



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

(11) PI 0821116-7 B1



(22) Data do Depósito: 19/12/2008

(45) Data de Concessão: 18/02/2020

(54) Título: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE O CONTEM, USO DESTA E PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DO MESMO

(51) Int.Cl.: C07D 309/10; A61K 31/351; A61K 31/365; C07D 309/30; C07D 309/32.

(30) Prioridade Unionista: 20/12/2007 EP 07123882.8.

(73) Titular(es): PHARMA MAR, S.A..

(72) Inventor(es): ALBERTO RODRÍGUEZ VICENTE; CARMEN MURCIA PÉREZ; FRANCISCO SÁNCHEZ SANCHO; MARÍA DEL CARMEN CUEVAS MARCHANTE; MARÍA GARRANZO GARCÍA-IBARROLA; CRISTINA MATEO URBANO; ISABEL DIGÓN JUÁREZ.

(86) Pedido PCT: PCT EP2008068049 de 19/12/2008

(87) Publicação PCT: WO 2009/080761 de 02/07/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 18/06/2010

(57) Resumo: CARTUCHO DE APARELHO DE BARBEAR OU DEPILAR A presente invenção fornece cartuchos de aparelhos de barbear ou depilar (8) que incluem uma proteção (10), uma tampa (12), e pelo menos duas lâminas (14,16) com bordas afiadas paralelas localizadas entre a proteção e a tampa. Uma primeira lâmina define um gume de lâmina mais próximo da proteção e uma segunda lâmina define um gume de lâmina mais próximo da tampa. A primeira lâmina tem uma força de corte menor que a força de corte da segunda lâmina.

**COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE O CONTEM, USO DESTES E
PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DO MESMO**

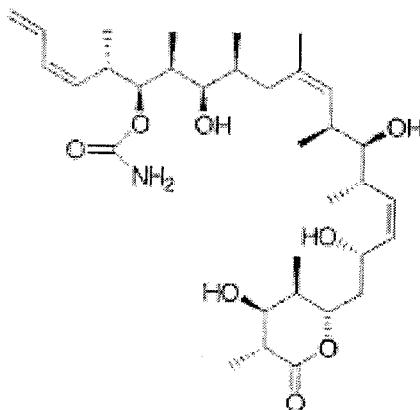
DESCRIÇÃO

CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção se refere a novos compostos antitumorais, composições farmacêuticas que contêm estes e seu uso como agentes antitumorais.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

10 Em 1990, Gunasekera SP et al. informaram o isolamento de uma nova lactona polihidroxilada, (+)-discodermolida, a partir da esponja do Caribe de águas profundas *Discodermia dissoluta* (Gunasekera SP et al. J. Org. Chem. 1990, 55, 4912-4915 e J. Org. Chem. 1991, 56, 1346).



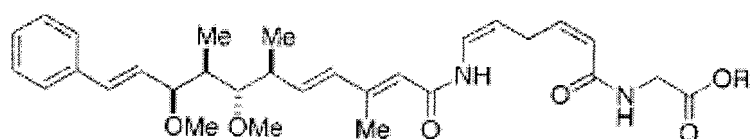
(+)-Discodermolida

15

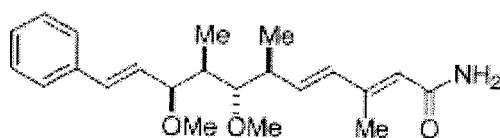
Este composto tem revelado ser um potente agente antimitótico (Hung DT et al. Chem. Biol. 1996, 3, 287-293 e ter Haar E et al. Biochemistry 1996, 35, 243-250), que tem um modo de ação similar a do agente anticâncer clinicamente provado paclitaxel (Schiff PB et al. Nature 1979, 277, 665-667). Ambos os produtos naturais detêm o ciclo celular na fase M, fomentam a formação de microtúbulos, e têm efeitos inibitórios similares contra o carcinoma de câncer de mama (IC₅₀ de 2,4 nM e 2,1 nM, respectivamente).

20

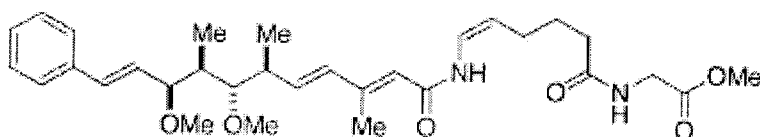
Por outro lado, alguns dipeptídeos lineares não usuais que contêm uma funcionalidade N-acilo-enamida foram isolados de uma mixobactéria que pertence ao gênero *Chondromyces* (Kunze B et al. J. Antibiot. 1994, 47, 881-886 e Jansen R et al. J. Org. Chem. 1999, 1085-1089). Especificamente, estes compostos são crocacinas A, B, C e D e são um grupo de inibidores do transporte de elétrons.



Crocacina A; R = Me
Crocacina B; R = H



Crocacina C

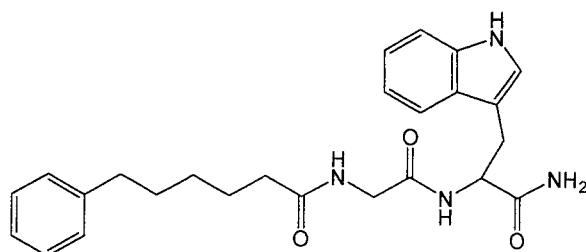


Crocacina D

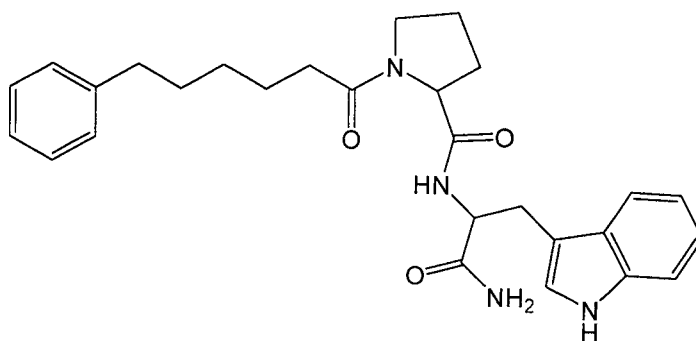
As crocacinas A-D inibem moderadamente o crescimento de algumas bactérias Gram-positivas e são inibidores potentes de culturas de células animais e várias leveduras e fungos. A mais ativa é a crocacina D que mostrou um MIC de 1,4 ng/ml contra o fungo *Saccharomyces cerevisiae* e forte toxicidade (IC₅₀ de 0,06 mg/l) para cultura celular de fibroblastos de rato L929.

Gudasheva et al. (Russian Journal of Bioorganic Chemistry, 2007, 44(4), 413-420, e Pharmaceutical Chemistry Journal, 2006, 40(7), 367-372) informaram o desenho de compostos dipeptídeos baseados na estrutura do tetrapeptídeo endógeno colecistocinina-4 (CCK-4). Com respeito a isto, se revela que os derivados de L-triptofano exibiam propriedades ansiolíticas e os derivados de D-

triptofano, propriedades ansiógenas. Dois dos compostos dipeptídeos revelados por Gudasheva et al. são os seguintes:



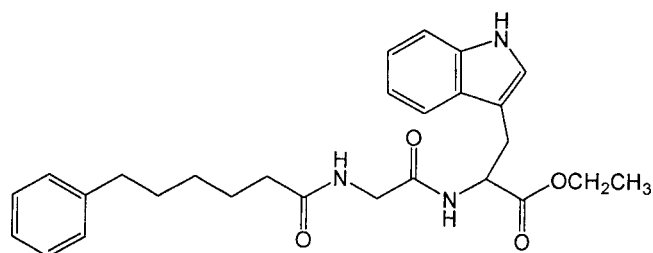
Composto R



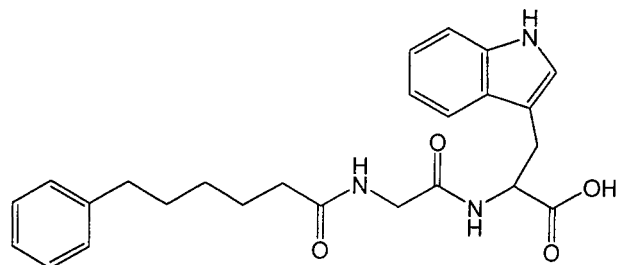
Composto U

5

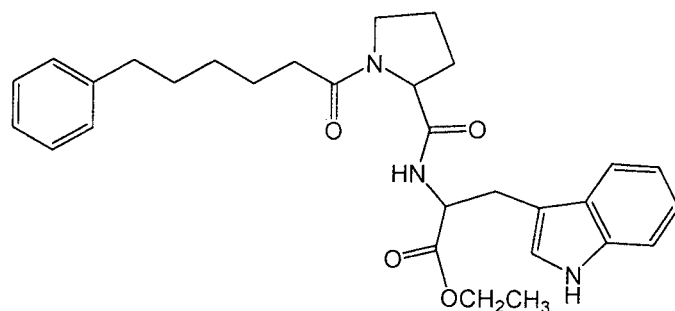
e os compostos seguintes foram revelados como produtos intermédios na síntese dos compostos R e U:



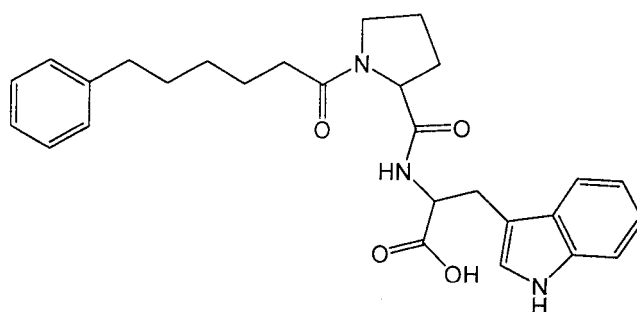
Composto S



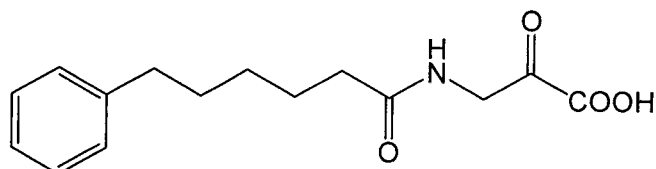
Composto T



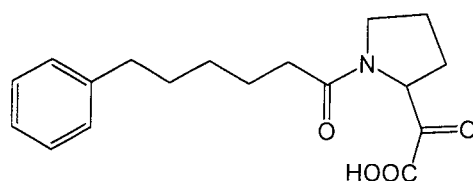
Composto V



Composto W



Composto Y

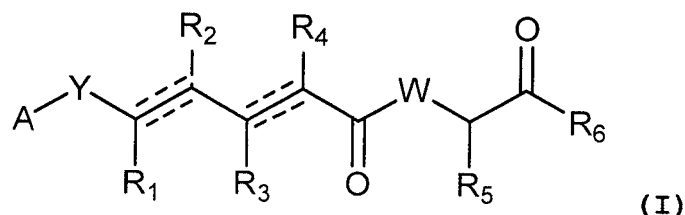


Composto Z.

5 Câncer é uma das principais causas de morte em
animais e humanos. Grandes esforços foram e estão ainda
sendo levados a cabo com o fim de obter um agente
antitumoral ativo e seguro para ser administrado a
pacientes que sofrem de um câncer. O problema a ser
10 resolvido pela presente invenção é proporcionar compostos
que são úteis no tratamento de câncer.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Em um aspecto, a presente invenção se refere aos
compostos de fórmula geral I ou sais, tautômeros, pró-
15 fármacos ou estereoisômeros farmacologicamente aceitáveis
dos mesmos

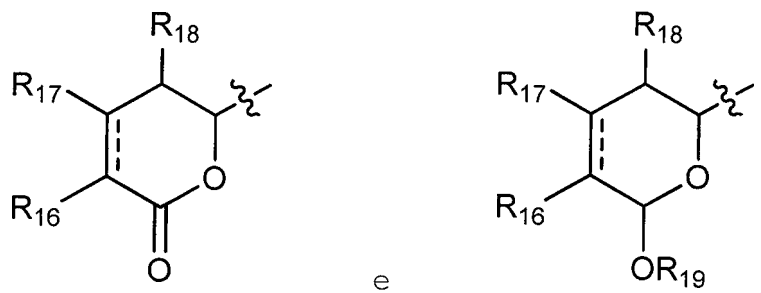


em que Y se seleciona de $-\text{CHR}_{\text{ay}}-$, $-\text{CHR}_{\text{ay}}-\text{CHR}_{\text{by}}-$, $-\text{CR}_{\text{ay}}=\text{CR}_{\text{by}}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CHR}_{\text{ay}}-\text{CHR}_{\text{by}}-\text{CHR}_{\text{cy}}-$, $-\text{CHR}_{\text{ay}}-\text{CR}_{\text{by}}=\text{CR}_{\text{cy}}-$, e $-\text{CHR}_{\text{ay}}-\text{C}\equiv\text{C}-$;

5 cada R_{ay} , R_{by} , e R_{cy} se seleciona independentemente de hidrogênio, alquila C_1-C_{12} substituído ou não substituído, alquenila C_2-C_{12} substituído ou não substituído, e alquinila C_2-C_{12} substituído ou não substituído;

10 cada R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , e R_5 se seleciona independentemente de hidrogênio, alquila C_1-C_{12} substituído ou não substituído, alquenila C_2-C_{12} substituído ou não substituído, e alquinila C_2-C_{12} substituído ou não substituído;

15 R_6 se seleciona de NR_8R_9 , e OR_{10} ;
A se seleciona de



W se seleciona de O e NR_7 ;

R_7 se seleciona de hidrogênio, COR_a , COOR_a ,
20 alquila C_1-C_{12} substituído ou não substituído, alquenila C_2-C_{12} substituído ou não substituído, e alquinila C_2-C_{12} substituído ou não substituído, ou R_7 e R_5 junto com o átomo de N e o átomo de C correspondentes aos que estão ligados possam formar um grupo heterocíclico substituído ou
25 não substituído;

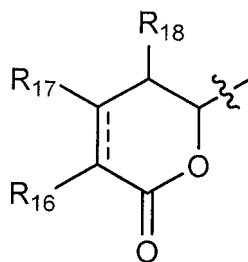
R_8 se seleciona de hidrogênio, COR_a , $COOR_a$,
 alquila C_1-C_{12} substituído ou não substituído, alquenila C_2-
 C_{12} substituído ou não substituído, alquinila C_2-C_{12}
 substituído ou não substituído, e alqueninila C_4-C_{12}
 5 substituído ou não substituído;

R_{10} se seleciona de hidrogênio, alquila C_1-C_{12}
 substituído ou não substituído, alquenila C_2-C_{12} substituído
 ou não substituído, e alquinila C_2-C_{12} substituído ou não
 substituído;

10 cada linha pontilhada representa um ligação
 adicional opcional, mas quando existe um triplo ligação
 entre os átomos de C aos que R_1 e R_2 estão ligados, R_1 e R_2
 estão ausentes, e quando existe um triplo ligação entre os
 átomos de C aos que R_3 e R_4 estão ligados, R_3 e R_4 estão
 15 ausentes;

e

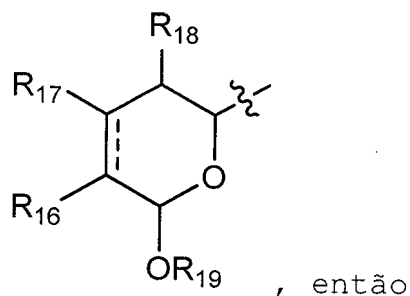
quando A é



, então

R_9 se seleciona de hidrogênio, COR_a , $COOR_a$,
 20 alquila C_1-C_{12} substituído ou não substituído, alquenila C_2-
 C_{12} substituído ou não substituído, alquinila C_2-C_{12}
 substituído ou não substituído, e alqueninila C_4-C_{12}
 substituído ou não substituído, com a condição de que
 quando Y é $-CHR_{ay}-CHR_{by}-CHR_{cy}-$ ou $-CHR_{ay}-CR_{by}=CR_{cy}-$ e existe um
 25 ligação simples ou um duplo ligação entre os átomos de C
 aos que R_3 e R_4 estão ligados então R_9 é alqueninila C_4-C_{12}
 substituído ou não substituído; e

quando A é



R_9 se seleciona de hidrogênio, COR_a , COOR_a ,
 alquila $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ substituído ou não substituído, alquenila $\text{C}_2\text{-}$
 5 C_{12} substituído ou não substituído, e alquinila $\text{C}_2\text{-C}_{12}$
 substituído ou não substituído; e

cada R_{16} , R_{17} , e R_{18} se selecionam
 independentemente de hidrogênio, OR_a , OCOR_a , OCOOR_a , NR_aR_b ,
 NR_aCOR_b e $\text{NR}_a\text{C}(=\text{NR}_a)\text{NR}_a\text{R}_b$ alquila $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ substituído ou não
 10 substituído, alquenila $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ substituído ou não
 substituído, alquinila $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ substituído ou não
 substituído,

R_{19} se seleciona de hidrogênio, COR_a , COOR_a ,
 CONR_aR_b , $\text{S}(\text{O})\text{R}_a$, SO_2R_a , $\text{P}(\text{O})(\text{R}_a)\text{OR}_b$, $\text{SiR}_a\text{R}_b\text{R}_c$, alquila $\text{C}_1\text{-C}_{12}$
 15 substituído ou não substituído, alquenila $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ substituído
 ou não substituído e alquinila $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ substituído ou não
 substituído; e

cada R_a , R_b e R_c se selecionam independentemente
 de hidrogênio, alquila $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ substituído ou não
 20 substituído, alquenila $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ substituído ou não
 substituído, alquinila $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ substituído ou não
 substituído, arila substituído ou não substituído e grupo
 heterocíclico substituído ou não substituído.

Em outro aspecto, a presente invenção se refere
 25 também a um composto de fórmula I, ou um sal, tautômero,
 pró-fármaco ou estereoisômero farmacologicamente aceitável
 do mesmo, para uso como medicamento.

Em outro aspecto, a presente invenção se refere também a um composto de fórmula I, ou um sal, tautômero, pró-fármaco ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso como medicamento para tratar o câncer.

5 Em um aspecto adicional, a presente invenção se refere também ao uso de compostos de fórmula I, ou sais, tautômeros, pró-fármacos ou estereoisômeros farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, no tratamento de câncer, ou na preparação de um medicamento para o
10 tratamento de câncer. Outros aspectos da invenção são métodos de tratamento, e compostos para uso nestes métodos. Portanto, a presente invenção proporciona, além disso, um método para tratar qualquer mamífero, notavelmente um humano, afetado por câncer que compreende administrar ao
15 indivíduo afetado uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula I, ou um sal, tautômero, pró-fármaco ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Ainda em um aspecto adicional, a presente invenção se refere também a um composto de fórmula I, ou um
20 sal, tautômero, pró-fármaco ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso como agente anticâncer.

Em outro aspecto, a presente invenção se refere a composições farmacêuticas que compreendem um composto de
25 fórmula I, ou um sal, tautômero, pró-fármaco ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo, junto com um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável.

DESCRIÇÃO DETALHADA DE MODALIDADES PREFERIDAS

A presente invenção se refere aos compostos de
30 fórmula geral I tal como se define anteriormente.

Nestes compostos os grupos podem se selecionar de acordo com a orientação seguinte:

Os grupos alquila podem ser ramificados ou não ramificados, e preferivelmente tem desde 1 até aproximadamente 12 átomos de carbono. Uma classe mais preferida de grupos alquila tem desde 1 até aproximadamente 5 6 átomos de carbono. Inclusive mais preferidos são os grupos alquila que têm 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono. Metila, etilo, propilo, isopropila e butilo, incluindo terc-butila, sec-butilo e isobutilo são grupos alquila particularmente preferidos nos compostos da presente invenção. Outra classe preferida de grupos alquila tem 10 desde 6 até aproximadamente 10 átomos de carbono; e inclusive mais preferivelmente 7, 8 ou 9 átomos de carbono. Heptilo, octilo e nonilo são os grupos alquila mais preferidos desta classe.

15 Os grupos alquenila e alquinila preferidos nos compostos da presente invenção podem ser ramificados ou não ramificados, têm uma ou mais uniões insaturadas e de desde 2 até aproximadamente 12 átomos de carbono. Uma classe mais preferida de grupos alquenila e alquinila tem desde 2 até 20 aproximadamente 6 átomos de carbono. Inclusive mais preferidos são os grupos alquenila e alquinila que têm 2, 3 ou 4 átomos de carbono. Outra classe preferida de grupos alquenila e alquinila tem desde 4 até aproximadamente 10 átomos de carbono, ainda mais preferivelmente desde 6 até 25 aproximadamente 10 átomos de carbono; e inclusive mais preferivelmente 7, 8 ou 9 átomos de carbono.

Define-se o grupo alqueninila como um grupo alquila que contém um ou mais duplos ligações e um ou mais triplos ligações, e os grupos alqueninila preferidos são 30 aqueles que têm desde 4 até aproximadamente 12 átomos de carbono. Uma classe mais preferida dos grupos alqueninila tem desde 6 até aproximadamente 10 átomos de carbono.

Os grupos arila adequados nos compostos da presente invenção incluem compostos de um único ou múltiplos anéis, incluindo compostos de múltiplos anéis que contêm grupos arila condensados e/ou separados. Os grupos arila típicos contêm desde 1 até 3 anéis condensados ou separados e desde 6 até aproximadamente 18 átomos de anel de carbono. Preferivelmente os grupos arila contêm desde 6 até aproximadamente 10 átomos de anel de carbono. Os grupos arila especialmente preferidos incluem fenilo substituído ou não substituído, naftilo substituído ou não substituído, bifenilo substituído ou não substituído, fenantrilo substituído ou não substituído e antrilo substituído ou não substituído.

Os grupos heterocíclicos adequados incluem grupos heteroaromaticos e heteroalícíclicos que contêm desde 1 até 3 anéis condensados ou separados e desde 5 até aproximadamente 18 átomos de anel. Preferivelmente os grupos heteroaromaticos e heteroalícíclicos contêm desde 5 até aproximadamente 10 átomos de anel, o mais preferivelmente 5, 6 ou 7 átomos de anel. Os grupos heteroaromaticos adequados nos compostos da presente invenção contêm um, dois ou três heteroátomos selecionados de átomos de N, O ou S e incluem, por exemplo, coumarinilo incluindo 8-coumarinilo, quinolilo incluindo 8-quinolilo, isoquinolilo, piridilo, pirazinilo, pirazolilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, imidazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolizinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, piridazinilo, triazinilo, cinnolinilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo

e furopiridilo. Os grupos heteroalíclicos adequados nos compostos da presente invenção contêm um, dois ou três heteroátomos selecionados de átomos de N, O ou S e inclui, por exemplo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, 5 dihydrofuranilo, tetrahydrotienilo, tetrahydrotiopirano, piperidilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tioxanilo, piperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahydropiridilo, 2- 10 pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-pirano, 4H-pirano, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditanilo, ditiolanilo, dihydropirano, dihydrotienilo, dihydrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexilo, 15 3-azabicyclo[4.1.0]heptilo, 3H-indolilo, e quinolizinilo.

Os grupos citados anteriormente podem ser substituídos em uma ou mais posições disponíveis por um ou mais grupos adequados tais como OR', =O, SR', SOR', SO₂R', NO₂, NHR', NR'R', =N-R', NHCOR', N(COR')₂, NHSO₂R', 20 NR'C(=NR')NR'R', CN, halogênio, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', OH protegido, alquila C₁-C₁₂ substituído ou não substituído, alqueno C₂-C₁₂ substituído ou não substituído, alquino C₂-C₁₂ substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, e 25 grupo heterocíclico substituído ou não substituído, em que cada um dos grupos R' se seleciona independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, OH, NO₂, NH₂, SH, CN, halogênio, COH, CO-alquila, CO₂H, alquila C₁-C₁₂ substituído ou não substituído, alqueno C₂-C₁₂ substituído ou não 30 substituído, alquino C₂-C₁₂ substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, e grupo heterocíclico substituído ou não substituído. Quando tais

grupos estão substituídos por si mesmos, os substituintes podem ser eleitos da lista anterior.

Os substituintes halogênicos adequados nos compostos da presente invenção incluem F, Cl, Br e I.

5 Os grupos protetores adequados para OH são bem conhecidos pelo técnico no assunto. Uma revisão geral de grupos protetores em química orgânica se proporciona por Wuts, PGM e Greene TW em Protecting Groups in Organic Synthesis, 4ª Ed. Wiley-Interscience, e por Kocienski PJ em
 10 Protecting Groups, 3ª Ed. Georg Thieme Verlag. Estas referências proporcionam seções sobre grupos protetores para OH. Todas estas referências se incorporam pela referência em sua totalidade. Exemplos de tal OH protegido inclui éteres, éteres de sililo, ésteres, sulfonatos,
 15 sulfenatos e sulfinatos, carbonatos e carbamatos. No caso de éteres o grupo protetor para o OH pode ser selecionado de metila, metoximetila, metiltiommetila, (fenildimetilsilil)metoximetila, benziloximetila, p-metoxibenziloximetila, [(3,4-dimetoxibenzil)oxi]metila, p-nitrobenziloximetila, o-nitrobenziloximetila, [(R)-1-(2-nitrofenil)etoxi]metila, (4-metoxifenoxi)metila, guaiacolmetila, [(p-fenilfenil)oxi]metila, t-butoximetila, 4-penteniloximetila, siloximetila, 2-metoxietoximetila, 2-cianoetoximetila, bis(2-cloroetoxi)metila, 2,2,2-tricloroetoximetila, 2-(trimetilsilil)etoximetila, mentoximetila, o-bis(2-acetoxietoxi)metila, tetrahidropiraniolo, tetrahidropiraniolo fluorado, 3-bromotetrahidropiraniolo, tetrahidrotiopiraniolo, 1-metoxiciclohexilo, 4-metoxitetrahidropiraniolo, 4-metoxitetrahidrotiopiraniolo, S-S-dióxido de 4-metoxitetrahidrotiopiraniolo, 1-[(2-cloro-4-metil)fenil]-4-metoxipiperidin-4-ilo, 1-(2-fluorofenil)-4-metoxipiperidin-4-ilo, 1-(4-clorofenil)-4-metoxipiperidin-4-ilo, 1,4-

dioxan-2-ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo,
 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidro-7,8,8-trimetil-4,7-
 metanobenzofuran-2-ilo, 1-etoxietilo, 1-(2-
 cloroetoxi)etilo, 2-hidroxietilo, 2-bromoetilo, 1-[2-
 5 (trimetilsilil)etoxi]etilo, 1-metil-1-metoxietilo, 1-metil-
 1-benziloxietilo, 1-metil-1-benziloxi-2-fluoroetilo, 1-
 metil-1-fenoxietilo, 2,2,2-tricloroetilo, 1,1-dianisil-
 2,2,2-tricloroetilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-
 fenilisopropila, 1-(2-cianoetoxi)etilo, 2-
 10 trimetilsililetilo, 2-(benziltio)etilo, 2-
 fenilselenil)etilo, t-butilo, ciclohexilo, 1-metil-1'-
 ciclopropilmetila, alilo, prenilo, cinnamilo, 2-fenalilo,
 propargilo, p-clorofenilo, p-metoxifenilo, p-nitrofenilo,
 2,4-dinitrofenilo, 2,3,5,6-tetrafluoro-4-
 15 (trifluorometil)fenilo, benzilo, p-metoxibenzilo, 3,4-
 dimetoxibenzilo, 2,6-dimetoxibenzilo, o-nitrobenzilo, p-
 nitrobenzilo, pentadienilnitrobenzilo,
 pentadienilnitropiperonilo, halobenzilo, 2,6-
 diclorobenzilo, 2,4-diclorobenzilo, 2,6-difluorobenzilo, p-
 20 cianobenzilo, benzilo fluorado, 4-fluorosalcoxibenzilo,
 trimetilsililxililo, p-fenilbenzilo, 2-fenil-2-propilo, p-
 acilaminobenzilo, p-azidobenzilo, 4-azido-3-clorobenzilo,
 2-trifluorometilbenzilo, 4-trifluorometilbenzilo, p-
 (metilsulfinil)benzilo, p-siletanilbenzilo, 4-
 25 acetoxibenzilo, 4-(2-trimetilsilil)etoximetoxibenzilo, 2-
 naftilmetila, 2-picolilo, 4-picolilo, N-óxido de 3-metil-2-
 picolilo, 2-quinolinilmetila, 6-metoxi-2-(4-metilfenil-4-
 quinolinometila, 1-pirenilmetila, difenilmetila, 4-
 metoxidifenilmetila, 4-fenildifenilmetila, p,p'-
 30 dinitrobenzohidrido, 5-dibenzosuberilo, trifenilmetila,
 tris(4-t-butilfenil)metila, α -naftildifenilmetila, p-
 metoxifenildifenilmetila, di(p-metoxifenil)fenilmetila,
 tri(p-metoxifenil)metila, 4-(4'-

- bromofenaciloxi) fenildifenilmetila, 4,4',4''-tris(4,5-
 dicloroftalimidofenil)metila, 4,4',4''-
 tris(levulinoiloxifenil)metila, 4,4',4''-
 tris(benzoiloxifenil)metila, 4,4'-dimetoxi-3''-[N-
 5 (imidazolilmetil)]tritrilo, 4,4'-dimetoxi-3''-[N-
 (imidazoliletil)carbamoil]tritrilo, bis(4-metoxifenil)-1'-
 pirenilmetila, 4-(17-tetrabenzo[a,c,g,i]fluorenilmetil)-
 4,4''-dimetoxitritilo, 9-antrilo, 9-(9-fenil)xantenilo, 9-
 feniltioxantilo, 9-(9-fenil-10-oxo)antrilo, 1,3-
 10 benzoditiolan-2-ilo, e 4,5-bis(etoxicarbonil)-[1,3]-
 dioxolan-2-ilo, S,S-dióxido de benzisotiazolilo. No caso
 dos éteres de sililo o grupo protetor para o OH pode ser
 selecionado de trimetilsililo, trietilsililo,
 triisopropilsililo, dimetilisopropilsililo,
 15 dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, 2-
 norbornildimetilsililo, t-butildimetilsililo, t-
 butildifenilsililo, tribenzilsililo, tri-p-xililsililo,
 trifenilsililo, difenilmetilsililo, di-t-butilmetilsililo,
 bis(t-butil)-1-pirenilmetoxisililo,
 20 tris(trimetilsilil)sililo, (2-hidroxistiril)dimetilsililo,
 (2-hidroxistiril)diisopropilsililo, t-
 butilmetoxifenilsililo, t-butoxidifenilsililo, 1,1,3,3-
 tetraisopropil-3-[2-(trifenilmetoxi)etoxi]disiloxan-1-ilo,
 e sililo fluorado. No caso de ésteres o grupo protetor para
 25 o OH pode ser selecionado de formiato, benzoilformiato,
 acetato, cloroacetato, dicloroacetato, tricloroacetato,
 tricloroacetamidata, trifluoroacetato, metoxiacetato,
 trifenilmetoxiacetato, fenoxiacetato, p-clorofenoxiacetato,
 fenilacetato, difenilacetato, 3-fenilpropionato, propanoílo
 30 de tipo de cadeia bisfluorada, 4-pentenoato, 4-
 oxopentanoato, 4,4-(etilenditio)pentanoato, 5[3-bis(4-
 metoxifenil)hidroximetilfenoxi]levulinato, pivaloato, 1-
 adamantoato, crotonato, 4-metoxicrotonato, benzoato, p-

fenilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato, 4-bromobenzoato,
 2,5-difluorobenzoato, p-nitrobenzoato, picolinato,
 nicotinato, 2-(azidometil)benzoato, 4-azidobutirato, (2-
 azidometil)fenilacetato, 2-{[(tritiltio)oxi]metil}benzoato,
 5 2-{[(4-metoxitritiltio)oxi]metil}benzoato, 2-
 {[metil(tritiltio)amino]metil}benzoato, 2-{{{(4-
 metoxitritil)tio]metilamino}-metil}benzoato, 2-
 (aliloxi)fenilacetato, 2-(preniloximetil)benzoato, 6-
 (levuliniloximetil)-3-metoxi-2-nitrobenzoato, 6-
 10 (levuliniloximetil)-3-metoxi-4-nitrobenzoato, 4-
 benziloxibutirato, 4-trialquilsililoxibutirato, 4-acetoxi-
 2,2-dimetilbutirato, 2,2-dimetil-4-pentenoato, 2-
 iodobenzoato, 4-nitro-4-metilpentanoato, o-
 (dibromometil)benzoato, 2-formilbenzenosulfonato, 4-
 15 (metiltiometoxi)butirato, 2-(metiltiometoximetil)benzoato,
 2-(cloroacetoximetil)benzoato, 2-[(2-
 cloroacetoxi)etil]benzoato, 2-[2-(benziloxi)etil]benzoato,
 2-[2-(4-metoxibenziloxi)etil]benzoato, 2,6-dicloro-4-
 metilfenoxiacetato, 2,6-dicloro-4-(1,1,3,3-
 20 tetrametilbutil)fenoxiacetato, 2,4-bis(1,1-
 dimetilpropil)fenoxiacetato, clorodifenilacetato,
 isobutirato, monosuccinato, (E)-2-metil-2-butenato, o-
 (metoxicarbonil)benzoato, α -naftoato, nitrato, N,N,N',N'-
 tetrametilfosforodiamidato de alquila, e 2-clorobenzoato.
 25 No caso dos sulfonatos, sulfenatos e sulfinatos o grupo
 protetor para o OH pode ser selecionado de sulfato,
 alilsulfonato, metanosulfonato, benzilsulfonato, tosilato,
 2-[(4-nitrofenil)etil]sulfonato, 2-
 trifluorometilbenzenosulfonato, 4-
 30 monometoxitritilsulfenato, 2,4-dinitrofenilsulfenato de
 alquila, 2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-ona-1-sulfinato,
 borato, e dimetilfosfinotiolilo. No caso dos carbonatos o
 grupo protetor para o OH pode ser selecionado de carbonato

de metila, carbonato de metoximetila, carbonato de 9-fluorenilmetila, carbonato de etilo, carbonato de bromoetilo, carbonato de 2-(metiltiometoxi)etilo, carbonato de 2,2,2-tricloroetilo, carbonato de 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo, carbonato de 2-(trimetilsilil)etilo, carbonato de 2-[dimetil(2-naftilmetil)silil]etilo, carbonato de 2-(fenilsulfonil)etilo, carbonato de 2-(trifenilfosfônio)etilo, carbonato de cis-[4-[[(metoxitritil)sulfenil]oxi]tetrahidrofuran-3-il]oxi, carbonato de isobutilo, carbonato de t-butilo, carbonato de vinilo, carbonato de alilo, carbonato de cinnamilo, carbonato de propargilo, carbonato de p-clorofenilo, carbonato de p-nitrofenilo, carbonato de 4-etoxi-1-naftilo, carbonato de 6-bromo-7-hidroxycoumarin-4-ilmetila, carbonato de benzilo, carbonato de o-nitrobenzilo, carbonato de p-nitrobenzilo, carbonato de p-metoxibenzilo, carbonato de 3,4-dimetoxibenzilo, carbonato de antraquinon-2-ilmetila, carbonato de 2-dansiletilo, carbonato de 2-(4-nitrofenil)etilo, carbonato de 2-(2,4-dinitrofenil)etilo, carbonato de 2-(2-nitrofenil)propilo, 2-(3,4-metilendioxi-6-nitrofenil)propilcarbonato de alquila, carbonato de 2-ciano-1-feniletilo, carbonato de 2-(2-piridil)amino-1-feniletilo, carbonato de 2-[N-metil-N-(2-piridil)]amino-1-feniletilo, carbonato de fenacilo, carbonato de 3',5'-dimetoxibenzoína, ditiocarbonato de metila, e tiocarbonato de S-benzilo. E no caso dos carbamatos o grupo protetor para OH pode ser selecionado de dimetiltiocarbamato, N-fenilcarbamato, N-metil-N-(o-nitrofenil)carbamato. A menção destes grupos não deve ser interpretada como uma limitação do alcance da invenção, posto que estes foram mencionados como uma mera ilustração de grupos protetores para OH, mas os grupos adicionais que têm dita função podem ser

conhecidos pelo técnico no assunto, e se entende também que se abrangem na presente invenção.

O termo "sais, pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis," se refere a qualquer sal, éster, sulfato, 5 hidrato ou qualquer outro composto farmaceuticamente aceitável que, após a administração ao paciente tem a capacidade de proporcionar (direta o indiretamente) um composto tal como se descreve no presente documento. Sem embargo, se apreciará que sais não farmaceuticamente 10 aceitáveis também se encontram dentro do alcance da invenção já que estes podem ser úteis na preparação de sais farmaceuticamente aceitáveis. A preparação de sais e pró-fármacos podem se levar a cabo por métodos conhecidos na técnica.

15 Por exemplo, sais farmaceuticamente aceitáveis de compostos proporcionados no presente documento são sintetizados do composto original, que contem um resto ácido o básico, por métodos químicos convencionais. Geralmente, tais sais são, por exemplo, preparados pela 20 reação das formas de ácido ou base livre de estes compostos com uma quantidade estequiométrica do ácido ou base apropriado em água ou em um solvente orgânico ou em uma mistura dos dois. Geralmente, se preferem meios não aquosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol ou 25 acetonitrilo. Exemplos dos sais de adição de ácido incluem sais de adição de ácido mineral tais como, por exemplo, cloridrato, bromidrato, iodidrato, sulfato, nitrato, fosfato, e sais de adição de ácido orgânico tais como, por exemplo, acetato, trifluoroacetato, maleato, fumarato, 30 citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato e p-toluenosulfonato. Os exemplos dos sais de adição de álcali incluem sais inorgânicos tais como, por exemplo, sais de sódio, potássio, cálcio e amônio, e sais

de álcali orgânicos tais como, por exemplo, etilendiamina, etanolamina, N,N-dialquilenetanolamina, trietanolamina e sais de aminoácidos básicos.

Os compostos da invenção podem estar em forma cristalina ou bem como compostos livres ou bem como solvatos (por exemplo, hidratos) e se pretende que ambas as formas estão dentro do alcance da presente invenção. Os métodos de solvatação são geralmente conhecidos na técnica.

Qualquer composto que é um pró-fármaco de um composto de fórmula I está dentro do alcance e espírito da invenção. O termo "pró-fármaco" tal como se usa neste pedido se define aqui como significando um composto químico que foi objeto de uma derivação química tal como substituição ou adição de um grupo químico adicional para 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995 1000 1005 1010 1015 1020 1025 1030 1035 1040 1045 1050 1055 1060 1065 1070 1075 1080 1085 1090 1095 1100 1105 1110 1115 1120 1125 1130 1135 1140 1145 1150 1155 1160 1165 1170 1175 1180 1185 1190 1195 1200 1205 1210 1215 1220 1225 1230 1235 1240 1245 1250 1255 1260 1265 1270 1275 1280 1285 1290 1295 1300 1305 1310 1315 1320 1325 1330 1335 1340 1345 1350 1355 1360 1365 1370 1375 1380 1385 1390 1395 1400 1405 1410 1415 1420 1425 1430 1435 1440 1445 1450 1455 1460 1465 1470 1475 1480 1485 1490 1495 1500 1505 1510 1515 1520 1525 1530 1535 1540 1545 1550 1555 1560 1565 1570 1575 1580 1585 1590 1595 1600 1605 1610 1615 1620 1625 1630 1635 1640 1645 1650 1655 1660 1665 1670 1675 1680 1685 1690 1695 1700 1705 1710 1715 1720 1725 1730 1735 1740 1745 1750 1755 1760 1765 1770 1775 1780 1785 1790 1795 1800 1805 1810 1815 1820 1825 1830 1835 1840 1845 1850 1855 1860 1865 1870 1875 1880 1885 1890 1895 1900 1905 1910 1915 1920 1925 1930 1935 1940 1945 1950 1955 1960 1965 1970 1975 1980 1985 1990 1995 2000 2005 2010 2015 2020 2025 2030 2035 2040 2045 2050 2055 2060 2065 2070 2075 2080 2085 2090 2095 2100 2105 2110 2115 2120 2125 2130 2135 2140 2145 2150 2155 2160 2165 2170 2175 2180 2185 2190 2195 2200 2205 2210 2215 2220 2225 2230 2235 2240 2245 2250 2255 2260 2265 2270 2275 2280 2285 2290 2295 2300 2305 2310 2315 2320 2325 2330 2335 2340 2345 2350 2355 2360 2365 2370 2375 2380 2385 2390 2395 2400 2405 2410 2415 2420 2425 2430 2435 2440 2445 2450 2455 2460 2465 2470 2475 2480 2485 2490 2495 2500 2505 2510 2515 2520 2525 2530 2535 2540 2545 2550 2555 2560 2565 2570 2575 2580 2585 2590 2595 2600 2605 2610 2615 2620 2625 2630 2635 2640 2645 2650 2655 2660 2665 2670 2675 2680 2685 2690 2695 2700 2705 2710 2715 2720 2725 2730 2735 2740 2745 2750 2755 2760 2765 2770 2775 2780 2785 2790 2795 2800 2805 2810 2815 2820 2825 2830 2835 2840 2845 2850 2855 2860 2865 2870 2875 2880 2885 2890 2895 2900 2905 2910 2915 2920 2925 2930 2935 2940 2945 2950 2955 2960 2965 2970 2975 2980 2985 2990 2995 3000 3005 3010 3015 3020 3025 3030 3035 3040 3045 3050 3055 3060 3065 3070 3075 3080 3085 3090 3095 3100 3105 3110 3115 3120 3125 3130 3135 3140 3145 3150 3155 3160 3165 3170 3175 3180 3185 3190 3195 3200 3205 3210 3215 3220 3225 3230 3235 3240 3245 3250 3255 3260 3265 3270 3275 3280 3285 3290 3295 3300 3305 3310 3315 3320 3325 3330 3335 3340 3345 3350 3355 3360 3365 3370 3375 3380 3385 3390 3395 3400 3405 3410 3415 3420 3425 3430 3435 3440 3445 3450 3455 3460 3465 3470 3475 3480 3485 3490 3495 3500 3505 3510 3515 3520 3525 3530 3535 3540 3545 3550 3555 3560 3565 3570 3575 3580 3585 3590 3595 3600 3605 3610 3615 3620 3625 3630 3635 3640 3645 3650 3655 3660 3665 3670 3675 3680 3685 3690 3695 3700 3705 3710 3715 3720 3725 3730 3735 3740 3745 3750 3755 3760 3765 3770 3775 3780 3785 3790 3795 3800 3805 3810 3815 3820 3825 3830 3835 3840 3845 3850 3855 3860 3865 3870 3875 3880 3885 3890 3895 3900 3905 3910 3915 3920 3925 3930 3935 3940 3945 3950 3955 3960 3965 3970 3975 3980 3985 3990 3995 4000 4005 4010 4015 4020 4025 4030 4035 4040 4045 4050 4055 4060 4065 4070 4075 4080 4085 4090 4095 4100 4105 4110 4115 4120 4125 4130 4135 4140 4145 4150 4155 4160 4165 4170 4175 4180 4185 4190 4195 4200 4205 4210 4215 4220 4225 4230 4235 4240 4245 4250 4255 4260 4265 4270 4275 4280 4285 4290 4295 4300 4305 4310 4315 4320 4325 4330 4335 4340 4345 4350 4355 4360 4365 4370 4375 4380 4385 4390 4395 4400 4405 4410 4415 4420 4425 4430 4435 4440 4445 4450 4455 4460 4465 4470 4475 4480 4485 4490 4495 4500 4505 4510 4515 4520 4525 4530 4535 4540 4545 4550 4555 4560 4565 4570 4575 4580 4585 4590 4595 4600 4605 4610 4615 4620 4625 4630 4635 4640 4645 4650 4655 4660 4665 4670 4675 4680 4685 4690 4695 4700 4705 4710 4715 4720 4725 4730 4735 4740 4745 4750 4755 4760 4765 4770 4775 4780 4785 4790 4795 4800 4805 4810 4815 4820 4825 4830 4835 4840 4845 4850 4855 4860 4865 4870 4875 4880 4885 4890 4895 4900 4905 4910 4915 4920 4925 4930 4935 4940 4945 4950 4955 4960 4965 4970 4975 4980 4985 4990 4995 5000 5005 5010 5015 5020 5025 5030 5035 5040 5045 5050 5055 5060 5065 5070 5075 5080 5085 5090 5095 5100 5105 5110 5115 5120 5125 5130 5135 5140 5145 5150 5155 5160 5165 5170 5175 5180 5185 5190 5195 5200 5205 5210 5215 5220 5225 5230 5235 5240 5245 5250 5255 5260 5265 5270 5275 5280 5285 5290 5295 5300 5305 5310 5315 5320 5325 5330 5335 5340 5345 5350 5355 5360 5365 5370 5375 5380 5385 5390 5395 5400 5405 5410 5415 5420 5425 5430 5435 5440 5445 5450 5455 5460 5465 5470 5475 5480 5485 5490 5495 5500 5505 5510 5515 5520 5525 5530 5535 5540 5545 5550 5555 5560 5565 5570 5575 5580 5585 5590 5595 5600 5605 5610 5615 5620 5625 5630 5635 5640 5645 5650 5655 5660 5665 5670 5675 5680 5685 5690 5695 5700 5705 5710 5715 5720 5725 5730 5735 5740 5745 5750 5755 5760 5765 5770 5775 5780 5785 5790 5795 5800 5805 5810 5815 5820 5825 5830 5835 5840 5845 5850 5855 5860 5865 5870 5875 5880 5885 5890 5895 5900 5905 5910 5915 5920 5925 5930 5935 5940 5945 5950 5955 5960 5965 5970 5975 5980 5985 5990 5995 6000 6005 6010 6015 6020 6025 6030 6035 6040 6045 6050 6055 6060 6065 6070 6075 6080 6085 6090 6095 6100 6105 6110 6115 6120 6125 6130 6135 6140 6145 6150 6155 6160 6165 6170 6175 6180 6185 6190 6195 6200 6205 6210 6215 6220 6225 6230 6235 6240 6245 6250 6255 6260 6265 6270 6275 6280 6285 6290 6295 6300 6305 6310 6315 6320 6325 6330 6335 6340 6345 6350 6355 6360 6365 6370 6375 6380 6385 6390 6395 6400 6405 6410 6415 6420 6425 6430 6435 6440 6445 6450 6455 6460 6465 6470 6475 6480 6485 6490 6495 6500 6505 6510 6515 6520 6525 6530 6535 6540 6545 6550 6555 6560 6565 6570 6575 6580 6585 6590 6595 6600 6605 6610 6615 6620 6625 6630 6635 6640 6645 6650 6655 6660 6665 6670 6675 6680 6685 6690 6695 6700 6705 6710 6715 6720 6725 6730 6735 6740 6745 6750 6755 6760 6765 6770 6775 6780 6785 6790 6795 6800 6805 6810 6815 6820 6825 6830 6835 6840 6845 6850 6855 6860 6865 6870 6875 6880 6885 6890 6895 6900 6905 6910 6915 6920 6925 6930 6935 6940 6945 6950 6955 6960 6965 6970 6975 6980 6985 6990 6995 7000 7005 7010 7015 7020 7025 7030 7035 7040 7045 7050 7055 7060 7065 7070 7075 7080 7085 7090 7095 7100 7105 7110 7115 7120 7125 7130 7135 7140 7145 7150 7155 7160 7165 7170 7175 7180 7185 7190 7195 7200 7205 7210 7215 7220 7225 7230 7235 7240 7245 7250 7255 7260 7265 7270 7275 7280 7285 7290 7295 7300 7305 7310 7315 7320 7325 7330 7335 7340 7345 7350 7355 7360 7365 7370 7375 7380 7385 7390 7395 7400 7405 7410 7415 7420 7425 7430 7435 7440 7445 7450 7455 7460 7465 7470 7475 7480 7485 7490 7495 7500 7505 7510 7515 7520 7525 7530 7535 7540 7545 7550 7555 7560 7565 7570 7575 7580 7585 7590 7595 7600 7605 7610 7615 7620 7625 7630 7635 7640 7645 7650 7655 7660 7665 7670 7675 7680 7685 7690 7695 7700 7705 7710 7715 7720 7725 7730 7735 7740 7745 7750 7755 7760 7765 7770 7775 7780 7785 7790 7795 7800 7805 7810 7815 7820 7825 7830 7835 7840 7845 7850 7855 7860 7865 7870 7875 7880 7885 7890 7895 7900 7905 7910 7915 7920 7925 7930 7935 7940 7945 7950 7955 7960 7965 7970 7975 7980 7985 7990 7995 8000 8005 8010 8015 8020 8025 8030 8035 8040 8045 8050 8055 8060 8065 8070 8075 8080 8085 8090 8095 8100 8105 8110 8115 8120 8125 8130 8135 8140 8145 8150 8155 8160 8165 8170 8175 8180 8185 8190 8195 8200 8205 8210 8215 8220 8225 8230 8235 8240 8245 8250 8255 8260 8265 8270 8275 8280 8285 8290 8295 8300 8305 8310 8315 8320 8325 8330 8335 8340 8345 8350 8355 8360 8365 8370 8375 8380 8385 8390 8395 8400 8405 8410 8415 8420 8425 8430 8435 8440 8445 8450 8455 8460 8465 8470 8475 8480 8485 8490 8495 8500 8505 8510 8515 8520 8525 8530 8535 8540 8545 8550 8555 8560 8565 8570 8575 8580 8585 8590 8595 8600 8605 8610 8615 8620 8625 8630 8635 8640 8645 8650 8655 8660 8665 8670 8675 8680 8685 8690 8695 8700 8705 8710 8715 8720 8725 8730 8735 8740 8745 8750 8755 8760 8765 8770 8775 8780 8785 8790 8795 8800 8805 8810 8815 8820 8825 8830 8835 8840 8845 8850 8855 8860 8865 8870 8875 8880 8885 8890 8895 8900 8905 8910 8915 8920 8925 8930 8935 8940 8945 8950 8955 8960 8965 8970 8975 8980 8985 8990 8995 9000 9005 9010 9015 9020 9025 9030 9035 9040 9045 9050 9055 9060 9065 9070 9075 9080 9085 9090 9095 9100 9105 9110 9115 9120 9125 9130 9135 9140 9145 9150 9155 9160 9165 9170 9175 9180 9185 9190 9195 9200 9205 9210 9215 9220 9225 9230 9235 9240 9245 9250 9255 9260 9265 9270 9275 9280 9285 9290 9295 9300 9305 9310 9315 9320 9325 9330 9335 9340 9345 9350 9355 9360 9365 9370 9375 9380 9385 9390 9395 9400 9405 9410 9415 9420 9425 9430 9435 9440 9445 9450 9455 9460 9465 9470 9475 9480 9485 9490 9495 9500 9505 9510 9515 9520 9525 9530 9535 9540 9545 9550 9555 9560 9565 9570 9575 9580 9585 9590 9595 9600 9605 9610 9615 9620 9625 9630 9635 9640 9645 9650 9655 9660 9665 9670 9675 9680 9685 9690 9695 9700 9705 9710 9715 9720 9725 9730 9735 9740 9745 9750 9755 9760 9765 9770 9775 9780 9785 9790 9795 9800 9805 9810 9815 9820 9825 9830 9835 9840 9845 9850 9855 9860 9865 9870 9875 9880 9885 9890 9895 9900 9905 9910 9915 9920 9925 9930 9935 9940 9945 9950 9955 9960 9965 9970 9975 9980 9985 9990 9995 10000 10005 10010 10015 10020 10025 10030 10035 10040 10045 10050 10055 10060 10065 10070 10075 10080 10085 10090 10095 10100 10105 10110 10115 10120 10125 10130 10135 10140 10145 10150 10155 10160 10165 10170 10175 10180 10185 10190 10195 10200 10205 10210 10215 10220 10225 10230 10235 10240 10245 10250 10255 10260 10265 10270 10275 10280 10285 10290 10295 10300 10305 10310 10315 10320 10325 10330 10335 10340 10345 10350 10355 10360 10365 10370 10375 10380 10385 10390 10395 10400 10405 10410 10415 10420 10425 10430 10435 10440 10445 10450 10455 10460 10465 10470 10475 10480 10485 10490 10495 10500 10505 10510 10515 10520 10525 10530 10535 10540 10545 10550 10555 10560 10565 10570 10575 10580 10585 10590 10595 10600 10605 10610 10615 10620 10625 10630 10635 10640 10645 10650 10655 10660 10665 10670 10675 10680 10685 10690 10695 10700 10705 10710 10715 10720 10725 10730 10735 10740 10745 10750 10755 10760 10765 10770 10775 10780 10785 10790 10795 10800 10805 10810 10815 10820 10825 10830 10835 10840 10845 10850 10855 10860 10865 10870 10875 10880 10885 10890 10895 10900 10905 10910 10915 10920 10925 10930 10935 10940 10945 10950 10955 10960 10965 10970 10975 10980 10985 10990 10995 11000 11005 11010 11015 11020 11025 11030 11035 11040 11045 11050 11055 11060 11065 11070 11075 11080 11085 11090 11095 11100 11105 11110 11115 11120 11125 11130 11135 11140 11145 11150 11155 11160 11165 11170 11175 11180 11185 11190 11195 11200 11205 11210 11215 11220 11225 11230 11235 11240 11245 11250 11255 11260 11265 11270 11275 11280 11285 11290 11295 11300 11305 11310 11315 11320 11325 11330 11335 11340 11345 11350 11355 11360 11365 11370 11375 11380 11385 11390 11395 11400 11405 11410 11415 11420 11425 11430 11435 11440 11445 11450 11455 11460 11465 11470 11475 11480 11485 11490 11495 11500 11505 11510 11515 11520 11525 11530 11535 11540 11545 11550 11555 11560 11565 11570 11575 11580 11585 11590 11595 11600 11605 11610 11615 11620 11625 11630 11635 11640 11645 11650 11655 11660 11665 11670 11675 11680 11685 11690 11695 11700 11705 11710 11715 11720 11725 11730 11735 11740 11745 11750 11755 11760 11765 11770 11775 11780 11785 11790 11795 11800 11805 11810 11815 11820 11825 11830 11835 11840 11845 11850 11855 11860 11865 11870 11875 11880 11885 11890 11895 11900 11905 11910 11915 1

presente documento pretende representar qualquer um de um racemato, uma ou mais formas enantioméricas, uma ou mais formas diastereoméricas, uma ou mais formas atropisômeroicas, e misturas dos mesmos. Particularmente, os compostos da presente invenção representados pela fórmula I descrita anteriormente podem incluir enantiômeros dependendo de sua assimetria ou diaestereoisômeros. Estereoisomerismo com respeito ao duplo ligação também é possível, portanto em alguns casos a molécula existiria como (E)-isômero ou (Z)-isômero. Se a molécula contém vários duplos ligações, cada duplo ligação terá sua própria estereoisomeria, que poderia ser a mesma ou diferente que a estereoisomeria dos outros duplos ligações da molécula. Os isômeros únicos e misturas de isômeros se encontram dentro do alcance da presente invenção.

Além disso, os compostos referidos no presente documento podem existir como isômeros geométricos (isto é, isômeros cis e trans), como tautômeros, ou como atropisômeros. Especificamente, o termo tautômero se refere a um de dois ou mais isômeros estruturais de um composto, que existem em equilíbrio e se convertem facilmente de uma forma isomérica em outra. Os pares tautoméricos comuns são amina-imina, amida-imida, ceto-enol, lactama-lactima, etc. Adicionalmente, qualquer composto referido no presente documento pretende representar hidratos, solvatos, e polimorfos, e misturas dos mesmos quando tais formas existem no meio. Além disso, os compostos referidos no presente documento podem existir em formas etiquetadas isotopicamente. Todos os isômeros geométricos, tautômeros, atropisômeros, hidratos, solvatos, polimorfos, e formas etiquetadas isotopicamente dos compostos referidos no presente documento, e misturas dos mesmos, se consideram dentro do alcance da presente invenção.

Para proporcionar uma descrição mais concisa, algumas das expressões quantitativas dadas no presente documento não se qualificam com o termo "aproximadamente". Entende-se que, se o termo "aproximadamente" se usa
 5 explicitamente ou não, todas as quantidades dadas no presente documento pretende fazer referência ao valor real dado, e pretende também fazer referência à aproximação para tal valor dado que se inferiria razoavelmente baseado no técnica habitual no assunto, incluindo equivalentes e
 10 aproximações devido às condiciones experimentais e/ou de medição para tal valor dado.

Em compostos de fórmula geral I, Y particularmente preferido é $-\text{CHR}_{\text{ay}}-$, $-\text{CR}_{\text{ay}}=\text{CR}_{\text{by}}-$, e $-\text{CHR}_{\text{ay}}-\text{CR}_{\text{by}}=\text{CR}_{\text{cy}}-$, em que R_{ay} , R_{by} , e R_{cy} são tal como se define
 15 anteriormente.

R_{ay} , R_{by} , e R_{cy} particularmente preferidos são o hidrogênio e alquila $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ substituído ou não substituído. R_{ay} , R_{by} , e R_{cy} mais preferidos são hidrogênio e alquila $\text{C}_1\text{-C}_6$ substituído ou não substituído, e inclusive mais
 20 preferido é hidrogênio, metila substituído ou não substituído, etilo substituído ou não substituído, propilo substituído ou não substituído, isopropila substituído ou não substituído, e butilo substituído ou não substituído, incluindo terc-butila substituído ou não substituído,
 25 isobutilo substituído ou não substituído, e sec-butilo substituído ou não substituído. Os substituintes preferidos de ditos grupos são OR' , $=\text{O}$, SR' , SOR' , $\text{SO}_2\text{R}'$, NO_2 , NHR' , $\text{NR}'\text{R}'$, $=\text{N-R}'$, NHCOR' , $\text{N}(\text{COR}')_2$, $\text{NHSO}_2\text{R}'$, $\text{NR}'\text{C}(=\text{NR}')\text{NR}'\text{R}'$, CN , halogênio, COR' , COOR' , OCOR' , OCONHR' , $\text{OCONR}'\text{R}'$,
 30 CONHR' , $\text{CONR}'\text{R}'$, OH protegido, alquila $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ substituído ou não substituído, alquenila $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ substituído ou não substituído, alquinila $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, e grupo

heterocíclico substituído ou não substituído, em que cada um dos grupos R' se seleciona independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, OH, NO₂, NH₂, SH, CN, halogênio, COH, CO-alquila, COOH, alquila C₁-C₁₂ substituído ou não substituído, alquenila C₂-C₁₂ substituído ou não substituído, alquinila C₂-C₁₂ substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, e grupo heterocíclico substituído ou não substituído. Quando tais grupos estão substituídos por si mesmos, os substituintes podem ser eleitos da lista anterior. Substituintes inclusive mais preferidos dos grupos mencionados anteriormente são OH, SCH₃, SH, NH₂, NHC(=NH)NH₂, CONH₂, COOH, fenilo, p-, m- ou o-hidroxifenilo, indolilo, incluindo 1-, 2-, e 3-indolilo, e imidazolilo, incluindo 4- e 5-imidazolilo. Hidrogênio e metila são os grupos de R_{ay}, R_{by}, e R_{c_y} mais preferidos. Especificamente, quando Y é -CHR_{ay}- R_{ay} particularmente preferido é metila, quando Y é -CR_{ay}=CR_{by}- então R_{ay} particularmente preferido é hidrogênio e R_{by} particularmente preferido é metila, e quando Y é -CHR_{ay}-CR_{by}=CR_{c_y}- então R_{ay} particularmente preferido é hidrogênio ou metila, R_{by} particular preferido é hidrogênio, e R_{c_y} particularmente preferido é metila.

R₁, R₂, R₃, R₄, e R₅ particularmente preferidos são hidrogênio e alquila C₁-C₁₂ substituído ou não substituído. R₁, R₂, R₃, R₄, e R₅ mais preferidos são hidrogênio e alquila C₁-C₆ substituído ou não substituído, e inclusive mais preferido é hidrogênio, metila substituído ou não substituído, etilo substituído ou não substituído, propilo substituído ou não substituído, isopropila substituído ou não substituído e butilo substituído ou não substituído, incluindo terc-butila substituído ou não substituído, isobutilo substituído ou não substituído e sec-butilo substituído ou não substituído. Os substituintes

preferidos de ditos grupos são OR' , $=O$, SR' , SOR' , SO_2R' , NO_2 , NHR' , $NR'R'$, $=N-R'$, $NHCOR'$, $N(COR')_2$, $NHSO_2R'$, $NR'C(=NR')NR'R'$, CN , halogênio, COR' , $COOR'$, $OCOR'$, $CONHR'$, $CONR'R'$, $CONHR'$, $CONR'R'$, OH protegido, alquila

5 C_1-C_{12} substituído ou não substituído, alquenila C_2-C_{12} substituído ou não substituído, alquinila C_2-C_{12} substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, e grupo heterocíclico substituído ou não substituído, em que cada um dos grupos R' se seleciona independentemente do

10 grupo que consiste em hidrogênio, OH , NO_2 , NH_2 , SH , CN , halogênio, COH , CO -alquila, $COOH$, alquila C_1-C_{12} substituído ou não substituído, alquenila C_2-C_{12} substituído ou não substituído, alquinila C_2-C_{12} substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, e grupo

15 heterocíclico substituído ou não substituído. Quando tais grupos estão substituídos por si mesmos, os substituintes podem ser eleitos da lista anterior. Os substituintes inclusive mais preferidos dos grupos mencionados anteriormente são OH , SCH_3 , SH , NH_2 , $NHC(=NH)NH_2$, $CONH_2$,

20 $COOH$, fenilo, p -, m - ou o -hidroxifenilo, indolilo, incluindo 1-, 2-, e 3-indolilo, e imidazolilo, incluindo 4- e 5-imidazolilo. Hidrogênio, metila, isopropila, terc-butila, e benzilo são os grupos R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , e R_5 mais preferidos. Especificamente, os R_1 , R_2 , R_3 , e R_4

25 particularmente preferidos são hidrogênio. E R_5 particularmente preferido é metila, isopropila, e terc-butila.

W particularmente preferido é NR_7 em que R_7 é tal como se definiu anteriormente.

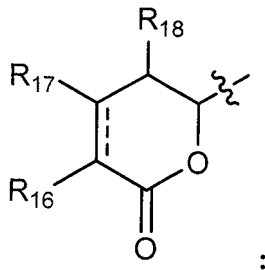
30 R_6 particularmente preferido é NR_8R_9 e OR_{10} em que R_8 , R_9 , e R_{10} são tais como se definiu anteriormente, e R_6 inclusive mais preferido é NR_8R_9 .

R₇ e R₈ particularmente preferidos são hidrogênio e alquila C₁-C₁₂ substituído ou não substituído. R₇ e R₈ mais preferidos são hidrogênio e alquila C₁-C₆ substituído ou não substituído; e inclusive mais preferido são
 5 hidrogênio, metila, etilo, propilo, isopropila e butilo, incluindo terc-butila. O hidrogênio é o mais preferido.

Em outra modalidade, particularmente se prefere que R₇ e R₈ junto com o átomo de N e o átomo de C correspondentes aos que se unem formam um grupo
 10 heterocíclico substituído ou não substituído. Com respeito a isto, o grupo heterocíclico preferido é um grupo heteroalícíclico que contém um, dois ou três heteroátomos selecionados de átomos de N, O ou S, o mais preferivelmente um átomo de N, e que tem desde 5 até aproximadamente 10
 15 átomos de anel, o mais preferivelmente 5, 6 ou 7 átomos de anel. Um grupo pirrolidina é o mais preferido.

Prefere-se particularmente a presença de um ou mais ligações adicionais nos lugares indicados com uma linha pontilhada. Prefere-se mais a presença de um ligação
 20 adicional entre os átomos de C aos que R₁ e R₂ estão ligados, e a presença de um ou dois ligações adicionais entre os átomos de C aos que R₃ e R₄ estão ligados. Além disso, a estereoquímica de cada duplo ligação pode existir como (E) ou (Z). Os isômeros únicos e misturas dos isômeros
 25 se encontram dentro do alcance da presente invenção.

Em compostos em que A é



Quando Y é a) $-\text{CHR}_{\text{ay}}-$, $-\text{CHR}_{\text{ay}}-\text{CHR}_{\text{by}}-$, $-\text{CR}_{\text{ay}}=\text{CR}_{\text{by}}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ou $-\text{CHR}_{\text{ay}}-\text{C}\equiv\text{C}-$; ou b) $-\text{CHR}_{\text{ay}}-\text{CHR}_{\text{by}}-\text{CHR}_{\text{cy}}-$ ou $-\text{CHR}_{\text{ay}}-\text{CR}_{\text{by}}=\text{CR}_{\text{cy}}-$, e existe um triplo ligação entre os átomos de C aos que R_3 e R_4 estão ligados, então R_9 particularmente

5 preferido é hidrogênio, alquila C_1-C_{12} substituído ou não substituído, alquenila C_2-C_{12} substituído ou não substituído, alquinila C_2-C_{12} substituído ou não substituído, e alqueninila C_4-C_{12} substituído ou não substituído. Mais preferivelmente é hidrogênio, alquenila

10 C_2-C_{12} substituído ou não substituído, alquinila C_2-C_{12} substituído ou não substituído e alqueninila C_4-C_{12} substituído ou não substituído. Os alquila substituído, alquenila substituído, alquinila substituído e alqueninila substituído preferidos podem apresentar não só um, mas dois

15 ou mais substituintes. Grupos alquila mais preferidos são os que têm desde 6 até aproximadamente 10 átomos de carbono; e inclusive mais preferivelmente 7, 8 ou 9 átomos de carbono. Heptilo, octilo e nonilo são os grupos alquila mais preferidos. Por outro lado, grupos alquenila mais

20 preferidos são os que têm desde 6 até aproximadamente 10 átomos de carbono; e inclusive mais preferivelmente 7, 8 ou 9 átomos de carbono. Octa-1,6-dienilo, octa-1,5-dienilo, octa-1,4-dienilo, octa-1,3-dienilo, nona-1,7-dienilo, nona-1,6-dienilo, nona-1,5-dienilo, nona-1,4-dienilo, nona-1,3-

25 dienilo, hepta-1,5-dienilo, hepta-1,4-dienilo, hepta-1,3-dienilo são os grupos alquenila mais preferidos. Por outro lado, os grupos alquinila mais preferidos são os que têm desde 6 até aproximadamente 10 átomos de carbono; e inclusive mais preferivelmente 7, 8 ou 9 átomos de carbono.

30 Oct-7-inilo, oct-6-inilo, oct-5-inilo, oct-4-inilo, oct-3-inilo, oct-2-inilo, oct-1-inilo, non-8-inilo, non-7-inilo, non-6-inilo, non-5-inilo, non-4-inilo, non-3-inilo, non-2-inilo, non-1-inilo, hept-6-inilo, hept-5-inilo, hept-4-

inilo, hept-3-inilo, hept-2-inilo, e hept-1-inilo são os grupos alquinila mais preferidos. Por outro lado, grupos alqueninila mais preferidos são os que têm desde 6 até aproximadamente 10 átomos de carbono; e inclusive mais

5 preferivelmente 7, 8 ou 9 átomos de carbono. Oct-1-en-7-inilo, oct-1-en-6-inilo, oct-1-en-5-inilo, oct-1-en-4-inilo, oct-1-en-3-inilo, non-1-en-8-inilo, non-1-en-7-inilo, non-1-en-6-inilo, non-1-en-5-inilo, non-1-en-4-inilo, non-1-en-3-inilo, hept-1-en-6-inilo, hept-1-en-5-

10 inilo, hept-1-en-4-inilo, e hept-1-en-3-inilo, são os grupos alqueninila mais preferidos. Os substituintes preferidos para ditos grupos alquila, alquenila, alquinila e alqueninila são OR' , $=O$, SR' , SOR' , SO_2R' , NO_2 , NHR' , $NR'R'$, $=N-R'$, $NHCOR'$, $N(COR')_2$, $NHSO_2R'$, $NR'C(=NR')NR'R'$,

15 CN , halogênio, COR' , $COOR'$, $OCOR'$, $CONHR'$, $CONR'R'$, $CONHR'$, $CONR'R'$, OH protegido, alquila C_1-C_{12} substituído ou não substituído, alquenila C_2-C_{12} substituído ou não substituído, alquinila C_2-C_{12} substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, e grupo

20 heterocíclico substituído ou não substituído, em que cada um dos grupos R' se seleciona independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, OH , NO_2 , NH_2 , SH , CN , halogênio, COH , CO -alquila, $COOH$, alquila C_1-C_{12} substituído ou não substituído, alquenila C_2-C_{12} substituído ou não

25 substituído, alquinila C_2-C_{12} substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, e grupo heterocíclico substituído ou não substituído. Quando tais grupos estão substituídos por si mesmos, os substituintes podem ser eleitos da lista anterior. Substituintes mais

30 preferidos para os grupos alquenila, alquinila e alqueninila mencionados anteriormente são halogênio, OR' , $=O$, $OCOR'$, $CONHR'$, $CONR'R'$, $CONHR'$, $CONR'R'$, e OH protegido, em que cada um dos grupos R' se seleciona

preferivelmente de hidrogênio, alquila C₁-C₁₂ substituído ou não substituído, alquenila C₂-C₁₂ substituído ou não substituído, alquinila C₂-C₁₂ substituído ou não substituído, e arila substituído ou não substituído.

5 Substituintes inclusive mais preferidos para estes grupos alquila, alquenila, alquinila e alqueninila são halogênio, OR', =O, OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', e OH protegido em que o grupo protetor para o OH se seleciona preferivelmente de trimetilsililo, trietilsililo,

10 triisopropilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, 2-norbornildimetilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, tribenzilsililo, tri-p-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo, di-t-butilmetilsililo,

15 bis(t-butil)-1-pirenilmetoxisililo, tris(trimetilsilil)sililo, (2-hidroxistiril)dimetilsililo, (2-hidroxistiril)diisopropilsililo, t-butilmetoxifenilsililo, t-butoxidifenilsililo, 1,1,3,3-tetraisopropil-3-[2-(trifenilmetoxi)etoxi]disiloxan-1-ilo,

20 e sililo fluorado, e em que cada um dos grupos R' se seleciona mais preferivelmente de hidrogênio, alquila C₁-C₆ não substituído, e arila substituído ou não substituído. Cl, OH, =O, OCONH₂, OCONH-fenilo, e OH protegido em que o grupo protetor para o OH se seleciona preferivelmente de

25 trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, 2-norbornildimetilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, tribenzilsililo, tri-p-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo, di-

30 t-butilmetilsililo, bis(t-butil)-1-pirenilmetoxisililo, tris(trimetilsilil)sililo, (2-hidroxistiril)dimetilsililo, (2-hidroxistiril)diisopropilsililo, t-butilmetoxifenilsililo, t-butoxidifenilsililo, 1,1,3,3-

tetraisopropil-3-[2-(trifenilmetoxi)etoxi]disiloxan-1-ilo, e sililo fluorado, são os substituintes mais preferidos para estes grupos alquila, alquenila, alquinila e alqueninila.

- 5 Quando Y é $-\text{CHR}_{\text{ay}}-\text{CHR}_{\text{by}}-\text{CHR}_{\text{cy}}-$ ou $-\text{CHR}_{\text{ay}}-\text{CR}_{\text{by}}=\text{CR}_{\text{cy}}-$ e existe uma ligação simples ou uma dupla ligação entre os átomos de C aos que R_3 e R_4 estão ligados, então R_9 é alqueninila C_4-C_{12} substituído ou não substituído. O alqueninila substituído preferido pode apresentar não só um
- 10 mas dois ou mais substituintes. Grupos alqueninila mais preferidos são os que têm desde 6 até aproximadamente 10 átomos de carbono; e inclusive mais preferivelmente 7, 8 ou 9 átomos de carbono. Oct-1-en-7-inilo, oct-1-en-6-inilo, oct-1-en-5-inilo, oct-1-en-4-inilo, oct-1-en-3-inilo, non-
- 15 1-en-8-inilo, non-1-en-7-inilo, non-1-en-6-inilo, non-1-en-5-inilo, non-1-en-4-inilo, non-1-en-3-inilo, hept-1-en-6-inilo, hept-1-en-5-inilo, hept-1-en-4-inilo e hept-1-en-3-inilo, são os grupos alqueninila mais preferidos. Substituintes preferidos para ditos grupos alqueninila são
- 20 OR' , $=\text{O}$, SR' , SOR' , $\text{SO}_2\text{R}'$, NO_2 , NHR' , $\text{NR}'\text{R}'$, $=\text{N}-\text{R}'$, NHCOR' , $\text{N}(\text{COR}')_2$, $\text{NHSO}_2\text{R}'$, $\text{NR}'\text{C}(=\text{NR}')\text{NR}'\text{R}'$, CN , halogênio, COR' , COOR' , OCOR' , OCONHR' , $\text{OCONR}'\text{R}'$, CONHR' , $\text{CONR}'\text{R}'$, OH protegido, alquila C_1-C_{12} substituído ou não substituído, alquenila C_2-C_{12} substituído ou não substituído, alquinila
- 25 C_2-C_{12} substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, e grupo heterocíclico substituído ou não substituído, em que cada um dos grupos R' se seleciona independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, OH , NO_2 , NH_2 , SH , CN , halogênio, COH , CO -alquila, COOH , alquila
- 30 C_1-C_{12} substituído ou não substituído, alquenila C_2-C_{12} substituído ou não substituído, alquinila C_2-C_{12} substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído e grupo heterocíclico substituído ou não substituído. Quando

tais grupos estão substituídos por si mesmos, os substituintes podem se eleger da lista anterior. Substituintes mais preferidos para os grupos alqueninila mencionados anteriormente são halogênio, OR', =O, OCOR',

5 OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', e OH protegido, em que cada um dos grupos R' se seleciona preferivelmente de hidrogênio, alquila C₁-C₁₂ substituído ou não substituído, alquenila C₂-C₁₂ substituído ou não substituído, alquinila C₂-C₁₂ substituído ou não substituído e arila substituído ou

10 não substituído. Substituintes inclusive mais preferidos para estes alqueninila são halogênio, OR', =O, OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', e OH protegido em que o grupo protetor para o OH se seleciona preferivelmente de trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo,

15 dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, 2-norbornildimetilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, tribencilsililo, tri-p-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo, di-t-butilmetilsililo, bis(t-butil)-1-pirenilmtoxissililo,

20 tris(trimetilsilil)sililo, (2-hidroxistiril)dimetilsililo, (2-hidroxistiril)diisopropilsililo, t-butilmtoxifenilsililo, t-butoxidifenilsililo, 1,1,3,3-tetraisopropil-3-[2-(trifenilmtoxi)etoxi]disiloxan-1-ilo, e sililo fluorado, e em que cada um dos grupos R' se

25 seleciona mais preferivelmente de hidrogênio, alquila C₁-C₆ não substituído, e arila substituído ou não substituído. Cl, OH, =O, OCONH₂, OCONH-fenilo, e OH protegido em que o grupo protetor para o OH se seleciona preferivelmente de trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo,

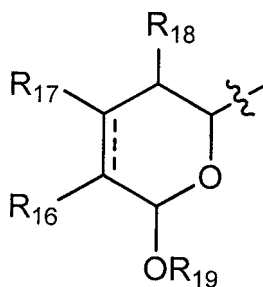
30 dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, 2-norbornildimetilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, tribencilsililo, tri-p-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo, di-

t-butilmetilsililo, bis(t-butil)-1-pirenilmetoxisililo, tris(trimetilsilil)sililo, (2-hidroxistiril)dimetilsililo, (2-hidroxistiril)diisopropilsililo, t-butilmetoxifenilsililo, t-butoxidifenilsililo, 1,1,3,3-tetraisopropil-3-[2-(trifenilmetoxi)etoxi]disiloxan-1-ilo, e sililo fluorado, são os substituintes mais preferidos para estes grupos alqueninila.

R_{16} particularmente preferido é hidrogênio, OR_a e $OCOR_a$, em que R_a se seleciona de hidrogênio e alquila C_1-C_{12} substituído ou não substituído. R_a particularmente preferido é hidrogênio e alquila C_1-C_6 substituído ou não substituído; e inclusive mais preferido é hidrogênio, metila, etilo, propilo, isopropila e butilo, incluindo terc-butila. Hidrogênio, OH e metoxilo são os grupos R_{16} más preferidos.

R_{17} e R_{18} particularmente preferidos são hidrogênio e alquila C_1-C_{12} substituído ou não substituído. R_{17} e R_{18} mais preferidos são hidrogênio e alquila C_1-C_6 substituído ou não substituído, e inclusive mais preferidos são hidrogênio.

Por outro lado, em compostos em que A é



R_9 particularmente preferido é hidrogênio, alquila C_1-C_{12} substituído ou não substituído, alquenila C_2-C_{12} substituído ou não substituído, alquinila C_2-C_{12} substituído ou não substituído, e alqueninila C_4-C_{12} substituído ou não substituído. O alquila, alquenila substituído, alquinila substituído, e alqueninila

substituído preferidos podem não só apresentar um, mas dois ou mais substituintes. Grupos alquila mais preferidos são os que têm desde 6 até aproximadamente 10 átomos de carbono; e inclusive mais preferivelmente 7, 8 ou 9 átomos de carbono. Heptilo, octilo e nonilo são os grupos alquila mais preferidos. Por outro lado, grupos alquenila mais preferidos são os que têm desde 6 até aproximadamente 10 átomos de carbono; e inclusive mais preferivelmente 7, 8 ou 9 átomos de carbono. Octa-1,6-dienilo, octa-1,5-dienilo, octa-1,4-dienilo, octa-1,3-dienilo, nona-1,7-dienilo, nona-1,6-dienilo, nona-1,5-dienilo, nona-1,4-dienilo, nona-1,3-dienilo, hepta-1,5-dienilo, hepta-1,4-dienilo, hepta-1,3-dienilo são os grupos alquenila mais preferidos. Por outro lado, grupos alquinila mais preferidos são os que têm desde 6 até aproximadamente 10 átomos de carbono; e inclusive mais preferivelmente 7, 8 ou 9 átomos de carbono. Oct-7-inilo, oct-6-inilo, oct-5-inilo, oct-4-inilo, oct-3-inilo, oct-2-inilo, oct-1-inilo, non-8-inilo, non-7-inilo, non-6-inilo, non-5-inilo, non-4-inilo, non-3-inilo, non-2-inilo, non-1-inilo, hept-6-inilo, hept-5-inilo, hept-4-inilo, hept-3-inilo, hept-2-inilo, e hept-1-inilo são os grupos alquinila mais preferidos. Por outro lado, grupos alqueninila mais preferidos são os que têm desde 6 até aproximadamente 10 átomos de carbono; e inclusive mais preferivelmente 7, 8 ou 9 átomos de carbono. Oct-1-en-7-inilo, oct-1-en-6-inilo, oct-1-en-5-inilo, oct-1-en-4-inilo, oct-1-en-3-inilo, non-1-en-8-inilo, non-1-en-7-inilo, non-1-en-6-inilo, non-1-en-5-inilo, non-1-en-4-inilo, non-1-en-3-inilo, hept-1-en-6-inilo, hept-1-en-5-inilo, hept-1-en-4-inilo, e hept-1-en-3-inilo, são os grupos alqueninila mais preferidos. Os substituintes preferidos para ditos grupos alquenila, alquinila e alqueninila são OR' , $=O$, SR' , SOR' , SO_2R' , NO_2 , NHR' ,

$\text{NR}'\text{R}'$, $=\text{N}-\text{R}'$, NHCOR' , $\text{N}(\text{COR}')_2$, $\text{NHSO}_2\text{R}'$, $\text{NR}'\text{C}(=\text{NR}')\text{NR}'\text{R}'$,
 CN , halogênio, COR' , COOR' , OCOR' , OCONHR' , $\text{OCONR}'\text{R}'$,
 CONHR' , $\text{CONR}'\text{R}'$, OH protegido, alquila C_1-C_{12} substituído ou
 5 não substituído, alquenila C_2-C_{12} substituído ou não
 substituído, alquinila C_2-C_{12} substituído ou não
 substituído, arila substituído ou não substituído, e grupo
 heterocíclico substituído ou não substituído, em que cada
 um dos grupos R' se seleciona independentemente do grupo
 que consiste em hidrogênio, OH, NO_2 , NH_2 , SH, CN,
 10 halogênio, COH, CO-alquila, COOH, alquila C_1-C_{12} substituído
 ou não substituído, alquenila C_2-C_{12} substituído ou não
 substituído, alquinila C_2-C_{12} substituído ou não
 substituído, arila substituído ou não substituído, e grupo
 heterocíclico substituído ou não substituído. Quando tais
 15 grupos estão substituídos por si mesmos, os substituintes
 podem ser eleitos da lista anterior. Substituintes mais
 preferidos dos grupos alquenila, alquinila e alqueninila
 mencionados anteriormente são halogênio, OR' , $=\text{O}$, OCOR' ,
 OCONHR' , $\text{OCONR}'\text{R}'$, CONHR' , $\text{CONR}'\text{R}'$, e OH protegido, em que
 20 cada um dos grupos R' se seleciona preferivelmente de
 hidrogênio, alquila C_1-C_{12} substituído ou não substituído,
 alquenila C_2-C_{12} substituído ou não substituído, alquinila
 C_2-C_{12} substituído ou não substituído, e arila substituído
 ou não substituído. Substituintes inclusive mais preferidos
 25 para estes grupos alquenila, alquinila e alqueninila são
 halogênio, OR' , $=\text{O}$, OCONHR' , $\text{OCONR}'\text{R}'$, CONHR' , $\text{CONR}'\text{R}'$, e
 OH protegido em que o grupo protetor para OH se seleciona
 preferivelmente de trimetilsililo, trietilsililo,
 triisopropilsililo, dimetilisopropilsililo,
 30 dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, 2-
 norbornildimetilsililo, t-butildimetilsililo, t-
 butildifenilsililo, tribenzilsililo, tri-p-xililsililo,
 trifenilsililo, difenilmetilsililo, di-t-butilmetilsililo,

bis(t-butil)-1-pirenilmetoxisililo,
 tris(trimetilsilil)sililo, (2-hidroxistiril)dimetilsililo,
 (2-hidroxistiril)diisopropilsililo, t-
 butilmetoxifenilsililo, t-butoxidifenilsililo, 1,1,3,3-
 5 tetraisopropil-3-[2-(trifenilmetoxi)etoxi]disiloxan-1-ilo,
 e sililo fluorado, e em que cada um dos grupos de R' se
 seleciona mais preferivelmente de hidrogênio, alquila C₁-C₆
 não substituído, e arila substituído ou não substituído.
 Cl, OH, =O, OCONH₂, OCONH-fenilo, e OH protegido em que o
 10 grupo protetor para o OH se seleciona preferivelmente de
 trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo,
 dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo,
 dimetilhexilsililo, 2-norbornildimetilsililo, t-
 butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, tribenzilsililo,
 15 tri-p-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo, di-
 t-butilmetilsililo, bis(t-butil)-1-pirenilmetoxisililo,
 tris(trimetilsilil)sililo, (2-hidroxistiril)dimetilsililo,
 (2-hidroxistiril)diisopropilsililo, t-
 butilmetoxifenilsililo, t-butoxidifenilsililo, 1,1,3,3-
 20 tetraisopropil-3-[2-(trifenilmetoxi)etoxi]disiloxan-1-ilo,
 e sililo fluorado, são os substituintes mais preferidos
 para estes grupos alquila, alquenila, alquinila e
 alqueninila.

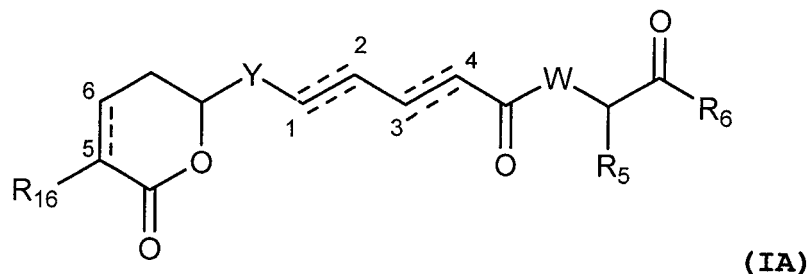
R₁₆ particularmente preferido é hidrogênio, OR_a e
 25 OCOR_a, em que R_a se seleciona de hidrogênio e alquila C₁-C₁₂
 substituído ou não substituído. R_a particularmente
 preferido é hidrogênio e alquila C₁-C₆ substituído ou não
 substituído; e inclusive mais preferido é hidrogênio,
 metila, etilo, propilo, isopropila e butilo, incluindo
 30 terc-butila. Hidrogênio, OH e metoxilo são os grupos R₁₆
 mais preferidos.

R₁₇ e R₁₈ particularmente preferidos são
 hidrogênio e alquila C₁-C₁₂ substituído ou não substituído e

R_{19} particularmente preferido é hidrogênio, alquila C_1-C_{12} substituído ou não substituído e COR_a , em que R_a é um alquila C_1-C_{12} substituído ou não substituído. R_{17} e R_{18} mais preferidos são hidrogênio e alquila C_1-C_6 substituído ou não substituído e R_{19} mais preferidos são hidrogênio, alquila C_1-C_6 substituído ou não substituído e COR_a , em que R_a é um alquila C_1-C_6 substituído ou não substituído. R_a particularmente preferido é metila, etilo, propilo, isopropila e butilo, incluindo terc-butila. R_{17} , R_{18} e R_{19} inclusive mais preferidos são hidrogênio.

Particularmente se prefere a presença de um ou mais ligações adicionais nos lugares indicados com uma linha pontilhada. Prefere-se mais a presença de um ligação adicional entre os átomos de C aos que R_1 e R_2 estão ligados, e a presença de um ou dois ligações adicionais entre os átomos de C aos que R_3 e R_4 estão ligados. Além disso, a estereoquímica de cada duplo ligação pode existir como (E) ou (Z). Os isômeros únicos e misturas dos isômeros se encontram dentro do alcance da presente invenção.

Mais particularmente, os compostos preferidos de fórmula geral I são os que também têm a fórmula geral IA ou saís, tautômeros, pró-fármacos ou estereoisômeros farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.



em que Y se seleciona de $-CHR_{ay}-$, $-CHR_{ay}-CHR_{by}-$, $-CR_{ay}=CR_{by}-$, $-C\equiv C-$, $-CHR_{ay}-CHR_{by}-CHR_{cy}-$, $-CHR_{ay}-CR_{by}=CR_{cy}-$, e $-CHR_{ay}-C\equiv C-$;

5 cada R_{ay} , R_{by} , e R_{cy} se seleciona independentemente de hidrogênio, alquila C_1-C_{12} substituído ou não substituído, alquenila C_2-C_{12} substituído ou não substituído, e alquinila C_2-C_{12} substituído ou não substituído;

R_5 se seleciona de hidrogênio, alquila C_1-C_{12} substituído ou não substituído, alquenila C_2-C_{12} substituído ou não substituído, e alquinila C_2-C_{12} substituído ou não substituído;

10 R_6 se seleciona de NR_8R_9 , e OR_{10} ;

W se seleciona de O e NR_7 ;

15 R_7 se seleciona de hidrogênio, COR_a , $COOR_a$, alquila C_1-C_{12} substituído ou não substituído, alquenila C_2-C_{12} substituído ou não substituído, e alquinila C_2-C_{12} substituído ou não substituído, ou R_7 e R_5 junto com o átomo de N e o átomo de C correspondentes aos que estão ligados possam formar um grupo heterocíclico substituído ou não substituído;

20 cada R_8 e R_9 se selecionam independentemente de hidrogênio, COR_a , $COOR_a$, alquila C_1-C_{12} substituído ou não substituído, alquenila C_2-C_{12} substituído ou não substituído, alquinila C_2-C_{12} substituído ou não substituído, e alqueninila C_4-C_{12} substituído ou não substituído, com a condição de que quando Y é $-CHR_{ay}-CHR_{by}-$
25 $CHR_{cy}-$ ou $-CHR_{ay}-CR_{by}=CR_{cy}-$ e existe uma ligação simples ou um duplo ligação entre C_3 e C_4 , então R_9 é alqueninila C_4-C_{12} substituído ou não substituído;

30 R_{10} se seleciona de hidrogênio, alquila C_1-C_{12} substituído ou não substituído, alquenila C_2-C_{12} substituído ou não substituído, e alquinila C_2-C_{12} substituído ou não substituído;

R_{16} se seleciona de hidrogênio, OR_a , $OCOR_a$, $OCOOR_a$, NR_aR_b , NR_aCOR_b e $NR_aC(=NR_a)NR_aR_b$, alquila C_1-C_{12}

substituído ou não substituído, alquenila C_2-C_{12} substituído ou não substituído, e alquinila C_2-C_{12} substituído ou não substituído; e

5 cada R_a , e R_b se selecionam independentemente de hidrogênio, alquila C_1-C_{12} substituído ou não substituído, alquenila C_2-C_{12} substituído ou não substituído, alquinila C_2-C_{12} substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, e grupo heterocíclico substituído ou não substituído; e

10 cada linha pontilhada representa um ligação adicional opcional.

Nos compostos de fórmula geral IA, Y particularmente preferido é $-CHR_{ay}-$, $-CR_{ay}=CR_{by}-$, e $-CHR_{ay}-CR_{by}=CR_{cy}-$, em que R_{ay} , R_{by} , e R_{cy} são tal como se definiu
15 anteriormente.

R_{ay} , R_{by} , e R_{cy} particularmente preferidos são hidrogênio e alquila C_1-C_{12} substituído ou não substituído. R_{ay} , R_{by} , e R_{cy} mais preferidos são hidrogênio e alquila C_1-C_6 substituído ou não substituído, e inclusive mais
20 preferido é hidrogênio, metila substituído ou não substituído, etilo substituído ou não substituído, propilo substituído ou não substituído, isopropila substituído ou não substituído, e butilo substituído ou não substituído, incluindo terc-butila substituído ou não substituído,
25 isobutilo substituído ou não substituído, e sec-butilo substituído ou não substituído. Os substituintes preferidos de ditos grupos são OR' , $=O$, SR' , SOR' , SO_2R' , NO_2 , NHR' , $NR'R'$, $=N-R'$, $NHCOR'$, $N(COR')_2$, $NHSO_2R'$, $NR'C(=NR')NR'R'$, CN , halogênio, COR' , $COOR'$, $OCOR'$, $OCONHR'$, $OCONR'R'$,
30 $CONHR'$, $CONR'R'$, OH protegido, alquila C_1-C_{12} substituído ou não substituído, alquenila C_2-C_{12} substituído ou não substituído, alquinila C_2-C_{12} substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, e grupo

heterocíclico substituído ou não substituído, em que cada um dos grupos R' se seleciona independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, OH, NO₂, NH₂, SH, CN, halogênio, COH, CO-alquila, COOH, alquila C₁-C₁₂ substituído ou não substituído, alquenila C₂-C₁₂ substituído ou não substituído, alquinila C₂-C₁₂ substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, e grupo heterocíclico substituído ou não substituído. Quando tais grupos estão substituídos por si mesmos, os substituintes podem ser eleitos da lista anterior. Substituintes inclusive mais preferidos dos grupos mencionados anteriormente são OH, SCH₃, SH, NH₂, NHC(=NH)NH₂, CONH₂, COOH, fenilo, p-, m- ou o-hidroxifenilo, indolilo, incluindo 1-, 2-, e 3-indolilo, e imidazolilo, incluindo 4- e 5-imidazolilo. Hidrogênio e metila são os grupos R_{ay}, R_{by}, e R_{cy} mais preferidos. Especificamente, quando Y é -CHR_{ay}- então R_{ay} particularmente preferido é metila, quando Y é -CR_{ay}=CR_{by}- então R_{ay} particularmente preferido é hidrogênio e R_{by} particularmente preferido é metila, e quando Y é -CHR_{ay}-CR_{by}=CR_{cy}- então R_{ay} particularmente preferido é hidrogênio ou metila, R_{by} particular preferido é hidrogênio, e R_{cy} particularmente preferido é metila.

R₅ particularmente preferido é hidrogênio e alquila C₁-C₁₂ substituído ou não substituído. R₅ mais preferido é hidrogênio e alquila C₁-C₆ substituído ou não substituído, e inclusive mais preferido é hidrogênio, metila substituído ou não substituído, etilo substituído ou não substituído, propilo substituído ou não substituído, isopropila substituído ou não substituído e butilo substituído ou não substituído, incluindo terc-butila substituído ou não substituído, isobutilo substituído ou não substituído e sec-butilo substituído ou não substituído. Os substituintes preferidos de ditos grupos

são OR' , $=O$, SR' , SOR' , SO_2R' , NO_2 , NHR' , $NR'R'$, $=N-R'$, $NHCOR'$, $N(COR')_2$, $NHSO_2R'$, $NR'C(=NR')NR'R'$, CN , halogênio, COR' , $COOR'$, $OCOR'$, $CONHR'$, $CONR'R'$, $CONHR'$, $CONR'R'$, OH protegido, alquila C_1-C_{12} substituído ou não substituído, 5 alquênica C_2-C_{12} substituído ou não substituído, alquínica C_2-C_{12} substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, e grupo heterocíclico substituído ou não substituído, em que cada um dos grupos R' se seleciona independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, OH , 10 NO_2 , NH_2 , SH , CN , halogênio, COH , CO -alquila, $COOH$, alquila C_1-C_{12} substituído ou não substituído, alquênica C_2-C_{12} substituído ou não substituído, alquínica C_2-C_{12} substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, e grupo heterocíclico substituído ou não substituído. Quando 15 tais grupos estão substituídos por si mesmos, os substituintes podem ser eleitos da lista anterior. Substituintes inclusive mais preferidos dos grupos mencionados anteriormente são OH , SCH_3 , SH , NH_2 , $NHC(=NH)NH_2$, $CONH_2$, $COOH$, fenilo, p -, m - ou o - 20 hidroxifenilo, indolilo, incluindo 1-, 2-, e 3-indolilo, e imidazolilo, incluindo 4- e 5-imidazolilo. Hidrogênio, metila, isopropila, *terc*-butila, e benzilo são os grupos R_5 mais preferidos, e inclusive mais preferidos metila, isopropila, e *terc*-butila.

25 W particularmente preferido é NR_7 em que R_7 é tal como se definiu anteriormente.

R_6 particularmente preferido é NR_8R_9 , em que R_8 e R_9 são tal como se definiu anteriormente.

R_7 e R_8 particularmente preferidos são hidrogênio 30 e alquila C_1-C_{12} substituído ou não substituído. R_7 e R_8 mais preferidos são hidrogênio e alquila C_1-C_6 substituído ou não substituído; e inclusive mais preferidos são

hidrogênio, metila, etilo, propilo, isopropila e butilo, incluindo terc-butila. Hidrogênio é o mais preferido.

Em outra modalidade, particularmente se prefere que R_7 e R_5 junto com o átomo de N e o átomo de C correspondentes aos que estão ligados formam um grupo heterocíclico substituído ou não substituído. Com respeito a isto, o grupo heterocíclico preferido é um grupo heteroalícíclico que contém um, dois ou três heteroátomos selecionados de átomos de N, O ou S, o mais preferivelmente um átomo de N, e que tem desde 5 até aproximadamente 10 átomos de anel, o mais preferivelmente 5, 6 ou 7 átomos de anel. Um grupo pirrolidina é o mais preferido.

Quando Y é a) $-\text{CHR}_{\text{ay}}-$, $-\text{CHR}_{\text{ay}}-\text{CHR}_{\text{by}}-$, $-\text{CR}_{\text{ay}}=\text{CR}_{\text{by}}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, ou $-\text{CHR}_{\text{ay}}-\text{C}\equiv\text{C}-$; ou b) $-\text{CHR}_{\text{ay}}-\text{CHR}_{\text{by}}-\text{CHR}_{\text{cy}}-$ ou $-\text{CHR}_{\text{ay}}-\text{CR}_{\text{by}}=\text{CR}_{\text{cy}}-$ e existe um triplo ligação entre C_3 e C_4 , então R_9 particularmente preferido é hidrogênio, alquila C_1-C_{12} substituído ou não substituído, alquenila C_2-C_{12} substituído ou não substituído, alquinila C_2-C_{12} substituído ou não substituído e alqueninila C_4-C_{12} substituído ou não substituído. Mais preferivelmente é hidrogênio, alquenila C_2-C_{12} substituído ou não substituído, alquinila C_2-C_{12} substituído ou não substituído, e alqueninila C_4-C_{12} substituído ou não substituído. Os alquila substituído, alquenila substituído, alquinila substituído e alqueninila substituído preferidos podem apresentar não só um, mas dois ou mais substituintes. Grupos alquila mais preferidos são os que têm desde 6 até aproximadamente 10 átomos de carbono; e inclusive mais preferivelmente 7, 8 ou 9 átomos de carbono. Heptilo, octilo e nonilo são os grupos alquila mais preferidos. Por outro lado, grupos alquenila mais preferidos são os que têm desde 6 até aproximadamente 10 átomos de carbono; e inclusive mais preferivelmente 7, 8 ou 9 átomos de carbono. Octa-1,6-dienilo, octa-1,5-dienilo,

octa-1,4-dienilo, octa-1,3-dienilo, nona-1,7-dienilo, nona-1,6-dienilo, nona-1,5-dienilo, nona-1,4-dienilo, nona-1,3-dienilo, hepta-1,5-dienilo, hepta-1,4-dienilo, hepta-1,3-dienilo são os grupos alquenila mais preferidos. Por outro

5 lado, grupos alquinila mais preferidos são os que têm desde 6 até aproximadamente 10 átomos de carbono; e inclusive mais preferivelmente 7, 8 ou 9 átomos de carbono. Oct-7-inilo, oct-6-inilo, oct-5-inilo, oct-4-inilo, oct-3-inilo, oct-2-inilo, oct-1-inilo, non-8-inilo, non-7-inilo, non-6-

10 inilo, non-5-inilo, non-4-inilo, non-3-inilo, non-2-inilo, non-1-inilo, hept-6-inilo, hept-5-inilo, hept-4-inilo, hept-3-inilo, hept-2-inilo, e hept-1-inilo são os grupos alquinila mais preferidos. Por outro lado, grupos alqueninila mais preferidos são os que têm desde 6 até

15 aproximadamente 10 átomos de carbono; e inclusive mais preferivelmente 7, 8 ou 9 átomos de carbono. Oct-1-en-7-inilo, oct-1-en-6-inilo, oct-1-en-5-inilo, oct-1-en-4-inilo, oct-1-en-3-inilo, non-1-en-8-inilo, non-1-en-7-inilo, non-1-en-6-inilo, non-1-en-5-inilo, non-1-en-4-

20 inilo, non-1-en-3-inilo, hept-1-en-6-inilo, hept-1-en-5-inilo, hept-1-en-4-inilo, e hept-1-en-3-inilo, são os grupos alqueninila mais preferidos. Os substituintes preferidos para ditos grupos alquila, alquenila, alquinila e alqueninila são OR', =O, SR', SOR', SO₂R', NO₂, NHR',

25 NR'R', =N-R', NHCOR', N(COR')₂, NHSO₂R', NR'C(=NR')NR'R', CN, halogênio, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', OH protegido, alquila C₁-C₁₂ substituído ou não substituído, alquenila C₂-C₁₂ substituído ou não substituído, alquinila C₂-C₁₂ substituído ou não

30 substituído, arila substituído ou não substituído, e grupo heterocíclico substituído ou não substituído, em que cada um dos grupos R' se seleciona independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, OH, NO₂, NH₂, SH, CN,

halogênio, COH, CO-alquila, COOH, alquila C₁-C₁₂ substituído
 ou não substituído, alquenila C₂-C₁₂ substituído ou não
 substituído, alquinila C₂-C₁₂ substituído ou não
 substituído, arila substituído ou não substituído, e grupo
 5 heterocíclico substituído ou não substituído. Quando tais
 grupos estão substituídos por si mesmos, os substituintes
 podem ser eleitos da lista anterior. Substituintes mais
 preferidos para os grupos alquenila, alquinila e
 alqueninila mencionados anteriormente são halogênio, OR',
 10 =O, OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', e OH
 protegido, em que cada um dos grupos R' se seleciona
 preferivelmente de hidrogênio, alquila C₁-C₁₂ substituído ou
 não substituído, alquenila C₂-C₁₂ substituído ou não
 substituído, alquinila C₂-C₁₂ substituído ou não
 15 substituído, e arila substituído ou não substituído.
 Substituintes inclusive mais preferidos para estes grupos
 alquila, alquenila, alquinila e alqueninila são halogênio,
 OR', =O, OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', e OH protegido
 em que o grupo protetor para OH se seleciona
 20 preferivelmente de trimetilsililo, trietilsililo,
 triisopropilsililo, dimetilisopropilsililo,
 dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, 2-
 norbornildimetilsililo, t-butildimetilsililo, t-
 butildifenilsililo, tribenzilsililo, tri-p-xililsililo,
 25 trifenilsililo, difenilmetilsililo, di-t-butilmetilsililo,
 bis(t-butil)-1-pirenilmetoxisililo,
 tris(trimetilsilil)sililo, (2-hidroxistiril)dimetilsililo,
 (2-hidroxistiril)diisopropilsililo, t-
 butilmetoxifenilsililo, t-butoxidifenilsililo, 1,1,3,3-
 30 tetraisopropil-3-[2-(trifenilmetoxi)etoxi]disiloxan-1-ilo,
 e sililo fluorado, e em que cada um dos grupos de R' se
 seleciona mais preferivelmente de hidrogênio, alquila C₁-C₆
 não substituído, e arila substituído ou não substituído.

Cl, OH, =O, OCONH₂, OCONH-fenilo, e OH protegido em que o grupo protetor para o OH se seleciona preferivelmente de trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, 5 dimetilhexilsililo, 2-norbornildimetilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, tribenzilsililo, tri-p-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo, di-t-butilmetilsililo, bis(t-butil)-1-pirenilmtoxissililo, tris(trimetilsilil)sililo, (2-hidroxistiril)dimetilsililo, 10 (2-hidroxistiril)diisopropilsililo, t-butilmtoxifenilsililo, t-butoxidifenilsililo, 1,1,3,3-tetraisopropil-3-[2-(trifenilmtoxi)etoxi]disiloxan-1-ilo, e sililo fluorado, são os substituintes mais preferidos para estes grupos alquila, alquenila, alquinila e 15 alqueninila.

Quando Y é -CHR_{ay}-CHR_{by}-CHR_{cy}- ou -CHR_{ay}-CR_{by}=CR_{cy}- e existe uma ligação simples ou uma dupla ligação entre C₃ e C₄, então R₉ é alqueninila C₄-C₁₂ substituído ou não substituído. O alqueninila substituído preferido pode 20 apresentar não só um, mas dois ou mais substituintes. Grupos alqueninila mais preferidos são os que têm desde 6 até aproximadamente 10 átomos de carbono; e inclusive mais preferivelmente 7, 8 ou 9 átomos de carbono. Oct-1-en-7-inilo, oct-1-en-6-inilo, oct-1-en-5-inilo, oct-1-en-4-inilo, oct-1-en-3-inilo, non-1-en-8-inilo, non-1-en-7-inilo, non-1-en-6-inilo, non-1-en-5-inilo, non-1-en-4-inilo, non-1-en-3-inilo, hept-1-en-6-inilo, hept-1-en-5-inilo, hept-1-en-4-inilo e hept-1-en-3-inilo, são os grupos alqueninila mais preferidos. Substituintes preferidos para 25 ditos grupos alqueninila são OR', =O, SR', SOR', SO₂R', NO₂, NHR', NR'R', =N-R', NHCOR', N(COR')₂, NHSO₂R', NR'C(=NR')NR'R', CN, halogênio, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', OH protegido, alquila

C_1-C_{12} substituído ou não substituído, alquênica C_2-C_{12} substituído ou não substituído, alquínica C_2-C_{12} substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, e grupo heterocíclico substituído ou não substituído, em que
 5 cada um dos grupos R' se seleciona independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, OH, NO_2 , NH_2 , SH, CN, halogênio, COH, CO-alquila, COOH, alquila C_1-C_{12} substituído ou não substituído, alquênica C_2-C_{12} substituído ou não substituído, alquínica C_2-C_{12} substituído ou não
 10 substituído, arila substituído ou não substituído, e grupo heterocíclico substituído ou não substituído. Quando tais grupos estão substituídos por si mesmos, os substituintes podem ser eleitos da lista anterior. Substituintes mais preferidos para os grupos alquênica mencionados
 15 anteriormente são halogênio, OR' , $=O$, $OCOR'$, $CONHR'$, $CONR'R'$, $CONHR'$, $CONR'R'$, e OH protegido, em que cada um dos grupos R' se seleciona preferivelmente de hidrogênio, alquila C_1-C_{12} substituído ou não substituído, alquênica C_2-C_{12} substituído ou não substituído, alquínica C_2-C_{12}
 20 substituído ou não substituído, e arila substituído ou não substituído. Substituintes inclusive mais preferidos para estes grupos alquênica são halogênio, OR' , $=O$, $CONHR'$, $CONR'R'$, $CONHR'$, $CONR'R'$, e OH protegido em que o grupo protetor para o OH se seleciona preferivelmente de
 25 trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, 2-norbornildimetilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, tribencilsililo, tri-p-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo, di-
 30 t-butilmetilsililo, bis(t-butil)-1-pirenilmetoxisililo, tris(trimetilsilil)sililo, (2-hidroxistiril)dimetilsililo, (2-hidroxistiril)diisopropilsililo, t-butilmetoxifenilsililo, t-butoxidifenilsililo, 1,1,3,3-

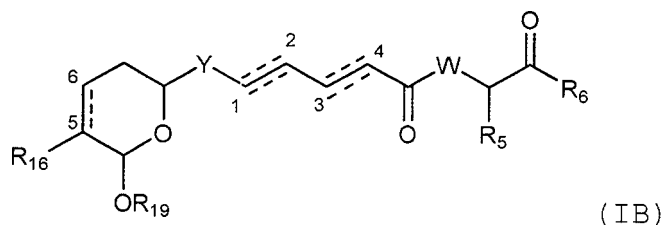
tetraisopropil-3-[2-(trifenilmetoxi)etoxi]disiloxan-1-ilo,
 e sililo fluorado, e em que cada um dos grupos R' se
 seleciona mais preferivelmente de hidrogênio, alquila C₁-C₆
 não substituído, e arila substituído ou não substituído,
 5 Cl, OH, =O, OCONH₂, OCONH-fenilo, e OH protegido em que o
 grupo protetor para o OH se seleciona preferivelmente de
 trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo,
 dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo,
 dimetilhexilsililo, 2-norbornildimetilsililo, t-
 10 butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, tribencilsililo,
 tri-p-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo, di-
 t-butilmetilsililo, bis(t-butil)-1-pirenilmetoxisililo,
 tris(trimetilsilil)sililo, (2-hidroxistiril)dimetilsililo,
 (2-hidroxistiril)diisopropilsililo, t-
 15 butilmetoxifenilsililo, t-butoxidifenilsililo, 1,1,3,3-
 tetraisopropil-3-[2-(trifenilmetoxi)etoxi]disiloxan-1-ilo,
 e sililo fluorado, são os substituintes mais preferidos
 para estes grupos alqueninila.

R₁₆ particularmente preferido é hidrogênio, OR_a e
 20 OCOR_a, em que R_a se seleciona de hidrogênio e alquila C₁-C₁₂
 substituído ou não substituído. R_a particularmente
 preferido é hidrogênio e alquila C₁-C₆ substituído ou não
 substituído; e inclusive mais preferido é hidrogênio,
 metila, etilo, propilo, isopropila e butilo, incluindo
 25 terc-butila. Hidrogênio, OH e metoxilo são os grupos R₁₆
 mais preferidos.

Particularmente se prefere a presença de um ou
 mais ligações adicionais nos lugares indicados com uma
 linha pontilhada. Mais preferido é a presença de um ligação
 30 adicional entre C₁ e C₂, e/ou a presença de um ou dois
 ligações adicionais entre C₃ e C₄, e/ou a presença de um
 ligação adicional entre C₅ e C₆. Além disso, a
 estereoquímica de cada duplo ligação pode existir como (E)

ou (Z). Os isômeros únicos e misturas dos isômeros se encontram dentro do alcance da presente invenção.

Outros compostos particularmente preferidos de fórmula geral I são os que têm a fórmula geral IB ou sais, tautômeros, pro-fármacos ou estereoisômeros farmacologicamente aceitáveis dos mesmos



em que Y se seleciona de $-\text{CHR}_{\text{ay}}-$, $-\text{CHR}_{\text{ay}}-\text{CHR}_{\text{by}}-$, $-\text{CR}_{\text{ay}}=\text{CR}_{\text{by}}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CHR}_{\text{ay}}-\text{CHR}_{\text{by}}-\text{CHR}_{\text{cy}}-$, $-\text{CHR}_{\text{ay}}-\text{CR}_{\text{by}}=\text{CR}_{\text{cy}}-$, e $-\text{CHR}_{\text{ay}}-\text{C}\equiv\text{C}-$;

cada R_{ay} , R_{by} , e R_{cy} se seleciona independentemente de hidrogênio, alquila $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ substituído ou não substituído, alquenila $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ substituído ou não substituído, e alquinila $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ substituído ou não substituído;

R_5 se seleciona de hidrogênio, alquila $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ substituído ou não substituído, alquenila $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ substituído ou não substituído, e alquinila $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ substituído ou não substituído;

R_6 se seleciona de NR_8R_9 , e OR_{10} ;

W se seleciona de O e NR_7 ;

R_7 se seleciona de hidrogênio, COR_a , COOR_a , alquila $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ substituído ou não substituído, alquenila $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ substituído ou não substituído, e alquinila $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ substituído ou não substituído, ou R_7 e R_5 junto com o átomo de N e o átomo de C correspondentes aos que estão ligados possam formar um grupo heterocíclico substituído ou não substituído;

cada R_8 e R_9 se selecionam independentemente de hidrogênio, COR_a , $COOR_a$, alquila C_1-C_{12} substituído ou não substituído, alquenila C_2-C_{12} substituído ou não substituído, alquinila C_2-C_{12} substituído ou não substituído, e alqueninila C_4-C_{12} substituído ou não substituído;

R_{10} se seleciona de hidrogênio, alquila C_1-C_{12} substituído ou não substituído, alquenila C_2-C_{12} substituído ou não substituído, e alquinila C_2-C_{12} substituído ou não substituído;

R_{16} se seleciona de hidrogênio, OR_a , $OCOR_a$, $OCOOR_a$, NR_aR_b , NR_aCOR_b e $NR_aC(=NR_a)NR_aR_b$, alquila C_1-C_{12} substituído ou não substituído, alquenila C_2-C_{12} substituído ou não substituído e alquinila C_2-C_{12} substituído ou não substituído;

R_{19} se seleciona de hidrogênio, COR_a , $COOR_a$, $CONR_aR_b$, $S(O)R_a$, SO_2R_a , $P(O)(R_a)OR_b$, $SiR_aR_bR_c$, alquila C_1-C_{12} substituído ou não substituído, alquenila C_2-C_{12} substituído ou não substituído e alquinila C_2-C_{12} substituído ou não substituído; e

cada R_a , R_b e R_c se selecionam independentemente de hidrogênio, alquila C_1-C_{12} substituído ou não substituído, alquenila C_2-C_{12} substituído ou não substituído, alquinila C_2-C_{12} substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído e grupo heterocíclico substituído ou não substituído; e

cada linha pontilhada representa um ligação adicional opcional.

Nos compostos de fórmula geral IB, Y particularmente preferido é $-CHR_{ay}-$, $-CR_{ay}=CR_{by}-$, e $-CHR_{ay}-CR_{by}=CR_{cy}-$, em que R_{ay} , R_{by} , e R_{cy} são tal como se definiu anteriormente.

R_{ay} , R_{by} , e R_{cy} particularmente preferidos são hidrogênio e alquila C_1 - C_{12} substituído ou não substituído. R_{ay} , R_{by} , e R_{cy} mais preferidos são hidrogênio e alquila C_1 - C_6 substituído ou não substituído, e inclusive mais
5 preferido é hidrogênio, metila substituído ou não substituído, etilo substituído ou não substituído, propilo substituído ou não substituído, isopropila substituído ou não substituído, e butilo substituído ou não substituído, incluindo terc-butila substituído ou não substituído,
10 isobutilo substituído ou não substituído, e sec-butilo substituído ou não substituído. Os substituintes preferidos de ditos grupos são OR' , $=O$, SR' , SOR' , SO_2R' , NO_2 , NHR' , $NR'R'$, $=N-R'$, $NHCOR'$, $N(COR')_2$, $NHSO_2R'$, $NR'C(=NR')NR'R'$, CN , halogênio, COR' , $COOR'$, $OCOR'$, $CONHR'$, $CONR'R'$,
15 $CONHR'$, $CONR'R'$, OH protegido, alquila C_1 - C_{12} substituído ou não substituído, alquenila C_2 - C_{12} substituído ou não substituído, alquinila C_2 - C_{12} substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, e grupo heterocíclico substituído ou não substituído, em que cada
20 um dos grupos R' se seleciona independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, OH , NO_2 , NH_2 , SH , CN , halogênio, COH , CO -alquila, $COOH$, alquila C_1 - C_{12} substituído ou não substituído, alquenila C_2 - C_{12} substituído ou não substituído, alquinila C_2 - C_{12} substituído ou não
25 substituído, arila substituído ou não substituído, e grupo heterocíclico substituído ou não substituído. Quando tais grupos estão substituídos por si mesmos, os substituintes podem ser eleitos da lista anterior. Substituintes inclusive mais preferidos dos grupos mencionados
30 anteriormente são OH , SCH_3 , SH , NH_2 , $NHC(=NH)NH_2$, $CONH_2$, $COOH$, fenilo, p -, m - ou o -hidroxifenilo, indolilo, incluindo 1-, 2-, e 3-indolilo, e imidazolilo, incluindo 4- e 5-imidazolilo. Hidrogênio e metila são os grupos R_{ay} , R_{by} ,

e R_{cy} mais preferidos. Especificamente, quando Y é $-\text{CHR}_{ay}-$ então R_{ay} particularmente preferido é metila, quando Y é $-\text{CR}_{ay}=\text{CR}_{by}-$ então R_{ay} particularmente preferido é hidrogênio e R_{by} particularmente preferido é metila, e quando Y é $-\text{CHR}_{ay}-$
 5 $\text{CR}_{by}=\text{CR}_{cy}-$ então R_{ay} particularmente preferido é hidrogênio ou metila, R_{by} particular preferido é hidrogênio, e R_{cy} particularmente preferido é metila.

R_5 particularmente preferido é hidrogênio e alquila C_1-C_{12} substituído ou não substituído. R_5 mais
 10 preferido é hidrogênio e alquila C_1-C_6 substituído ou não substituído, e inclusive mais preferido é hidrogênio, metila substituído ou não substituído, etilo substituído ou não substituído, propilo substituído ou não substituído, isopropila substituído ou não substituído e butilo
 15 substituído ou não substituído, incluindo terc-butila substituído ou não substituído, isobutilo substituído ou não substituído e sec-butilo substituído ou não substituído. Os substituintes preferidos de ditos grupos são OR' , $=\text{O}$, SR' , SOR' , $\text{SO}_2\text{R}'$, NO_2 , NHR' , $\text{NR}'\text{R}'$, $=\text{N}-\text{R}'$,
 20 NHCOR' , $\text{N}(\text{COR}')_2$, $\text{NHSO}_2\text{R}'$, $\text{NR}'\text{C}(=\text{NR}')\text{NR}'\text{R}'$, CN , halogênio, COR' , COOR' , OCOR' , OCONHR' , $\text{OCONR}'\text{R}'$, CONHR' , $\text{CONR}'\text{R}'$, OH protegido, alquila C_1-C_{12} substituído ou não substituído, alquenila C_2-C_{12} substituído ou não substituído, alquinila C_2-C_{12} substituído ou não substituído, arila substituído ou
 25 não substituído, e grupo heterocíclico substituído ou não substituído, em que cada um dos grupos R' se seleciona independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, OH , NO_2 , NH_2 , SH , CN , halogênio, COH , CO -alquila, COOH , alquila C_1-C_{12} substituído ou não substituído, alquenila C_2-C_{12}
 30 substituído ou não substituído, alquinila C_2-C_{12} substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, e grupo heterocíclico substituído ou não substituído. Quando tais grupos estão substituídos por si mesmos, os

substituintes podem ser eleitos da lista anterior. Substituintes inclusive mais preferidos dos grupos mencionados anteriormente são OH, SCH₃, SH, NH₂, NHC(=NH)NH₂, CONH₂, COOH, fenilo, p-, m- ou o-
 5 hidroxifenilo, indolilo, incluindo 1-, 2-, e 3-indolilo, e imidazolilo, incluindo 4- e 5-imidazolilo. Hidrogênio, metila, isopropila, terc-butila e benzilo são os grupos R₅ mais preferidos, e inclusive mais preferidos metila, isopropila, e terc-butila.

10 W particularmente preferido é NR₇ em que R₇ é tal como se definiu anteriormente.

R₆ particularmente preferido é NR₈R₉, em que R₈ e R₉ são tal como se definiu anteriormente.

R₇ e R₈ particularmente preferidos são hidrogênio e alquila C₁-C₁₂ substituído ou não substituído. R₇ e R₈
 15 mais preferidos são hidrogênio e alquila C₁-C₆ substituído ou não substituído; e inclusive mais preferidos são hidrogênio, metila, etilo, propilo, isopropila e butilo, incluindo terc-butila. Hidrogênio é o mais preferido.

20 Em outra modalidade, particularmente se prefere que R₇ e R₅ junto com o átomo de N e o átomo de C correspondentes aos que se unem formam um grupo heterocíclico substituído ou não substituído. Com respeito a isto, o grupo heterocíclico preferido é um grupo
 25 heteroalíclico que contém um, dois ou três heteroátomos selecionados de átomos de N, O ou S, o mais preferivelmente um átomo de N, e que tem desde 5 até aproximadamente 10 átomos de anel, o mais preferivelmente 5, 6 ou 7 átomos de anel. Um grupo pirrolidina é o mais preferido.

30 R₉ particularmente preferido é hidrogênio, alquila C₁-C₁₂ substituído ou não substituído, alquênica C₂-C₁₂ substituído ou não substituído, alquinila C₂-C₁₂ substituído ou não substituído, e alquênica C₄-C₁₂

substituído ou não substituído, e mais preferivelmente é hidrogênio, alquênila C_2-C_{12} substituído ou não substituído, alquinila C_2-C_{12} substituído ou não substituído, e alqueninila C_4-C_{12} substituído ou não substituído. Os

5 alquila, alquênila substituído, alquinila substituído e alqueninila substituído preferidos podem não só apresentar um, mas dois ou mais substituintes. Grupos alquila mais preferidos são os que têm desde 6 até aproximadamente 10

10 átomos de carbono; e inclusive mais preferivelmente 7, 8 ou 9 átomos de carbono. Heptilo, octilo e nonilo são os grupos alquila mais preferidos. Por outro lado, grupos alquênila mais preferidos são os que têm desde 6 até aproximadamente

15 10 átomos de carbono; e inclusive mais preferivelmente 7, 8 ou 9 átomos de carbono. Octa-1,6-dienilo, octa-1,5-dienilo, octa-1,4-dienilo, octa-1,3-dienilo, nona-1,7-dienilo, nona-1,6-dienilo, nona-1,5-dienilo, nona-1,4-dienilo, nona-1,3-dienilo, hepta-1,5-dienilo, hepta-1,4-dienilo, hepta-1,3-dienilo são os grupos alquênila mais preferidos. Por outro

20 lado, grupos alquinila mais preferidos são os que têm desde 6 até aproximadamente 10 átomos de carbono; e inclusive mais preferivelmente 7, 8 ou 9 átomos de carbono. Oct-7-inilo, oct-6-inilo, oct-5-inilo, oct-4-inilo, oct-3-inilo, oct-2-inilo, oct-1-inilo, non-8-inilo, non-7-inilo, non-6-inilo, non-5-inilo, non-4-inilo, non-3-inilo, non-2-inilo,

25 non-1-inilo, hept-6-inilo, hept-5-inilo, hept-4-inilo, hept-3-inilo, hept-2-inilo, e hept-1-inilo são os grupos alquinila mais preferidos. Por outro lado, grupos alqueninila mais preferidos são os que têm desde 6 até aproximadamente 10 átomos de carbono; e inclusive mais

30 preferivelmente 7, 8 ou 9 átomos de carbono. Oct-1-en-7-inilo, oct-1-en-6-inilo, oct-1-en-5-inilo, oct-1-en-4-inilo, oct-1-en-3-inilo, non-1-en-8-inilo, non-1-en-7-inilo, non-1-en-6-inilo, non-1-en-5-inilo, non-1-en-4-

inilo, non-1-en-3-inilo, hept-1-en-6-inilo, hept-1-en-5-inilo, hept-1-en-4-inilo, e hept-1-en-3-inilo, são os grupos alqueninila mais preferidos. Os substituintes preferidos para ditos grupos alquila, alquenila, alquinila e alqueninila são OR', =O, SR', SOR', SO₂R', NO₂, NHR', NR'R', =N-R', NHCOR', N(COR')₂, NHSO₂R', NR'C(=NR')NR'R', CN, halogênio, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', OH protegido, alquila C₁-C₁₂ substituído ou não substituído, alquenila C₂-C₁₂ substituído ou não substituído, alquinila C₂-C₁₂ substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, e grupo heterocíclico substituído ou não substituído, em que cada um dos grupos R' se seleciona independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, OH, NO₂, NH₂, SH, CN, halogênio, COH, CO-alquila, COOH, alquila C₁-C₁₂ substituído ou não substituído, alquenila C₂-C₁₂ substituído ou não substituído, alquinila C₂-C₁₂ substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, e grupo heterocíclico substituído ou não substituído. Quando tais grupos estão substituídos por si mesmos, os substituintes podem ser eleitos da lista anterior. Substituintes mais preferidos para os grupos alquenila, alquinila e alqueninila mencionados anteriormente são halogênio, OR', =O, OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', e OH protegido, em que cada um dos grupos R' se seleciona preferivelmente de hidrogênio, alquila C₁-C₁₂ substituído ou não substituído, alquenila C₂-C₁₂ substituído ou não substituído, alquinila C₂-C₁₂ substituído ou não substituído, e arila substituído ou não substituído. Substituintes inclusive mais preferidos para estes grupos alquila, alquenila, alquinila e alqueninila são halogênio, OR', =O, OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', e OH protegido em que o grupo protetor para OH se seleciona

- preferivelmente de trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, 2-norbornildimetilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, tribenzilsililo, tri-p-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo, di-t-butilmetilsililo, bis(t-butil)-1-pirenilmetoxisililo, tris(trimetilsilil)sililo, (2-hidroxistiril)dimetilsililo, (2-hidroxistiril)diisopropilsililo, t-butilmetoxifenilsililo, t-butoxidifenilsililo, 1,1,3,3-tetraisopropil-3-[2-(trifenilmetoxi)etoxi]disiloxan-1-ilo, e sililo fluorado, e em que cada um dos grupos de R' se seleciona mais preferivelmente de hidrogênio, alquila C₁-C₆ não substituído, e arila substituído ou não substituído.
- 15 Cl, OH, =O, OCONH₂, OCONH-fenilo, e OH protegido em que o grupo protetor para o OH se seleciona preferivelmente de trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, 2-norbornildimetilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, tribenzilsililo, tri-p-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo, di-t-butilmetilsililo, bis(t-butil)-1-pirenilmetoxisililo, tris(trimetilsilil)sililo, (2-hidroxistiril)dimetilsililo, (2-hidroxistiril)diisopropilsililo, t-butilmetoxifenilsililo, t-butoxidifenilsililo, 1,1,3,3-tetraisopropil-3-[2-(trifenilmetoxi)etoxi]disiloxan-1-ilo, e sililo fluorado, são os substituintes mais preferidos para estes grupos alquila, alquenila, alquinila e alqueninila.
- 20
- 25
- 30 R₁₆ particular preferido é hidrogênio, OR_a e OCOR_a, em que R_a se seleciona de hidrogênio e alquila C₁-C₁₂ substituído ou não substituído. R_a particularmente preferido é hidrogênio e alquila C₁-C₆ substituído ou não

substituído; e inclusive mais preferido é hidrogênio, metila, etilo, propilo, isopropila e butilo, incluindo terc-butila. Hidrogênio, OH e metoxilo são os grupos R_{16} más preferidos.

- 5 R_{19} particularmente preferido é hidrogênio, alquila C_1-C_{12} substituído ou não substituído e COR_a , em que R_a é um alquila C_1-C_{12} substituído ou não substituído. R_{19} mais preferido é hidrogênio, alquila C_1-C_6 substituído ou não substituído e COR_a , em que R_a é um alquila C_1-C_6
- 10 substituído ou não substituído. R_a particularmente preferido é metila, etilo, propilo, isopropila e butilo, incluindo terc-butila. R_{19} inclusive mais preferido é hidrogênio.

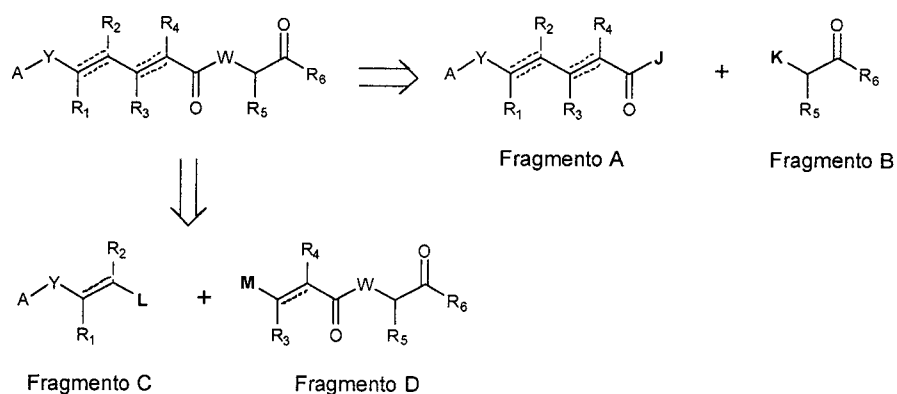
Particularmente se prefere a presença de um ou

15 mais ligações adicionais nos lugares indicados com uma linha pontilhada. Prefere-se mais a presença de um ligação adicional entre C_1 e C_2 , e/ou a presença de um ou dois ligações adicionais entre C_3 e C_4 , e/ou a presença de um ligação adicional entre C_5 e C_6 . Além disso, a

20 estereoquímica de cada duplo ligação pode existir como (E) ou (Z). Os isômeros únicos e misturas dos isômeros se encontram dentro do alcance da presente invenção.

Os compostos da invenção podem ser obtidos sinteticamente mediante a união de diferentes fragmentos

25 tal como se indica no esquema A.



Esquema A

em que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , A, Y e W são os grupos desejados ou um grupo protetor apropriado de acordo com que seja necessário, e J, K, L, e M são reagentes apropriados ou grupos de saída.

5 Os compostos da invenção podem ser obtidos mediante qualquer das estratégias seguintes:

1) Os fragmentos A e B podem ser acoplados seguindo procedimentos convencionais em química orgânica (isto é Bodanszky M e Bodanszky A, *The Practice of Peptide*
10 *Synthesis*, Springer-Verlag, 1993).

2) Os fragmentos C e D podem ser acoplados seguindo procedimentos convencionais de química organometálica (isto é R.B. Crabtree, *"The Organometallic Chemistry of the Transition Metals"*, 2ª Ed., Wiley, Nova
15 York, 1994).

Os fragmentos A, B, C e D podem ser preparados independentemente seguindo procedimentos convencionais em síntese orgânica.

A desproteção dos grupos protetores pode ser alcançada de acordo com procedimentos conhecidos na síntese orgânica (Greene e Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª ed., Wiley-Interscience; Burke e Danheiser, *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Oxidizing and Reducing Agents*, Wiley; Pla D et al. *J. Org. Chem.* 2005,
25 70, 8231).

Quando necessário, os grupos protetores apropriados podem ser usados nos substituintes para garantir que os grupos reagentes não se afetam. A síntese pode ser desenhada para empregar os substituintes
30 precursores que podem ser convertidos na etapa apropriada a um substituinte desejado. A saturação ou não saturação na estrutura de anel pode ser introduzida ou eliminada como parte da síntese. Os materiais primários e reagentes podem

ser modificados tal como se deseja para garantir a síntese do composto pretendido. Além disso, análogos podem também ser sintetizados a partir dos compostos obtidos mediante procedimentos usuais em química orgânica sintética que são conhecidos por um técnico no assunto.

As vias sintéticas mencionadas anteriormente podem ser modificadas tal como se deseja para dar compostos estereoespecíficos assim como misturas de estereoisômeros. É possível sintetizar estereoisômeros específicos ou misturas específicas mediante vários métodos incluindo o uso de reagentes estereoespecíficos ou mediante introdução de centros quirais dentro dos compostos durante a síntese. É possível introduzir um ou mais estereocentros durante a síntese e também inverter estereocentros existentes. Além disso, é possível separar os estereoisômeros uma vez que o composto foi sintetizado mediante técnicas de resolução convencionais conhecidas pelo leitor experto.

Uma característica importante dos compostos de fórmula I descritos anteriormente é sua bioatividade e em particular sua atividade citotóxica.

Com esta invenção se proporcionou novas composições farmacêuticas de compostos de fórmula geral I que tem atividade citotóxica e seu uso como agentes antitumorais. Portanto a presente invenção proporciona, além disso, composições farmacêuticas que compreendem um composto desta invenção, um sal, tautômero, pró-fármaco ou estereoisômero farmacêuticamente aceitável do mesmo com um veículo farmacêuticamente aceitável.

O termo "veículo" se refere a um diluente, adjuvante, excipiente o veículo com que o princípio ativo se administra. Veículos farmacêuticamente adequados se descrevem em "Remington's Pharmaceutical Sciences" por E. W. Martin, 1995.

Os exemplos de composições farmacêuticas incluem qualquer composição sólida (comprimidos, pílulas, cápsulas, grânulos, etc.) ou líquida (soluções, suspensões ou emulsões) para administração oral, tópica ou parenteral.

5 Administração dos compostos ou composições da presente invenção pode ser mediante qualquer método adequado, tal como infusão intravenosa, preparações orais, e administração intraperitoneal e intravenosa. Prefere-se que se usem períodos de infusão de até 24 horas, mais
10 preferivelmente 1-12 horas, com 1-6 horas o mais preferido. Curtos períodos de infusão que permitem levar a cabo o tratamento sem passar a noite no hospital são especialmente desejáveis. Sem embargo, a infusão pode ser de 12 a 24 horas ou inclusive mais se se requiere. A infusão pode ser
15 levada a cabo em intervalos adequados de, por exemplo, 1 a 4 semanas. As composições farmacêuticas que contêm compostos da invenção podem ser administradas mediante encapsulação em nanosferas ou lipossomas, em formulações de liberação sustentada ou mediante outros meios de
20 administração convencional.

A dosagem correta dos compostos irá variar de acordo com a formulação particular, o modo de aplicação, e o sitio particular, o hóspede e o tumor que se estão tratando. Outros fatores como idade, peso corporal, sexo,
25 dieta, tempo de administração, velocidade de excreção, condição do hóspede, combinações de fármacos, sensibilidades da reação e gravidade da doença se terão em conta. La administração pode ser levada a cabo continuamente ou periodicamente dentro da máxima dose
30 tolerada.

Os compostos e composições desta invenção podem ser usados com outros fármacos para proporcionar uma terapia de combinação. Os outros fármacos podem formar

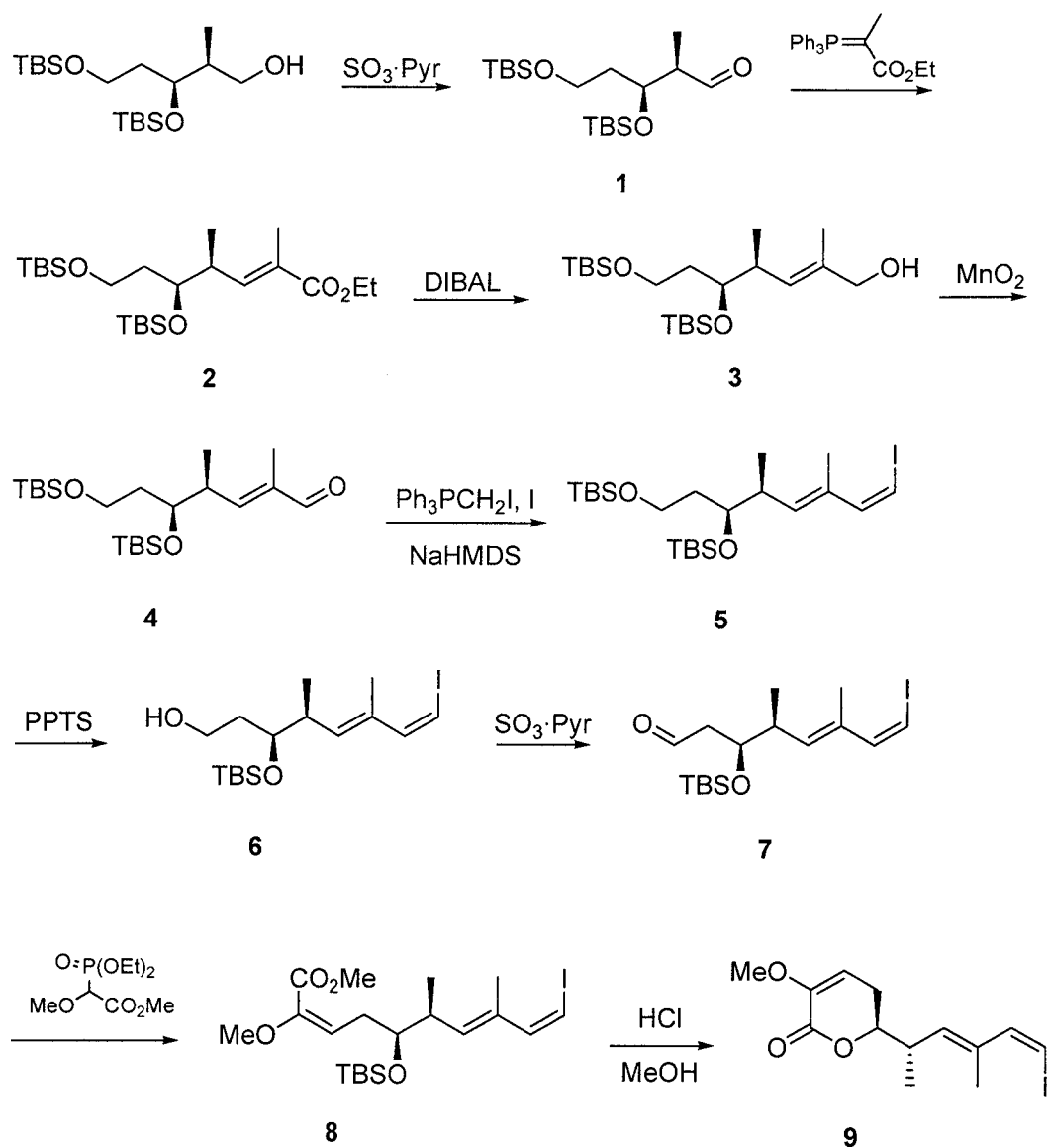
parte da mesma composição, ou ser proporcionados como uma composição separada para administração no mesmo tempo ou em tempo diferente.

As atividades antitumorais destes compostos incluem, mas não se limitam a, câncer de pulmão, câncer de colo, e câncer de mama.

EXEMPLOS

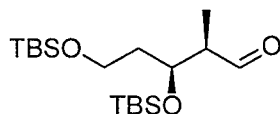
EXEMPLO 1: SÍNTESE DO FRAGMENTO 9

O esquema 1 proporciona um exemplo da síntese do fragmento 9.



Esquema 1

Síntese do produto intermédio 1

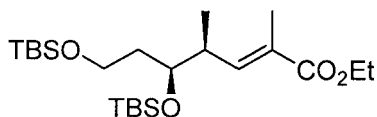


A uma solução a 0°C de (2S,3S)-3,5-bis{[(terc-
butil)dimetilsilil]oxi}-2-metilpentan-1-ol (P. Phukan, S.
5 Sasmal e M. E. Maier Eur. J. Org. Chem. 2003, 1733-1740)
(50 g, 0,14 mol) em uma mistura de diclorometano/DMSO (331
ml/149 ml), foi adicionado Et₃N (96,1 ml, 0,69 mol)
mediante funil de adição. Após 10 min, foi adicionado
SO₃·Pyr (54,8 g, 0,34 mol) em porções e se agitou a solução
10 durante outras 2 h a 0°C. Então, se diluiu com
diclorometano (800 ml) e foi extinto com HCl (0,5 N, 800
ml). A fase orgânica foi decantada, foi secada sobre MgSO₄
e foi concentrada a vácuo. A purificação mediante
cromatografia em coluna (hexano/EtOAc de 100:0 a 10:1)
15 proporcionou 45 g (rendimento: 90%) do aldeído 1.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 9,79 (s, 1H), 4,30 (m,
1H), 3,65 (m, 2H), 2,51 (m, 1H), 1,69 (m, 2H), 1,04 (d, 3H,
J = 6,9 Hz), 0,85-0,88 (m, 18H), 0,03-0,07 (m, 12H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ: 205,4, 69,4, 59,6,
20 51,7, 37,5, 26,1, 26,0, 18,4, 18,2, 8,0, -4,3, -4,5, -5,2.

Síntese do produto intermédio 2

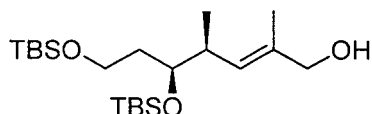


Sobre uma solução do aldeído 1 (45 g, 0,12 mol)
em tolueno (625 ml) foi adicionado carboetoxietiliden-
25 trifenilfosforano (113 g, 0,31 mol) e a mistura foi
esquentada a 60°C durante 17 h. Então, o solvente foi
eliminado sob pressão reduzida e o óleo resultante foi
purificado mediante cromatografia em coluna (hexano/EtOAc
de 100:0 a 10:1) proporcionando 53,3 g (rendimento: 96%) do
30 composto éster 2.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 6,71 (dd, 1H, $J = 1,5$, 10,2 Hz), 4,19 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,66 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 1,85 (d, 3H, $J = 1,5$ Hz), 1,68 (m, 2H), 1,30 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 0,98 (d, 3H, 6,9 Hz), 0,90 (m, 18H), 0,05 (m, 12H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 168,3, 145,4, 126,7, 72,2, 60,4, 59,7, 38,4, 38,0, 25,9, 18,2, 18,1, 14,3, 14,3, 12,6, -4,4, -4,6, -5,4.

Síntese do produto intermédio 3



10

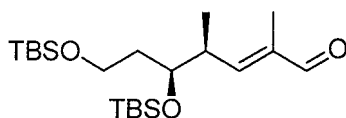
Sobre uma solução esfriada a -78°C do éster 2 (46,7 g, 0,105 mol) em THF anidro (525 ml) sob atmosfera de argônio, foi adicionado hidreto de diisobutilalumínio (DIBAL) 1 M em tolueno (231 ml, 0,231 mol) durante um período de 10 min e a mistura foi agitada a -78°C . Após 4 horas a reacção foi extinta com MeOH (10 ml) e foi adicionada uma solução saturada de tartrato de sódio e potássio (800 ml) e foi diluída com EtOAc (1000 ml). Esta mistura foi agitada durante 2 h e então a fase orgânica foi decantada. O resíduo aquoso foi extraído com EtOAc adicional (2 x 400 ml) e as fases orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 anidro e o solvente foi evaporado. O óleo resultante foi purificado mediante cromatografia em coluna (hexano/EtOAc de 20:1 a 10:1) proporcionando 32,5 g (rendimento: 77%) do álcool 3.

25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 5,31 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz), 3,98 (m, 2H), 3,66 (m, 3H), 2,49 (m, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,70-1,62 (m, 2H), 0,91 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 0,88 (m, 18H), 0,03 (m, 12H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 133,9, 129,8, 73,1, 69,1, 59,9, 37,8, 37,5, 25,9, 18,3, 18,1, 15,9, 13,9, -4,4, -4,4, -5,3.

Síntese do produto intermédio 4



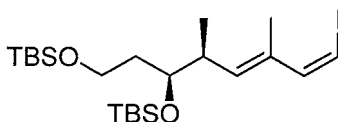
5

Sobre uma solução do álcool 3 (31,2 g, 77,5 mmol) em éter de etilo (387 ml) sob atmosfera de argônio, foi adicionado MnO_2 (101 g, 1,16 mol) e a mistura foi agitada até temperatura ambiente durante 2 horas. Esta mistura foi filtrada sobre uma coluna de gel de sílica eluindo com EtOAc (3 l) e a solução resultante foi secada sob pressão reduzida proporcionando 29,1 g (rendimento: 94%) do aldeído 4.

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 9,37 (s, 1H), 6,44 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz), 3,82 (dd, 1H, $J = 6,3, 10,8$ Hz), 3,65 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,67 (m, 2H), 1,02 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 0,86 (s, 18H), 0,04-0,01 (m, 12H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 195,4, 157,8, 138,3, 72,0, 59,5, 38,7, 37,5, 25,8, 18,2, 18,0, 14,3, 9,4, -4,4, -4,5, -5,4.

Síntese do produto intermédio 5



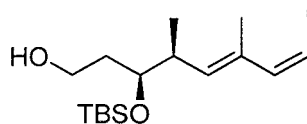
A uma suspensão de iodeto de iodometil-trifenilfosfônio (Gilbert Stork, KZ. Tetrahedron letters 1989, 30(17), 2173) (96,3 g, 181,7 mmol) em THF anidro (727 ml) a 0°C , foi adicionada lentamente uma solução 1 M de hexametildisilazano de sódio (NaHMDS) (181,7 ml, 181,7 mmol), mediante funil de adição, durante um período de 10 min. Após agitar durante 5 min adicionais, a solução foi esfriada até -78°C e então foi adicionada 1,3-dimetil-

3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU) (43,9 ml, 363,4 mmol) mediante cânula, seguido pela adição do aldeído 4 (29,1 g, 72,7 mmol) dissolvido em THF anidro (727 ml). A temperatura foi mantida a -78°C enquanto que a mistura da
 5 reação foi agitada durante 2 horas. Hexano (1 l) foi adicionado e a suspensão resultante foi filtrada sobre Celite e foi lavada com hexano adicional (3 l). O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida e o óleo resultante foi purificado mediante cromatografia em coluna (hexano/EtOAc
 10 de 100:0 a 20:1) proporcionando 32 g (rendimento: 84%) do iodeto 5.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 6,73 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,09 (dd, 1H, $J = 8,4, 1,2$ Hz), 5,57 (dd, 1H, $J = 9,6, 1,2$ Hz), 3,63-3,71 (m, 3H), 2,58 (m, 1H), 1,90 (s, 3H),
 15 1,70 (m, 2H), 0,96 (dd, 3H, $J = 6,6, 1,2$ Hz), 0,88 (s, 18H), 0,04 (m, 12H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 142,3, 138,1, 131,8, 74,6, 72,9, 59,8, 38,1, 37,9, 26,0, 18,3, 18,2, 15,7, 15,7, -4,4, -5,2, -5,2.

20 Síntese do produto intermédio 6



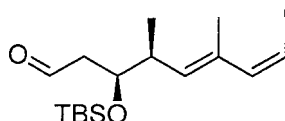
A uma solução do iodeto 5 (12 g, 22,9 mmol) em EtOH (114 ml) foi adicionado p-toluenosulfonato de piridínio (PPTS) (2,01 g, 8,0 mmol) e a mistura da reação
 25 foi agitada a temperatura ambiente durante 25 horas. Então o solvente foi eliminado sob pressão reduzida e o óleo resultante foi purificado mediante cromatografia em coluna (hexano/EtOAc 10:1) proporcionando 8,7 g (rendimento: 93%) do álcool 6.

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 6,69 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,12 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 5,47 (d, 1H, $J = 9,9$ Hz),

3,67-3,87 (m, 4H), 2,71 (m, 1H), 1,89 (s, 3H), 1,73-1,86 (m, 2H), 1,01 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 0,91 (s, 9H), 0,087-0,115 (m, 6H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 142,4, 136,4, 132,6, 75,8, 75,2, 60,0, 38,1, 36,4, 26,1, 18,2, 17,1, 16,0, -4,1, -4,2.

Síntese do produto intermédio 7

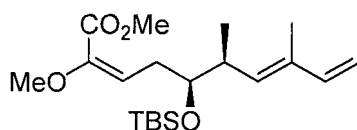


A uma solução a 0°C do álcool 6 (8,7 g, 21,2 mmol) em uma mistura de diclorometano/DMSO (50,9 ml/22,9 ml), foi adicionado Et_3N (14,8 ml, 106 mmol) mediante funil de adição. Após 10 min, foi adicionado $\text{SO}_3 \cdot \text{Pyr}$ (8,43 g, 53,0 mol) em porções e a solução foi agitada durante outras 2 h a 0°C . Então, foi diluída com diclorometano (800 ml) e foi extinta com HCl (0,5 N, 50 ml). A fase orgânica foi decantada, secada sobre MgSO_4 e concentrada a vácuo. A purificação mediante cromatografia em coluna (hexano/ EtOAc 10:1) proporcionou 6,9 g (rendimento: 80%) do aldeído 7.

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 9,89 (t, 1H, $J = 1,5$ Hz), 6,67 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,13 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 5,43 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz), 3,98 (m, 1H), 2,59-2,69 (m, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,01 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 0,86 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), 0,03 (s, 3H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 201,8, 141,9, 135,2, 133,3, 76,3, 71,9, 49,3, 39,3, 25,8, 18,0, 16,7, 15,9, -4,4, -4,5.

Síntese do produto intermédio 8

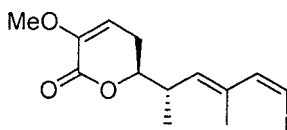


A uma solução de (metoxi[metoxycarbonil]metil)fosfonato de dietilo (5,51 g, 14,45 mmol) e 18-coroa-6 (11,5 g, 43,34 mmol) em THF anidro (390 ml) agitada sob atmosfera de argônio a -78°C , foi adicionada gota a gota uma solução de bis(trimetilsilil)amida de potássio 0,5 M (KHMDs) (43,34 ml, 21,67 mmol). Após 15 min o aldeído 7 (5,9 g, 14,45 mmol) foi adicionado gota a gota em THF anidro durante um período de 30 min e foi agitado a -78°C durante 90 min. Então, a reação foi extinta com uma solução saturada de NH_4Cl (200 ml), foi esquentada até temperatura ambiente e foi diluída com diclorometano (1000 ml). A fase orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 anidro e foi evaporada sob pressão reduzida. A purificação mediante cromatografia em coluna (hexano/ Et_2O 20:1) proporcionou 4,2 g puros (59%) de (E)-8.

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 6,70 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,08 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 5,47 (d, 1H, $J = 9,9$ Hz), 5,37 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz), 3,78 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,60 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,52-2,67 (m, 2H), 1,83 (s, 3H), 0,99 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 0,89 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), 0,04 (s, 3H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 163,7, 145,9, 142,1, 137,3, 132,1, 110,4, 75,4, 74,8, 55,4, 51,9, 38,1, 32,3, 25,9, 18,1, 16,5, 15,7, -4,3, -4,5.

25 Síntese do produto intermédio 9



A uma solução do éster 8 (4,15 g, 8,39 mmol) em MeOH (125 ml) a temperatura ambiente, foi adicionado HCl a 37% (1,04 ml) e a mistura da reação foi agitada durante 6 horas. Então a mistura foi neutralizada com uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 (pH 7-8) e o solvente orgânico

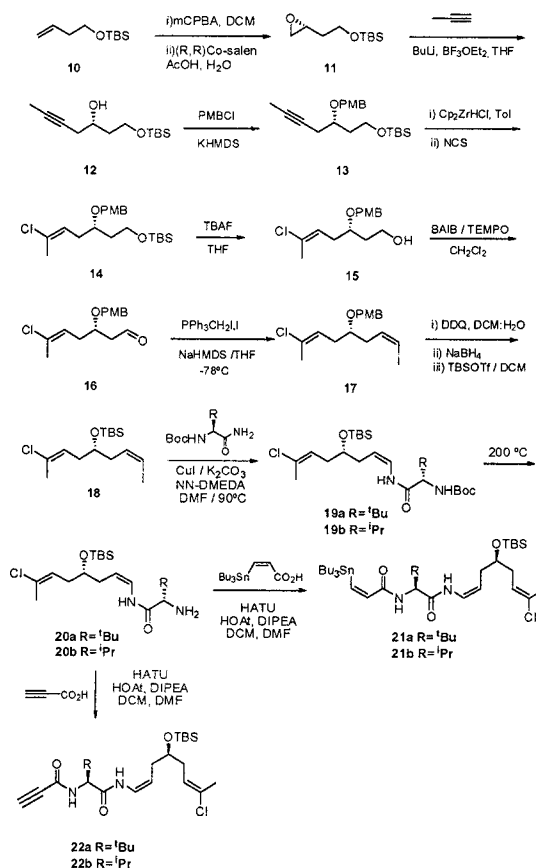
foi evaporado sob pressão reduzida. A suspensão resultante foi extraída com diclorometano (3 x 200 ml), foi secada e foi evaporada. A filtração mediante cromatografia em coluna (hexano/EtOAc de 10:1 a 2:1) proporcionou 2,76 g (rendimento: 94%) da lactona 9.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 6,68 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 6,20 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 5,63 (dd, 1H, $J = 2,5, 6,5$ Hz), 5,43 (d, 1H, $J = 10,0$ Hz), 4,19 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,84 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,43 (dc, 1H, $J = 3,0, 12,0$, 15,0, 18,0 Hz), 1,87 (s, 3H), 1,16 (d, 3H, $J = 6,5$ Hz).

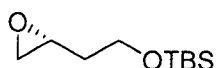
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 161,6, 145,2, 141,8, 134,4, 132,7, 108,3, 81,7, 77,4, 55,4, 37,1, 26,6, 16,5, 16,1.

EXEMPLO 2: SÍNTESE DOS FRAGMENTOS 21 E 22

O esquema 2 proporciona um exemplo da síntese dos fragmentos 21 e 22.



Esquema 2

Síntese do produto intermédio 11

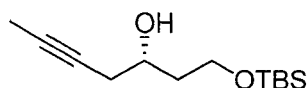
A uma solução do produto intermédio 10 (72,3 g, 0,39 mol) em diclorometano (DCM) anidro (918 ml) a
 5 temperatura ambiente foi adicionado pouco a pouco o ácido 3-cloroperbenzoico (m-CPBA) (100 g, 0,58 mol), e a mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 18 h. O precipitado branco foi extinto com solução aquosa saturada de NaHCO_3 , extraído com DCM (3 x 250 ml) e foi lavado outra
 10 vez com solução aquosa saturada de NaHCO_3 (3 x 250 ml). As fases orgânicas foram combinadas, secadas sobre Na_2SO_4 anidro e concentradas a vácuo. O óleo resultante foi purificado sobre o gel de sílica (hexano-EtOAc; 15:1) para proporcionar epóxido como um óleo incolor (64,5 g, 82%). A
 15 uma solução de epóxido racêmico (30 g, 0,15 mol) em THF anidro (7,5 ml) foi adicionado (R,R)-(-)-N,N'-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto(II) [complexo (R,R)Co(II)] (448 mg, 0,74 mmol), seguido por AcOH (0,14 ml). A solução foi esfriada até 0°C e foi
 20 adicionada água (1,2 ml) gota a gota. A reação foi permitida para esquentar até temperatura ambiente e foi agitada durante 18 h. Após este tempo os materiais voláteis foram concentrados a vácuo e o produto bruto foi diretamente carregado sobre uma coluna de gel de sílica. A
 25 cromatografia ultra-rápida usando hexano/EtOAc (de 15:1 a 12:1) como eluente, proporcionou epóxido quiral (+)-11 (13,6 g, rendimento: 46%) como um óleo incolor.

$$[\alpha]_D = +14,1 \text{ (c 1, CHCl}_3\text{)}.$$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 3,74 (t, 2H, $J = 6,3$
 30 Hz), 3,01 (m, 1H), 2,74 (t, 1H, $J = 4,6$ Hz), 2,48 (dd, 1H, $J = 5,1, 3,1$ Hz), 1,70 (m, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 60,2, 50,2, 47,3, 36,1, 26,1, 18,4, -5,2.

Síntese do produto intermédio 12



5 Propino (10 ml, 0,176 mol) foi condensado a -78°C e foi dissolvido em THF anidro (165 ml). N-butil-lítio (75,1 ml, 0,188 mol) foi adicionado gota a gota sob N_2 durante 30 min, e a suspensão branca resultante foi agitada durante 30 min adicionais a -78°C . Então uma solução de (+)
10 (R)-2-[2-(terc-butildimetilsililoxi)etil]oxirano 11 (23,7 g, 0,117 mol) em THF anidro (125 ml) foi adicionada gota a gota seguido por adição de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (22,1 ml, 0,176 mol). A mistura foi agitada durante 1 h a -78°C e durante uma hora adicional a 0°C . A mistura da reação foi extinta com
15 solução aquosa saturada de NH_4Cl (150 ml) e foi extraída com Et_2O (3 x 150 ml). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas. A cromatografia ultra-rápida (hexano/ EtOAc de 10:1 a 1:1) proporcionou álcool 12 (22,7 g, rendimento: 80%) como um
20 óleo incolor.

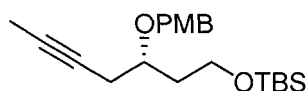
$[\alpha]_D = +5,6$ (c 0,1, CHCl_3).

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 3,75-3,90 (m, 3H), 3,47 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz, OH), 2,34 (m, 2H), 1,79, (t, 3H, $J = 2,4$ Hz), 1,75 (m, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

25 ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 77,8, 75,8, 70,7, 62,4, 37,6, 27,6, 26,1, 18,3, 3,7, -5,3, -5,4.

MS (ES) m/z 243,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 265,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Síntese do produto intermédio 13

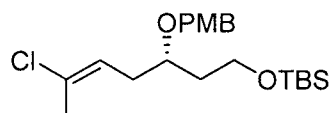


30 Foi adicionada sobre uma solução de 12 (41,8 g, 0,173 mol) e éter 18-coroa-6 (50,27 g, 0,190 mol) em THF

anidro (1190 ml) a -78°C sob atmosfera de N_2 , uma solução 0,5 N de KHMDS em tolueno (380 ml, 0,190 mol) mediante funil de adição durante um período de 30 min. A mistura foi agitada a esta temperatura durante 45 min, seguida por
 5 adição de uma solução de cloreto de 4-metoxibenzilo (PMBCl) (23,89 g, 0,176 mol) em THF anidro (100 ml). Após 2 h a -78°C , a mistura foi extinta com solução aquosa saturada de NH_4Cl (600 ml). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída exaustivamente com EtOAc (3 x 500 ml).
 10 As fases orgânicas foram lavadas com solução aquosa saturada de NaCl, foram secadas sobre Na_2SO_4 anidro, foram filtradas, e foram concentradas para proporcionar 13 como óleo amarelo, que foi usado nas próximas etapas sem purificação adicional (61,3 g, rendimento: 99%).

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,25 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 6,90 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 4,45 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,65 (m, 3H), 2,40 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,79 (t, 3H, $J = 2,4$ Hz), 0,92 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

Síntese do produto intermédio 14



20 A uma solução de 13 (61,3 g, 0,169 mol) em tolueno anidro (2,1 l), sob atmosfera de N_2 e a 0°C foi adicionado o reagente de Schwartz (cloreto-hidreto de bis(ciclopentadienil)zircônio(IV), Cp_2ZrHCl) (130,3 g, 0,507 mol) e a reação foi agitada 5 min a temperatura
 25 ambiente. A temperatura de reação foi incrementada até 50°C durante um período de 20 min e foi agitada a 50°C durante 2,5 h. Durante este tempo a solução da reação passou a ser de cor laranja. A reação foi esfriada até 0°C e foi adicionada N-clorosuccinimida (58,45 g, 0,440 mol) em uma
 30 porção. A agitação foi continuada durante 30 min a

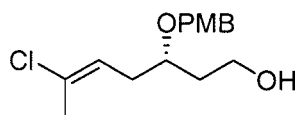
temperatura ambiente e se diluiu a reação com hexano/EtOAc (95:5; 500 ml). A eliminação do sólido mediante filtração e a evaporação de compostos voláteis proporcionou 14 como óleo amarelo que foi usado sem purificação adicional (15,1 g, rendimento: 86%).

$$[\alpha]_D = +20,5 \text{ (c 1, CHCl}_3\text{)}.$$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,25 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 6,87 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 5,64 (td, 1H, $J = 7,8, 0,9$ Hz), 4,45 (q, 2H, $J = 11,1$ Hz), 3,80 (s, 3H), 3,70 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 2,27 (t, 2H, $J = 6,9$ Hz), 2,03 (s, 3H), 1,70 (m, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

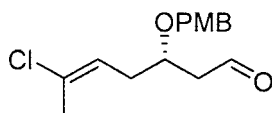
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 159,4, 130,9, 130,7, 129,6, 124,2, 114,0, 75,2, 71,4, 59,8, 55,5, 37,7, 33,8, 26,1, 21,2, 18,5, -5,1.

15 Síntese do produto intermédio 15



4,45 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,70 (m, 3H), 2,35 (m, 2H),
2,03 (s, 3H), 1,75 (m, 2H).

Síntese do produto intermédio 16

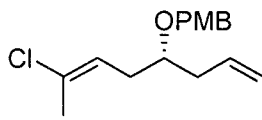


5 Foi adicionado (diacetoxiiodo)benzeno (BAIB)
(11,5 g, 35,7 mmol) a uma solução de álcool 15 (9,2 g, 32,4
mmol) e 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (TEMPO) (515
mg, 3,3 mmol) em diclorometano anidro (92 ml). A mistura da
reação foi agitada a temperatura ambiente durante 20 h até
10 que o álcool não era mais detectável (CCF), e então foi
extinta com uma solução aquosa saturada de NH_4Cl e foi
extraída com DCM (3 x 100 ml). As fases orgânicas
combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 anidro, foram
filtradas e foram concentradas. O resíduo foi purificado
15 mediante cromatografia ultra-rápida (hexano/EtOAc de 4:1 a
1:1) para proporcionar 16 como óleo incolor (6,3 g,
rendimento: 69%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 9,78 (s, 1H), 7,25 (d,
2H, $J = 8,7$ Hz), 6,85 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 5,64 (t, 1H, $J =$
20 7,8 Hz), 4,45 (q, 2H, $J = 11,1$ Hz), 4,02 (m, 1H), 3,80 (s,
3H), 2,60 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,03 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 201, 159,6, 132,1,
130,1, 129,7, 122,8, 114,1, 73,3, 71,5, 55,5, 48,3, 33,5,
21,3.

25 Síntese do produto intermédio 17

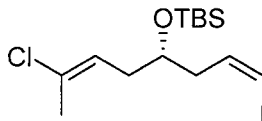


A uma suspensão de iodeto de
iodometiltrifenilfosfônio (16,6 g; 31 mmol) em THF anidro
(126 ml), a temperatura ambiente, foi adicionada lentamente
30 uma solução 1 M de NaHMDS em THF anidro (31,27 ml, 31,27

mol). Após a agitação durante 2 min, a mistura amarela foi esfriada até -78°C e então foi adicionada uma solução de 16 (6,3 g, 22 mmol) em THF anidro (82 ml). A mistura da reação foi agitada a -78°C durante 2 h, e a temperatura ambiente durante 5 min, foi diluída com hexano e foi filtrada através de um tampão de Celite®. O tampão foi enxaguado com hexano, os filtrados combinados foram evaporados sob pressão reduzida e o óleo resultante foi purificado mediante cromatografia em coluna (hexano/EtOAc de 12:1 a 8:1) proporcionando 17 como um óleo amarelo (5,6 g, rendimento: 62%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,25 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 6,85 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 6,25 (m, 2H), 5,64 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 4,42 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,03 (s, 3H).

Síntese do produto intermédio 18



Foi adicionado 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinone (DDQ) (3,6 g, 16 mmol) a uma solução de 17 (5 g, 12 mmol) em DCM- H_2O (20:1, 98 ml) sob atmosfera de N_2 a temperatura ambiente. Após 1,5 h (a CCF com hexano/EtOAc 4:1 não mostrou material primário) a reação foi extinta vertendo em Et_2O (200 ml) e lavando com NaOH 1 M (3 x 50 ml) e salmoura (50 ml). A fase orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 anidro, foi filtrada e foi concentrada. A separação cromatográfica de p-metoxibenzaldeído foi facilitada mediante redução para dar álcool p-metoxibenzílico. Com este fim, uma solução do resíduo obtido em MeOH (98 ml) com NaBH_4 (0,60 g, 16 mmol) sob atmosfera de N_2 foi mantida a temperatura ambiente durante 1 h. Então a mistura da reação foi extinta vertendo em Et_2O (100 ml) e lavando com HCl 1 M

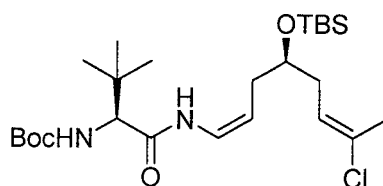
(40 ml) e salmoura (40 ml). A fase orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 anidro, foi filtrada e foi concentrada. O óleo resultante foi purificado no gel de sílica (hexano/ EtOAc de 10:1 a 4:1) para proporcionar o álcool secundário como óleo
 5 incolor (2,8 g, rendimento: 80%).

A uma solução de álcool secundário (2,8 g, 10 mmol) em DCM anidro (38 ml), sob atmosfera de N_2 e a 0°C foi adicionada gota a gota 2,6-lutidina (2,28 ml, 20 mmol), seguido por adição de trifluorometanosulfonato de terc-butildimetilsililo (TBSOTf) (2,33 ml, 12 mmol). A mistura
 10 da reação foi agitada durante 2 h. Neste momento, o produto bruto foi extinto com HCl 0,5 M (25 ml) e foi extraída com DCM (2 x 25 ml). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 e
 15 salmoura. A fase orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 , foi filtrada, e foi concentrada. A cromatografia ultra-rápida (hexano/ EtOAc de 100:1 a 20:1) proporcionou 18 como um óleo incolor (3,14 g, rendimento: 80%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 6,25 (m, 2H) 5,64 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 3,82 (m, 1H), 2,38 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz),
 20 2,20 (t, 2H, $J = 6,3$ Hz), 2,03 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 137,7, 130,9, 124,3, 84,6, 70,6, 42,5, 36,6, 25,9, 21,3, 18,2, -4,4.

25 Síntese do produto intermédio 19a



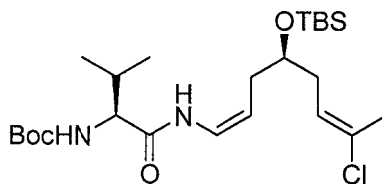
Um tubo Schlenk reselável foi carregado com iodeto de cobre (I) (148 mg, 0,78 mmol), carbonato de potássio (1,076 g, 7,78 mmol) e Boc-terc-Leu CONH_2
 30 (preparado seguindo o procedimento descrito em Pozdnev, V.

F., Tetrahedron Letters 1995, 36, 7115-7118) (0,96 g, 4,15 mmol), foi evacuado e foi preenchido com N₂. N,N'-dimetiletilendiamina (DMEDA) (0,166 ml, 1,55 mmol), iodeto de vinilo 18 (1,04 g, 2,59 mmol) e DMF anidro (15 ml) foram
 5 adicionados sob N₂. O tubo Schlenk foi selado, foi esquentado a 90°C durante 18 h e foi esfriado até temperatura ambiente. A mistura resultante foi diluída com EtOAc e foi extinta com água. A fase orgânica foi lavada com água e foi secada sobre Na₂SO₄ anidro. O solvente foi
 10 eliminado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado mediante cromatografia ultra-rápida em gel de sílica (hexano/EtOAc, de 20:1 a 15:1). O produto intermédio 19a (670 mg, rendimento: 53%) foi obtido como um óleo.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,72 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 6,70 (t, 1H, J = 9,6 Hz), 5,54 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 5,35 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 4,76 (q, 1H, J = 7,8 Hz), 3,89 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 3,73-3,68 (m, 1H), 2,12 (m, 4H), 1,98 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 0,97 (s, 9H), 0,84 (s, 9H), 0,02 (s, 3H), 0,01 (s, 3H).

20 ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ: 168,9, 156,0, 131,1, 123,9, 122,6, 108,2, 79,9, 71,6, 62,5, 36,5, 34,8, 33,8, 28,1, 26,7, 25,9, 21,2, 18,3, -4,3, -4,4.

Síntese do produto intermédio 19b

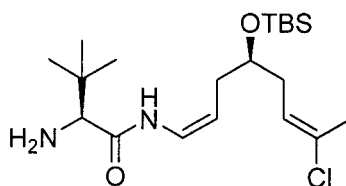


25 Um tubo Schlenk reselável foi carregado com iodeto de cobre (I) (40,4 mg, 0,213 mmol), carbonato de potássio (294 mg, 2,13 mmol) e Boc-Val-CONH₂ (preparado seguindo o procedimento descrito em Pozdnev, V. F., Tetrahedron Letters 1995, 36, 7115-7118) (230 mg, 1,06
 30 mmol), foi evacuado e foi preenchido com N₂. N,N'-

dimetiletilendiamina (45 μ l, 0,426 mmol), iodeto de vinilo 18 (283 mg, 0,71 mmol) e DMF anidro (35 ml) foram adicionados sob N_2 . O tubo Schlenk foi selado, foi esquentado a 90°C durante 18 h e foi esfriado até
 5 temperatura ambiente. A mistura resultante foi diluída com EtOAc e foi extinta com água. A fase orgânica foi lavada com água e foi secada sobre Na_2SO_4 anidro. O solvente foi eliminado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado mediante cromatografia ultra-rápida em gel de sílica
 10 (hexano/EtOAc, de 7:1 a 3:1). O produto intermédio 19b (270 g, rendimento: 77%) foi obtido como um óleo.

^1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 7,80 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 6,79-6,73 (m, 1H), 5,58 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 5,02 (br s, 1H), 4,85-4,76 (m, 1H), 3,93 (dd, 1H, J = 8,4, 6,0 Hz),
 15 3,80-3,73 (m, 1H), 2,12-2,22 (m, 5H), 2,02 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 0,98 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 0,93 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 0,89 (s, 9H), 0,07 (s, 3H), 0,06 (s, 3H).

Síntese do produto intermédio 20a



20 Uma solução de derivado de amino protegido 19a (670 mg, 1,33 mmol) em etilenglicol (30 ml) foi esquentada a 200°C durante 15 min. Então a mistura da reação foi esfriada a temperatura ambiente, foi diluída com DCM, foi extinta com salmoura e foi vertida em água. Algumas gotas
 25 de NaOH 3 M foram adicionadas até que a solução alcançou pH 14 e então foi extraída meticulosamente com DCM. As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 anidro, foram filtradas e foram concentradas a vácuo para proporcionar a amina primária 20a (510 mg, rendimento: 95%)

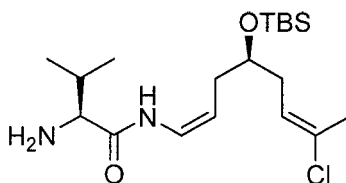
como um óleo amarelo que foi usado sem purificação adicional.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8,77 (d, 1H, $J = 9,9$ Hz), 6,71 (t, 1H, $J = 9,6$ Hz), 5,56 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz),
5 4,71 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,14 (s, 1H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 3H), 0,97 (s, 9H), 0,84 (s, 9H), 0,02 (s, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 171,2, 131,0, 124,1, 122,5, 107,1, 71,5, 64,3, 36,2, 34,5, 33,8, 26,5, 26,0, 21,2, 18,2, -4,4, -4,5.

10

Síntese do produto intermédio 20b

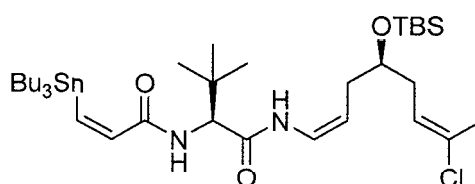


Uma solução de derivado de amino protegido 19b (255 mg, 0,52 mmol) em etilenglicol (15 ml) foi esquentada a 200°C durante 15 min. Então a mistura da reação foi
15 esfriada a temperatura ambiente, foi diluída com DCM, foi extinta com salmoura e foi vertida em água. Algumas gotas de NaOH 3 M foram adicionadas até que a solução alcançou pH 14 e então foi extraída meticulosamente com DCM. As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 anidro,
20 foram filtradas e foram concentradas a vácuo para proporcionar a amina primária 20b (170 mg, rendimento: 85%) como um óleo amarelo que foi usado sem purificação adicional.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 9,27 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz), 6,76 (dd, 1H, $J = 11,1, 9,6$ Hz), 5,61 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 4,80-4,72 (m, 1H), 3,81-3,73 (m, 1H), 3,31 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz) 2,44-2,33 (m, 1H), 2,20-2,16 (m, 4H), 2,03 (s, 3H), 1,59 (br s, 2H), 1,00 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 0,89 (s, 9H), 0,82 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 0,05 (s, 6H).

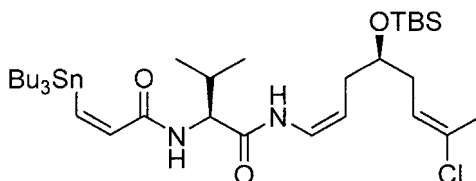
^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 172,1, 131,1, 124,1, 122,5, 107,4, 71,5, 60,2, 36,2, 33,7, 30,8, 26,0, 21,3, 20,0, 18,3, 16,1, -4,3, -4,4.

Síntese do produto intermédio 21a



5 A uma solução de amina 20a (918 mg, 2,27 mmol) em DCM/DMF anidro (10:1, 39,6 ml), foi adicionada uma solução de ácido (Z)-3-tributilstannilpropenoico (1028 mg, 2,84 mmol) em DCM anidro, sob atmosfera de N_2 , e então foi esfriada a 0°C . Diisopropiletilamina (DIPEA) (0,6 ml, 3,4 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt) (310 mg, 2,27 mmol) e hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (HATU) (860 mg, 2,27 mmol) foram adicionados à solução e após 30 min o banho frio foi eliminado. A mistura da reação foi agitada a temperatura ambiente durante 2h, foi extinta com uma solução aquosa saturada de NH_4Cl , foi vertida em água e foi extraída com DCM. As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 anidro, foram filtradas e foram concentradas. O resíduo foi purificado mediante cromatografia ultra-rápida (hexano/EtOAc de 20:1 a 15:1) para dar amida 21a (1,11 g; rendimento: 66%) como um óleo.

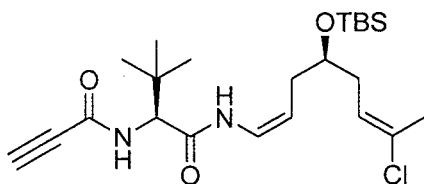
^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,63 (d, 1H, $J = 10,5$ Hz), 6,97 (d, 1H, $J = 12,3$ Hz), 6,75 (d, 1H, $J = 12,3$ Hz), 6,72 (t, 1H, $J = 9,5$ Hz), 6,50 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 5,56 (t, 1H, $J = 6,6$ Hz), 4,83 (q, 1H, $J = 9,0$ Hz), 4,41 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz) 3,76 (m, 1H), 2,17 (m, 4H), 2,01 (s, 3H), 1,45 (m, 6H), 1,25 (m, 8H), 1,0 (s, 9H), 0,88 (s, 9H), 0,84 (m, 13H), 0,06 (s, 6H).

Síntese do produto intermédio 21b

A uma solução de amina 20b (170 mg, 0,437 mmol) em DCM/DMF anidro (10:1, 7,7 ml), foi adicionada uma
 5 solução de ácido (Z)-3-tributilstannilpropenoico (197,2 mg, 0,546 mmol) em DCM anidro, sob atmosfera de N₂, e então foi esfriada a 0°C. DIPEA (0,11 ml, 0,655 mmol), HOAt (59,4 mg, 0,437 mmol) e HATU (166 mg, 0,437 mmol) foram adicionados à solução e após 30 min o banho frio foi eliminado. A mistura
 10 da reação foi agitada a temperatura ambiente durante 2 h, foi extinta com uma solução aquosa saturada de NH₄Cl, foi vertida em água e foi extraída com DCM. As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄ anidro, foram filtradas, e foram concentradas. O resíduo foi purificado
 15 mediante cromatografia ultra-rápida (hexano/EtOAc de 20:1 a 15:1) para dar a amida 21b (250 mg, rendimento: 78%) como uma espuma branca.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,94 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 7,00 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 6,75 (d, 1H, J = 12,3 Hz),
 20 6,72 (t, 1H, J = 9,5 Hz), 6,50 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 5,56 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 4,83 (q, 1H, J = 9,0 Hz), 4,41 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 3,76 (m, 1H), 2,17 (m, 4H), 2,01 (s, 3H), 1,45 (m, 7H), 1,25 (m, 8H), 0,88 (s, 9H), 0,84 (m, 19H), 0,06 (s, 6H).

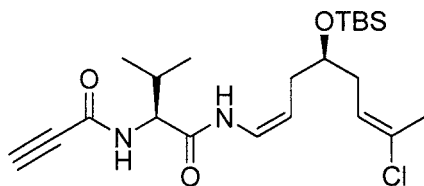
25 ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ: 169,2, 166,8, 153,8, 136,2, 131,1, 123,9, 122,6, 108,7, 71,6, 59,2, 36,5, 33,7, 31,4, 29,5, 27,6, 26,1, 21,3, 19,5, 18,5, 14,0, 11,8, -4,3, -4,4.

Síntese do produto intermédio 22a

A uma solução de 20a (120 mg, 0,30 mmol) e ácido propiólico (23 μ l, 0,37 mmol) em DCM/DMF anidro 10:1 (4,2 ml) a 0°C, foram adicionados HATU (113 mg, 0,30 mmol), HOAt (40 mg, 0,30 mmol) e DIPEA (0,78 μ l, 0,44 mmol). A reação foi agitada a 0°C durante 30 min e 2 horas a temperatura ambiente. Então, a mistura bruta foi tratada com uma solução aquosa saturada de NH_4Cl e foi extraída com CH_2Cl_2 . Os filtrados combinados foram lavados com H_2O . Após secar e evaporar o solvente sob pressão reduzida o produto bruto foi purificado mediante cromatografia em coluna (mistura de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar o composto puro 22a (50 mg, rendimento: 40%).

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8,20 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 6,83 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 6,72 (t, 1H, J = 9,3 Hz), 5,55 (t, 1H, J = 6,9 Hz), 4,88 (q, 1H, J = 8,7 Hz), 4,58 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 3,75 (m, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,17 (m, 4H), 2,00 (s, 3H), 1,02 (s, 9H), 0,87 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), 0,04 (s, 3H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 167,5, 152,1, 131,0, 124,1, 122,3, 109,4, 77,1, 74,8, 71,7, 60,9, 36,5, 35,7, 33,8, 26,7, 26,1, 21,2, 18,3, -4,3, -4,4.

Síntese do produto intermédio 22b

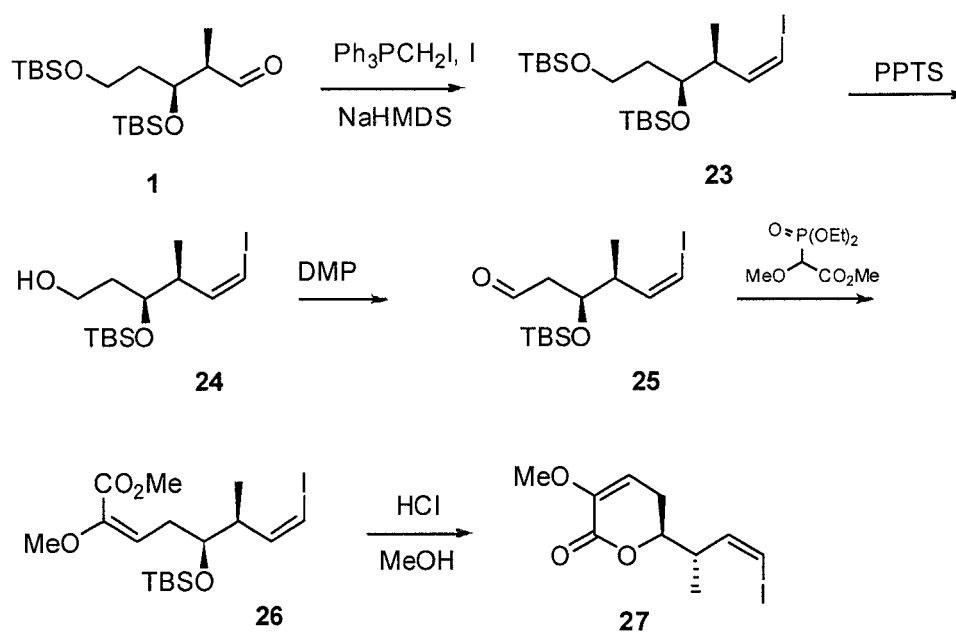
A uma solução de 20b (200 mg, 0,51 mmol) e ácido propiólico (39 μ l, 0,64 mmol) em DCM/DMF anidro 10:1 (8 ml)

a 0°C, foram adicionados HATU (194 mg, 0,51 mmol), HOAt (69 mg, 0,51 mmol) e DIPEA (133 µl, 0,76 mmol). A reação foi agitada a 0°C durante 30 min e 2 horas a temperatura ambiente. Então, a mistura bruta foi tratada com uma
 5 solução aquosa saturada de NH₄Cl e foi extraída com CH₂Cl₂. Os filtrados combinados foram lavados com H₂O. Após secar e evaporar o solvente sob pressão reduzida o produto bruto foi purificado mediante cromatografia em coluna (mistura de acetato de etilo/ hexanos) para proporcionar o composto
 10 puro 22b (150 mg, rendimento: 67%).

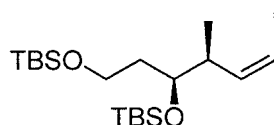
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,02 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 6,75 (dd, 1H, J = 10,8, 9,0 Hz), 6,53 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 5,58 (dd, 1H, J = 9,0, 7,8 Hz), 4,87 (q, 1H, J = 7,8 Hz), 4,33 (dd, 1H, J = 8,7, 6,3 Hz), 3,84-3,76 (m, 1H),
 15 2,83 (s, 1H), 2,23-2,11 (m, 5H), 2,05-2,03 (m, 3H), 0,99 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 0,89 (s, 9H), 0,08 (s, 3H), 0,06 (s, 3H).

EXEMPLO 3: SÍNTESE DO FRAGMENTO 27

O esquema 3 proporciona um exemplo da síntese do
 20 fragmento 27.

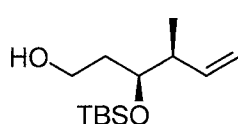


Esquema 3

Síntese do produto intermédio 23

A uma suspensão de iodeto de iodometil-trifenilfosfônio (Gilbert Stork, KZ. Tetrahedron letters
 5 1989, 30(17), 2173) (6,6 g, 12,47 mmol) em THF anidro (50 ml) a 0°C, foi adicionada lentamente uma solução 1 M de hexametildisilazano de sódio (NaHMDS) (12,5 ml, 12,47 mmol), mediante funil de adição, durante um período de 10 min. Após agitar durante 5 min adicionais, a solução foi
 10 esfriada até -78°C e então foi adicionada 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU) (3,02 ml, 24,95 mmol) mediante cânula, seguido pela adição do aldeído 1 (1,80 g, 4,99 mmol) dissolvido em THF anidro (50 ml). A temperatura foi mantida a -78°C enquanto que a mistura da
 15 reação foi agitada durante 2 horas. Hexano (200 ml) foi adicionado e a suspensão resultante foi filtrada sobre Celite® e foi lavada com hexano adicional (200 ml). O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida e o óleo resultante foi purificado mediante cromatografia em coluna
 20 (hexano/EtOAc de 100:0 a 20:1) proporcionando 1,64 g (rendimento: 68%) do iodeto 23.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 6,18-6,09 (m, 2H), 3,79 (m, 1H), 3,67 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 1,75-1,63 (m, 2H), 0,96 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 0,89 (m, 18H), 0,04 (m,
 25 12H).

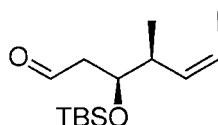
Síntese do produto intermédio 24

A uma solução do iodeto 23 (520 mg, 1,07 mmol) em EtOH (5,3 ml) foi adicionado p-toluenosulfonato de

piridínio (PPTS) (94,4 mg, 0,38 mmol) e a mistura da reação foi agitada a temperatura ambiente durante 25 horas. Então o solvente foi eliminado sob pressão reduzida e o óleo resultante foi purificado mediante cromatografia em coluna (hexano/EtOAc 4:1) proporcionando 380 mg (rendimento: 87%) do álcool 24.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 6,20 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 6,08 (m, 1H), 3,87-3,72 (m, 3H), 2,69 (m, 1H), 1,85-1,80 (m, 1H), 1,71-1,65 (m, 1H), 0,99 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 0,90 (m, 9H), 0,09 (m, 6H)

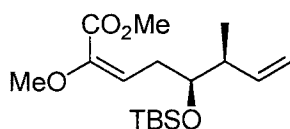
Síntese do produto intermédio 25



A uma solução a 0°C do álcool 24 (380 mg, 1,03 mmol) em DCM anidro (10,3 ml), foi adicionado periodinana de Dess-Martin (870 mg, 2,05 mmol). Após 1 h, foi adicionada uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 (50 ml) e a fase orgânica foi decantada, foi secada sobre MgSO_4 anidro e foi concentrada a vácuo. A purificação mediante cromatografia em coluna (hexano/EtOAc 1:1) proporcionou 350 mg (rendimento: 93%) do aldeído 25.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 9,82 (t, 1H, $J = 2,1$ Hz), 6,26 (dd, 1H, $J = 0,6, 7,5$ Hz), 6,05 (dd, 1H, $J = 1,5, 9,0$ Hz), 4,14 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,58 (m, 2H), 1,01 (d, 3H, $J = 6,6\text{Hz}$), 0,87 (m, 9H), 0,07 (s, 3H), 0,03 (s, 3H).

Síntese do produto intermédio 26

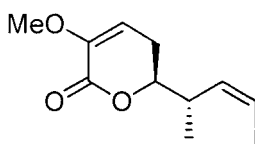


A uma solução de (metoxi[metoxycarbonil]metil)fosfonato de dietilo (362 mg, 1,42 mmol) e 18-coroa-6 (754 mg, 2,85 mmol) em THF anidro

(27 ml) agitada sob atmosfera de argônio a -78°C , foi adicionada gota a gota uma solução de bis(trimetilsilil)amida de potássio 0,5 M (KHMDS) (2,85 ml, 1,42 mmol). Após 15 min o aldeído 25 (350 mg, 0,95 mmol) em THF anidro (14 ml) foi adicionado gota a gota durante um período de 30 min e foi agitado a -78°C durante 90 min. Então, a reação foi extinta com uma solução saturada de NH_4Cl (20 ml), foi esquentada até temperatura ambiente e foi diluída com diclorometano (50 ml). A fase orgânica foi secada (Na_2SO_4 anidro) e foi evaporada sob pressão reduzida. A purificação mediante cromatografia em coluna (hexano/ Et_2O 20:1) proporcionou 370 mg puros (86%) de (E)-26.

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 6,12 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 6,03 (m, 1H), 5,32 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 3,78 (s, 3H), 3,77-3,70 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,69 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 0,97 (d, 3H, $J = 6,6\text{Hz}$), 0,88 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

Síntese do produto intermédio 27



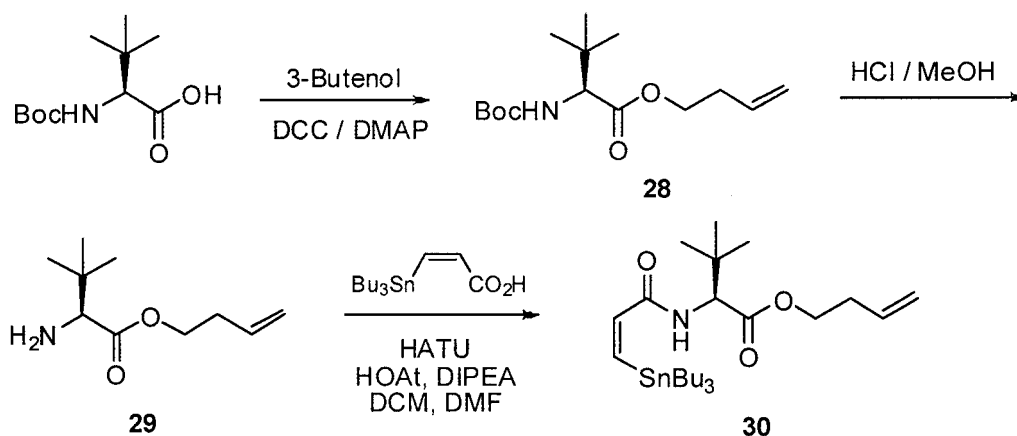
A uma solução do éster 26 (95 mg, 0,21 mmol) em MeOH (3,15 ml) a temperatura ambiente, foi adicionado HCl a 37% (26 μl) e a mistura da reação foi agitada durante 6 horas. Então a mistura foi neutralizada com uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 (pH 7-8) e o solvente orgânico foi evaporado sob pressão reduzida. A suspensão resultante foi extraída com diclorometano (4 x 20 ml), foi secada e foi evaporada. A filtração mediante cromatografia em coluna (hexano/ EtOAc 10:1 até 2:1) proporcionou 210 mg (rendimento: 84%) da lactona 27.

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 6,32 (dd, 1H, $J = 0,6$, 7,5 Hz), 6,08 (dd, 1H, $J = 1,5$, 9,3 Hz), 5,62 (dd, 1H, $J =$

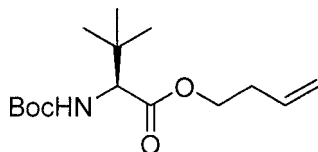
3,0, 6,3 Hz), 4,28 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,84 (m, 1H),
2,54 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 1,13 (d, 3H, J = 6,6 Hz).

EXEMPLO 4: SÍNTESE DO FRAGMENTO 30

O esquema 4 proporciona um exemplo da síntese do
5 fragmento 30.

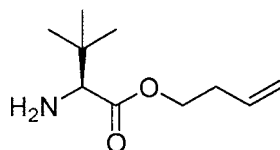


Síntese do produto intermédio 28



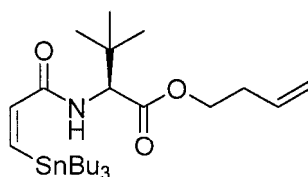
10 A uma mistura de L-Boc-terc-leucina (300 mg, 1,3 mmol) em DCM anidro (13 ml) e diciclohexilcarbodiimida (DCC) (295 mg, 1,43 mmol) a 0°C, sob N₂, foram adicionados o 3-butenol (0,3 ml, 3,9 mmol) e a dimetilaminopiridina (DMAP) (15,9 mg, 0,13 mmol). A mistura da reação foi
15 agitada durante 5 minutos a 0°C e 4 horas a temperatura ambiente. O solvente orgânico foi evaporado sob pressão reduzida e o sólido resultante foi purificado mediante cromatografia em coluna (hexano/EtOAc 10:1) proporcionando o éster 28 (300 mg, rendimento: 81%) de éster 27.

20 ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 5,82-5,71 (m, 1H), 5,14-5,06 (m, 2H), 4,24-4,12 (m, 2H), 4,08 (d, 1H, J = 9,8 Hz), 2,41 (q, 2H, J = 6,7 Hz), 1,43 (s, 9H), 0,96 (s, 9H).

Síntese do produto intermédio 29

A solução do éster 28 (180 mg, 0,63 mmol) em HCl·MeOH 1 M (3,6 ml) foi agitada a temperatura ambiente durante 24 horas. O solvente orgânico foi evaporado sob pressão reduzida e o sólido resultante foi diluído em DCM e foi lavado com H₂O, a fase orgânica resultante foi secada sobre Na₂SO₄ anidro, foi filtrada, e o solvente foi evaporado para proporcionar 116 mg (rendimento: 100%) de 29.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 5,85-5,72 (m, 1H), 5,15-5,06 (m, 2H), 4,16 (t, 2H, J = 6,7 Hz), 3,15 (s, 1H), 4,44-4,37 (m, 2H), 0,96 (s, 9H).

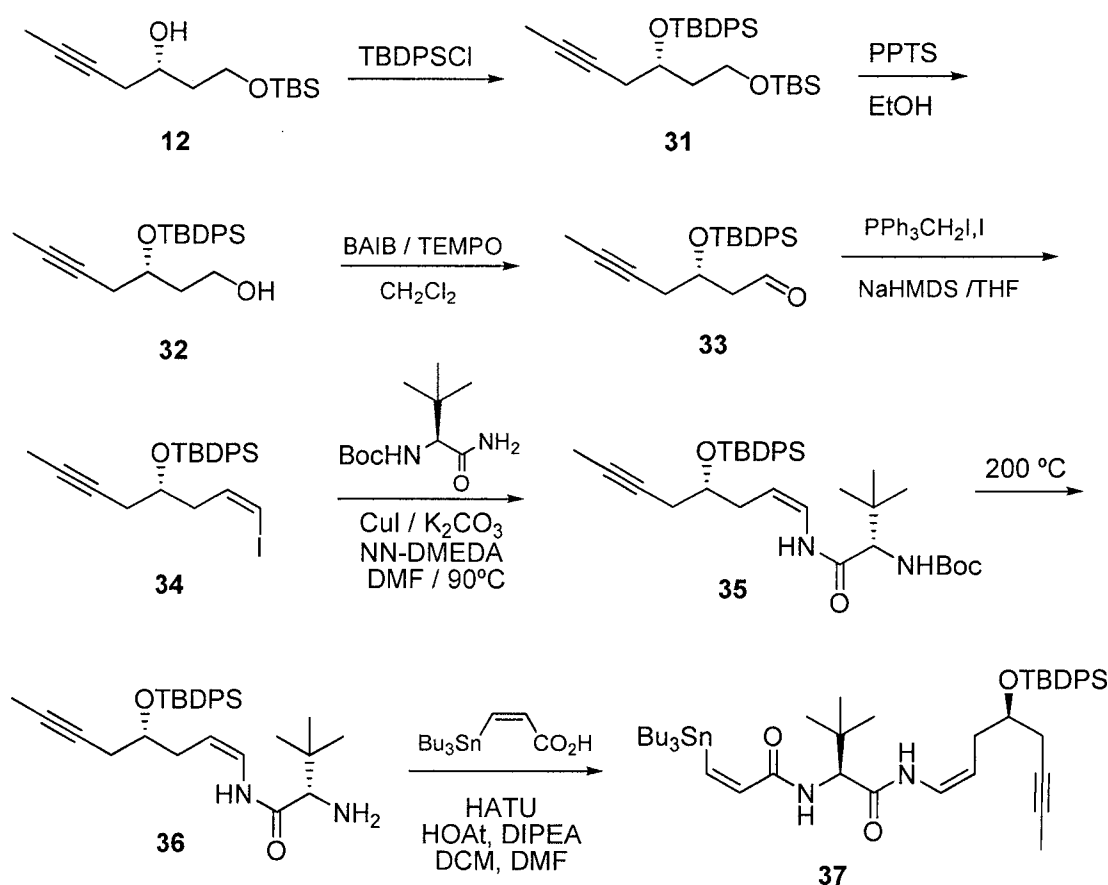
Síntese do produto intermédio 30

DIPEA (0,24 ml, 1,4 mmol), HOAt (123,3 mg, 0,9 mmol), e HATU (345 mg, 0,9 mmol) foram adicionados a uma solução de 29 (168 mg, 0,9 mmol), e ácido (Z)-3-tributylstannilpropenoico (393 mg, 1,2 mmol) em DCM/DMF anidro (10:1, 14 ml) a 0°C sob argônio. Após 2 horas, o banho frio foi eliminado e a mistura da reação foi agitada a temperatura ambiente durante 1 hora, foi extinta com uma solução aquosa saturada de NH₄Cl, foi vertida em água e foi extraída com DCM. As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄ anidro, foram filtradas e foram concentradas. O resíduo foi purificado mediante cromatografia ultra-rápida (hexano/EtOAc de 15:1 a 10:1) para dar 30 (340 mg; rendimento: 72%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,01 (d, 1H, $J = 12,3$ Hz), 6,75 (d, 1H, $J = 12,3$), 6,03 (d, NH, $J = 9,73$ Hz), 5,84-5,69 (m, 1H), 5,14-5,05 (m, 2H), 4,60 (d, 1H, $J = 9,76$ Hz), 4,19-4,14 (m, 2H), 2,40 (q, 2H, $J = 6,70$ Hz), 1,48-1,40 (m, 6H), 1,31-1,19 (m, 6H), 0,96 (s, 9H), 0,93-0,83 (m, 15H)

EXEMPLO 5: SÍNTESE DO FRAGMENTO 37.

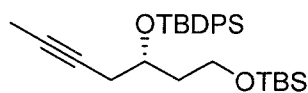
O esquema 5 proporciona a síntese do fragmento 37



10

Esquema 5

Síntese do produto intermédio 31



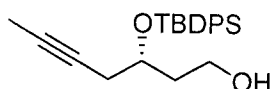
Uma solução de álcool 12 (2,88 g, 11,9 mmol), cloreto de terc-butildifenilsililo (4,39 ml, 16,89 mmol), e 4-(dimetilamino)piridina (43,6 mg) em DMF (14 ml) foi agitada durante a noite a temperatura ambiente. A mistura

foi diluída com água e foi extraída com Et₂O, e a fase orgânica foi lavada com salmoura, foi secada sobre Na₂SO₄ anidro, foi filtrada e foi concentrada. A cromatografia ultra-rápida (Hex/EtOAc, 95:1) deu o éter de sililo 31 (5,3 g, 93%) como um líquido incolor.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,70-7,66 (m, 4H), 7,40-7,34 (m, 6H), 3,99-3,95 (m, 1H), 3,70-3,62 (m, 2H), 2,23-2,22 (m, 2H), 1,84-1,81 (m, 2H), 1,69 (t, 3H, J = 2,7 Hz), 1,05 (s, 9H), 0,84 (s, 9H), 0,01 (s, 6H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ: 136,1, 134,6, 129,7, 127,8, 77,8, 76,2, 69,9, 60,1, 39,6, 27,5, 27,2, 26,2, 19,6, 18,5, 3,7, -5,1.

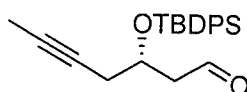
Síntese do produto intermédio 32



Foi adicionado PPTS (837,7 mg, 3,33 mmol) em uma porção a uma solução de 31 (4 g, 8,33 mmol) em etanol (80 ml). A mistura da reação foi agitada a temperatura ambiente durante 7 h e então foi concentrada. O resíduo foi diluído em DCM e lavado com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃. A fase orgânica foi extraída, foi secada sobre Na₂SO₄, foi filtrada e foi concentrada. A cromatografia ultra-rápida (Hex/EtOAc, 95:1) deu o éter de sililo 32 (2,12 g, rendimento: 69%) como um óleo incolor.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,71-7,63 (m, 4H), 7,45-7,26 (m, 6H), 4,14-4,01 (m, 2H), 3,80-3,71 (m, 1H), 2,31-2,28 (m, 2H), 1,94-1,80 (m, 2H), 1,79 (t, 3H, J = 2,4 Hz), 1,07 (s, 9H)

Síntese do produto intermédio 33

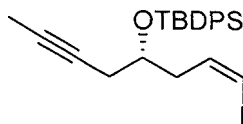


Foi adicionado (diacetoxiiodo)benzeno (BAIB) (1,93 g, 6,00 mmol) a uma solução de álcool 32 (2,0 g, 5,46

mmol) e 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (TEMPO) (85 mg, 0,55 mmol) em diclorometano anidro (27 ml). A mistura da reação foi agitada a temperatura ambiente durante 18 h até que o álcool não era mais detectável (CCF), e então foi
 5 extinta com uma solução aquosa saturada de NH_4Cl e foi extraída com DCM (3 x 500 ml). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 anidro, foram filtradas e foram concentradas. O resíduo foi purificado mediante cromatografia ultra-rápida (hexano/EtOAc de 20:1 a
 10 10:1) para proporcionar 33 como óleo incolor (1,64 g, rendimento: 82%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 9,72 (s, 1H), 7,71-7,63 (m, 4H), 7,45-7,26 (m, 6H), 4,29 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,33 (m, 2H) 1,70 (s, 3H), 1,04 (s, 9H).

15 Síntese do produto intermédio 34

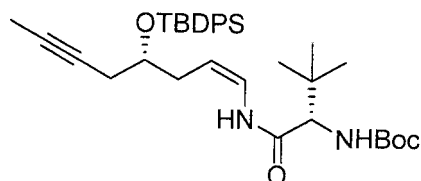


A uma suspensão de iodeto de iodometiltrifenilfosfônio (3,14 g, 6,04 mmol) em THF anidro (60 ml), a temperatura ambiente, foi adicionada lentamente
 20 uma solução 1 M de NaHMDS em THF (6,0 ml). Após a agitação durante 2 min, a mistura amarela foi esfriada até -78°C e então foi adicionada uma solução de 33 (1,57 g, 4,31 mmol) em THF anidro (35 ml). A mistura da reação foi agitada a -78°C durante 2 h, e a temperatura ambiente durante 5 min,
 25 foi diluída com hexano e foi filtrada através de um tampão de Celite®. O tampão foi enxaguado com hexano e os filtrados combinados foram evaporados sob pressão reduzida e o óleo resultante foi purificado mediante cromatografia em coluna (hexano/EtOAc de 50:1) proporcionando 34 como
 30 óleo amarelo (1,31 g, rendimento: 62%).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7,70-7,66 (m, 4H), 7,44-7,34 (m, 6H), 6,27-6,24 (m, 2H), 3,99-3,95 (m, 1H), 2,47-2,41 (m, 2H), 2,27-2,23 (m, 2H), 1,71 (t, 3H, $J = 2,7$ Hz), 1,07 (s, 9H).

5

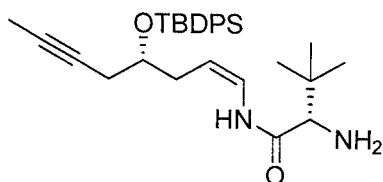
Síntese do produto intermédio 35



Um tubo Schlenk reselável foi carregado com iodeto de cobre (I) (85,1 mg, 0,447 mmol), carbonato de potássio (0,618 g, 4,47 mmol) e Boc-terc-LeuCONH₂ (preparado seguindo o procedimento descrito em Pozdnev, V. F., Tetrahedron Letters 1995, 36, 7115-7118) (0,514 g, 2,23 mmol), foi evacuado e foi preenchido com argônio. N,N'-dimetiletilendiamina (DMEDA) (0,095 ml, 0,89 mmol), iodeto de vinilo 34 (0,727 g, 1,49 mmol) e DMF anidro (11 ml) foram adicionados sob argônio. O tubo Schlenk foi selado, foi esquentado a 90°C durante 18 h e foi esfriado até temperatura ambiente. A mistura resultante foi diluída com EtOAc e foi extinta com água. A fase orgânica foi lavada com água e foi secada sobre Na₂SO₄ anidro. O solvente foi eliminado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado mediante cromatografia ultra-rápida em gel de sílica (hexano/EtOAc, de 20:1 a 15:1). O produto intermédio 35 (388 mg, rendimento: 44%) foi obtido como um óleo.

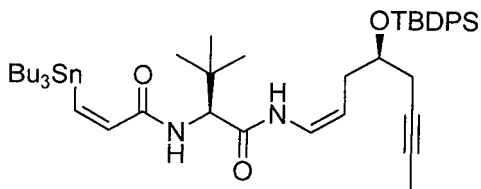
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,70-7,66 (m, 4H), 7,53 (d, 1H, $J = 10,5$ Hz), 7,43-7,26 (m, 6H), 6,73 (t, 1H, $J = 9,6$ Hz), 5,29 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 3,85-3,81 (m, 2H), 2,39-2,30 (m, 1H), 2,27-2,21 (m, 3H), 1,88 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,06 (s, 9H), 0,97 (s, 9H).

25

Síntese do produto intermédio 36

Uma solução de derivado de amino protegido 35 (288 mg, 0,487 mmol) em etilenglicol (17 ml) foi esquentada a 200°C durante 15 min. Então a mistura da reação foi esfriada a temperatura ambiente, foi diluída com DCM, foi extinta com salmoura e foi vertida em água. Algumas gotas de NaOH 3 M foram adicionadas até que a solução alcançou pH 14 e então foi extraída meticulosamente com DCM. As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄ anidro, foram filtradas e foram concentradas a vácuo para proporcionar a amina primária 36 (165 mg, rendimento: 69%) como um óleo amarelo que foi usado sem purificação adicional.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,46 (d, 1H, J = 11,1 Hz), 7,71-7,63 (m, 4H), 7,45-7,26 (m, 6H), 6,76 (t, 1H, J = 10,2 Hz), 4,77 (q, 1 H, J = 10,2 Hz), 3,89 (m, 1H), 3,06 (s, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,24 (m 2H) 1,70 (s, 3H), 1,05 (s, 9H), 0,98 (s, 9H).

Síntese do produto intermédio 37

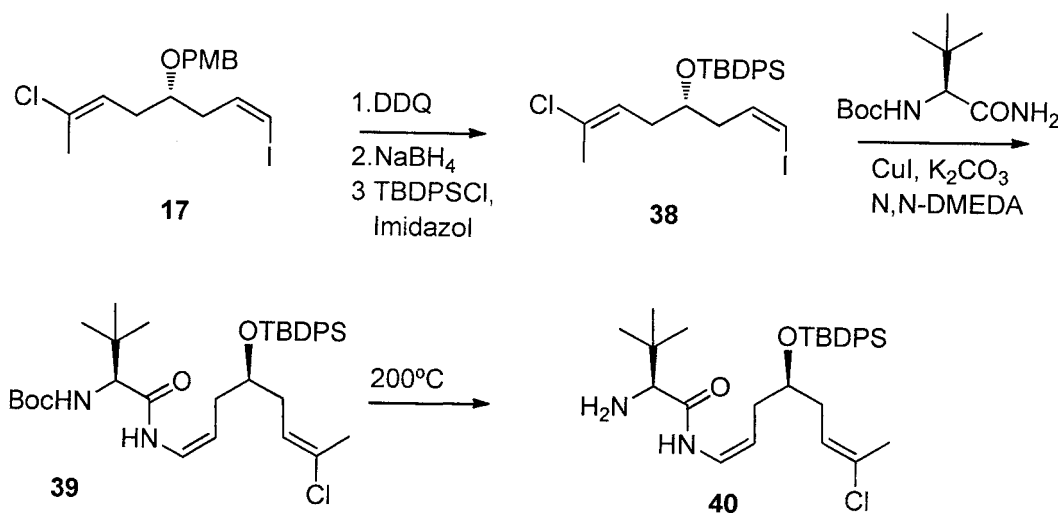
A uma solução de amina 36 (221 mg, 0,450 mmol) em DCM/DMF anidro (4:1, 5 ml), foi adicionada uma solução de ácido (Z)-3-tributilstannilpropenoico (195 mg, 0,54 mmol) em DCM anidro, sob atmosfera de argônio, e então foi esfriada a 0°C. DIPEA (0,094 ml, 0,54 mmol), HOAt (73,5 mg, 0,54 mmol) e HATU (205 mg, 0,54 mmol) foram adicionados à

solução e após 30 min o banho frio foi eliminado. A mistura da reação foi agitada a temperatura ambiente durante 2 h, foi extinta com uma solução aquosa saturada de NH_4Cl , foi vertida em água e foi extraída com DCM. As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 anidro, foram filtradas e foram concentradas. O resíduo foi purificado mediante cromatografia ultra-rápida (hexano/ EtOAc de 20:1 a 15:1) para dar amida 37 (288 mg; rendimento: 77%) como um óleo.

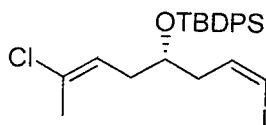
^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,70-7,66 (m, 4H), 7,61 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz), 7,42-7,38 (m, 6H), 7,02 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz), 6,77-6,70 (m, 2H), 6,28 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz), 4,82 (q, 1H, $J = 8,4$ Hz), 4,36 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz), 3,89-3,86 (m, 1H), 2,39-2,24 (m, 4H), 1,94 (s, 3H), 1,50-1,41 (m, 6H), 1,30-1,23 (m, 6H), 1,07 (s, 9H), 0,92 (s, 9H), 0,92-0,84 (m, 15H).

EXEMPLO 6: SÍNTESE DO FRAGMENTO 40

O esquema 6 proporciona a síntese do fragmento 40.



Esquema 6

Síntese do produto intermédio 38

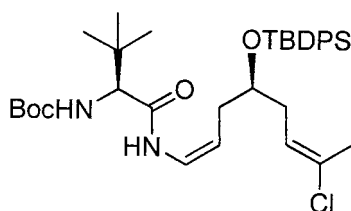
Foi adicionado 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinone (DDQ) (8,70 g, 38 mmol) a uma solução de 17
 5 (12 g, 30 mmol) em diclorometano-H₂O (20:1) (236 ml) sob atmosfera de Ar a temperatura ambiente. Após 1:30 h (a CCF com hexano/EtOAc 4:1 não mostrou material primário) a reação foi extinta vertendo em Et₂O (400 ml) e lavando com NaOH aquoso 1 M (3 x 200 ml) e salmoura (200 ml). A fase
 10 orgânica foi secada sobre Na₂SO₄ anidro, foi filtrada e foi concentrada. A separação cromatográfica de p-metoxibenzaldeído foi facilitada mediante redução para dar álcool p-metoxibenzílico. Com este fim, uma solução do resíduo obtido em MeOH (236 ml) com NaBH₄ (1,5 g, 38 mmol)
 15 sob atmosfera de Ar foi mantida a temperatura ambiente durante 1 h. Então a mistura da reação foi extinta vertendo em Et₂O (400 ml) e lavando com HCl aquoso 1 M (200 ml) e salmoura (200 ml). A fase orgânica foi secada sobre Na₂SO₄ anidro, foi filtrada e foi concentrada. O óleo resultante
 20 foi purificado no gel de sílica (hexano/EtOAc de 10:1 a 4:1) para proporcionar o álcool secundário como óleo incolor (6 g, 73% de rendimento).

A uma solução de álcool secundário (6 g, 21 mmol) em DMF anidro (25 ml) sob atmosfera de Ar e a temperatura
 25 ambiente, foi adicionado em porções imidazol (3,3 g, 48,6 mmol), seguido por adição de cloreto de terc-butildimetilsililo (TBDPSCl) (7,6 ml, 29,3 mmol) e DMAP (77 mg, 0,63 mmol). A mistura foi agitada durante a noite e neste ponto o produto bruto foi extinto com água (30 ml) e
 30 foi extraído com Et₂O (3 x 30 ml). As fases orgânicas combinadas foram lavadas meticulosamente com água e

salmoura. A fase orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 anidro, foi filtrada, e foi concentrada. A cromatografia ultra-rápida (hexano/EtOAc de 100:1 a 30:1) proporcionou 38 (9,6 g, 92%) como um óleo incolor.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,67 (m, 4H), 7,45-7,37 (m, 6H), 6,25 (m, 2H), 5,51 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 3,89 (m, 1H), 2,30 (t, 2H, $J = 5,5$ Hz), 2,14 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 1,85 (s, 3H), 1,07 (s, 9H).

Síntese do produto intermédio 39

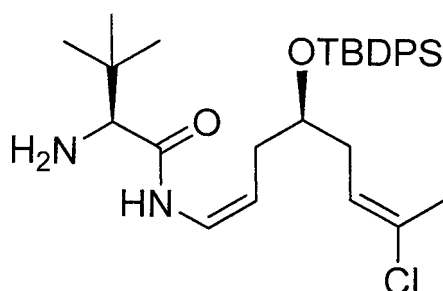


- 10 Um tubo Schlenk reselável foi carregado com iodeto de cobre (I) (1,05 g, 5,54 mmol), carbonato de potássio (7,65 g, 55,4 mmol) e Boc-terc-LeuCONH₂ (preparado seguindo o procedimento descrito em Pozdnev, V. F., Tetrahedron Letters 1995, 36, 7115-7118) (6,8 g, 29,6
- 15 mmol), foi evacuado e foi preenchido com argônio. N,N'-dimetiletilendiamina (DMEDA) (1,18 ml, 11,1 mmol), iodeto de vinilo 38 (9,7 g, 18,5 mmol) e DMF anidro (92 ml) foram adicionados sob argônio. O tubo Schlenk foi selado, foi esquentado a 90°C durante 18 h e foi esfriado até
- 20 temperatura ambiente. A mistura resultante foi diluída com EtOAc e foi extinta com água. A fase orgânica foi lavada com água e foi secada sobre Na_2SO_4 anidro. O solvente foi eliminado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado mediante cromatografia ultra-rápida em gel de sílica
- 25 (hexano/EtOAc, de 20:1 a 15:1) proporcionando o composto 39 (5,8 g, rendimento 51%) como um sólido branco

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,67 (m, 4H), 7,47-7,37 (m, 6H), 7,02 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz), 6,67 (t, 1H, $J = 9,4$ Hz), 5,51 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 5,23 (d, 1H, $J = 8,4$

Hz), 4,72 (q, 1H, $J = 8,1$ Hz), 3,81 (m, 2H), 2,18-2,04 (m, 4H), 1,86 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,05 (s, 9H), 0,97 (s, 9H).

Síntese do composto 40

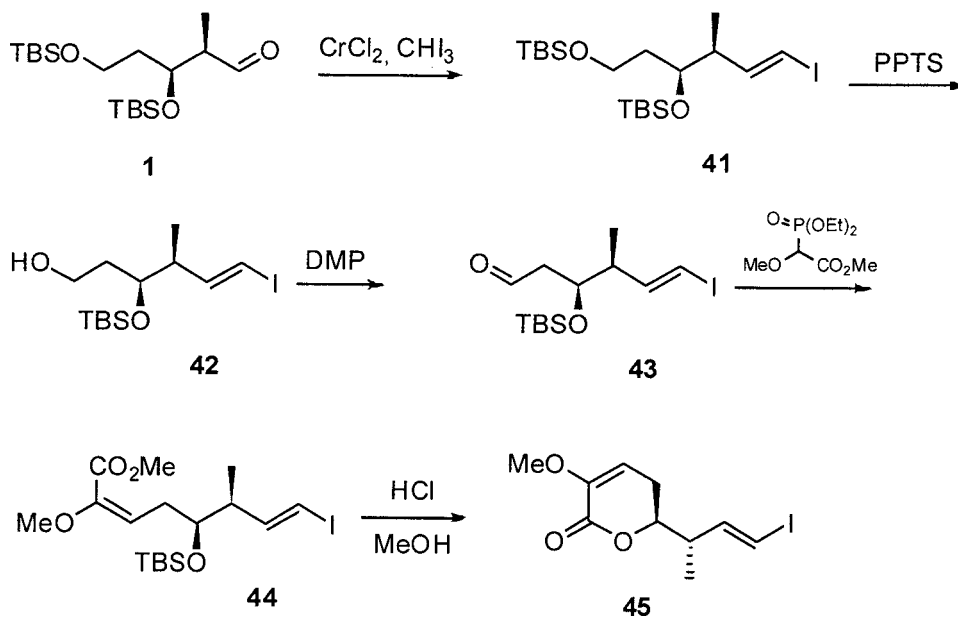


5 Uma solução de derivado de amino protegido 39 (4,75 g, 7,6 mmol) em etilenglicol (140 ml) foi esquentada a 200°C durante 15 min. Então a mistura da reação foi esfriada a temperatura ambiente, foi diluída com diclorometano, foi extinta com salmoura e foi vertida em
10 água. Algumas gotas de NaOH 3 M foram adicionadas até que a solução alcançou pH 14 e então foi extraída meticulosamente com diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, foram secadas sobre Na₂SO₄ anidro, foram filtradas e foram concentradas sob pressão reduzida
15 proporcionando a amina primária 40 (3,8 g, rendimento de 95%) como um óleo amarelo que foi usado sem purificação adicional.

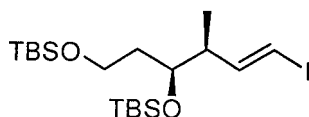
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 8,66 (d, 1H, $J = 10,5$ Hz), 7,66 (m, 4H), 7,47-7,33 (m, 6H), 6,71 (t, 1H, $J = 9,3$ Hz), 5,53 (t, 1H, $J = 8,3$ Hz), 4,72 (q, 1H, $J = 8,4$ Hz), 3,83 (m, 1H), 3,19 (s, 1H), 2,22-2,05 (m, 4H), 1,83 (s, 3H), 1,05 (s, 9H), 0,99 (s, 9H).

EXEMPLO 7: SÍNTESE DO FRAGMENTO 45

O esquema 7 proporciona um exemplo da síntese do fragmento 45.



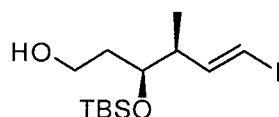
Esquema 7

Síntese do produto intermédio 41

A uma solução de CrCl_2 anidro (2,03 g, 16,55 mmol) em THF anidro (30 ml) a 0°C foi adicionada uma solução do aldeído 1 (0,995 g, 2,76 mmol) e iodofórmio (2,17 g, 5,52 mmol) em THF anidro (10 ml). Após 4 horas de agitação a 23°C, a mistura foi diluída com Et_2O e foi filtrada através de Celite®. O filtrado foi concentrado proporcionando um resíduo que foi purificado mediante cromatografia ultra-rápida sobre sílica (hexano/diclorometano desde 50:1 até 5:1) para dar iodeto de vinilo 41 (0,79 g, rendimento de 57%) como um óleo ligeiramente amarelo.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 6,58 (dd, 1H, $J = 14,5, 6,7$ Hz), 5,98 (dd, 1H, $J = 14,5, 1,3$ Hz), 3,76-3,70 (m, 1H), 3,67-3,59 (m, 2H), 2,37-2,32 (m, 1H), 1,62-1,53 (m, 2H), 0,96 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz), 0,89 (m, 18H), 0,04 (m, 5 12H).

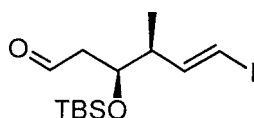
Síntese do produto intermédio 42



A uma solução do iodeto 41 (786 mg, 1,58 mmol) em EtOH (15 ml) foi adicionado p-toluenosulfonato de piridínio (PPTS) (139 mg, 0,55 mmol) e a mistura da reação foi agitada a temperatura ambiente durante 25 horas. Então o solvente foi eliminado sob pressão reduzida e o óleo resultante foi purificado mediante cromatografia em coluna (hexano/EtOAc 4:1) proporcionando 379,7 mg (rendimento de 15 63%) do álcool 42 como óleo incolor.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 6,56 (dd, 1H, $J = 14,5, 6,7$ Hz), 6,01 (dd, 1H, $J = 14,5, 1,3$ Hz), 3,78-3,3,69 (m, 3H), 2,45-2,39 (m, 1H), 1,87-1,83 (m, 1H), 1,71-1,59 (m, 2H), 1,00 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 0,90 (s, 9H), 0,09 20 (s, 3H), 0,07 (s, 3H).

Síntese do produto intermédio 43

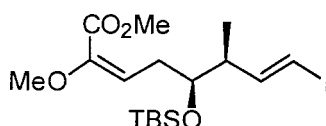


A uma solução a 0°C do álcool 42 (389 mg, 1,01 mmol) em DCM anidro (10 ml), foi adicionado periodinana de Dess-Martin (644 mg, 1,52 mmol). Após 1 hora agitando a 0°C e 30 min a 23°C a mistura da reação foi extinta com uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 . A fase orgânica foi decantada, foi secada sobre Na_2SO_4 anidro e foi concentrada sob pressão reduzida. A purificação mediante cromatografia

em coluna (hexano/EtOAc de 20:1 a 2:1) proporcionou 349,3 mg (rendimento de 90%) do aldeído 43 como um óleo incolor.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 9,77 (t, 1H, J = 2,1 Hz), 6,52 (dd, 1H, J = 14,7, 7,5 Hz), 6,05 (dd, 1H, J = 14,7, 1,2 Hz), 4,12-4,07 (m, 1H), 2,52-2,47 (m, 2H), 2,2.43-2,36 (m, 1H), 0,98 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 0,87 (s, 9H), 0,07 (s, 3H), 0,03 (s, 3H).

Síntese do produto intermédio 44

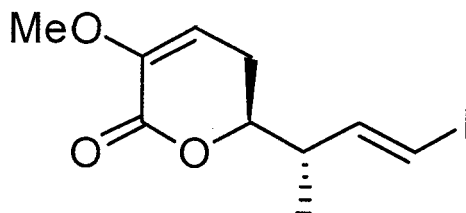


10 A uma solução de
(metoxi[metoxycarbonil]metil)fosfonato de dietilo (348,4
mg, 1,37 mmol) e 18-coroa-6 (722,3 mg, 2,73 mmol) em THF
anidro (13 ml) agitada sob atmosfera de argônio a -78°C ,
foi adicionada gota a gota uma solução de
15 bis(trimetilsilil)amida de potássio (KHMDs) 0,5 M em
tolueno (2,74 ml, 1,37 mmol). Após 15 min foi adicionado
gota a gota o aldeído 43 (349,4 mg, 0,91 mmol) em THF
anidro (9 ml) durante um período de 30 min e foi agitado a
 -78°C durante 90 min. Então, a reação foi extinta com uma
20 solução aquosa saturada de NH_4Cl (20 ml), foi esquentada
até temperatura ambiente e foi diluída com diclorometano
(50 ml). A fase orgânica foi secada (Na_2SO_4 anidro) e foi
evaporada sob pressão reduzida. A purificação mediante
cromatografia em coluna (hexano/EtOAc de 30:1 a 5:1)
25 proporcionou 410 mg (rendimento de 99%) de 44 como uma
mistura E/Z (regiosselectividade $> 5:1$ determinada mediante
 $^1\text{H-NMR}$).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) para (2E,7E)-44 δ: 6,51 (dd, 1H, J = 14,4, 7,8 Hz), 5,97 (dd, 1H, J = 14,4, 1,2 Hz), 5,29 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 3,82 (s, 3H), 3,77-3,70 (m,

1H), 3,60 (s, 3H), 2,65-2,61 (m, 2H), 2,39-2,21 (m, 1H), 1,00 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 0,89 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

Síntese do produto intermédio 45



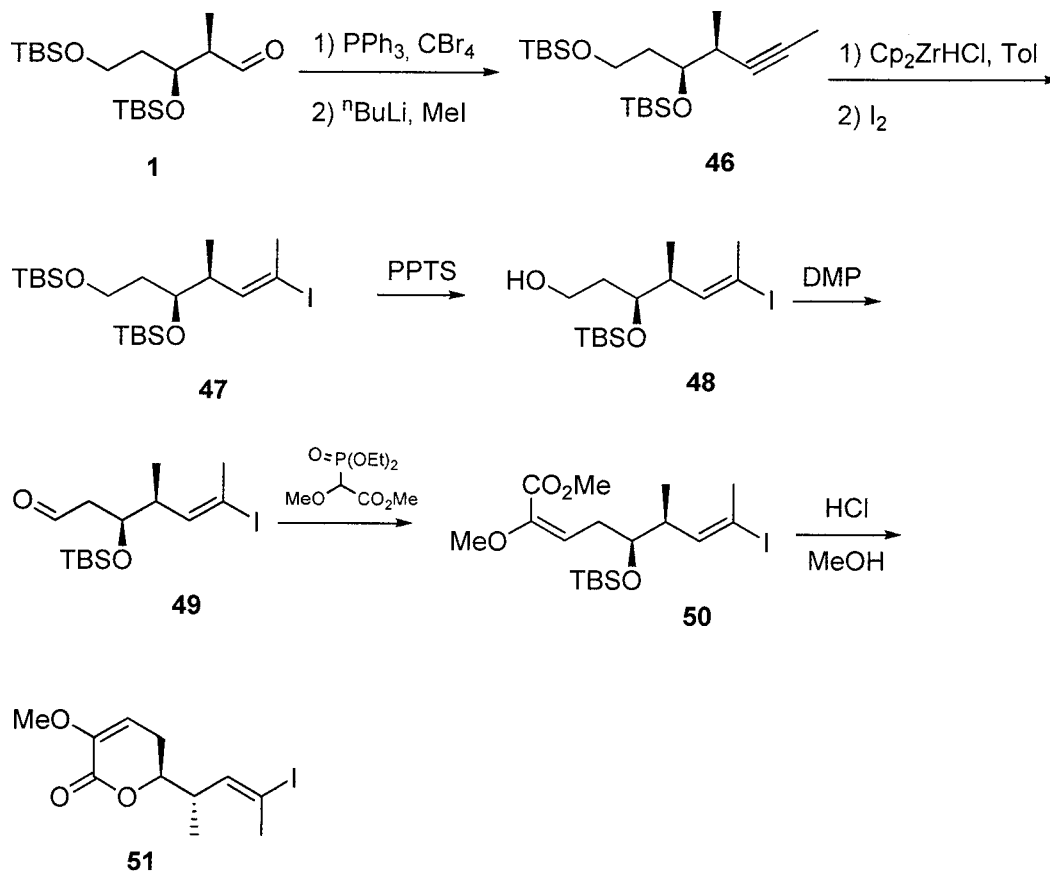
5 A uma solução do éster 44 (410,9 mg, 0,90 mmol) em MeOH (13,5 ml) a temperatura ambiente, foi adicionado HCl aquoso a 37% (160 μ l) e a mistura da reação foi agitada durante 6 horas. Então a mistura foi neutralizada com uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 (pH 7-8) e o solvente orgânico foi evaporado sob pressão reduzida. A suspensão
10 resultante foi extraída com diclorometano (4 x 20 ml), foi secada e foi evaporada. O produto bruto foi purificado mediante cromatografia em coluna (hexano/EtOAc de 10:1 a 2:1) produzindo 192 mg (rendimento de 69%) da lactona 45
15 como um sólido branco.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 6,32 (dd, 1H, $J = 14,7, 8,4$ Hz), 6,21 (dd, 1H, $J = 14,7, 1,2$ Hz), 5,62 (dd, 1H, $J = 6,6, 2,7$ Hz), 4,27-4,19 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,61-2,54 (m, 1H), 2,43-2,34 (m, 2H), 1,14 (d, 3H, $J = 6,9$
20 Hz).

MS (ES) $[m/z] = 331,1$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

EXEMPLO 8: SÍNTESE DO FRAGMENTO 51

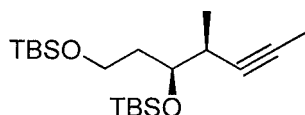
O esquema 8 proporciona um exemplo da síntese do fragmento 51.



5

Esquema 8

Síntese do produto intermédio 46

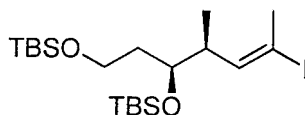


A uma solução de tetrabrometo de carbono (8,74 g, 26,35 mmol) em diclorometano seco (26 ml) foi adicionada gota a gota uma solução de trifenilfosfina (1,38 g, 52,69 mmol) em DCM anidro (50 ml) a 0°C . A solução amarela escura foi esfriada até -78°C e o aldeído 1 (4,75 g, 13,2 mmol) em DCM anidro (13 ml) foi adicionado rapidamente. A mistura resultante foi agitada a -78°C (30 min) e a 0°C (10 min). A reação foi diluída com Et_2O e então foi lavada com salmoura. A fase aquosa foi extraída com Et_2O e as fases

orgânicas foram combinadas, foram secadas, foram filtradas e foram evaporadas sob pressão reduzida. A purificação mediante cromatografia ultra-rápida (hexano/diclorometano 10:1) proporcionou 4,37 g (rendimento de 66%) de dibrometo de vinilo como óleo incolor. A uma solução da dibromoolefina em THF anidro (80 ml) foi adicionada gota a gota uma solução 2,5 M de n-butil-lítio em hexano (7,03 ml) a -78°C. A reação foi esquentada até -25°C e foi agitada durante 1 h. A reação foi esfriada uma vez mais até -78°C e o iodeto de metila (0,55 ml, 8,79 mmol) em THF anidro (9 ml) foi adicionado gota a gota. A mistura resultante se deixou esquentar até temperatura ambiente e foi agitada durante 1 h adicional. A reação foi extinta com uma solução aquosa saturada de NH₄Cl então foi diluída com Et₂O. A fase orgânica foi secada, foi filtrada e foi evaporada sob pressão reduzida. A purificação mediante cromatografia ultra-rápida (hexano/diclorometano desde 50:1 até 5:1) proporcionou 2,77 mg (rendimento de 89%) do alquino 46 como um óleo incolor.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 3,74-3,66 (m, 3H), 2,49-2,46 (m, 1H), 1,83-1,72 (m, 2H), 1,78 (s, 3H), 1,08 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 0,89 (m, 18H), 0,07 (s, 3H), 0,06 (s, 3H), 0,05 (s, 6H).

Síntese do produto intermédio 47

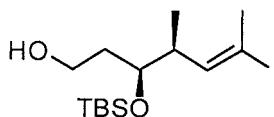


A uma solução de 46 (200 mg, 0,56 mmol) em tolueno anidro (7 ml), sob Ar e a 23°C foi adicionado cloreto-hidreto de bis(ciclopentadienil)zircônio(IV) (432,3 mg, 1,68 mmol) e a reação foi agitada a 50°C durante 1 hora. Durante este tempo a solução da reação passou a ser de cor laranja. A reação foi esfriada até 23°C e o foi

adicionado iodo (284,3 mg, 1,12 mmol) em uma porção. A agitação continuou durante 30 min a temperatura ambiente e a reação foi diluída com hexano e foi filtrada através de Celite®. O filtrado foi concentrado proporcionando um
 5 resíduo que foi purificado mediante cromatografia ultra-rápida eluindo com hexano/diclorometano (desde 10:1 até 1:2) proporcionando iodeto de vinilo 47 (140,4 mg, rendimento de 49%) como óleo amarelo pálido.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 6,07 (dd, 1H, J = 9,9, 1,5 Hz), 3,72-3,67 (m, 1H), 3,65-3,61 (t, 2H, J = 6,6 Hz),
 10 2,53-2,47 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,68-1,61 (m, 2H), 0,92 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 0,89 (m, 18H), 0,05 (m, 12H).

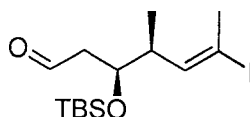
Síntese do produto intermédio 48



15 A uma solução do iodeto 47 (140,4 mg, 0,27 mmol) em EtOH (2 ml) foi adicionado p-toluenosulfonato de piridínio (PPTS) (24 mg, 0,09 mmol) e a mistura da reação foi agitada a temperatura ambiente durante 25 horas. Então o solvente foi eliminado sob pressão reduzida e o óleo
 20 resultante foi purificado mediante cromatografia em coluna (hexano/EtOAc 4:1) proporcionando 90,3 mg (rendimento de 83%) do álcool 48 como óleo incolor.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 6,01 (dd, 1H, J = 9,9, 1,5 Hz), 3,78-3,67 (m, 3H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,39 (s,
 25 3H), 2,00-1,98 (m, 1H), 1,80-1,62 (m, 2H), 0,96 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 0,89 (s, 9H), 0,09 (s, 3H), 0,08 (s, 3H).

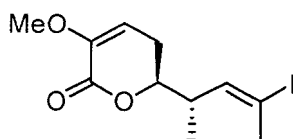
Síntese do produto intermédio 49



(hexano/EtOAc de 30:1 a 5:1) proporcionou 89,0 mg (rendimento de 100%) de 50 como uma mistura E/Z (regiosseletividade > 2,5:1 determinada mediante $^1\text{H-NMR}$) como uma mistura de óleo incolor.

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) para (2E,7E)-50 δ : 6,28 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 5,33 (t, 1H, $J = 9,0$ Hz), 3,84 (s, 3H), 3,61-3,57 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,77-2,70 (m, 1H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,49-2,37 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 0,96 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 0,89 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), 0,05 (s, 10 3H).

Síntese do produto intermédio 51

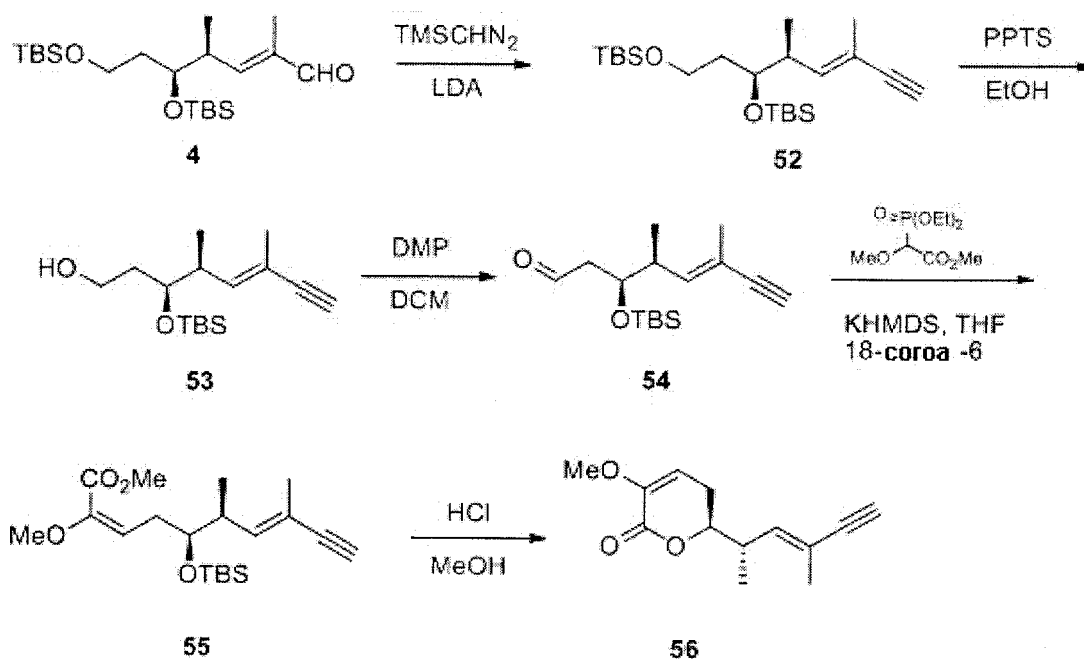


A uma solução do éster 50 (90,8 mg, 0,19 mmol) em MeOH (3 ml) a temperatura ambiente, foi adicionado HCl 15 aquoso a 37% (34 μl) e a mistura da reação foi agitada durante 6 horas. Então a mistura foi neutralizada com uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 (pH 7-8) e o solvente orgânico foi evaporado sob pressão reduzida. A suspensão resultante foi extraída com diclorometano, foi secada e foi 20 evaporada. O produto bruto foi purificado mediante cromatografia em coluna (hexano/EtOAc de 10:1 a 2:1) produzindo 34 mg (rendimento de 50%) da lactona 51 como um sólido branco.

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 5,99 (dd, 1H, $J = 9,9$, 1,2 Hz), 5,62 (dd, 1H, $J = 5,1$, 4,2 Hz), 4,19-4,11 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,78-2,70 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,42-2,37 (m, 2H), 1,11 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz).

EXEMPLO 9: SÍNTESE DO FRAGMENTO 56

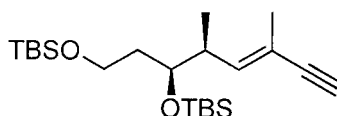
O esquema 9 proporciona um exemplo da síntese do fragmento 56.



5

Esquema 9

Síntese do produto intermédio 52



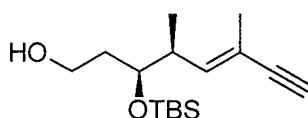
Uma solução de 1,8 M de diisopropilamida de lítio em heptano/THF/etilbenzeno (8,96 ml, 16,13 mmol) foi diluída em 88 ml de THF anidro. Após esfriar até -78°C , foi adicionado trimetilsilildiazometano (8,06 ml, 2 M em THF, 16,13 mmol) e a mistura resultante foi agitada durante 30 min. Uma solução de 4 (4,377 g, 10,75 mmol) em THF anidro (35 ml) foi adicionada e a agitação foi mantida durante 1 h a -78°C e durante 2 h a 23°C . A mistura da reação foi adicionada em água gelada, e foi extraída com Et_2O . As fases orgânicas combinadas foram secadas (Na_2SO_4 anidro) e o solvente foi eliminado. O resíduo foi purificado mediante cromatografia ultra-rápida proporcionando 2,38 g (rendimento de 55%) de 52 como óleo amarelo.

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 5,86 (d, 1H, $J = 9,9$ Hz), 3,73-3,63 (m, 3H), 2,74 (s, 1H), 2,58-2,50 (m, 1H), 1,80 (s, 3H), 1,70-1,63 (m, 2H), 0,93 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 0,88 (m, 18H), 0,04 (m, 12H).

5 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 143,3, 116,3, 87,1, 73,7, 72,8, 60,0, 38,6, 38,0, 26,1, 26,1, 18,5, 18,3, 17,4, 15,3, -4,2, -5,1.

Síntese do produto intermédio 53



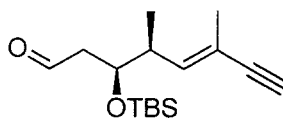
10 A uma solução de 52 (2,05 g, 5,17 mmol) em EtOH (50 ml) foi adicionado p-toluenosulfonato de piridínio (PPTS) (511,7 mg, 2,04 mmol) e a mistura da reação foi agitada a temperatura ambiente durante 25 horas. Então o solvente foi eliminado sob pressão reduzida e o óleo

15 resultante foi purificado mediante cromatografia em coluna (hexano/EtOAc 4:1) proporcionando 1,055 g (rendimento de 72%) do álcool 53 como óleo incolor.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 5,76 (d, 1H, $J = 9,9$ Hz), 3,73-3,63 (m, 3H), 2,79 (s, 1H), 2,64-2,59 (m, 1H), 2,24 (bs, 1H), 1,80 (s, 3H), 1,70-1,60 (m, 2H), 0,95 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 0,88 (s, 9H), 0,08 (s, 3H), 0,06 (s, 3H).

20

Síntese do produto intermédio 54



A uma solução a 0°C do álcool 53 (140 mg, 0,48 mmol) em DCM anidro (5 ml), foi adicionada periodinana de Dess-Martin (308,5 mg, 0,73 mmol). Após 30 min agitando a 0°C e 60 min a 23°C a mistura da reação foi extinta com uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 . A fase orgânica foi decantada, foi secada sobre Na_2SO_4 anidro e foi concentrada sob pressão reduzida. A purificação mediante cromatografia

25

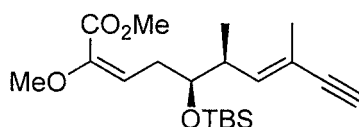
30

em coluna (hexano/diclorometano de 5:1 a 1:1) proporcionou 100 mg (rendimento de 73%) do aldeído 54 como um óleo incolor.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 9,79 (t, 1H, J = 2,4 Hz), 5,72 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 4,02-3,96 (m, 1H), 2,77 (s, 1H), 2,64-2,53 (m, 3H), 1,80 (s, 3H), 0,98 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 0,87 (s, 9H), 0,08 (s, 3H), 0,04 (s, 3H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ: 201,7, 141,2, 117,9, 86,6, 74,5, 71,8, 49,4, 39,7, 26,0, 18,2, 17,6, 16,2, -4,3, -4,4.

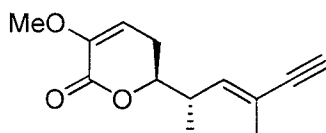
Síntese do produto intermédio 55



A uma solução de (metoxi[metoxycarbonil]metil)fosfonato de dietilo (768,6 mg, 3,02 mmol) e 18-coroa-6 (1,60 g, 6,06 mmol) em THF anidro (30 ml) agitada sob atmosfera de argônio a -78°C, foi adicionada gota a gota uma solução de bis(trimetilsilil)amida de potássio (KHMDS) 0,5 M em tolueno (6,1 ml, 3,05 mmol). Após 15 min foi adicionado gota a gota o aldeído 54 (578 mg, 2,02 mmol) em THF anidro (20 ml) durante um período de 10 min e foi agitado a -78°C durante 90 min. Então, a reação foi extinta com uma solução aquosa saturada de NH₄Cl, foi esquentada até temperatura ambiente e foi diluída com diclorometano. A fase orgânica foi secada (Na₂SO₄ anidro) e foi evaporada sob pressão reduzida. A purificação mediante cromatografia em coluna (hexano/EtOAc de 30:1 a 5:1) proporcionou 839,4 mg (rendimento de >100%) de 55 como uma mistura de óleo incolor E/Z (regiosselectividade > 4:1 determinada mediante ¹H-NMR).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) para (2E,7E)-55 δ : 5,73 (d, 1H, $J = 9,9$ Hz), 5,33 (dd, 1H, $J = 7,8, 6,9$ Hz), 3,80 (s, 3H), 3,61-3,57 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,77-2,68 (m, 1H), 2,73 (bs, 1H), 2,58-2,44 (m, 2H), 1,72 (bs, 3H), 0,95 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 0,85 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), 0,04 (s, 3H).

Síntese do produto intermédio 56



A uma solução do éster 55 (839,4 mg, 2,29 mmol) em MeOH (30 ml) a temperatura ambiente, foi adicionado HCl aquoso a 37% (766 μl , 9,16 mmol) e a mistura da reação foi agitada durante 4 horas. Então a mistura foi neutralizada com uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 (pH 7-8) e o solvente orgânico foi evaporado sob pressão reduzida. A suspensão resultante foi extraída com diclorometano, foi secada e foi evaporada. O produto bruto foi purificado mediante cromatografia em coluna (hexano/EtOAc de 10:1 a 1:3) produzindo 312,7 mg (rendimento de 62%) da lactona 56 como um sólido branco.

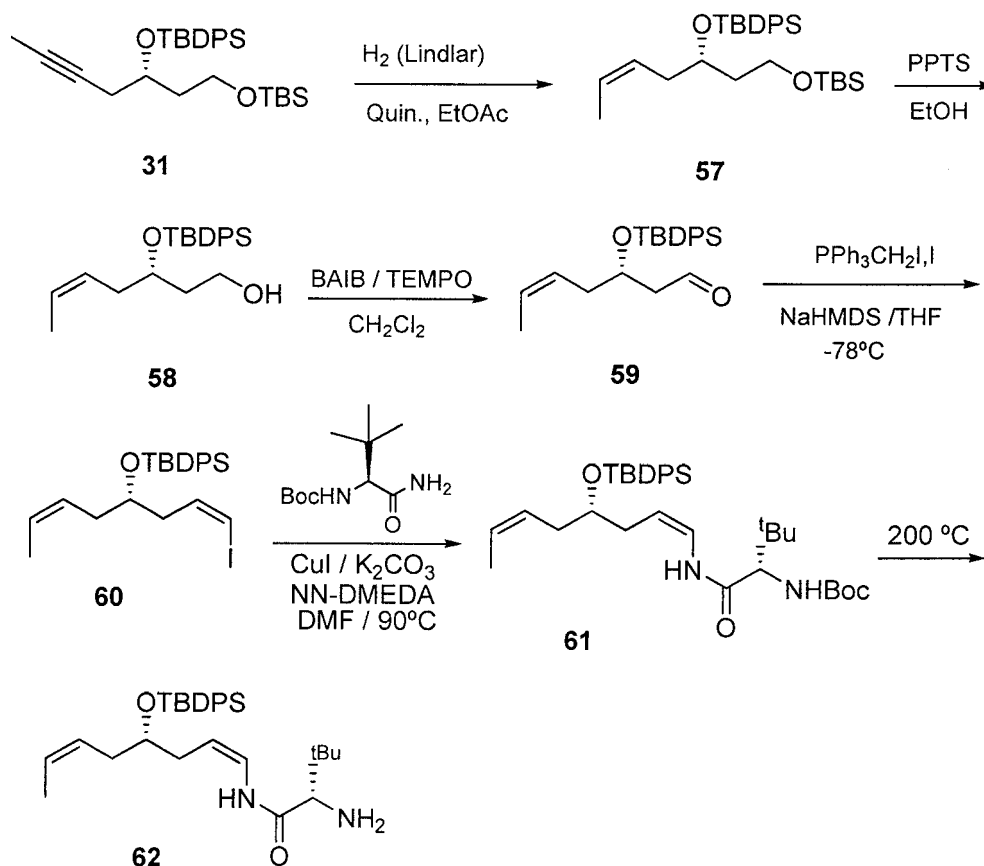
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 5,72 (dd, 1H, $J = 10,2, 1,8$ Hz), 5,60 (dd, 1H, $J = 5,1, 4,2$ Hz), 4,20-4,10 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,85-2,2,77 (m, 1H), 2,81 (s, 1H), 2,41-2,36 (m, 2H), 1,84 (s, 3H), 1,13 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 161,3, 145,1, 138,6, 118,9, 108,0, 85,9, 81,3, 74,8, 55,4, 37,2, 26,2, 17,5, 16,2.

MS (ES) $[m/z] = 243,2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

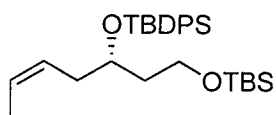
EXEMPLO 10: SÍNTESE DO FRAGMENTO 62

O esquema 10 proporciona um exemplo da síntese do fragmento 62.



5

Esquema 10

Síntese do produto intermédio 57

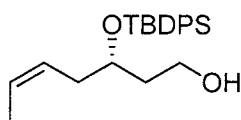
Um frasco que continha uma mistura de 31 (4,73 g, 9,85 mmol), quinolina (0,582 ml, 4,92 mmol) e catalisador de Lindlar (2,18 g) em acetato de etilo foi evacuado e foi lavado com H₂. A mistura da reação foi agitada a temperatura ambiente sob H₂ (1 atm) durante 2 h e então foi filtrada através de um tampão de Celite. O tampão foi enxaguado com acetato de etilo e os filtrados combinados foram lavados com HCl a 0,1%. A fase orgânica foi secada

sobre Na_2SO_4 anidro, foi filtrada e foi concentrada proporcionando o produto intermédio 57 (4,27 g, rendimento: 90%) como um óleo incolor que foi usado sem purificação adicional.

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,70-7,67 (m, 4H), 7,44-7,36 (m, 6H), 5,48 (m, 1H), 5,36-5,27 (m, 1H), 3,95-3,87 (m, 1H), 3,71-3,55 (m, 2H), 2,16 (dd, 2H, $J = 6,9, 6,3$ Hz), 1,73-1,66 (m, 2H), 1,41 (dd, 3H, $J = 6,6, 1,2$ Hz), 1,05 (s, 9H), 0,84 (s, 9H), -0,02 (s, 6H).

10 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 136,2, 134,8, 129,8, 127,8, 126,4, 125,8, 70,9, 60,4, 39,6, 34,8, 27,3, 26,2, 19,7, 18,5, 13,1, -5,1.

Síntese do produto intermédio 58

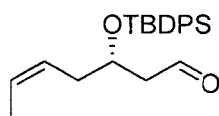


15 PPTS (837,7 mg, 3,33 mmol) foi adicionado em uma porção a uma solução de 57 (4 g, 8,33 mmol) em etanol (80 ml). A mistura da reação foi agitada a temperatura ambiente durante 7 h e então foi concentrada. O resíduo foi diluído em DCM e foi lavado com uma solução saturada de NaHCO_3 . A

20 fase orgânica foi extraída, foi secada sobre Na_2SO_4 anidro, foi filtrada e foi concentrada. A cromatografia ultra-rápida (Hex/EtOAc, 95:1) deu o éter de sililo 58 (2,12 g, rendimento: 69%) como um óleo incolor.

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,73-7,69 (m, 4H), 7,44-7,36 (m, 6H), 5,44-5,38 (m, 1H), 5,21-5,17 (m, 1H), 4,01-3,94 (m, 1H), 3,84-3,76 (m, 1H), 3,69-3,64 (m, 1H), 2,32-2,14 (m, 2H), 1,89-1,78 (m, 1H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,37 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 1,07 (s, 9H).

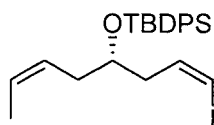
30 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 136,2, 134,1, 130,0, 127,8, 126,3, 125,9, 72,3, 60,1, 37,7, 34,3, 27,2, 19,5, 13,0.

Síntese do produto intermédio 59

BAIB (1,97 g, 6,11 mmol) foi adicionado a uma solução do álcool 58 (2,05 g, 5,56 mmol) e TEMPO (86,87 mg, 0,56 mmol) em 25 ml de DCM. A mistura da reação foi agitada a temperatura ambiente durante 16-18 h até que o álcool já não era mais detectável (CCF), e então foi extinta com uma solução aquosa saturada de NH_4Cl , e foi extraída com DCM. As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 anidro, foram filtradas e foram concentradas. O resíduo foi purificado mediante cromatografia ultra-rápida (hexano/DCM de 5:1 a 1:2) para dar 59 (1,733 mg, rendimento: 79%) como um óleo incolor.

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 9,72 (t, 1H, $J = 2,7$ Hz), 7,74-7,67 (m, 4H), 7,48-7,37 (m, 6H), 5,56-5,45 (m, 1H), 5,32-5,23 (m, 1H), 4,29-4,20 (m, 1H), 2,51-2,48 (m, 2H), 2,31-2,27 (m, 2H), 1,43 (dd, 3H, $J = 6,9, 1,5$ Hz), 1,06 (s, 9H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 202,3, 136,1, 134,0, 130,1, 127,9, 127,4, 125,1, 69,4, 50,1, 35,1, 27,2, 19,5, 13,1.

Síntese do produto intermédio 60

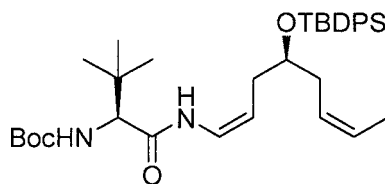
A uma suspensão de iodometiltrifenilfosforano (3,32 g, 6,38 mmol) em THF anidro (60 ml) a temperatura ambiente foram adicionados lentamente 6,83 ml de uma solução 1 M de NaHMDS (6,38 mmol) em THF. Após agitar durante 2 min, a mistura amarela foi esfriada até -78°C e então foi adicionada uma solução de 59 (1,67 g, 4,56 mmol) em THF anidro (40 ml). A mistura da reação foi agitada a -

78°C durante 90 min, então a temperatura ambiente durante 5 min, foi diluída com hexano e foi filtrada através de um tampão de Celite/SiO₂. O tampão foi enxaguado com hexano/EtOAc (de 10:1 a 5:1) proporcionando o composto 60 (2 g, rendimento: 89%) como um óleo incolor que foi usado sem purificação adicional.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,70-7,66 (m, 4H), 7,45-7,34 (m, 6H), 6,21-6,31 (m, 2H), 5,49-5,43 (m, 1H), 5,35-5,27 (m, 1H), 3,94-3,75 (m, 1H), 2,30-2,27 (m, 2H), 2,24-2,04 (m, 2H), 1,43 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,06 (s, 9H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ: 138,2, 136,2, 134,3, 129,9, 127,8, 126,4, 126,0, 84,1, 71,9, 41,6, 34,5, 27,2, 19,6, 13,2.

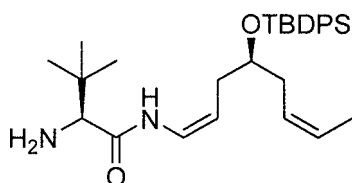
Síntese do produto intermédio 61



Um tubo Schlenk reselável foi carregado com iodeto de cobre (I) (232,4 mg, 1,22 mmol), carbonato de potássio (1,688 g, 12,23 mmol) e Boc-terc-LeuCONH₂ (2,474 g, 6,12 mmol), foi evacuado e foi preenchido com argônio. N,N'-dimetiletilendiamina (0,26 ml, 2,45 mmol), iodeto de vinilo 60 (2 g, 4,08 mmol) e DMF anidro (35 ml) foram adicionados sob argônio. O tubo Schlenk foi selado, foi esquentado a 90°C durante 18 h e foi esfriado até temperatura ambiente. A mistura resultante foi diluída com EtOAc e foi extinta com água. A fase orgânica foi lavada com água e foi secada sobre Na₂SO₄ anidro. O solvente foi eliminado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado mediante cromatografia ultra-rápida sobre gel de sílica (Hexano/EtOAc, de 20:1 a 15:1). Produto intermédio 61 (1,06 g, rendimento: 44%) foi obtido como um óleo.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,70-7,67 (m, 4H), 7,43-7,35 (m, 6H), 7,13 (d, 1H, $J = 10,5$ Hz), 6,67 (dd, 1H, $J = 10,2, 9,6$ Hz), 5,56-5,45 (m, 1H), 5,36-5,28 (m, 2H), 4,86-4,78 (m, 2H), 3,88-3,77 (m, 1H), 2,26-2,04 (m, 4H), 1,44 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 1,43 (s, 9H), 1,06 (s, 9H), 0,96 (s, 9H).

Síntese do produto intermédio 62



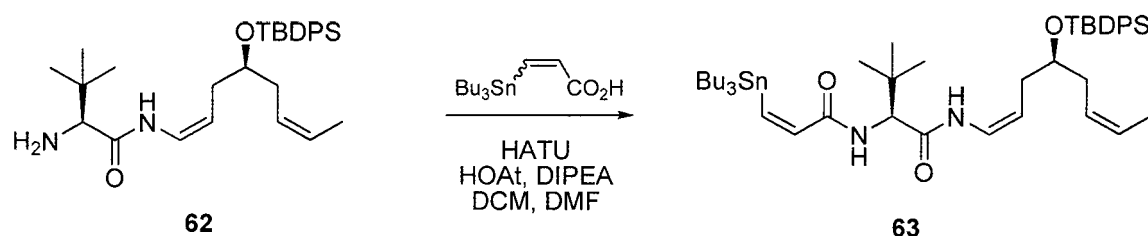
Uma solução de derivado de amino protegido 61 (847 mg, 1,43 mmol) em etilenglicol (50 ml) foi esquentada a 200°C durante 10-20 min. Então a mistura da reação foi esfriada a temperatura ambiente, foi diluída com DCM, foi extinta com salmoura e foi vertida em água. Algumas gotas de NaOH 3 M foram adicionadas até que a solução alcançou pH 14 e então foi extraída meticulosamente com DCM. As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 anidro, foram filtradas e foram concentradas a vácuo proporcionando a amina primária 62 (435 mg, 62%) como uma espuma branca depois da purificação mediante cromatografia ultra-rápida (Hexano/EtOAc de 10:1 a 1:2).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8,50 (d, 1H, $J = 10,8$ Hz), 7,70-7,66 (m, 4H), 7,45-7,33 (m, 6H), 6,67 (dd, 1H, $J = 11,1, 9,3$ Hz), 5,48-5,40 (m, 1H), 5,36-5,28 (m, 1H), 4,79 (dd, 1H, $J = 16,2, 7,5$ Hz), 3,87-3,79 (m, 1H), 3,08 (s, 1H), 2,22-2,14 (m, 4H), 1,43 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 1,05 (s, 9H), 0,97 (s, 9H).

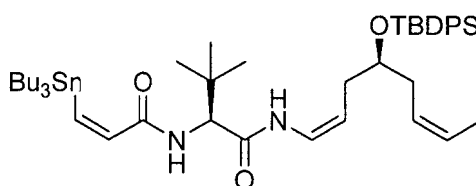
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 171,0, 136,1, 134,5, 129,8, 127,8, 126,3, 126,2, 122,1, 107,6, 72,6, 64,4, 34,0, 34,4, 32,8, 27,2, 26,9, 19,6, 13,2.

EXEMPLO 11: SÍNTESE DO FRAGMENTO 63

O esquema 11 proporciona um exemplo da síntese do fragmento 63.



Esquema 11

Síntese do produto intermédio 63

A uma solução da amina 62 (575 mg, 1,17 mmol) em DCM/DMF anidro (4:1, 12,5 ml), foi adicionada uma solução de ácido (Z)-3-tributylestannilpropenoico (505,6 mg, 1,4 mmol) em DCM anidro, sob atmosfera de argônio, e então foi esfriada a 0°C. DIPEA (0,243 ml, 1,76 mol), 7-hidroxibenzotriazol (HOBt) (189,2 mg, 1,4 mmol) e HATU (532,28 mg, 1,4 mmol) foram adicionados à solução e após 30 min o banho frio foi eliminado. A mistura da reação foi agitada a temperatura ambiente durante 2 h, foi extinta com uma solução aquosa saturada de NH₄Cl, foi vertida em água e foi extraída com DCM. As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄ anidro, foram filtradas e foram concentradas. O resíduo foi purificado mediante cromatografia ultra-rápida (hexano/EtOAc de 20:1 a 15:1) para dar a amida 63 (780,4 mg; rendimento: 77%) como uma espuma branca.

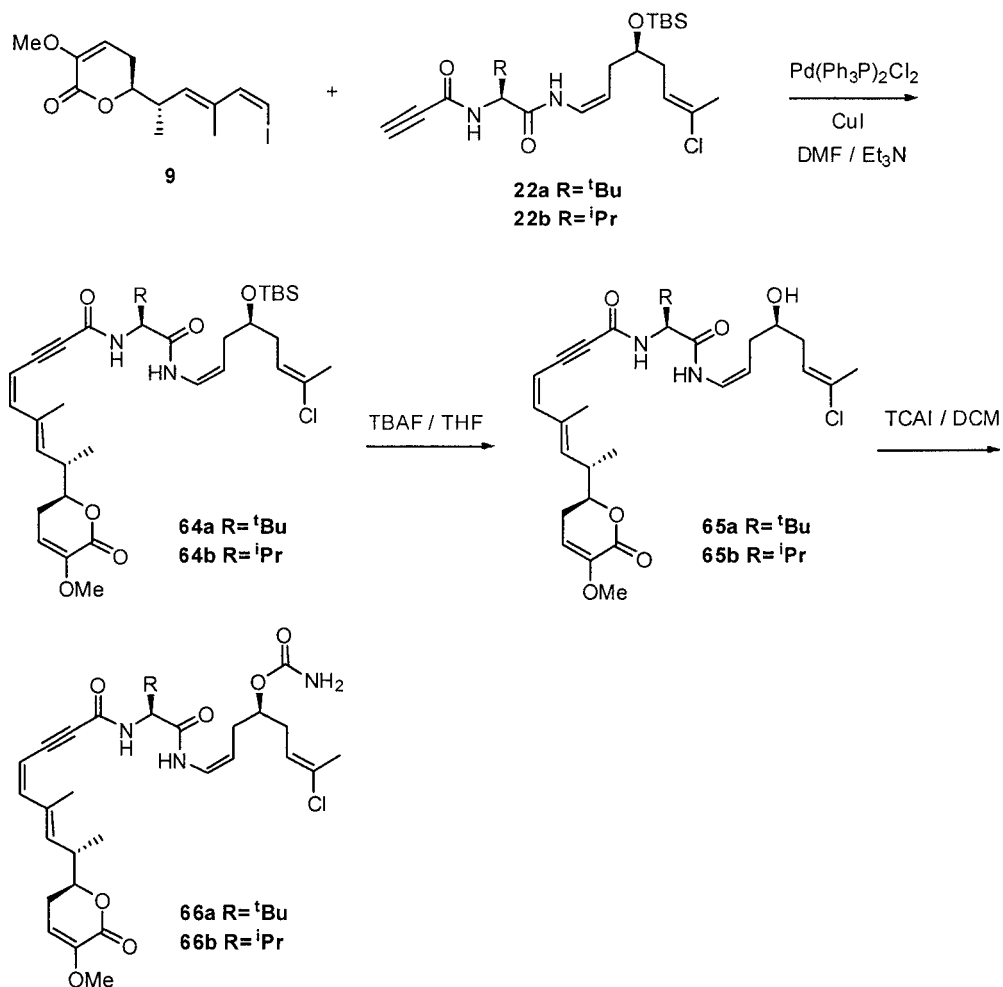
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,70-7,68 (m, 4H), 7,43-7,36 (m, 6H), 7,02 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 7,00 (d, 1H,

$J = 10,8 \text{ Hz}$), $6,75 \text{ (d, 1H, } J = 12,3 \text{ Hz)}$, $6,66 \text{ (t, 1H, } J = 9,3 \text{ Hz)}$, $6,26 \text{ (d, 1H, } J = 9,6 \text{ Hz)}$, $5,57\text{--}5,34 \text{ (m, 1H)}$, $5,38\text{--}5,28 \text{ (m, 1H)}$, $4,83 \text{ (dd, 1H, } J = 16,5, 7,8 \text{ Hz)}$, $4,31 \text{ (d, 1H, } J = 9,6 \text{ Hz)}$, $3,89\text{--}3,82 \text{ (m, 1H)}$, $2,26\text{--}2,02 \text{ (m, 4H)}$, $1,50\text{--}1,42 \text{ (m, 6H)}$, $1,43 \text{ (d, 3H, } J = 6,9 \text{ Hz)}$, $1,33\text{--}1,20 \text{ (m, 6H)}$, $1,06 \text{ (s, 9H)}$, $0,96 \text{ (s, 9H)}$, $0,95\text{--}0,83 \text{ (m, 15H)}$.

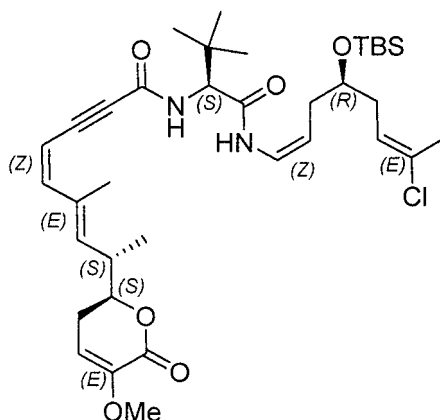
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ : $168,0$, $166,2$, $153,8$, $136,3$, $136,1$, $134,3$, $130,0$, $127,8$, $126,7$, $126,0$, $121,6$, $109,0$, $72,6$, $60,7$, $35,7$, $34,0$, $32,7$, $29,5$, $27,7$, $27,2$, $26,7$, $19,5$, $14,0$, $13,2$, $11,8$.

EXEMPLO 12

O esquema 12 proporciona a síntese de vários compostos da invenção.

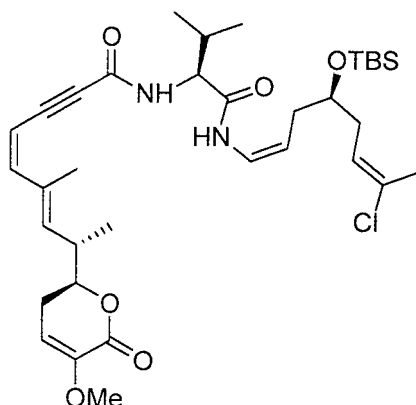


Síntese do produto intermédio 64a



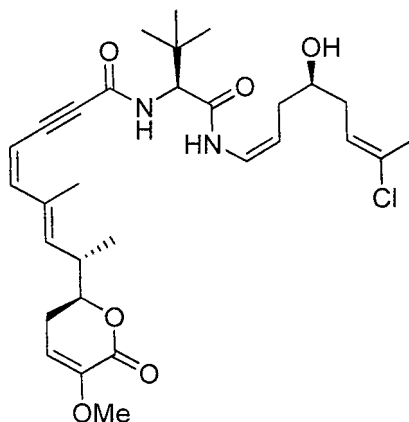
A uma solução do iodo-composto 9 (11 mg, 0,033 mmol) em DMF/Et₃N (0,25 ml e 0,05 ml) sob N₂ a -20°C, foram adicionados Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (2,3 mg, 0,0033 mmol) e CuI (1,9 mg, 0,01 mmol). Então, o composto 22a (15 mg, 0,03 mmol em 0,1 ml de DMF) foi adicionado e a mistura da reação foi agitada a -20°C até temperatura ambiente durante 3 horas. O produto bruto foi extinto com H₂O e foi extraído com acetato de etilo. A fase orgânica foi secada (Na₂SO₄ anidro) e foi evaporada sob pressão reduzida. A purificação mediante cromatografia em coluna (mistura de acetato de etilo/hexanos) proporcionou o composto 64a puro (10 mg, rendimento: 46%).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,75 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 6,70 (t, 1H, J = 10,2 Hz), 6,50 (d, 1H J = 9,3 Hz), 6,38 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 5,60 (m, 3H), 5,45 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 4,87 (q, 1H, J = 8,1 Hz), 4,37 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 4,21 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,87 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,20 (m, 4H), 2,09 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,15 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,02 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,07 (s, 3H), 0,05 (s, 3H).

Síntese do produto intermédio 64b

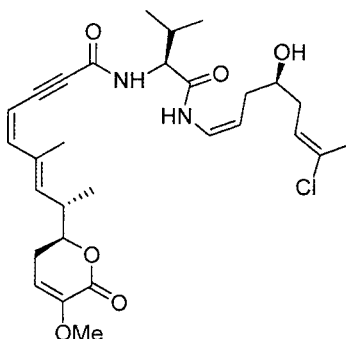
A uma solução de 9 (40 mg, 0,113 mmol) em DMF/Et₃N (1 ml e 0,19 ml) a -20°C, foram adicionados
 5 Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (7,9 mg, 0,113 mmol) e CuI (6,5 mg, 0,034 mmol). Então, foi adicionado 22b (50 mg, 0,113 mmol em 0,4 ml de DMF) e a reação foi agitada a -20°C até temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura bruta foi extinta com H₂O e foi extraída com acetato de etilo. A fase orgânica
 10 foi secada (Na₂SO₄ anidro) e foi evaporada sob pressão reduzida. A purificação mediante cromatografia em coluna (mistura de acetato de etilo/hexanos) proporcionou 64b puro (40 mg, rendimento: 54%).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,77 (d, 1H, J = 11,4
 15 Hz), 6,75 (t, 1H, J = 10,2 Hz), 6,41-6,36 (m, 2H), 5,64-5,56 (m, 3H), 5,46 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 4,86 (q, 1H, J = 8,1 Hz), 4,31 (dd, 1H, J = 8,4; 6,6 Hz), 4,25-4,16 (m, 1H), 3,84-3,76 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,92-2,81 (m, 1H), 2,44-2,39 (m, 2H), 2,22-2,12 (m, 5H), 2,10 (s, 3H), 2,03 (s,
 20 3H), 1,16 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 0,99 (dd, 6H, J = 9,3; 6,9 Hz), 0,89 (s, 9H), 0,0080 (s, 3H), 0,0064 (s, 3H).

Síntese do composto 65a

A uma solução de 64a (15 mg, 0,022 mmol) em THF anidro (0,5 ml) sob N₂ e a temperatura ambiente, foi
 5 adicionado TBAF 1 M em THF (0,044 ml, 0,044 mmol). A reação foi agitada a temperatura ambiente durante 18 horas e então foi extinta com uma solução aquosa saturada de NH₄Cl e foi extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄ anidro, foram filtradas e foram
 10 concentradas. O resíduo foi purificado mediante cromatografia ultra-rápida (hexano/EtOAc de 3:1 a 1:2) para dar o álcool 65a (5 mg; rendimento: 42%).

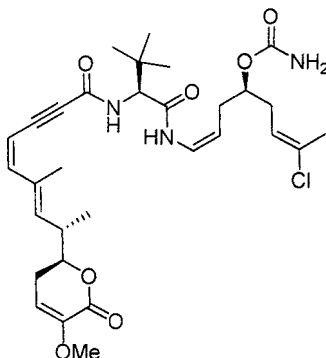
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,78 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 6,77 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 6,57 (d, 1H J = 9,0 Hz),
 15 6,38 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 5,60 (m, 3H), 5,45 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 4,90 (q, 1H, J = 8,7 Hz), 4,29 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 4,23 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 2,66 (bs, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,21 (m, 4H), 2,07 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,15 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,02 (s, 9H).

Síntese do composto 65b

A uma solução de 64b (40 mg, 0,06 mmol) em THF anidro (0,9 ml) sob N_2 e a temperatura ambiente, foi
 5 adicionado TBAF 1 M em THF (0,12 ml, 0,067 mmol). A reação foi agitada a temperatura ambiente durante 16 horas e então foi extinta com NH_4Cl e foi extraída com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi secada (Na_2SO_4 anidro) e foi evaporada sob pressão reduzida. A purificação mediante cromatografia em
 10 coluna (mistura de acetato de etilo/hexanos) proporcionou 65b puro (15 mg, rendimento: 45%).

^1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 8,95 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz), 6,77 (t, 1H, $J = 9,3$ Hz), 6,60 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 6,38 (d, 1H, $J = 12,6$ Hz), 5,64-5,60 (m, 3H), 5,45 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz), 4,88 (q, 1H, $J = 8,4$ Hz), 4,34 (dd, 1H, $J = 8,7$; 7,2 Hz), 4,27-4,20 (m, 1H), 3,82-3,74 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,92-2,82 (m, 1H), 2,45-2,38 (m, 2H), 2,11-2,04 (m, 5H), 1,57-1,45 (m, 6H), 1,28-1,23 (m, 3H), 1,15 (d, 6H, $J = 6,6$ Hz).

20

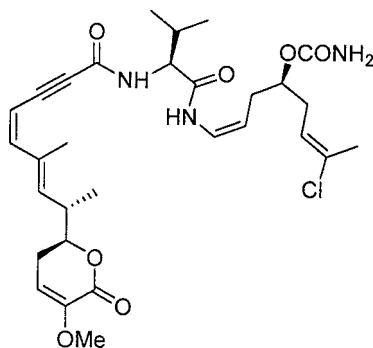
Síntese do composto 66a

A uma solução de 65a (3,5 mg, 0,0062 mmol) em DCM anidro (0,45 ml) a temperatura ambiente, foi adicionado isocianato de tricloroacetilo (TCAI) (1 μ l, 0,0075 mmol). A reação foi agitada a temperatura ambiente durante 30 min e
 5 então foi adicionado óxido de alumínio neutral (100 mg). A mistura foi agitada durante 30 min e então foi encharcado um leito de óxido de alumínio com ela. O produto foi lavado usando uma mistura de DCM/MeOH 50:1. O filtrado foi evaporado a vácuo para dar o produto bruto que foi
 10 purificado mediante cromatografia em coluna (hexano/EtOAc de 2:1 a 1:2) proporcionando o composto 66a (2,5 mg, rendimento: 70%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 8,72 (d, 1H, $J = 10,5$ Hz), 6,84 (t, 1H, $J = 9,0$ Hz), 6,66 (d, 1H, $J = 10,0$ Hz),
 15 6,38 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz), 5,60 (m, 3H), 5,46 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz), 4,82 (q, 1H, $J = 8,0$ Hz), 4,42 (m, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,88 (m, 1H), 2,44-2,32 (m, 6H), 2,10 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,15 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz), 1,05 (s, 9H).

20 MS (ES) (m/z) 604,2 $[\text{M}+1]^+$, 626,2 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Síntese do composto 66b



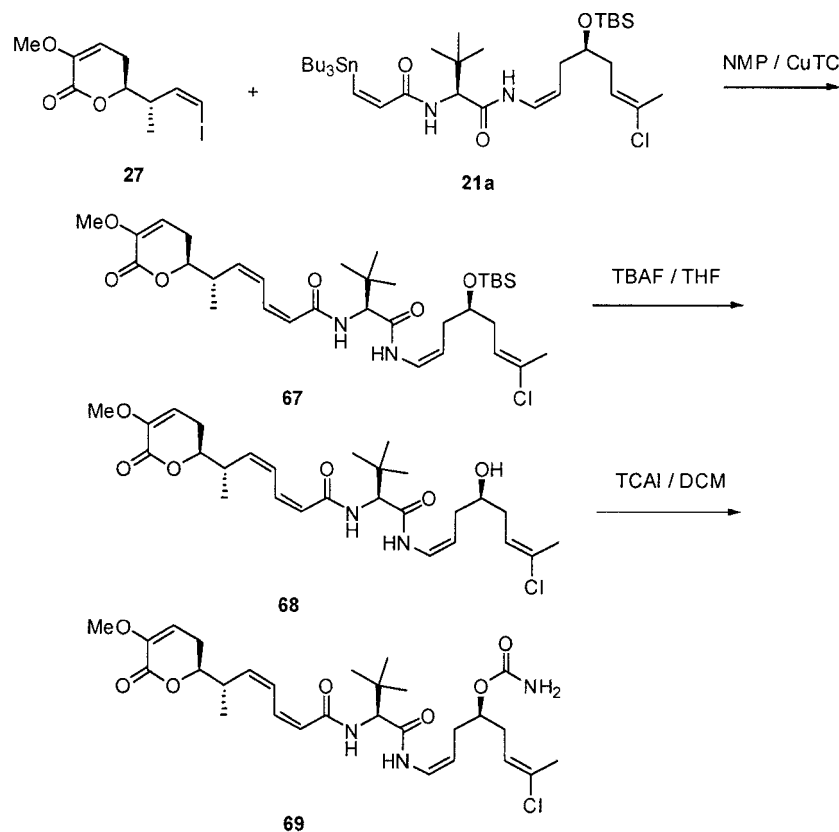
A uma solução de 65b (32 mg, 0,06 mmol) em CH_2Cl_2 (4,2 ml) a t.a., foi adicionado isocianato de tricloroacetilo (TCAI) (8,5 μ l, 0,072 mmol). A reação foi agitada a temperatura ambiente durante 30 min e então foi adicionada alumina neutral (450 mg) enquanto se agitava
 25

durante 30 min adicionais. A mistura da reação foi filtrada sobre alumina usando uma mistura de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1:1 e após a evaporação do filtrado sob pressão reduzida o produto foi purificado mediante cromatografia em coluna (misturas de hexano/EOAct) proporcionando 66b puro (12 mg, rendimento: 35%).

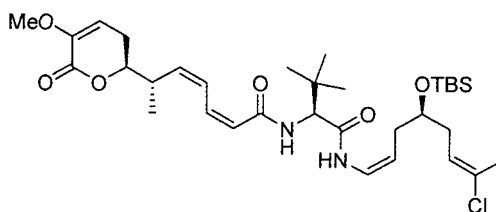
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8,90 (d, 1H, $J = 10,8$ Hz), 6,84 (t, 1H, $J = 9,0$ Hz), 6,74 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 6,38 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz), 5,64-5,58 (m, 3H), 5,45 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz), 5,38 (br s, 2H), 4,86-4,78 (m, 1H), 4,44-4,39 (m, 2H), 4,27-4,19 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,96-2,84 (m, 1H), 2,51-2,39 (m, 2H), 2,37-2,30 (m, 5H), 2,18-2,04 (m, 6H), 1,15 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,00-0,96 (m, 6H).

EXEMPLO 13

O esquema 13 proporciona a síntese de vários compostos da invenção.

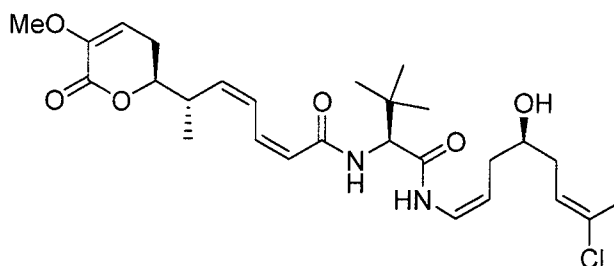


Esquema 13

Síntese do composto 67

A uma solução do alquenil-estannano 21a (50 mg, 0,07 mmol) e iodeto 27 (24,8 mg, 0,08 mmol) em 1-metil-2-pirrolidinona (NMP) (1 ml) a 0°C, foi adicionado tiofenocarboxilato de cobre (CuTC) (19,2 mg, 0,1 mmol). A reação foi agitada a 0°C durante 45 min e 20 min a temperatura ambiente. Então, a mistura bruta foi filtrada através de um tampão de alumina neutral, foi lavada com EtOAc/éter 50:50 e os filtrados combinados foram lavados com HCl 0,5 N (3x5 ml). A solução orgânica foi secada e foi evaporada para dar o produto bruto que foi purificado mediante cromatografia em coluna (hexano/EtOAc de 10:1 a 6:1) para dar o trieno 67 (19 mg, rendimento: 44%) como um óleo.

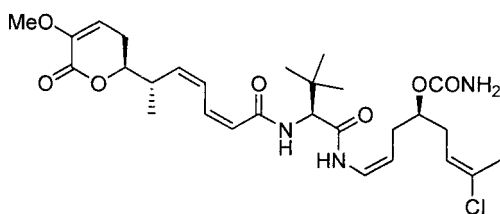
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,73 (d, 1H, $J = 10,5$ Hz), 7,41 (dd, 1H, $J = 11,7, 11,1$ Hz), 6,77-6,68 (m, 2H), 6,37 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 5,74 (d, 1H, $J = 11,4$ Hz), 5,61-5,52 (m, 3H), 4,87-4,79 (m, 1H), 4,37 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 4,21-4,14 (m, 1H), 3,79-3,72 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,09-2,99 (m, 1H), 2,39-2,35 (m, 2H), 2,20-2,10 (m, 4H), 2,01 (s, 3H), 1,16 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,03 (s, 9H), 0,88 (s, 9H), 0,07 (s, 3H), 0,05 (s, 3H).

Síntese do composto 68

A uma solução de 67 (18 mg, 0,03 mmol) em THF anidro (0,42 ml) sob N₂ e a temperatura ambiente, foi adicionado TBAF 1 M em THF (0,05 ml, 0,05 mmol). A reação foi agitada a temperatura ambiente durante 18 horas e então
 5 foi extinta com uma solução aquosa saturada de NH₄Cl e foi extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄ anidro, foram filtradas, e foram concentradas. O resíduo foi purificado mediante cromatografia ultra-rápida (hexano/EtOAc de 3:1 a 1:2) para
 10 dar o álcool 68 (16 mg, rendimento: 80%) como um óleo.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,90 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 7,42 (dd, 1H, J = 11,7, 11,1 Hz), 6,78-6,69 (m, 2H), 6,59 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 5,75 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 5,64-5,53 (m, 3H), 4,88-4,80 (m, 1H), 4,37 (d, 1H, J = 9,3 Hz),
 15 4,22-4,15 (m, 1H), 3,77-3,69 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,11-3,01 (m, 1H), 2,39-2,35 (m, 2H), 2,24-2,14 (m, 4H), 2,03 (s, 3H), 1,16 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,03 (s, 9H).

Síntese do composto 69



20 A uma solução de 68 (15 mg, 0,02 mmol) em DCM anidro (0,3 ml) a temperatura ambiente, foi adicionado isocianato de tricloroacetilo (TCAI) (4,1 µl, 0,64 mmol). A reação foi agitada a temperatura ambiente durante 30 min e então foi adicionado óxido de alumínio neutral (450 mg). A
 25 mistura foi agitada durante 30 min e então foi encharcado um leito de óxido de alumínio com ela. O produto foi lavado usando uma mistura de DCM/MeOH 50:1. O filtrado foi evaporado a vácuo para dar o produto bruto que foi purificado mediante cromatografia em coluna (hexano/EtOAc

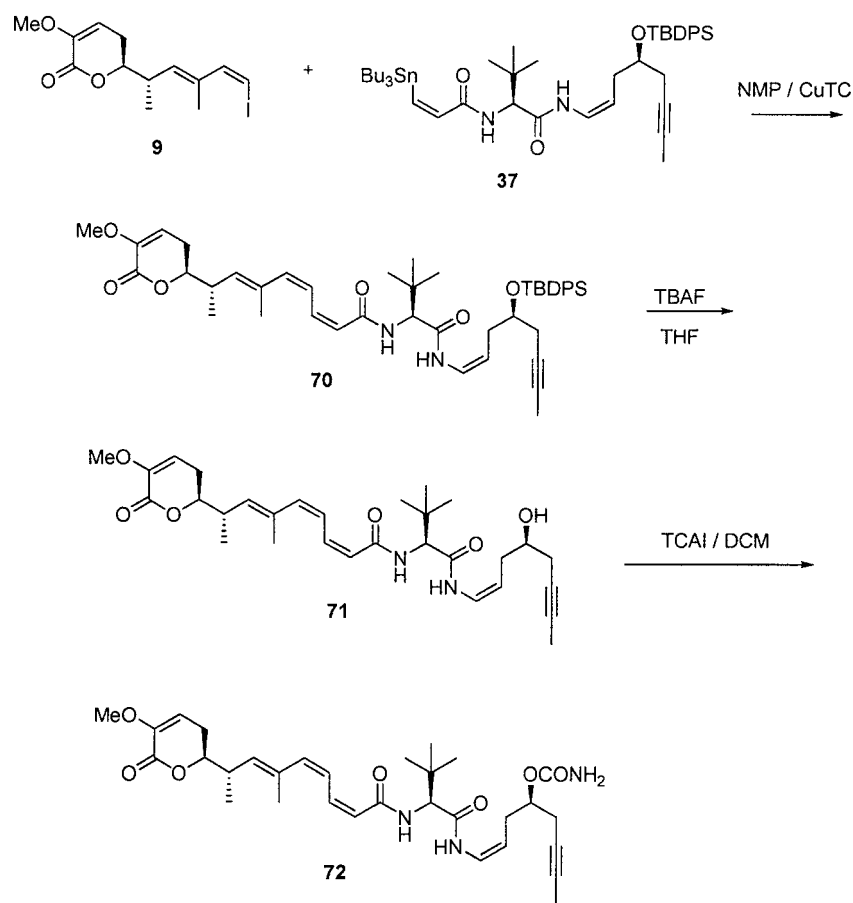
de 3:1 a 2:1) para dar o composto 69 (14 mg, rendimento: 86%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8,89 (d, 1H, $J = 10,5$ Hz), 7,45 (m, 1H), 6,87-6,71 (m, 2H), 6,53 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz), 5,75 (m, 2H), 5,60-5,57 (m, 2H), 4,81 (m, 1H), 4,40-4,37 (m, 2H), 4,19 (dd, 1H, $J = 9,3, 9,5$ Hz), 3,66 (s, 3H), 3,06 (m, 1H), 2,40-2,30 (m, 5H), 2,15-2,08 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,17 (d, 3H, $J = 4,2$ Hz), 1,04 (s, 9H).

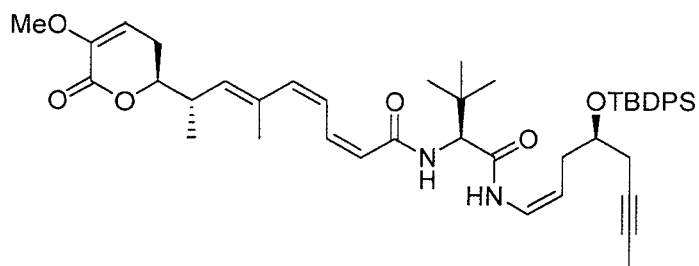
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75,5 MHz) δ : 168,1, 165,9, 161,4, 157,7, 145,2, 138,3, 135,2, 132,0, 125,9, 124,5, 122,3, 121,8, 108,1, 105,2, 81,4, 75,1, 60,7, 55,4, 36,1, 35,0, 32,9, 30,8, 26,7, 26,3, 21,0, 17,0.

EXEMPLO 14

O esquema 14 proporciona a síntese de vários compostos da invenção

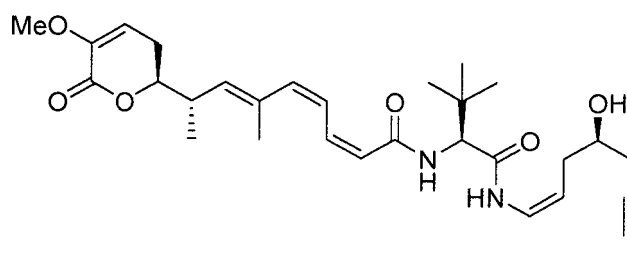


Esquema 14

Síntese do composto 70

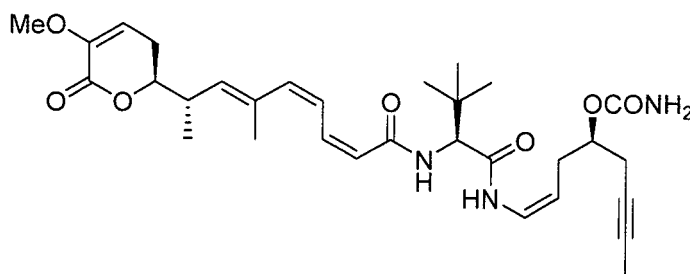
A uma solução do alquenil-estannano 37 (94 mg, 0,112 mmol) e 9 (47 mg, 0,135 mmol em 1-metil-2-pirrolidinona (NMP) (1,1 ml) a 0°C, foi adicionado tiofenocarboxilato de cobre (CuTC) (32,2 mg, 0,168 mmol). A reação foi agitada a 0°C durante 45 min e 20 min a temperatura ambiente. Então, a mistura bruta foi filtrada através de um tampão de alumina neutral, foi lavada com EtOAc/éter 50:50 e os filtrados combinados foram lavados com HCl 0,5 N (3x15 ml). A solução orgânica foi secada e foi evaporada para dar o produto bruto que foi purificado mediante cromatografia em coluna (hexano/EtOAc de 2:1 a 1:1) para dar o trieno 70 (81,4 mg, rendimento: 79%) como um óleo.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,74 (d, 1H, $J = 10,5$ Hz), 7,66-7,64 (m, 4H), 7,44-7,38 (m, 6H), 7,22 (dd, 1H, $J = 12,3, 11,4$ Hz), 6,86 (dd, 1H, $J = 11,7, 11,4$ Hz), 6,70 (dd, 1H, $J = 9,9, 9,3$ Hz), 6,40 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 6,17 (d, 1H, $J = 11,4$ Hz), 5,66 (d, 1H, $J = 11,4$ Hz), 5,60 (dd, 1H, $J = 5,4, 3,9$ Hz), 5,26 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz), 4,84-4,76 (m, 1H), 4,3 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 4,20-4,16 (m, 1H), 3,88-3,80 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,89-2,77 (m, 1H), 2,41-2,33 (m, 3H), 2,28-2,20 (m, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,13 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 1,02 (s, 9H), 0,86 (s, 9H).

Síntese do composto 71

A uma solução de 70 (77,2 mg, 0,106 mmol) em THF anidro (7,5 ml) sob N₂ e a temperatura ambiente, foi adicionado TBAF 1 M em THF (0,2 ml, 0,2 mmol). A reação foi agitada a temperatura ambiente durante 18 horas e então foi extinta com uma solução aquosa saturada de NH₄Cl e foi extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄ anidro, foram filtradas e foram concentradas. O resíduo foi purificado mediante cromatografia ultra-rápida (hexano/EtOAc 1:2) para dar o álcool 71 (25 mg, rendimento: 44%) como um óleo.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,79 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 7,28-7,22 (m, 1H), 6,85 (t, 1H, J = 11,7 Hz), 6,73 (t, 1H, J = 9,6 Hz), 6,58 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,12 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 5,68-5,61 (m, 2H), 5,26 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 4,86 (q, 1H, J = 8,1 Hz), 4,38 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 4,20-4,18 (m, 1H), 3,78-3,76 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,10 (br s, 1H), 2,86-2,79 (m, 1H), 2,41-2,14 (m, 6H), 1,82 (s, 6H), 1,14 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,02 (s, 9H).

Síntese do composto 72

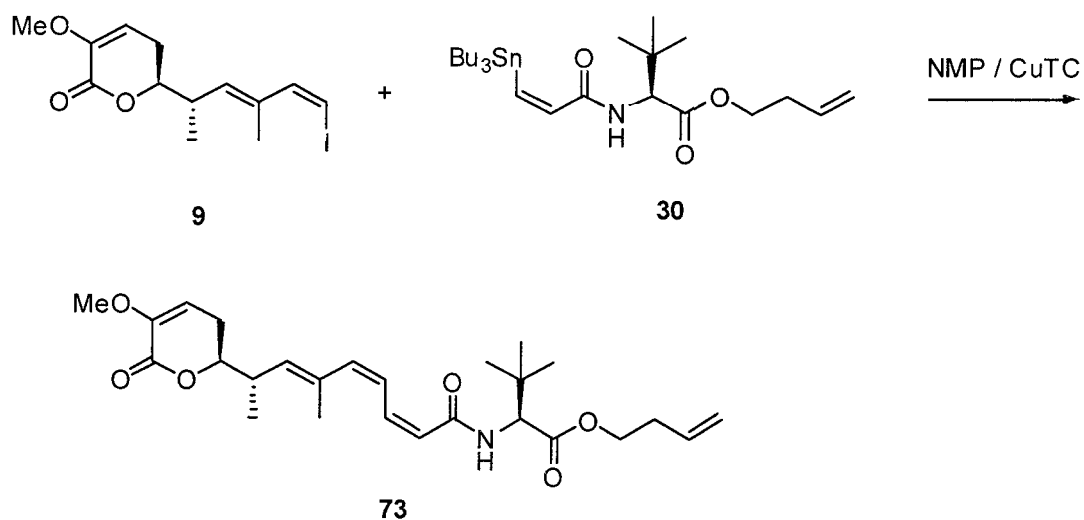
A uma solução de 71 (21,6 mg, 0,0443 mmol) em DCM anidro (3,1 ml) a 0°C, foi adicionado isocianato de

tricloroacetilo (TCAI) (6,4 μ l, 0,053 mmol). A reação foi agitada a 0°C durante 30 min e então foi adicionado óxido de alumínio neutral. A mistura foi agitada durante 5-30 min e então foi encharcado um leito de óxido de alumínio com ela. O produto foi lavado usando uma mistura de DCM/MeOH 50:1. O filtrado foi evaporado a vácuo para dar o produto bruto que foi purificado mediante cromatografia em coluna (hexano/EtOAc 1:2). O composto 72 (19,1 mg, rendimento: 76%) foi obtido como um sólido branco.

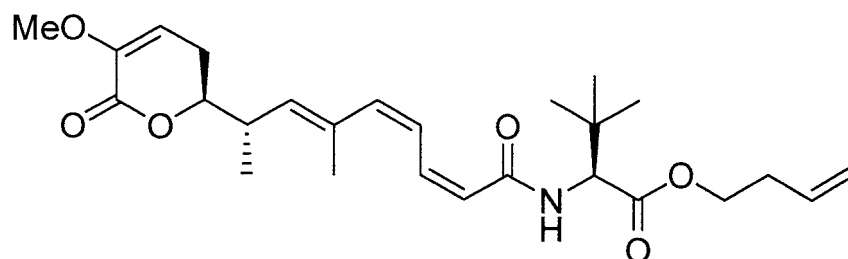
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 8,61 (d, 1H, J = 11,1 Hz), 7,27 (t, 1H, J = 11,4 Hz), 6,92-6,78 (m, 2H), 6,52 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 6,15 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 5,69 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 5,62-5,61 (m, 1H), 5,45 (br s, 2H), 5,28 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 4,87-4,78 (m, 1H), 4,53-4,45 (m, 1H), 4,42 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 4,25-4,20 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,87-2,80 (m, 1H), 2,44-2,17 (m, 6H), 1,81 (s, 6H), 1,16 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 1,04 (s, 9H).

EXEMPLO 15

O esquema 15 proporciona a síntese do composto 73.



Esquema 15

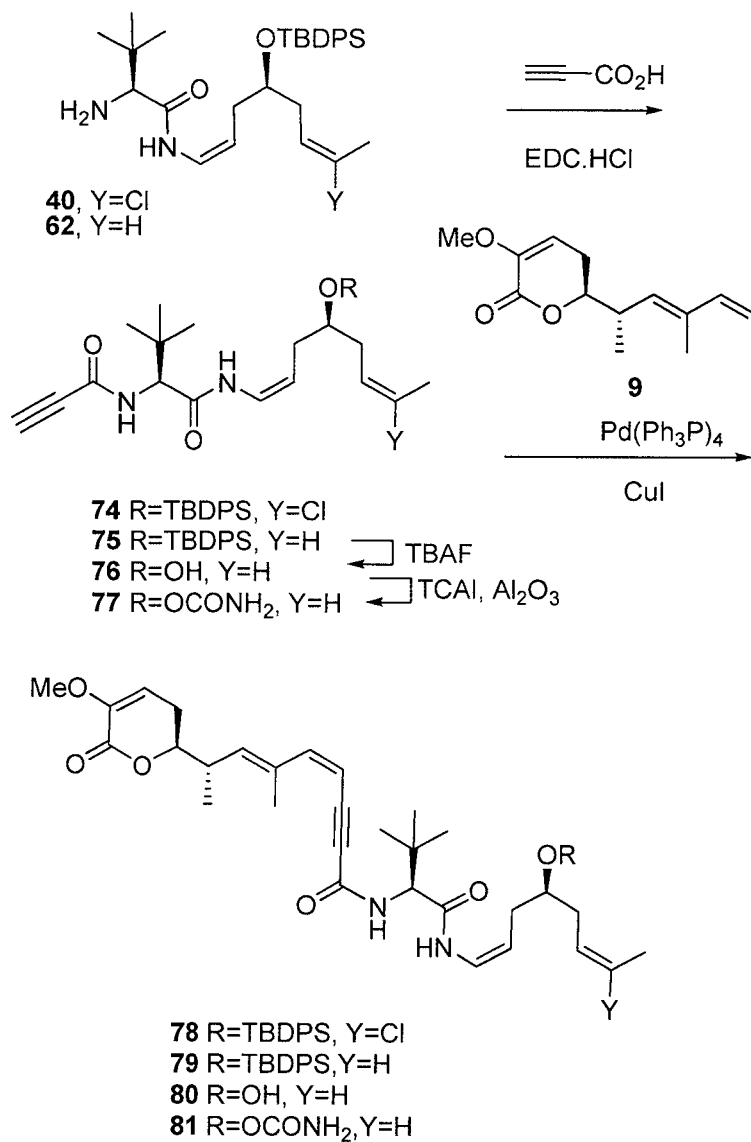
Síntese do composto 73

A uma solução de 30 (40 mg, 0,076 mmol) e 9 (31 mg, 0,09 mmol) em NMP (0,8 ml) a 0°C, foi adicionado
 5 tiofenocarboxilato de cobre (CuTC, 22 mg, 0,11 mmol). A reação foi agitada a 0°C durante 45 min e uma hora a temperatura ambiente. Então, a mistura bruta foi filtrada através de um tampão de alumina neutral, lavando com EtOAc/éter 50:50 (20 ml) e os filtrados combinados foram
 10 lavados com HCl 0,5 N (3x10 ml). Após secar e evaporar o solvente sob pressão reduzida o produto bruto foi purificado mediante cromatografia em coluna (acetato de etilo/hexanos, de 5:1 a 2:1) proporcionando 73 puro (6 mg, rendimento:17%).

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,27 (t, 1H, $J = 11,46$ Hz), 6,90 (t, 1H, $J = 11,52\text{Hz}$), 6,16 (d, 1H, $J = 11,7$), 6,03 (d, 1H, $J = 9,55$ Hz), 5,84-5,70 (m, 1H), 5,67-5,60 (m, 2H), 5,28 (d, 1H, $J = 10,66$ Hz), 5,14-5,06 (m, 2H), 4,53 (d, 1H, $J = 9,41$ Hz), 4,22-4,10 (m, 3H), 3,65 (s, 3H),
 20 2,91-2,81 (m, 1H), 2,47-2,34 (m, 4H), 1,84 (s, 3H), 1,16 (d, 3H, $J = 6,65\text{Hz}$), 0,99 (s, 9H).

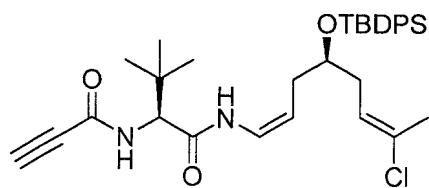
EXEMPLO 16

O esquema 16 proporciona a síntese de vários compostos desta invenção.



5

Esquema 16

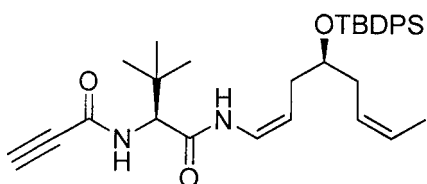
Síntese do composto 74

A uma solução de 40 (2,7 g, 5,12 mmol) e ácido propiólico (0,41 ml, 6,66 mmol) em DCM anidro (51 ml) a

0°C, foi adicionado cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida EDC (1,23 g, 6,4 mmol). A reação foi aditada a 0°C durante 30 min e 2 horas a temperatura ambiente. Então, a mistura bruta foi extinta com água e foi
 5 extraída com diclorometano. Os filtrados combinados foram lavados com H₂O. Após secar e evaporar o solvente sob pressão reduzida o produto bruto foi purificado mediante cromatografia em coluna (mistura de EtOAc/hexanos) proporcionando o composto 74 puro (2,25 g, rendimento de
 10 85%) como um sólido branco.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,66 (m, 4H), 7,47-7,36 (m, 6H), 6,96 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 6,66 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 6,62 (t, 1H, J = 8,9 Hz), 5,52 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 4,79 (q, 1H, J = 8,6 Hz), 4,27 (d, 1H, J = 9,4 Hz),
 15 3,83 (m, 1H), 2,82 (s, 1H), 2,19-2,04 (m, 4H), 1,87 (s, 3H), 1,05 (s, 9H), 0,99 (s, 9H).

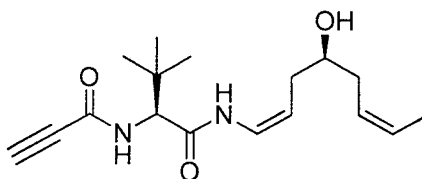
Síntese do produto intermédio 75



Uma solução de ácido propiólico (45 µl, 0,726
 20 mmol), amina 62 (275 mg, 0,56 mmol) em DCM anidro (5,6 ml) foi esfriada até 0°C sob argônio e foi adicionado cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, EDC (134 mg, 0,7 mmol). A mistura da reação foi agitada a 0°C durante 10 min e então a 23°C durante 3 horas, foi
 25 extinta com água e foi extraída com diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram secadas (Na₂SO₄ anidro), foram filtradas e foram concentradas. O resíduo foi purificado mediante cromatografia ultra-rápida (EtOAc/hexano de 1:10 a 3:1) proporcionando 75 (260 mg, rendimento de 85%) como um
 30 sólido espumoso incolor.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,69-7,67 (m, 4H), 7,44-7,36 (m, 6H), 7,08 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz), 6,67-6,61 (m, 2H), 5,53-5,45 (m, 1H), 5,35-5,26 (m, 1H), 4,92-4,84 (m, 1H), 4,26 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz), 3,89-3,82 (m, 1H), 2,80 (s, 1H), 2,26-2,05 (m, 4H), 1,44 (d, 3H, $J = 7,8$ Hz), 1,05 (s, 9H), 0,97 (s, 9H).

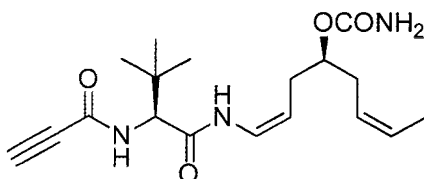
Síntese do produto intermédio 76



A uma solução de 75 (244,3 mg, 0,45 mmol) em THF anidro (5 ml) sob N_2 e a 0°C , foi adicionado TBAF 1 M em THF (0,54 ml, 0,54 mmol). A reação foi agitada a temperatura ambiente durante 3 horas e então foi extinta com uma solução aquosa saturada de NH_4Cl e foi extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 anidro, foram filtradas e foram concentradas. O resíduo foi purificado mediante cromatografia ultra-rápida (hexano/EtOAc de 4:1 a 1:2) para dar o álcool 76 (94,1 mg, rendimento de 69%) como um óleo amarelo pálido.

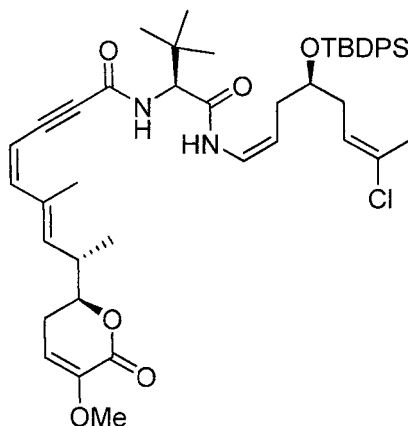
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 9,02 (d, 1H, $J = 9,9$ Hz), 7,09 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 6,74 (t, 1H, $J = 9,9$ Hz), 5,65-5,57 (m, 1H), 5,43-5,35 (m, 1H), 4,93-4,85 (m, 1H), 4,44 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 3,78-3,70 (m, 1H), 2,87 (s, 1H), 2,32-2,12 (m, 4H), 1,61 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,02 (s, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 167,7, 152,4, 127,7, 126,0, 123,5, 109,4, 77,3, 74,9, 72,1, 61,3, 35,4, 34,7, 33,2, 26,8, 13,3.

Síntese do produto intermédio 77

A uma solução de 76 (48,6 mg, 0,159 mmol) em DCM anidro (1,6 ml) a temperatura ambiente, foi adicionado isocianato de tricloroacetilo (TCAI) (23,0 μ l, 0,19 mmol). A reação foi agitada a temperatura ambiente durante 30 min e então foi adicionado óxido de alumínio neutral (250 mg). A mistura foi agitada durante 60 min e então foi encharcado um leito de óxido de alumínio com ela. O produto foi lavado usando uma mistura de diclorometano/MeOH 50:1. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida para dar o produto bruto que foi purificado mediante cromatografia em coluna (hexano/EtOAc de 3:1 a 1:100) proporcionando o composto 77 (43 mg, rendimento de 77%) como um sólido branco.

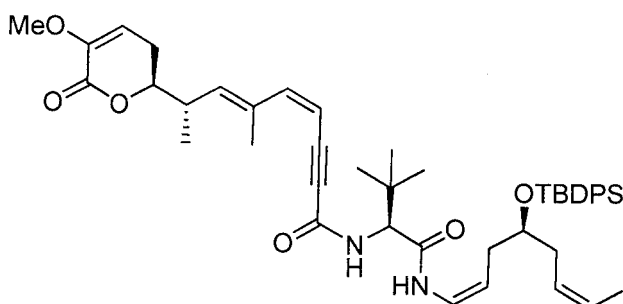
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 9,02 (d, 1H, $J = 10,5$ Hz), 7,12 (bs, 1H), 7,04 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz), 6,98 (bs, 1H), 6,80 (t, 1H, $J = 9,7$ Hz), 5,63-5,53 (m, 1H), 5,42-5,33 (m, 1H), 4,86 (q, 1H, $J = 8,3$ Hz), 4,48-4,30 (m, 1H), 4,39 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz), 2,87 (s, 1H), 2,46-2,43 (m, 1H), 2,35-2,30 (m, 2H), 2,18-2,11 (m, 1H), 1,61 (d, 3H, $J = 6,0$ Hz), 1,00 (s, 9H).

Síntese do composto 78

A uma solução do iodo-composto 9 (300 mg, 0,86 mmol) em diisopropilamina (4,3 ml) sob N₂ a temperatura ambiente, foram adicionados Pd(Ph₃P)₄ (20 mg, 0,017 mmol) e CuI (6,4 mg, 0,034 mmol). Então, o composto 74 (500 mg, 0,86 mmol) foi adicionado em porções e a mistura da reação foi agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. O produto bruto foi extinto com H₂O e foi extraído com EtOAc. A fase orgânica foi secada (Na₂SO₄ anidro) e foi evaporada sob pressão reduzida. A purificação mediante cromatografia em coluna (hexano/EtOAc de 3:1 a 1:1) proporcionou o composto 78 puro (580 mg, rendimento: 85%) como um sólido amarelo.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,67 (m, 4H), 7,48-7,37 (m, 6H), 7,75 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 6,65 (t, 1H, J = 10,1 Hz), 6,46 (d, 1H J = 9,2 Hz), 6,38 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 5,64-5,48 (m, 3H), 5,43 (d, 1H, J = 12,1 Hz), 4,78 (q, 1H, J = 7,7 Hz), 4,28 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 4,20 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 2,09 (s, 3H), 1,86 (s, 3H), 1,15 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,05 (s, 9H), 0,99 (s, 9H).

Síntese do composto 79



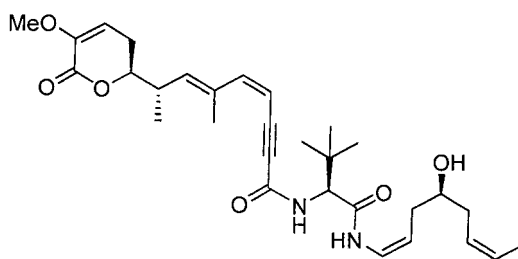
A uma solução de 9 (113 mg, 0,325 mmol) em DIPA (1,6 ml) a 23°C, foram adicionados Pd(Ph₃P)₄ (7 mg, 0,006 mmol) e CuI (2,5 mg, 0,013 mmol). Então foi adicionado 75 (195 mg, 0,358 mmol) e a reação foi agitada a 23°C durante 3 horas. A mistura bruta foi extinta com H₂O e foi extraída com EtOAc. A fase orgânica foi secada (Na₂SO₄ anidro) e foi

evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado mediante cromatografia ultra-rápida (EtOAc/hexano de 1:3 a 1:1) proporcionando 79 puro (180 mg, rendimento de 70%) como um sólido espumoso incolor.

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,67-7,64 (m, 4H), 7,60 (d, 1H, $J = 10,8$ Hz), 7,46-7,35 (m, 6H), 6,66 (t, 1H, $J = 9,6$ Hz), 6,59 (dd, 1H, $J = 9,9$ Hz), 6,31 (d, 1H, $J = 12,6$ Hz), 5,62-5,54 (m, 2H), 5,42-5,37 (m, 1H), 5,32 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz), 5,30-5,23 (m, 1H), 4,92-4,84 (m, 1H), 4,42
10 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz), 4,23-4,15 (m, 1H), 3,86-3,78 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,88-2,80 (m, 1H), 2,41-2,36 (m, 2H), 2,22-2,11 (m, 4H), 2,06 (s, 3H), 1,39 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 1,13 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,03 (s, 9H), 0,96 (s, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 167,5, 161,7, 153,3,
15 148,2, 145,4, 138,2, 136,1, 135,7, 134,4, 129,9, 127,8, 127,8, 126,5, 126,1, 121,6, 109,5, 108,5, 103,1, 88,2, 85,1, 81,7, 72,6, 60,8, 55,6, 37,2, 35,6, 34,1, 32,6, 27,2, 26,7, 26,6, 19,5, 16,4, 15,5, 13,1. (Um Csp^2 não localizado).

20 Síntese do composto 80



A uma solução de 9 (52 mg, 0,15 mmol) em DIPA (0,6 ml) a 23°C, foram adicionados $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (3,5 mg, 0,003 mmol) e CuI (1,14 mg, 0,006 mmol). Então, foi adicionado 76
25 (45,5 mg, 0,15 mmol) em 0,4 ml de DIPA e a reação foi agitada a 23°C durante 120 min. A mistura bruta foi extinta com H_2O e foi extraída com EtOAc. A fase orgânica foi secada (Na_2SO_4 anidro) e foi evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado mediante cromatografia

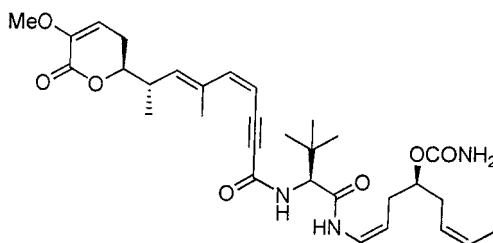
ultra-rápida (diclorometano/MeOH de 100:1 a 20:1) proporcionando 80 puro (59,5 mg, rendimento de 75%) como um óleo incolor.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8,94 (d, 1H, $J = 9,9$ Hz), 6,75 (t, 1H, $J = 9,3$ Hz), 6,69 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 6,37 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz), 5,68-5,57 (m, 3H), 5,44 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz), 5,43-5,35 (m, 1H), 4,95-4,87 (m, 1H), 4,34 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 4,24-4,17 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,91-2,78 (m, 1H), 2,63 (bs, 1H), 2,43-2,38 (m, 2H), 2,32-2,11 (m, 4H), 2,07 (s, 3H), 1,62 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,14 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,01 (s, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 167,5, 161,5, 153,2, 147,9, 145,1, 137,8, 135,4, 127,8, 125,5, 123,6, 109,0, 108,3, 103,0, 88,0, 84,7, 81,4, 72,0, 61,1, 55,4, 37,0, 35,2, 34,5, 32,8, 26,6, 26,4, 16,2, 15,3, 13,0.

MS (ES) $[m/z] = 549,2$ $[M+\text{Na}]^+$.

Síntese do composto 81

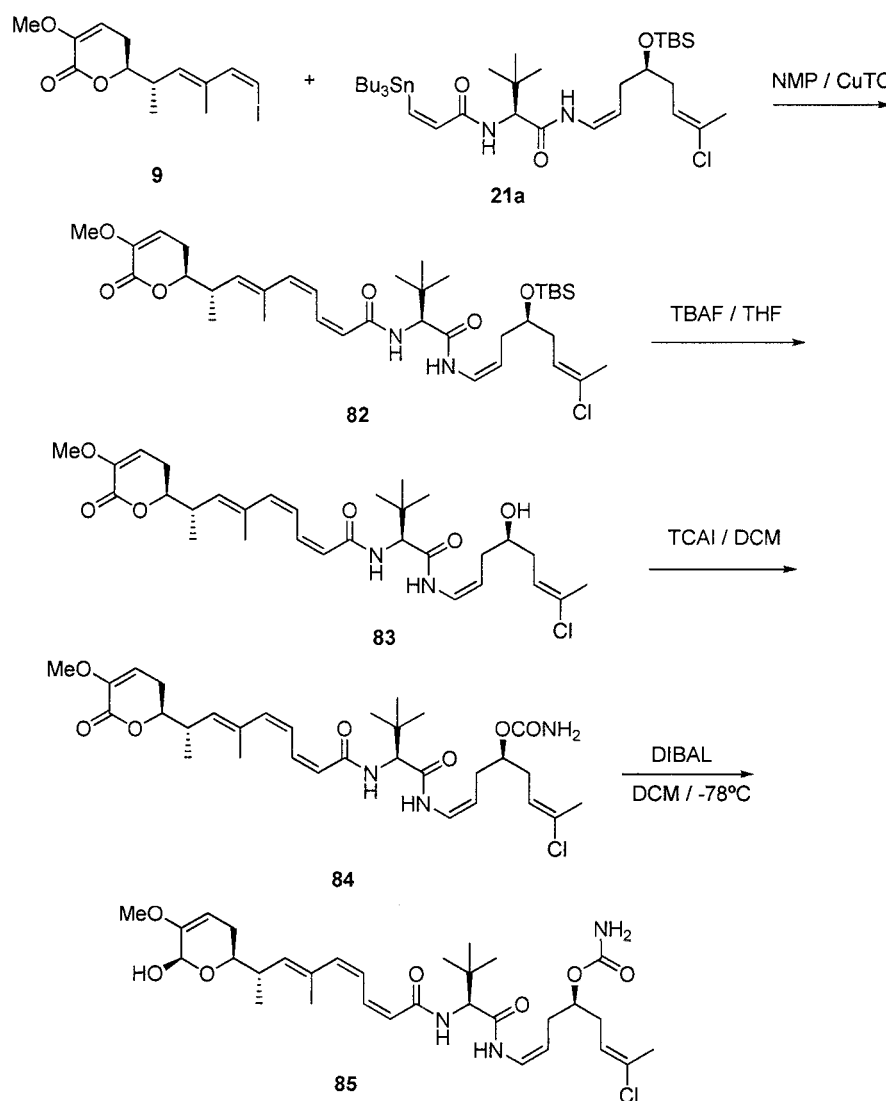


A uma solução de 9 (43 mg, 0,123 mmol) em DIPA (0,6 ml) a 23°C, foram adicionados $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (2,8 mg, 0,0025 mmol) e CuI (1,0 mg, 0,005 mmol). Então, foi adicionado 77 (43 mg, 0,123 mmol) em 0,4 ml de DIPA e a reação foi agitada a 23°C durante 120 min. A mistura bruta foi extinta com H_2O e foi extraída com EtOAc. A fase orgânica foi secada (Na_2SO_4 anidro) e foi evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado mediante cromatografia ultra-rápida (diclorometano/MeOH de 100:1 a 20:1) proporcionando 81 puro (38 mg, rendimento de 54%) como um óleo incolor.

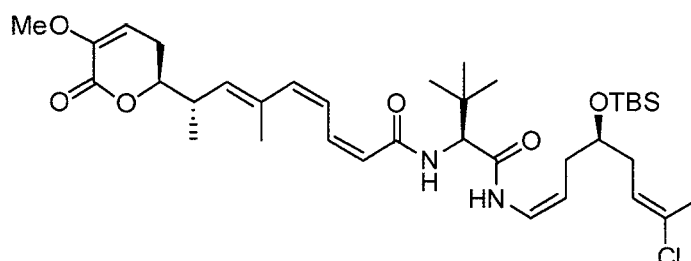
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 9,00 (d, 1H, $J = 10,8$ Hz), 6,81 (t, 1H, $J = 9,6$ Hz), 6,73 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz), 6,38 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz), 5,63-5,56 (m, 5H), 5,45 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz), 5,43-5,36 (m, 1H), 4,90-4,81 (m, 1H), 4,40 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 4,40-4,33 (m, 1H), 4,24-4,17 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,90-2,82 (m, 1H), 2,42-2,31 (m, 5H), 2,18-2,09 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,62 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,15 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,01 (s, 9H).

EXEMPLO 17

O esquema 17 proporciona a síntese de vários compostos desta invenção



Esquema 17

Síntese do composto 82

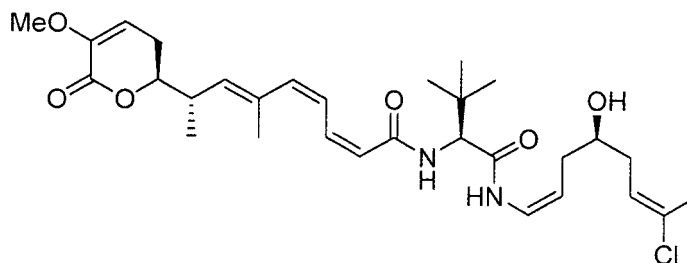
5 A uma solução do alquenil-estannano 21a (1,1 g, 1,47 mmol) e 9 (0,62 g, 1,77 mmol em 1-metil-2-pirrolidinona (NMP) (14,7 ml) a 0°C, foi adicionado tiofenocarboxilato de cobre (CuTC) (422 mg, 2,2 mmol). A reação foi agitada a 0°C durante 45 min e 20 min a
10 temperatura ambiente. Então, a mistura bruta foi filtrada através de um tampão de alumina neutral, foi lavada com EtOAc/éter 50:50 e os filtrados combinados foram lavados com HCl 0,5 N (3x15 ml). A solução orgânica foi secada e foi evaporada para dar o produto bruto que foi purificado
15 mediante cromatografia em coluna (hexano/EtOAc de 5:1 a 1:1) para dar o trieno 82 (0,66 g, rendimento: 66%) como um óleo.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,89 (d, 1H, $J = 10,8$ Hz), 7,22 (dd, 1H, $J = 12,3, 11,4$ Hz), 6,86 (dd, 1H, $J = 11,7, 11,4$ Hz), 6,70 (dd, 1H, $J = 9,9, 9,3$ Hz), 6,35 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 6,13 (d, 1H, $J = 11,4$ Hz), 5,66 (d, 1H, $J = 11,4$ Hz), 5,60 (dd, 1H, $J = 5,4, 3,9$ Hz), 5,55 (t a, 1H, $J = 7,8$ Hz), 5,26 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz), 4,84-4,76 (m, 1H), 4,3 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 4,20-4,16 (m, 1H), 3,77-3,69 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,89-2,77 (m, 1H), 2,41-2,33 (m, 2H),
25 2,19-2,13 (m, 4H), 2,00 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,13 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 1,02 (s, 9H), 0,86 (s, 9H), 0,4 (s, 3H), 0,03 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 168,5, 166,4, 161,8,
30 145,4, 140,3, 137,3, 134,4, 134,3, 131,0, 124,3, 124,1, 122,4, 121,2, 108,7, 108,4, 82,0, 71,6, 60,6, 55,6, 37,5,

36,5, 35,1, 33,8, 26,5, 26,0, 21,3, 18,3, 17,4, 16,9, -4,3, -4,4.

Síntese do composto 83

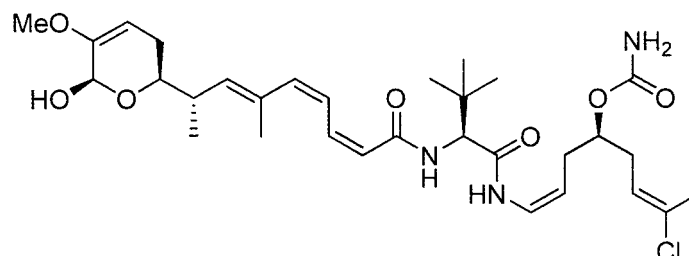


5 A uma solução de 82 (275 mg, 0,41 mmol) em THF anidro (6 ml) sob N₂ e a temperatura ambiente, foi adicionado TBAF 1 M em THF (0,82 ml, 0,82 mmol). A reação foi agitada a temperatura ambiente durante 18 horas e então foi extinta com uma solução aquosa saturada de NH₄Cl e foi
10 extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄ anidro, foram filtradas e foram concentradas. O resíduo foi purificado mediante cromatografia ultra-rápida (hexano/EtOAc de 3:1 a 1:2) para dar o álcool 83 (175 mg; rendimento: 76%) como um sólido
15 branco.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 9,00 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 7,25 (dd, 1H, J = 12,0, 11,4 Hz), 6,86 (dd, 1H, J = 11,7, 11,4 Hz), 6,72 (dd, 1H, J = 9,6, 8,7 Hz), 6,68 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,13 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 5,68 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 5,63-5,58 (m, 2H), 5,27 (d, 1H, J = 10,2 Hz),
20 4,85-4,76 (m, 1H), 4,42 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 4,25-4,17 (m, 1H), 3,70-3,69 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,48 (br s, 1H), 2,89-2,75 (m, 1H), 2,42-2,36 (m, 2H), 2,22-2,11 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,14 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,03
25 (s, 9H).

124,5, 122,4, 120,7, 108,2, 105,0, 81,9, 74,9, 60,8, 55,4,
37,1, 34,7, 33,0, 30,7, 26,7, 26,1, 21,0, 17,1, 16,3.

Síntese do composto 85

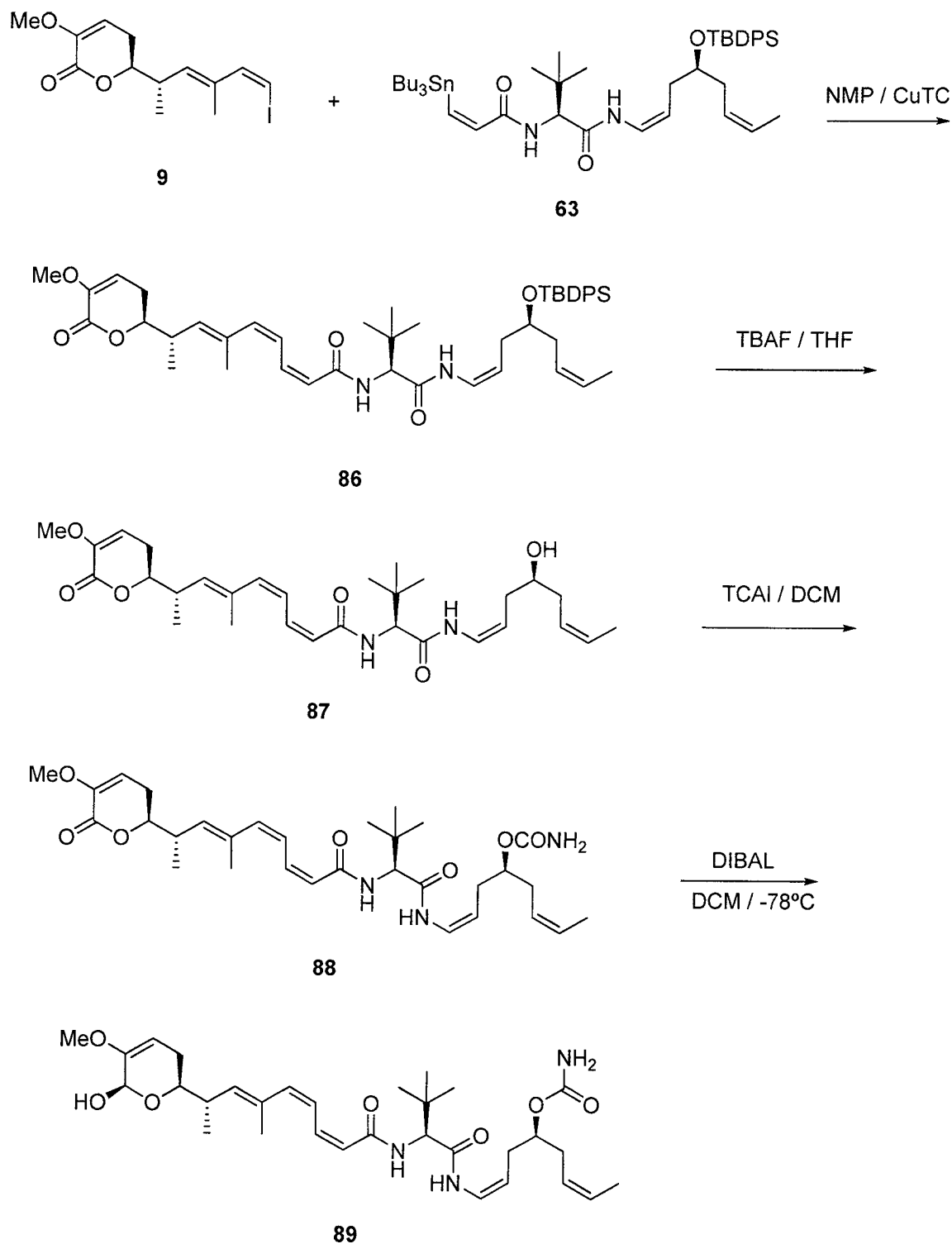


5 Sobre uma solução esfriada a -78°C do composto 84
(10 mg, 0,016 mmol) em diclorometano anidro (0,3 ml) sob
atmosfera de argônio, foi adicionado hidreto de
diisobutilalumínio (DIBAL) 1 M em tolueno (0,02 ml, 0,02
mol) e a mistura foi agitada a -78°C . Após 2 horas a reação
10 foi extinta com uma solução aquosa saturada de NH_4Cl e foi
diluída com diclorometano (2 ml). Esta mistura foi agitada
durante 0,5 h a temperatura ambiente e então a fase
orgânica foi decantada. O resíduo aquoso foi extraído com
diclorometano adicional (2 x 4 ml) e as fases orgânicas
15 combinadas foram secadas (Na_2SO_4 anidro) e o solvente foi
evaporado. O produto bruto foi purificado mediante
cromatografia em coluna (hexano/EtOAc de 2:1 a 1:2) para
dar o composto 85 (5 mg, rendimento de 50%) como um óleo
incolor.

20 ^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8,57 (d, 1H, $J = 10,9$
Hz), 7,19 (t, 1H, $J = 11,3$ Hz), 6,92 (t, 1H, $J = 11,4$ Hz),
6,82 (t, 1H, $J = 9,3$ Hz), 6,38 (d, 1H, $J = 9,5$ Hz), 6,18
(d, 1H, $J = 11,5$ Hz), 5,64 (d, 1H, $J = 11,2$ Hz), 5,60 (m,
1H), 5,35 (d, 1H, $J = 10,0$ Hz), 5,27 (d, 1H, $J = 3,1$ Hz),
25 4,81 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 4,40 (d, 1H, $J = 9,5$ Hz), 3,85
(m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,21 (d, 1H, $J = 3,1$ Hz), 2,61 (m,
1H), 2,46-2,29 (m, 3H), 2,14-2,08 (m, 3H), 2,06 (s, 3H),
1,81 (s, 3H), 1,08 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 1,05 (s, 9H).

EXEMPLO 18

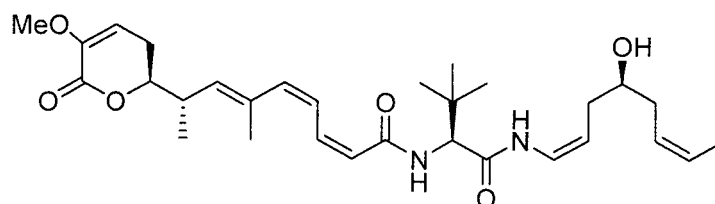
O esquema 18 proporciona a síntese de vários compostos desta invenção



COC1=CC=C2C(=C1)OC(=O)C2[C@H](C)/C=C/C=C/C=C/C(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)N/C=C/C[C@H](C/C=C/C)COTBDPS

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,66-7,64 (m, 4H), 7,43-7,32 (m, 7H), 7,23 (t, 1H, J = 11,7 Hz), 6,85 (t, 1H, J = 11,7 Hz), 6,62 (dd, 1H, J = 10,5, 9,3 Hz), 6,41 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 6,11 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 5,66 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 5,60 (dd, 1H, J = 5,7, 5,1 Hz), 5,49-5,41 (m, 1H), 5,32-5,27 (m, 1H), 5,25 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 4,83-4,75 (m, 1H), 4,32 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 4,22-4,15 (m, 1H), 3,83-3,78 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,86-2,78 (m, 1H), 2,40-2,35 (m, 2H), 2,20-2,04 (m, 4H), 1,81 (s, 3H), 1,40 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,13 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,03 (s, 9H), 0,97 (s, 9H).

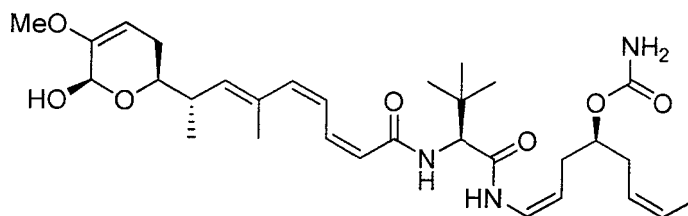
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ: 168,3, 166,3, 161,8,
30 145,4, 140,2, 137,3, 136,1, 134,8, 134,4, 134,3, 129,9,
127,8, 126,4, 126,1, 124,4, 121,7, 121,2, 108,4, 109,1,
82,0, 72,6, 60,6, 55,6, 37,5, 35,2, 32,7, 31,1, 27,2, 26,8,
26,5, 19,5, 17,4, 16,9, 13,1.

Síntese do composto 87

A uma solução de 86 (586 mg, 0,76 mmol) em THF anidro (7,5 ml) sob N₂ e a temperatura ambiente, foi
 5 adicionado TBAF 1 M em THF (1,53 ml, 2 mmol). A reação foi agitada a temperatura ambiente durante 18 horas e então foi extinta com uma solução aquosa saturada de NH₄Cl e foi extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄ anidro, foram filtradas e foram
 10 concentradas. O resíduo foi purificado mediante cromatografia ultra-rápida (hexano/EtOAc de 3:1 a 1:2) para dar o álcool 87 (320 mg, rendimento: 80%) como um sólido branco.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,95 (d, 1H, J = 10,2
 15 Hz), 7,25 (t, 1H, J = 12,0 Hz), 6,85 (t, 1H, J = 11,7 Hz), 6,73 (t, 1H, J = 9,6 Hz), 6,57 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,12 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 5,67 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 5,61 (dd, 1H, J = 5,4, 3,9 Hz), 5,63-5,58 (m, 1H), 5,44-5,35 (m, 1H), 5,26 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 4,86 (q, 1H, J = 8,1 Hz), 4,38
 20 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 4,24-4,16 (m, 1H), 3,81-3,71 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,96-2,92 (m, 1H), 2,86-2,79 (m, 1H), 2,41-2,37 (m, 2H), 2,28-2,14 (m, 4H), 1,82 (s, 3H), 1,61 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,14 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,02 (s, 9H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ: 168,7, 166,6, 161,8,
 25 145,4, 140,3, 137,5, 134,4, 134,3, 127,7, 126,0, 124,4, 123,7, 121,1, 108,9, 108,4, 82,0, 72,1, 60,9, 55,7, 37,6, 35,0, 34,8, 33,2, 26,9, 26,5, 17,4, 16,9, 13,3.

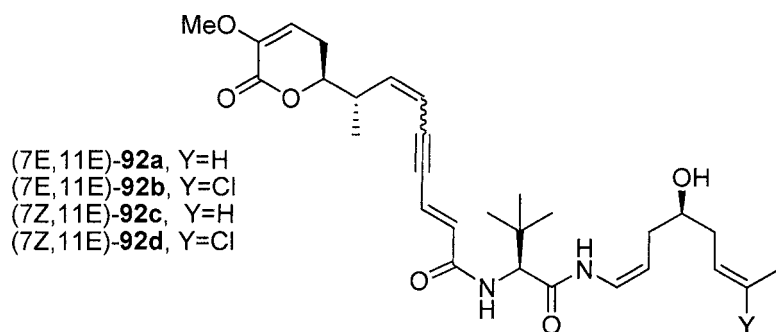
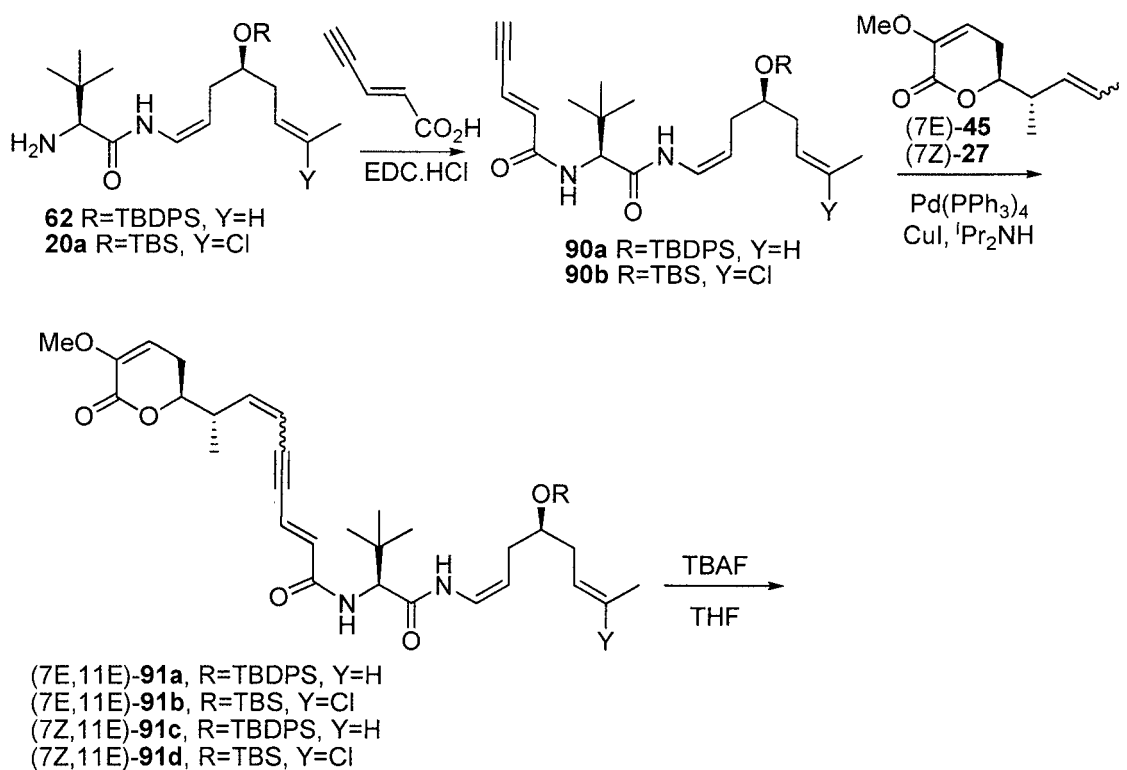
Síntese do composto 89

Sobre uma solução esfriada a -78°C do composto 88 (15 mg, 0,0262 mmol) em diclorometano anidro (0,5 ml) sob atmosfera de argônio, foi adicionado hidreto de diisobutilalumínio (DIBAL) 1 M em tolueno (0,03 ml, 0,034 mol) e a mistura foi agitada a -78°C . Após 2 horas a reação foi extinta com uma solução aquosa saturada de NH_4Cl e foi diluída com diclorometano (2 ml). Esta mistura foi agitada durante 0,5 h a temperatura ambiente e então a fase orgânica foi decantada. O resíduo aquoso foi extraído com diclorometano adicional (2 x 4 ml) e as fases orgânicas combinadas foram secadas (Na_2SO_4 anidro) e o solvente foi evaporado para dar o composto 89 (12 mg, rendimento de 80%) sem purificação adicional.

^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 8,67 (d, 1H, $J = 10,7$ Hz), 7,17 (m, 1H), 6,92 (t, 1H, $J = 11,4$ Hz), 6,81 (t, 1H, $J = 9,6$ Hz), 6,44 (d, 1H, $J = 9,5$ Hz), 6,18 (d, 1H, $J = 11,5$ Hz), 5,65 (d, 1H, $J = 11,4$ Hz), 5,59 (m, 1H), 5,40 (m, 1H), 5,35 (d, 1H, $J = 10,0$ Hz), 5,27 (s, 1H), 4,83 (q, 1H, $J = 8,3$ Hz), 4,80 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,40 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz), 3,85 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,27 (s, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 2,15-1,99 (m, 4H), 1,83 (s, 3H), 1,63 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 1,08 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,04 (s, 9H).

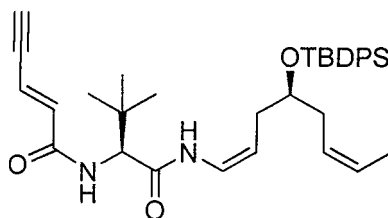
EXEMPLO 19

O esquema 19 proporciona a síntese de vários compostos desta invenção



Esquema 19

Síntese do produto intermédio 90a



5

Uma solução de ácido (E)-pent-2-en-4-inoico (52 mg, 0,54 mmol), amina **62** (232 mg, 0,47 mmol) em DCM anidro (5 ml) foi esfriada até 0°C sob argônio e foi adicionado cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida,

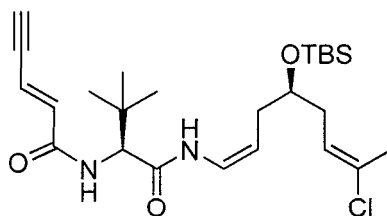
EDC (100 mg, 0,52 mmol). A mistura da reação foi agitada a 0°C durante 10 min e então a 23°C durante 90 min, foi extinta com uma solução aquosa saturada de NH₄Cl e foi extraída com diclorometano. As fases orgânicas combinadas
 5 foram secadas (Na₂SO₄ anidro), foram filtradas e foram concentradas proporcionando 90a (223 mg, rendimento de 83%) como um sólido espumoso incolor, que foi usado sem purificação adicional.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,69-7,67 (m, 4H),
 10 7,44-7,36 (m, 6H), 7,11 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 6,72-6,60 (m, 2H), 6,42 (d, 1H J = 8,1 Hz), 6,41 (d, 1H J = 15,6 Hz), 5,54-5,45 (m, 1H), 5,36-5,27 (m, 1H), 4,89-4,81 (m, 1H), 4,30 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 3,89-3,79 (m, 1H), 3,25 (bs, 1H), 2,25-2,02 (m, 4H), 1,45 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 1,05 (s, 9H),
 15 0,97 (s, 9H).

MS (ES) [m/z] = 593,3 [M+Na]⁺.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ: 167,7, 164,1, 135,8, 134,4, 134,1, 129,7, 129,7, 127,6, 127,6, 126,4, 125,8, 121,4, 121,1, 109,2, 84,6, 80,5, 72,3, 60,7, 35,3, 33,8,
 20 32,4, 29,7, 27,0, 26,5, 19,3, 12,9.

Síntese do produto intermédio 90b



A uma solução da amina 20a (96,04 mg, 0,24 mmol) e ácido (E)-pent-2-en-4-inoico (27,4 mg, 0,28 mmol) em
 25 diclorometano/DMF seco (10:1, 3,3 ml), sob atmosfera de argônio e a 0°C, foram adicionados DIPEA (0,049 ml, 0,28 mmol), HOAt (38,11 mg, 0,28 mmol) e HATU (106,4 mg, 0,28 mmol) à solução e após 30 min, o banho frio foi eliminado. A mistura da reação foi agitada a temperatura ambiente

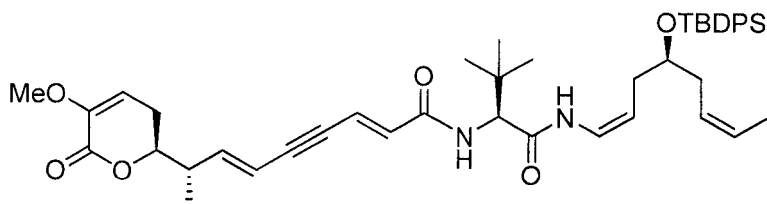
durante 2 h, foi extinta com uma solução aquosa saturada de NH_4Cl , foi vertida em água e foi extraída com diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 anidro, foram filtradas e foram concentradas.

- 5 O resíduo foi purificado mediante cromatografia ultra-rápida (hexano/ EtOAc de 20:1 a 10:1) para dar a amida 90b (81,9 mg, rendimento de 71%) como uma espuma branca.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,91 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz), 6,74-6,63 (m, 3H), 6,48 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz), 5,58-5,53 (m, 1H), 4,89-4,81 (m, 1H), 4,48 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 3,77-3,73 (m, 1H), 3,25 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 2,18-2,09 (m, 4H), 2,01 (s, 3H), 1,02 (s, 9H), 0,87 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), 0,04 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 168,3, 164,4, 134,7, 131,7, 133,9, 122,5, 121,3, 109,1, 84,8, 80,8, 71,6, 61,0, 36,5, 35,4, 33,8, 26,8, 26,0, 21,2, 18,3, -4,3, -4,4.

Síntese do composto 91a

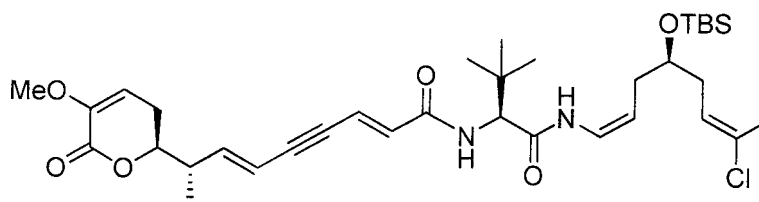


- A uma solução de 45 (56,2 mg, 0,182 mmol) em DIPA (1,6 ml) a 23°C, foram adicionados $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (15,7 mg, 0,014 mmol) e CuI (5,2 mg, 0,028 mmol). Então, foi adicionado 90a (114,6 mg, 0,200 mmol) em 0,4 ml de DIPA e a reação foi agitada a 23°C durante 90 min. A mistura bruta foi extinta com H_2O e foi extraída com EtOAc . A fase orgânica foi secada (Na_2SO_4 anidro) e foi evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado mediante cromatografia ultra-rápida (EtOAc /hexanos de 1:4 a 6:1) proporcionando 91a puro (96 mg, rendimento de 70%) como um óleo incolor.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,68-7,66 (m, 4H), 7,46-7,35 (m, 6H), 7,11 (d, 1H, $J = 10,8$ Hz), 6,81 (dd, 1H, $J = 15,3, 2,1$ Hz), 6,30 (dd, 1H, $J = 10,2, 9,3$ Hz), 6,32 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 6,25 (d, 1H, $J = 15,3$ Hz), 6,15 6,32 (dd, 1H, $J = 15,9, 8,4$ Hz), 5,74 (d, 1H, $J = 15,9$ Hz), 5,62 (dd, 1H, $J = 6,3, 3,0$ Hz), 5,54-5,46 (m, 1H), 5,30-5,27 (m, 1H), 4,84-4,82 (m, 1H), 4,30 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 4,28-4,21 (m, 1H), 3,86-3,82 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,68-2,62 (m, 1H), 2,43-2,36 (m, 2H), 2,22-2,04 (m, 4H), 1,43 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,18 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 1,04 (s, 9H), 0,96 (s, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 167,7, 164,3, 161,3, 145,5, 145,2, 135,2, 134,1, 131,8, 129,8, 129,7, 127,6, 127,6, 126,4, 125,8, 122,2, 121,4, 111,3, 109,1, 108,0, 95,1, 86,7, 80,8, 72,3, 60,7, 55,4, 41,5, 35,2, 33,8, 32,4, 29,7, 27,0, 26,5, 25,9, 19,3, 15,5, 12,9.

Síntese do composto 91b



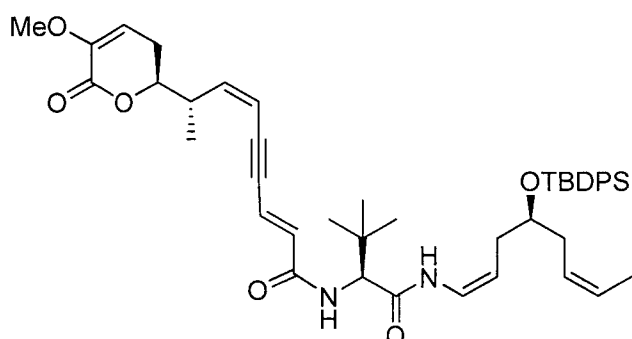
A uma solução de 45 (30,2 mg, 0,098 mmol) em DIPA (0,5 ml) a 23°C, foram adicionados $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (8 mg, 0,007 mmol) e CuI (3 mg, 0,014 mmol). Então, foi adicionado 90b (47,6 mg, 0,098 mmol) em 0,5 ml de DIPA e a reação foi agitada a 23°C durante 90 min. A mistura bruta foi extinta com H_2O e foi extraída com EtOAc . A fase orgânica foi secada (Na_2SO_4 anidro) e foi evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado mediante cromatografia ultra-rápida (EtOAc /hexanos de 1:4 a 1:1) proporcionando 91b puro (41,2 mg, rendimento de 64%) como um óleo incolor.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,70 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz), 6,82 (dd, 1H, $J = 15,3, 2,4$ Hz), 6,72 (t, 1H, $J = 9,5$

Hz), 6,28 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 6,25 (d, 1H, $J = 15,3$ Hz), 6,15 (dd, 1H, $J = 15,9, 8,1$ Hz), 5,74 (d, 1H, $J = 15,9$ Hz), 5,63 (dd, 1H, $J = 6,3, 3,0$ Hz), 5,62-5,55 (m, 1H), 4,89-4,81 (m, 1H), 4,38 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz), 4,30-4,23 (m, 1H), 3,79-3,75 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,69-2,61 (m, 1H), 2,44-2,32 (m, 2H), 2,20-2,14 (m, 4H), 2,02 (s, 3H), 1,18 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,02 (s, 9H), 0,87 (s, 9H), 0,07 (s, 3H), 0,05 (s, 3H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 168,1, 164,6, 161,5, 145,7, 145,4, 132,1, 131,2, 123,9, 122,4, 111,5, 108,9, 108,2, 95,4, 86,9, 81,0, 71,7, 61,0, 55,7, 41,7, 36,5, 35,4, 33,8, 29,9, 26,8, 26,2, 26,1, 21,3, 18,3, 15,7, -4,3, -4,4.

Síntese do composto 91c

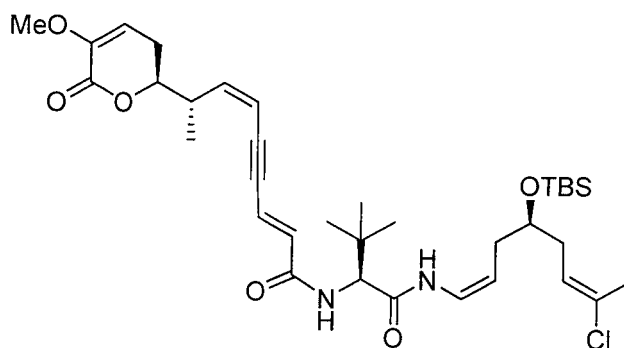


A uma solução de 27 (58 mg, 0,188 mmol) em DIPA (1,6 ml) a 23°C, foram adicionados $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (16,3 mg, 0,014 mmol) e CuI (5,3 mg, 0,028 mmol). Então, foi adicionado 90a (118,2 mg, 0,207 mmol) em 0,4 ml de DIPA e a reação foi agitada a 23°C durante 90 min. A mistura bruta foi extinta com H_2O e foi extraída com EtOAc. A fase orgânica foi secada (Na_2SO_4 anidro) e foi evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado mediante cromatografia ultra-rápida (EtOAc/hexanos de 1:4 a 6:1) proporcionando 91c puro (92 mg, rendimento de 65%) como um óleo incolor.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,68-7,66 (m, 4H), 7,46-7,35 (m, 6H), 7,15 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 6,85 (dd, 1H, J = 15,3, 2,1 Hz), 6,64 (dd, 1H, J = 10,5, 9,3 Hz), 6,39 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,30 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 5,88 (t, 1H, J = 10,5 Hz), 5,71 (dd, 1H, J = 10,5, 2,1 Hz), 5,69-5,61 (m, 1H), 5,53-5,47 (m, 1H), 5,35-5,30 (m, 1H), 4,88-4,80 (m, 1H), 4,31 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 4,28-4,19 (m, 1H), 3,87-3,82 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,14-3,06 (m, 1H), 2,58-2,47 (m, 1H), 2,41-2,32 (m, 1H), 2,23-2,04 (m, 4H), 1,43 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,18 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,05 (s, 9H), 0,98 (s, 9H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 167,9, 164,5, 161,7, 145,5, 145,4, 136,1, 134,3, 132,4, 130,0, 129,9, 127,9, 127,8, 126,7, 126,1, 122,2, 121,6, 110,7, 109,4, 108,4, 93,2, 91,8, 81,0, 72,6, 61,0, 55,6, 39,6, 35,4, 34,0, 32,7, 29,8, 27,2, 26,8, 23,5, 19,5, 15,8, 13,2.

Síntese do composto 91d

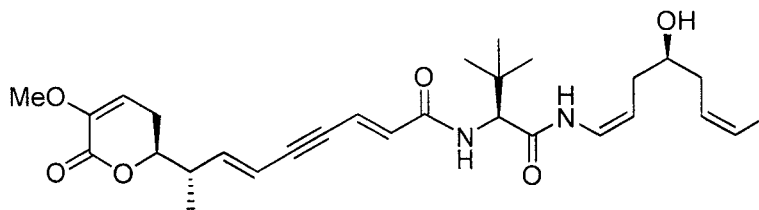


A uma solução de 27 (26,2 mg, 0,085 mmol) em
20 DIPEA (4 ml) a -20 °C, foram adicionados Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (6 mg,
0,0085 mmol) e CuI (5 mg, 0,025 mmol). Então, foi
adicionado 90b (45 mg, 0,094 mmol) e a reação foi agitada a
23°C durante 90 min. A mistura bruta foi extinta com H₂O e
foi extraída com EtOAc. A fase orgânica foi secada (Na₂SO₄
25 anidro) e foi evaporada sob pressão reduzida. A purificação
mediante cromatografia em coluna (EtOAc/hexanos de 1:10 a

2:1) proporcionou 91d (44,5 mg, rendimento de 79%) como um óleo incolor.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,75 (d, 1H, $J = 11,1$ Hz), 6,81 (dd, 1H, $J = 15,6$, 2,4 Hz), 6,68 (t, 1H, $J = 9,3$ Hz), 6,37 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 6,34 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz), 5,87 (t, 1H, $J = 10,8$ Hz), 5,70 (dd, 1H, $J = 10,8$, 2,4 Hz), 5,62-5,57 (m, 2H), 4,85 (q, 1H, $J = 8,1$ Hz), 4,41 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 4,28-4,18 (m, 1H), 3,81-3,72 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,16-3,06 (m, 1H), 2,56-2,46 (m, 1H), 2,40-2,32 (m, 1H), 2,26-2,13 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 1,17 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,03 (s, 9H), 0,87 (s, 9H), 0,07 (s, 3H), 0,05 (s, 3H).

Síntese do composto 92a



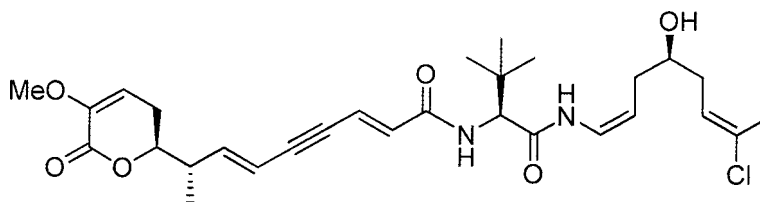
A uma solução de 91a (78,2 mg, 0,104 mmol) em THF anidro (2 ml) sob N_2 e a 0°C , foi adicionado TBAF 1 M em THF (0,2 ml, 0,208 mmol). A reação foi agitada a temperatura ambiente durante 3 horas e então foi extinta com uma solução aquosa saturada de NH_4Cl e foi extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 anidro, foram filtradas e foram concentradas. O resíduo foi purificado mediante cromatografia ultra-rápida (hexano/EtOAc de 4:1 a 1:2) para dar o álcool 92a (17,9 mg, rendimento de 34%) como um óleo amarelo pálido.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 8,89 (d, 1H, $J = 10,0$ Hz), 6,80 (dd, 1H, $J = 15,0$, 2,0 Hz), 6,75 (dd, 1H, $J = 10,0$, 9,0 Hz), 6,50 (d, 1H, $J = 9,5$ Hz), 6,28 (d, 1H, $J = 15,5$ Hz), 6,14 (dd, 1H, $J = 15,5$, 8,0 Hz), 5,74 (dd, 1H, $J = 16,0$, 2,5 Hz), 5,68-65 (m, 1H), 5,63 (dd, 1H, $J = 6,5$, 2,5 Hz), 5,42-5,39 (m, 1H), 4,92-4,90 (m, 1H), 4,37 (d, 1H,

$J = 9,0 \text{ Hz}$), 4,28-4,23 (m, 1H), 3,79-3,73 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,67-2,62 (m, 1H), 2,47-2,37 (m, 2H), 2,34-2,15 (m, 4H), 1,64 (d, 3H, $J = 7,0 \text{ Hz}$), 1,18 (d, 3H, $J = 6,5 \text{ Hz}$), 1,01 (s, 9H).

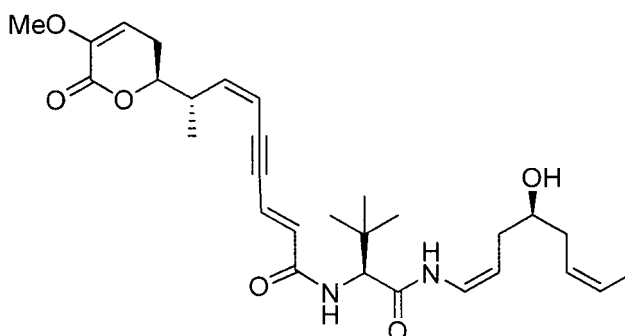
5

Síntese do composto 92b



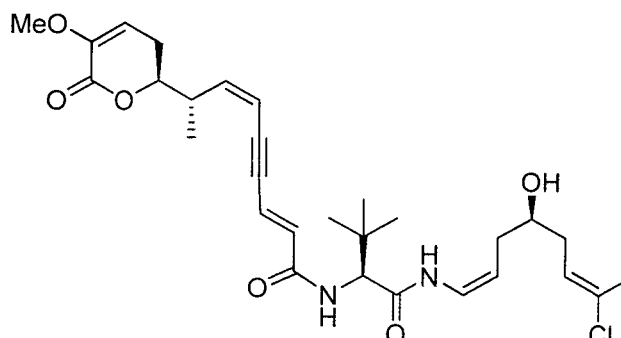
A uma solução de 91b (41,2 mg, 0,061 mmol) em THF anidro (1 ml) sob N_2 e a 0°C , foi adicionado TBAF 1 M em THF (0,12 ml, 0,122 mmol). A reação foi agitada a temperatura ambiente durante 18 horas e então foi extinta com uma solução aquosa saturada de NH_4Cl e foi extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 anidro, foram filtradas e foram concentradas. O resíduo foi purificado mediante cromatografia ultra-rápida (hexano/EtOAc de 4:1 a 1:2) para dar o álcool 92b (14,7 mg, rendimento de 65%) como um óleo amarelo pálido.

$^1\text{H-NMR}$ ($CDCl_3$, 500 MHz) δ : 8,85 (d, 1H, $J = 10,2 \text{ Hz}$), 6,84-6,73 (m, 2H), 6,61 (d, 1H, $J = 9,3 \text{ Hz}$), 6,27 (d, 1H, $J = 15,6 \text{ Hz}$), 6,15 (dd, 1H, $J = 15,9, 8,4 \text{ Hz}$), 5,75 (d, 1H, $J = 15,9 \text{ Hz}$), 5,63-5,60 (m, 2H), 4,92-4,84 (m, 1H), 4,41 (d, 1H, $J = 9,3 \text{ Hz}$), 4,29-4,23 (m, 1H), 3,79-3,76 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,10 (br s, 1H), 2,69-2,61 (m, 1H), 2,46-2,37 (m, 2H), 2,20-2,14 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 1,18 (d, 3H, $J = 6,9 \text{ Hz}$), 1,02 (s, 9H).

Síntese do composto 92c

A uma solução de 91c (71,5 mg, 0,095 mmol) em THF anidro (2 ml) sob N₂ e a 0°C, foi adicionado TBAF 1 M em
 5 THF (0,19 ml, 0,19 mmol). A reação foi agitada a temperatura ambiente durante 4 horas e então foi extinta com uma solução aquosa saturada de NH₄Cl e foi extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄ anidro, foram filtradas e foram combinadas. O
 10 resíduo foi purificado mediante cromatografia ultra-rápida (hexano/EtOAc de 4:1 a 1:2) para dar o álcool 92c (18,1 mg, rendimento de 37%) como um óleo amarelo pálido.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,94 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 6,83 (dd, 1H, J = 15,3, 2,1 Hz), 6,75 (t, 1H J = 9,6 Hz), 6,57 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 6,32 (d, 1H, J = 15,3 Hz),
 15 5,88 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 5,74-5,70 (m, 1H), 5,67-5,62 m, 2H), 5,44-5,36 (m, 1H), 4,95-4,86 (m, 1H), 4,38 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 4,28-4,23 (m, 1H), 3,77-3,73 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,14-3,06 (m, 1H), 2,59-2,11 (m, 6H), 1,63 (d, 3H, J =
 20 6,9 Hz), 1,19 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,02 (s, 9H).

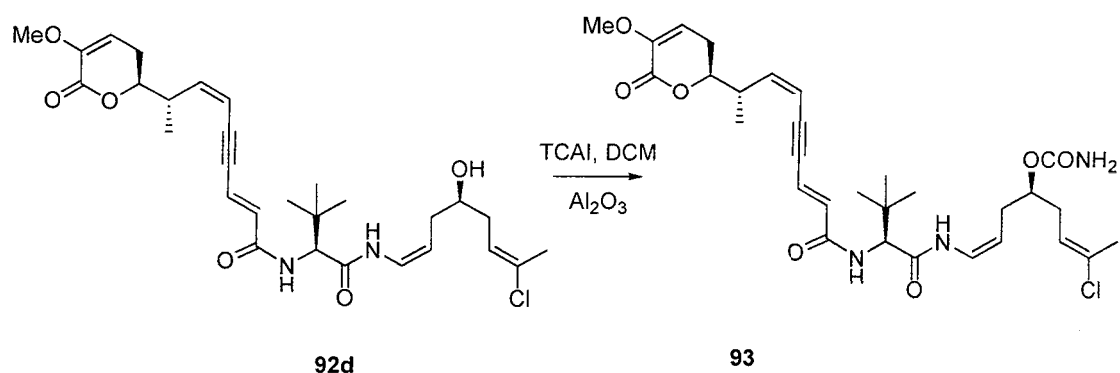
Síntese do composto 92d

A uma solução de 91d (40 mg, 0,06 mmol) em THF anidro (0,6 ml) sob N_2 e a temperatura ambiente, foi
 5 adicionado TBAF 1 M em THF (0,12 ml, 0,12 mmol). A reação foi agitada a temperatura ambiente durante 18 horas e então foi extinta com uma solução aquosa saturada de NH_4Cl e foi extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 anidro, foram filtradas e foram
 10 combinadas. O resíduo foi purificado mediante cromatografia ultra-rápida (hexano/EtOAc de 4:1 a 1:2) para dar o álcool 92d (20 mg, rendimento de 61%) como um óleo incolor.

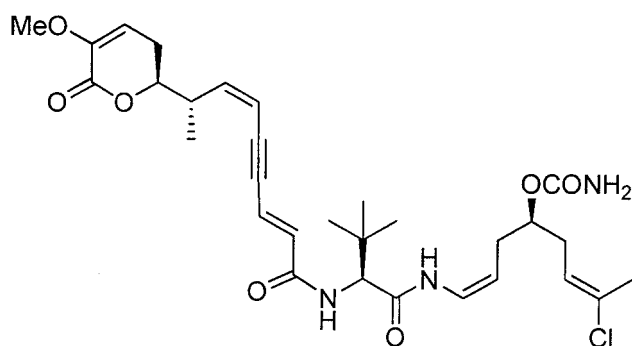
^1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 8,90 (d, 1H, $J = 9,9$ Hz), 6,82 (dd, 1H, $J = 15,6, 2,4$ Hz), 6,74 (t, 1H, $J = 9,6$ Hz), 6,66 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 6,33 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz),
 15 5,88 (t, 1H, $J = 10,5$ Hz), 5,71 (dd, 1H, $J = 10,8, 2,4$ Hz), 5,64-5,59 (m, 2H), 4,84 (q, 1H, $J = 7,8$ Hz), 4,40 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 4,28-4,20 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,13-3,06 (m, 2H), 2,58-2,47 (m, 1H), 2,41-2,33 (m, 1H),
 20 2,31-2,15 (m, 4H), 2,05 (s, 3H), 1,18 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 1,02 (s, 9H).

EXEMPLO 20

O esquema 20 proporciona a síntese do seguinte composto da invenção.



Esquema 20

Síntese do composto 93

5 A uma solução de 92d (6,5 mg, 0,012 mmol) em DCM anidro (0,2 ml) a 23°C, foi adicionado isocianato de tricloroacetilo (TCAI) (1,7 µl, 0,014 mmol). A reação foi agitada a temperatura ambiente durante 30 min e então foi adicionado óxido de alumínio neutral (120 mg). A mistura
 10 foi agitada durante 30 min e então foi encharcado um leito de óxido de alumínio com ela. O produto foi lavado usando uma mistura de diclorometano/MeOH 50:1. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida para dar o produto bruto que foi purificado mediante cromatografia em coluna
 15 (diclorometano/MeOH de 100:1 a 40:1) proporcionando o composto 93 (3 mg, rendimento de 42%) como um sólido branco.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,83 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 6,89-6,81 (m, 2H), 6,62 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 6,32 (d, 20 1H, J = 15,3 Hz), 5,87 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 5,73 (dd, 1H, J

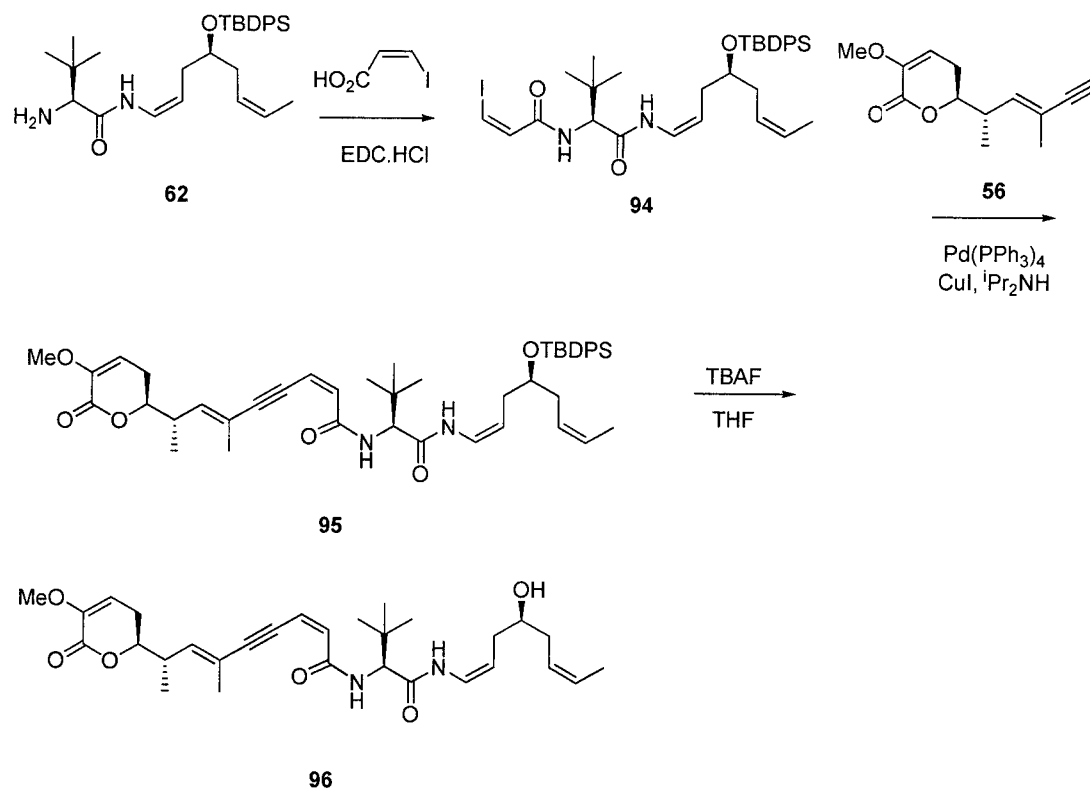
= 10,5, 2,4 Hz), 5,65-5,57 (m, 2H), 5,38 (bs, 2H), 4,84-4,76 (m, 1H), 4,48 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 4,40-4,33 (m, 1H), 4,28-4,21 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,19-3,10 (m, 1H), 2,58-2,42 (m, 3H), 2,35-2,30 (m, 2H), 2,14-2,06 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,20 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,03 (s, 9H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 167,9, 164,3, 161,4, 157,6, 145,1, 145,0, 132,3, 132,0, 124,5, 122,3, 121,9, 110,6, 108,3, 104,9, 92,9, 91,7, 80,8, 75,1, 61,2, 55,5, 39,3, 35,0, 32,9, 30,9, 26,7, 26,4, 21,0, 15,9.

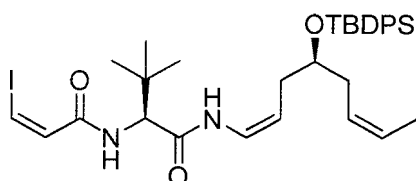
MS (ES) $[m/z] = 590,2$ $[M+H]^+$.

EXEMPLO 21

O esquema 21 proporciona a síntese de vários compostos da invenção.



Esquema 21

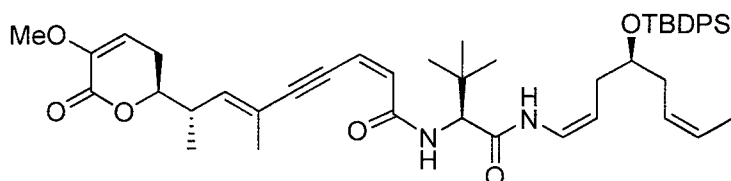
Síntese do produto intermédio 94

Uma solução de ácido (Z)-iodoacrílico (365 mg, 1,84 mmol) (preparada tal como se descreve em Takeuchi, R. Tanabe, K., Tanaka, S. J. Org. Chem. 2000, 65, 1558-1561), amina 62 (700 mg, 1,42 mmol) em DCM anidro (12 ml) foi esfriada até 0°C sob argônio e foi adicionado cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, EDC (340,8 mg, 1,78 mmol). A mistura da reação foi agitada a 0°C durante 10 min e então a 23°C durante 3 horas, foi extinta com uma solução aquosa saturada de NaCl e foi extraída com diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram secadas (Na₂SO₄ anidro), foram filtradas e foram combinadas. O resíduo foi purificado mediante cromatografia ultra-rápida (EtOAc/hexano de 1:10 a 1:1) proporcionando 94 (675 mg, rendimento de 71%) como um sólido espumoso incolor.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,69-7,66 (m, 4H), 7,44-7,36 (m, 6H), 7,24 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 7,06 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 6,90 (d, 1H J = 9,0 Hz), 6,68-6,61 (m, 2H), 5,55-5,43 (m, 1H), 5,35-5,26 (m, 1H), 4,89-4,81 (m, 1H), 4,38 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 3,88-3,80 (m, 1H), 2,23-2,06 (m, 4H), 1,43 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,05 (s, 9H), 1,01 (s, 9H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ: 167,4, 164,3, 135,8, 134,1, 133,0, 129,7, 129,6, 127,6, 127,5, 126,4, 125,8, 121,4, 109,1, 88,3, 72,3, 60,4, 35,1, 33,8, 32,5, 27,0, 26,7, 19,3, 12,9.

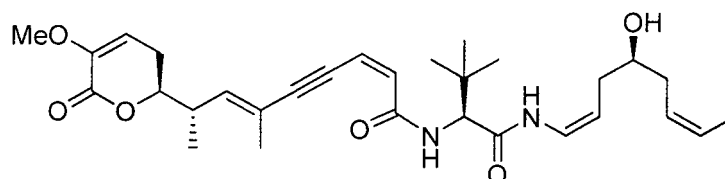
MS (ES) [m/z] = 695,2 [M+Na]⁺.

Síntese do composto 95

A uma solução de 94 (304,4 mg, 0,45 mmol) em DIPA (5,5 ml) a 23°C, foram adicionados Pd(Ph₃P)₄ (39,3 mg, 0,034 mmol) e CuI (12,9 mg, 0,068 mmol). Então, foi adicionado 56 (100 mg, 0,45 mmol) e a reação foi agitada a 23°C durante 45 min. A mistura bruta foi extinta com H₂O e foi extraída com EtOAc. A fase orgânica foi secada (Na₂SO₄ anidro) e foi evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado mediante cromatografia ultra-rápida (EtOAc/hexano de 1:4 a 3:1) proporcionando 95 puro (300 mg, rendimento de 87%) como um sólido espumoso incolor.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,82 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,68-7,65 (m, 4H), 7,46-7,29 (m, 7H), 6,62 (dd, 1H, J = 10,2, 9,3 Hz), 6,14 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 6,08 (dd, 1H, J = 10,5, 9,3 Hz), 6,05 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 5,60 (dd, 1H, J = 6,3, 3,0 Hz), 5,52-5,43 (m, 1H), 5,33-5,25 (m, 1H), 4,85-4,77 (m, 1H), 4,44 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 4,24-4,23 (m, 1H), 3,88-3,80 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,91-2,79 (m, 1H), 2,54-2,34 (m, 2H), 2,23-2,04 (m, 4H), 1,92 (s, 3H), 1,42 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,13 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,04 (s, 9H), 0,99 (s, 9H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ: 167,9, 164,6, 161,7, 145,5, 136,1, 134,3, 132,5, 129,9, 127,8, 126,7, 126,1, 121,7, 118,9, 116,4, 108,9, 108,4, 104,5, 98,8, 82,8, 81,6, 72,6, 60,9, 55,7, 38,0, 35,5, 34,0, 32,7, 27,2, 26,9, 26,5, 19,5, 17,3, 16,5, 13,1.

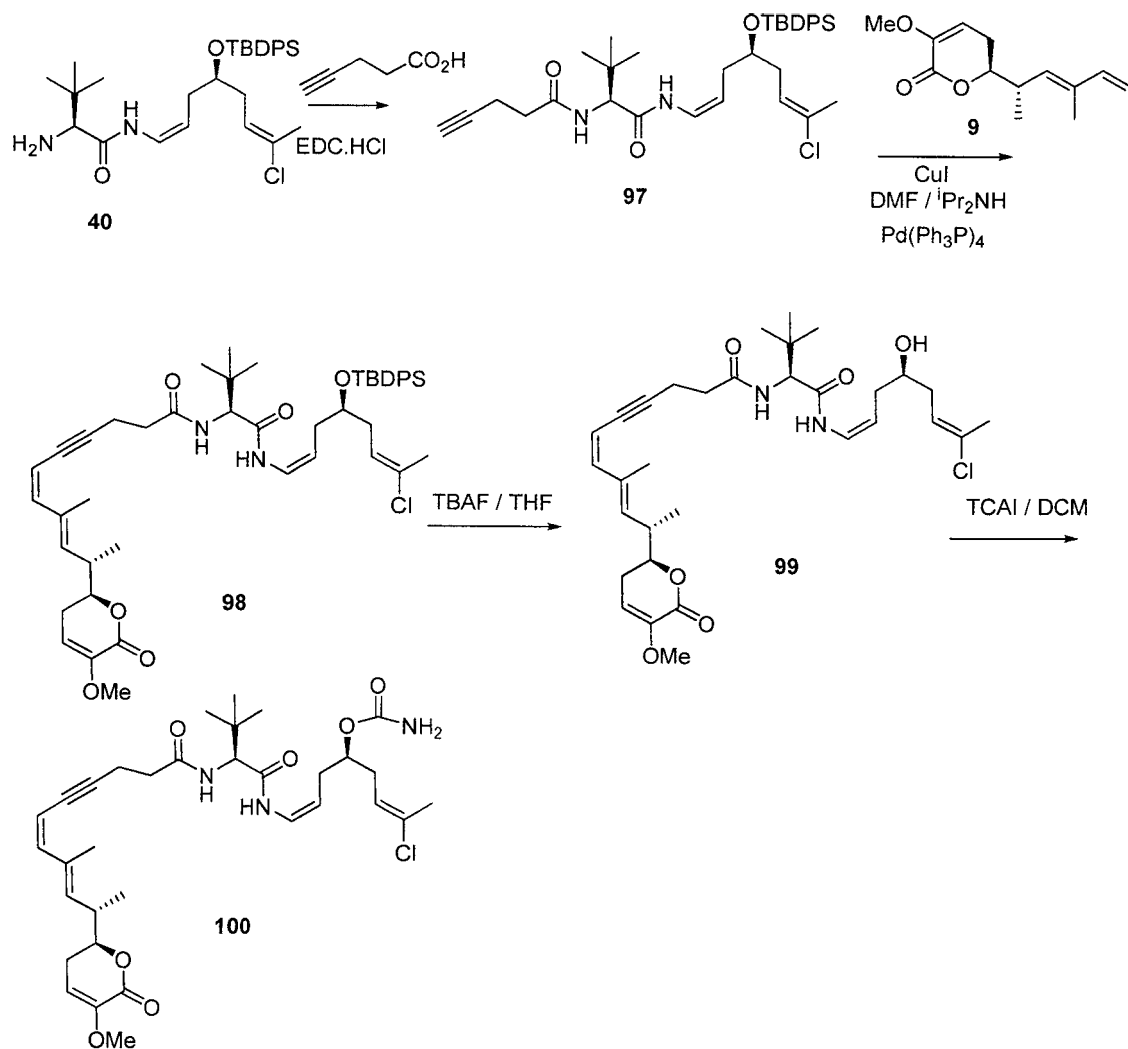
Síntese do composto 96

A uma solução de 95 (250 mg, 0,326 mmol) em THF (3,3 ml) sob N₂ e a 0°C, foi adicionado TBAF 1 M em THF
 5 (0,65 ml, 0,65 mmol). A reação foi agitada a temperatura ambiente durante 3 horas e então foi extinta com uma solução aquosa saturada de NH₄Cl e foi extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄ anidro, foram filtradas e foram combinadas. O resíduo foi
 10 purificado mediante cromatografia ultra-rápida (hexano/EtOAc de 4:1 a 1:3) para dar o álcool 96 (150 mg, rendimento de 87%) como um óleo incolor.

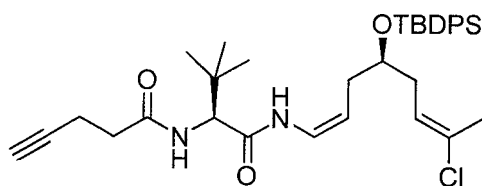
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,76 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 7,83 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,74 (t, 1H, J = 9,3 Hz),
 15 6,17 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 6,15-6,09 (m, 1H), 6,07 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 5,74-5,60 (m, 1H), 5,61 (dd, 1H, J = 6,3, 3,0 Hz), 5,44-5,37 (m, 1H), 4,94-4,85 (m, 1H), 4,41 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 4,25-4,17 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,92-2,80 (m, 1H), 2,55-2,11 (m, 6H), 1,93 (s, 3H), 1,62
 20 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,14 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,01 (s, 9H).

EXEMPLO 22

O esquema 22 proporciona a síntese de vários compostos da invenção.



Esquema 22

Síntese do produto intermédio 97

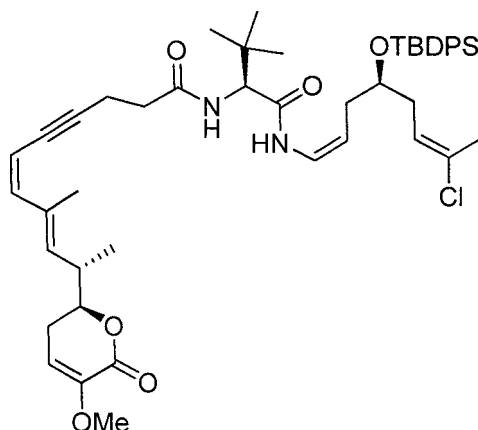
5 A uma solução de 40 (200 mg, 0,38 mmol) e ácido 4-pentinoico (48 mg, 0,49 mmol) em DCM anidro (3,8 ml) a 0°C, foi adicionado EDC (91 mg, 0,47 mmol). A reação foi agitada a 0°C durante 30 min e 2 horas a temperatura ambiente. Então, a mistura bruta foi hidrolisada com água e

10 foi extraída com diclorometano (3 x 5 ml). Após secar e evaporar o solvente sob pressão reduzida o produto bruto foi purificado mediante cromatografia em coluna

(hexano/EtOAc, 6:1) proporcionando o composto 97 puro (105 mg, rendimento de 47%) como um óleo incolor.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,66 (m, 4H), 7,43 (m, 6H), 7,14 (d, 1H, $J = 10,6$ Hz), 6,65 (t, 1H, $J = 9,3$ Hz), 6,40 (d, 1H, $J = 9,1$ Hz), 5,52 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz), 4,75 (q, 1H, $J = 7,6$ Hz), 4,29 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz), 3,81 (m, 1H), 2,63-2,40 (m, 4H), 2,19-2,03 (m, 5H), 1,86 (s, 3H), 1,05 (s, 9H), 0,98 (s, 9H).

Síntese do composto 98

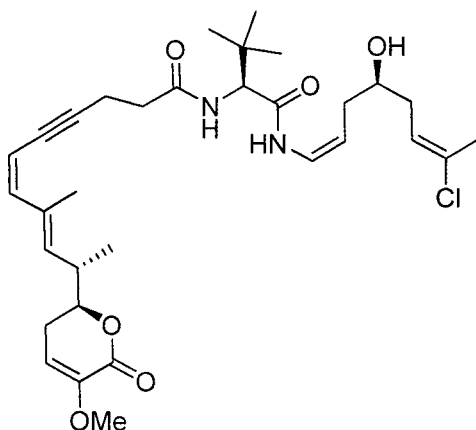


A uma solução do iodo-composto 9 (52 mg, 0,148 mmol) em diisopropilamina (0,75 ml) sob N_2 a temperatura ambiente, foram adicionados $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (2,3 mg, 0,002 mmol) e CuI (1,0 mg, 0,005 mmol). Então, foi adicionado o composto 97 (90 mg, 0,148 mmol) em porções e a mistura da reação foi agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. O produto bruto foi extinto com H_2O e foi extraído com EtOAc. A fase orgânica foi secada (Na_2SO_4 anidro) e foi evaporada sob pressão reduzida. A purificação mediante cromatografia em coluna (hexano/EtOAc de 3:1 a 1:2) proporcionou o composto 98 puro (105 mg, rendimento de 86%) como um sólido branco.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,66 (m, 4H), 7,41 (m, 6H), 7,26 (d, 1H, $J = 10,6$ Hz), 6,64 (t, 1H, $J = 10,1$ Hz), 6,42 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 6,06 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz), 5,61 (m, 1H), 5,48 (m, 2H), 5,35 (d, 1H, $J = 11,8$ Hz), 4,74 (q,

1H, J = 8,3 Hz), 4,28 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 4,16 (m, 1H),
 3,81 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,81 (m, 1H), 2,66 (m, 2H),
 2,47-2,36 (m, 4H), 2,18-2,06 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 1,85
 (s, 3H), 1,12 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,04 (s, 9H), 0,98 (s,
 5 9H).

Síntese do composto 99



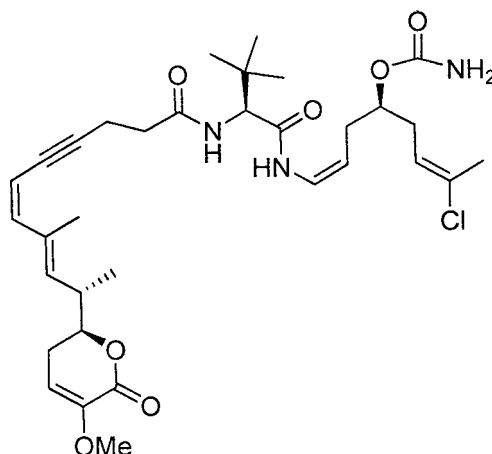
A uma solução de 98 (75 mg, 0,09 mmol) em THF
 anidro (1,5 ml) sob N₂ e a temperatura ambiente, foi
 10 adicionado TBAF 1 M em THF (0,18 ml, 0,18 mmol). A reação
 foi agitada a temperatura ambiente durante 4 horas e então
 foi extinta com uma solução aquosa saturada de NH₄Cl e foi
 extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram
 secadas sobre Na₂SO₄ anidro, foram filtradas e foram
 15 combinadas. O resíduo foi purificado mediante cromatografia
 ultra-rápida (hexano/EtOAc de 3:1 a 1:3) para dar o álcool
 99 (35 mg, rendimento de 67%) como um sólido branco.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,92 (d, 1H, J = 10,1
 Hz), 6,74 (t, 1H, J = 9,5 Hz), 6,67 (d, 1H, J = 9,1 Hz),
 20 6,06 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 5,62 (m, 2H), 5,47 (d, 1H, J =
 9,8 Hz), 5,34 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 4,84 (q, 1H, J = 8,5
 Hz), 4,32 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 4,18 (m, 1H), 3,73 (m, 1H),
 3,64 (s, 3H), 3,20 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 2,82 (m, 1H), 2,66
 (m, 2H), 2,49-2,36 (m, 4H), 2,24-2,14 (m, 4H), 2,05 (s,
 25 3H), 2,02 (s, 3H), 1,12 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,00 (s, 9H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 171,3, 168,4, 161,7, 145,1, 142,1, 135,5, 134,4, 131,7, 123,6, 123,4, 108,4, 108,2, 106,1, 94,3, 81,8, 80,2, 71,4, 60,9, 36,7, 36,1, 35,3, 34,5, 33,0, 29,6, 26,5, 26,3, 21,0, 16,4, 16,1, 15,5.

5

Síntese do composto 100



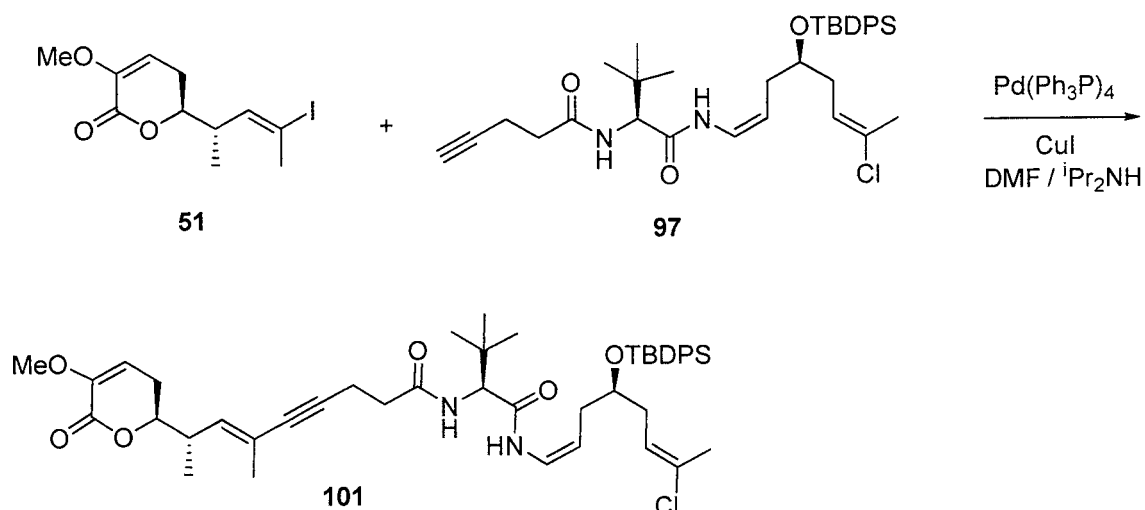
A uma solução de 99 (30 mg, 0,05 mmol) em DCM anidro (3,15 ml) a temperatura ambiente, foi adicionado isocianato de tricloroacetilo (TCAI) (6 μl , 0,06 mmol). A
 10 reação foi agitada a temperatura ambiente durante 30 min e então foi adicionado óxido de alumínio neutral (375 mg). A mistura foi agitada durante 1 h e então foi encharcado um leito de óxido de alumínio com ela. O produto foi lavado usando uma mistura de diclorometano/MeOH 50:1. O filtrado
 15 foi evaporado sob pressão reduzida para dar o produto bruto que foi purificado mediante cromatografia em coluna (hexano/EtOAc) proporcionando o composto 100 (26 mg, rendimento de 82%) como um sólido branco.

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8,87 (d, 1H, J = 10,7
 20 Hz), 6,81 (t, 1H, J = 9,8 Hz), 6,62 (d, 1H, J = 9,5 Hz), 6,06 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 5,75 (bs, 2H), 5,61 (m, 2H), 5,45 (d, 1H, J = 10,1 Hz), 5,35 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 4,80 (q, 1H, J = 8,4 Hz), 4,37 (m, 1H), 4,33 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 4,18 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,83 (m, 1H), 2,66 (m,

2H), 2,50-2,27 (m, 8H), 2,05 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,12 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 0,99 (s, 9H).

EXEMPLO 23

O esquema 23 proporciona a síntese de vários compostos da invenção.



Esquema 23

Síntese do composto 101

A uma solução do iodo-composto 51 (70 mg, 0,217 mmol) em diisopropilamina (1,1 ml) sob N_2 a temperatura ambiente, foram adicionados $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (5 mg, 0,004 mmol) e CuI (1,7 mg, 0,008 mmol). Então, foi adicionado o composto 97 (132 mg, 0,217 mmol) em porções e a mistura da reação foi agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. O produto bruto foi extinto com H_2O e foi extraído com EtOAc . A fase orgânica foi secada (Na_2SO_4 anidro) e foi evaporada sob pressão reduzida. A purificação mediante cromatografia em coluna (hexano/ EtOAc de 3:1 a 1:2) proporcionou o composto 101 puro (80 mg, rendimento de 50%) como um sólido branco.

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,66 (m, 4H), 7,41 (m, 6H), 7,25 (d, 1H, $J = 10,6$ Hz), 6,65 (t, 1H, $J = 10,1$ Hz), 6,44 (d, 1H $J = 9,3$ Hz), 5,63- 5,48 (m, 3H), 4,78 (q, 1H, $J = 8,3$ Hz), 4,32 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz), 4,14 (m, 1H), 3,81 (m,

1H), 3,64 (s, 3H), 2,81 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,46-2,33 (m, 4H), 2,18-2,05 (m, 4H), 2,02 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,12 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,04 (s, 9H), 0,98 (s, 9H).

EXEMPLO 24: ENSAIOS BIOLÓGICOS PARA A DETECÇÃO DE

5 ATIVIDADE ANTITUMORAL

O objetivo deste ensaio é avaliar a atividade citostática (capacidade de atrasar ou deter o crescimento de células tumorais) ou citotóxica (capacidade de destruir células tumorais) *in vitro* das amostras que estão sendo

10 provadas.

LÍNHAS CELULARES

Nome	Nº. ATCC	Espécie	Tecido	Características
A549	CCL-185	humana	pulmão	carcinoma pulmonar (NSCLC)
HT29	HTB-38	humana	colo	adenocarcinoma colorrectal
MDA-MB-231	HTB-26	humana	mama	adenocarcinoma de mama

AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE CITOTÓXICA USANDO O ENSAIO COLORIMÉTRICO SBR

Um tipo colorimétrico de ensaio, usando a reação
15 de sulforodamina B (SRB) foi adaptado para uma medição quantitativa de viabilidade e crescimento celular (seguindo a técnica descrita por Skehan P et al. J. Natl. Cancer Inst. 1990, 82, 1107-1112).

Esta forma de ensaio emprega microplacas de
20 cultura celular de 96 poços de acordo com a norma SBS (Faircloth et al. Methods in Cell Science, 1988, 11(4), 201-205; Mosmann et al, Journal of Immunological. Methods, 1983, 65(1-2), 55-63). Todas as linhas celulares usadas neste estudo, derivadas de diferentes tipos de câncer

humano, foram obtidas da Coleção de Culturas Tipo Americana (ATCC).

As células foram mantidas em Meio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) complementado com 10% de soro bovino fetal (FBS), L-glutamina 2 mM, penicilina 100 U/ml e estreptomicina 100 U/ml a 37°C, um 5% de CO₂ e um 98% de umidade. Para os experimentos, foram coletadas células de culturas subconfluentes usando tripsinização e foram ressuspensas em meio fresco antes da contagem e cultura em placa.

As células foram semeadas em placas de microtitulação de 96 poços a 5×10^3 células por poço em alíquotas de 150 µl, e foram permitidas unir à superfície da placa durante 18 horas em meio livre de fármaco. Uma placa de controle (não tratada) de cada linha celular foi fixada (tal como se descreve a continuação) e foi usada durante o valor de referência de tempo zero. Depois, as amostras da prova foram adicionadas as culturas em dez diluições em série, em alíquotas de 50 µl, oscilando de 10 até 0,00262 µg/ml. Após 48 horas de exposição, o efeito antitumoral foi estimado mediante ao método de SRB: Brevemente, as células foram lavadas duas vezes com PBS, foram fixadas durante 15 min em solução de glutaraldeído a 1%, foram enxaguadas duas vezes em PBS, e foram tingidas em 0,4% de solução de SRB durante 30 min a temperatura ambiente. Então as células foram enxaguadas várias vezes com uma solução de ácido acético a 1% e foram secadas ao ar. Então a SRB foi secada em solução de base trizma 10 mM e a absorbância foi medida em um leitor de placa espectrofotométrico automatizado a 490 nm. A sobrevivência celular foi expressada como porcentagem de crescimento celular de controle. O efeito final da amostra sendo

provada foi estimado mediante aplicação do algoritmo NCI (Boyd MR e Paull KD. Drug Dev. Res. 1995, 34, 91-104).

Usando a média $\pm$ SD de culturas triplicadas, uma curva de dose-resposta foi automaticamente gerada usando análise de regressão não linear. Três parâmetros de referência foram calculados (algoritmo NCI) mediante interpolação automática: GI₅₀ = concentração que produz 50% de inibição do crescimento; TGI = total de inibição de crescimento (efeito citostático) e LC₅₀ = concentração que produz 50% de destruição celular neta (efeito citotóxico).

A tabela 1 ilustra dados na atividade biológica dos compostos da presente invenção.

Tabela 1. Ensaio de citotoxicidade - Dados de atividade (Molar)

		Composto 64a	Composto 65a	Composto 66a	Composto 64b
MDA-	GI ₅₀	4,89E-06	3,56E-06	4,47E-08	1,33E-06
MB-	TGI	>1,48E-05	9,98E-06	7,78E-07	>1,51E-05
231	LC ₅₀	>1,48E-05	>1,78E-05	>1,66E-05	>1,51E-05
A549	GI ₅₀	4,44E-06	3,39E-06	3,31E-08	6,80E-07
	TGI	>1,48E-05	6,24E-06	3,97E-07	3,33E-06
	LC ₅₀	>1,48E-05	1,18E-05	> 1,66E-05	>1,51E-05
HT29	GI ₅₀	2,22E-06	1,78E-06	1,21E-08	4,23E-07
	TGI	4,29E-06	3,03E-06	5,13E-08	6,50E-07
	LC ₅₀	>1,48E-05	7,31E-06	2,81E-06	2,42E-06

Tabela 1. (continuação)

		Composto 65b	Composto 66b	Composto 67	Composto 68
MDA-	GI ₅₀	5,48E-07	2,71E-08	9,10E-07	7,84E-07
MB-	TGI	>1,83E-05	3,73E-07	1,04E-06	1,49E-06
231	LC ₅₀	>1,83E-05	4,58E-06	1,21E-06	6,50E-06
A549	GI ₅₀	3,11E-07	2,54E-08	1,57E-06	1,47E-06

HT29	TGI	1,81E-06	8,13E-08	2,82E-06	4,21E-06
	LC ₅₀	> 1,83E-05	> 1,69E-05	4,86E-06	> 1,91E-05
	GI ₅₀	1,83E-07	2,20E-08	1,88E-06	4,59E-07
HT29	TGI	4,94E-07	2,88E-08	2,35E-06	7,07E-07
	LC ₅₀	> 1,83E-05	4,24E-08	3,14E-06	> 1,91E-05
	GI ₅₀	1,83E-07	2,20E-08	1,88E-06	4,59E-07

Tabela 1. (continuação)

		Composto 69	Composto 70	Composto 71	Composto 72
MDA- MB- 231	GI ₅₀	3,36E-07	1,70E-06	2,09E-07	2,46E-10
	TGI	1,63E-06	2,48E-06	2,85E-06	1,93E-09
	LC ₅₀	8,13E-06	3,53E-06	> 1,90E-05	> 1,76E-07
A549	GI ₅₀	2,30E-07	2,09E-06	2,66E-07	1,76E-10
	TGI	> 1,77E-05	2,61E-06	1,84E-06	2,81E-09
	LC ₅₀	> 1,77E-05	3,27E-06	8,54E-06	> 1,76E-07
HT29	GI ₅₀	1,73E-07	1,96E-06	5,89E-08	5,79E-11
	TGI	4,24E-07	2,74E-06	1,75E-07	1,25E-10
	LC ₅₀	> 1,77E-05	4,05E-06	> 1,90E-05	> 1,76E-07

Tabela 1. (continuação)

		Composto 78	Composto 79	Composto 80	Composto 81	Composto 85
MDA- MB- 231	GI ₅₀	>1,25E-5	>1,31E-5	1,52E-7	2,98E-6	1,02E-9
	TGI	>1,25E-5	>1,31E-5	>1,90E-5	>1,76E-5	1,81E-9
	LC ₅₀	>1,25E-5	>1,31E-5	>1,90E-5	>1,76E-5	>1,64E-8
A549	GI ₅₀	>1,25E-5	>1,31E-5	9,30E-8	2,28E-6	7,23E-10
	TGI	>1,25E-5	>1,31E-5	3,04E-7	8,43E-6	1,64E-9
	LC ₅₀	>1,25E-5	>1,31E-5	>1,90E-5	>1,76E-5	>1,64E-8
HT29	GI ₅₀	>1,25E-5	5,10E-6	4,94E-8	1,26E-6	3,45E-10
	TGI	>1,25E-5	>1,31E-5	9,49E-8	2,98E-6	6,25E-10
	LC ₅₀	>1,25E-5	>1,31E-5	>1,90E-5	>1,76E-5	1,97E-9

Tabela 1. (continuação)

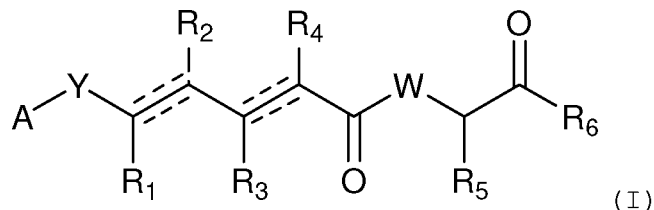
		Composto 89	Composto 96	Composto 98	Composto 99
MDA-	GI ₅₀	2,96E-10	1,31E-5	1,04E-7	2,72E-6
MB-	TGI	>1,74E-9	>1,90E-5	1,81E-7	6,11E-6
231	LC ₅₀	>1,74E-9	>1,90E-5	>1,21E-5	1,32E-5
A549	GI ₅₀	1,38E-10	7,78E-6	1,11E-7	3,06E-6
	TGI	2,79E-10	>1,90E-5	4,95E-7	6,62E-6
	LC ₅₀	8,19E-10	>1,90E-5	>1,21E-5	1,22E-5
HT29	GI ₅₀	8,02E-11	5,89E-6	5,32E-8	9,00E-7
	TGI	1,27E-10	8,92E-6	7,01E-8	2,21E-6
	LC ₅₀	2,27E-10	>1,90E-5	1,69E-7	5,77E-6

Tabela 1. (continuação)

		Composto 100
MDA-MB- 231	GI ₅₀	3,48E-7
	TGI	>1,58E-5
	LC ₅₀	>1,58E-5
A549	GI ₅₀	3,95E-7
	TGI	2,21E-6
	LC ₅₀	>1,58E-5
HT29	GI ₅₀	5,38E-8
	TGI	3,01E-7
	LC ₅₀	7,59E-6

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula geral I



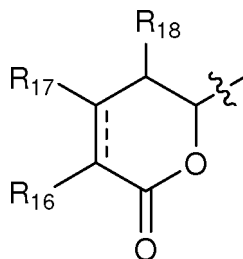
caracterizado pelo fato de que Y é
5 selecionado de $-\text{CHR}_{\text{ay}}-$, $-\text{CR}_{\text{ay}}=\text{CR}_{\text{by}}-$ e $-\text{CHR}_{\text{ay}}-\text{CR}_{\text{by}}=\text{CR}_{\text{cy}}-$;

cada R_{ay} , R_{by} e R_{cy} é selecionado independentemente
de hidrogênio e alquila $\text{C}_1\text{-C}_6$ não-substituída;

cada R_1 , R_2 , R_3 , R_4 e R_5 é selecionado
independentemente de hidrogênio e alquila $\text{C}_1\text{-C}_6$ não-
10 substituída;

R_6 é NR_8R_9 ;

A é



W é NR_7 ;

15 R_7 é hidrogênio;

R_8 é hidrogênio;

cada linha pontilhada representa uma ligação
adicional opcional, mas quando existe uma tripla ligação
entre os átomos de C aos quais R_1 e R_2 estão ligados, R_1 e
20 R_2 estão ausentes, e quando existe uma tripla ligação entre
os átomos de C aos quais R_3 e R_4 estão ligados, R_3 e R_4
estão ausentes;

R_9 é selecionado a partir de hidrogênio,
alquenila $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ substituída ou não-substituída, alquinila
25 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ substituída ou não-substituída e alqueninila $\text{C}_4\text{-C}_{12}$

substituída ou não-substituída, com a condição de que quando Y é $-\text{CHR}_{\text{ay}}-\text{CR}_{\text{by}}=\text{CR}_{\text{cy}}-$ e existe uma ligação simples ou uma dupla ligação entre os átomos de C aos quais R_3 e R_4 estão ligados, então R_9 é alquenínica C_4-C_{12} substituída ou
 5 não-substituída;

R_{16} é selecionado a partir de hidrogênio e OR_a , em que R_a é selecionado a partir de hidrogênio e alquila C_1-C_6 não-substituída;

R_{17} e R_{18} são hidrogênio;

10 em que a substituição dos grupos mencionados acima em uma ou mais posições disponíveis é por um ou mais dentre halogênio, OR' , OCONHR' e OH protegido por silil-éter, em que R' é hidrogênio; ou

um sal, tautômero ou estereoisômero
 15 farmacologicamente aceitável do mesmo.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que R_{16} é selecionado de hidrogênio e OR_a , em que R_a é selecionado de hidrogênio e alquila C_1-C_4 não-substituída.

20 3. Composto, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que R_{16} é selecionado de hidrogênio, OH e metóxi.

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado** pelo fato de que uma
 25 ligação adicional está presente entre os átomos de C aos quais R_{16} e R_{17} estão ligados.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizado** pelo fato de que R_1 , R_2 , R_3 e R_4 são independentemente selecionados de hidrogênio
 30 e alquila C_1-C_4 não-substituída.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado** pelo fato de que R_1 , R_2 , R_3 e R_4 são hidrogênio.

7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizado** pelo fato de que Y é selecionado de $-\text{CHR}_{\text{ay}}-$, $-\text{CR}_{\text{ay}}=\text{CR}_{\text{by}}-$ e $-\text{CHR}_{\text{ay}}-\text{CR}_{\text{by}}=\text{CR}_{\text{cy}}-$, e em que R_{ay} , R_{by} e R_{cy} são selecionados independentemente de hidrogênio e alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$ não-substituída.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado** pelo fato de que R_{ay} , R_{by} e R_{cy} são selecionados independentemente de hidrogênio e metila.

9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **caracterizado** pelo fato de que R_5 é selecionado de hidrogênio e alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$ não-substituída.

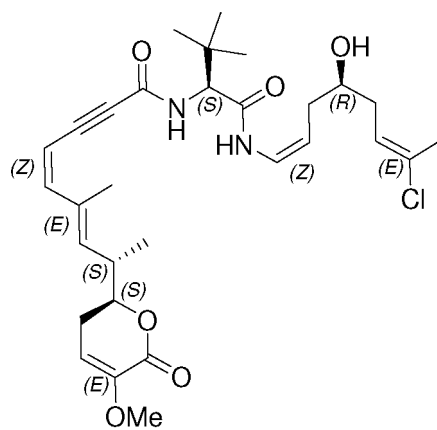
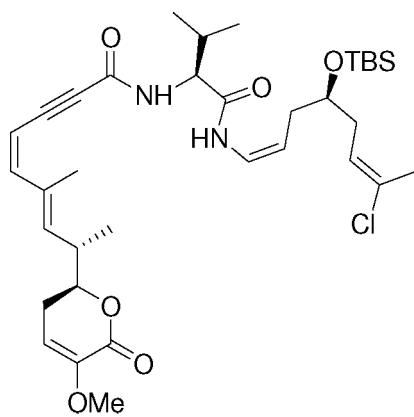
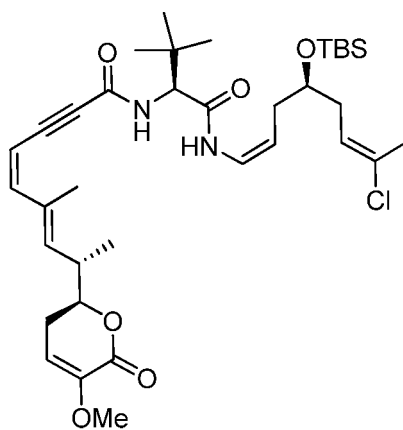
10. Composto, de acordo com a reivindicação 9, **caracterizado** pelo fato de que R_5 é selecionado de metila, isopropila e terc-butila.

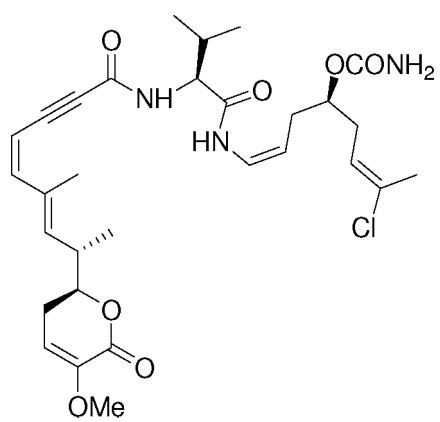
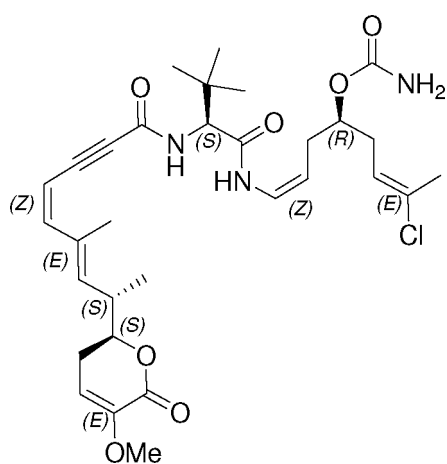
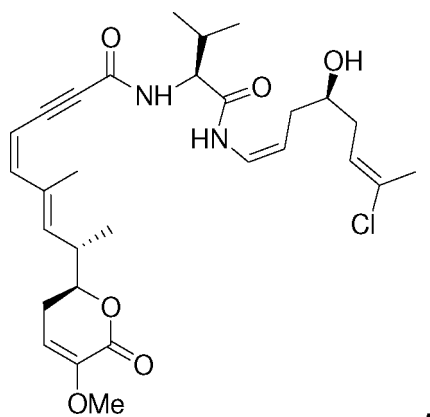
11. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizado** pelo fato de que R_9 é selecionado alquenila $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ substituída ou não-substituída e alqueninila $\text{C}_4\text{-C}_{12}$ substituída ou não-substituída.

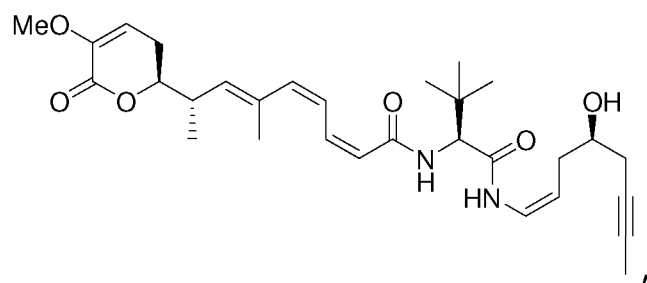
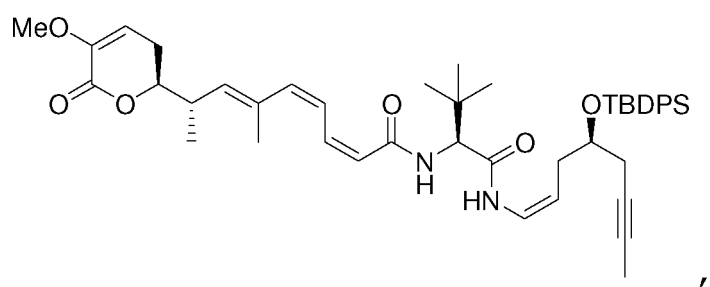
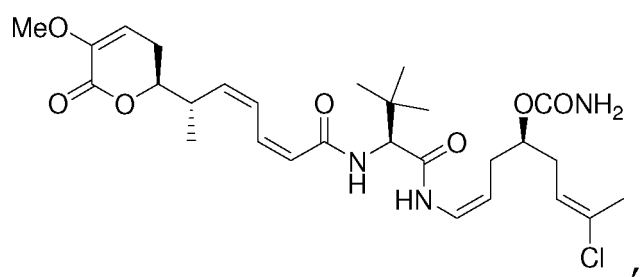
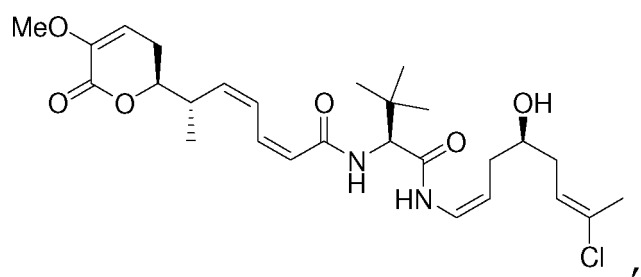
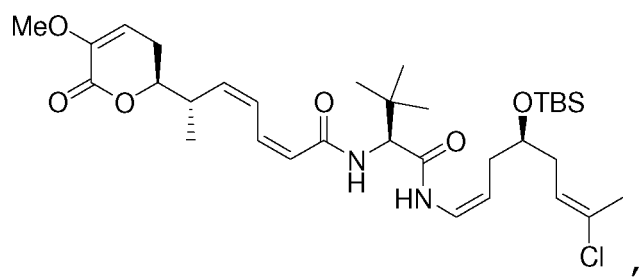
12. Composto, de acordo com a reivindicação 11, **caracterizado** pelo fato de que R_9 é selecionado de alquenila $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ substituída e um alqueninila $\text{C}_4\text{-C}_{12}$ substituída que são substituídas em uma ou mais posições com halogênio, OR' , OCONHR' e OH protegido por silil-éter, em que R' é hidrogênio.

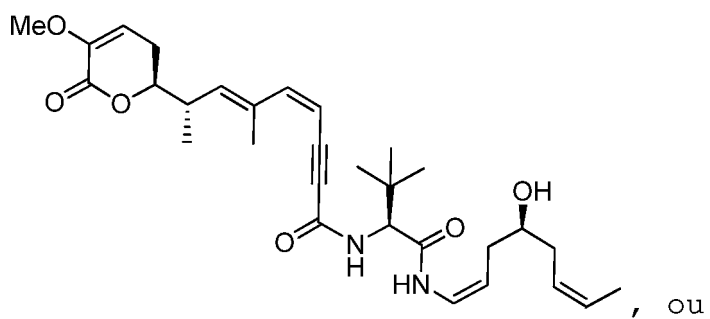
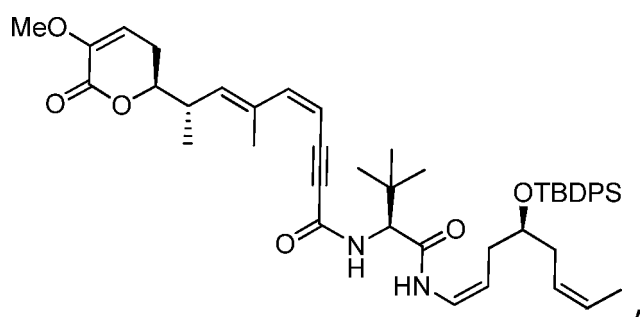
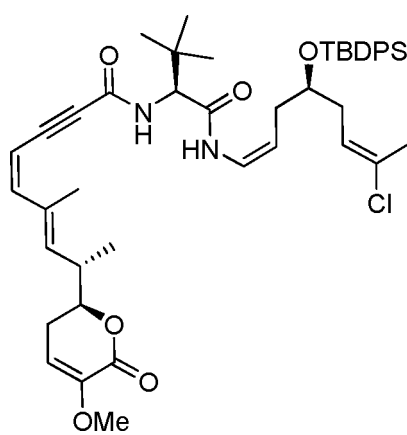
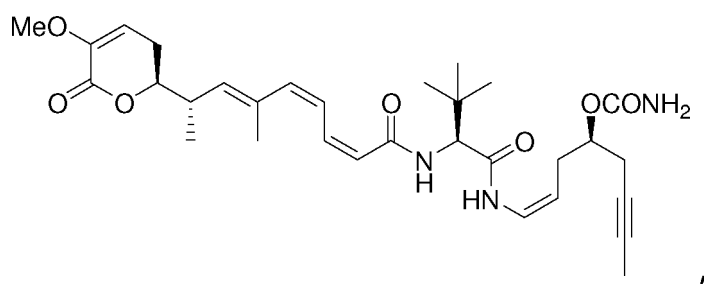
13. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **caracterizado** pelo fato de que uma ligação adicional está presente entre os átomos de C aos quais R_1 e R_2 estão ligados e uma ou duas ligações adicionais estão presentes entre os átomos de C aos quais R_3 e R_4 estão ligados.

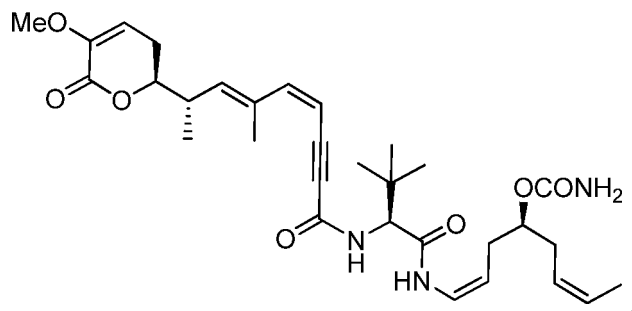
14. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato que apresenta a seguinte fórmula:









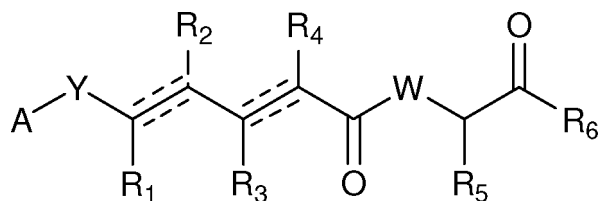


ou um sal, tautômero ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo.

5 15. Composição farmacêutica **caracterizada** por compreender um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 14, ou um sal, tautômero ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo, e um veículo ou diluente farmacologicamente aceitável.

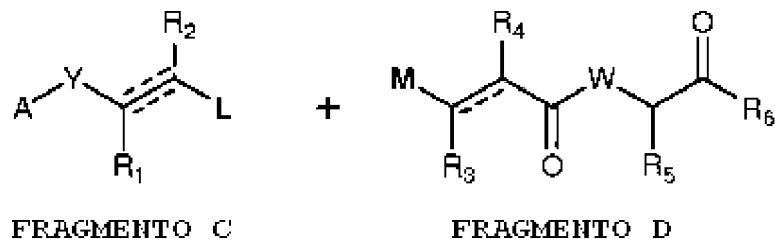
10 16. Uso de um composto conforme qualquer das reivindicações 1 a 14, ou um sal, tautômero ou estereoisômeros farmacologicamente aceitáveis do mesmo, **caracterizado** por ser na preparação de um medicamento para o tratamento de câncer.

15 17. Processo para a preparação de compostos de fórmula I



conforme definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 14, em que A, Y, W, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ e
20 R₆ são também conforme definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 14,

caracterizado por compreender o acoplamento dos fragmentos C e D



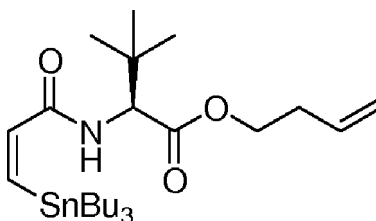
em que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , A , Y e W são os grupos desejados definidos no composto da fórmula I ou um grupo de proteção apropriado conforme necessário, e L e M são os grupos de reação ou saída apropriados.

18. Processo, de acordo com a reivindicação 17, **caracterizado** pelo fato de que o composto da fórmula I é qualquer composto conforme definido na reivindicação 14.

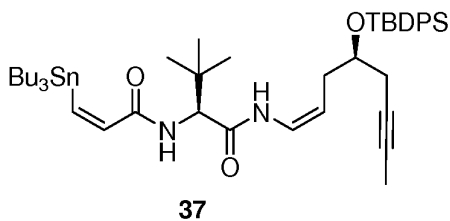
19. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 e 18, **caracterizado** pelo fato de que o grupo de saída L é iodeto.

20. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 19, **caracterizado** pelo fato de que o grupo de reação M é tributilestanho.

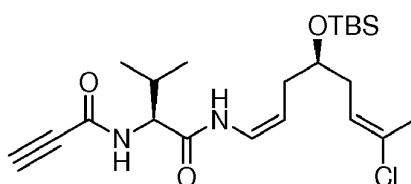
21. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 20, **caracterizado** pelo fato de que o fragmento D é



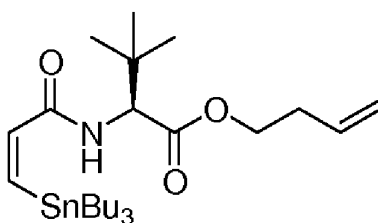
22. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 20, **caracterizado** pelo fato de que o fragmento D é



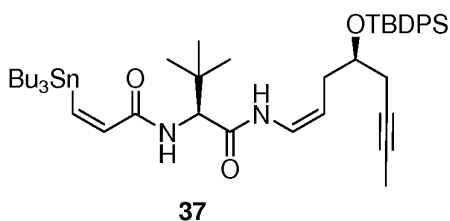
23. Composto conforme a definição do fragmento D na reivindicação 17 **caracterizado** pelo fato de ser



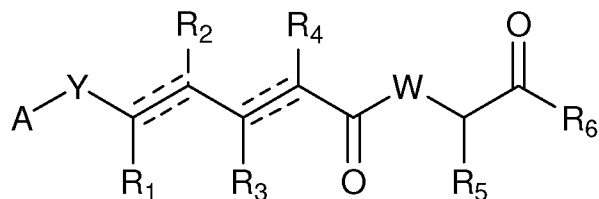
24. Composto conforme a definição do fragmento D na reivindicação 17 **caracterizado** pelo fato de ser



25. Composto conforme a definição do fragmento D na reivindicação 17 **caracterizado** pelo fato de ser

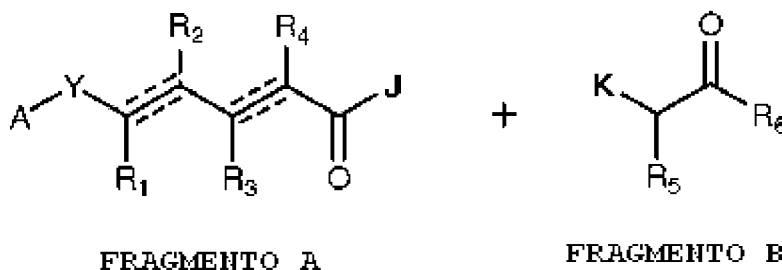


26. Processo para a preparação de compostos de fórmula I



conforme definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 14, em que A, Y, W, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ e R₆ são também conforme definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 14,

caracterizado por compreender o acoplamento dos fragmentos A e B



em que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, A e Y são os grupos desejados ou um grupo de proteção apropriado conforme necessário, e J e K são os grupos de reação ou saída apropriados.

27. Processo, de acordo com a reivindicação 26, **caracterizado** pelo fato de que o composto da fórmula I é qualquer composto conforme definido na reivindicação 14.