(2,6)]decano (0,087 g, 0,23 mmol). A solução foi agitada sob azoto à temperatura ambiente durante 18 horas, depois foi diluída com tolueno (20 mL). A solução orgânica foi lavada com hidróxido de sódio (10 mL), água (10 mL), foi seca (Na₂SO₄), e concentrada *in vacuo*. Cromatografia em gel de sílica (eluiu com 5% acetona/cloreto de metileno) produziu 8-endo-[4-(2-carbofenilmetoxi-6-fenilmetoxibenzoil)-3,5-bis(fenilmetoxi)benzoiloxi]-9-endo-(4-fenilmetoxibenzamido)tríciclo-[5,2,1,0(2,6)]decano (0,226 g, 94%) como uma espuma branca.

8-endo-[4-(-2-carboxi-6-hidroxibenzoil)-3,5-dihidroxibenzoiloxi]-9-endo-(4-



hidroxibenzamido)tríciclo[5,2,1,0(2,6)]decano

Uma solução de 8-endo-[4-(2-carbofenilmetoxi-6-fenilmetoxi-benzoil)- 3,5 – bis (fenilmetoxi)benzoiloxi]-9-endo-(4-fenilmetoxibenzamido)tríciclo[5,2,1,0(2,6)]decano (0,22 g, 0,21 mmol) em 4:1 etanol/acetato de etilo (25 mL) numa garrafa de Parr de 500 mL foi tratada com ácido trifluoroacético (0,10 mL) e purgada com azoto. Foi adicionado catalisador Pearlman (120 mg), e o recipiente foi carregado com hidrogénio (50 psi) e agitado num aparelho Parr durante 18 horas. A garrafa foi cuidadosamente evacuada de hidrogénio e a solução foi filtrada através de Celite®, depois o bolo de filtro foi lavado com etanol, mas não foi deixado secar. O filtrado foi concentrado *in vacuo* num sólido amarelo espumoso, o qual foi dissolvido em DMF (0,6 mL) e carregado em HPLC; condições: A- 01% TFA/5% CH₃CN/H₂O, B- CH₃CN, 100% A até 100% B durante uma hora, 25 mL/min, 41 x 250 mm coluna C18. Fracções (uma/min) 42 – 44 foram combinadas, parcialmente concentradas *in vacuo*, tratadas com algum CH₃CN para solubilidade (produto não solúvel na água), e seco por congelamento durante 18 horas para se produzir 8-endo-[4-(2-carboxi-6-hidroxibenzoil)-3,5-dihidroxi-benzoiloxi]-9-endo-(4-hidroxibenzamido)-tríciclo[5,2,1,0(2,6)]decano (93,2 mg, 70%) como um sólido volumoso amarelo pálido; p.f. 184-189°C .

R_f (15% metanol/cloreto de metileno em sílica) 0,25;

IV (KBr) 1703, 1634, 1608 cm⁻¹;

¹H RMN (d₆-DMSO) δ: 11,67 (s, 2H), 9,87 (br s, 2H), 7,63 (d, 2H, J=9Hz), 7,60 (m, 1H, J=8Hz), 7,29 (t, 1H, J=8Hz), 7,06 (d, 1H, J=8Hz), 6,95 (s, 2H), 6,72 (d, 2H, J=9Hz), 5,15 (dd, 1H, J=10, 4,5Hz), 4,47 (m, 1H), 2,40-2,65 (m, 2H), 2,36 (d, 1H, J=4Hz), 2,12 (d, 1H, J= 4Hz), 1,85 (m, 1H), 1,51 (d, 1H, J= 11Hz), 1,28 (d, 1H, J= 11Hz), 1,20 (m, 1H), 1,00 (m, 2H).



Espectro de Massa (FAB): m/z 588.

Análise Calc. Para $C_{32}H_{29}NO_{10} \cdot 0,25 C_2HF_3O_2 \cdot 0,5 H_2O$:

C, 62,45; H, 4,88; N, 2,24.

Encontrado: C, 62,30; H, 4,86; N, 2,26.

EXEMPLO 22

Uma forma de dosagem oral para administração dos compostos do presente invento é produzida por peneiração, mistura, e enchimento de uma cápsula de gelatina dura com os ingredientes do Quadro 2 seguinte.

Ingredientes	Quantidades
Sin-3-[4-(2-Carboxi-6-hidroxibenzoil)-3,5-dihidroxibenzoiloxi]-2-(4-hidroxibenzamido)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octano	50 mg
Estereato de magnésio	5 mg
Lactose	75 mg

EXEMPLO 23

A sacarose, sulfato de cálcio dihidrato e piridilimidazole mostrados no Quadro 3 seguinte, são misturados e granulados com solução de 10% gelatina. Os grânulos molhados são peneirados, secos, misturados com amido, talco e ácido estereático, ecran e comprimidos num comprimido .

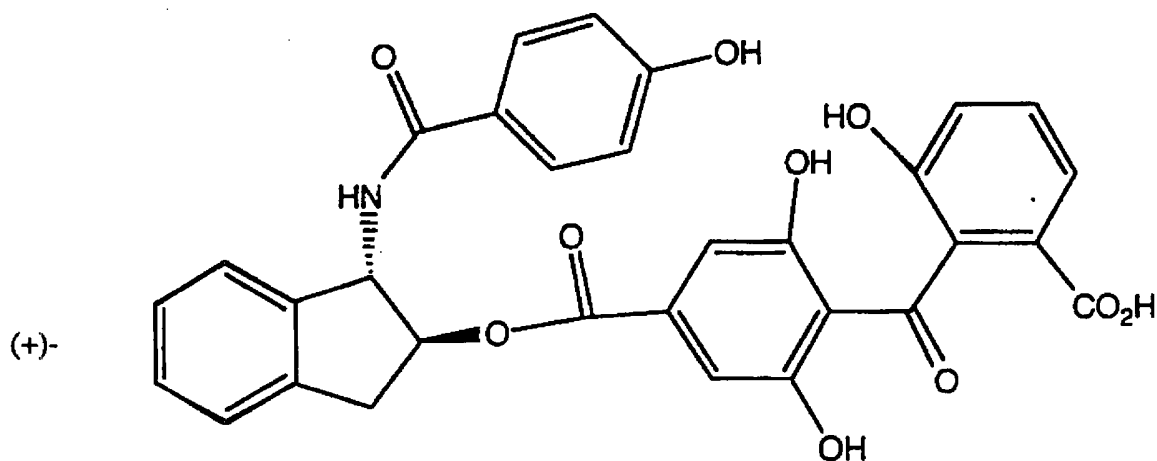
[Handwritten signature]

Ingredientes	Quantidades
Sin-2-[4-(2-hidroxicarbonil-6-hidroxi-benzoil)-3,5-dihidroxibenzoiloxi]-3-(4-hidroxibenzamido)-biciclo[2,2,1]heptano	100 mg
Dihidrato de sulfato de cálcio	150 mg
Sacarose	20 mg
Amido	10 mg
Talco	5 mg

EXEMPLO 24

Sal de ácido trifluoroacético, Sin-4-[4-(2-Carboxi-6-hidroxibenzoil)- 3,5 - dihidroxibenzoiloxi]- 3 - (4 - hidroxibenzoilamino)- 1-azabicyclo[3,2,2]-nonano, 75 mg, é disperso em 25 ml de solução salina normal para preparar uma preparação injectável.

EXEMPLO 25





(+)-anti-1-(4-Hidroxibenzamido)-2-[3,5-dihidroxi-4-(2-carboxi-6-hidroxi-benzoil)benzoiloxi]indano

(+)-1-(4-benziloxi)benzamido-2-[α -metoxi- α (trifluorometil)fenil]acetiloxi-indano

A uma suspensão de 1-(4-benziloxi)benzamido-2-hidroxi-indano (500 mg, 1,39 mmol), trietilamina (352 mg, 484 μ l, 3,48 mmol), em DMAP (169 mg, 1,39 mmol) em CH_2Cl_2 (15 mL) foi adicionado gota a gota cloreto de (S)-(+)- α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilacetilo (404 mg, 300 μ l, 1,60 mmol) à temperatura ambiente. Depois da agitação à temperatura ambiente durante 1 hora, a mistura de reacção foi cromatografada eluindo com 2,5:1/hexano:EtOAc para dar origem a um óleo amarelo pálido transparente (760 mg, 95%). A recristalização do óleo a partir de MeOH produziu um único enanteómero (140 mg, >99% ee determinado a partir de ^1H RMN e HPLC analítico).

(+)-1-(4-Benziloxi)benzamido-2-hidroxi-indano

A uma solução de 1-(4-benziloxi)benzamido-2-[α -metoxi- α -(trifluorometil)fenil]acetiloxi-indano (132 mg, 0,23 mmol) em EtOH-THF (3:1, 4 mL) foi adicionada uma solução de KHO (515 mg, 9,20 mmol) em água (1 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. O sólido branco, que precipitou da mistura de reacção, foi recolhido, enxaguado com EtOH, e seco num forno de vácuo (67 mg, 82%).

(+)-1-(4-Benziloxibenzamido)-2-[3,5-dibenziloxi-4-(2-benziloxicarbonil-6-benziloxibenzoil)-benzoiloxi]indano



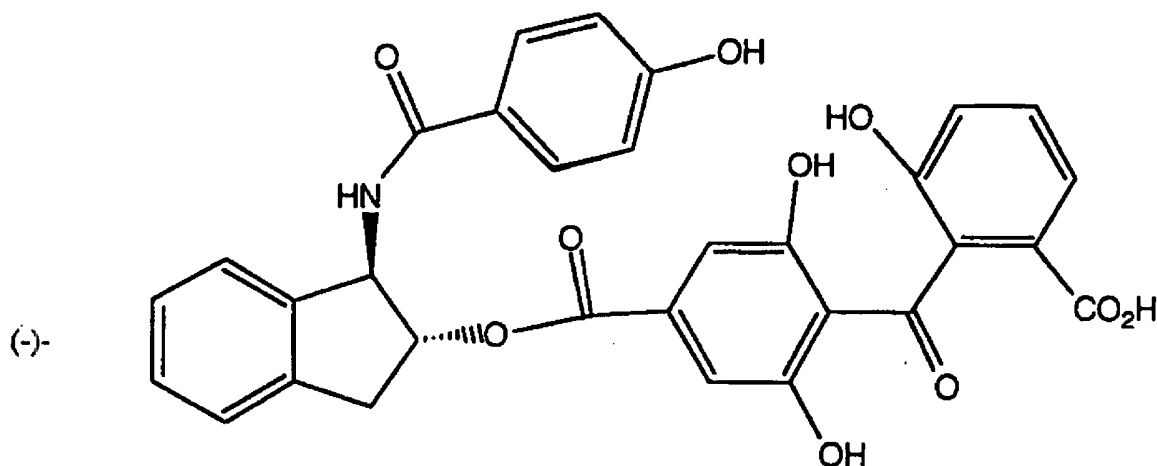
A uma solução de ácido 4-(6-benziloxi-2-(benziloxycarbonil)-benzoil)-3,5-dibenziloxibenzóico (122 mg, 0,179 mmol) em CH_2Cl_2 (3 mL) foi adicionada DMF cat. e cloreto de oxalilo (solução a 2,0M em CH_2Cl_2 , 224 mL, 0,448 mmol) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas e os solventes foram removidos, depois o resíduo de cloreto de ácido foi retirado em CH_2Cl_2 (5 mL) depois da secagem em vácuo durante 1 hora. Uma solução de 1-(4-benziloxi)benzamido-2-hidroxi-indano (56 mg, 0,156 mmol), Et_3N (78,8 mg, 109 mL, 0,780 mmol) e DMAP (19,0 mg, 0,156 mmol), em CH_2Cl_2 (5 mL) foi tratada com solução de cloreto de ácido CH_2Cl_2 feita de fresco a 5°C. A mistura de reação foi deixada agitar à temperatura ambiente durante 3 horas antes da cromatografia em gel de sílica eluindo com 2:1 /hexano:EtOAc. O produto foi obtido como um óleo transparente (147 mg, 92%).

(+)-anti-1-(4Hidroxibenzamido)-2-[3,5-dihidroxi-4-(2-carboxi-6-hidroxi-benzoil)benzoiloxi]indano

1- (4- Benziloxibenzamido)- 2 -[3,5 -dibenziloxi-4-(2-benziloxycarbonil-6-benziloxibenzoil)benzoiloxi]-indano (135 mg, 0,130 mmol) foi dissolvido em EtOAc-HOEt (2:1, 15 mL) e foi tratado com 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (63 mg, 45 mo %). A mistura foi sujeita a hidrogenólise a 50 psi durante 18 horas. Os solventes foram removidos *in vacuo* e o resíduo foi retirado em MeOH. A solução MeOH resultante foi concentrada depois da filtração através de celite, e o resíduo foi cromatografado num coluna curta de gel de sílica, eluindo com 4:1 /EtOAc:Hexano + 0,5% HOAc. O composto em título foi obtido como sólidos amarelos (51,4 mg, 70%); p.f. 174-176 (dec)°C; $[\alpha]_{20} = +181$ (c = 0,23, MeOH).

[Handwritten signature]

EXEMPLO 26



(-)-anti-1-(4-Hidroxibenzamido)-2-[3,5-dihidroxi-4-(2-carboxi-6-hidroxi-benzoil)benzoiloxi]indano

(-)-1-(4-benziloxi)benzamido-2-[α -metoxi- α -(trifluorometil)fenil]acetiloxi-indano

A uma suspensão de 1-(4-benziloxi)benzamido-2-hidroxi-indano (500 mg, 1,39 mmol), trietilamina (352 mg, 484 μ l, 3,48 mmol), em DMAP (169 mg, 1,39 mmol) em CH_2Cl_2 (15 mL) foi adicionado gota a gota cloreto de (S)-(+)- α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilacetilo (404 mg, 300 μ l, 1,60 mmol) à temperatura ambiente. Depois da agitação durante 1 hora, a mistura de reação foi cromatografada eluindo com 2,5:1/hexano:EtOAc para dar origem a um óleo amarelo pálido transparente (760 mg, 95%). A recristalização do óleo a partir de MeOH produziu um único (+)-enanteómero (140 mg, >99% ee determinado a partir de ^1H RMN e HPLC analítico) e um licor mãe. A coluna cromatográfica do licor mãe eluindo com 2% EtOAc em tolueno produziu único (-)-enanteómero (220 mg, >9% ee determinado a partir de ^1H RMN e HPLC analítico).



(-)-1-(4-Benziloxi)benzamido-2-hidroxi-indano

A uma solução de 1-(4-benziloxi)benzamido-2-[α -metoxi- α -(tri-fluorometil)fenil]acetiloxiindano (220 mg, 0,38 mmol) em EtOH-THF (3:1, 6,7 mL) foi adicionada uma solução de KHO (856 mg, 15,3 mmol) em água (1,7 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. O sólido branco, que precipitou da mistura de reacção, foi recolhido, enxaguado com EtOH, e seco num forno de vácuo (95 mg, 70%). Algum produto continuou no licor mãe.

(-)-1-(4-Benziloxibenzamido)-2-[3,5-dibenziloxi-4-(2-benziloxicarbonil-6-benziloxibenzoil)-benzoiloxi]indano

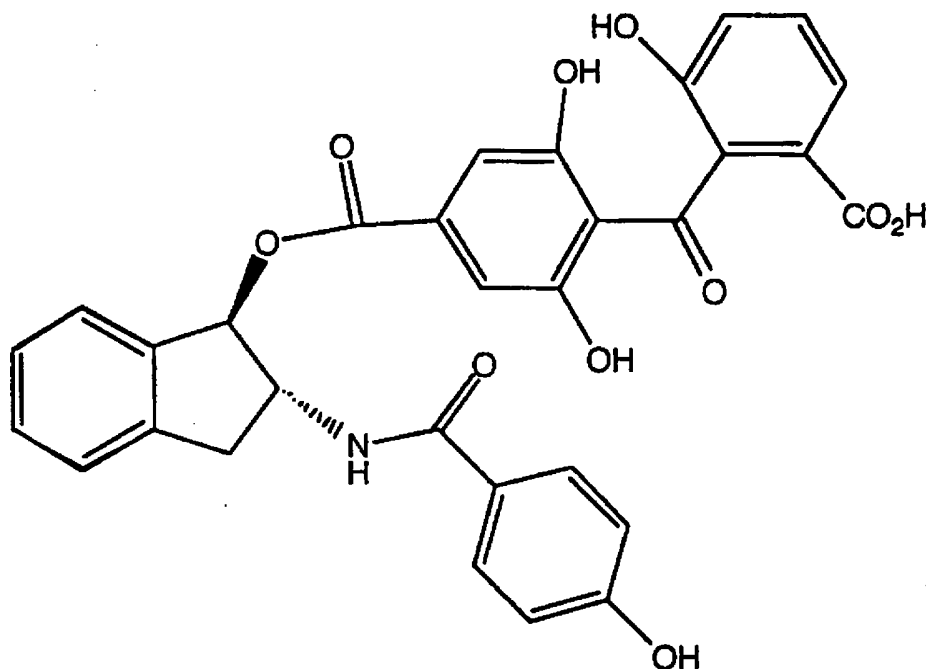
A uma solução de ácido 4-(6-benziloxi-2-(benziloxicarbonil)-benzoil)-3,5-dibenziloxibenzóico (196 mg, 0,290 mmol) em CH_2Cl_2 (3 mL) foi adicionado DMF cat. e cloreto de oxalilo (solução a 2,0M em CH_2Cl_2 , 360 mL, 0,720 mmol) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 2 horas, então os solventes foram removidos e o resíduo de cloreto de ácido foi retirado em CH_2Cl_2 (5 ml) depois de secar em vácuo durante 1 hora. Uma solução de (-)-1-(4-benziloxi)benzamido-2-hidroxi-indano (90 mg, 0,250 mmol), Et_3N (127 mg, 176 mL, 1,25 mmol) e DMAP (30,6 mg, 0,250 mmol), em CH_2Cl_2 (5 mL) foi tratada com solução de cloreto de ácido CH_2Cl_2 feita de fresco a 5°C. A mistura de reacção foi deixada agitar à temperatura ambiente durante 3 horas antes da cromatografia em gel de sílica eluindo com 2:1 /hexano:EtOAc. O produto foi obtido como um sólido branco transparente (237 mg, 93%).

(-)-anti-1-(4Hidroxibenzamido)-2-[3,5-dihidroxi-4-(2-carboxi-6-hidroxi-benzoil)benzoiloxi]indano

[Handwritten signature]

1- (4 -Benziloxibenzamido)- 2 -[3,5 -dibenziloxi-4-(2-benziloxicar-
bonil-6-benziloxibenzoil)benzoiloxi]-indano (225 mg, 0,220 mmol) foi
dissolvido em EtOAc-HOEt (2:1, 22 mL) e foi tratado com 20% Pd(OH)₂/C (106
mg, 45 mol %). A mistura foi sujeita a hidrogenólise a 50 psi durante 18 horas.
Os solventes foram removidos *in vacuo* e o resíduo foi retirado em MeOH, e a
solução MeOH resultante foi concentrada depois da filtração através de uma
almofada de celite®. O resíduo foi cromatografado num coluna curta de gel de
sílica, eluindo com 4:1 /EtOAc:Hexano + 0,5% HOAc. O composto em título foi
obtido como sólidos amarelos (107 mg, 85%); p.f. 172-174 (dec)°C;
[α]₂₀ = +187 (c = 0,23, MeOH).

EXEMPLO 27



Anti-1-[4-(2-Carboxi-6-hidroxi benzoil)-3,5-dihidroxi benzoiloxi]-2-(4-
hidroxi benzamido)indano

Sin-2-Amino-1-indanol

Sin-2-Amino-1-indanol foi preparado a partir de anti-2-bromo-1-indanol comercialmente disponível num rendimento quantitativo por um método de literatura (Tetrahedron Lett. 1993, 34, 8399-8402).

Anti-2-(4-metoximetoxibenzamido)-1-indanol

A uma solução de Et₃N (903 mg, 1,24 mL, 8,92 mmol) e fosforocianidato de dietilo (1,16 g, 1,08 mL, 7,14 mmol) em DMF (15 mL) foi adicionado ácido 4-metoximetoxibenzóico (650 mg, 3,57 mmol, feito a partir de ácido 4-hidroxibenzóico). Depois da reacção à temperatura ambiente durante 1,5 hora, foi adicionada uma solução de 2-amino-1-indanol (1,07 g, 7,14 mmol) em DMF (10 mL). A mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente, durante a noite, deitada em água, e extraída com EtOAc (3 x 50 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca (Na₂SO₄), e cromatografada (gel de sílica, EtOAc:Hexano/2:3) para se produzir uma mistura de composto monoacilado (sin-2-(4-metoximetoxibenzamido)-1-indanol, 360 mg, 32%) e composto bis-acilado (360 mg, 21%). O último foi saponificado com KHO (2N, 10 mL, MeOH:THF/1:1, 20 mL) para dar origem a 250 mg adicionais do composto em título (565 mg no total, 50%).

2-(4-Metoximetoxibenzamido)-1-indanona

A uma solução de sin-2-(4-metoximetoxibenzamido)-1-indanol (500 mg, 1,60 mmol) em acetona (125 mL) foi adicionado reagente Jones (3,5 mL) à temperatura ambiente até a cor de vinho da mistura de reacção ser mantida durante 30 minuto. Foi removida a acetona *in vacuo* e o resíduo foi sujeito a um processamento de extracção para fornecer 2-(4-metoximetoxibenzamido)-1-



indanona como um sólido branco (498 mg, quant.).

Anti-2-(4-metoximetoxibenzamido)-1-indanol

A uma solução/suspensão de 2-(4-metoximetoxibenzamido)-1-indanona (475 mg, 1,5 mmol) arrefecida com gelo em metanol (100 mL) foi adicionado 13,9 mg, 3,75 mmol) em porções. Depois da reacção à temperatura ambiente durante 15 minutos, os voláteis foram removidos *in vacuo* e o resíduo foi triturado em MeOH para se produzir exclusivamente trans-2-(4-metoximetoxibenzamido)-1-indanol como um sólido branco (279 mg). O licor mãe foi cromatografado (gel de sílica, Hexano:EtOAc /7:1 até 1:1) para se produzir 82g adicionais do produto (360 mg no total, 75%).

Anti-2-(4-metoximetoxibenzamido)-1-[4-[2-metoximetoxi-6-(1,6-dioxanil)-benzoil]-3,5-dimetoximetoxibenzoiloxi]indano

Uma mistura de ácido 3,5-di(metoximetoxi)-4-[2-(metoximetoxi)-6-(1,6-dioxanil)benzoil]benzóico (596 mg, 1,21 mmol) e 1,1-carbonildiimidazole (222 mg, 1,37 mmol) em DMF (2 mL) foi agitada à temperatura ambiente sob N₂ durante 2 horas antes da adição de anti-2-(4-metoximetoxibenzamido)-1-indanol (330 mg, 1,05 mmol) e 1,8 azabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (192 mg, 1,89 mmol, 1,26 mmol). Depois da agitação durante a noite à temperatura ambiente, a mistura de reacção foi deitada em água, extraída com EtOAc, e cromatografada (gel de sílica, EtOAc:Hexano/1.1) para fornecer anti-2-(4-metoximetoxibenzamido)-1-[4-[2-metoximetoxi-6-(1,6-dioxanil)benzoil]-3,5-dimetoximetoxibenzoiloxi]indano como um sólido branco (799 mg, 97%).

Anti-2-(4-metoximetoxibenzamido)-1-[4-[2-metoximetoxi-6-(formil)benzoil]-3,5-dimetoximetoxibenzoiloxi]indano



A uma pasta de gel de sílica (1,59 g) em CH_2Cl_2 (15 mL) foi adicionado 15% H_2SO_4 (156 mg). A mistura foi agitada até a água ter sido absorvida em gel de sílica, e foi adicionada uma solução de anti-2-(4-metoximetoxibenzamido)-1-[4-[2-metoximetoxi-6-(1,6-dioxanil)benzoil]-3,5-dimetoximetoxibenzoiloxi]indano (570 mg, 0,72 mmol) em CH_2Cl_2 (3,5 mL). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 6 horas. O gel de sílica foi removido por filtração e enxaguado com 1% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. O filtrado foi cromatografado seguindo a concentração (gel de sílica, $\text{EtOAc}:\text{Hexano}/1:1$) para fornecer o correspondente aldeído como um sólido (241 mg, 43%).

Anti-2-(4-metoximetoxibenzamido)-1-[4-[2-metoximetoxi-6-carboxi)benzoil]-3,5-dimetoximetoxibenzoiloxi]indano

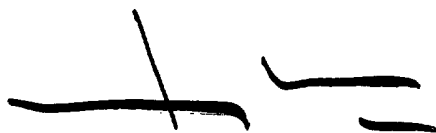
A uma solução de anti-2-(4-metoximetoxibenzamido)-1-[4-[2-metoximetoxi-6-(formil)benzoil]-3,5-dimetoximetoxibenzoiloxi]indano (50 mg, 0,07 mmol) em CH_3CN (15 mL) foi adicionada uma solução de ácido sulfâmico (9,0 mg, 0,09 mmol) em água destilada (0,93 mL), seguida de uma solução de NaClO_2 (10,3 mg, 0,09 mmol) em água destilada (0,93 mL) à temperatura ambiente. Os voláteis foram removidos *in vacuo* depois de 30 minutos, e os sólidos brancos foram utilizados na reacção seguinte (desprotecção) sem separação adicional.

Anti-1-(4-(2-Carboxi-6-hidroxibenzoil)-3,5-dihidroxibenzoil-oxi)-2-(4-hidroxibenzamido)indano

A uma solução dos sólidos brancos anteriores (180 mg, 0,24 mmol) em THF (60 mL) foi adicionado 60 gotas de HCl . Concentrado. A mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 24 horas, e depois cromatografada (gel de sílica, $\text{EtOAc}:\text{Hexano}/4:1$ contendo 0,5% HOAc) para

fornecer o composto em título como um sólido amarelo (110 mg, 65% a partir de aldeído); p.f. 153-156°C.

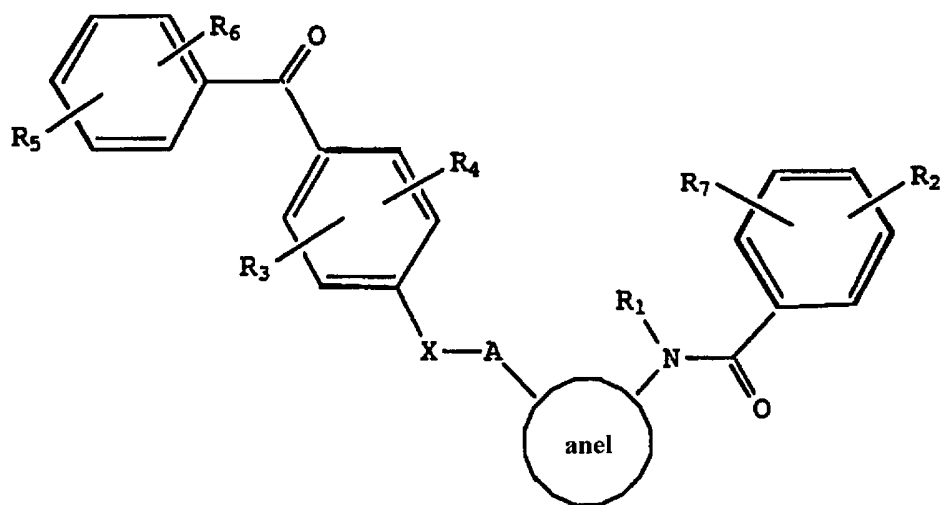
Lisboa, 16 de Março de 2000

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of fluid, connected strokes. The signature appears to be 'Jorge Cruz'.

JORGE CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 14
1200 LISBOA

REIVINDICAÇÕES

1. Composto representado pela fórmula:



em que:



é um anel bicíclico condensado ou em ponte que contém 7-12 átomos de carbono e pode conter um ou mais heteroátomos seleccionados a partir do grupo de N, O e S;

$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{X} \end{array}$ é C ou CH₂;

A é O ou NR₈;

R₁ e R₈ são independentemente H ou alquilo C₁₋₄;

R₂, R₃, R₄, R₅ e R₆ são seleccionados independentemente de hidroxí, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ carbonilo, carboxi, aciloxi C₁₋₆, carboxamida, formilo, alquilo C₁₋₆,



halo, CF_3 , amino, alquil C_{1-6} amino, arilamino, alquil C_{1-6} sulfonilo, alquil C_{1-6} tio e alquil C_{1-6} sulfinilo;

R_7 é hidrogénio ou é como definido para R_2 até R_6 ; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

2. Composto de acordo com a Reivindicação 1 em que

ANEL

é um anel condensado ou em ponte que contém 7-12 átomos de carbono e 0-1 átomos de azoto, assim como o único heteroátomo;

A é O ou NH;

R_2 até R_6 são seleccionados independentemente a partir de hidroxil, carboxil, aciloxil C_{1-6} , alcoxil C_{1-6} , e alcoxil C_{1-6} carbonil;

R_7 é hidrogénio.

3. Composto de acordo com a Reivindicação 1, no qual

ANEL

é indan-1,2-di-il; 1-azabíciclo[3,2,2]nonan-3,4-di-il; 8-metil-8-azabíciclo[3,2,1]octan-2,3-di-il; bíciclo[2,2,1]heptan-2,3-di-il; bíciclo[2,2,1]heptan-2,7-di-il.; 1,7,7-trimetilbíciclo[2,2,1]heptan-2,3-di-il ou tricíclo[5,2,1,0(2,6)]decan-8,9-di-il.

4. Composto de acordo com a Reivindicação 1, no qual

ANEL

é indan-1,2-di-il; 1-azabíciclo[3,2,2]nonan-3,4-di-il; 8-metil-8-azabíciclo[3,2,1]octan-2,3-di-il; bíciclo[2,2,1]heptan-2,3-di-il ou



biciclo[2,2,1]heptan-2,7-di-ilo.

5. Composto de acordo com a Reivindicação 1, no qual R_1 é hidrogénio.

6. Composto de acordo com a Reivindicação 1, no qual A é O.

7. Composto de acordo com a Reivindicação 1, no qual R_2 representa hidroxi; R_3 representa 3-hidroxi; R_4 representa 5-hidroxi; R_5 representa 6-hidroxi e R_6 representa 2-carboxi.

8. Composto de acordo com a Reivindicação 1, no qual R_7 representa hidrogénio.

9. Composto de acordo com a Reivindicação 1 que é seleccionado a partir de

anti-3-[4-(2-Carboxi-6-hidroxibenzoil)-3,5-dihidroxibenzoiloxi]-2-(4-hidroxi-benzamido)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octano;

sin- 3-[4-(2-Carboxi-6-hidroxibenzoil)-3,5-dihidroxibenzoiloxi]-2-(4-hidroxi-benzamido)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octano;

anti-2-(4-Hidroxibenzamido)-3-[4-(2-metoxycarbonil-6-hidroxibenzoil)-3,5-dihidroxibenzoiloxi]-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octano;

sin-2-[4-(2-metoxycarbonil-6-hidroxibenzoil)-3,5-dihidroxibenzoiloxi]-3-(4-hidroxibenzamido)-bicyclo[2,2,1]heptano;

sin-2-[4-(2-Carboxi-6-hidroxibenzoil)-3,5-dihidroxibenzoiloxi]-3-(4-hidroxibenzamido)-bicyclo[2,2,1]heptano;

anti-2-[4-(2-Carboxi-6-hidroxibenzoil)-3,5-dihidroxibenzoiloxi]-3-(4-hidroxibenzamido)-bicyclo[2,2,1]heptano;



anti-2-[4-(2-metoxicarbonil-6-hidroxi-benzoil)-3,5-dihidroxi-benzoiloxi]-3-(4-hidroxi-benzamido)-biciclo[2,2,1]heptano;
7-[4-(2-metoxicarbonil-6-hidroxi-benzoil)-3,5-dihidroxi-benzoiloxi]-2-(hidroxi-benzamido)-biciclo[2,2,1]heptano;
7-[4-(2-Carboxi-6-hidroxi-benzoil)-3,5-dihidroxi-benzoiloxi]-2-(hidroxi-benzamido)-biciclo[2,2,1]heptano;
sin-4-[4-(2-Carboxi-6-hidroxi-benzoil)-3,5-dihidroxi-benzoiloxi]-3-(4-hidroxi-benzoilamino)-1-azabicyclo[3,2,2]nonano;
anti-4-[4-(2-Carboxi-6-hidroxi-benzoil)-3,5-dihidroxi-benzoiloxi]-3-(4-hidroxi-benzoilamino)-1-azabicyclo[3,2,2]nonano;
anti-4-[4-(2-Metoxicarbonil-6-hidroxi-benzoil)-3,5-dihidroxi-benzoiloxi]-3-(4-hidroxi-benzamido)-1-azabicyclo[3,2,2]nonano;
anti-1-(4-Hidroxi-benzamido)-2-[3,5-dihidroxi-4-(2-carboxi-6-hidroxi-benzoil)-benzoiloxi]indano;
sin-1-(4-Hidroxi-benzamido)-2-[3,5-dihidroxi-4-(2-carboxi-6-hidroxi-benzoil)-benzoiloxi]-indano;
anti-1-(4-Hidroxi-benzamido)-2-[3,5-dihidroxi-4-(2-hidroxi-6-metoxicarbonilbenzoil)-benzoiloxi]indano;
anti-1-[4-(2-Carboxi-6-hidroxi-benzoil)-3,5-dihidroxi-benzoiloxi]-2-(4-hidroxi-benzamido)indano;
anti-2-[4-(2-Carboxi-6-hidroxi-benzoil)-3,5-dihidroxi-benzoiloxi]-3-(4-hidroxi-benzamido)bicyclo[2,2,1]-1,7,7-trimetilheptano;
8-exo-[4-(2-Carboxi-6-hidroxi-benzoil)-3,5-dihidroxi-benzoiloxi]-9-endo-(4-hidroxi-benzamido)tricyclo[5,2,1,0 (2,6)]decano;
8-endo-[4-(2-Carboxi-6-hidroxi-benzoil)-3,5-dihidroxi-benzoiloxi]-9-endo-(4-hidroxi-benzamido)tricyclo[5,2,1,0 (2,6)]decano;
(+)-anti-1-(4-Hidroxi-benzamido)-2-[3,5-dihidroxi-4-(2-carboxi-6-hidroxi-benzoil)-benzoiloxi]indano; e
(-)-anti-1-(4-Hidroxi-benzamido)-2-[3,5-dihidroxi-4-(2-carboxi-6-hidroxi-benzoil)-



benzoiloxi]indano;

10. Composto de acordo com a Reivindicação 1 o qual é seleccionado a partir de

anti-3-[4-(2-Carboxi-6-hidroxibenzoil)-3,5-dihidroxibenzoiloxi]-2-(4-hidroxibenzamido)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octano;

sin- 3-[4-(2-Carboxi-6-hidroxibenzoil)-3,5-dihidroxibenzoiloxi]-2-(4-hidroxibenzamido)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octano;

anti-2-(4-hidroxibenzamido)-3-[4-(2-metoxycarbonil-6-hidroxibenzoil)-3,5-dihidroxibenzoiloxi]-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octano;

sin-2-[4-(2-metoxycarbonil-6-hidroxibenzoil)-3,5-dihidroxibenzoiloxi]-3-(4-hidroxibenzamido)-bicyclo[2,2,1]heptano;

sin-2-[4-(2-Carboxi-6-hidroxibenzoil)-3,5-dihidroxibenzoiloxi]-3-(4-hidroxibenzamido)-bicyclo[2,2,1]heptano;

anti-2-[4-(2-Carboxi-6-hidroxibenzoil)-3,5-dihidroxibenzoiloxi]-3-(4-hidroxibenzamido)-bicyclo[2,2,1]heptano;

anti-2-[4-(2-Metoxycarbonil-6-hidroxibenzoil)-3,5-dihidroxibenzoiloxi]-3-(4-hidroxibenzamido)-bicyclo[2,2,1]heptano;

7-[4-(2-Metoxycarbonil-6-hidroxibenzoil)-3,5-dihidroxibenzoiloxi]-2-(hidroxibenzamido)-bicyclo[2,2,1]heptano;

7-[4-(2-Carboxi-6-hidroxibenzoil)-3,5-dihidroxibenzoiloxi]-2-(hidroxibenzamido)-bicyclo[2,2,1]heptano;

sin-4-[4-(2-Carboxi-6-hidroxibenzoil)-3,5-dihidroxibenzoiloxi]-3-(4-hidroxibenzoilamino)-1-azabicyclo[3,2,2]nonano;

anti-4-[4-(2-Carboxi-6-hidroxibenzoil)-3,5-dihidroxibenzoiloxi]-3-(4-hidroxibenzoilamino)-1-azabicyclo[3,2,2]nonano;

anti-4-[4-(2-Metoxycarbonil-6-hidroxibenzoil)-3,5-dihidroxibenzoiloxi]-3-(4-hidroxibenzamido)-1-azabicyclo[3,2,2]nonano;



anti-1-(4-Hidroxibenzamido)-2-[3,5-dihidroxi-4-(2-carboxi-6-hidroxibenzoil)-benzoiloxi]indano;

sin-1-(4-hidroxibenzamido)-2-[3,5-dihidroxi-4-(2-Carboxi-6-hidroxibenzoil)-benzoiloxi]-indano; e

anti-1-(4-Hidroxibenzamido)-2-[3,5-dihidroxi-4-(2-hidroxi-6-metoxicarbonilbenzoil)-benzoiloxi]indano;

11. Composição farmacêutica útil para a produção de um efeito terapêutico que compreende um veículo farmaceuticamente aceitável e um composto da Reivindicação 1.

12. Composição farmacêutica útil para a produção de um efeito terapêutico que compreende um veículo farmaceuticamente aceitável e um composto da Reivindicação 9.

13. Composição farmacêutica útil para a produção de um efeito terapêutico que compreende um veículo farmaceuticamente aceitável e um composto da Reivindicação 10.

14. Utilização de um composto de acordo com a Reivindicação 1 na manufatura de um medicamento para se utilizar como um inibidor de proteína Quinase C.

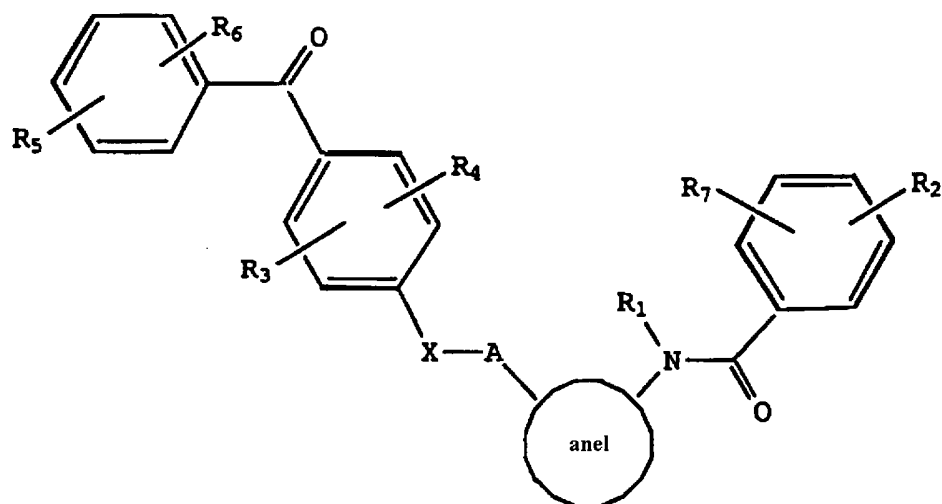
15. Utilização de um composto de acordo com a Reivindicação 9 na manufatura de um medicamento para se utilizar como um inibidor de proteína Quinase C.

16. Utilização de um composto de acordo com a Reivindicação 10 na manufatura de um medicamento para se utilizar como um inibidor de

[Handwritten signature]

proteína Quinase C.

17. Composto representado pela fórmula



em que



é um anel bicíclico condensado ou em ponte que contém 7-12 átomos de carbono e pode conter um ou mais heteroátomos seleccionados a partir do grupo de N, O e S;

$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{X} \end{array}$ é C ou CH₂;

A é O ou NR₈;

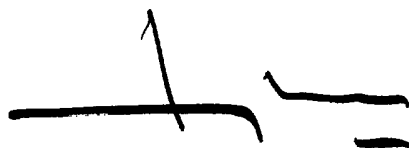
R₁ e R₈ são independentemente H ou alquilo C₁₋₄;

R₂, R₃, R₄, R₅ e R₆ são seleccionados independentemente de benziloxi, CO₂ benzilo, OCH₂O alquilo C₁₋₄ e CO₂ alquilo C₁₋₄; e

R₇ representa hidrogénio ou é como definido para R₂ até R₆

18. Processo para a preparação de um composto de acordo com a Reivindicação 1, que compreende a desprotecção de um composto de acordo com a Reivindicação 17.

Lisboa, 16 de Março de 2000

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of connected strokes that form the name 'Jorge Cruz'.

JORGE CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 14
1200 LISBOA