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

(21) BR 112021010704-5 A2

(22) Data do Depósito: 04/12/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 24/08/2021

(54) Título: COMPOSTO MACROCÍCLICO E USO DO MESMO

(51) Int. Cl.: A61K 31/4748; A61K 31/5386; A61P 1/16; A61P 3/00; A61P 7/06; (...).

(30) Prioridade Unionista: 05/12/2018 JP 2018-228234.

(71) Depositante(es): SCOHIA PHARMA, INC..

(72) Inventor(es): SHIGEMITSU MATSUMOTO; RYOMA HARA; NAOYOSHI NOGUCHI; HIDETO FUKUSHI; AYUMU NIIDA; SATOSHI SASAKI; MINORU IKOMA; TOSHITAKE KOBAYASHI; TSUYOSHI MAEKAWA.

(86) Pedido PCT: PCT JP2019048593 de 04/12/2019

(87) Publicação PCT: WO 2020/116660 de 11/06/2020

(85) Data da Fase Nacional: 02/06/2021

(57) Resumo: COMPOSTO MACROCÍCLICO E USO DO MESMO. Um composto representado pela seguinte fórmula (I): em que cada símbolo na fórmula é como descrito no presente documento ou um sal do mesmo tem uma atividade de ativação de NRF2 e espera-se que seja útil como um agente preventivo ou terapêutico para doenças associadas à tensão oxidativa, em particular, doença hepática (por exemplo, esteato-hepatite não alcoólica (NASH)), doença cardiovascular (por exemplo, insuficiência cardíaca ou hipertensão arterial pulmonar), doença pulmonar (por exemplo, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD)), doença renal (por exemplo, doença renal crônica (CKD) ou ferimento renal agudo (AKI)), doença do sistema nervoso central (por exemplo, doença de Parkinson), doença mitocondrial (por exemplo, ataxia motora de Friedreich, miopatia mitocondrial), doença inflamatória (por exemplo, esclerose múltipla (MS), doença inflamatória intestinal (IBD)), doença falciforme, câncer ou similares.

"COMPOSTO MACROCÍCLICO E USO DO MESMO"

Campo Técnico

[0001] A presente invenção se refere a um composto macrocíclico que tem uma atividade de ativação de fator 2 relacionado a eritroide de fator nuclear 2 (no presente documento, pode ser abreviado como "NRF2") e espera-se que seja útil no tratamento de doenças associadas a estresse oxidativo.

Técnica Antecedente

[0002] O estresse oxidativo se refere a uma condição em que a oxidação e a antioxidação estão desequilibradas e a reação de oxidação em excesso afeta adversamente os organismos, e é evidente que tal estresse oxidativo está intimamente relacionado a diversas patogêneses. Um corpo vivo fornece um mecanismo de defesa contra estresse oxidativo, e NRF2 (fator 2 relacionado a eritroide de fator nuclear 2) desempenha um papel central nesse mecanismo. Em um estado de equilíbrio, NRF2 é ligado a KEAP1 (proteína 1 associada a ECH tipo Kelch) e sua concentração intracelular é mantida baixa através de regulação de degradação por proteassomo. No entanto, quando recebe algum tipo de estresse oxidativo, NRF2 se dissocia de KEAP1, se transloca para o interior do núcleo e se liga a uma região transcricional chamada ARE (elemento de resposta antioxidante), por meio disso, induzindo a expressão genética de uma variedade de substâncias antioxidativas (ativação de NRF2). O sistema NRF2-KEAP1 é um mecanismo de defesa biológico para responder rapidamente a estresse oxidativo (Free Radical Biology and Medicine 2015 88: 362-372; Literatura Não Patentária 1).

Consequentemente, espera-se que os ativadores de NRF2 forneçam uma atividade antioxidativa forte ativando-se o sistema NRF2-KEAP1. Dentre os ativadores de NRF2, há um tipo que modifica um resíduo Cys de KEAP1, e há outro tipo que inibe a interação proteína-proteína de NRF2-KEAP1, mas ambos são conhecidos por ativarem NRF2 (Med Res Rev. 2016 36(5): 924-63; Literatura Não Patentária 2).

[0003] Acredita-se que os ativadores de NRF2 exibam eficácia na prevenção ou no tratamento para uma variedade de doenças de estresse oxidativo. Especificamente, os exemplos do doenças incluem doença hepática (esteato-hepatite não alcoólica (NASH) ou similares), doença de duto biliar (colangite esclerosante primária (PSC) ou similares), doença pulmonar (doença pulmonar obstrutiva (COPD) ou similares), doença renal (doença renal crônica (CKD), lesão renal aguda (AKI) ou similares), doença cardíaca (insuficiência cardíaca, hipertensão arterial pulmonar ou similares), doença do sistema nervoso central (doença de Parkinson, doença de Alzheimer, derrame cerebral ou similares), doença mitocondrial (ataxia motora de Friedreich, miopatia mitocondrial ou similares), doença inflamatória (por exemplo, esclerose múltipla (MS), doença inflamatória intestinal (IBD)), doença falciforme, câncer e similares (Clin Sci (Lond). 2015, 129(12): 989-99; Literatura Não Patentária 3).

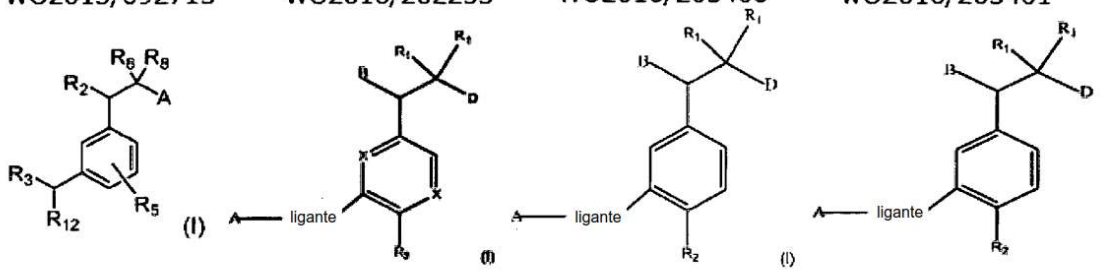
[0004] A metil bardoxolona (CDDO-Me), que ativa NRF2 ao modificar um resíduo Cys de KEAP1, exibiu o efeito de aprimoramento da função renal em um ensaio clínico de grande escala de pacientes com CKD com diabetes tipo 2; no entanto, efeitos adversos graves, como piora de evento cardiovascular e estabelecimento de insuficiência cardíaca, foram

confirmados, e, portanto, o ensaio clínico foi interrompido em um estágio precoce (N Engl J Med. 2013 26; 369(26): 2492-2503; Literatura Não Patentária 4). Espera-se que os compostos de baixo peso molecular que inibem a interação proteína-proteína de NRF2-KEAP1 exibam eficácia para as doenças de estresse oxidativo descritas acima ao ativar NRF2 através de um mecanismo diferente daquele de CDDO-Me.

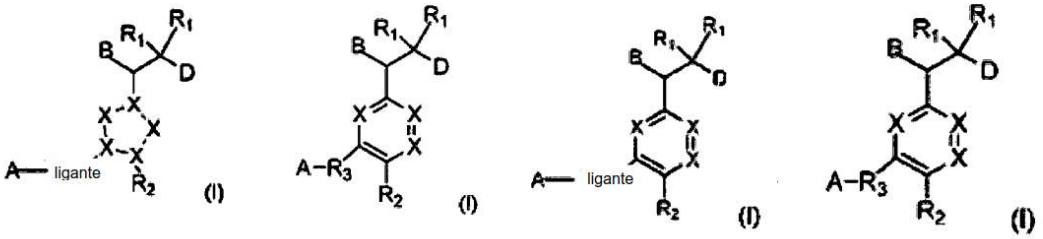
[0005] Até o momento, os compostos de tipo monocíclico, tipo de ligação de dois anéis e tipo de anel fusionado que têm uma atividade de regulação de NRF2 são conhecidos.

(1) Os seguintes compostos são conhecidos como os compostos do tipo monocíclico.

WO2015/092713 WO2016/202253 WO2016/203400 WO2016/203401

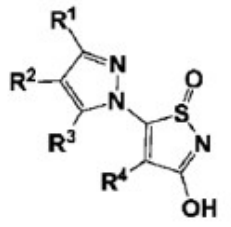


WO2018/109643 WO2018/109649 WO2018/109647 WO2018/109648



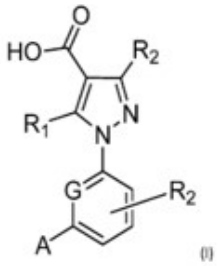
(2) Os seguintes compostos são conhecidos como os compostos do tipo de ligação de dois anéis.

WO2017/026516



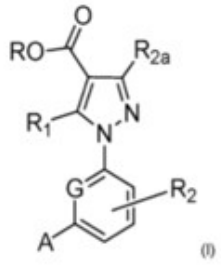
(I)

WO2017/060855



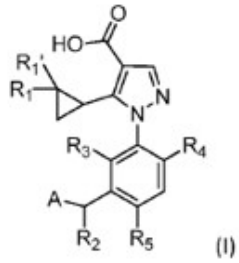
(I)

WO2017/060854



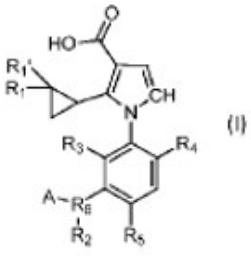
(I)

WO2018/109642



(I)

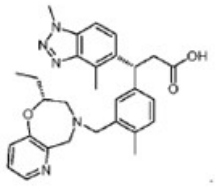
WO2018/109641



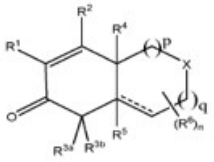
(I)

(3) Os seguintes compostos são conhecidos como os compostos do tipo de anel fusionado.

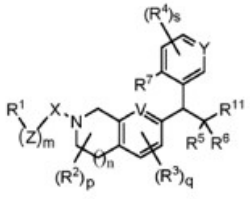
WO2018/109646



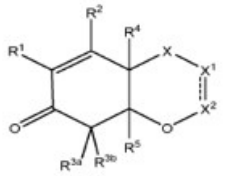
WO2018/125880



WO2018/140876



WO2018/140738



(A),

(Para símbolos nas fórmulas, consulte as publicações relevantes.)

[0006] Um objetivo da presente invenção consiste em fornecer um composto que tem uma atividade de ativação de NRF2, que tem uma estrutura inovadora e que espera-se que seja útil como um agente preventivo ou terapêutico para doenças associadas a estresse oxidativo, em particular, doença hepática (por exemplo, esteato-hepatite não alcoólica

(NASH)), doença de duto biliar (colangite esclerosante primária (PSC) ou similares), doença cardiovascular (por exemplo, insuficiência cardíaca ou hipertensão arterial pulmonar), doença pulmonar (por exemplo, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD)), doença renal (por exemplo, doença renal crônica (CKD) ou lesão renal aguda (AKI)), doença do sistema nervoso central (por exemplo, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, derrame cerebral), doença mitocondrial (por exemplo, ataxia motora de Friedreich, miopatia mitocondrial), doença inflamatória (por exemplo, esclerose múltipla (MS), doença inflamatória intestinal (IBD)), doença falciforme, câncer ou similares.

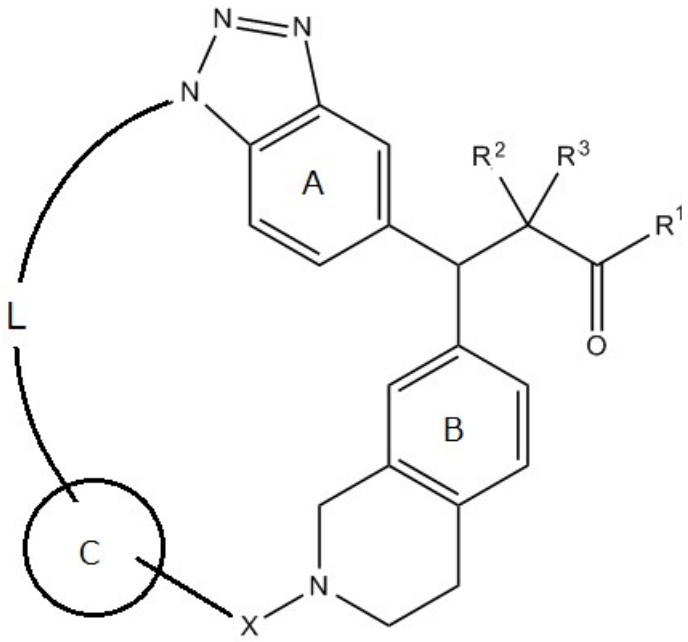
SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0007] Como resultado de estudos extensivos a fim de solucionar os problemas descritos acima, os presentes inventores constataram que um composto macrocíclico representado pela seguinte fórmula (I) tem uma atividade de ativação de NRF2, e, portanto, espera-se que seja útil como um agente preventivo ou terapêutico para doenças associadas a estresse oxidativo, em particular, doença hepática (por exemplo, esteato-hepatite não alcoólica (NASH)), doença de duto biliar (colangite esclerosante primária (PSC) ou similares), doença cardiovascular (por exemplo, insuficiência cardíaca ou hipertensão arterial pulmonar), doença pulmonar (por exemplo, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD)), doença renal (por exemplo, doença renal crônica (CKD) ou lesão renal aguda (AKI)), doença do sistema nervoso central (por exemplo, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, derrame cerebral), doença mitocondrial (por exemplo, ataxia motora de Friedreich, miopatia mitocondrial),

doença inflamatória (por exemplo, esclerose múltipla (MS), doença inflamatória intestinal (IBD)), doença falciforme, câncer ou similares, por meio disso, completando a presente invenção.

[0008] Ou seja, a presente invenção é da seguinte forma: <1>

[0009] Um composto representado pela seguinte fórmula (I):



(I)

em que

R^1 é OH, ORy ou NHRy;

Ry é um grupo C_{1-6} alquila opcionalmente substituído ou um grupo cíclico opcionalmente substituído;

R^2 e R^3, que podem ser iguais ou diferentes, são um átomo de hidrogênio ou um grupo C_{1-6} alquila opcionalmente substituído, ou R^2 e R^3 são unidos para formar um grupo C_{3-6} cicloalquila;

X é C(=O), SO_2 ou $CR^{x1}R^{x2}$;
R^{x1} e R^{x2}, que podem ser iguais ou diferentes, são um átomo de hidrogênio ou um grupo C_{1-6} alquila opcionalmente substituído;
anel A é um anel de benzeno que pode ter um substituinte (ou substituintes) adicional;
anel B é um anel de benzeno que pode ter um substituinte (ou substituintes) adicional;
anel C é um anel aromático de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído que pode conter um heteroátomo (ou heteroátomos) no anel; e
L é C_{4-8} alquileno opcionalmente substituído, saturado ou insaturado opcionalmente inserido por um heteroátomo,
ou um sal do mesmo.
<2>

[0010] O composto de acordo com <1> acima ou um sal do mesmo, em que na fórmula (I),
L é $-(CR^4R^5)n-Y^1-(CR^6R^7)m-Y^2-*$
em que * representa fixação a anel C;
n é um número inteiro de 2 ou mais e 4 ou menos;
m é um número inteiro de 1 ou mais e 4 ou menos;
R^4 e R^5 são iguais ou diferentes entre si, e são, cada um, um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, OH, um grupo C_{1-6} alquila opcionalmente substituído ou um grupo C_{1-6} alcóxi opcionalmente substituído, ou R^4 e R^5 são unidos para formar um grupo C_{3-6} cicloalquila opcionalmente substituído, e uma pluralidade de R^4 ou uma pluralidade de R^5 pode ser igual ou diferente entre si, e o R^4 ou R^5 adjacente pode ser unido para formar uma ligação dupla;
R^6 e R^7 são iguais ou diferentes entre si, e são, cada um,

um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, OH, um grupo C_{1-6} alquila opcionalmente substituído ou um grupo C_{1-6} alcóxi opcionalmente substituído, ou R^6 e R^7 são unidos para formar um grupo C_{3-6} cicloalquila opcionalmente substituído, e quando m é 2 ou mais, uma pluralidade de R^6 ou uma pluralidade de R^7 pode ser igual ou diferente entre si, e o R^6 ou R^7 adjacente pode ser unido para formar uma ligação dupla;
Y^1 e Y^2, que podem ser iguais ou diferentes, são uma ligação, um átomo de oxigênio, um átomo de enxofre, SO, SO_2 ou NR^8, com a condição de que quando Y^1 é uma ligação, m é 1 ou 4; e R^8 é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila opcionalmente substituído ou um grupo C_{1-6} alcóxi opcionalmente substituído, com a condição de que quando uma pluralidade de R^8 está presente, a pluralidade de R^8 pode ser igual ou diferente entre si.

<3>

[0011] O composto de acordo com <1> ou <2> acima, ou um sal do mesmo, em que na fórmula (I),
L é selecionado a partir do grupo que consiste nas seguintes fórmulas:

$-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-CR^6R^7-CR^6R^7-*$;

$-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-*$;

$-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-O-*$;

$-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-O-CR^6R^7-*$; e

$-CR^4R^5-CR^4R^5-O-CR^6R^7-CR^6R^7-*$.

<4-1>

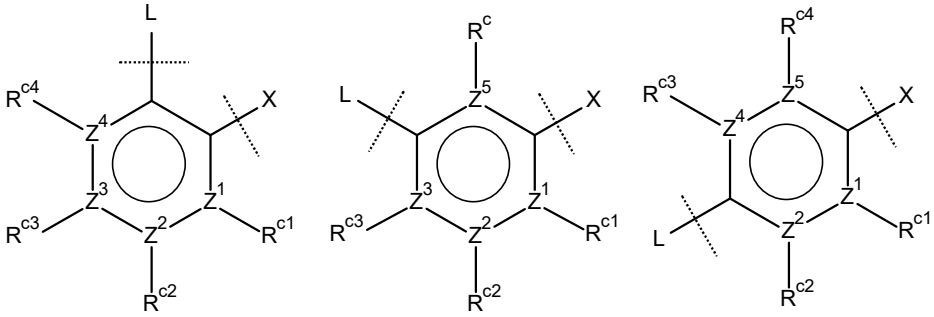
[0012] O composto, de acordo com qualquer um dentre <1> a <3> acima, ou um sal do mesmo, em que na fórmula (I),
R^1 é OH ou ORy;
Ry é um grupo cíclico opcionalmente substituído;

R^2 e R^3, que podem ser iguais ou diferentes, são um átomo de hidrogênio ou um grupo C_{1-6} alquila opcionalmente substituído;
X é C(=O);
anel A é um anel de benzeno que pode ter um substituinte (ou substituintes) adicional;
anel B é um anel de benzeno que pode ter um substituinte (ou substituintes) adicional; e
anel C é um anel de benzeno opcionalmente substituído.
<4-2>

[0013] O composto, de acordo com qualquer um dentre <1> a <3> acima, ou um sal do mesmo, em que na fórmula (I),
R^1 é OH ou ORy;
Ry é um grupo C_{1-6} alquila;
R^2 e R^3, que podem ser iguais ou diferentes, são um átomo de hidrogênio ou um grupo C_{1-3} alquila;
X é C(=O);
anel A é um anel de benzeno que pode ter um substituinte (ou substituintes) adicional de um átomo de flúor, um átomo de cloro, um grupo C_{1-3} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 substituintes (selecionado a partir de um átomo de halogênio e um grupo C_{1-3} alcóxi), ou um grupo C_{1-3} alcóxi opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes (selecionado a partir de um átomo de halogênio e um grupo C_{1-3} alcóxi);
anel B é um anel de benzeno que pode ter um substituinte (ou substituintes) adicional de um átomo de flúor, um átomo de cloro, um grupo ciano, um grupo C_{1-3} alquila opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes (selecionado a partir de um átomo de halogênio e um grupo C_{1-3} alcóxi), ou um grupo

C_{1-3} alcóxi opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes (selecionado a partir de um átomo de halogênio e um grupo C_{1-3} alcoxi); e

anel C é um grupo representado pela seguinte fórmula:



(C-3) (C-4) (C-5)

em que Z^1, Z^2, Z^3, Z^4 e Z^5, que podem ser iguais ou diferentes, representam um átomo de carbono ou um átomo de nitrogênio;

R^c representa um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo hidróxi, um grupo C_{1-6} alquila opcionalmente halogenado, um grupo C_{1-6} alcóxi opcionalmente halogenado ou um grupo C_{3-10} cicloalquila; e

R^{c1}, R^{c2}, R^{c3} e R^{c4}, que podem ser iguais ou diferentes, são um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo hidróxi, um grupo C_{1-6} alquila opcionalmente halogenado, um grupo C_{1-6} alcóxi opcionalmente halogenado ou um grupo C_{3-10} cicloalquila; ou dois adjacentes de R^{c1}, R^{c2}, R^{c3} e R^{c4} são unidos para formar um anel opcionalmente substituído, com a condição de que quando Z^1, Z^2, Z^3, Z^4 ou Z^5 é um átomo de nitrogênio, R^c, R^{c1}, R^{c2}, R^{c3} ou R^{c4} não está presente.

<5>

[0014] O composto, de acordo com qualquer um dentre <1> a <4> acima, ou um sal do mesmo, em que na fórmula (I),

R^1 é OH;

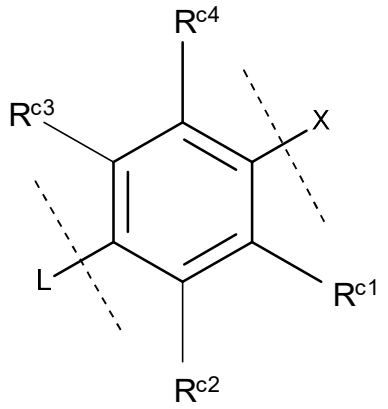
R^2 e R^3, que podem ser iguais ou diferentes, são um átomo de hidrogênio ou um grupo C_{1-3} alquila;

X é C(=O);

anel A é um anel de benzeno que pode ter um substituinte adicional de um grupo C_{1-3} alquila;

anel B é um anel de benzeno que não tem um substituinte adicional; e

anel C é um grupo representado pela seguinte fórmula:



em que

R^{c1} e R^{c4}, que podem ser iguais ou diferentes, são um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila opcionalmente halogenado, um grupo C_{1-6} alcóxi opcionalmente halogenado, um átomo de cloro ou um átomo de flúor, e R^{c2} e R^{c3} são, cada um, um átomo de hidrogênio; e

L é $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-*$,

$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-O-*$,

$-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_2-*$ ou

$-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-*$.

<6>

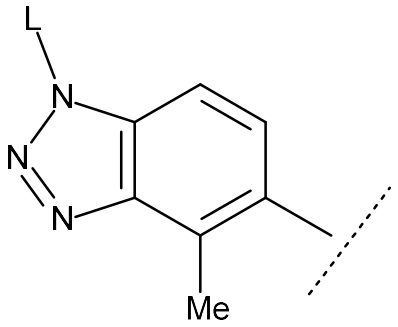
[0015] O composto, de acordo com qualquer um dentre <1> a <5> acima, ou um sal do mesmo, em que na fórmula (I),

R^1 é OH;

R^2 e R^3, que podem ser iguais ou diferentes, são um átomo de hidrogênio ou um grupo metila;

X é C(=O);

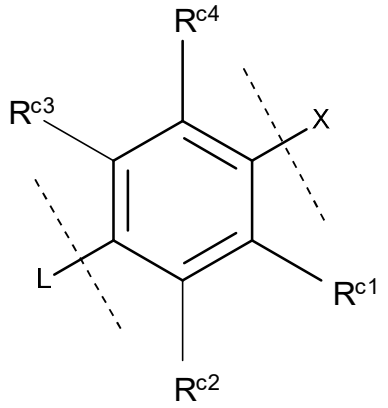
anel A é uma estrutura representada pela seguinte fórmula:



;

anel B é um anel de benzeno que não tem um substituinte adicional;

anel C é um grupo representado pela seguinte fórmula:



em que

R^{c1} e R^{c4}, que podem ser iguais ou diferentes, são um átomo de hidrogênio, um átomo de cloro ou um grupo metila, e R^{c2} e R^{c3} são, cada um, um átomo de hidrogênio; e

L é $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-*$,

$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-O-*$,

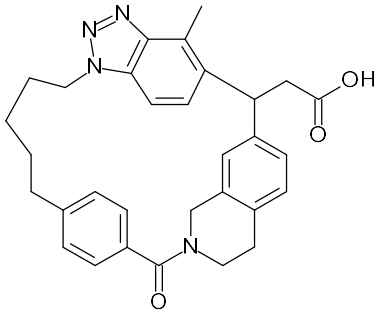
$-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_2-*$ ou

-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-*.

<7>

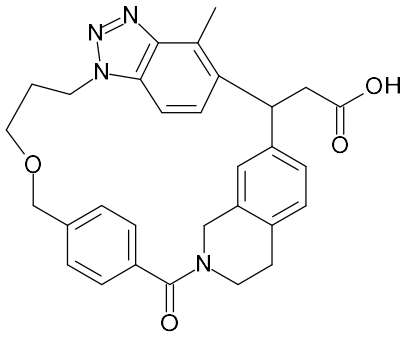
[0016] Um composto selecionado a partir do grupo que consiste no seguinte:

ácido [32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético:



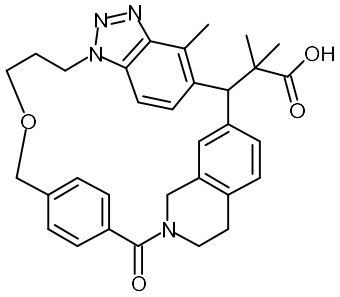
;

ácido [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético:



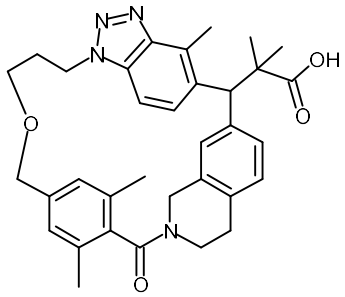
;

ácido 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]propiônico:



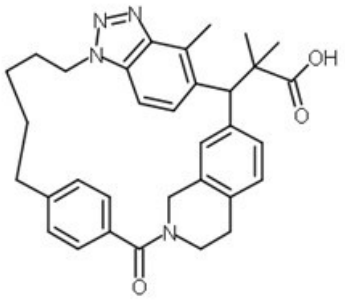
;

ácido 2-metil-2-[18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]propiônico:



;

ácido 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]propiônico

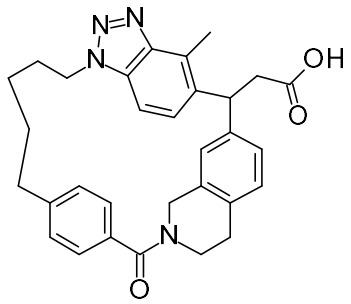


;

ou um sal do mesmo.

<7-2>

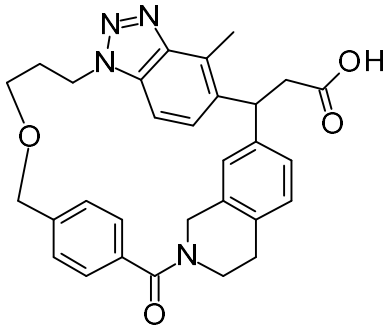
[0017] ácido [32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético:



ou um sal do mesmo.

<7-3>

[0018] ácido [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético:



ou um sal do mesmo.

<8>

[0019] Um medicamento que inclui o composto, de acordo com qualquer um dentre <1> a <7> acima ou um sal do mesmo.

<9>

[0020] O medicamento, de acordo com <8> acima, em que o medicamento é um ativador de NRF2.

<10>

[0021] O medicamento, de acordo com <9> acima, em que o

medicamento é um agente preventivo ou terapêutico para doença hepática e de duto biliar, doença cardiovascular, doença pulmonar, doença renal, doença do sistema nervoso central, câncer, doença falciforme, doença mitocondrial ou doença inflamatória.

<11>

[0022] Uma composição farmacêutica que compreende o composto, de acordo com qualquer um dentre <1> a <7> acima, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para o uso na prevenção ou no tratamento para doença hepática e de duto biliar, doença cardiovascular, doença pulmonar, doença renal, doença do sistema nervoso central, câncer, doença falciforme, doença mitocondrial ou doença inflamatória.

<12>

[0023] Um método de ativação de NRF2 em um mamífero que compreende administrar o composto, de acordo com qualquer um dentre <1> a <7> acima, ou um sal do mesmo ao mamífero em uma quantidade eficaz.

<13>

[0024] Um método de prevenção ou tratamento de doença hepática e de duto biliar, doença cardiovascular, doença pulmonar, doença renal, doença do sistema nervoso central, câncer, doença falciforme, doença mitocondrial ou doença inflamatória em um mamífero, que compreende administrar o composto, de acordo com qualquer um dentre <1> a <7>, ou um sal do mesmo ao mamífero.

<14>

[0025] O uso do composto, de acordo com qualquer um dentre <1> a <7> acima, ou um sal do mesmo para produzir um agente preventivo ou terapêutico para doença hepática e de duto

biliar, doença cardiovascular, doença pulmonar, doença renal, doença do sistema nervoso central, câncer, doença falciforme, doença mitocondrial ou doença inflamatória.

[0026] A presente invenção pode fornecer um composto que tem uma atividade de ativação de NRF2 excelente, e espera-se que seja útil como um agente preventivo ou terapêutico para doenças associadas a estresse oxidativo, em particular, doença hepática e de duto biliar, como doença hepática (por exemplo, esteato-hepatite não alcoólica (NASH)) e doença de duto biliar (colangite esclerosante primária (PSC) ou similares), doença cardiovascular (por exemplo, insuficiência cardíaca ou hipertensão arterial pulmonar), doença pulmonar (por exemplo, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD)), doença renal (por exemplo, doença renal crônica (CKD) ou lesão renal aguda (AKI)), doença do sistema nervoso central (por exemplo, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, derrame cerebral), doença mitocondrial (por exemplo, ataxia motora de Friedreich, miopatia mitocondrial), doença inflamatória (por exemplo, esclerose múltipla (MS), doença inflamatória intestinal (IBD)), doença falciforme, câncer ou similares.

DESCRIÇÃO DETALHADA DAS MODALIDADES PREFERENCIAIS

(Descrição Detalhada da Invenção)

[0027] Doravante no presente documento, a presente invenção será descrita em detalhes.

[0028] Doravante no presente documento, a definição de cada substituinte, como usado no presente documento, será descrita em detalhes. Salvo se indicado de outro modo, cada substituinte tem a seguinte definição.

[0029] Exemplos do "átomo de halogênio", como usado no

presente documento, incluem flúor, cloro, bromo e iodo.

[0030] Exemplos do "grupo C_{1-6} alquila", como usado no presente documento, incluem metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, *terc*-butila, pentila, isopentila, neopentila, 1-etilpropila, hexila, iso-hexila, 1,1-dimetilbutila, 2,2-dimetilbutila, 3,3-dimetilbutila e 2-etilbutila.

[0031] Exemplos do "grupo cíclico" no "grupo cíclico opcionalmente substituído" incluem um grupo C_{3-10} cicloalquila, um grupo C_{3-10} cicloalquenila, um grupo C_{6-14} arila, um grupo heterocíclico aromático e um grupo heterocíclico não aromático.

[0032] Observa-se que o "anel opcionalmente substituído" significa um anel que não tem uma mão de ligação do grupo cíclico definido como o "grupo cíclico opcionalmente substituído".

[0033] Exemplos do "grupo C_{3-10} cicloalquila", como usado no presente documento, incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, ciclo-heptila, ciclo-octila, biciclo[2.2.1]heptila, biciclo[2.2.2]octila, biciclo[3.2.1]octila e adamantila.

[0034] O grupo C_{3-10} cicloalquila pode ser fusionado com um anel de benzeno, e exemplos de tal anel fusionado incluem tetra-hidronaftila e di-hidroindenila.

[0035] Exemplos do "grupo C_{3-10} cicloalquenila" incluem ciclopropenila, ciclobutenila, ciclopentenila, ciclo-hexenila, ciclo-heptenila e ciclo-octenila.

[0036] Exemplos do "grupo C_{6-14} arila" incluem fenila, 1-naftila, 2-naftila, 1-antrila, 2-antrila e 9-antrila.

[0037] O grupo C_{6-14} arila descrito acima pode ser

fusionado com um anel de C_{3-10} cicloalcano (preferencialmente, um anel de C_{5-6} cicloalcano (por exemplo, ciclopentano e ciclo-hexano)), e exemplos de tal anel fusionado incluem tetra-hidronaftila e di-hidroindenila.

[0038] O grupo heterocíclico aromático no "grupo cíclico" do "grupo cíclico opcionalmente substituído" é preferencialmente um grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 membros, e, mais preferencialmente, um grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 membros (por exemplo, piridila, tiazolila, oxazolila, pirazolila, triazolila e tienila), ou um grupo heterocíclico aromático policíclico fusionado de 8 a 14 membros (preferencialmente, bicíclico ou tricíclico) (por exemplo, indazolila, indolila, benzimidazolila, benzotriazolila, benzotienila e benzofurila).

[0039] O grupo heterocíclico não aromático no "grupo cíclico" do "grupo cíclico opcionalmente substituído" é preferencialmente um grupo heterocíclico não aromático de 3 a 14 membros, e, mais preferencialmente um grupo heterocíclico não aromático monocíclico de 3 a 8 membros (por exemplo, oxetanila e tetra-hidropiranila) ou um grupo heterocíclico não aromático policíclico fusionado de 9 a 14 membros (preferencialmente, bicíclico ou tricíclico) (por exemplo, di-hidrocumenila, di-hidrobenzofurila, di-hidrobenzodioxepinila, tetra-hidroquinolila, tetra-hidroisoquinolila, indolinila, di-hidrobenzodioxinila, di-hidrobenzoxazinila e di-hidrobenzoxazepinila).

[0040] Adicionalmente, o grupo heterocíclico não aromático pode ser um anel espiro, e exemplos de tal anel espiro incluem espiro[1-benzofuran-2,1'-ciclopropano]-ila, espiro[1-benzofuran-2,1'-ciclo-hexano]-ila, tetra-hidro-3H-

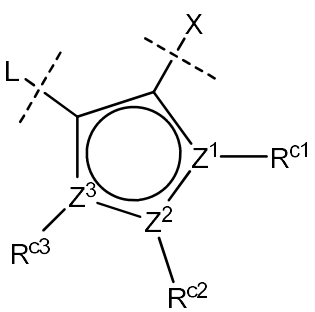
espiro[1-benzofuran-2,4'-pirano]-ila, espiro[1-benzofuran-2,1'-ciclopentano]-ila e di-hidroespiro[1,4-benzoxazina-2,1'-ciclobutano]-ila.

[0041] Exemplos do "grupo C_{3-6} cicloalquila" como usado no presente documento incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e ciclo-hexila.

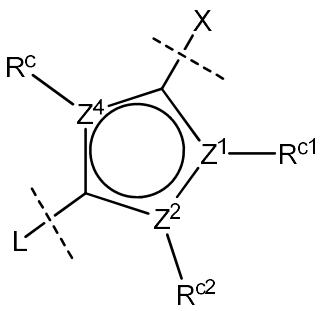
[0042] Exemplos do "grupo C_{1-6} alcóxi", como usado no presente documento incluem metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, isobutóxi, sec-butóxi, *terc*-butóxi, pentilóxi e hexilóxi.

[0043] Exemplos do "anel aromático de 5 ou 6 membros que pode conter um heteroátomo (ou heteroátomos) no anel" como usado no presente documento incluem um anel heterocíclico aromático de 5 ou 6 membros que contém, além de átomos de carbono, 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de um átomo de nitrogênio, um átomo de enxofre e um átomo de oxigênio como os átomos constituintes do anel, ou um anel carbocíclico aromático de 6 membros que não inclui heteroátomos.

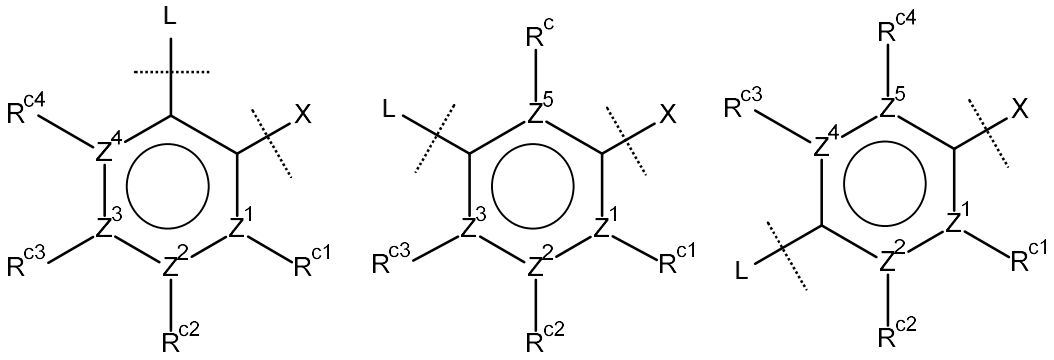
[0044] Além disso, o "anel aromático de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído que pode conter um heteroátomo (ou heteroátomos) no anel" é especificamente representado pelas seguintes fórmulas:



(C-1)



(C-2)



(C-3) (C-4) (C-5)

em que Z^1, Z^2, Z^3, Z^4 e Z^5, que podem ser iguais ou diferentes, são um átomo de carbono ou um átomo de nitrogênio;

R^c representa um átomo de hidrogênio, ou um átomo de halogênio, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo hidróxi, um grupo C_{1-6} alquila opcionalmente halogenado, um grupo C_{1-6} alcóxi opcionalmente halogenado ou um grupo C_{3-10} cicloalquila; e

R^{c1}, R^{c2}, R^{c3} e R^{c4}, que podem ser iguais ou diferentes, são um átomo de hidrogênio, ou um átomo de halogênio, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo hidróxi, um grupo C_{1-6} alquila opcionalmente halogenado, um grupo C_{1-6} alcóxi opcionalmente halogenado ou um grupo C_{3-10} cicloalquila; ou dois adjacentes de R^{c1}, R^{c2}, R^{c3} e R^{c4}, tomados juntamente, podem formar um anel opcionalmente substituído, com a condição de que quando Z^1, Z^2, Z^3, Z^4 ou Z^5 é um átomo de nitrogênio, R^c, R^{c1}, R^{c2}, R^{c3} ou R^{c4} não está presente.

[0045] Observa-se que as fórmulas (C-1) a (C-5) são fixadas a X e L na fórmula (I) em determinadas posições de ligação.

[0046] "Opcionalmente halogenado", como usado no presente documento, significa, por exemplo, opcionalmente substituído

com 1 a 7, preferencialmente 1 a 5 átomos de halogênio.

[0047] Os exemplos adequados de tal anel heterocíclico aromático de 5 ou 6 membros incluem tiofeno, furano, pirrol, imidazol, pirazol, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, triazol, tetrazol e triazina, e um anel carbocíclico aromático de 6 membros que não contém heteroátomos é um anel de benzeno.

[0048] O "C_{4-8} alquileno linear saturado ou insaturado opcionalmente inserido por um heteroátomo", como usado no presente documento significa um grupo alquileno linear saturado ou insaturado no qual um ou dois heteroátomos selecionados a partir de um átomo de nitrogênio ou NR^c (R^c é um átomo de hidrogênio ou um grupo C_{1-6} alquila que tem opcionalmente um substituinte), um átomo de enxofre, SO, SO_2, e um átomo de oxigênio são inseridos em uma posição arbitrária de um C_{4-8} alquileno, portanto, dividindo tal alquileno em dois ou mais; um grupo alquileno linear saturado ou insaturado que é substituído com um heteroátomo descrito acima; ou um grupo C_{4-8} alquileno linear saturado ou insaturado.

[0049] Ainda especificamente, esse é um grupo representado pela seguinte fórmula:

$-(CR^4R^5)n-Y^1-(CR^6R^7)m-Y^2-*$

em que * representa fixação a anel C;

n é um número inteiro de 2 ou mais e 4 ou menos;

m é um número inteiro de 1 ou mais e 4 ou menos;

R^4 e R^5, que podem ser iguais ou diferentes entre si, são um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, OH, um grupo C_{1-6} alquila ou um grupo C_{1-6} alcóxi opcionalmente substituído,

ou R^4 e R^5 são unidos para formar um grupo C_{3-6} cicloalquila opcionalmente substituído, e uma pluralidade de R^4 ou uma pluralidade de R^5 podem ser iguais ou diferentes entre si, e o R^4 ou R^5 adjacentes podem ser unidos para formar uma ligação dupla;

R^6 e R^7, que podem ser iguais ou diferentes entre si, são, cada um, um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, OH, um grupo C_{1-6} alquila opcionalmente substituído ou um grupo C_{1-6} alcóxi opcionalmente substituído, ou R^6 e R^7 são unidos para formar um grupo C_{3-6} cicloalquila opcionalmente substituído, e quando m é 2 ou mais, uma pluralidade de R^6 ou uma pluralidade de R^7 podem ser iguais ou diferentes entre si, e o R^6 ou R^7 adjacentes podem ser unidos para formar uma ligação dupla;

Y^1 e Y^2, que podem ser iguais ou diferentes, são uma ligação, um átomo de oxigênio, NR^8, um átomo de enxofre, SO ou SO_2, com a condição de que quando Y^1 é uma ligação, m é 1 ou 4; e R^8 é um átomo de hidrogênio ou um grupo C_{1-6} alquila opcionalmente substituído, com a condição de que quando uma pluralidade de R^8 está presente, a pluralidade de R^8 pode ser igual ou diferente entre si.

[0050] "R^4 e R^5 são unidos para formar um grupo C_{3-6} cicloalquila opcionalmente substituído" ou "R^6 e R^7 são unidos para formar um grupo C_{3-6} cicloalquila opcionalmente substituído" significa um grupo C_{3-6} cicloalquila opcionalmente substituído que inclui o átomo de carbono ao qual R^4 e R^5 são fixados ou o átomo de carbono ao qual R^6 e R^7 são fixados como o elemento constituinte do anel.

[0051] "R^6 ou R^7 adjacentes pode ser unido para formar uma ligação dupla" significa, por exemplo, no caso de $-CR^6R^7-$

CR^6R^7-, que é -CR^6=CR^7-, -CR^7=CR^6-, -CR^7=CR^7- ou -CR^6=CR^6-.

[0052] Especificamente, grupos preferenciais representados pela fórmula: -(CR^4R^5)n-Y^1-(CR^6R^7)m-Y^2-* em que os símbolos na fórmula são como definido acima, são os grupos mostrados na Tabela 1 abaixo.

[Tabela 1]

-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-*

-CR4R5-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-NR8-*

-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7NR8-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR6R7-NR8-*

[0053] Preferencialmente, esse é qualquer dos grupos representados pelas seguintes fórmulas:

$-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-*$;

$-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-O-*$;

$-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-O-CR^6R^7-*$; e

$-CR^4R^5-CR^4R^5-O-CR^6R^7-CR^6R^7-*$.

[0054] Mais preferencialmente, esse é qualquer dos grupos

representados pelas seguintes fórmulas:

$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-*$; e

$-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_2-*$.

[0055] Exemplos do substituinte no "grupo C_{1-6} alquila opcionalmente substituído", o "grupo cíclico opcionalmente substituído", o "um anel de benzeno que pode ter um substituinte (ou substituintes) adicional", o "anel aromático de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído que pode conter um heteroátomo (ou heteroátomos) no anel", e o "C_{4-8} alquileno linear opcionalmente substituído, saturado ou insaturado opcionalmente inserido por um heteroátomo", como usado no presente documento incluem substituintes selecionados a partir de Grupo Substituinte A descrito abaixo, e o número do substituinte é, por exemplo, de 1 a 5 (preferencialmente 1 a 3). Quando o número do substituinte é dois ou mais, tais substituintes podem ser iguais ou diferentes entre si.

[Grupo Substituinte A]

[0056]

(1) Átomo de halogênio;

(2) Grupo ciano;

(3) Grupo nitro;

(4) Grupo hidrocarboneto opcionalmente substituído;

(5) Grupo heterocíclico opcionalmente substituído;

(6) Grupo acila;

(7) Grupo amino opcionalmente substituído;

(8) Grupo carbamoíla opcionalmente substituído;

(9) Grupo tiocarbamoíla opcionalmente substituído;

(10) Grupo sulfamoíla opcionalmente substituído;

(11) Grupo hidróxi opcionalmente substituído;

(12) Grupo sulfanila (SH) opcionalmente substituído; e

(13) Grupo silila opcionalmente substituído.

[0057] Exemplos do "grupo hidrocarboneto" do "grupo hidrocarboneto opcionalmente substituído" no Grupo Substituinte A incluem um grupo C_{1-6} alquila, um grupo C_{2-6} alquenila, um grupo C_{2-6} alquinila, um grupo C_{3-10} cicloalquila, um grupo C_{3-10} cicloalquenila, um grupo C_{6-14} arila e um grupo C_{7-16} aralquila.

[0058] Exemplos do "grupo C_{2-6} alquenila" incluem etenila, 1-propenila, 2-propenila, 2-metil-1-propenila, 1-butenila, 2-butenila, 3-butenila, 3-metil-2-butenila, 1-pentenila, 2-pentenila, 3-pentenila, 4-pentenila, 4-metil-3-pentenila, 1-hexenila, 3-hexenila e 5-hexenila.

[0059] Exemplos do "grupo C_{2-6} alquinila" incluem etinila, 1-propinila, 2-propinila, 1-butinila, 2-butinila, 3-butinila, 1-pentinila, 2-pentinila, 3-pentinila, 4-pentinila, 1-hexinila, 2-hexinila, 3-hexinila, 4-hexinila, 5-hexinila e 4-metil-2-pentinila.

[0060] Exemplos do "grupo C_{7-16} aralquila" incluem benzila, fenotila, naftilmetila e fenilpropila.

[0061] Exemplos do "grupo hidrocarboneto opcionalmente substituído" no Grupo Substituinte A incluem um grupo hidrocarboneto que tem opcionalmente um substituinte selecionado a partir de Grupo Substituinte B descrito abaixo.

[Grupo Substituinte B]

[0062]

(1) Átomo de halogênio;

(2) Grupo nitro;

(3) Grupo ciano;

(4) Grupo oxo;

(5) Grupo hidróxi;
(6) Grupo C_{1-6} alcóxi opcionalmente halogenado;
(7) Grupo ariloxi C_{6-14} (por exemplo, fenóxi, naftóxi);
(8) Grupo C_{7-16} aralquilóxi (por exemplo, benzilóxi);
(9) Grupo óxi de anel heterocíclico aromático de 5 a 14 membros (por exemplo, piridilóxi);
(10) Grupo óxi de anel heterocíclico não aromático de 3 a 14 membros (por exemplo, morfolinilóxi, piperidinilóxi);
(11) Grupo C_{1-6} alquil-carbonilóxi (por exemplo, acetóxi, propanoilóxi);
(12) Grupo C_{6-14} aril-carbonilóxi (por exemplo, benzoilóxi, 1-naftoilóxi, 2-naftoilóxi);
(13) Grupo C_{1-6} alcoxi-carbonilóxi (por exemplo, metoxicarbonilóxi, etoxicarbonilóxi, propoxicarbonilóxi, butoxicarbonilóxi);
(14) Grupo mono ou di-C_{1-6} alquil-carbamoilóxi (por exemplo, metilcarbamoilóxi, etilcarbamoilóxi, dimetilcarbamoilóxi, dietilcarbamoilóxi);
(15) Grupo C_{6-14} aril-carbamoilóxi (fenilcarbamoilóxi, naftilcarbamoilóxi);
(16) Grupo carbonilóxi de anel heterocíclico aromático de 5 a 14 membros (por exemplo, nicotinoilóxi);
(17) Grupo carbonilóxi não aromático de 3 a 14 membros (por exemplo, morfolinilcarbonilóxi, piperidinilcarbonilóxi);
(18) Grupo C_{1-6} alquilsulfonilóxi opcionalmente halogenado (por exemplo, metilsulfonilóxi, trifluorometilsulfonilóxi);
(19) Grupo C_{6-14} arilsulfonilóxi opcionalmente substituído com um grupo C_{1-6} alquila (por exemplo, fenilsulfonilóxi, toluenossulfonilóxi);
(20) Grupo C_{1-6} alquiltio opcionalmente halogenado;

(21) Grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 membros;
(22) Grupo heterocíclico não aromático de 3 a 14 membros;
(23) Grupo formila;
(24) Grupo carbóxi;
(25) Grupo C_{1-6} alquil-carbonila opcionalmente halogenado;
(26) Grupo C_{6-14} aril-carbonila;
(27) Grupo carbonila de anel heterocíclico aromático de 5 a 14 membros;
(28) Grupo carbonila de anel heterocíclico não aromático de 3 a 14 membros;
(29) Grupo C_{1-6} alcoxi-carbonila;
(30) Grupo C_{6-14} ariloxi-carbonila (por exemplo, feniloxicarbonila, 1-naftiloxicarbonila, 2-naftiloxicarbonila);
(31) Grupo C_{7-16} aralquiloxi-carbonila (por exemplo, benziloxicarbonila, fenotiloxicarbonila);
(32) Grupo carbamoíla;
(33) Grupo tiocarbamoíla;
(34) Grupo mono ou di-C_{1-6} alquil-carbamoíla;
(35) Grupo C_{6-14} aril-carbamoíla (por exemplo, fenilcarbamoíla);
(36) Grupo carbamoíla de anel heterocíclico aromático de 5 a 14 membros (por exemplo, piridilcarbamoíla, tienilcarbamoíla);
(37) grupo carbamoíla de anel heterocíclico não aromático de 3 a 14 membros (por exemplo, morfolinilcarbamoíla, piperidinilcarbamoíla);
(38) Grupo C_{1-6} alquilsulfonila opcionalmente halogenado;
(39) Grupo C_{6-14} arilsulfonila;
(40) Grupo sulfonila de anel heterocíclico aromático de 5 a

14 membros (por exemplo, piridilsulfonila, tienilsulfonila);
(41) Grupo C_{1-6} alquilsulfinila opcionalmente halogenado;
(42) Grupo C_{6-14} arilsulfinila (por exemplo, fenilsulfinila, 1-naftilsulfinila, 2-naftilsulfinila);
(43) Grupo sulfinila de anel heterocíclico aromático de 5 a 14 membros (por exemplo, piridilsulfinila, tienilsulfinila);
(44) Grupo amino;
(45) Grupo mono ou di-C_{1-6} alquilamino (por exemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, N-etil-N-metilamino);
(46) Grupo mono ou di-C_{6-14} arilamino (por exemplo, fenilamino);
(47) Grupo amino de anel heterocíclico aromático de 5 a 14 membros (por exemplo, piridilamino);
(48) Grupo C_{7-16} aralquilamino (por exemplo, benzilamino);
(49) Grupo formilamino;
(50) Grupo C_{1-6} alquil-carbonilamino (por exemplo, acetilamino, propanoilamino, butanoilamino);
(51) Grupo (C_{1-6} alquila)(C_{1-6} alquil-carbonila)amino (por exemplo, N-acetil-N-metilamino);
(52) Grupo C_{6-14} aril-carbonilamino (por exemplo, fenilcarbonilamino, naftilcarbonilamino);
(53) Grupo C_{1-6} alcoxi-carbonilamino (por exemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, butoxicarbonilamino, *terc*-butoxicarbonilamino);
(54) Grupo C_{7-16} aralquiloxi-carbonilamino (por exemplo, benziloxicarbonilamino);
(55) Grupo C_{1-6} alquilsulfonilamino (por exemplo,

metilsulfonilamino, etilsulfonilamino);

(56) Grupo C_{6-14} arilasulfonilamino grupo opcionalmente substituído com uma C_{1-6} alquila (por exemplo, fenilsulfonilamino, toluenossulfonilamino);

(57) Grupo C_{1-6} alquila opcionalmente halogenado;

(58) Grupo C_{2-6} alquenila;

(59) Grupo C_{2-6} alquinila;

(60) Grupo C_{3-10} cicloalquila;

(61) Grupo C_{3-10} cicloalquenila; e

(62) Grupo C_{6-14} arila.

[0063] O número do substituinte selecionado a partir de Substituinte B descrito acima no "grupo hidrocarboneto opcionalmente substituído" do Grupo Substituinte A é, por exemplo, 1 a 5, e preferencialmente 1 a 3. Quando o número do substituinte é dois ou mais, tais substituintes podem ser iguais ou diferentes entre si.

[0064] Exemplos do "grupo heterocíclico" no "grupo heterocíclico opcionalmente substituído" do Grupo Substituinte A incluem (i) um grupo heterocíclico aromático, (ii) um grupo heterocíclico não aromático, e (iii) um grupo heterocíclico ligado de 7 a 10 membros, em que todos contêm, além de átomos de carbono, 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de um átomo de nitrogênio, um átomo de enxofre e um átomo de oxigênio como os átomos constituintes do anel.

[0065] Exemplos do "grupo heterocíclico aromático" no "grupo heterocíclico" do Grupo Substituinte A (que inclui o "grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 membros") incluem um grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 membros (preferencialmente, 5 a 10 membros) que contém, além de átomos de carbono, 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir

de um átomo de nitrogênio, um átomo de enxofre e um átomo de oxigênio como os átomos constituintes do anel.

[0066] Os exemplos adequados de tal "grupo heterocíclico aromático" incluem: um grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 membros, como tienila, furila, pirrolila, imidazolila, pirazolila, tiazolila, isotiazolila, oxazolila, isoxazolila, piridila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,3,4-oxadiazolila, 1,2,4-tiadiazolila, 1,3,4-tiadiazolila, triazolila, tetrazolila e triazinila; e

um grupo heterocíclico aromático policíclico fusionado de 8 a 14 membros (preferencialmente, bicíclico ou tricíclico), como benzotiofenila, benzofuranila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzotiazolila, benzisotiazolila, benzotriazolila, imidazopiridinila, tienopiridinila, furopiridinila, pirrolopiridinila, pirazolopiridinila, oxazolopiridinila, tiazolopiridinila, imidazopirazinila, imidazopirimidinila, tienopirimidinila, furopirimidinila, pirrolopirimidinila, pirazolopirimidinila, oxazolopirimidinila, tiazolopirimidinila, pirazolotriazinila, nafto[2,3-b]tienila, fenoxati-inila, indolila, isoindolila, 1H-indazolila, purinila, isoquinolila, quinolila, ftalazinila, naftiridinila, quinoxalinila, quinazolinila, cinolinila, carbazolila, β-carbolinila, fenantridinila, acridinila, fenazinila, fenotiazinila e fenoxazinila.

[0067] Exemplos do "grupo heterocíclico não aromático" no "grupo heterocíclico" do Grupo Substituinte A (que inclui o "grupo heterocíclico não aromático de 3 a 14 membros") incluem um grupo heterocíclico não aromático de 3 a 14

membros (preferencialmente, 4 a 10 membros) que contém, além de átomos de carbono, 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de um átomo de nitrogênio, um átomo de enxofre e um átomo de oxigênio como os átomos constituintes do anel.

[0068] Os exemplos adequados de tal "grupo heterocíclico não aromático" incluem: um grupo heterocíclico não aromático monocíclico de 3 a 8 membros, como aziridinila, oxiranila, ti-iranila, azetidinila, oxetanila, tietanila, tetra-hidrotienila, tetra-hidrofuranila, pirrolinila, pirrolidinila, imidazolinila, imidazolidinila, oxazolinila, oxazolidinila, pirazolinila, pirazolidinila, tiazolinila, tiazolidinila, tetra-hidroisotiazolila, tetra-hidro-oxazolila, tetra-hidroisoxazolila, piperidinila, piperazinila, tetra-hidropiridinila, di-hidropiridinila, di-hidrotiopiranila, tetra-hidropirimidinila, tetra-hidropiridazinila, di-hidropiranila, tetra-hidropiranila, tetra-hidrotiopiranila, morfolinila, tiomorfolinila, azepanila, diazepanila, azepinila, oxepanila, azocanila e diazocanil; e

um grupo heterocíclico não aromático policíclico fusionado de 9 a 14 membros (preferencialmente, bicíclico ou tricíclico), como di-hidrobenzofuranila, di-hidrobenzimidazolila, di-hidrobenzoxazolila, di-hidrobenzotiazolila, di-hidrobenzisotiazolila, di-hidronafto[2,3-b]tienila, tetra-hidroisoquinolila, tetra-hidroquinolila, 4H-quinolizinila, indolinila, isoindolinila, tetra-hidrotieno[2,3-c]piridinila, tetra-hidrobenzazepinila, tetra-hidroquinoxalinila, tetra-hidrofenantridinila, hexa-hidrofenotiazinila, hexa-hidrofenoxazinila, tetra-hidroftalazinila, tetra-hidronaftiridinila, tetra-

hidroquinazolinila, tetra-hidrocinolinila, tetra-hidrocarbazolila, tetra-hidro-β-carbolinila, tetra-hidroacridinila, tetra-hidrofenazinila, tetra-hidrotioxantenila e octa-hidroisoquinolila.

[0069] Os exemplos adequados do "grupo heterocíclico ligado de 7 a 10 membros" no "grupo heterocíclico" do Grupo Substituinte A incluem quinuclidinila e 7-azabiciclo[2.2.1]heptanila.

[0070] Exemplos do "grupo heterocíclico opcionalmente substituído" como usado no presente documento incluem um grupo heterocíclico que tem opcionalmente um substituinte selecionado a partir de Grupo Substituinte B descrito acima.

[0071] O número do substituinte no "grupo heterocíclico opcionalmente substituído" é, por exemplo, de 1 a 3. Quando o número do substituinte é dois ou mais, tais substituintes podem ser iguais ou diferentes entre si.

[0072] Exemplos do "grupo amino opcionalmente substituído" do Grupo Substituinte A incluem um grupo amino que tem opcionalmente "1 ou 2 substituintes selecionados a partir de um grupo C_{1-6} alquila, um grupo C_{2-6} alquenila, um grupo C_{3-10} cicloalquila, um grupo C_{6-14} arila, um grupo C_{7-16} aralquila, um grupo C_{1-6} alquil-carbonila, um grupo C_{6-14} aril-carbonila, um grupo C_{7-16} aralquil-carbonila, um grupo carbonila de anel heterocíclico aromático de 5 a 14 membros, um grupo carbonila de anel heterocíclico não aromático de 3 a 14 membros, um grupo C_{1-6} alcoxi-carbonila, um grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 membros, um grupo carbamoíla, um grupo mono ou di-C_{1-6} alquil-carbamoíla, um grupo mono ou di-C_{7-16} aralquil-carbamoíla, um grupo C_{1-6} alquilsulfonila e um grupo C_{6-14} arilsulfonila, em que todos

têm opcionalmente 1 a 3 substituintes selecionados a partir de Grupo Substituinte A".

[0073] Os exemplos adequados do grupo amino opcionalmente substituído incluem um grupo amino, um grupo mono ou di-amino (C_{1-6} alquila opcionalmente halogenada) (por exemplo, metilamino, trifluorometilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, propilamino, dibutilamino), um grupo mono ou di-C_{2-6} alquenilamino (por exemplo, dialilamino), um grupo mono ou di-C_{3-10} cicloalquilamino (por exemplo, ciclopropilamino, ciclo-hexilamino), um grupo mono ou di-C_{6-14} arilamino (por exemplo, fenilamino), um grupo mono ou di-C_{7-16} aralquilamino (por exemplo, benzilamino, dibenzilamino), um grupo mono ou di-(C_{1-6} alquila opcionalmente halogenada)-carbonilamino (por exemplo, acetilamino, propionilamino), um grupo mono ou di-C_{6-14} aril-carbonilamino (por exemplo, benzoilamino), um grupo mono ou di-C_{7-16} aralquil-carbonilamino (por exemplo, benzilcarbonilamino), um grupo mono ou di-carbonilamino heterocíclico aromático de 5 a 14 membros (por exemplo, nicotinoilamino, isonicotinoilamino), um grupo mono- ou di-carbonilamino de anel heterocíclico não aromático de 3 a 14 membros (por exemplo, piperidinilcarbonilamino), um grupo mono ou di-C_{1-6} alcoxi-carbonilamino (por exemplo, *terc*-butoxicarbonilamino), um grupo amino de anel heterocíclico aromático de 5 a 14 membros (por exemplo, piridilamino), um grupo carbamoilamino, um grupo (mono- ou di-C_{1-6} alquil-carbamoil)amino (por exemplo, metilcarbamoilamino), um grupo (mono- ou di-C_{7-16} aralquil-carbamoil)amino (por exemplo, benzilcarbamoilamino), um grupo C_{1-6} alquilsulfonilamino (por exemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino), um grupo C_{6-14}

arilsulfonilamino (por exemplo, fenilsulfonilamino), um grupo (C_{1-6} alquila)(C_{1-6} alquil-carbonil)amino (por exemplo, N-acetil-N-metilamino), e um grupo (C_{1-6} alquila)(C_{6-14} aril-carbonil)amino (por exemplo, N-benzoil-N-metilamino).

[0074] Exemplos do "grupo carbamoíla opcionalmente substituído" do Grupo Substituinte A incluem um grupo carbamoíla que tem opcionalmente "1 ou 2 substituintes selecionados a partir de um grupo C_{1-6} alquila, um grupo C_{2-6} alquenila, um grupo C_{3-10} cicloalquila, um grupo C_{6-14} arila, um grupo C_{7-16} aralquila, um grupo C_{1-6} alquil-carbonila, um grupo C_{6-14} aril-carbonila, um grupo C_{7-16} aralquil-carbonila, um grupo carbonila de anel heterocíclico aromático de 5 a 14 membros, um grupo carbonila de anel heterocíclico não aromático de 3 a 14 membros, um grupo C_{1-6} alcoxi-carbonila, um grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 membros, um grupo carbamoíla, um grupo mono ou di-C_{1-6} alquil-carbamoíla e um grupo mono ou di-C_{7-16} aralquil-carbamoíla, em que todos têm opcionalmente 1 a 3 substituintes selecionados a partir de Grupo Substituinte B".

[0075] Os exemplos adequados do grupo carbamoíla opcionalmente substituído incluem um grupo carbamoíla, um grupo mono ou di-C_{1-6} alquil-carbamoíla, um grupo mono ou di-C_{2-6} alquenil-carbamoíla (por exemplo, dialilcarbamoíla), um mono- ou di-C_{3-10} cicloalquil-grupo carbamoíla (por exemplo, ciclopropilcarbamoíla, ciclo-hexilcarbamoíla), um grupo mono ou di-C_{6-14} aril-carbamoíla (por exemplo, fenilcarbamoíla), um grupo mono ou di-C_{7-16} aralquil-carbamoíla, um grupo mono ou di-C_{1-6} alquil-carbonil-carbamoíla (por exemplo, acetilcarbamoíla, propionilcarbamoíla), um grupo mono ou di-C_{6-14} aril-carbonil-carbamoíla (por exemplo,

benzoilcarbamoíla), e um grupo carbamoíla de anel heterocíclico aromático de 5 a 14 membros (por exemplo, piridilcarbamoíla).

[0076] Exemplos do "grupo tiocarbamoíla opcionalmente substituído" do Grupo Substituinte A incluem um grupo tiocarbamoíla que tem opcionalmente "1 ou 2 substituintes selecionados a partir de um grupo C_{1-6} alquila, um grupo C_{2-6} alquenila, um grupo C_{3-10} cicloalquila, um grupo C_{6-14} arila, um grupo C_{7-16} aralquila, um grupo C_{1-6} alquil-carbonila, um grupo C_{6-14} aril-carbonila, um grupo C_{7-16} aralquil-carbonila, um grupo carbonila de anel heterocíclico aromático de 5 a 14 membros, um grupo carbonila de anel heterocíclico não aromático de 3 a 14 membros, um grupo C_{1-6} alcoxi-carbonila, um grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 membros, um grupo carbamoíla, um grupo mono ou di-C_{1-6} alquil-carbamoíla, e um grupo mono ou di-C_{7-16} aralquil-carbamoíla, em que todos têm opcionalmente 1 a 3 substituintes selecionados a partir de Grupo Substituinte B".

[0077] Os exemplos adequados do grupo tiocarbamoíla opcionalmente substituído incluem um grupo tiocarbamoíla, um grupo mono- ou di-C_{1-6} alquil-tiocarbamoíla (por exemplo, metiltiocarbamoíla, etiltiocarbamoíla, dimetiltiocarbamoíla, dietiltiocarbamoíla, N-etil-N-metiltiocarbamoíla), um grupo mono ou di-C_{2-6} alquenil-tiocarbamoíla (por exemplo, dialiltiocarbamoíla), um grupo mono ou di-C_{3-10} cicloalquil-tiocarbamoíla (por exemplo, ciclopropiltiocarbamoíla, ciclo-hexiltiocarbamoíla), um grupo mono ou di-C_{6-14} aril-tiocarbamoíla (por exemplo, feniltiocarbamoíla), um grupo mono ou di-C_{7-16} aralquil-tiocarbamoíla (por exemplo, benziltiocarbamoíla, fenotiltiocarbamoíla), um grupo mono ou

di-C_{1-6} alquil-carbonil-tiocarbamoíla (por exemplo, acetiltiocarbamoíla, propioniltiocarbamoíla), um grupo mono ou di-C_{6-14} aril-carbonil-tiocarbamoíla (por exemplo, benzoiltiocarbamoíla) e um grupo carbamoíla de anel heterocíclico aromático de 5 a 14 membros (por exemplo, piridiltiocarbamoíla).

[0078] Exemplos do "grupo sulfamoíla opcionalmente substituído" do Grupo Substituinte A incluem um grupo sulfamoíla que tem opcionalmente "1 ou 2 substituintes selecionados a partir de um grupo C_{1-6} alquila, um grupo C_{2-6} alquenila, um grupo C_{3-10} cicloalquila, um grupo C_{6-14} arila, um grupo C_{7-16} aralquila, um grupo C_{1-6} alquil-carbonila, um grupo C_{6-14} aril-carbonila, um grupo C_{7-16} aralquil-carbonila, um grupo carbonila de anel heterocíclico aromático de 5 a 14 membros, um grupo carbonila de anel heterocíclico não aromático de 3 a 14 membros, um grupo C_{1-6} alcoxi-carbonila, um grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 membros, um grupo carbamoíla, um grupo mono ou di-C_{1-6} alquil-carbamoíla, e um grupo mono ou di-C_{7-16} aralquil-carbamoíla, em que todos têm opcionalmente 1 a 3 substituintes selecionados a partir de Grupo Substituinte B".

[0079] Os exemplos adequados do grupo sulfamoíla opcionalmente substituído incluem um grupo sulfamoíla, um grupo mono ou di-C_{1-6} alquil-sulfamoíla (por exemplo, metilsulfamoíla, etilsulfamoíla, dimetilsulfamoíla, dietilsulfamoíla, N-etil-N-metilsulfamoíla), um grupo mono ou di-C_{2-6} alquenil-sulfamoíla (por exemplo, dialilsulfamoíla), um grupo mono ou di-C_{3-10} cicloalquil-sulfamoíla (por exemplo, ciclopropilsulfamoíla, ciclo-hexilsulfamoíla), um grupo mono ou di-C_{6-14} aril-sulfamoíla

(por exemplo, fenilsulfamoíla), um grupo mono ou di-C_{7-16} aralquil-sulfamoíla (por exemplo, benzilsulfamoíla, fenotilsulfamoíla), um grupo mono ou di-C_{1-6} alquil-carbonil-sulfamoíla (por exemplo, acetilsulfamoíla, propionilsulfamoíla), um grupo mono ou di-C_{6-14} aril-carbonil-sulfamoíla (por exemplo, benzoilsulfamoíla), e um grupo sulfamoíla de anel heterocíclico aromático de 5 a 14 membros (por exemplo, piridilsulfamoíla).

[0080] Exemplos do "grupo hidróxi opcionalmente substituído" do Grupo Substituinte A incluem um grupo hidróxi que tem opcionalmente "um substituinte selecionado a partir de um grupo C_{1-6} alquila, um C_{2-6} alquenila grupo, um grupo C_{3-10} cicloalquila, um grupo C_{6-14} arila, um grupo C_{7-16} aralquila, um grupo C_{1-6} alquil-carbonila, um grupo C_{6-14} aril-carbonila, um grupo C_{7-16} aralquil-carbonila, um grupo carbonila de anel heterocíclico aromático de 5 a 14 membros, um grupo carbonila de anel heterocíclico não aromático de 3 a 14 membros, um grupo C_{1-6} alcoxi-carbonila, um grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 membros, um grupo carbamoíla, um grupo mono ou di-C_{1-6} alquil-carbamoíla, um grupo mono ou di-C_{7-16} aralquil-carbamoíla, um grupo C_{1-6} alquilsulfonila, e um grupo C_{6-14} arilsulfonila, em que todos têm opcionalmente 1 a 3 substituintes selecionados a partir de Grupo Substituinte B".

[0081] Os exemplos adequados do grupo hidróxi opcionalmente substituído incluem um grupo hidróxi, um grupo C_{1-6} alcóxi, um grupo C_{2-6} alquenilóxi (por exemplo, alilóxi, 2-butenilóxi, 2-pentenilóxi, 3-hexenilóxi), um grupo C_{3-10} cicloalquilóxi (por exemplo, ciclo-hexilóxi), um grupo C_{6-14} arilóxi (por exemplo, fenóxi, naftilóxi), um grupo C_{7-16}

aralquilóxi (por exemplo, benzilóxi, fenotilóxi), um grupo C_{1-6} alquil-carbonilóxi (por exemplo, acetilóxi, propionilóxi, butirilóxi, isobutirilóxi, pivaloilóxi), um grupo C_{6-14} aril-carbonilóxi (por exemplo, benzoilóxi), um grupo C_{7-16} aralquil-carbonilóxi (por exemplo, benzilcarbonilóxi), um grupo carbonilóxi de anel heterocíclico aromático de 5 a 14 membros (por exemplo, nicotinoilóxi), um grupo carbonilóxi de anel heterocíclico não aromático de 3 a 14 membros (por exemplo, piperidinilcarbonilóxi), um grupo C_{1-6} alcoxi-carbonilóxi (por exemplo, *terc*-butoxicarbonilóxi), um grupo óxi heterocíclico aromático de 5 a 14 membros (por exemplo, piridilóxi), um grupo carbamoilóxi, um grupo C_{1-6} alquil-carbamoilóxi (por exemplo, metilcarbamoilóxi), um grupo C_{7-16} aralquil-carbamoilóxi (por exemplo, benzilcarbamoilóxi), um grupo C_{1-6} alquilsulfonilóxi (por exemplo, metilsulfonilóxi, etilsulfonilóxi), e um grupo C_{6-14} arilsulfonilóxi (por exemplo, fenilsulfonilóxi).

[0082] Exemplos do "grupo sulfanila opcionalmente substituído" do Grupo Substituinte A incluem um grupo sulfanila que tem opcionalmente "um substituinte selecionado a partir de um grupo C_{1-6} alquila, um grupo C_{2-6} alquenila, um grupo C_{3-10} cicloalquila, um grupo C_{6-14} arila, um grupo C_{7-16} aralquila, um grupo C_{1-6} alquil-carbonila, um grupo C_{6-14} aril-carbonila, e um grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 membros, em que todos têm opcionalmente 1 a 3 substituintes selecionados a partir de Grupo Substituinte B", e um grupo sulfanila halogenado.

[0083] Os exemplos adequados do grupo sulfanila opcionalmente substituído incluem um grupo sulfanila (-SH), um grupo C_{1-6} alquiltio, um grupo C_{2-6} alquenilatio (por

exemplo, aliltio, 2-buteniltio, 2-penteniltio, 3-hexeniltio), um grupo C_{3-10} cicloalquiltio (por exemplo, ciclo-hexiltio), um grupo C_{6-14} ariltio (por exemplo, feniltio, naftiltio), um grupo C_{7-16} aralquiltio (por exemplo, benziltio, fenotiltio), um grupo C_{1-6} alquil-carboniltio (por exemplo, acetiltio, propioniltio, butiriltio, isobutiriltio, pivaloiltio), um grupo C_{6-14} aril-carboniltio (por exemplo, benzoiltio), um grupo tio de anel heterocíclico aromático de 5 a 14 membros (por exemplo, piridiltio), e um grupo tio halogenado (por exemplo, pentafluorotio).

[0084] Exemplos do "grupo C_{3-10} cicloalquilóxi" como usado no presente documento incluem ciclopropilóxi, ciclobutilóxi, ciclopentilóxi, ciclo-hexilóxi, ciclo-heptilóxi e ciclo-octilóxi.

[0085] Exemplos do "grupo C_{1-6} alquiltio" como usado no presente documento incluem metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, sec-butiltio, *terc*-butiltio, pentiltio e hexiltio.

[0086] Exemplos do "grupo silila opcionalmente substituído" do Grupo Substituinte A incluem um grupo silila que tem opcionalmente "1 a 3 substituintes selecionados a partir de um grupo C_{1-6} alquila, um grupo C_{2-6} alquenila, um grupo C_{3-10} cicloalquila, um grupo C_{6-14} arila, e um grupo C_{7-16} aralquila, em que todos têm opcionalmente 1 a 3 substituintes selecionados a partir de Grupo Substituinte B".

[0087] Os exemplos adequados do grupo silila opcionalmente substituído incluem um grupo tri-C_{1-6} alquilsilila (por exemplo, trimetilsilila, *terc*-butil(dimetil)silila).

[0088] Doravante no presente documento, a definição de cada símbolo na fórmula (I) será descrita em detalhes.

[0089] R^1 é preferencialmente OH ou ORy.

[0090] Ry é preferencialmente um grupo C_{1-6} alquila.

[0091] R^1 é mais preferencialmente OH.

[0092] R^2 e R^3 são preferencialmente iguais ou diferentes, e são, cada um, um átomo de hidrogênio ou um grupo C_{1-6} alquila opcionalmente substituído (por exemplo, metila).

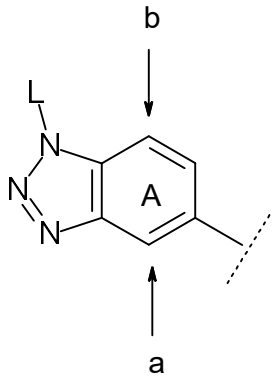
[0093] R^2 e R^3 são mais preferencialmente iguais ou diferentes, e são, cada um, um átomo de hidrogênio ou um grupo C_{1-3} alquila (por exemplo, metila).

[0094] Particularmente de modo preferencial, R^2 e R^3 são, cada um, um átomo de hidrogênio ou um grupo metila.

[0095] X é preferencialmente C(=O).

[0096] O "anel de benzeno" do "um anel de benzeno que pode ter um substituinte (ou substituintes) adicional" indicado como anel A pode ser adicionalmente substituído com, por exemplo, um substituinte (ou substituintes) selecionado a partir de Grupo Substituinte A descrito acima, e o número do substituinte é, por exemplo, de 1 a 3. Quando o número do substituinte é dois ou mais, tais substituintes podem ser iguais ou diferentes entre si.

[0097] Aqui, quando o anel de benzeno do anel A tem um substituinte (ou substituintes) adicional, tal posição de substituição preferencialmente inclui uma posição selecionada a partir de posições a e b indicadas pelas seguintes setas:



em que os símbolos na fórmula são como definido acima.

[0098] O Anel A é preferencialmente um anel de benzeno que pode ter um substituinte (ou substituintes) adicional de um átomo de flúor, um átomo de cloro, um grupo C_{1-3} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 substituintes (selecionado a partir de um átomo de halogênio e um grupo C_{1-3} alcóxi), ou um grupo C_{1-3} alcóxi opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes (selecionado a partir de um átomo de halogênio e um grupo C_{1-3} alcóxi).

[0099] Ainda preferencialmente, o anel A é um anel de benzeno que pode ter um substituinte (ou substituintes) adicional de 1 a 3 substituintes selecionados a partir de:

(a) um grupo C_{1-6} alquila (por exemplo, metila); e

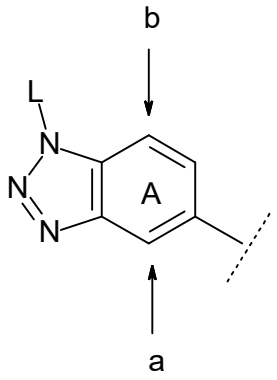
(b) um grupo C_{1-6} alcóxi (por exemplo, metóxi).

[0100] Mais preferencialmente, o anel A é um anel de benzeno que tem um substituinte (ou substituintes) adicional de um substituinte selecionado a partir de:

(a) um grupo C_{1-3} alquila (por exemplo, metila); e

(b) um grupo C_{1-3} alcóxi (por exemplo, metóxi).

[0101] Aqui, a posição de substituição no anel de benzeno do anel A é preferencialmente uma posição a ou b indicada pelas seguintes setas:



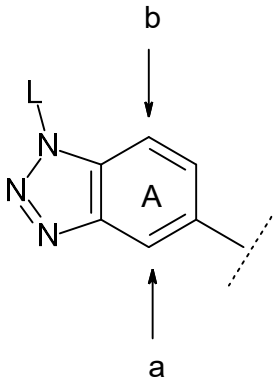
em que os símbolos na fórmula são como definido acima.

[0102] Em outra modalidade, o anel A é mais preferencialmente um anel de benzeno que tem um substituinte (ou substituintes) adicional de 1 ou 2 substituintes selecionados a partir de:

(a) um grupo C_{1-3} alquila (por exemplo, metila); e

(b) um grupo C_{1-3} alcóxi (por exemplo, metóxi).

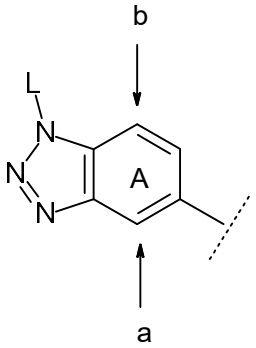
[0103] Aqui, a posição (ou posições) de substituição no anel de benzeno do anel A é preferencialmente uma posição selecionada a partir de posições a e b indicadas pelas seguintes setas:



em que os símbolos na fórmula são como definido acima.

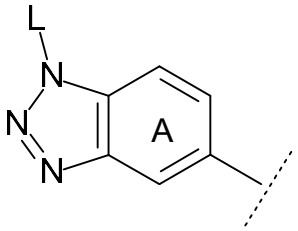
[0104] Em tal modalidade, o anel A é, ademais, preferencialmente um anel de benzeno que tem um substituinte adicional de um grupo C_{1-3} alquila (por exemplo, metila).

[0105] Aqui, a posição de substituição no anel de benzeno do anel A é preferencialmente a posição a indicada pela seguinte seta:

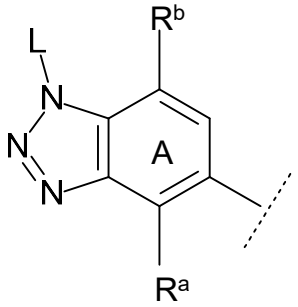


em que os símbolos na fórmula são como definido acima.

[0106] Uma estrutura representada pela seguinte fórmula:



em que os símbolos na fórmula são como definido acima,
é preferencialmente uma estrutura representada pela seguinte fórmula:



em que

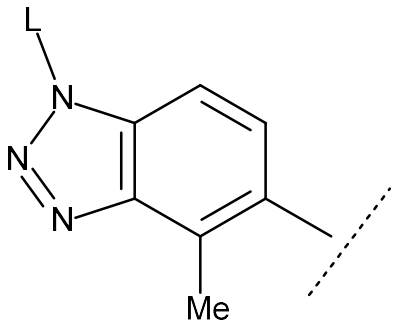
R^a representa um átomo de hidrogênio ou um grupo C_{1-6} alquila;

R^b representa um átomo de hidrogênio ou um grupo C_{1-6} alcóxi; e

L tem o mesmo significado como descrito acima.

[0107] Aqui, R^a é preferencialmente um grupo C_{1-3} alquila (por exemplo, metila), e, mais preferencialmente metila. R^b é preferencialmente um átomo de hidrogênio ou um grupo C_{1-3} alcóxi (por exemplo, metóxi).

[0108] Ainda preferencialmente, o anel A é uma estrutura representada pela seguinte fórmula:



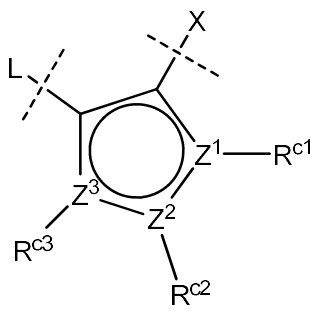
.

[0109] O "anel de benzeno" do "um anel de benzeno que pode ter um substituinte (ou substituintes) adicional" indicado como anel B pode ter um substituinte (ou substituintes) adicional, por exemplo, um substituinte selecionado a partir de Grupo Substituinte A descrito acima, e o número do substituinte é, por exemplo, de 1 a 3. Quando o número do substituinte é dois ou mais, tais substituintes podem ser iguais ou diferentes entre si.

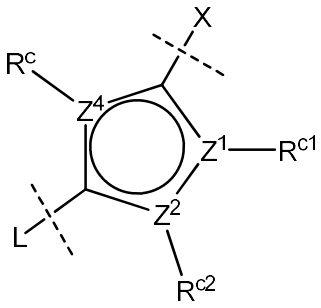
[0110] O Anel B é preferencialmente um anel de benzeno que pode ter um substituinte (ou substituintes) adicional de um átomo de flúor, um átomo de cloro, um grupo ciano, um grupo C_{1-3} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 substituintes (selecionado a partir de um átomo de halogênio e um grupo C_{1-3} alcóxi), ou um grupo C_{1-3} alcóxi opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes (selecionado a partir de um átomo de halogênio e um grupo C_{1-3} alcóxi).

[0111] O Anel B é mais preferencialmente um anel de benzeno que não tem um substituinte adicional. Aqui, "que não tem um substituinte adicional" indica que anel B é o mesmo que o anel B descrito na fórmula I e não tem um substituinte além dos substituintes no anel B descrito na fórmula I.

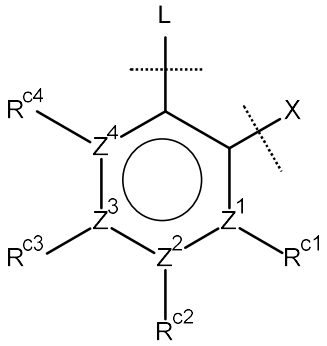
[0112] O "anel aromático de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído que pode conter um heteroátomo (ou heteroátomos) no anel" indicado como anel C é preferencialmente um anel representado pela seguinte fórmula:



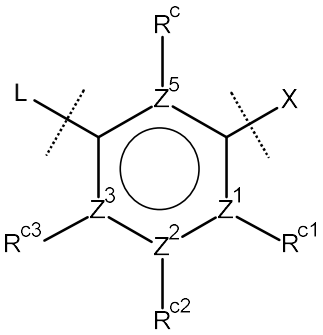
(C-1)



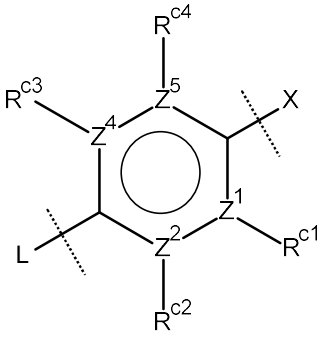
(C-2)



(C-3)



(C-4)



(C-5)

em que Z^1, Z^2, Z^3, Z^4 e Z^5, que podem ser iguais ou diferentes, são um átomo de carbono ou um átomo de nitrogênio;

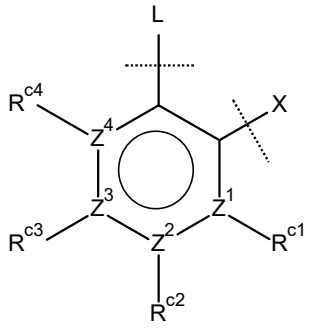
R^c representa H, um átomo de halogênio, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo hidróxi, um grupo C_{1-6} alquila

opcionalmente halogenado, um grupo C_{1-6} alcóxi opcionalmente halogenado ou um grupo C_{3-10} cicloalquila; e

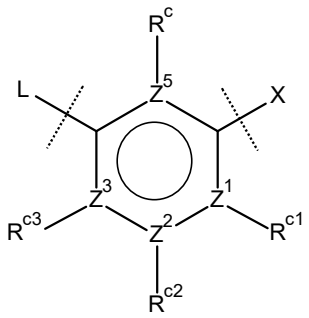
R^{c1}, R^{c2}, R^{c3} e R^{c4}, que podem ser iguais ou diferentes, são H, um átomo de halogênio, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo hidróxi, um grupo C_{1-6} alquila opcionalmente halogenado, um grupo C_{1-6} alcóxi opcionalmente halogenado ou um grupo C_{3-10} cicloalquila; ou dois adjacentes de R^{c1}, R^{c2}, R^{c3} e R^{c4} podem ser unidos para formar um anel opcionalmente substituído, com a condição de que quando Z^1, Z^2, Z^3, Z^4 ou Z^5 é um átomo de nitrogênio, R^c, R^{c1}, R^{c2}, R^{c3} ou R^{c4} não está presente.

[0113] Além disso, as fórmulas (C-1) a (C-5) são fixadas a X e L na fórmula (I) em determinadas posições de ligação.

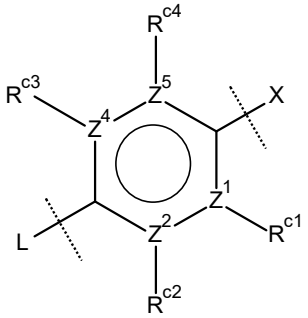
[0114] Preferencialmente, o anel C é qualquer dos grupos representados pelas seguintes fórmulas:



(C-3)



(C-4)



(C-5)

em que Z^1, Z^2, Z^3, Z^4 e Z^5, que podem ser iguais ou diferentes, são um átomo de carbono ou um átomo de nitrogênio.

[0115] Ainda preferencialmente, o anel C é um grupo em que Z^1, Z^2, Z^3,Z^4 e Z^5 são, cada um, um átomo de carbono; e

R^{c1}, R^{c2}, R^{c3} e R^{c4}, que podem ser iguais ou diferentes, são H, ou um átomo de halogênio, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo hidróxi, um grupo C_{1-6} alquila opcionalmente halogenado, um grupo C_{1-6} alcóxi opcionalmente halogenado ou

um grupo C_{3-10} cicloalquila; ou dois adjacentes de R^{c1}, R^{c2}, R^{c3} e R^{c4} podem ser unidos para formar um anel opcionalmente substituído,

[0116] Ainda preferencialmente, o anel C é um anel representado pela fórmula (C-5), e é um grupo em que dois adjacentes de R^{c1}, R^{c2}, R^{c3} e R^{c4} podem ser unidos para formar um anel saturado opcionalmente substituído.

[0117] O "anel saturado" do "anel saturado opcionalmente substituído" significa um anel C_{5-8} cicloalquila ou um anel heterocíclico saturado, e tal anel heterocíclico saturado significa um anel heterocíclico saturado de 5 ou 8 membros que contém, além de átomos de carbono, 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de um átomo de nitrogênio, um átomo de enxofre e um átomo de oxigênio como os átomos constituintes do anel. Exemplos preferenciais dos mesmos incluem um anel heterocíclico saturado de 5 a 6 membros (por exemplo, tetra-hidrofurano, tetra-hidropirano, 1,3-dioxolano, morfolino). Mais preferencialmente, esse é tetra-hidropirano opcionalmente substituído ou morfolino opcionalmente substituído.

[0118] O substituinte no "anel saturado opcionalmente substituído" significa 1 a 3 substituintes que podem ser iguais ou diferentes, e são selecionados a partir de um átomo de halogênio, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo hidróxi, um grupo oxo, um grupo C_{1-6} alquila opcionalmente halogenado, um grupo C_{1-6} alcóxi opcionalmente halogenado, um grupo C_{3-10} cicloalquila e um grupo C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila.

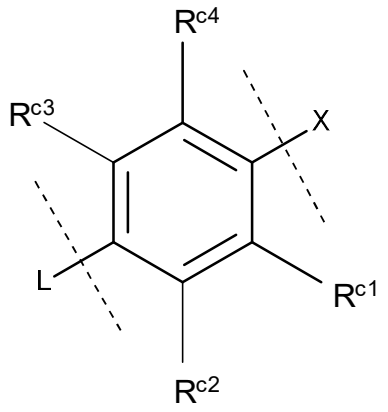
[0119] Mais preferencialmente, o anel C é um anel representado pela fórmula (C-5), em que todos dentre Z^1, Z^2,

Z^4 e Z^5 são átomos de carbono; e em uma das combinações, R^{c1} e R^{c2} ou R^{c3} e R^{c4}, os dois grupos podem ser iguais ou diferentes, e são H, ou um átomo de halogênio, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo hidróxi, um grupo C_{1-6} alquila opcionalmente halogenado, um grupo C_{1-6} alcóxi opcionalmente halogenado ou um grupo C_{3-10} cicloalquila; e nenhuma outra combinação, dois adjacentes de R^{c1}, R^{c2}, R^{c3} e R^{c4} são unidos para formar um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros que contém, além de átomos de carbono, 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de um átomo de nitrogênio, um átomo de enxofre e um átomo de oxigênio como os átomos constituintes do anel.

[0120] O anel heterocíclico descrito acima pode ser um anel heterocíclico aromático ou um anel heterocíclico não aromático. Exemplos do anel heterocíclico aromático incluem, entre aqueles descritos como o anel heterocíclico aromático monocíclico mencionado acima, por exemplo, piridila, tiazolila, oxazolila, pirazolila, triazolila e tienila. Exemplos do anel heterocíclico não aromático incluem, dentre o anel heterocíclico não aromático monocíclico mencionado acima, aqueles que são de 5 ou 6 membros, como tetra-hidrotienila, tetra-hidrofuranila, pirrolinila, pirrolidinila, imidazolinila, imidazolidinila, oxazolinila, oxazolidinila, pirazolinila, pirazolidinila, tiazolinila, tiazolidinila, tetra-hidroisotiazolila, tetra-hidro-oxazolila, tetra-hidroisoxazolila, piperidinila, piperazinila, tetra-hidropiridinila, di-hidropiridinila, di-hidrotiopiranila, tetra-hidropirimidinila e tetra-hidropiridazinila. Preferencialmente, esse é tetra-hidrofurano ou morfolino.

[0121] Quando o anel descrito acima é substituído, esse pode ser substituído com 1 a 3 substituintes que podem ser iguais ou diferentes, e são selecionados a partir de um átomo de halogênio, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo hidróxi, um grupo oxo, um grupo C_{1-6} alquila opcionalmente halogenado, um grupo C_{1-6} alcóxi opcionalmente halogenado, um grupo C_{3-10} cicloalquila, e um grupo C_{3-10} cicloalquil-C_{1-6} alquila.

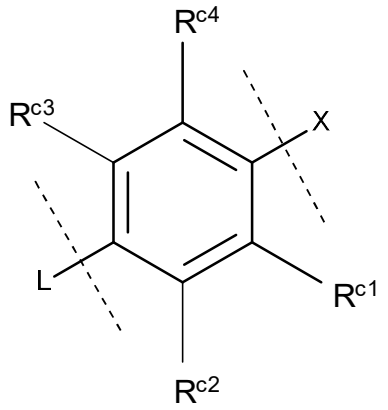
[0122] Mais especificamente, o anel C é preferencialmente um grupo representado pela seguinte fórmula:



em que

R^{c1} e R^{c4}, que podem ser iguais ou diferentes, são um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila opcionalmente halogenado, um átomo de cloro, um grupo C_{1-6} alcóxi opcionalmente halogenado, ou um átomo de flúor, e R^{c2} e R^{c3} são, cada um, um átomo de hidrogênio.

[0123] Ainda especificamente, o anel C é preferencialmente um grupo representado pela seguinte fórmula:



em que

R^{c1} e R^{c4}, que podem ser iguais ou diferentes, são um átomo de hidrogênio, um grupo metila, ou um átomo de cloro, e R^{c2} e R^{c3} são, cada um, um átomo de hidrogênio.

[0124] L é preferencialmente $-(CR^4R^5)n-Y^1-(CR^6R^7)m-Y^2-*$

em que * representa fixação a anel C;

n é um número inteiro de 2 ou mais e 4 ou menos;

m é um número inteiro de 1 ou mais e 4 ou menos;

R^4 e R^5, que podem ser iguais ou diferentes entre si, são, cada um, um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, OH, um grupo C_{1-6} alquila opcionalmente substituído ou um grupo C_{1-6} alcóxi opcionalmente substituído, ou R^4 e R^5 são unidos para formar um grupo C_{3-6} cicloalquila opcionalmente substituído, e uma pluralidade de R^4 ou uma pluralidade de R^5 podem ser iguais ou diferentes entre si, e o R^4 ou R^5 adjacentes podem ser unidos para formar uma ligação dupla;

R^6 e R^7, que podem ser iguais ou diferentes entre si, são, cada um, um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, OH, um grupo C_{1-6} alquila opcionalmente substituído ou um grupo C_{1-6} alcóxi opcionalmente substituído, ou R^6 e R^7 são unidos para formar um grupo C_{3-6} cicloalquila opcionalmente substituído, e quando m é 2 ou mais, uma pluralidade de R^6

ou uma pluralidade de R^7 podem ser iguais ou diferentes entre si, e o R^6 ou R^7 adjacentes podem ser unidos para formar uma ligação dupla;

Y^1 e Y^2, que podem ser iguais ou diferentes, são uma ligação, um átomo de oxigênio ou NR^8, com a condição de que quando Y^1 é uma ligação, m é 1 ou 4; e

R^8 é um átomo de hidrogênio ou um grupo C_{1-6} alquila opcionalmente substituído.

[0125] Ainda preferencialmente, L é qualquer dos grupos representados pelas seguintes fórmulas:

$-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-*$;

$-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-O-*$;

$-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-O-CR^6R^7-*$; e

$-CR^4R^5-CR^4R^5-O-CR^6R^7-CR^6R^7-*$.

[0126] Mais preferencialmente, L é

$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-*$ ou

$-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_2-*$.

[0127] Exemplos do composto representado pela fórmula (I) (doravante no presente documento, também denominado composto (I)) incluem os seguintes Compostos A D, ou um sal do mesmo.

[Composto A]

[0128]

Um composto ou um sal do mesmo, no qual:

R^1 é OH;

R^2 e R^3, que podem ser iguais ou diferentes, são um átomo de hidrogênio ou um grupo C_{1-6} alquila opcionalmente substituído;

X é C(=O);

anel A é um anel de benzeno que pode ter um substituinte (ou substituintes) adicional;

anel B é um anel de benzeno que pode ter um substituinte (ou substituintes) adicional;
anel C é um anel de benzeno opcionalmente substituído; e
L é $-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-CR^6R^7-CR^6R^7-CR^6R^7-*$;
$-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-*$;
$-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-O-*$;
$-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-O-CR^6R^7-*$; ou
$-CR^4R^5-CR^4R^5-O-CR^6R^7-CR^6R^7-*$.
[Composto B]

[0129]

Um composto ou um sal do mesmo, no qual:
R^1 é NHRy;
Ry é um grupo cíclico opcionalmente substituído;
R^2 e R^3, que podem ser iguais ou diferentes, são um átomo de hidrogênio ou um grupo C_{1-6} alquila opcionalmente substituído;
X é C(=O);
anel A é um anel de benzeno que pode ter um substituinte (ou substituintes) adicional;
anel B é um anel de benzeno que pode ter um substituinte (ou substituintes) adicional;
anel C é um anel de benzeno opcionalmente substituído; e
L é $-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-CR^6R^7-CR^6R^7-CR^6R^7-*$;
$-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-*$;
$-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-O-*$;
$-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-O-CR^6R^7-*$; ou
$-CR^4R^5-CR^4R^5-O-CR^6R^7-CR^6R^7-*$.
[Composto C]

[0130]

Um composto ou um sal do mesmo, no qual:

R^1 é OH;

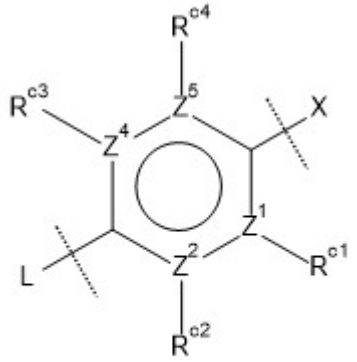
R^2 e R^3, que podem ser iguais ou diferentes, são um átomo de hidrogênio ou um grupo C_{1-6} alquila opcionalmente substituído;

X é C(=O);

anel A é um anel de benzeno que pode ter um substituinte (ou substituintes) adicional;

anel B é um anel de benzeno que pode ter um substituinte (ou substituintes) adicional;

anel C é um grupo representado pela seguinte fórmula:



(C-5)

em que todos dentre Z^1, Z^2, Z^4 e Z^5 são átomos de carbono; e em uma das combinações, R^{c1} e R^{c2} ou R^{c3} e R^{c4}, os dois grupos que podem ser iguais ou diferentes, são um átomo de hidrogênio, ou um átomo de halogênio, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo hidróxi, um grupo C_{1-6} alquila opcionalmente halogenado, um grupo C_{1-6} alcóxi opcionalmente halogenado ou um grupo C_{3-10} cicloalquila; e nenhuma outra combinação, dois adjacentes de R^{c1}, R^{c2}, R^{c3} e R^{c4} são unidos para formar um anel opcionalmente substituído; e

L é $-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-CR^6R^7-CR^6R^7-*$;

$-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-*$;

$-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-O-*$;

$-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-O-CR^6R^7-*$; ou

$-CR^4R^5-CR^4R^5-O-CR^6R^7-CR^6R^7-*$.

[Composto D]

[0131]

Um composto ou um sal do mesmo, no qual:

R^1 é ORy;

Ry é um grupo C_{1-6} alquila opcionalmente substituído;

R^2 e R^3, que podem ser iguais ou diferentes, são um átomo de hidrogênio ou um grupo C_{1-6} alquila opcionalmente substituído;

X é C(=O);

anel A é um anel de benzeno que pode ter um substituinte (ou substituintes) adicional;

anel B é um anel de benzeno que pode ter um substituinte (ou substituintes) adicional;

anel C é um anel de benzeno opcionalmente substituído; e

L é $-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-CR^6R^7-CR^6R^7-CR^6R^7-*$;

$-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-*$;

$-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-O-*$;

$-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-O-CR^6R^7-*$; ou

$-CR^4R^5-CR^4R^5-O-CR^6R^7-CR^6R^7-*$.

[0132] Preferencialmente, o composto (I) é o Composto A ou um sal do mesmo.

[0133] Exemplos específicos de composto (I) incluem compostos dos Exemplos 1 a 68 e sais dos mesmos.

[0134] Quando o composto (I) é um sal, exemplos de tal sal incluem sais metálicos, sal de amônio, sais com bases orgânicas, sais com ácidos inorgânicos, sais com ácidos orgânicos, e sais com aminoácidos básicos ou ácidos. Os

exemplos adequados do sal metálico incluem sais de metal alcalino, como sal de sódio e sal de potássio; sais de metal alcalinonoterrosos, como sal de cálcio, sal de magnésio e sal de bário; e sal de alumínio. Os exemplos adequados do sal com uma base orgânica incluem sais com trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclo-hexilamina, diciclo-hexilamina, e *N*,*N*'-dibenziletilenodiamina. Os exemplos adequados do metal com um ácido inorgânico incluem sais com ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico e ácido fosfórico. Os exemplos adequados do sal com um ácido orgânico incluem sais com ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maléico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanossulfônico, ácido benzenossulfônico e ácido *p*-toluenossulfônico. Os exemplos adequados do sal com um aminoácido básico incluem sais com arginina, lisina e ornitina, e exemplos adequados do sal com um aminoácido ácido incluem sais com ácido aspártico e ácido glutâmico. Dentre esses, sais farmaceuticamente aceitáveis são preferenciais. Por exemplo, quando um grupo funcional ácido é incluído no composto, os exemplos do mesmo incluem sais inorgânicos, como sais de metal alcalino (por exemplo, sal de sódio, sal de potássio) e sais de metal alcalinonoterrosos (por exemplo, sal de cálcio, sal de magnésio, sal de bário), sal de amônio e similares, e quando um grupo funcional básico é incluído no composto, os exemplos do mesmo incluem sais com ácidos inorgânicos, como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico e ácido fosfórico, ou sais com

ácidos orgânicos, como ácido acético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maléico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanossulfônico, e ácido *p*-toluenossulfônico.

[0135] Quando o composto (I) tiver isômeros, como tautômeros, enantiômeros, estereoisômeros, regioisômeros e rotâmeros, qualquer um dos isômeros e uma mistura dos mesmos são ambos abrangidos no composto inventivo. Adicionalmente, quando o composto (I) tiver enantiômeros, um enantiômero submetido a nova solução do racemato também é abrangido no composto (I).

[0136] O composto (I) pode ser um cristal, e independentemente de ter apenas uma forma de cristal ou uma mistura de formas de cristal, é abrangido no composto (I).

[0137] O composto (I) pode ser um cocristal ou sal de cocristal farmaceuticamente aceitável. Aqui, o cocristal ou sal de cocristal significa um material cristalino composto por dois ou mais sólidos únicos resfriados à temperatura ambiente, em que cada sólido tem propriedades físicas diferentes (por exemplo, estrutura, ponto de fusão, calor de fusão, higroscopicidade, solubilidade e estabilidade). O cocristal ou sal de cocristal pode ser produzido por métodos de cocristalização conhecidos propriamente.

[0138] O composto (I) pode ser um solvato (por exemplo, hidrato) ou um não solvato (por exemplo, não hidrato), e qualquer um é abrangido no composto (I).

[0139] Adicionalmente, produtos deuterados obtidos substituindo-se ^{1}H com $^{2}H(D)$ também são abrangidos no composto (I).

[0140] Os compostos marcados ou substituídos com um

isótopo (por exemplo, ^{3}H, ^{11}C, ^{14}C, ^{18}F, ^{35}S, ^{125}I) ou similares também são abrangidos no composto (I). Por exemplo, os compostos marcados ou substituídos com um isótopo podem ser usados como um marcador para o uso em tomografia por emissão de pósitron (PET) (marcador de PET), e podem ser úteis em campos como diagnóstico médico.

[0141] Doravante no presente documento, um método para produzir o composto inventivo será descrito.

[0142] Os ingredientes e reagentes usados em cada etapa do seguinte método de produção, e compostos obtidos podem estar em suas formas de sal. Os exemplos de tais sais incluem sais ou similares que são o mesmo que sais do composto inventivo mencionado acima.

[0143] Quando um composto obtido em cada etapa é um composto livre, o mesmo pode ser transformado em um sal de interesse por um método conhecido propriamente. Por outro lado, quando um composto obtido em cada etapa é um sal, o mesmo pode ser transformado em uma forma livre ou outro sal de interesse por um método conhecido propriamente.

[0144] Um composto obtido em cada etapa pode permanecer como uma solução de reação ou ser usado para a próxima reação após ser obtido como um produto bruto. Alternativamente, um composto obtido em cada etapa pode ser, de acordo com um método normal, isolado e/ou purificado de uma mistura de reação por meios de separação, como concentração, cristalização, destilação, extração de solvente, destilação fracionada e cromatografia. Um composto racêmico pode ser separado em compostos quirais com o uso de uma coluna quiral para purificação.

[0145] Quando os ingredientes e compostos reagentes para

cada etapa estão comercialmente disponíveis, os produtos comerciais podem ser usados como são.

[0146] Na reação de cada etapa, o tempo de reação pode ser diferente dependendo dos reagentes e solventes a serem usados, mas é normalmente de 1 minuto a 7 dias, e preferencialmente 10 minutos a 8 horas se não houver descrição particular.

[0147] Na reação de cada etapa, a temperatura de reação pode ser diferente dependendo dos reagentes e solventes a serem usados, mas é normalmente de -78 °C a 300 °C, e preferencialmente -78 °C a 150 °C se não houver descrição particular.

[0148] Na reação de cada etapa, a pressão pode ser diferente dependendo dos reagentes e solventes a serem usados, mas é normalmente de 1 atm a 20 atm, e preferencialmente 1 atm a 3 atm se não houver descrição particular.

[0149] Na reação de cada etapa, por exemplo, um aparelho de síntese de micro-ondas pode ser usado como Iniciador fabricado por Biotage. A temperatura de reação pode ser diferente dependendo dos reagentes e solventes a serem usados, mas é normalmente de temperatura ambiente a 300 °C, e preferencialmente 50 °C a 250 °C se não houver descrição particular. O tempo de reação pode ser diferente dependendo dos reagentes e solventes a serem usados, mas é normalmente de 1 minuto a 48 horas, e preferencialmente 1 minuto a 8 horas se não houver descrição particular.

[0150] Na reação de cada etapa, um reagente é usado em uma quantidade de 0,5 equivalente a 20 equivalentes, e preferencialmente 0,8 equivalente a 5 equivalentes com relação a um substrato se não houver descrição particular.

Quando um reagente é usado como um catalisador, o reagente é usado em uma quantidade de 0,001 equivalente a 1 equivalente, e preferencialmente 0,01 equivalente a 0,2 equivalente com relação a um substrato. Quando um reagente também atuar como um solvente de reação, o reagente é usado em uma quantidade de solvente.

[0151] Na reação de cada etapa, tal reação é realizada sem solvente, ou em um estado dissolvido ou suspenso em um solvente adequado se não houver descrição particular. Exemplos específicos do solvente incluem solventes descritos nos Exemplos, ou o seguinte:

álcoois: metanol, etanol, álcool de *terc*-butila, 2-metóxietanol e similares;

Éteres: dietil éter, difenil éter, tetra-hidrofurano, 1,2-dimetoxietano e similares, ciclopentil metil éter;

hidrocarbonetos aromáticos: clorobenzeno, tolueno, xileno e similares;

hidrocarbonetos saturados: ciclo-hexano, hexano e similares;

amidas: *N*,*N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidona e similares;

hidrocarbonetos halogenados: diclorometano, dicloroetano, tetracloreto de carbono e similares;

nitrilas: acetonitrila e similares;

sulfóxidos: dimetilsulfóxido e similares;

bases orgânicas aromáticas: piridina e similares;

anidridos ácidos: anidrido acético e similares;

ácidos orgânicos: ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético e similares;

ácidos inorgânicos: ácido clorídrico, ácido sulfúrico e similares;

ésteres: acetato de etila e similares;
cetonas: acetona, metil etil cetona e similares; e
água.

[0152] Dois ou mais dentre os solventes descritos acima podem ser misturados em uma proporção adequada para o uso.

[0153] Quando uma base é usada na reação de cada etapa, por exemplo, bases mostradas abaixo ou bases descritas nos Exemplos são usadas:
bases inorgânicas: hidróxido de sódio, fosfato de potássio, fosfato de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de magnésio, carbonato de sódio, carbonato de cálcio, carbonato de césio, bicarbonato de sódio e similares;
bases orgânicas: trietilamina, dietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, *N,N*-dimetilanilina, 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]-7-undeceno, imidazol, piperidina, trimetilsilanolato de potássio e similares;
alcóxidos metálicos; etóxido de sódio, *terc*-butóxido de potássio e similares;
hidretos de metal alcalino: hidreto de sódio e similares;
amidas metálicas: amida de sódio, di-isopropilamida de lítio, hexametildisilazida de lítio e similares; e
lítios orgânicos: *n*-butilítio e similares.

[0154] Quando um ácido ou um catalisador ácido é usado na reação de cada etapa, por exemplo, ácidos ou catalisadores ácidos mostrados abaixo, ou ácidos ou catalisadores ácidos descritos nos Exemplos são usados:
ácidos inorgânicos: ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromídrico, ácido fosfórico e similares;
ácidos orgânicos: ácido acético, ácido trifluoroacético,

ácido cítrico, ácido *p*-toluenossulfônico, ácido 10-canforsulfônico e similares; e
ácidos de Lewis: complexo de trifluoreto de boro-dietil éter, iodeto de zinco, cloreto de alumínio anidro, cloreto de zinco anidro, cloreto de titânio, cloreto de ferro anidro e similares.

[0155] A reação de cada etapa é realizada de acordo com um método conhecido propriamente, por exemplo, métodos descritos em The Fifth Series of Experimental Chemistry, volume 13 a 19 (editado por The Chemical Society of Japan); The New Experimental Chemistry, volume 14 a 15 (editado por The Chemical Society of Japan); Fine Organic Chemistry, 2ª Edição Revisada (L. F. Tietze, Th. Eicher, Nankodo); Organic Name Reactions; The Reaction Mechanism and Essence, Edição Revisada (Hideo Togo, Kodansha); ORGANIC SYNTHESES Collective Volume I a VII (John Wiley & Sons Inc.); Modern Organic Synthesis in the Laboratory A Collection of Standard Experimental Procedures (escrito por Jie Jack Li, publicado por OXFORD UNIVERSITY); Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Volume 1 a Volume 14 (Elsevier, Inc.); Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis (traduzido por Kiyoshi Tomioka, expedido por Kagakudojin); Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.), expedido em 1989; e similares, ou métodos descritos nos Exemplos.

[0156] Quando a reação de hidrólise é realizada em cada etapa, um ácido ou uma base é usada como um reagente. Além disso, quando a reação de hidrólise ácida para um éster de *terc*-butila é realizada, ácido fórmico, trietilsilano ou similares podem ser adicionados a fim de aprisionar

redutivamente um cátion de *terc*-butila produzido de modo secundário.

[0157] Quando a reação de esterificação, reação de amidação ou reação de ureiação é realizada em cada etapa, os exemplos do reagente a serem usados incluem formas de haleto de acila, como cloretos ácidos e bromos ácidos; e ácidos carboxílicos ativados na forma de anidrido ácido, éster ativo, éster sulfúrico ou similares. Exemplos do ativador para um ácido carboxílico incluem agentes de condensação à base de carbodi-imida, como cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodi-imida (WSCD); agentes de condensação à base de triazina como cloreto-n-hidrato de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolínio (DMT-MM); agentes de condensação à base de éster de carbonato como 1,1-carbonildi-imidazol (CDI); azida de difenilfosforila (DPPA); sal de benzotriazol-1-iloxi-trisdimetilaminofosfônio (reagente de BOP); iodeto de 2-cloro-1-metil-piridínio (reagente de Mukaiyama); cloreto de tionila; haloformatos de alquila inferiores como cloroformato de etila; Hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N*,*N*,*N'*,*N'*-tetrametilurônio (HATU); tetrafluoroborato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-benzotriazólio (TBTU); ácido sulfúrico; e uma combinação dos mesmos. Quando um agente de condensação à base de carbodi-imida é usado, os aditivos como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), *N*-hidroxisuccinimida (HOSu) e dimetilaminopiridina (DMAP) podem ser adicionalmente adicionados à reação.

[0158] Quando reação de alquilação é realizada em cada etapa, são usados um eletrófilo como uma alquila halogenada

ou um grupo sulfoniloxi opcionalmente substituído (por exemplo, metanossulfoniloxi, etanossulfoniloxi, trifluorometanossulfoniloxi, benzenosulfoniloxi, p-toluenossulfoniloxi e similares), e um nucleófilo (por exemplo, amina, álcool, composto de metileno ativo adjacente a um grupo eletroatraente e similares) e uma base (por exemplo, base orgânica, alcóxido metálico, base inorgânica e similares) como reagentes. Além disso, a alquilação também pode ser realizada, após a transformação de um álcool em um éster ativo, na presença de um silil enol éter e um ácido como 1,1,1-trifluoro-*N*-[(trifluorometil)sulfonil]metanossulfonamida. Além disso, a alquilação também pode ser realizada na presença de um álcool, um silil enol éter e um ácido de Lewis.

[0159] Em cada etapa, a reação de proteção ou desproteção de um grupo funcional é realizada de acordo com um método conhecido propriamente, por exemplo, métodos descritos em "Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª Ed". (Escrito por Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts), Wiley-Interscience, expedido em 2007; "Protecting Groups 3ª Ed". (escrito por P. J. Kocienski), Thieme, expedido em 2004; e similares, ou métodos descritos nos Exemplos.

[0160] Exemplos do grupo de proteção de um grupo hidróxi de álcool e similares e um grupo hidróxi fenólico incluem grupos de proteção de éter como éter de metoximetila, éter de benzila, *terc*-butildimetilsilil éter e tetra-hidropiranil éter; grupos de proteção de éster de carboxilato como éster de acetato; grupos de proteção de éster de sulfonato como éster de metanossulfonato; e grupos de proteção de éster de carbonato como ***terc***-butilcarbonato.

[0161] Exemplos do grupo de proteção de um grupo carbonila de aldeído incluem grupos de proteção acetais como acetal de dimetila; e grupos de proteção acetais cíclicos como 1,3-dioxano.

[0162] Exemplos do grupo de proteção de um grupo carbonila de cetona incluem grupos de proteção cetais como cetal de dimetila; grupos de proteção cetais cíclicos como 1,3-dioxano; grupos de proteção de oxima como *O*-metiloxima; e grupos de proteção de hidrazona como *N*,*N*-dimetil-hidrazona.

[0163] Exemplos do grupo de proteção de um grupo carboxila incluem grupos de proteção de éster como éster de metila; E grupos de proteção amida como *N*,*N*-dimetilamida.

[0164] Exemplos do grupo de proteção de tiol incluem grupos de proteção de éter como tioéter benzílico; e grupos de proteção de éster como éster de tioacetato, tiocarbonato e tiocarbamato.

[0165] Exemplos do grupo de proteção de um grupo amino e um heterociclo aromático como imidazol, pirrol e indol incluem grupos de proteção de carbamato como carbamato benzílico e *terc*-butilcarbamato; grupos de proteção de amida como acetamida; grupos de proteção de alquilamina como *N*-trifenilmetilamina; e grupos de proteção de sulfonamida como metanossulfonamida.

[0166] O grupo de proteção pode ser removido por um método conhecido propriamente, por exemplo, um método que usa ácido, base, luz ultravioleta, hidrazina, fenil-hidrazina, *N*-metilditiocarbamato de sódio, fluoreto de tetrabutilamônio, acetato de paládio ou haleto de trialquilsilila (por exemplo, iodeto de trimetilsilila, brometo de trimetilsilila), um método de redução, e similares. Mediante a transformação de

um composto de éster de alquila em um composto de ácido carboxílico, a transformação pode ser realizada com o uso de uma base forte (trimetilsilanolato de potássio), catalisador de hidrogênio-paládio, ou catalisador de paládio zerovalente.

[0167] Quando a reação de acoplamento for realizada em cada etapa, os exemplos do catalisador metálico a ser usado incluem compostos de paládio como acetato de paládio(II), tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0), diclorobis(trifenilfosfina)paládio(II), diclorobis(trietilfosfina)paládio(II), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) e cloreto de paládio(II) de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno; compostos de níquel como tetraquis(trifenilfosfina)níquel(0); compostos de ródio como cloro(1,5-ciclo-octadieno)ródio(I) (dímero) e cloreto de tris(trifenilfosfina)ródio(III); compostos de cobalto; compostos de cobre como óxido de cobre e iodeto de cobre(I); e compostos de platina. Além disso, um ligante de fosfina pode ser adicionado à reação, e exemplos de tal fosfina incluem trifenilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno, e tri-*o*-tolilfosfina. Adicionalmente, uma base pode ser adicionada à reação, e exemplos de tal base incluem bases orgânicas, bases inorgânicas e similares.

[0168] Quando a reação de boração é realizada em cada etapa, os exemplos do catalisador metálico a ser usado incluem compostos de paládio como tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) e cloreto de paládio(II) de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno. Adicionalmente, uma base pode ser adicionada à reação, e

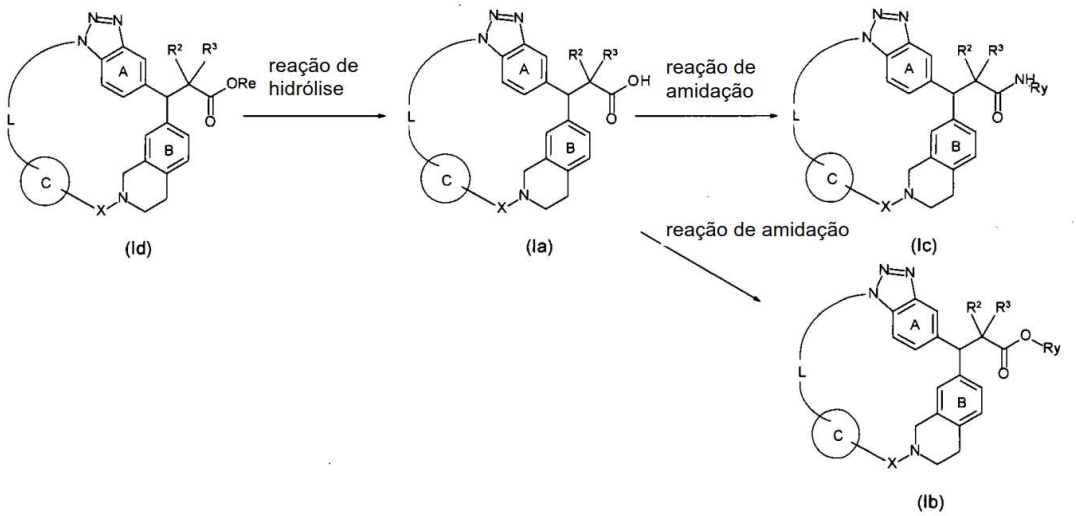
exemplos de tal base incluem bases orgânicas, bases inorgânicas e similares. Além disso, exemplos da fonte de boro incluem diborano de pinacol. Além disso, um grupo de éster de borato pode ser transformado em um grupo de ácido bórico com o uso de aceto de amônio e periodato de sódio como reagentes.

[0169] Quando a reação de cianação é realizada em cada etapa, exemplos do catalisador metálico a ser usado incluem compostos de paládio como acetato de paládio, tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) e cloreto de paládio(II) de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno; e cianetos como cianeto de sódio, cianeto de zinco e cianeto de cobre. Além disso, um ligante de fosfina como 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno ou pó de zinco pode ser adicionado à reação.

[0170] O composto (I) pode ser produzido, por exemplo, pelo seguinte método.

Método de Produção 1

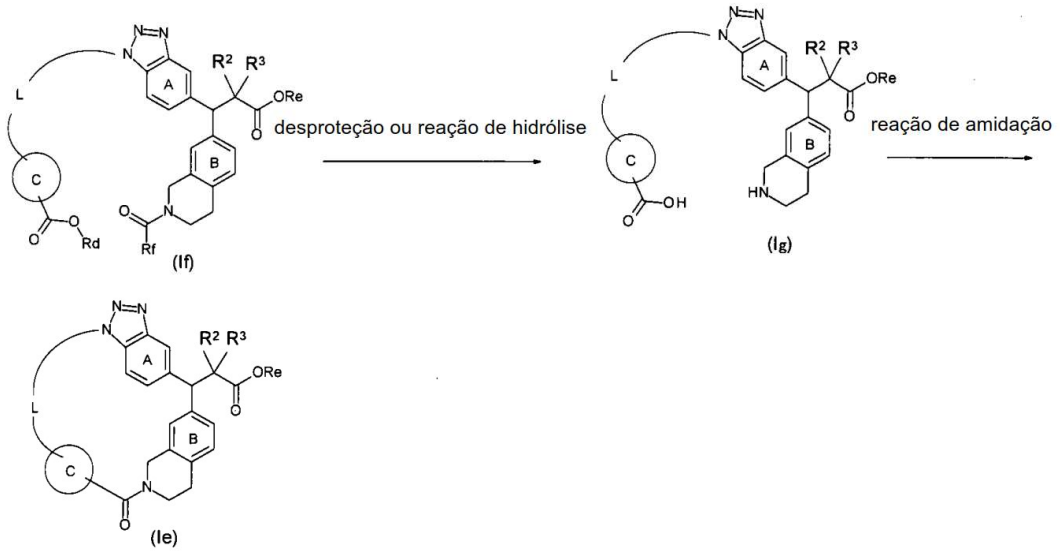
[0171] Composto (Ia), composto (Ib) e composto (Ic), nos quais R^1 do composto (I) é um grupo hidróxi, ORy e NHRy, respectivamente, podem ser produzidos pelo seguinte método.



em que Re representa um grupo C_{1-6} alquila opcionalmente substituído (por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, butila, *terc*-butila), grupo alila ou grupo benzila, e os outros símbolos são como definido acima.

Método de Produção 2

[0172] Composto (Ie), no qual X do composto (Id) é C(=O), pode ser produzido pelo seguinte método.

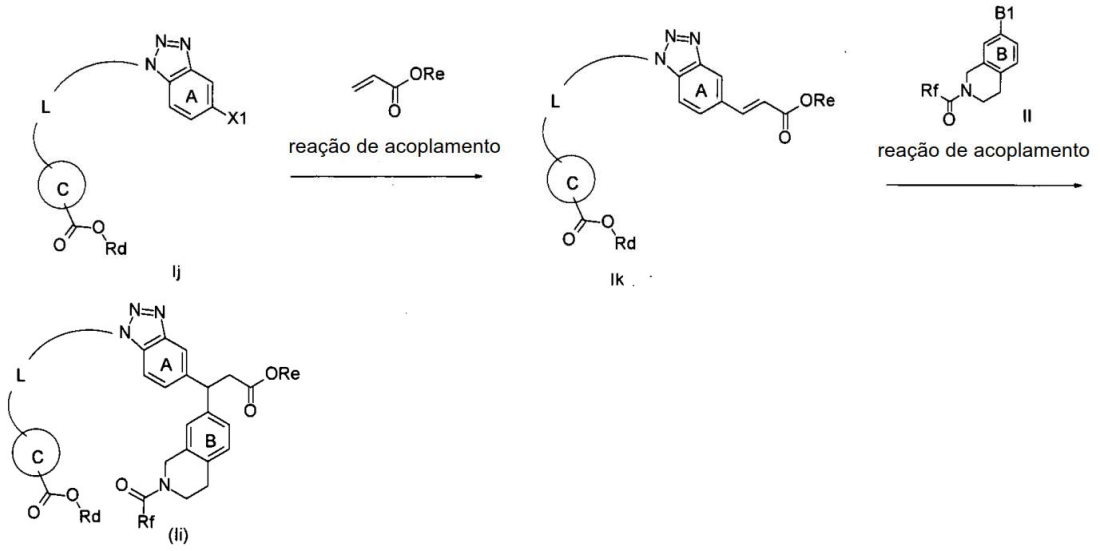


em que Rd representa um grupo C_{1-6} alquila opcionalmente substituído (por exemplo, metila, etila, propila, isopropila,

butila, *terc*-butila), grupo alila ou grupo benzila; Rf representa um grupo *terc*-butóxi ou grupo benzilóxi; e os outros símbolos são como definido acima.

Método de Produção 3

[0173] Composto (Ii), no qual R^2 e R^3 do composto (If) são hidrogênio, pode ser produzido pelo seguinte método.

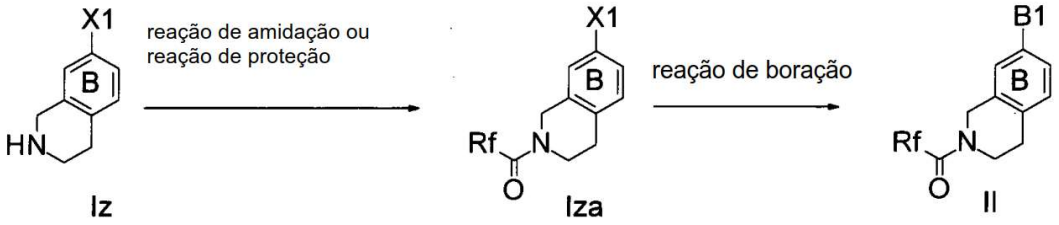


em que X1 representa um átomo de cloro, um átomo de bromo, um átomo de iodo, um grupo sulfonilóxi opcionalmente substituído (por exemplo, metanossulfonilóxi, etanossulfonilóxi, trifluorometanossulfonilóxi, benzenosulfonilóxi, *p*-toluenossulfonilóxi e similares); B1 representa um grupo boro (por exemplo, trifluoroborato de potássio ($-BF_3K$), grupo de ácido borônico ($-B(OH)_2$), grupo de éster de borato ($-B(OR')_2$, em que R' representa um grupo C_{1-6} alquila) ou grupo cíclico do mesmo (por exemplo, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ila e similares); e os outros símbolos são como definido acima.

Método de Produção 4

[0174] O Composto (Il) pode ser produzido pelo seguinte

método.

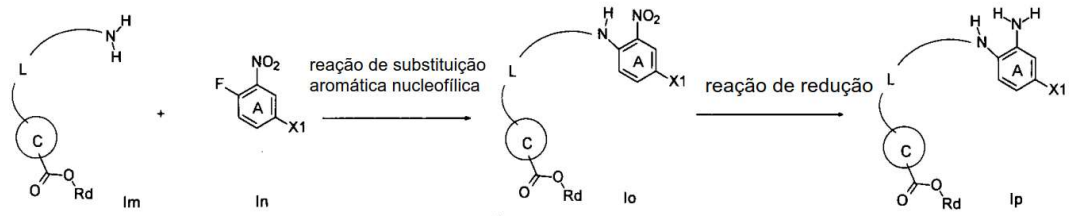


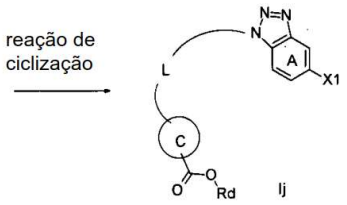
Iz Iza II

em que os símbolos na fórmula são como definido acima.

Método de Produção 5

[0175] O Composto (Ij) pode ser produzido pelo seguinte método.

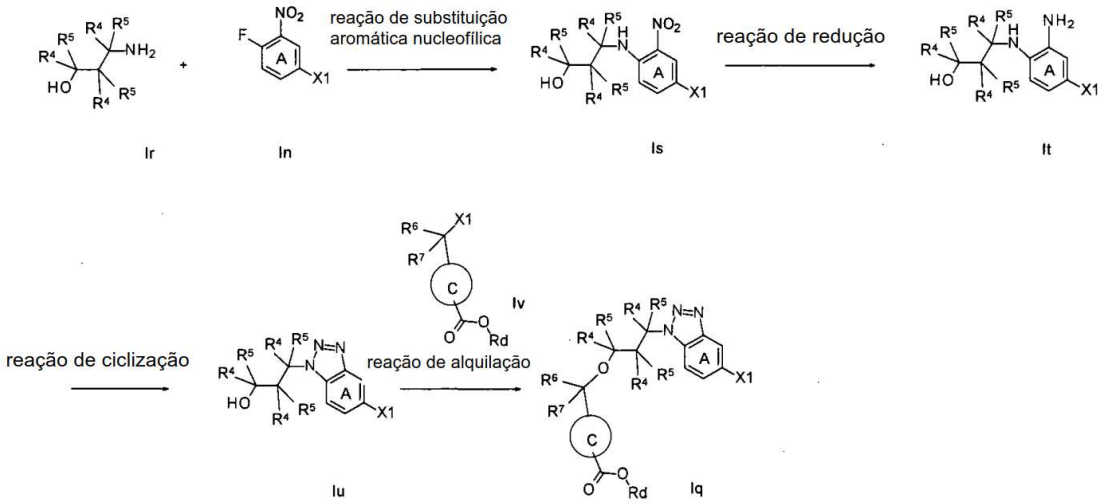




em que os símbolos na fórmula são como definido acima.

Método de Produção 6

[0176] O Composto (Iq), em L do composto (Ij) é s $-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-O-CR^6R^7-*$, pode ser produzido pelo seguinte método.

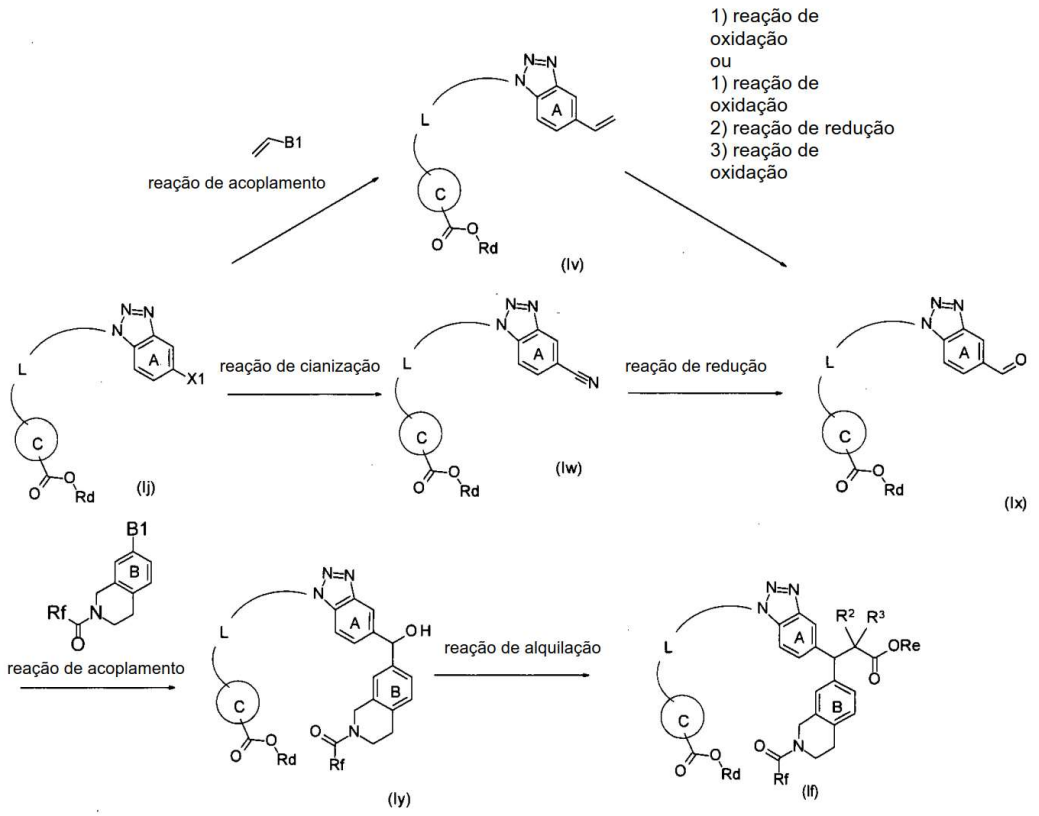


em que os símbolos na fórmula são como definido acima.

Método de Produção 7

[0177]

O Composto (If) pode ser produzido pelo seguinte método.



em que os símbolos na fórmula são como definido acima.

[0178] Além disso, em um etapa de produção do composto (I) a partir de compostos de ingrediente e/ou intermediários de produção do composto (I), o composto (I) pode ser sintetizado, se desejado, realizando-se individualmente a reação de redução, reação de oxidação, reação de Wittig, reação de Horner-Emmons, reação de proteção, reação de substituição aromática nucleofílica, reação de adição nucleofílica com carbânion, reação de Grignard, reação de azidação, reação de aminação redutiva, reação de rearranjo de Claisen, reação de Mitsunobu, reação de Wohl-Ziegler, reação de esterificação de sulfonato, reação de Staudinger, reação de grupo hidróxi de halogenação, reação de desidratação, reação de ciclização ou reação de metatese de fechamento de anel, ou realizando-se duas ou mais das mesmas em combinação, dependendo de vários substituintes que o composto (I) pode ter.

[0179] Quando reação de redução é realizada em cada etapa, exemplos do agente redutor a ser usado incluem ferro; hidretos metálicos, como hidreto de alumínio de lítio, triacetoxiboro-hidrato de sódio, cianoboro-hidreto de sódio, hidreto de di-isobutilalumínio (DIBAL-H), boro-hidreto de sódio e triacetoxiboro-hidreto de tetrametilamônio; boranos como complexo de tetra-hidrofurano de borano; níquel de Raney; cobalto de Raney; Pd/C; PtO_2; zinco; hidrogênio; ácido fórmico; e trietilsilano. Quando uma ligação dupla ou ligação tripla de carbono-carbono for reduzida, a reação de redução pode ser realizada por um método que usa um catalisador como paládio-carbono, catalisador de Lindlar e similares. Quando um grupo nitro for reduzido, a reação de redução também pode

ser realizada com o uso de cloreto de ferro e amônio. Quando um grupo ciano for reduzido, a reação de redução também pode ser realizada com o uso dos agentes redutores descritos acima e fosfinato de sódio. Quando um ácido carboxílico for reduzido, a reação de redução também pode ser realizada, após fazer um ácido anidro misturado com cloroformato de isobutila ou similares, com o uso de boro-hidreto de sódio. Essa etapa pode ser realizada com o uso de apenas um dentre os reagentes, ou com o uso de dois ou mais dentre os mesmos em combinação.

[0180] Quando reação de oxidação é realizada em cada etapa, exemplos do agente oxidante a serem usados incluem perácidos como ácido *m*-cloroperbenzoico (mCPBA), peróxido de hidrogênio e hidroperóxido de *terc*-butila; percloratos como perclorato de tetrabutilamônio; cloratos como clorato de sódio; cloritos como clorito de sódio; periodatos como periodato de sódio; reagentes de iodo de alta valência como iodosilbenzeno; reagentes que têm manganês como dióxido de manganês e permanganato de potássio; chumbos como tetra-acetato de chumbo; reagentes que têm crômio como clorocromato de piridínio (PCC), dicromato de piridínio (PDC) e reagente de Jones; compostos de halogênio como *N*-bromosuccinimida (NBS); oxigênio; ozônio; complexo de trióxido de enxofre-piridina; dimetilsulfóxido de cloreto de oxalila; tetróxido de ósmio; dióxido de selênio; e 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ).

[0181] Quando reação de Wittig for realizada em cada etapa, os exemplos do reagente de Wittig a ser usado incluem fosforanos de alquilideno. Fosforanos de alquilideno podem ser preparados por um método conhecido propriamente, por

exemplo, permitindo-se que um sal de fosfônio reaja com uma base forte.

[0182] Quando reação de Horner-Emmons for realizada em cada etapa, exemplos do reagente a ser usado incluem ésteres de fosfonoacetato como dimetilfosfonoacetato de metila e dietilfosfonoacetato de etila; e bases como hidretos de metal alcalino e lítios orgânicos.

[0183] Quando reação de substituição aromática nucleofílica for realizada em cada etapa, para o reagente, um nucleófilo (por exemplo, uma amina) e uma base (por exemplo, uma base inorgânica, uma base orgânica e similares) são usados.

[0184] Quando reação de adição nucleofílica com carbânion, reação de adição 1,4 nucleofílica com carbânion (reação de adição de Michael) ou reação de substituição nucleofílica com carbânion for realizada em cada etapa, exemplos da base a ser usada para gerar carbânion incluem lítios orgânicos, alcóxidos metálicos, bases inorgânicas e bases orgânicas.

[0185] Quando reação de Grignard for realizada em cada etapa, exemplos do reagente de Grignard incluem haletos de aril-magnésio, como bromo de fenil-magnésio; e haletos de alquil-magnésio como bromo de metil-magnésio. O reagente de Grignard pode ser preparado por um método conhecido propriamente, por exemplo, permitindo-se que um haleto de alquila ou um haleto de arila reaja com um magnésio metálico em éter ou tetra-hidrofurano como um solvente.

[0186] Quando reação de azidação de um álcool, um haleto de alquila ou um éster de sulfonato for realizada em cada etapa, exemplos do agente de azidação a ser usado incluem azida de difenilfosforila (DPPA), azida de trimetilsilila e

azida de sódio. Por exemplo, quando um álcool for azidado, a reação de azidação pode ser realizada por um método com o uso de azida de difenilfosforila e 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU), um método com o uso de azida de trimetilsilila e um ácido de Lewis ou similares.

[0187] Quando reação de aminação redutiva for realizada em cada etapa, exemplos do agente redutor a ser usado incluem triacetoxiboro-hidrato de sódio, cianoboro-hidreto de sódio, hidrogênio e ácido fórmico. Quando o substrato é uma amina composto, exemplos do composto de carbonila a ser usado incluem, além de paraformaldeído, aldeídos como acetaldeído e cetonas como ciclo-hexanona. Quando o substrato é um composto de carbonila, exemplos da amina a ser usada incluem amônia; aminas primárias como metilamina; e aminas secundárias como dimetilamina.

[0188] Quando reação de Mitsunobu for realizada em cada etapa, ésteres de azodicarboxilato (por exemplo, azodicarboxilato de dietila (DEAD), azodicarboxilato de di-isopropila (DIAD) e similares) e trifenilfosfina são usados como reagentes.

[0189] Quando reação de Wohl-Ziegler for realizada em cada etapa, exemplos do agente de halogenação a ser usado incluem *N*-iodosuccinimida, *N*-bromosuccinimida (NBS), *N*-clorosuccinimida (NCS), bromo e cloreto de sulfurila. Adicionalmente, a reação pode ser acelerada adicionando-se calor, luz, iniciadores de radical como peróxido de benzoíla e azobisisobutironitrila à reação.

[0190] Quando reação de grupo hidróxi de halogenação for realizada em cada etapa, exemplos do agente de halogenação a ser usada incluem um ácido hidro-hálico e um haleto ácido

de um ácido inorgânico; especificamente, ácido clorídrico, cloreto de tionila e oxicloreto de fósforo para cloração, e ácido bromídrico a 48 % para bromação. Além disso, um método para obter uma forma de haleto de alquila a partir de um álcool através da ação entre trifenilfosfina e tetracloreto de carbono, tetrabrometo de carbono ou similares podem ser usados. Alternativamente, um método para sintetizar uma forma de haleto de alquila ao longo do curso de reação de duas etapas que inclui converter um álcool em um éster de sulfonato, e permitir que o mesmo reaja com brometo de lítio, cloreto de lítio ou iodeto de lítio também podem ser usados.

[0191] Quando reação de esterificação de sulfonato for realizada em cada etapa, exemplos do agente de sulfonilação a ser usado incluem cloreto de metanossulfonila, cloreto de *p*-toluenossulfonila, anidrido metanossulfônico e anidrido *p*-toluenossulfônico.

[0192] Quando reação de desidratação for realizada em cada etapa, exemplos do agente de desidratação a ser usado incluem ácido sulfúrico, pentaóxido de fósforo, oxicloreto de fósforo, *N*,*N*'-diciclo-hexilcarbodi-imida, alumina e ácido polifosfórico.

[0193] Quando reação de ciclização for realizada em cada etapa, nitrito de sódio é usado como um reagente, e um solvente ácido como ácido acético e ácido clorídrico é usado como um solvente.

[0194] Quando reação de Staudinger for realizada em cada etapa, exemplos do reagente incluem fosfinas como trifenilfosfina e água.

[0195] Quando reação de metatese de fechamento de anel for realizada em cada etapa, para o catalisador metálico a

ser usado, um composto de rutênio como catalisador de 1ª geração Grubbs, catalisador de 2ª geração Grubbs e catalisador de 2ª geração Grubbs-Hoveyda é usado.

[0196] Quando reação de rearranjo de Claisen for realizada em cada etapa, a reação pode ser realizada aquecendo-se uma solução de reação formada dos ingredientes e solvente.

[0197] Quando reação de adição nucleofílica com carbânion, reação de adição 1,4 nucleofílica com carbânion (reação de adição de Michael) ou reação de substituição nucleofílica com carbânion for realizada em cada etapa, exemplos da base a ser usada para gerar carbânion incluem lítios orgânicos, alcóxidos metálicos, bases inorgânicas e bases orgânicas.

[0198] Os compostos de ingrediente e/ou intermediários de produção do composto (I) podem estar nas formas de sal, e embora não sejam particularmente limitados com a condição de que a reação seja obtida, por exemplo, sais e similares são usados de modo que sejam o mesmo que os sais que o composto (I) e similares podem formar.

[0199] Nos compostos de ingrediente e/ou intermediários de produção do composto (I), isômeros configuracionais (formas E, Z) podem ser gerados, e no ponto do tempo em que os isômeros configuracionais (formas E, Z) são gerados, os mesmos podem ser isolados e purificados por meios de separação normais como extração, recristalização, destilação e cromatografia para produzir um composto puro. Além disso, a isomerização da ligação dupla pode ser avançada através de aquecimento, um ácido catalisador, um complexo metálico de transição, um catalisador metálico, um catalisador de espécie de radical, fotoirradiação, um catalisador de base

forte ou similares para obter um isômero puro correspondente, de acordo com os métodos descritos em The New Experimental Chemistry, volume 14 (editado por The Chemical Society of Japan), pp.251 a 253; The Fourth Series of Experimental Chemistry, volume 19 (editado por The Chemical Society of Japan), pp. 273 a 274, e métodos equivalentes do mesmo.

[0200] Quando um composto-alvo for obtido na forma livre através das reações descritas acima, esse pode ser transformado em um sal de acordo com um método normal, e quando um composto-alvo for obtido na forma de sal, esse pode ser transformado em uma forma livre ou outro sal de acordo com um método normal. O Composto (I) obtido, como tal, pode ser isolado ou purificado da solução de reação por quaisquer meios conhecidos, por exemplo, transição de solvente, concentração, extração de solvente, destilação fracionada, cristalização, recristalização, cromatografia ou similares.

[0201] O Composto (I) obtido, como tal, outros intermediários de reação e compostos de ingrediente do mesmo podem ser isolados ou purificados da mistura de reação de acordo com um método conhecido propriamente, por exemplo, com o uso de um meio como extração, concentração, neutralização, filtração, destilação, recristalização, cromatografia em coluna, cromatografia de camada leve, cromatografia líquida preparativa de alta eficiência (HPLC preparativa) e cromatografia líquida preparativa de pressão moderada (LC preparativa de pressão moderada).

[0202] O Composto (I) pode estar na forma de sal, e um sal do composto (I) pode ser produzida de acordo com um método conhecido propriamente. Por exemplo, quando o

composto (I) é um composto básico, esse pode ser produzido adicionando-se um ácido inorgânico ou ácido orgânico, ou quando o composto (I) é um composto ácido, esse pode ser produzido adicionando-se uma base orgânica ou base inorgânica.

[0203] Quando o composto (I) é um solvato (por exemplo, hidrato), um solvato do composto-alvo pode ser isolado da mistura de reação por vários métodos como destilação e cristalização após permitir que os compostos de ingrediente reajam em um solvente adequado. Um não solvato pode ser produzido por transição de dessolvatação de um solvato através de temperatura crescente, secagem ou similares.

[0204] Quando o composto (I) pode ter enantiômeros, enantiômeros individuais e uma mistura dos mesmos são, evidentemente, todos abrangidos no escopo da presente invenção, e esses isômeros podem ser submetidos a resolução óptica ou podem ser produzidos individualmente, de acordo com um método conhecido propriamente, se desejado.

[0205] Quando o composto (I) está presente como isômeros configuracionais, diastereômeros, confôrmeros ou similares, os mesmos podem ser isolados de acordo com os meios de separação ou purificação descritos acima, se desejado. Além disso, quando o composto (I) é um racemato, o mesmo pode ser isolado na forma S e forma R, de acordo com um meio de resolução óptica normal.

[0206] Quando o composto (I) tiver estereoisômeros, a presente invenção abrange um estereoisômero simples e uma mistura dos mesmos.

[0207] O Composto (I) pode ser um pró-fármaco. O pró-fármaco se refere a um composto que é convertido em composto

(I) como resultado de reação com uma enzima, ácido gástrico ou similares sob condições fisiológicas *in vivo*, isto é, um composto que passa por oxidação enzimática, redução, hidrólise ou similares para ser convertido em composto (I) e um composto que passa por hidrólise ou similares por ácido gástrico ou similares a ser convertido em composto (I).

[0208] Exemplos do pró-fármaco para o composto (I) incluem compostos com um grupo amino no composto (I) acilado, alquilado e fosforilado (por exemplo, compostos com um grupo amino no composto (I) eicosanoilado, alanilado, pentilaminocarbonilado, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilado, tetra-hidrofuranilado, pirrolidilmetilado, pivaloiloximetilado, *terc*-butilado e similares); os compostos com um grupo hidroxila no composto (I) acilado, alquilado, fosforilado e borado (por exemplo, compostos com um grupo hidróxi no composto (I) acetilado, palmitoilado, propanoilado, pivaloilado, succinilado, fumarilado, alanilado, dimetilaminometilcarbonilado e similares); e compostos com um grupo carboxila no composto (I) esterificado e amidado (por exemplo, compostos com um grupo carboxila no composto (I) etila esterificada, fenila esterificada, carboximetila esterificada, dimetilaminometila esterificada, pivaloiloximetila esterificada, etoxicarboniloxietila esterificada, ftalidila esterificada, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metila esterificada, ciclo-hexiloxicarboniletila esterificada, metilamidado e similares). Esses compostos podem ser produzidos a partir de composto (I), de acordo com um método conhecido. Além disso, um pró-fármaco do composto (I) também pode ser um que é convertido em composto (I) sob condições

fisiológicas, como descrito em "Pharmaceutical Research and Development", volume 7, Design of Molecules, pp.163-198, expedido em 1990 por HIROKAWA SHOTEN.

[0209] O Composto (I) ou um pró-fármaco do mesmo (doravante no presente documento, pode ser simplesmente abreviado como o composto inventivo) pode ter uma atividade de ativação de NRF2 excelente *in vivo*, e pode ser útil como um agente preventivo ou terapêutico para doenças associadas a estresse oxidativo.

[0210] Espera-se que o composto inventivo seja excelentes em farmacocinética (por exemplo, absorbilidade oral, meia vida de fármaco no sangue, transferibilidade intracerebral, estabilidade metabólica) e tem baixa toxicidade (por exemplo, toxicidade grave, toxicidade crônica, toxicidade genética, toxicidade reprodutiva, cardiotoxicidade, interação de fármaco, carcinogenicidade), e pode ser seguramente administrado oral ou parenteralmente a um mamífero (por exemplo, ser humano, macaco, gado, cavalo, porco, camundongo, rato, hamster, coelho, gato, cachorro, ovelha, cabra) como um medicamento com nenhuma alteração ou com uma composição farmacêutica formada misturando-se o composto inventivo com um carreador farmaceuticamente aceitável ou similares. Exemplos da administração "parenteral" incluem administração sublingual, intravenosa, intramuscular, subcutânea, intraórgão, intranasal, intradérmica, instilação, intracerebral, intrarretal, intravaginal, intraperitoneal e intratumoral, administração à proximidade de tumor e similares, e administração direta à lesão.

[0211] Acredita-se que o composto inventivo tenha uma conformação fixa devido ao fato de ter uma estrutura

macrocíclica, e tem uma atividade de ativação de NRF2 excelente, e, portanto, pode exibir eficácia na prevenção ou no tratamento para doenças associadas a estresse oxidativo e causadas por estresse oxidativo, como doença hepática (por exemplo, hepatite (por exemplo, esteato-hepatite não alcoólica, fígado gorduroso, hepatite alcoólica, hepatite B, hepatite C, doença veno-oclusiva hepática), cirrose hepática, doença de duto biliar (por exemplo, colangite esclerosante primária (PSC)), doença cardiovascular (por exemplo, insuficiência cardíaca, hipertensão arterial pulmonar, infarto do miocárdio, arteriosclerose, angina de peito, derrame cerebral, hemorragia cerebral, aneurisma aórtico, dissecação aórtica, nefrosclerose (por exemplo, nefrosclerose hipertensiva), doença arterial periférica (PAD), arteriosclerose obliterana, disritmia), doença pulmonar (por exemplo, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), fibrose pulmonar idiopática (IPF), fibrose cística, asma, pneumonia, pneumonia por aspiração, pneumonia intersticial, infecção respiratória, lesão pulmonar grave, síndrome de distensão respiratória grave (ARDS), deficiência de α1-antitripsina), doença renal (por exemplo, doença renal crônica (CKD), doença renal diabética (DKD), lesão renal aguda (AKI), nefrite glomerular, pielonefrite, nefrite intersticial, glomerulosclerose, síndrome nefrótica, nefrite lupulosa, síndrome de Alport, nefropatia de IgA, rim policístico), doença do sistema nervoso central (por exemplo, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, demência, derrame cerebral, esclerose lateral amiotrófica (ALS), degeneração espinocerebelar (SCD), doença de poliglutamina, doença de príons, doença de Huntington, lesão cerebral traumática,

epilepsia, autismo, depressão, adrenoleucodistrofia), doença mitocondrial (por exemplo, ataxia motora de Friedreich, miopatia mitocondrial), doença inflamatória (por exemplo, esclerose múltipla, reumatismo crônico, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjoegren, escleroderma, hepatite autoimune, diabetes mellitus do tipo 1, colite ulcerosa, doença de Crohn, doença inflamatória intestinal (IBD), espondilartrite, febre do feno, doença de colágeno), doença relacionada a estilo de vida (por exemplo, diabetes mellitus, hiperlipidemia, obesidade, pressão sanguínea alta, hipercolesterolemia) e complicação dos mesmos (por exemplo, retinopatia diabética, DKD, neuropatia diabética), doença falciforme, talassemia, anemia (por exemplo, anemia aplástica, anemia hemolítica), câncer (por exemplo, câncer de fígado, câncer de pulmão, câncer renal, câncer de cólon, melanoma, meduloblastoma, neuroblastoma, leucemia), caquexia, doença gastrointestinal (por exemplo, transtorno gastrointestinal funcional, úlcera gástrica, esofagite por refluxo, pancreatite), doença endócrina (por exemplo, síndrome de Cushing, doença de Hashimoto), doença ocular (por exemplo, degeneração macular relacionada à idade, transtorno endotelial da córnea, distrofia da córnea endotelial de Fuchs (FECD), inflamação ocular, oftalmalgia, retinopatia de prematuridade, catarata, olho seco), doença de pele (por exemplo, psoríase, dermatite, dermatite por radiação, epidermólise bolhosa, dermatite atópica, estomatite), falha em cicatrização de ferimento, doença óssea (por exemplo, osteoporose, doença óssea sistêmica, fratura óssea), infecção viral (por exemplo, vírus HIV, citomegalovírus, vírus sincicial respiratório, vírus da

influenza), envenenamento por metal pesado (por exemplo, envenenamento por chumbo, envenenamento por mercúrio), envenenamento por pesticida (por exemplo, envenenamento por paraquat, envenenamento por organofósforo), transtorno induzido por fármaco (por exemplo, transtorno renal induzido por fármaco, transtorno hepático induzido por fármaco (por exemplo, transtorno hepático devido a acetominofeno), transtorno pulmonar induzido por fármaco, doença ortopédica (por exemplo, dor lombar, neuralgia ciática, deslocamento do disco intervertebral, dor de pescoço, ombro rígido), dor (por exemplo, fibromialgia, dor neuropática), lesão por reperfusão de isquemia e choque mediante transplante de órgão e cirurgia, envelhecimento, progéria, hiperanacinesia (por exemplo, sarcopenia), doença urológica (por exemplo, transtorno urinário), doença dental (por exemplo, doença periodontal), doença otolaringológica (por exemplo, dificuldade auditiva), doença de altitude, síndrome de fadiga e cabelo quebradiço. Além disso, o composto inventivo pode exibir melhoria do efeito de tratamento de câncer e do efeito de aprimoramento e taxa de sobrevivência por um uso combinado com um agente anticâncer de imunidade (por exemplo, anticorpo de inibição de checkpoint imunológico). Adicionalmente, esse pode exibir uma atividade promotora de regeneração (por exemplo, agente promotor de regeneração hepática após a hepatectomia).

[0212] Em particular, o composto inventivo pode ser, com base em atividade de ativação de NRF2, útil como um agente preventivo ou terapêutico para doença hepática (por exemplo, esteato-hepatite não alcoólica (NASH), hepatite alcoólica, transtorno hepático induzido por fármaco), doença de duto

biliar (por exemplo, colangite esclerosante primária (PSC)), doença cardiovascular (por exemplo, insuficiência cardíaca ou hipertensão arterial pulmonar), doença pulmonar (por exemplo, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD)), doença renal (por exemplo, doença renal crônica (CKD) ou lesão renal aguda (AKI)), envenenamento por acetaminofeno, doença do sistema nervoso central (por exemplo, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, derrame cerebral), doença mitocondrial (por exemplo, ataxia motora de Friedreich, miopatia mitocondrial), doença inflamatória (por exemplo, esclerose múltipla, doença inflamatória intestinal (IBD)), doença falciforme ou similares.

[0213] A dosagem do composto inventivo varia dependendo de uma via de administração, sintoma e similares. Por exemplo, para administração oral a um paciente com hepatite (adulto, massa corporal de 40 a 80 kg, por exemplo, 60 kg), a dosagem é, por exemplo, de 0,001 a 1000 mg/kg de massa corporal/dia, preferencialmente 0,01 a 100 mg/kg de massa corporal/dia, e, mais preferencialmente 0,1 a 10 mg/kg de massa corporal/dia. Essa quantidade pode ser administrada em uma a três porções por dia.

[0214] Um medicamento que contém o composto inventivo pode ser usado como o composto inventivo sozinho ou como uma composição farmacêutica formada misturando-se o composto inventivo com um carreador farmaceuticamente aceitável de acordo com um método (por exemplo, os métodos descritos em The Pharmacopoeia of Japan) que é conhecido propriamente como um método para produzir uma formulação farmacêutica. O medicamento que contém o composto inventivo pode ser seguramente administrado oral ou parenteralmente (por

exemplo, administrações intravenosa, intramuscular, subcutânea, intraórgão, intranasal, intradérmica, instilação, intracerebral, intrarretal, intravaginal e intraperitoneal, e administração à lesão) na forma de, por exemplo, comprimido (que inclui comprimido revestido por açúcar, comprimido revestido por película, comprimido sublingual, comprimido oralmente desintegrante, bucal ou similares), pílula, pó, grânulo, cápsula (que inclui cápsula macia, microcápsula), trocisco, xarope, líquido, emulsão, suspensão, formulação de controle de liberação (por exemplo, formulação de liberação imediata, formulação de liberação contínua, microcápsula de liberação contínua), aerossol, película (por exemplo, película oralmente desintegrante, película de adesivo de mucosa oral), injeção (por exemplo, injeção subcutânea, injeção intravenosa, injeção intramuscular, injeção intraperitoneal), infusão por gotejamento, formulação do tipo de absorção transdérmica, pomada, loção, adesivo, supositório (por exemplo, supositório retal, supositório vaginal), pélete, formulação nasal, formulação pulmonar (inalação), colírio ou similares.

[0215] Para o "carreador farmaceuticamente aceitável" descrito acima, uma variedade de carreadores orgânicos ou inorgânicos que foram convencionalmente usados como materiais de formulação (materiais de partida) é usada. Por exemplo, um excipiente, um lubrificante, um ligante, um desintegrante e similares são usados para uma formulação de sólido, e um solvente, um auxiliador de dissolução, um agente de suspensão, um agente de isotonização, um agente de tamponamento, um agente calmante e similares são usados para uma formulação de líquido. Além disso, como necessário, os

aditivos de formulação, como um conservante, um antioxidante, um corante e um agente adoçante também podem ser usados.

[0216] Exemplos do excipiente incluem lactose, açúcar branco, D-manitol, amido, amido de milho, celulose cristalina e ácido silícico anidro leve.

[0217] Exemplos do lubrificante incluem estearato de magnésio, estearato de cálcio, talco e sílica coloidal.

[0218] Exemplos do ligante incluem celulose cristalina, açúcar branco, D-manitol, dextrina, hidroxipropil celulose, hidroxipropilmetil celulose, polivinilpirrolidona, amido, sacarose, gelatina, metil celulose e carboximetilcelulose sódica.

[0219] Exemplos do desintegrante incluem amido, carboximetil celulose, carboximetilcelulose cálcica, amido de carboximetil de sódio e L-hidroxipropil celulose.

[0220] Exemplos do solvente incluem água para injeção, álcool, propileno glicol, macrogol, óleo de gergelim, óleo de milho e óleo de oliva.

[0221] Exemplos do auxiliador de dissolução incluem polietileno glicol, propileno glicol, D-manitol, benzoato de benzila, etanol, tris-aminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sódio e citrato de sódio.

[0222] Exemplos do agente de suspensão incluem tensoativos como trietanolamina de estearila, lauril sulfato de sódio, lauril ácido aminopropiônico, lecitina, cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio e monoestearato de glicerina; e polímeros hidrofílicos como álcool polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulose sódica, metil celulose, hidroximetila celulose, hidroxietil celulose e hidroxipropil celulose.

[0223] Exemplos do agente de isotonização incluem glicose, D-sorbitol, cloreto de sódio, glicerina e D-manitol.

[0224] Exemplos do agente de tamponamento incluem soluções de tamponamento de sal de fosfato, sal de acetato, sal de carbonato e sal de citrato.

[0225] Exemplos do agente calmante incluem álcool benzílico.

[0226] Exemplos do conservante incluem ésteres de para-oxibenzoato, clorobutanol, álcool benzílico, álcool feniletílico, ácido desidroacético e ácido sórbico.

[0227] Exemplos do antioxidante incluem sal de sulfito, ácido ascórbico, α-tocoferol.

[0228] A composição farmacêutica pode ser produzida de acordo com um método normal adicionando-se o composto inventivo em uma proporção de normalmente 0,01 a 100 % (em p/p) e preferencialmente 0,1 a 95 % (em p/p) com relação à quantidade total da formulação embora a proporção varie dependendo da forma de dosagem, método de administração, carreador e similares.

[0229] O composto inventivo pode ser usado em combinação com outro ingrediente ativo (doravante no presente documento, abreviado como um fármaco concomitante).

[0230] Como o fármaco concomitante, um composto que pode ter um efeito conservante e/ou terapêutico contra doenças de estresse oxidativo ou um sal do mesmo pode ser adequadamente composto dependendo da doença a ser um alvo de tratamento. Exemplos do composto que pode ter um efeito conservante e/ou terapêutico contra doenças de estresse oxidativo ou um sal do mesmo incluem agentes cardiotônicos como digoxina, β agonistas como dobutamina, β inibidores como carvedilol,

fármacos vasodilatadores como nitroglicerina, prostaciclina e riociguate, inibidores de enzima conversora de angiotensina como ramipril, antagonistas receptores de angiotensina II como candesartano, fármacos diuréticos como hidroclorotiazida e furosemida, antagonistas receptores de cálcio como anlodipina, antagonistas receptores de mineralocorticoide como eplerenona, antagonistas receptores de endotelina como bosentano, fármacos anticoagulantes como rivaroxabano, fármaco antiplaquetas como clopidogrel, fármaco antidiabéticos como metformina, alogliptina, pioglitazona e ipragliflozina, fármacos de melhoria de dislipidemia como atorvastatina, fenofibrato, ezetimibe e niacina, fármacos anti-inflamatórios como roflumilasto, β-2 agonistas receptores adrenérgicos como salbutamol, formulações esteroidais, precursores de Dopamina como levodopa, inibidores de monoamina oxidase B como selegilina, e fármacos anticolinérgicos como biperideno. Outros exemplos do fármaco concomitante incluem inibidores de checkpoint imunológico como anticorpos anti-PD-1, anticorpos anti-PD-L1 e anticorpos anti-CTLA-4.

[0231] Combinando-se o composto inventivo com um fármaco concomitante, efeitos excelentes podem ser obtidos, como:

(1) a dosagem pode ser reduzida em comparação à administração simples do composto inventivo ou um fármaco concomitante;

(2) o fármaco a ser combinado com o composto inventivo pode ser selecionado dependendo de sintomas do paciente (sintoma leve, sintoma grave e similares);

(3) a duração de tratamento pode ser estabelecida como longa selecionando-se um fármaco concomitante que tem um mecanismo de ação diferente daquele do composto inventivo;

(4) um efeito de tratamento contínuo pode ser projetado selecionando-se um fármaco concomitante que tem um mecanismo de ação diferente do composto inventivo; e
(5) um efeito sinergístico pode ser gerado por um uso combinado do composto inventivo e um fármaco concomitante.

[0232] Doravante no presente documento, o uso do composto inventivo com um fármaco concomitante em combinação é denominado um "agente de combinação de acordo com a presente invenção".

[0233] Mediante o uso do agente de combinação de acordo com a presente invenção, o tempo de administração do composto inventivo e do fármaco concomitante não é limitado, e o composto inventivo ou uma composição farmacêutica do mesmo e o fármaco concomitante ou uma composição farmacêutica do mesmo pode ser administrado a um indivíduo de administração simultaneamente, ou pode ser administrado com diferença de tempo. A dosagem do fármaco concomitante pode ser determinada de acordo com uma dosagem que é clinicamente usada, e pode ser adequadamente selecionada dependendo de um indivíduo de administração, via de administração, doença, combinação e similares.

[0234] O modo de administração do agente de combinação de acordo com a presente invenção não é particularmente limitado, e é suficiente que o composto inventivo e o fármaco concomitante sejam combinados mediante a administração. Exemplos de tal modo de administração incluem (1) administração de uma formulação simples obtida formulando-se simultaneamente o composto inventivo e o fármaco concomitante, (2) administração simultânea de dois tipos de formulações obtidas formulando-se separadamente o composto

inventivo e o fármaco concomitante através da mesma via de administração, (3) administração de dois tipos de formulações obtidas formulando-se separadamente o composto inventivo e o fármaco concomitante através da mesma via de administração, mas com diferença de tempo, (4) administração simultânea de dois tipos de formulações obtidas formulando-se separadamente o composto inventivo e o fármaco concomitante através de vias de administração diferentes, (5) administração de dois tipos de formulações obtidas formulando-se separadamente o composto inventivo e o fármaco concomitante através de vias de administração diferentes com diferença de tempo (por exemplo, administração do composto inventivo e o fármaco concomitante na ordem descrita, ou na ordem inversa) e similares.

[0235] O agente de combinação de acordo com a presente invenção tem baixa toxicidade. Por exemplo, o composto inventivo ou(e) o fármaco concomitante descrito acima pode ser combinado com um carreador farmaceuticamente aceitável de acordo com um método conhecido para preparar uma composição farmacêutica como um comprimido (que inclui comprimido revestido por açúcar e comprimido revestido por película), pó, grânulo, cápsula (que inclui cápsula macia), líquido, injeção, supositório, agente de liberação contínua e similares. Essas composições podem ser seguramente administradas oral ou parenteralmente (por exemplo, administração tópica, retal, intravenosa). A injeção pode ser administrada intravenosa, intramuscular, subcutaneamente, ou por administração intraórgão ou administração direta à lesão.

[0236] Exemplos do carreador farmaceuticamente aceitável

que pode ser usado para produção do agente de combinação de acordo com a presente invenção incluem uma variedade de substâncias carreadoras orgânicas ou inorgânicas que são convencionalmente usadas como materiais de formulação. Por exemplo, um excipiente, um lubrificante, um ligante e um desintegrante podem ser usados para uma formulação de sólido. Para uma formulação de líquido, um solvente, um auxiliador de dissolução, um agente de suspensão, um agente de isotonização, um agente de tamponamento, um agente calmante e similares podem ser usados. Adicionalmente, como necessário, aditivos normais como um conservante, um antioxidante, um corante, um agente adoçante, um adsorvente e um agente umectante podem ser adequadamente usados em uma quantidade adequada.

[0237] Exemplos do excipiente incluem lactose, açúcar branco, D-manitol, amido, amido de milho, celulose cristalina e ácido silícico anidro leve.

[0238] Exemplos do lubrificante incluem estearato de magnésio, estearato de cálcio, talco e sílica coloidal.

[0239] Exemplos do ligante incluem celulose cristalina, açúcar branco, D-manitol, dextrina, hidroxipropil celulose, hidroxipropilmetil celulose, polivinilpirrolidona, amido, sacarose, gelatina, metil celulose e carboximetilcelulose sódica.

[0240] Exemplos do desintegrante incluem amido, carboximetil celulose, carboximetilcelulose cálcica, amido de carboximetil de sódio e L-hidroxipropil celulose.

[0241] Exemplos do solvente incluem água para injeção, álcool, propileno glicol, macrogol, óleo de gergelim, óleo de milho e óleo de oliva.

[0242] Exemplos do auxiliador de dissolução incluem polietileno glicol, propileno glicol, D-manitol, benzoato de benzila, etanol, tris-aminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sódio e citrato de sódio.

[0243] Exemplos do agente de suspensão incluem tensoativos como trietanolamina de estearila, lauril sulfato de sódio, lauril ácido aminopropiônico, lecitina, cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio e monoestearato de glicerina; e polímeros hidrofílicos como álcool polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulose sódica, metil celulose, hidroximetila celulose, hidroxietil celulose e hidroxipropil celulose.

[0244] Exemplos do agente de isotonização incluem glicose, D-sorbitol, cloreto de sódio, glicerina e D-manitol.

[0245] Exemplos do agente de tamponamento incluem soluções de tamponamento de sal de fosfato, sal de acetato, sal de carbonato e sal de citrato.

[0246] Exemplos do agente calmante incluem álcool benzílico.

[0247] Exemplos do conservante incluem ésteres de para-oxibenzoato, clorobutanol, álcool benzílico, álcool feniletílico, ácido desidroacético e ácido sórbico.

[0248] Exemplos do antioxidante incluem sal de sulfito, ácido ascórbico, α-tocoferol.

[0249] A razão de mistura do composto inventivo e o fármaco concomitante no agente de combinação de acordo com a presente invenção pode ser adequadamente selecionada dependendo de um indivíduo de administração, via de administração, doença e similares.

[0250] Por exemplo, o teor do composto inventivo no agente

de combinação de acordo com a presente invenção varia dependendo da forma da formulação, mas é normalmente de cerca de 0,01 a 100 % em peso, preferencialmente de cerca de 0,1 a 50 % em peso, e ademais preferencialmente, de aproximadamente cerca de 0,5 a 20 % em peso com relação à formulação inteira.

[0251] O teor do fármaco concomitante no agente de combinação de acordo com a presente invenção varia dependendo da forma da formulação, mas é normalmente de cerca de 0,01 a 100 % em peso, preferencialmente de cerca de 0,1 a 50 % em peso, e ademais preferencialmente, de aproximadamente cerca de 0,5 a 20 % em peso com relação à formulação inteira.

[0252] O teor de aditivos como um carreador no agente de combinação de acordo com a presente invenção varia dependendo da forma da formulação, mas é normalmente de cerca de 1 a 99,99 % em peso, e preferencialmente, de aproximadamente cerca de 10 a 90 % em peso com relação à formulação inteira.

[0253] Além disso, quando o composto inventivo e o fármaco concomitante são formulados separadamente, os teores do mesmo podem ser o mesmo que acima.

[Exemplos]

[0254] A presente invenção será adicionalmente descrita em detalhes com relação aos seguintes Exemplos, Exemplos de Teste e Exemplos de Formulação. No entanto, os mesmos não limitam a presente invenção e podem ser variados na faixa sem se afastar do escopo da presente invenção.

[0255] Nos seguintes Exemplos, "temperatura ambiente" normalmente indica cerca de 10 °C a cerca de 35 °C. As razões mostradas em solventes misturados indicam razões de volume, salvo se indicado de outro modo. % indica % em peso, salvo

se indicado de outro modo.

[0256] A eluição em cromatografia em coluna nos Exemplos foi realizada sob observação por TLC (Cromatografia de Camada Fina), salvo se mencionado de outro modo. Na observação de TLC, 60 F254 fabricado pela Merck KGaA foi usado como uma placa de TLD, e um solvente que foi usado como um solvente de eluição em cromatografia em coluna foi usado como um solvente de desenvolvimento. Além disso, um detector de UV foi empregado para detecção. Em cromatografia em coluna de gel de sílica, quando NH é descrito, gel de sílica de ligação de aminopropilsilano foi usado, e quando Diol é descrito, gel de sílica de ligação de 3-(2,3-di-hidroxipropoxi)propilsilano foi usado. Em HPLC (Cromatografia Líquida de Alto Desempenho), quando C18 é descrito, gel de sílica de ligação de octadecila foi usado. As razões de solventes de eluição indicam razões de volume, salvo se mencionado de outro modo.

[0257] Nos seguintes Exemplos, as abreviações descritas abaixo serão usadas.

mp: ponto de fusão

MS: espectro de massa

M: concentração molar

N: normalidade

$CDCl_3$: clorofórmio deuterado

DMSO-d_6: dimetilsulfóxido deuterado

^1H RMN: ressonância magnética nuclear de prótons

LC/MS: espectrometria de massa de cromatografia líquida

ESI: ionização por eletrospray

EtOAc: acetato de etila

APCI: ionização química de pressão atmosférica

DMF: *N*,*N*-dimetilformamida

DMSO: dimetilsulfóxido

DMAP: *N*,*N*-dimetilamino-4-aminopiridina

Et: etila

EDCI: cloridrato de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodi-imida

HATU: hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio

HOBt: 1-hidroxibenzotriazol

PPh_3: trifenilfosfina

THF: tetra-hidrofurano

CPME: ciclopentil metil éter

AcOH: ácido acético

HPLC: cromatografia líquida de alta eficiência

Boc: *terc*-butoxicarbonila

Ts: *p*-toluenossulfonila

TBTU: tetrafluoroborato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-benzotriazólio

KHMDS: disilazida de hexametila de potássio

BuLi: butilítio

COD: 1,5-ciclo-octadieno

DCM: diclorometano

DEAD: azodicarboxilato de dietila

DIPEA: di-isopropiletilamina

DMA: *N*,*N*'-dimetilacetamida

dba: dibenzilidenoacetona

dppf: 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno

iPr: isopropila

NBS: *N*-bromossuccinimida

NMM: *N*-metilmorfolina

TFA: Ácido trifluoroacético

TLC: cromatografia de camada fina

TMS: Trimetilsilila

HPLC preparativa de fase reversa: Método A

[0258] A HPLC Preparativa foi realizada em instrumento de autopurificação Waters. Nome de coluna: YMC Triart C18 (100 x 30 mm, 5 µm) que opera à temperatura ambiente e taxa de fluxo de 30 ml/min. Fase móvel: A = 20 mM de Bicarbonato de Amônio em água, B = Acetonitrila; Perfil de Gradiente: Composição inicial de fase móvel de 80 % de A e 20 % de B, então, 60 % A e 40 % de B em 2 min, então, a 20 % de A e 80 % de B em 12 min, então, a 5 % de A e 95 % de B em 13 min, manteve essa composição até 15 min para lavagem de coluna, então, voltou para a composição inicial em 16 min e foi mantida até 18 min.

HPLC preparativa quiral de fase reversa: Método B

[0259] A HPLC Preparativa foi realizada em instrumento de autopurificação Waters. Nome de coluna: REFLECT I CELLULOSE C (250 x 21,2 mm, 5 µm) que opera à temperatura ambiente e à taxa de fluxo de 16 ml/min. Fase móvel: A = 0,1 % de TFA em água, B = Acetonitrila; Perfil de Gradiente: Composição inicial de fase móvel de 80 % de A e 20 % de B, então, 70 % de A e 30 % de B em 2,5 min, então, a 55 % de A e 45 % de B em 6 min, então, a 15 % de A e 85 % de B em 25 min, então, a 5 % de A e 95 % de B em 26 min, manteve essa composição até 30 min. Para lavagem de coluna, então, voltou para a composição inicial em 30,5 min e foi mantida até 36 min.

HPLC preparativa quiral de fase normal: Método C

[0260] HPLC Preparativa foi realizada em HPLC Preparativa Agilent. Nome de coluna: Chiralpak IA (21,0 x 250 mm, 5 µm)

que opera à temperatura ambiente e taxa de fluxo de 21 ml/min. Fase móvel: Hexano/DCM/EtOH/TFA: 70/15/15/0,1; Perfil de Gradiente: Composição inicial de fase móvel de 80 % de A e 20 % de B, então, 70 % de A e 30 % de B em 2,5 min, então, a 55 % de A e 45 % de B em 6 min, então, a 15 % de A e 85 % de B em 25 min, então, a 5 % de A e 95 % de B em 26 min, manteve essa composição até 30 min. Para lavagem de coluna, então, voltou para a composição inicial em 30,5 min e foi mantida até 36 min.

HPLC preparativa quiral de fase normal: Método D

[0261] A HPLC quiral foi realizada em sistema de purificação manual Waters com Bomba de Gradiente Quaternário 2545 e Detector UV 2489. Nome de coluna: Chiralpak IA (250 x 21,2 mm, 5 µm) que opera à temperatura ambiente e taxa de fluxo de 26 ml/min. Fase móvel: A = Etanol, B = 0,1 % de TEA em n-Hexano; Perfil Isocrático: A: B = 30 %: 70 %, a mesma composição foi mantida pelo tempo de execução total de 35 min. O detector foi programado no comprimento de ondas do composto, isto é, 293 nm e a preparação de amostra foi realizada usando Metanol e DCM.

[0262] Para ^{1}H RMN, a RMN de transformada de Fourier foi usada para medição. Para análise, ACD/SpecManager (nome do produto) ou similares foi usado. Picos muito leves de prótons, como aqueles para grupos hidróxi ou grupos amino, não são descritos.

[0263] MS foi medido por LC/MS. Para o método de ionização, o método de ESI ou o método de APCI foi usado. Para os dados, os valores medidos (encontrados) são descritos. Normalmente, picos de íon molecular (como $[M+H]^+$ e $[M-H]^-$) são observados, mas, por exemplo, no caso de um composto que tem um grupo

terc-butoxicarbonila, um pico para o qual um grupo *terc*-butoxicarbonila ou grupo *terc*-butila é dessorvido pode ser observado como um íon de fragmento, e no caso de um composto que tem um grupo hidróxi, um pico para o qual H_2O é dessorvido pode ser observado como um íon de fragmento. No caso de um sal, o pico de íon molecular da forma livre ou um pico de íon de fragmento é normalmente observado.

[0264] A unidade de concentração de amostra (c) em rotação óptica ($[\alpha]_D$) é g/100 ml.

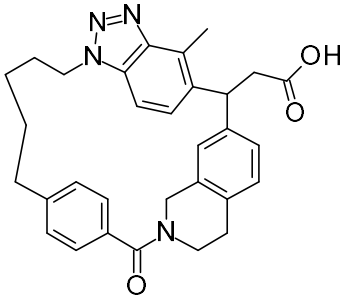
[0265] Para o valor de análise elementar (Anal.), os valores calculados (Calculado) e os valores medidos (Encontrado) são descritos.

[0266] O padrão de difração de raios X de pó foi medido usando-se raios X característicos de Cu-Kα de Rigaku Ultima IV, e os picos característicos são descritos.

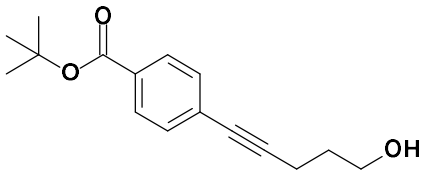
Exemplo 1

[0267]

Ácido [32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético



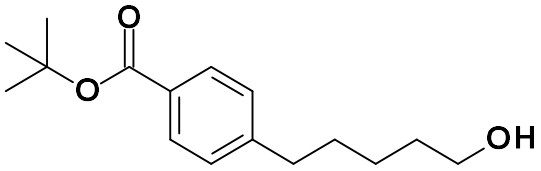
A) 4-(5-Hidroxipent-1-em-1-il)benzoato de *terc*-butila



[0268] Uma mistura de 4-iodobenzoato de *terc*-butila (3,68 g), 4-pentin-1-ol (1,32 g), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (425 mg), iodeto de cobre (46,1 mg) e trietilamina (20 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Adicionou-se à mistura acetato de etila à temperatura ambiente, e a mistura de reação foi lavada com solução de cloreto de amônio aquosa saturada e salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (3,15 g).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,54 (9H, s), 1,64-1,76 (2H, m), 2,45-2,49 (2H, m), 3,47-3,56 (2H, m), 4,56 (1H, t, J = 5,2 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,85 (2H, d, J = 8,1 Hz).

B) 4-(5-Hidroxipentil)benzoato de *terc*-butila

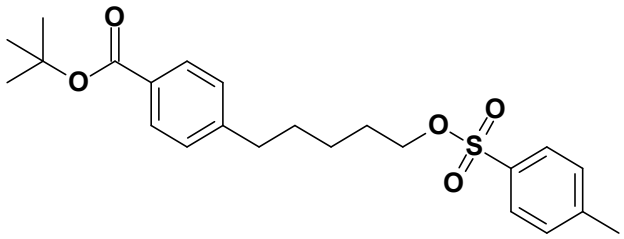


[0269] 4-(5-Hidroxipent-1-em-1-il)benzoato de *terc*-butila (3,15 g) e uma suspensão de paládio/carbono (500 mg) em etanol (50 ml) foram agitados sob atmosfera de hidrogênio durante a noite. O paládio/carbono foi removido e a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para gerar o composto do título (3,05 g).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,23-1,34 (2H, m), 1,37-1,49 (2H,

m), 1,51-1,65 (11H, m), 2,63 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,34-3,41 (2H, m), 4,34 (1H, t, J = 4,9 Hz), 7,31 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,0 Hz).

C) 4-{5-[(4-Metilbenzeno-1-sulfonil)oxi]pentil}benzoato de *terc*-butila

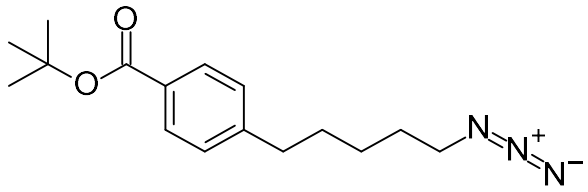


[0270] Adicionou-se a uma solução de 4-(5-hidroxipentil)benzoato de *terc*-butila (22,4 g) em tetra-hidrofurano (200 ml), trietilamina (17,2 g), cloreto de *p*-toluenossulfonila (19,4 g) e 4-dimetilaminopiridina (1,04 g) à temperatura ambiente, e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. Então, cloreto de *p*-toluenossulfonila (19,4 g) e trietilamina (8,6 g) foram adicionados a isso, e a mistura de reação foi adicionalmente agitada a 60 °C por 3 horas. Adicionou-se adicionalmente à solução de reação, trietilamina (8,6 g) e cloreto de *p*-toluenossulfonila (19,4 g), e a solução de reação foi agitada a 50 °C por 5 horas. Adicionou-se à mistura acetato de etila à temperatura ambiente, e a mistura de reação foi lavada com água e salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (30,2 g).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,19-1,32 (2H, m), 1,39-1,67 (13H, m), 2,41 (3H, s), 2,56 (2H, t l, J = 7,5 Hz), 4,00 (2H, t,

J = 6,2 Hz), 7,26 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,47 (2H, d l, J = 7,9 Hz), 7,79 (4H, t l, J =9,0 Hz).

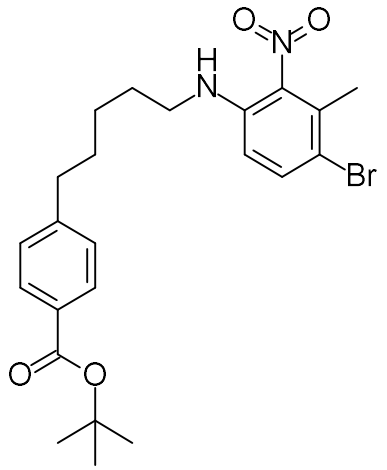
D) 4-(5-Azidopentil)benzoato de *terc*-butila



[0271] Adicionou-se a uma solução de 4-{5-[(4-metilbenzeno-1-sulfonil)oxi]pentil}benzoato de *terc*-butila (30,2 g) em *N*,*N*-dimetilformamida (150 ml), iodeto de lítio (10,8 g) e azida de sódio (9,39 g), e a mistura de reação foi agitada a 90 °C por 3 horas. Adicionou-se à mistura acetato de etila à temperatura ambiente, e a mistura de reação foi lavada com água e salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (18,8 g).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,27-1,40 (2H, m), 1,47-1,69 (13H, m), 2,64 (2H, t l, J = 7,5 Hz), 3,27-3,33 (2H, m), 7,32 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,82 (2H, d, J = 7,9 Hz).

E) 4-[5-(4-Bromo-3-metil-2-nitroanilino)pentil]benzoato de *terc*-butila

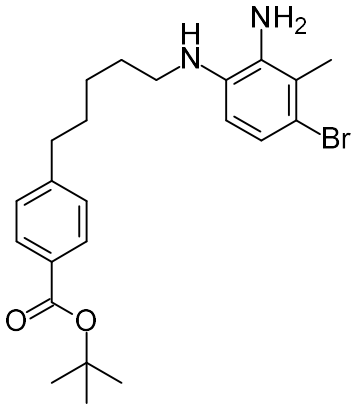


[0272] Adicionou-se a uma solução de 4-(5-azidopentil)benzoato de *terc*-butila (141 mg) em tetra-hidrofurano (1 ml) e água (1 ml), trifenilfosfina (128 mg) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada por 4 horas, e, então, concentrada. Adicionou-se a uma solução do resíduo em *N*,*N*-dimetilformamida (3 ml), carbonato de potássio (135 mg) e 1-bromo-4-fluoro-2-metil-3-nitro-benzeno (101 mg) à temperatura ambiente, e a mistura de reação foi agitada a 80 °C durante a noite. Adicionou-se à mistura, água a 0 °C, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A solução de extrato foi lavada com salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (189 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,35-1,52 (2H, m), 1,59 (9H, s), 1,61-1,78 (4H, m), 2,44 (3H, s), 2,67 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,13 (2H, q, J = 6,5 Hz), 5,68 (1H, s l), 6,52 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,21 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,46 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,90 (2H, d, J = 8,0 Hz).

F) 4-[5-(2-Amino-4-bromo-3-metilanilino)pentil]benzoato de

terc-butila

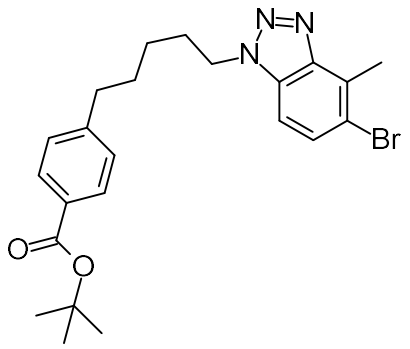


[0273] Uma mistura de 4-[5-(4-bromo-3-metil-2-nitro-anilino)pentil]benzoato de *terc*-butila (9,27 g), cloreto de amônio (5,19 g), ferro (5,42 g), etanol (100 ml), acetato de etila (30 ml), e água (50 ml) foi agitada a 85 °C por 4 horas. A mistura foi filtrada, e o filtrado foi concentrado a um volume médio. Adicionou-se água à mistura assim obtida, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A solução de extrato foi lavada com salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (7,4 g).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,27-1,69 (15H, m), 2,16 (3H, s), 2,65 (2H, t l, J = 7,3 Hz), 2,86-3,14 (2H, m), 4,44-4,71 (3H, m), 6,23 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,70 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,31 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,81 (2H, d, J = 7,9 Hz).

MS m/z 447,2 $[M+H]^+$.

G) 4-[5-(5-Bromo-4-metil-1*H*-benzotriazol-1-il)pentil]benzoato de *terc*-butila

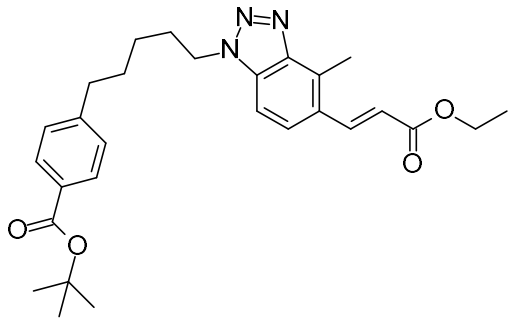


[0274] Adicionou-se a uma mistura de 4-[5-(2-amino-4-bromo-3-metilanilino)pentil]benzoato de *terc*-butila (7,4 g) em ácido acético (80 ml), solução aquosa (25 ml) de nitrito de sódio (2,28 g) à temperatura ambiente por 1 hora. Adicionou-se gelo à mistura, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A solução de extrato foi lavada com água, solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada e salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) e cromatografia em coluna de gel de sílica (NH, acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (4,9 g).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,07-1,28 (2H, m), 1,49-1,65 (11H, m), 1,84-1,96 (2H, m), 2,57 (2H, t l, J = 7,6 Hz), 2,72 (3H, s), 4,69 (2H, t, J = 6,7 Hz), 7,21 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,69 (2H, s), 7,75 (2H, d, J = 7,9 Hz).

MS m/z 458,2 $[M+H]^+$.

H) 4-(5-{5-[(1*E*)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]-4-metil-1H-benzotriazol-1-il}pentil)benzoato de *terc*-butila

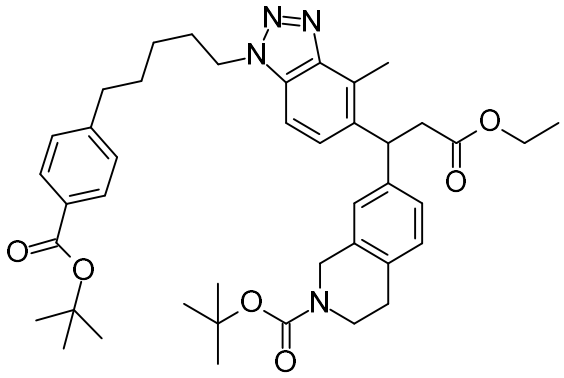


[0275] Adicionou-se a uma solução de 4-[5-(5-bromo-4-metil-1H-benzotriazol-1-il)pentil]benzoato de *terc*-butila (4,8 g), acrilato de etila (6,85 ml) e *N*,*N*-di-isopropiletilamina (7,72 ml) em *N*,*N*-dimetilformamida (50 ml), tri(*o*-tolil)fosfina (0,96 g) e acetato de paládio (353 mg), e a mistura de reação foi agitada a 120 °C por 4 horas sob atmosfera de nitrogênio. Adicionalmente, adicionou-se à mistura de reação, acrilato de etila (6,9 ml), *N*,*N*-di-isopropiletilamina (7,72 ml), tri(*o*-tolil)fosfina (0,96 g) e acetato de paládio (353 mg), e a mistura de reação foi agitada a 120 °C por 1 hora sob atmosfera de nitrogênio. Adicionou-se água à mistura assim obtida, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A solução de extrato foi lavada com água e salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) e cromatografia em coluna de gel de sílica (NH, acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (4,84 g).
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,10-1,33 (5H, m), 1,44-1,67 (11H, m), 1,85-1,98 (2H, m), 2,58 (2H, t l, J = 7,2 Hz), 2,81 (3H, s), 4,22 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,69 (2H, t l, J = 6,6 Hz), 6,66 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,21 (2H, d l, J = 7,7 Hz), 7,61-

7,78 (3H, m), 7,91-8,14 (2H, m).

MS m/z 478,3 $[M+H]^+$.

I) 7-[1-(1-{5-[4-(*terc*-butoxicarbonila)fenil]pentil}-4-metil-1H-benzotriazol-5-il)-3-etoxi-3-oxopropil]-3,4-di-hidroisoquinolina-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butila



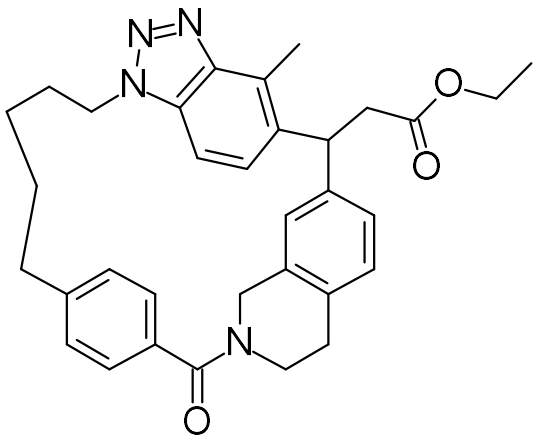
[0276] Adicionou-se a uma mistura de 4-(5-{5-[(1*E*)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]-4-metil-1*H*-benzotriazol-1-il}pentil)benzoato de *terc*-butila (4,8 g), 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de *terc*-butila (10,8 g), sulfato de dodecila de sódio (1,45 g), e trietilamina (4,2 ml) em CPME (100 ml) e água (50 ml), dímero de cloro(1,5-ciclo-octadieno)ródio (I) (496 mg). A mistura foi agitada a 100 °C por 4 horas sob atmosfera de argônio. Adicionou-se à mistura assim obtida solução de cloreto de amônio aquosa saturada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A solução de extrato foi lavada com salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (6,55 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,10 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,32-1,43

(2H, m), 1,47 (9H, s), 1,54-1,60 (9H, m), 1,62-1,76 (2H, m), 1,93-2,03 (2H, m), 2,62 (2H, t l, J = 7,3 Hz), 2,71-2,79 (2H, m), 2,86 (3H, s), 2,95-3,22 (2H, m), 3,49-3,69 (2H, m), 4,02 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,45-4,51 (2H, m), 4,56 (2H, t l, J = 6,8 Hz), 4,88-5,09 (1H, m), 6,89-6,96 (1H, m), 7,03 (2H, s), 7,17 (2H, d l, J = 7,8 Hz), 7,26 (1H, s), 7,31-7,39 (1H, m), 7,88 (2H, d, J = 8,0 Hz).

MS m/z 711,5 $[M+H]^+$.

J) [32-Metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etila

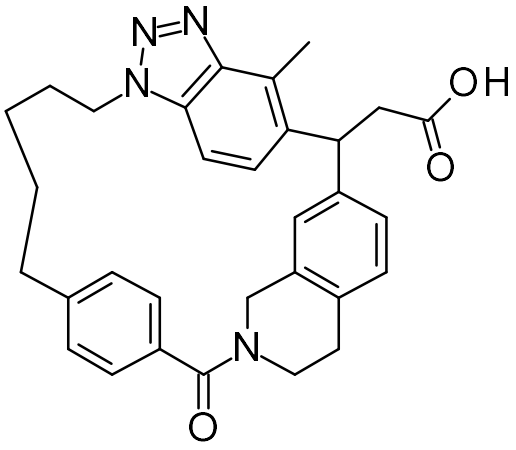


[0277] Adicionou-se a uma solução de 7-[1-(1-{5-[4-(*terc*-butoxicarbonila)fenil]pentil}-4-metil-1H-benzotriazol-5-il)-3-etoxi-3-oxopropil]-3,4-di-hidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butila (6,55 g) em CPME (10 ml), solução de HCl a 4 N/CPME (70 ml) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas, e, então, concentrada. Adicionou-se à mistura assim obtida tetra-hidrofurano, e a mistura foi concentrada. Uma solução do resíduo assim obtida e *N*,*N*-di-isopropiletilamina (9,65 ml)

em *N*,*N*-dimetilformamida (30 ml) foi adicionada por gotejamento a uma solução de HATU (5,25 g) em *N*,*N*-dimetilformamida (150 ml) por 1 hora. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas. Adicionou-se à mistura solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A solução de extrato foi lavada com água e salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (2,59 g).

MS m/z 537,4 $[M+H]^+$.

K) Ácido [32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético



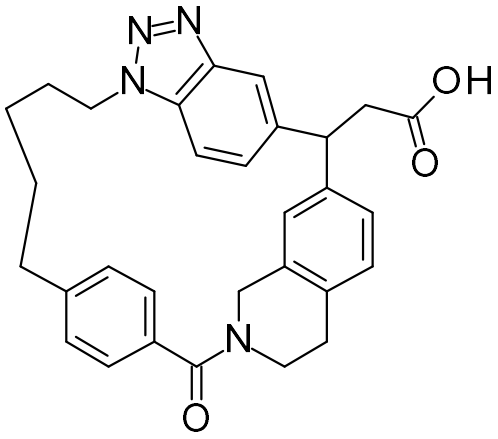
[0278] Adicionou-se a uma solução de [32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etila (280 mg) em tetra-hidrofurano (4 ml) e etanol (4 ml) solução de hidróxido de sódio aquoso a 2 N (4 ml), e a

mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas. Sob pressão reduzida, os solventes orgânicos foram removidos, e a mistura de reação foi, então, neutralizada a 0 °C com 2N ácido clorídrico. O precipitado foi filtrado e lavado com água para gerar o composto do título (265 mg). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,76-1,16 (2H, m), 1,35-1,62 (2H, m), 1,79-2,21 (2H, m), 2,37-2,73 (5H, m), 2,75-2,90 (2H, m), 2,91-3,21 (2H, m), 3,58-4,23 (4H, m), 4,48-4,91 (3H, m), 5,89 (1H, s), 6,77-7,00 (4H, m), 7,08-7,19 (1H, m), 7,27-7,47 (2H, m), 7,60 (1H, d l, J = 8,9 Hz), 12,30 (1H, s l).

Exemplo 2

[0279]

Ácido [20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético



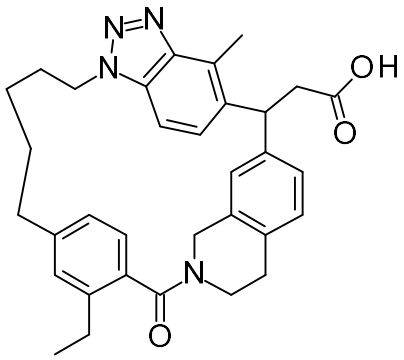
[0280] A síntese foi realizada de acordo com os métodos mostrado no Exemplo 9 ou métodos equivalentes do mesmo.

Exemplo 3

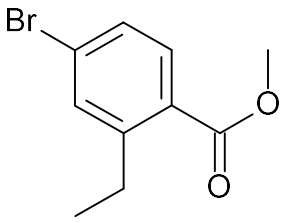
[0281]

Ácido [18-etil-32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-

1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético



A) 4-Bromo-2-etilbenzoato de metila

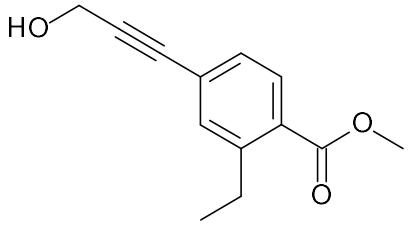


[0282] Adicionou-se por gotejamento a uma mistura de ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico (10,2 g) e tetra-hidrofurano (50 ml), cerca de solução a 1 M de cloreto de etilmagnésio em tetra-hidrofurano (140 ml) a 0 °C. Após agitar a mistura de reação a 0 °C por 4 horas, adicionou-se ácido clorídrico a 1 N a 0 °C. Sob pressão reduzida, os solventes orgânicos foram removidos, e o resíduo foi, então, extraído com acetato de etila. A solução de extrato foi lavada com salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. Adicionou-se a uma mistura do resíduo e metanol (100 ml) ácido sulfúrico concentrado (5,00 ml) à temperatura ambiente, e a mistura de reação foi agitada durante a noite sob refluxo de calor. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e, então, extraída com acetato de etila. A solução de extrato foi lavada com salmoura saturada, seguido por secagem com

sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (3,26 g).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,15 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,88 (2H, q, J = 7,5 Hz), 3,83 (3H, s), 7,53 (1H, d l, J = 8,6 Hz), 7,57-7,60 (1H, s), 7,71 (1H, d, J = 8,6 Hz).

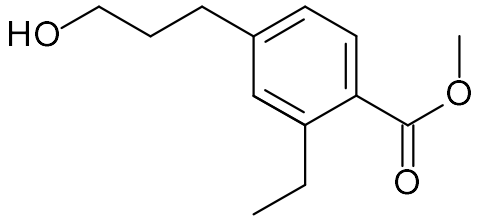
B) 2-Etil-4-(3-hidroxiprop-1-em-1-il)benzoato de metila



[0283] Adicionou-se a uma mistura de 4-bromo-2-etilbenzoato de metila (3,26 g), 4-pentin-1-ol (3,74 ml) e trietilamina (35,0 ml), diclorobis(trifenilfosfina)paládio (II) (0,941 g) e iodeto de cobre (I) (0,255 g) à temperatura ambiente. Então, a mistura foi desareada reduzindo-se repetidamente a pressão e purga de gás nitrogênio. A mistura foi agitada a 70 °C por 3 horas, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (2,78 g).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,14 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,88 (2H, q, J = 7,6 Hz), 3,83 (3H, s), 4,32 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,36-5,42 (1H, m), 7,35 (1H, d l, J = 7,8 Hz), 7,40 (1H, s), 7,76 (1H, d, J = 8,0 Hz).

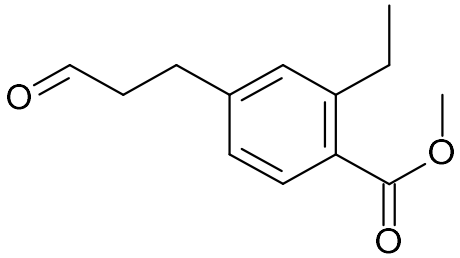
C) 2-Etil-4-(3-hidroxipropil)benzoato de metila



[0284] Uma mistura de 2-etil-4-(3-hidroxiprop-1-em-1-il)benzoato de metila (2,78 g), 10 % de paládio/carbono (umidificado com aproximadamente 50 % de água) (1,50 g) e metanol (50 ml) foi agitada sob atmosfera de hidrogênio por 2 horas. Paládio/carbono foi removido por filtração, o resíduo foi lavado com acetato de etila, e o filtrado foi, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (1,47 g).

MS m/z 223,2 $[M+H]^+$.

D) 2-Etil-4-(3-oxopropil)benzoato de metila

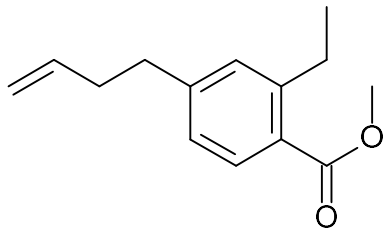


[0285] Adicionou-se a uma mistura de 2-etil-4-(3-hidroxipropil)benzoato de metila (1,47 g), trietilamina (4,60 ml) e DMSO (30 ml), complexo de trióxido de enxofre-piridina (3,15 g), e a mistura de reação foi, então, agitada à temperatura ambiente durante a noite. Adicionou-se água à mistura de reação, e a mistura foi, então, extraída com acetato de etila. A solução de extrato foi lavada com

salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (0,420 g).

MS m/z 221,2 $[M+H]^+$.

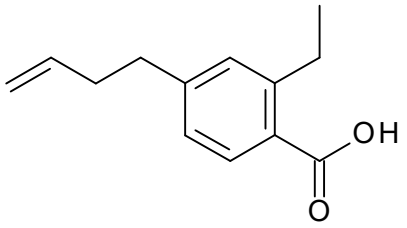
E) 4-(But-3-en-1-il)-2-etilbenzoato de metila



[0286] Adicionou-se a uma mistura de brometo de metiltrifenilfosfônio (1,02 g) e tetra-hidrofurano (5,00 ml), uma solução de n-butilítio de 1,6 M em hexano (1,79 ml) a 0 °C, e a mistura de reação foi agitada a 0 °C por 30 minutos. Então, adicionou-se uma solução de 2-etil-4-(3-oxopropil)benzoato de metila (420 mg) em tetra-hidrofurano (5,00 ml) a 0 °C. Após agitar a mistura de reação a 0 °C por 1 hora, a solução de cloreto de amônio aquosa saturada foi adicionada à mesma, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A solução de extrato foi lavada com salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (254 mg).

MS m/z 219,2 $[M+H]^+$.

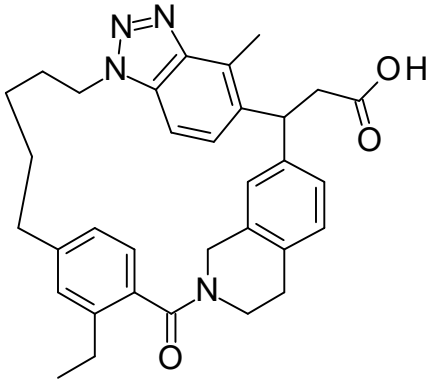
F) Ácido 4-(but-3-en-1-il)-2-etilbenzoico



[0287] Adicionou-se uma mistura de 4-(but-3-en-1-il)-2-etilbenzoato de metila (254 mg), etanol (5,00 ml) e tetra-hidrofurano (5,00 ml), solução a 1 N de hidróxido de sódio aquosa (5,00 ml) à temperatura ambiente, e a mistura de reação foi agitada a 50 °C durante a noite. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi neutralizado com ácido clorídrico a 1 M, e, então, extraído com acetato de etila. A solução de extrato foi lavada com salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (187 mg).

MS m/z 205,2 $[M+H]^+$.

G) Ácido [18-Etil-32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético

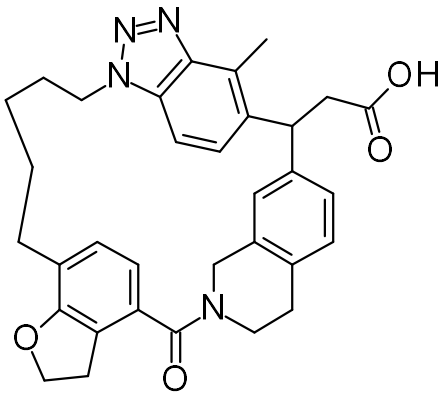


[0288] O composto do título foi obtido com o uso de ácido 4-(but-3-en-1-il)-2-etilbenzoico de acordo com os métodos mostrados no Exemplo 9 ou métodos equivalentes do mesmo.

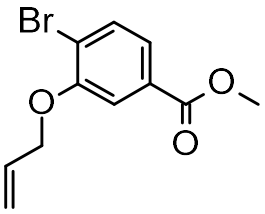
Exemplo 4

[0289]

Ácido [33-metil-2-oxo-7-oxa-1,15,16,17-tetra-aza-heptaciclo[22.5.3.$2^{3,9}$.$1^{18,22}$.$0^{4,8}$.$0^{15,19}$.$0^{27,31}$]pentatriaconta-3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-decaen-23-il]acético



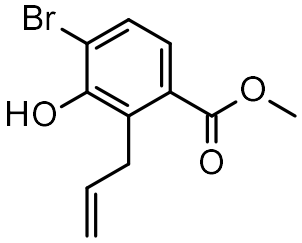
A) 4-Bromo-3-[(prop-2-en-1-il)oxi]benzoato de metila



[0290] Uma mistura de 4-bromo-3-hidroxibenzoato de metila (5,07 g), carbonato de potássio (4,55 g), 3-bromoprop-1-eno (2,28 ml) e N,N-dimetilformamida (50 ml) foi agitada a 60 °C por 3 horas. Adicionou-se água à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada e lavada com água e salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por

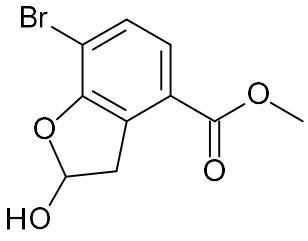
cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (5,93 g).
MS m/z 271,0 $[M+H]^+$.

B) 4-Bromo-3-hidroxi-2-(prop-2-en-1-il)benzoato de metila



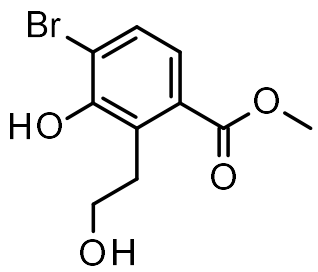
[0291] Uma mistura de 4-bromo-3-[(prop-2-en-1-il)oxi]benzoato de metila (2,06 g) e N-metil-2-pirrolidona (12 ml) foi agitada a 200 °C por 3 horas sob irradiação de micro-ondas. Adicionou-se água à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada e lavada com água e salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (1,38 g).
MS m/z 271,0 $[M+H]^+$.

C) 7-Bromo-2-hidroxi-2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-carboxilato de metila



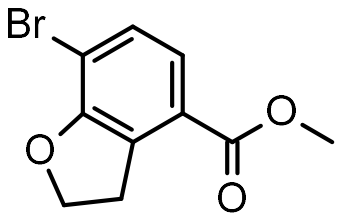
[0292] Uma mistura de 4-bromo-3-hidroxi-2-(prop-2-en-1-il)benzoato de metila (1,38 g), periodato de sódio (2,17 g), tetróxido de ósmio microencapsulado (7,00 %, 923 mg), tetra-

hidrofurano (25 ml) e água (25 ml) foi agitada à temperatura ambiente por 6 horas. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado. Adicionou-se água ao resíduo, e o resíduo foi extraído com acetato de etila. A camada orgânica foi separada e lavada com água e salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (711 mg).
MS m/z 273,0 $[M+H]^+$.
D) 4-Bromo-3-hidroxi-2-(2-hidroxietil)benzoato de metila



[0293] Adicionou-se a uma mistura de 7-bromo-2-hidroxi-2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-carboxilato de metila (711 mg), tetra-hidrofurano (10 ml) e metanol (10 ml), boro-hidreto de sódio (98,5 mg) a 0 °C, e a mistura de reação foi agitada na mesma temperatura por 1 hora. Adicionou-se à mistura de reação, solução de cloreto de amônio aquosa saturada a 0 °C, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada e lavada com salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (640 mg).
MS m/z 275,0 $[M+H]^+$.

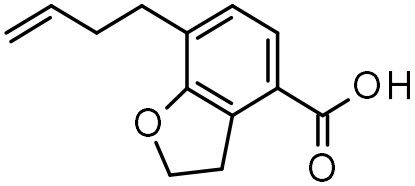
D) 7-Bromo-2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-carboxilato de metila



[0294] Adicionou-se a uma mistura de 4-bromo-3-hidroxi-2-(2-hidroxietil)benzoato de metila (640 mg), trifenilfosfina (733 mg) e tetra-hidrofurano (20 ml), azodicarboxilato de di-isopropila (1,9M de solução de tolueno, 1,47 ml) à temperatura ambiente, e a mistura de reação foi agitada a 50 °C por 5 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (590 mg).

MS m/z 257,0 $[M+H]^+$.

F) Ácido 7-(But-3-en-1-il)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-carboxílico

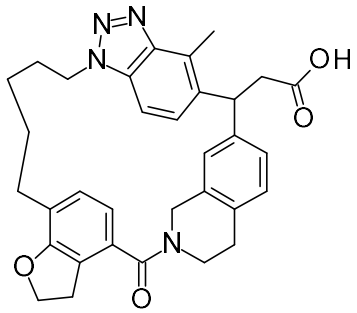


[0295] O composto do título foi obtido com o uso de 7-bromo-2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-carboxilato de metila de acordo com os métodos mostrados no Exemplo 3 ou métodos equivalentes do mesmo.

MS m/z 219,2 $[M+H]^+$.

G) Ácido [33-metil-2-oxo-7-oxa-1,15,16,17-tetra-aza-

heptaciclo[22.5.3.$2^{3,9}$.$1^{18,22}$.$0^{4,8}$.$0^{15,19}$.$0^{27,31}$]pentatriaconta-3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-decaen-23-il]acético

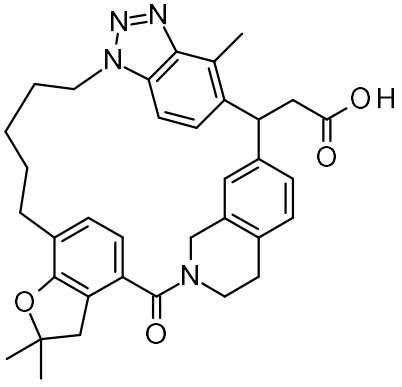


[0296] O composto do título foi obtido com o uso de ácido 7-(but-3-en-1-il)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-carboxílico de acordo com os métodos mostrados no Exemplo 9 ou métodos equivalentes do mesmo.

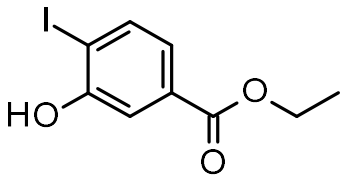
Exemplo 5

[0297]

Ácido [6,6,33-trimetil-2-oxo-7-oxa-1,15,16,17-tetra-aza-heptaciclo[22.5.3.$2^{3,9}$.$1^{18,22}$.$0^{4,8}$.$0^{15,19}$.$0^{27,31}$]pentatriaconta-3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-decaen-23-il]acético

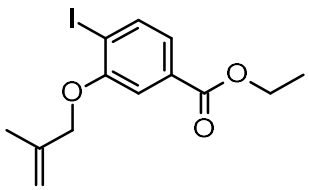


A) 3-Hidroxi-4-iodobenzoato de etila



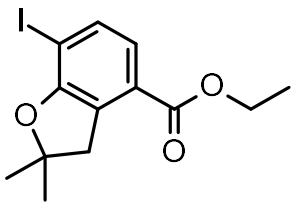
[0298] Uma mistura de ácido 3-hidroxi-4-iodobenzoico (5,00 g), ácido sulfúrico concentrado (1,01 ml) e etanol (50 ml) foi agitada a 80 °C durante a noite. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. Adicionou-se ao resíduo, água e solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada, e o resíduo foi extraído com acetato de etila. A camada orgânica foi separada e lavada com água e salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (4,67 g).
MS m/z 293,0 $[M+H]^+$.

B) 4-Iodo-3-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]benzoato de etila



[0299] Uma mistura de 3-hidroxi-4-iodobenzoato de etila (4,67 g), carbonato de potássio (4,42 g), 3-cloro-2-metilprop-1-eno (2,35 ml) e *N*,*N*-dimetilformamida (50 ml) foi agitada a 70 °C durante a noite. Adicionou-se água à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada e lavada com água e salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (5,48 g).
MS m/z 347,1 $[M+H]^+$.

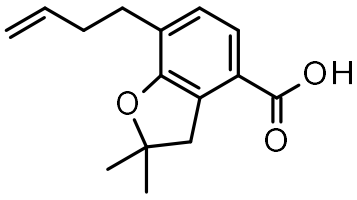
C) 7-iodo-2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-carboxilato de etila



[0300] Uma mistura de 4-iodo-3-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]benzoato de etila (5,48 g) e *N*-metil-2-pirrolidona (50 ml) foi agitada a 190 °C durante a noite. Adicionou-se água à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada e lavada com água e salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (1,69 g).

MS m/z 347,1 $[M+H]^+$.

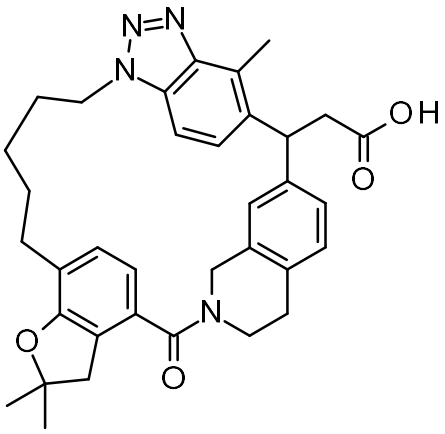
D) Ácido 7-(but-3-en-1-il)-2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-carboxílico



[0301] O composto do título foi obtido com o uso de 7-iodo-2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-carboxilato de etila de acordo com os métodos mostrados no Exemplo 3 ou métodos equivalentes do mesmo.

MS m/z 247,2 $[M+H]^+$.

E) Ácido [6,6,33-Trimetil-2-oxo-7-oxa-1,15,16,17-tetra-aza-heptaciclo[22.5.3.$2^{3,9}$.$1^{18,22}$.$0^{4,8}$.$0^{15,19}$.$0^{27,31}$]pentatriaconta-3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-decaen-23-il]acético

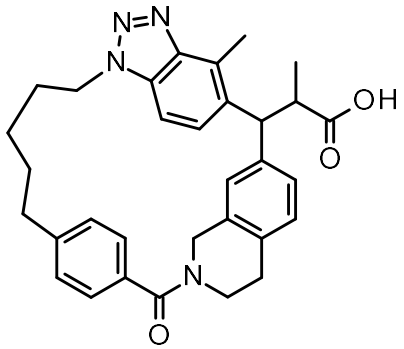


[0302] O composto do título foi obtido com o uso de ácido 7-(but-3-en-1-il)-2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-carboxílico de acordo com os métodos mostrados no Exemplo 9 ou métodos equivalentes do mesmo.

Exemplo 6

[0303]

Ácido 2-[32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]propanoico



[0304] Adicionou-se por gotejamento uma solução de [32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etila (90 mg) em tetra-hidrofurano (2 ml), solução a 1 M de

KHMDS/tetra-hidrofurano (0,389 ml) a -78 °C. Após agitar a mistura a -78 °C por 45 minutos, iodeto de metila (0,0242 ml) foi adicionado por gotejamento. Enquanto agitava-se a mistura, a temperatura foi elevada de -78 °C a 0 °C por uma hora. Adicionou-se à solução de reação, solução de cloreto de amônio aquosa saturada, e a mistura de reação foi extraída com acetato de etila. A solução de extrato foi lavada com salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano).

[0305] Adicionou-se a uma solução do resíduo assim obtido em tetra-hidrofurano (1 ml) e etanol (1 ml), solução a 2 M de hidróxido de sódio aquoso (1 ml), e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A solução de reação foi neutralizada a 0 °C com ácido clorídrico a 2 N e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa (YMC-Actus Triart C18, fase móvel: água/acetonitrila (sistema que contém TFA a 0,1 %) para gerar o composto do título (4 mg).

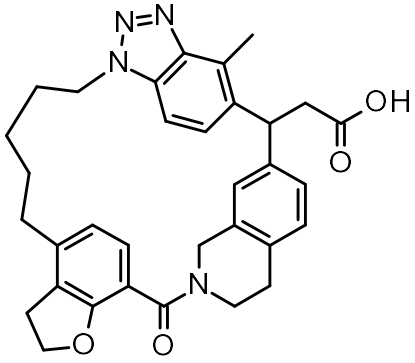
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,76-1,21 (6H, m), 1,37-1,74 (2H, m), 1,79-2,22 (2H, m), 2,43 (3H, s), 2,54-2,68 (1H, m), 2,71-2,96 (2H, m), 3,09-3,33 (2H, m), 3,87-4,05 (1H, m), 4,08-4,49 (3H, m), 4,52-4,94 (2H, m), 6,26 (1H, s l), 6,76-6,96 (4H, m), 7,02-7,38 (2H, m), 7,47-7,76 (2H, m), 12,16 (1H, s l).

Exemplo 7

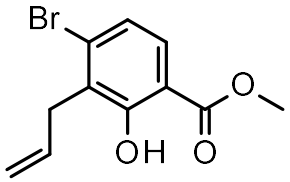
[0306]

Ácido [33-metil-2-oxo-5-oxa-1,15,16,17-tetra-aza-heptaciclo[22.5.3.$2^{3,9}$.$1^{18,22}$.$0^{4,8}$.$0^{15,19}$.$0^{27,31}$]pentatriaconta-

3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-decaen-23-il]acético



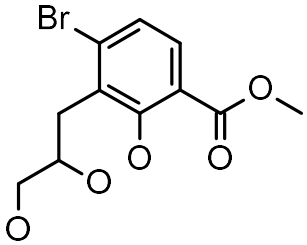
A) 4-Bromo-2-hidroxi-3-(prop-2-en-1-il)benzoato de metila



[0307] O composto do título foi obtido com o uso de metila 4-bromo-2-hidroxibenzoato de acordo com os métodos mostrados no Exemplo 4 ou métodos equivalentes do mesmo.

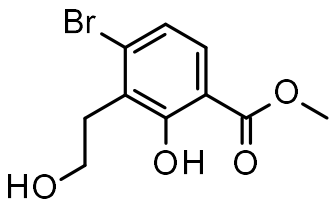
MS m/z 271,0 $[M+H]^+$.

B) 4-Bromo-3-(2,3-di-hidroxipropil)-2-hidroxibenzoato de metila



[0308] Uma mistura de 4-bromo-2-hidroxi-3-(prop-2-en-1-il)benzoato de metila (1,50 g), tetróxido de ósmio microencapsulado (7,00 %, 1,00 g), *N*-óxido de *N*-metilmorfolino (1,94 g), acetonitrila (10 ml), acetona (10 ml) e água (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente

durante a noite. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado. Adicionou-se água ao resíduo, e o resíduo foi extraído com acetato de etila. A camada orgânica foi separada e lavada com água e salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (1,18 g).
MS m/z 305,1 $[M+H]^+$.
C) 4-Bromo-2- hidroxi-3-(2-hidroxietil)benzoato de metila

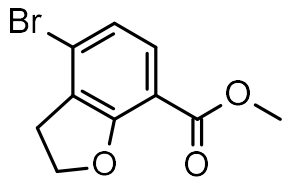


[0309] Adicionou-se a uma mistura de 4-bromo-3-(2,3-di-hidroxipropil)-2-hidroxibenzoato de metila (1,18 g), tetra-hidrofurano (15 ml) e água (15 ml), periodato de sódio (2,49 g) a 0 °C, e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas. Adicionou-se água à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada e lavada com água e salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. Adicionou-se uma mistura do resíduo, tetra-hidrofurano (15 ml) e metanol (15 ml), boro-hidreto de sódio (147 mg) a 0 °C, e a mistura de reação foi agitada na mesma temperatura por 1 hora. Adicionou-se à mistura de reação, solução de cloreto de amônio aquosa saturada a 0 °C, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada e lavada com salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de

magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (870 mg).

MS m/z 275,1 $[M+H]^+$.

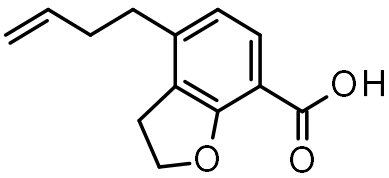
D) 4-Bromo-2,3-di-hidro-1-benzofuran-7-carboxilato de metila



[0310] O composto do título foi obtido com o uso de 4-bromo-2-hidroxi-3-(2-hidroxietil)benzoato de metila de acordo com os métodos mostrados no Exemplo 4 ou métodos equivalentes do mesmo.

MS m/z 257,1 $[M+H]^+$.

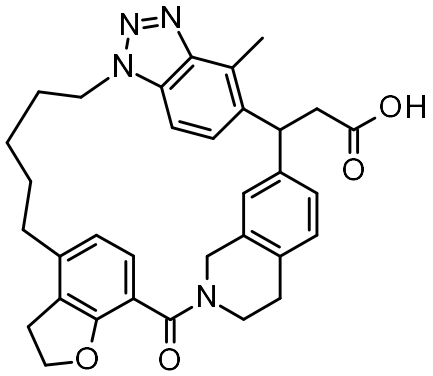
E) Ácido 4-(but-3-en-1-il)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-7-carboxílico



[0311] O composto do título foi obtido com o uso de 4-bromo-2,3-di-hidro-1-benzofuran-7-carboxilato de metila de acordo com os métodos mostrados no Exemplo 3 ou métodos equivalentes do mesmo.

MS m/z 219,2 $[M+H]^+$.

F) Ácido [33-metil-2-oxo-5-oxa-1,15,16,17-tetra-aza-heptaciclo[22.5.3.$2^{3,9}$.$1^{18,22}$.$0^{4,8}$.$0^{15,19}$.$0^{27,31}$]pentatriaconta-3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-decaen-23-il]acético

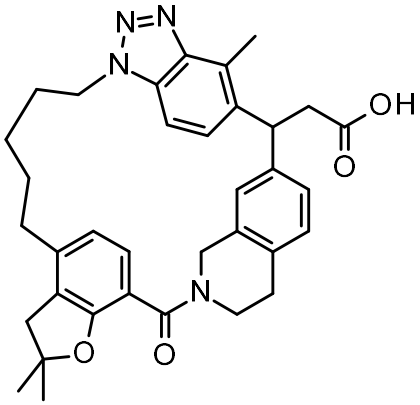


[0312] O composto do título foi obtido com o uso de ácido 4-(but-3-en-1-il)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-7-carboxílico de acordo com os métodos mostrados no Exemplo 9 ou métodos equivalentes do mesmo.

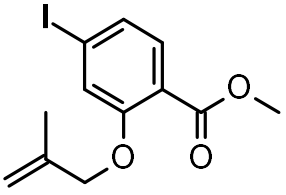
Exemplo 8

[0313]

Ácido [6,6,33-trimetil-2-oxo-5-oxa-1,15,16,17-tetra-aza-heptaciclo[22.5.3.$2^{3,9}$.$1^{18,22}$.$0^{4,8}$.$0^{15,19}$.$0^{27,31}$]pentatriaconta-3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-decaen-23-il]acético



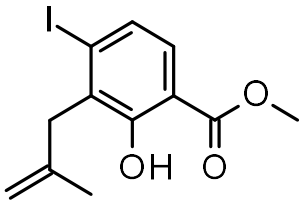
A) 4-Iodo-2-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]benzoato de metila



[0314] O composto do título foi obtido com o uso de metila 2-hidroxi-4-iodobenzoato de acordo com os métodos mostrados no Exemplo 5 ou métodos equivalentes do mesmo.

MS m/z 333,0 $[M+H]^+$.

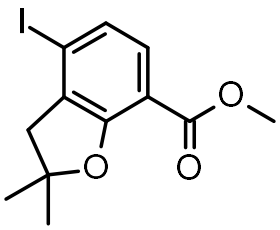
B) 2-Hidroxi-4-iodo-3-(2-metilprop-2-en-1-il)benzoato de metila



[0315] Uma mistura de 4-iodo-2-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]benzoato de metila (5,93 g) e N-metil-2-pirrolidona (50 ml) foi agitada a 190 °C durante a noite. Adicionou-se água à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada e lavada com água e salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (3,97 g).

MS m/z 333,1 $[M+H]^+$.

C) 4-Iodo-2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-7-carboxilato de metila

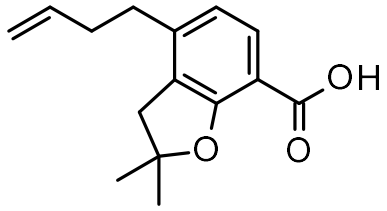


[0316] Uma mistura de 2-hidroxi-4-iodo-3-(2-metilprop-2-en-1-il)benzoato de metila (310 mg) e ácido fórmico (3 ml)

foi agitada a 100 °C durante a noite. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (212 mg).

MS m/z 333,0 $[M+H]^+$.

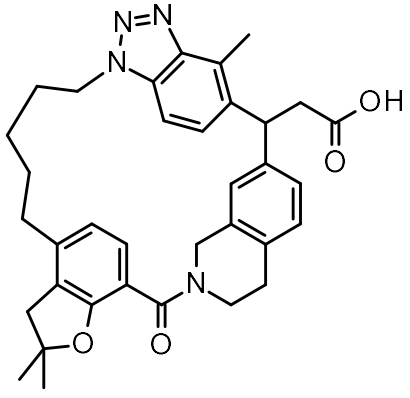
D) Ácido 4-(but-3-en-1-il)-2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-7-carboxílico



[0317] O composto do título foi obtido com o uso de 4-iodo-2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-7-carboxilato de metila de acordo com os métodos mostrados no Exemplo 3 ou métodos equivalentes do mesmo.

MS m/z 247,2 $[M+H]^+$.

E) Ácido [6,6,33-Trimetil-2-oxo-5-oxa-1,15,16,17-tetra-aza-heptaciclo[22.5.3.$2^{3,9}$.$1^{18,22}$.$0^{4,8}$.$0^{15,19}$.$0^{27,31}$]pentatriaconta-3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-decaen-23-il]acético



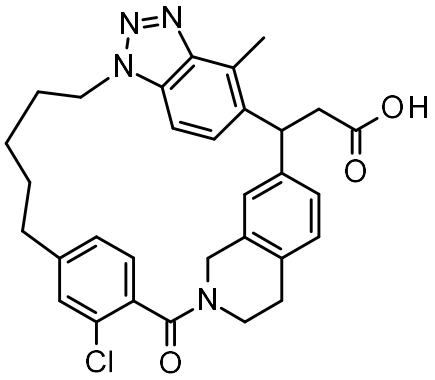
[0318] O composto do título foi obtido com o uso de ácido

4-(but-3-en-1-il)-2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-7-carboxílico de acordo com os métodos mostrados no Exemplo 9 ou métodos equivalentes do mesmo.

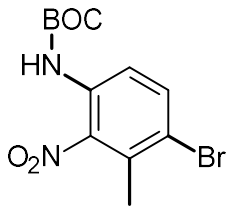
Exemplo 9

[0319]

Ácido [18-cloro-32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético



A)(4-Bromo-3-metil-2-nitrofenil)carbamato de *terc*-butila

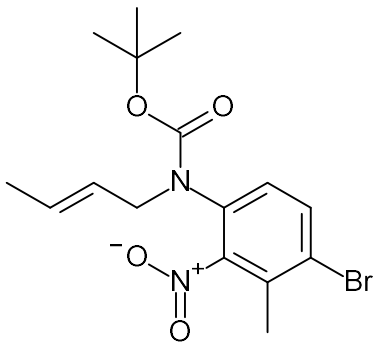


[0320] Adicionou-se a uma mistura de 4-bromo-3-metil-2-nitro-anilina (2 g) e dicarbonato de di-*terc*-butila (3,97 g) em tetra-hidrofurano (20 ml), *N*,*N*-dimetil-4-aminopiridina (106 mg), e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 3 dias. Após concentrar a solução de reação, tetra-hidrofurano (20 ml) foi adicionado, solução a 2 M de hidróxido de sódio aquoso (5,2 ml) foram adicionados, e a mistura de reação foi agitada a 70 °C durante a noite. Adicionou-se água à mistura assim obtida, e a mistura foi

extraída com di-isopropil éter. A solução de extrato foi lavada com salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (2,13 g).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,42 (9H, s), 2,30 (3H, s), 7,32 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,82 (1H, d, J = 8,8 Hz), 9,35 (1H, s).

B) (4-Bromo-3-metil-2-nitrofenil)(2E)-but-2-en-1-ilcarbamato de *terc*-butila



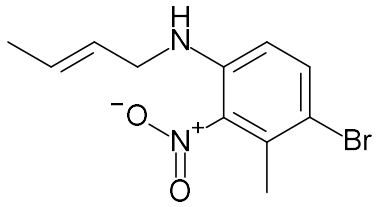
[0321] Adicionou-se a uma solução de 4-bromo-3-metil-2-nitro-anilina (8,5 g) e dicarbonato de di-*terc*-butila (17,7 ml) em tetra-hidrofurano (80 ml), *N*,*N*-dimetil-4-aminopiridina (900 mg), e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Adicionou-se à solução de reação, solução a 2 M de hidróxido de sódio aquoso (37 ml), e a mistura de reação foi agitada a 70 °C durante a noite. Adicionou-se água à mistura assim obtida, e a mistura foi extraída com dietil éter. A solução de extrato foi lavada com salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar forma de Boc

(11,4 g).

[0322] Adicionou-se a uma solução da forma de Boc (10 g) em *N*,*N*-dimetilformamida (70 ml), hidreto de sódio (50 %, 1,59 g) a 0 °C. Após agitar a mistura de reação a 0 °C por 30 minutos, adicionou-se brometo de crotila (4,48 g) a 0 °C. Após agitar a mistura à temperatura ambiente por 4 horas, adicionou-se adicionalmente brometo de crotila (4,48 g) a 0 °C. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Adicionou-se à mistura solução de cloreto de amônio aquosa saturada a 0 °C, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada e lavada com água e salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (7 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,37 (9H, s l), 1,66 (3H, s l), 2,37 (3H, s), 3,43-4,00 (1H, m), 4,15-4,61 (1H, m), 5,41-5,71 (2H, m), 6,97 (1H, d l, J = 7,7 Hz), 7,64 (1H, d, J = 8,5 Hz).

C) 4-Bromo-N-[(2E)-but-2-en-1-il]-3-metil-2-nitroanilina

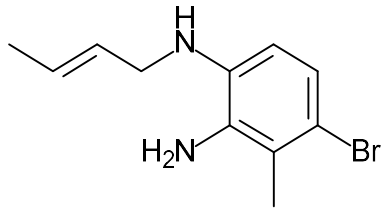


[0323] Adicionou-se a uma mistura de (4-bromo-3-metil-2-nitrofenil)(2E)-but-2-en-1-ilcarbamato de *terc*-butila (7 g) em acetato de etila (10 ml), solução a 4 N de HCl/acetato de etila (30 ml) foi adicionado à temperatura ambiente. A

mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite, e concentrada. Adicionou-se ao resíduo assim obtido solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada e lavada com salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida, para gerar o composto do título (4,9 g).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,58-1,74 (3H, m), 2,24 (3H, s), 3,61-3,87 (2H, m), 5,24-5,72 (2H, m), 6,24-6,43 (1H, m), 6,55-6,74 (1H, m), 7,45-7,65 (1H, m).

D) 4-Bromo-N-1-[(2E)-but-2-en-1-il]-3-metilbenzeno-1,2-diamina

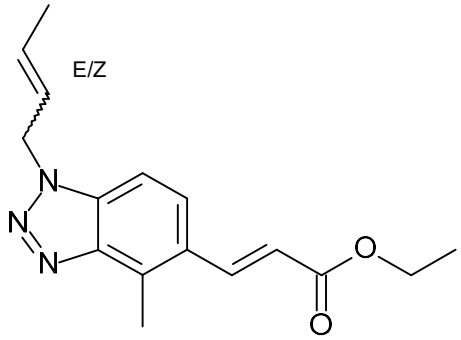


[0324] Uma mistura de 4-bromo-N-[(2E)-but-2-en-1-il]-3-metil-2-nitroanilina (4,9 g), cloreto de amônio (9,19 g) e ferro (4,8 g) em etanol (50 ml) e água (10 ml) foi agitada a 85 °C por 6 horas. A mistura foi filtrada, a solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada ao filtrado e a mistura foi extraída com acetato de etila. A solução de extrato foi lavada com salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (3,8 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,72 (3H, d l, J = 5,9 Hz), 2,31 (3H, s), 3,02-3,31 (1H, m), 3,35-3,58 (2H, m), 3,59-3,78 (2H,

m), 5,53-5,89 (2H, m), 6,45 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,5 Hz).

E) (2E)-3-[1-(But-2-en-1-il)-4-metil-1H-benzotriazol-5-il]prop-2-enoato de etila (mistura de isômero E/Z)



[0325] Adicionou-se lentamente a uma mistura de 4-bromo-N-1-[(2E)-but-2-en-1-il]-3-metilbenzeno-1,2-diamina (3,6 g) em ácido clorídrico a 6 M (38 ml) uma solução de nitrito de sódio (2,06 g) em água (4 ml) a 0 °C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. Adicionou-se à solução de reação solução a 2 M de hidróxido de sódio aquoso a 0 °C, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A solução de extrato foi lavada com salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar forma ciclizada (3,2 g).

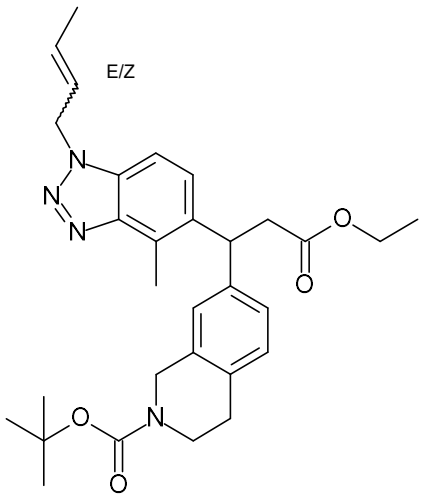
[0326] Adicionou-se a uma solução da forma ciclizada (3,13 g), acrilato de etila (7,7 ml) e *N*,*N*-di-isopropiletilamina (8,11 ml) em *N*,*N*-dimetilformamida (14 ml), tri(o-tolil)fosfina (1,07 g) e acetato de paládio (396 mg) foram adicionados, e a mistura de reação foi agitada a 120 °C por 6 horas. Adicionalmente, após resfriar a mistura de reação à temperatura ambiente, adicionou-se água à mesma, e

a mistura foi extraída com acetato de etila. A solução de extrato foi lavada com água e salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (3,2 g).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,28 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,62-1,98 (3H, m), 2,81 (3H, s), 4,22 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,22-5,44 (2H, m), 5,56-5,94 (2H, m), 6,65 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,58-7,72 (1H, m), 7,87-8,19 (2H, m).

MS m/z 286,2 $[M+H]^+$.

F) 7-{1-[1-(But-2-en-1-il)-4-metil-1H-benzotriazol-5-il]-3-etoxi-3-oxopropil}-3,4-di-hidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butila (mistura de isômero E/Z)



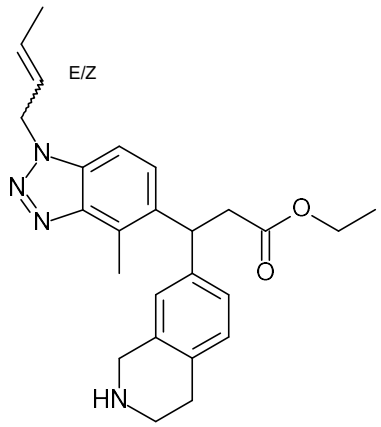
[0327] Adicionou-se a uma mistura de (2E)-3-[1-(but-2-en-1-il)-4-metil-1H-benzotriazol-5-il]prop-2-enoato de etila (mistura de isômero E/Z) (3,1 g), 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de *terc*-butila (5,85 g), sulfato de dodecila de sódio (1,57 g), e trietilamina (4,54 ml) em CPME (50 ml) e

água (25 ml), dímero de cloro(1,5-ciclo-octadieno)ródio (I) (536 mg) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada a 90 °C por 4 horas sob atmosfera de nitrogênio. Adicionou-se água à mistura assim obtida, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A solução de extrato foi lavada com salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (4,27 g).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,01 (3H, t l, J = 7,0 Hz), 1,41 (9H, s), 1,59-1,88 (3H, m), 2,68 (2H, t l, J = 5,7 Hz), 2,77 (3H, s), 3,16 (2H, d l, J = 7,6 Hz), 3,49 (2H, t l, J = 5,4 Hz), 3,93 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,43 (2H, s l), 4,82 (1H, t l, J = 7,8 Hz), 5,14-5,41 (2H, m), 5,50-5,93 (2H, m), 6,96-7,24 (3H, m), 7,53 (2H, q, J = 8,5 Hz).

MS m/z 519,4 $[M+H]^+$.

G) 3-[1-(But-2-en-1-il)-4-metil-1H-benzotriazol-5-il]-3-(1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-7-il)propanoato de etila (mistura de isômero E/Z)

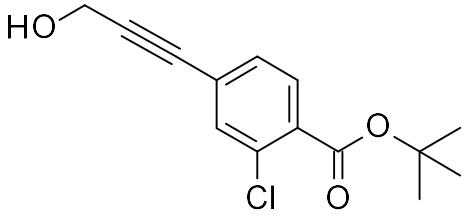


[0328] Adicionou-se a uma mistura de 7-{1-[1-(but-2-en-

1-il)-4-metil-1H-benzotriazol-5-il]-3-etoxi-3-oxopropil}-3,4-di-hidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butila (mistura de isômero E/Z) (4,2 g) em acetato de etila (5 ml) solução a 4 N de HCl/acetato de etila (40 ml), e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 5 horas. A mistura foi concentrada, e adicionou-se ao resíduo assim obtido solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada e lavada com salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (2,4 g).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,01 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,53-1,87 (3H, m), 2,22-2,43 (1H, m), 2,54-2,61 (2H, m), 2,75 (3H, s), 2,87 (2H, t l, J = 5,3 Hz), 3,12 (2H, d l, J = 7,6 Hz), 3,74 (2H, s), 3,93 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,79 (1H, t l, J = 7,7 Hz), 5,13-5,40 (2H, m), 5,54-5,90 (2H, m), 6,81-7,11 (3H, m), 7,35-7,67 (2H, m).

H) 2-Cloro-4-(3-hidroxiprop-1-em-1-il)benzoato de *terc*-butila

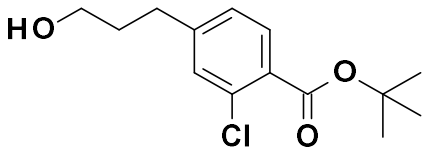


[0329] 4-Bromo-2-clorobenzoato de *terc*-butila (3,67 g), 2-propin-1-ol (2,117 g), iodeto de cobre (I) (120 mg), trietilamina (3,54 ml), e dicloridrato de bis(trifenilfosfina)paládio (II) (442 mg) foram suspensos em

DMF (30 ml), e a mistura de reação foi agitada a 80 °C por 8 horas sob atmosfera de nitrogênio. A solução de reação foi diluída com acetato de etila e lavada com salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de sódio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por gel de sílica cromatografia (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (1,85 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,60 (9H, s), 4,51 (2H, d, J = 6,1 Hz), 7,30-7,36 (1H, m), 7,45-7,50 (1H, m), 7,68 (1H, d, J = 8,0 Hz).

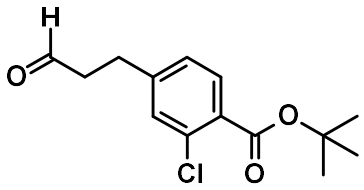
I) 2-Cloro-4-(3-hidroxipropil)benzoato de *terc*-butila



[0330] 2-Cloro-4-(3-hidroxiprop-1-em-1-il)benzoato de *terc*-butila (1,2 g) e cloreto de tris(trifenilfosfina)ródio (I) (208 mg) foram dissolvidos em tolueno (100 ml), e a mistura de reação foi agitada a 60 °C por 20 horas sob atmosfera de hidrogênio. A solução de reação foi resfriada e, então, concentrada sob pressão reduzida, e o produto de resíduo assim obtido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (1,047 g).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 1,54 (9H, s), 1,64-1,78 (2H, m), 2,65 (2H, t l, J = 7,7 Hz), 3,39 (2H, q, J = 5,9 Hz), 4,51 (1H, t, J = 5,0 Hz), 7,26 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,38 (1H, s), 7,60-7,67 (1H, m).

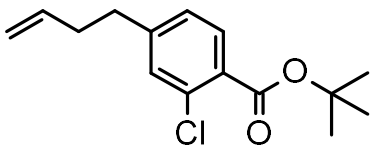
J) 2-Cloro-4-(3-oxopropil)benzoato de *terc*-butila



[0331] Uma solução de 2-cloro-4-(3-hidroxipropil)benzoato de *terc*-butila (600 mg) e trietilamina (2,49 ml) em DMSO (30 ml) foi resfriada a 0 °C, o complexo de trióxido de enxofre-piridina (1,764 g) foi adicionado em diversas porções, e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 15 horas. A solução de reação foi diluída com acetato de etila, e, então, lavada com água. A camada orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida, e o produto de resíduo assim obtido foi purificado por gel de sílica cromatografia (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (476 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,60 (9H, s), 2,75-2,84 (2H, m), 2,90-3,01 (2H, m), 7,12 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,26 (1H, s), 7,68 (1H, d, J = 8,0 Hz), 9,81 (1H, s).

K) 4-(But-3-en-1-il)-2-clorobenzoato de *terc*-butila

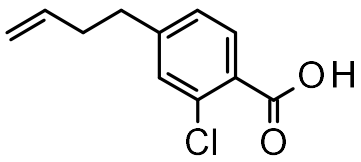


[0332] Uma suspensão de brometo de metiltrifenilfosfônio (2924 mg) em THF (30 ml) foi resfriada a 0 °C, e *terc*-butóxido de potássio (835 mg) foi adicionado em diversas porções. Após elevar a temperatura da solução de reação para temperatura ambiente, a solução foi agitada por 1 hora adicional. A solução de reação foi resfriada a 0 °C novamente,

e uma solução de 2-cloro-4-(3-oxopropil)benzoato de *terc*-butila (400 mg) em THF (1 ml) foi adicionada por gotejamento às mesmas. A temperatura da mistura de reação foi elevada a temperatura ambiente, e a mistura foi, então, agitada por 15 horas. A solução de reação foi vertida em solução de cloreto de amônio aquosa saturada, e a mistura de reação foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, seca em sulfato de sódio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O produto de resíduo assim obtido foi purificado por gel de sílica cromatografia (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (270 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,55-1,66 (9H, m), 2,25-2,45 (2H, m), 2,61-2,77 (2H, m), 4,90-5,11 (2H, m), 5,68-5,90 (1H, m), 7,10 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,33 (1H, s), 7,68 (1H, d, J = 7,9 Hz).

L) Ácido 4-(but-3-en-1-il)-2-clorobenzoico

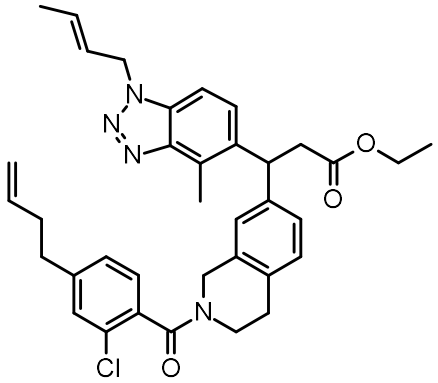


[0333] Adicionou-se a uma solução de 4-(but-3-en-1-il)-2-clorobenzoato de *terc*-butila (200 mg) em tolueno (2,0 ml), ácido trifluoroacético (2,0 ml) foi adicionado por gotejamento à temperatura ambiente. A solução de reação foi agitada na mesma temperatura por 2 horas, e, então, concentrada sob pressão reduzida para gerar o composto do título (150 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,27-2,41 (2H, m), 2,72 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,93-5,08 (2H, m), 5,70-5,91 (1H, m), 7,27 (1H,

d, J = 7,9 Hz), 7,41 (1H, s), 7,72 (1H, d, J = 7,9 Hz), 13,02-13,34 (1H, m).

M) 3-{2-[4-(But-3-en-1-il)-2-clorobenzoil]-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-7-il}-3-{1-[(2E)-but-2-en-1-il]-4-metil-1H-benzotriazol-5-il}propanoato de etila

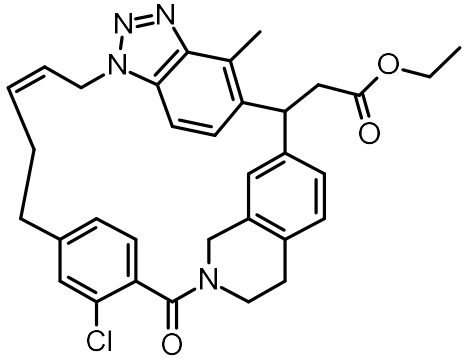


[0334] Adicionou-se a uma solução de 3-[1-(but-2-en-1-il)-4-metil-1H-benzotriazol-5-il]-3-(1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-7-il)propanoato de etila (mistura de isômero E/Z) (25 mg), ácido 4-(but-3-en-1-il)-2-clorobenzoico (18,5 mg), 1-hidroxibenzotriazol anidro (16,1 mg) e trietilamina (0,025 ml) em DMF (1 ml), 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodi-imida (18,5 mg), e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 15 horas. A solução de reação foi diluída com acetato de etila, e, então, lavada com salmoura saturada. A camada orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida, e o produto bruto assim obtido foi purificado por gel de sílica cromatografia (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (30 mg).

MS m/z 611,3 $[M+H]^+$.

N) [(12Z)-18-Cloro-32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-

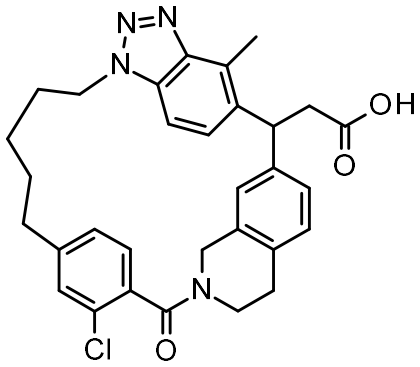
1(26),3(32),4,6,8,12,16,18,24,27,30-undecaen-2-il]acetato de etila



[0335] 3-{2-[4-(but-3-en-1-il)-2-clorobenzoil]-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-7-il}-3-{1-[(2E)-but-2-en-1-il]-4-metil-1H-benzotriazol-5-il}propanoato de etila (30 mg) foi dissolvido em 1,2-dicloroetano (35 ml), (1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno)dicloro(o-isopropoxifenilmetileno)rutênio (6,15 mg) foi adicionado, e a mistura de reação foi agitada a 50 °C por 15 horas. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o produto bruto assim obtido foi purificado por gel de sílica cromatografia (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (15 mg).

MS m/z 569,3 $[M+H]^+$.

O) Ácido [18-cloro-32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético



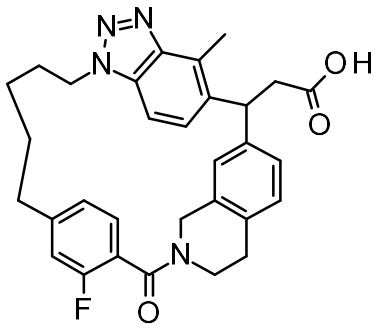
[0336] [(12Z)-18-cloro-32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,12,16,18,24,27,30-undecaen-2-il]acetato de etila (33 mg) e cloreto de tris(trifenilfosfina)ródio (I) (3,0 mg) foram dissolvidos em tolueno (10 ml), e a mistura de reação foi agitada a 60 °C por 20 horas sob atmosfera de hidrogênio, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por gel de sílica cromatografia (acetato de etila/hexano). O produto bruto assim obtido foi dissolvido em uma mistura de etanol (1 ml) e THF (1 ml), solução a 2 M de hidróxido de sódio aquoso (1 ml) foi adicionado, e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. Adicionou-se à solução de reação, HCl a 1 M (2,1 ml) para acidificar a solução, e a mistura foi, então, extraída com acetato de etila. A solução de extrato foi seca em sulfato de magnésio anidro e, então, concentrada sob pressão reduzida para gerar o composto do título (12,0 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,29-1,68 (2H, m), 1,88-2,14 (2H, m), 2,45 (3H, m), 2,85 (2H, m), 2,90-3,17 (3H, m), 3,57-3,77 (3H, m), 3,80-4,07 (3H, m), 4,60-4,89 (4H, m), 5,68-5,90 (1H, m), 6,56 (2H, m), 6,91-7,07 (1H, m), 7,11-7,23 (1H, m), 7,25-7,44 (2H, m), 7,55-7,66 (1H, m), 12,12-12,34 (1H, m).

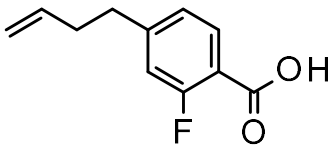
Exemplo 10

[0337]

Ácido [18-fluoro-32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético



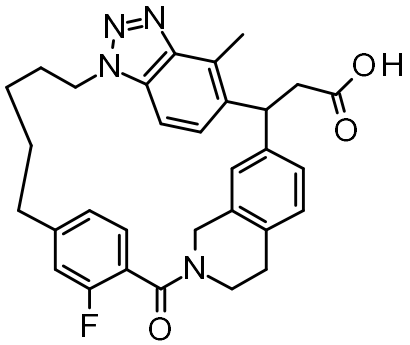
A) Ácido 4-(but-3-en-1-il)-2-fluorobenzoico



[0338] O composto do título foi obtido submetendo-se 4-bromo-2-fluoro-benzoato de *terc*-butila à mesma operação que o Exemplo 9.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,24-2,43 (2H, m), 2,67-2,81 (2H, m), 4,87-5,13 (2H, m), 5,82 (1H, ddt, J = 16,7, 10,1, 6,5 Hz), 7,06-7,25 (2H, m), 7,78 (1H, t l, J = 8,0 Hz), 13,08 (1H, s l).

B) Ácido [18-fluoro-32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético



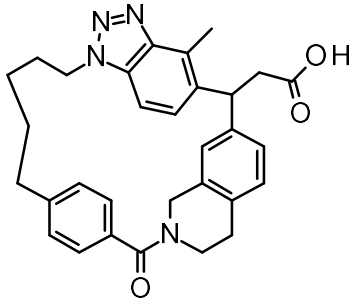
[0339] O composto do título foi obtido submetendo-se ácido 4-(but-3-en-1-il)-2-fluorobenzoico à mesma operação que o Exemplo 9.

Exemplo 11

[0340]

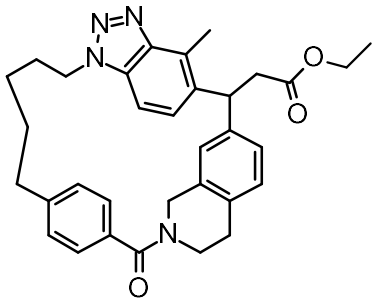
Ácido [32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético

<Quiral, síntese de [32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etila quiral (tempo de retenção curto)>



A) [32-Metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etila

(quiral, tempo de retenção longo)

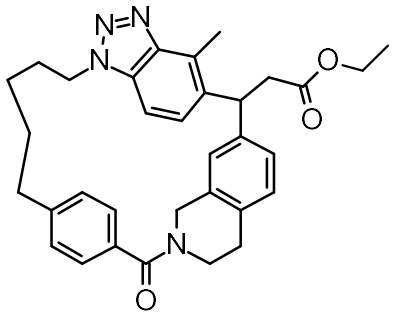


[0341] O racemato de 2-(32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.216,19.13,7.06,10.024,28]dotriaconta-1(26),3,5,7(32),8,16(31),17,19(30),24,27-decaen-2-il]acetato de etila (2,59 g) foi fracionado por sistema de cromatografia de CO_2 supercrítica preparativa (coluna: Celulose-C (5 µm) 250 x 30 mm I.D., fase móvel: dióxido de carbono/metanol = 65/35). A fração assim obtida foi concentrada sob pressão reduzida para gerar o composto do título (1,22 g) (quiral, tempo de retenção longo).

[0342] Condições de análise tempo de retenção: 4,997 minutos (coluna: Alcyon SFC CSP Celulose-C (5 µm), 250 x 4,6 mm I.D., fase móvel: dióxido de carbono/metanol = 65/35, taxa de fluxo: 3,0 ml/min, temperatura: 35 °C, detecção: UV 210 nm, concentração de amostra: 1 mg/ml, volume de injeção: 0,005 ml).

B) [32-Metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etila

(quiral, tempo de retenção curto)

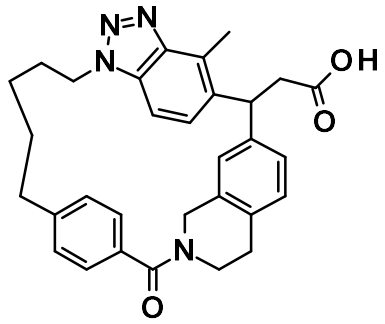


[0343] O racemato de [32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etila (2,59 g) foi fracionado por sistema de cromatografia de CO_2 supercrítica preparativa (coluna: Celulose-C (5 µm) 250 x 30 mm I.D., fase móvel: dióxido de carbono/metanol = 65/35). A fração assim obtida foi concentrada sob pressão reduzida para gerar o composto do título (1,23 g) (quiral, tempo de retenção curto).

[0344] Condições de análise tempo de retenção: 3,795 minutos (coluna: Alcyon SFC CSP Celulose-C (5 µm), 250 x 4,6 mm I.D., fase móvel: dióxido de carbono/metanol = 65/35, taxa de fluxo: 3,0 ml/min, temperatura: 35 °C, detecção: UV 210 nm, concentração de amostra: 1 mg/ml, volume de injeção: 0,005 ml).

C) Ácido [32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético

<Quiral, síntese de [32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etila quiral (tempo de retenção curto)>



[0345] Adicionou-se a uma solução de [32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etila (quiral, tempo de retenção curto) (1,23 g) em tetra-hidrofurano (12 ml) e etanol (6 ml), solução a 1 N de hidróxido de sódio aquosa (11,5 ml), e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 6 horas. A solução de reação foi concentrada para remover solventes orgânicos. Subsequentemente, a solução foi diluída com água, e, então, tornada ligeiramente ácida (pH4-7) com ácido clorídrico a 1 N a 0 °C. O precipitado foi filtrado e lavado com água para gerar o composto do título (1 g).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,70-1,12 (2H, m), 1,30-1,66 (2H, m), 1,80-2,21 (2H, m), 2,50 (5H, s l), 2,75-2,88 (2H, m), 2,91-3,18 (2H, m), 3,57-4,20 (4H, m), 4,55-4,89 (3H, m), 5,89 (1H, s), 6,80-6,94 (4H, m), 7,14 (1H, d l, J = 7,0 Hz), 7,27-7,45 (2H, m), 7,60 (1H, d, J = 9,1 Hz), 12,25 (1H, s).

[0346] Condições de análise tempo de retenção: 19,0 minutos (coluna: DAICEL CHIRALPAK IB N-5 (5 µm), 250 x 4,6 mm I.D., fase móvel: A/B = 82,5/17,5, A = hexano (0,1 % de ácido trifluoroacético), B = etanol (0,1 % de ácido trifluoroacético), medição temperatura: temperatura ambiente,

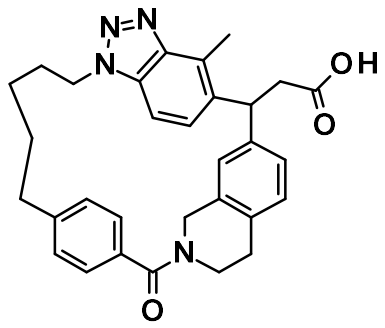
taxa de fluxo: 2,0 ml/min, detecção: UV 220 nm e 254 nm, concentração de amostra: 0,5 mg/ml, volume de injeção: 0,01 ml).

Exemplo 12

[0347]

Ácido [32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético

<Quiral, síntese de [32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etila quiral (tempo de retenção longo)>



[0348] Adicionou-se a uma solução de [32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etila (quiral, tempo de retenção longo) (1,22 g) em tetra-hidrofurano (12 ml) e etanol (6 ml), solução a hidróxido de sódio a 1 M aquoso (11 ml), e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 6 horas. A solução de reação foi concentrada para remover solventes orgânicos. Subsequentemente, a solução foi diluída com água, e tornada ligeiramente ácida (pH4-7) com ácido clorídrico a 1 N a 0 °C.

O precipitado foi filtrado e lavado com água para gerar o composto do título (1,12 g).

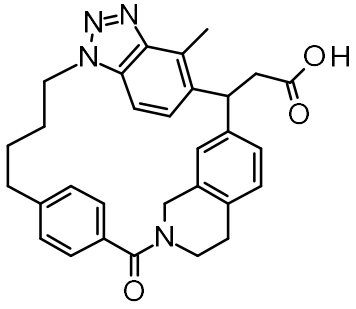
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,72-1,09 (2H, m), 1,38-1,64 (2H, m), 1,71-2,25 (2H, m), 2,42-2,63 (5H, m), 2,83 (2H, t l, J = 6,1 Hz), 2,92-3,20 (2H, m), 3,67 (1H, dt, J = 13,0, 6,4 Hz), 3,81-4,24 (3H, m), 4,42-5,07 (3H, m), 5,89 (1H, s), 6,77-6,98 (4H, m), 7,14 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,28-7,47 (2H, m), 7,61 (1H, d, J = 8,6 Hz), 12,21 (1H, s l).

[0349] Condições de análise tempo de retenção: 29,9 minutos (coluna: DAICEL CHIRALPAK IB N-5 (5 µm), 250 x 4,6 mm I.D., fase móvel: A/B = 82,5/17,5, A = hexano (0,1 % de ácido trifluoroacético), B = etanol (0,1 % de ácido trifluoroacético), medição temperatura: temperatura ambiente, taxa de fluxo: 2,0 ml/min, detecção: UV 220 nm e 254 nm, concentração de amostra: 0,5 mg/ml, volume de injeção: 0,01 ml).

Exemplo 13

[0350]

Ácido [31-metil-19-oxo-8,9,10,20-tetra-aza-hexaciclo[18.5.3.$2^{15,18}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{23,27}$]hentriaconta-1(25),3(31),4,6,8,15,17,23,26,29-decaen-2-il]acético

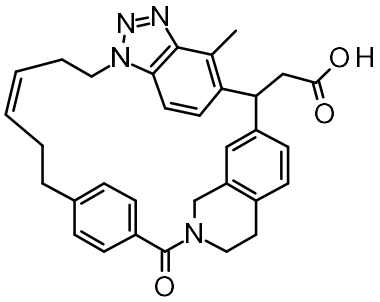


[0351] A síntese foi realizada de acordo com os métodos mostrado no Exemplo 9 ou métodos equivalentes do mesmo.

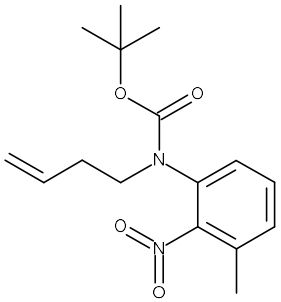
Exemplo 14

[0352]

Ácido [(13Z)-33-metil-21-oxo-8,9,10,22-tetra-aza-hexaciclo[20.5.3.$2^{17,20}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{25,29}$]tritriaconta-1(27),3(33),4,6,8,13,17,19,25,28,31-undecaen-2-il]acético

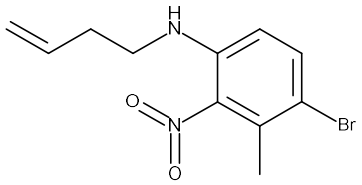


A) But-3-en-1-il(3-metil-2-nitrofenil)carbamato de *terc*-butila



[0353] Adicionou-se a uma solução de N-(3-metil-2-nitro-fenil)carbamato de *terc*-butila (7 g) em *N*,*N*-dimetilformamida (70 ml), hidreto de sódio (50 %, 1,33 g) a 0 °C. Após agitar a mistura de reação a 0 °C por 20 minutos, 4-bromo-1-buteno (3,75 g) foi adicionado a 0 °C. Após agitar a mistura à temperatura ambiente por 4 horas, 4-bromo-1-buteno adicional (3,75 g) foi adicionado a 0 °C. A mistura de reação foi agitada a 60 °C durante a noite. Adicionou-se à mistura solução de cloreto de amônio aquosa saturada a 0 °C, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada e lavada com água e salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração

sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (4,33 g).
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,27 (9H, s l), 2,14-2,38 (5H, s), 3,25-3,85 (2H, m), 4,92-5,19 (2H, m), 5,65-5,87 (1H, m), 7,29-7,48 (2H, m), 7,49-7,60 (1H, m).
B) 4-Bromo-*N*-(but-3-en-1-il)-3-metil-2-nitroanilina

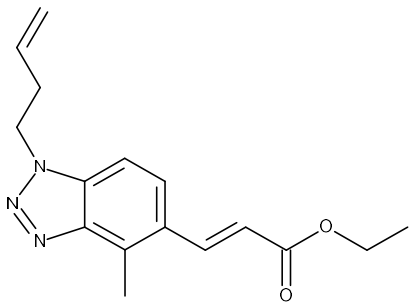


[0354] Adicionou-se a uma mistura de but-3-en-1-il(3-metil-2-nitrofenil)carbamato de *terc*-butila (4,33 g) em acetato de etila (10 ml) solução a 4 N de HCl/acetato de etila (40 ml) a 0 °C. A mistura foi agitada a 0 °C por 20 minutos, agitada à temperatura ambiente durante a noite, e, então, concentrada. Adicionou-se ao resíduo assim obtido solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada e lavada com salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida.

[0355] Adicionou-se a uma solução do resíduo assim obtido em *N*,*N*-dimetilformamida (25 ml), N-bromosuccinimida (2,5 g) a 0 °C. Após agitar a solução de reação à temperatura ambiente durante a noite, adicionou-se água à mesma a 0 °C, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada e lavada com água e salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado

por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (3,38 g).
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,18-2,36 (5H, m), 3,20 (2H, q, J = 6,6 Hz), 4,92-5,16 (2H, m), 5,81 (1H, ddt, J = 17,1, 10,3, 6,6 Hz), 6,09 (1H, t l, J = 5,3 Hz), 6,76 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,55 (1H, d, J = 9,1 Hz). MS m/z 285,0 $[M+H]^+$.

C) (2E)-3-[1-(But-3-en-1-il)-4-metil-1H-benzotriazol-5-il]prop-2-enoato de etila



[0356] Adicionou-se a uma mistura de 4-bromo-*N*-(but-3-en-1-il)-3-metil-2-nitroanilina (3,18 g) em etanol (40 ml), di-hidrato de cloreto de estanho (2,53 g). Após agitar a mistura a 90 °C por 3 horas, di-hidrato de cloreto de estanho adicional (2,53 g). A mistura de reação foi agitada a 90 °C por 3 horas, e, então, concentrada. Adicionou-se ao resíduo assim obtido gelo. Adicionalmente, hidróxido de sódio a 1 M foi adicionado à mistura para neutralização, e a mistura foi, então, extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada e lavada com salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo assim obtido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano).

[0357] Adicionou-se lentamente a uma mistura do resíduo assim obtido (1,6 g) em ácido clorídrico a 6 M (16 ml) uma

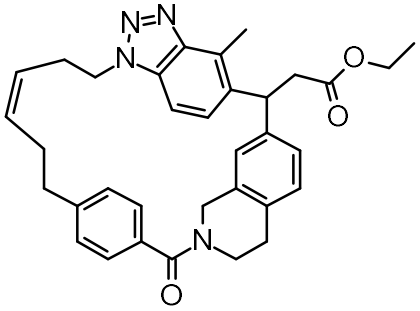
solução de nitrito de sódio (865 mg) em água (2 ml)a 0 °C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Adicionou-se à solução de reação, solução a 2 M de hidróxido de sódio aquoso, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A solução de extrato foi lavada com salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar derivado de benzotriazol (1,23 g).

[0358] Adicionou-se a uma solução do derivado de benzotriazol (1,23 g) acrilato de etila (2,78 g), N,N-di-isopropiletilamina (2,39 g) e tri(o-tolil)fosfina (422 mg) em N,N-dimetilformamida (20 ml), acetato de paládio (156 mg), e a mistura de reação foi agitada a 120 °C por 4 horas sob irradiação de micro-ondas. Após resfriar a mistura de reação à temperatura ambiente, água e acetato de etila foram adicionados à essa, e o material insolúvel foi filtrado. Adicionou-se água ao filtrado, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A solução de extrato foi lavada com água e salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (490 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,28 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,68 (2H, q, J = 6,7 Hz), 2,80 (3H, s), 4,22 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,78 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,89-5,09 (2H, m), 5,79 (1H, ddt, J = 17,1, 10,1, 6,8 Hz), 6,65 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,74 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,90-8,09 (2H, m). MS m/z 286,2 $[M+H]^+$.

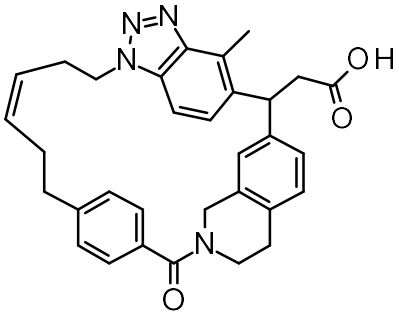
D) [(13Z)-33-Metil-21-oxo-8,9,10,22-tetra-aza-

hexaciclo[20.5.3.$2^{17,20}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{25,29}$]tritriaconta-1(27),3(33),4,6,8,13,17,19,25,28,31-undecaen-2-il]acetato de etila



[0359] A síntese foi realizada com o uso de (2E)-3-[1-(but-3-en-1-il)-4-metil-1H-benzotriazol-5-il]prop-2-enoato de etila de acordo com os métodos mostrados no Exemplo 9 ou métodos equivalentes do mesmo.

E) Ácido [(13Z)-33-metil-21-oxo-8,9,10,22-tetra-aza-hexaciclo[20.5.3.$2^{17,20}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{25,29}$]tritriaconta-1(27),3(33),4,6,8,13,17,19,25,28,31-undecaen-2-il]acético



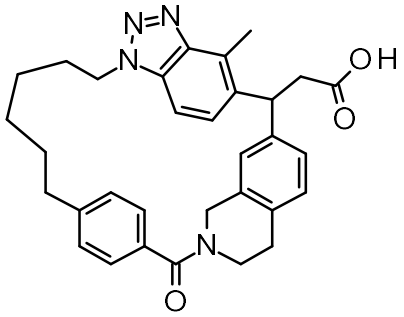
[0360] Adicionou-se a uma solução de [(13Z)-33-metil-21-oxo-8,9,10,22-tetra-aza-hexaciclo[20.5.3.$2^{17,20}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{25,29}$]tritriaconta-1(27),3(33),4,6,8,13,17,19,25,28,31-undecaen-2-il]acetato de etila (40 mg) em tetra-hidrofurano (1 ml) e etanol (1 ml), solução a 2 M de hidróxido de sódio aquoso (2 ml), e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante

a noite. A solução de reação foi concentrada para remover solventes orgânicos, e, então, neutralizada com ácido clorídrico a 1 N a 0 °C. O precipitado foi filtrado e lavado com água para gerar o composto do título (30 mg).

Exemplo 15

[0361]

Ácido [33-metil-21-oxo-8,9,10,22-tetra-aza-hexaciclo[20.5.3.$2^{17,20}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{25,29}$]tritriaconta-1(27),3(33),4,6,8,17,19,25,28,31-decaen-2-il]acético

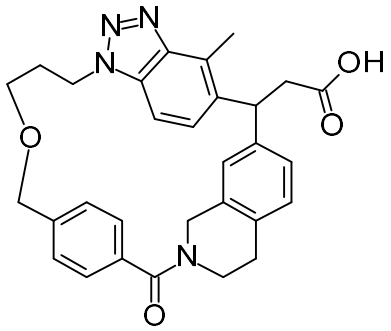


[0362] A síntese foi realizada de acordo com os métodos mostrados no Exemplo 9 ou 14, ou métodos equivalentes do mesmo.

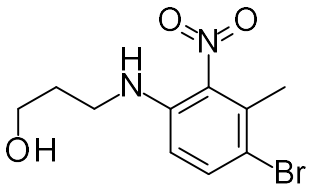
Exemplo 16

[0363]

Ácido [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético



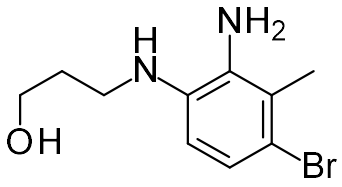
A) 3-(4-Bromo-3-metil-2-nitroanilino)propan-1-ol



[0364] Adicionou-se a uma solução de 1-bromo-4-fluoro-2-metil-3-nitro-benzeno (2 g) em *N*,*N*-dimetilformamida (15 ml), carbonato de potássio (2,36 g) e 3-amino-1-propanol (0,83 g) foram adicionados à temperatura ambiente, e a mistura de reação foi agitada a 80 °C durante a noite. Adicionou-se água (80 ml) à mistura a 0 °C. O precipitado foi separado por filtração, e, então, lavado com água para gerar o composto do título (2.4 g).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,67 (2H, quin, J = 6,3 Hz), 2,25 (3H, s), 3,19 (2H, q, J = 6,1 Hz), 3,47 (2H, q, J = 5,5 Hz), 4,59 (1H, t, J = 4,9 Hz), 6,08-6,35 (1H, m), 6,74 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,54 (1H, d, J = 9,1 Hz).

B) 3-(2-Amino-4-bromo-3-metilanilino)propan-1-ol

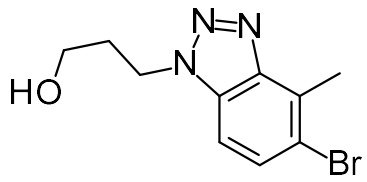


[0365] Uma mistura de 3-(4-bromo-3-metil-2-nitroanilino)propan-1-ol (7,53 g), cloreto de amônio (13,9 g), ferro (7,27 g), etanol (54 ml) e água (20 ml) foi agitada a 85 °C durante a noite. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado. Adicionou-se à mistura assim obtida solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A solução de extrato foi lavada com salmoura saturada, seguido por secagem

com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com acetato de etila para gerar o composto do título. O líquido de lavagem foi concentrado, e o resíduo assim obtido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar adicionalmente o composto do título. No total, 4,8 g do composto do título foram obtidos.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,73 (2H, quin, J = 6,6 Hz), 2,16 (3H, s), 3,04 (2H, q, J = 6,5 Hz), 3,51 (2H, q, J = 5,6 Hz), 4,40-4,67 (4H, m), 6,25 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,71 (1H, d, J = 8,5 Hz).

C) 3-(5-Bromo-4-metil-1H-benzotriazol-1-il)propan-1-ol



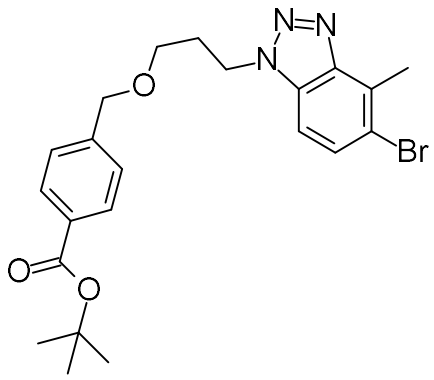
[0366] Adicionou-se lentamente a uma mistura de 3-(2-amino-4-bromo-3-metilanilino)propan-1-ol (4,8 g) em 6N ácido clorídrico (45 ml) uma solução de nitrito de sódio (2,56 g) em água (10 ml) a 0 °C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. Adicionou-se à solução de reação, solução a 4 N de hidróxido de sódio aquoso a 0 °C por neutralização, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A solução de extrato foi lavada com salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (4 g).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,04 (2H, quin, J = 6,4 Hz), 2,72 (3H, s), 3,39 (2H, q, J = 5,5 Hz), 4,67 (1H, t l, J = 4,7 Hz),

4,74 (2H, t, J = 6,9 Hz), 7,69 (2H, s).

MS m/z 270,1 $[M+H]^+$.

D) 4-{[3-(5-Bromo-4-metil-1H-benzotriazol-1-il)propoxi]metil}benzoato de *terc*-butila

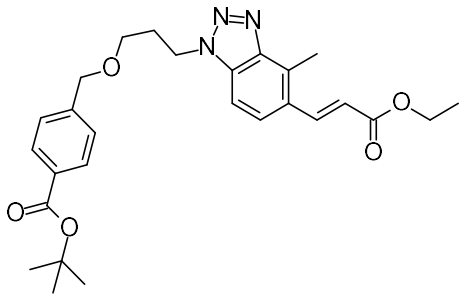


[0367] Adicionou-se a uma solução de 3-(5-bromo-4-metil-1H-benzotriazol-1-il)propan-1-ol (6,55 g) em *N*,*N*-dimetilformamida (100 ml) hidreto de sódio (oleoso, 50 %, 1,51 g) a 0 °C sob atmosfera de nitrogênio. Após agitar a mistura de reação a 0 °C por 30 minutos, 4-(bromometil)benzoato de *terc*-butila (7,23 g) foi adicionado a 0 °C. Após agitar a mistura à temperatura ambiente por 2 horas, a solução de cloreto de amônio aquosa saturada foi adicionada à mesma, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada e lavada com salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (8,61 g).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,55 (9H, s), 2,21 (2H, quin, J = 6,1 Hz), 2,69 (3H, s), 3,43 (2H, t l, J = 5,6 Hz), 4,43 (2H, s), 4,79 (2H, t, J = 6,5 Hz), 7,26 (2H, d l, J = 7,8 Hz), 7,66 (2H, s), 7,81 (2H, d, J = 7,8 Hz).

MS m/z 460,2 $[M+H]^+$.

E) 4-[(3-{5-[(1E)-3-Etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]-4-metil-1H-benzotriazol-1-il}propoxi)metil]benzoato de *terc*-butila

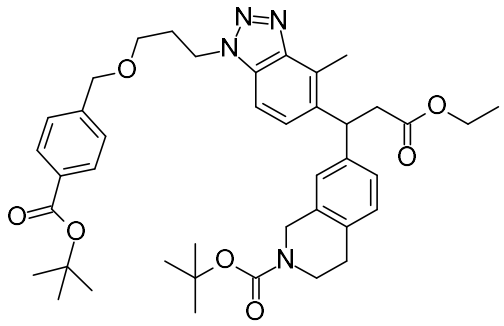


[0368] Adicionou-se a uma solução de 4-{[3-(5-bromo-4-metil-1H-benzotriazol-1-il)propoxi]metil}benzoato de *terc*-butila (9 g), acrilato de etila (11,7 g) e *N*,*N*-di-isopropiletilamina (13,5 ml) em *N*,*N*-dimetilformamida (200 ml), tri(*o*-tolil)fosfina (1,79 g) e acetato de paládio (658 mg), e a mistura de reação foi agitada a 120 °C por 4 horas sob atmosfera de argônio. A mistura de reação foi concentrada, adicionou-se água à mesma, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A solução de extrato foi lavada com água e salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (7,9 g).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,28 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,54 (9H, s), 2,10-2,32 (2H, m), 2,79 (3H, s), 3,43 (2H, t l, J = 5,5 Hz), 4,22 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,44 (2H, s), 4,79 (2H, t l, J = 6,4 Hz), 6,64 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,28 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,59-7,84 (3H, m), 7,87-8,14 (2H, m).

F) 7-{1-[1-(3-{[4-(*terc*-butoxicarbonila)fenil]metoxi}propil)-4-metil-1H-

benzotriazol-5-il]-3-etoxi-3-oxopropil}-3,4-di-hidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butila

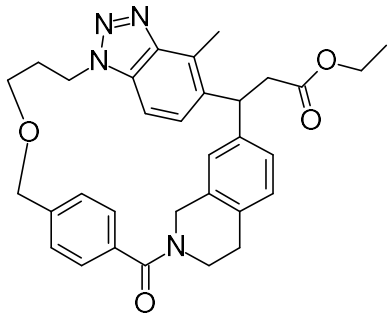


[0369] Adicionou-se a uma mistura de 4-[(3-{5-[(1E)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]-4-metil-1H-benzotriazol-1-il}propoxi)metil]benzoato de *terc*-butila (6,88 g), 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de *terc*-butila (15,5 g), sulfato de dodecila de sódio (2,07 g), trietilamina (6 ml), CPME (200 ml) e água (100 ml), dímero de cloro(1,5-ciclo-octadieno)ródio (I) (707 mg) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada a 100 °C por 3 horas sob atmosfera de argônio. Adicionou-se à mistura assim obtida solução de cloreto de amônio aquosa saturada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A solução de extrato foi lavada com salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (10,2 g).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,00 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,40 (9H, s), 1,54 (9H, s), 2,06-2,32 (2H, m), 2,63-2,72 (2H, m), 2,77 (3H, s), 3,06-3,20 (2H, m), 3,37-3,55 (4H, m), 3,92 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,36-4,50 (4H, m), 4,73 (2H, t l, J = 6,3 Hz),

4,76-5,00 (1H, m), 6,99-7,20 (3H, m), 7,33 (2H, d l, J = 7,7 Hz), 7,42-7,65 (2H, m), 7,83 (2H, d, J = 7,7 Hz).
MS m/z 713,4 $[M+H]^+$.

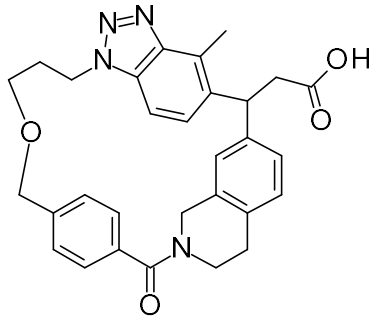
G) [32-Metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etila



[0370] Adicionou-se a uma solução de 7-{1-[1-(3-{[4-(*terc*-butoxicarbonila)fenil]metoxi}propil)-4-metil-1H-benzotriazol-5-il]-3-etoxi-3-oxopropil}-3,4-di-hidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butila (6,55 g) em CPME (10 ml) solução de HCl a 4 N/CPME (69 ml) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas, e, então, concentrada. Adicionou-se à mistura assim obtida tetra-hidrofurano, e a mistura foi concentrada. Adicionou-se a uma solução do resíduo assim obtido em *N*,*N*-dimetilformamida (50 ml) *N*,*N*-di-isopropiletilamina (8,35 ml) a 0 °C. A solução assim obtida foi lentamente adicionada por gotejamento a uma solução de HATU (4,55 g) em *N*,*N*-dimetilformamida (350 ml) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas. Adicionou-se à mistura solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A solução de extrato foi lavada com água e salmoura

saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (3,35 g).
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,05 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,35 (2H, s l), 2,55 (3H, s), 2,90 (2H, t l, J = 6,4 Hz), 3,02-3,48 (4H, m), 3,79 (2H, t l, J = 6,6 Hz), 3,85-4,09 (4H, m), 4,18-4,50 (2H, m), 4,67-5,06 (3H, m), 6,08 (1H, s), 6,59-6,87 (4H, m), 7,20 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,38 (2H, d l, J = 8,1 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,7 Hz).
MS m/z 539,3 $[M+H]^+$.

H) Ácido [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético



[0371] Adicionou-se a uma solução de [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etila (19 mg) em tetra-hidrofurano (0,5 ml) e etanol (0,5 ml) solução de hidróxido de sódio aquoso a 2 N (0,5 ml), e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 5 horas. A solução de reação foi neutralizada com 2N ácido clorídrico, e, então, concentrada. O resíduo foi purificado

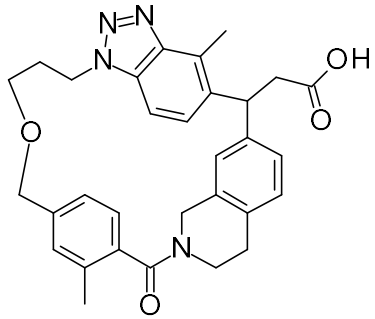
por HPLC preparativa (YMC-Actus Triart C18, fase móvel: 10 mM de solução de amônio bicarbonato/acetonitrila aquosa) para gerar o composto do título (11 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,34-2,60 (2H, m), 2,68 (3H, s), 2,88-3,08 (3H, m), 3,12-3,27 (1H, m), 3,30-3,53 (2H, m), 3,69-3,88 (1H, m), 3,97-4,15 (3H, m), 4,25 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,52 (1H, d, J = 12,7 Hz), 4,61-4,83 (2H, m), 4,85-4,98 (1H, m), 6,04 (1H, s), 6,70-6,80 (2H, m), 6,88 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,10-7,25 (2H, m), 7,35 (2H, t l, J = 9,2 Hz).

Exemplo 17

[0372]

Ácido [18,32-dimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético

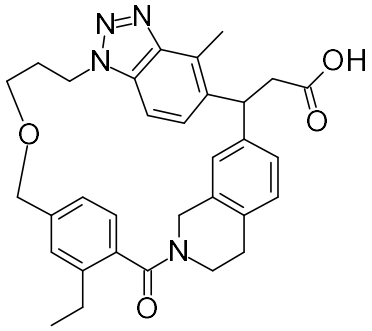


[0373] A síntese foi realizada de acordo com os métodos mostrado no Exemplo 16 ou métodos equivalentes do mesmo.

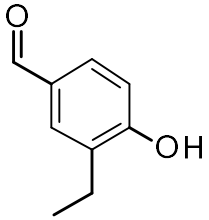
Exemplo 18

[0374]

Ácido [18-etil-32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético



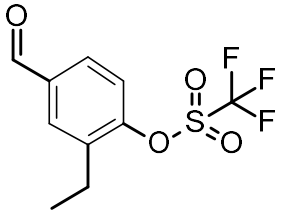
A) 3-Etil-4-hidroxibenzaldeído



[0375] Adicionou-se a uma mistura de 3-bromo-4-hidroxibenzaldeído (10,0 g), [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaládio (II) (3,64 g) carbonato de césio (48,6 g) e tetra-hidrofurano (150 ml), solução a 1 M de trietilborano em hexano (100 ml). A mistura de reação foi desareada reduzindo-se repetidamente a pressão e a purga de nitrogênio, e, então, agitada a 70 °C durante a noite. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e água e acetato de etila foram, então, adicionados ao resíduo. Após remover o material insolúvel por filtração e lavagem do resíduo com acetato de etila, o filtrado foi extraído com acetato de etila. A solução de extrato foi lavada com salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (3,71 g).

MS m/z 151,1 $[M+H]^+$.

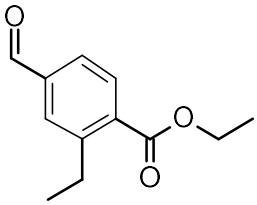
B) Trifluorometanossulfonato de 2-etil-4-formilfenila



[0376] Adicionou-se a uma mistura de 3-etil-4-hidroxibenzaldeído (2,10 g), *N*,*N*-di-isopropiletilamina (4,89 ml), 4-dimetilaminopiridina (0,171 g) e tetra-hidrofurano (25 ml), *N*-fenilbis(trifluorometanossulfonimida) (5,00 g), e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Adicionou-se água e acetato de etila à mistura de reação, e a mistura foi, então, extraída com acetato de etila. A solução de extrato foi lavada com salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (3,22 g).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,25 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,78 (2H, q, J = 7,6 Hz), 7,64 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,95 (1H, d l, J = 8,6 Hz), 8,07 (1H, s), 10,05 (1H, s).

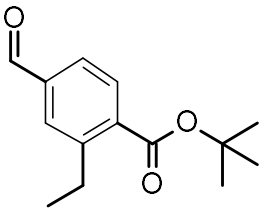
C) 2-Etil-4-formilbenzoato de etila



[0377] Uma mistura de trifluorometanossulfonato de 2-etil-4-formilfenila (3,22 g), [1,1'-

bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaládio (II) (0,835 g), trietilamina (1,59 ml), etanol (30 ml) e DMF (30 ml) foi agitada durante a noite sob refluxo de calor e sob atmosfera de monóxido de carbono. Então, água e acetato de etila foram adicionados à mistura de reação. Após remover o material insolúvel por filtração e lavagem do resíduo com acetato de etila, o filtrado foi extraído com acetato de etila. A solução de extrato foi lavada com salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (0,577 g).
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,20 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,33 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,94 (2H, q, J = 7,4 Hz), 4,34 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,80-7,86 (1H, m), 7,87-7,93 (2H, m), 10,06 (1H, s).

D) 2-Etil-4-formilbenzoato de *terc*-butila

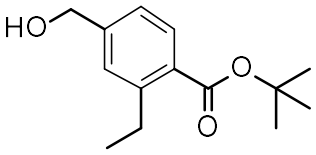


[0378] Adicionou-se a uma mistura de 2-etil-4-formilbenzoato de etila (577 mg) etanol (10,0 ml) e tetra-hidrofurano (10,0 ml), solução a 2 M de hidróxido de sódio aquoso (5,00 ml) à temperatura ambiente, e a mistura de reação foi agitada a 50 °C durante a noite. Sob pressão reduzida, os solventes orgânicos foram removidos, e o resíduo foi, então, neutralizado com ácido clorídrico a 1 M. O precipitado assim produzido foi coletado por filtração, e

lavado com água para obter um sólido. Adicionou-se a uma mistura do sólido assim obtido e tolueno (10 ml), di-*terc*-butilacetal de *N*,*N*-dimetilformamida (2,22 ml) a 100 °C, e a mistura de reação foi, então, agitada a 100 °C por 1 hora. Adicionalmente, adicionou-se di-*terc*-butilacetal de *N*,*N*-dimetilformamida (2,22 ml), a mistura de reação foi agitada a 100 °C por 2 horas, e, então, di-*terc*-butilacetal de *N*,*N*-dimetilformamida (2,22 ml) foi adicionalmente adicionado a 100 °C. A mistura de reação foi agitada a 100 °C por 30 minutos, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (420 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,13-1,24 (3H, m), 1,56 (13H, d, J = 2,0 Hz), 2,83-2,97 (2H, m), 7,69-7,88 (3H, m), 10,05 (1H, s).

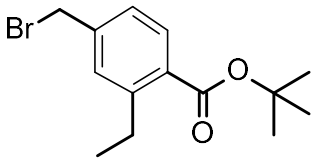
E) 2-Etil-4-(hidroximetil)benzoato de *terc*-butila



[0379] Adicionou-se a uma mistura de 2-etil-4-formilbenzoato de *terc*-butila (420 mg) e metanol (10 ml), boro-hidreto de sódio (102 mg), e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. Adicionalmente, adicionou-se boro-hidreto de sódio (33,9 mg), e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (191 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,10-1,20 (3H, m), 1,54 (9H, s), 2,86 (2H, q, J = 7,4 Hz), 4,51 (2H, d, J = 5,6 Hz), 5,28 (1H, t, J = 5,7 Hz), 7,17-7,26 (2H, m), 7,63 (1H, d, J = 7,9 Hz).

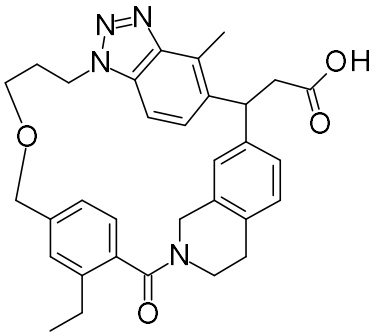
F) 4-(Bromometil)-2-etilbenzoato de *terc*-butila



[0380] Adicionou-se a uma mistura de 2-etil-4-(hidroximetil)benzoato de *terc*-butila (191 mg), trifenilfosfina (318 mg) e tetra-hidrofurano (5 ml), tetrabrometo de carbono (402 mg), e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Adicionou-se água à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A solução de extrato foi lavada com salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) duas vezes para gerar o composto do título (178 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,15 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,54 (9H, s), 2,84 (2H, q, J = 7,3 Hz), 4,70 (2H, s), 7,31-7,41 (2H, m), 7,64 (1H, d, J = 7,7 Hz).

G) Ácido [18-etil-32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético

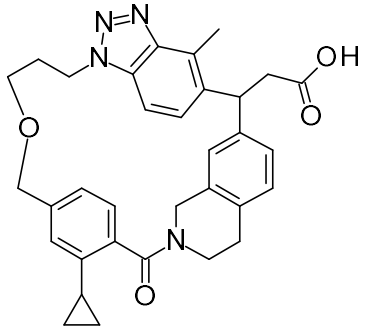


[0381] A síntese foi realizada com o uso de 4-(bromometil)-2-etilbenzoato de *terc*-butila de acordo com os métodos mostrados no Exemplo 16 ou métodos equivalentes do mesmo.

Exemplo 19

[0382]

Ácido [18-ciclopropil-32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético

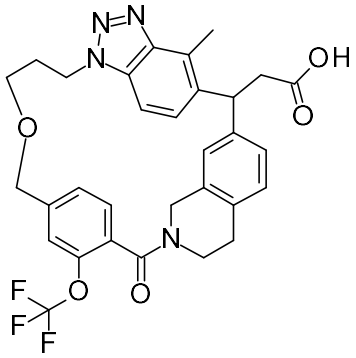


[0383] A síntese foi realizada com o uso de 3-ciclopropil-4-hidroxibenzaldeído de acordo com os métodos mostrados no Exemplo 18 ou métodos equivalentes do mesmo.

Exemplo 20

Ácido [32-metil-20-oxo-18-(trifluorometoxi)-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-

1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético

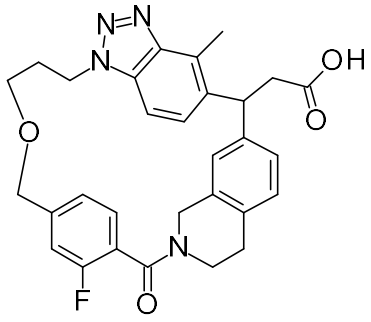


[0384] A síntese foi realizada de acordo com os métodos mostrado no Exemplo 16 ou métodos equivalentes do mesmo.

Exemplo 21

[0385]

Ácido [18-fluoro-32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético

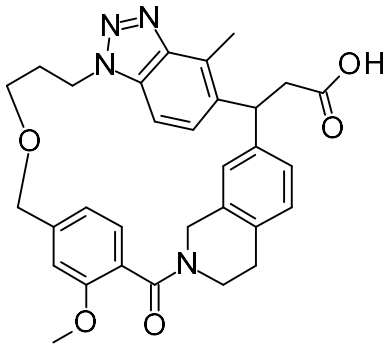


[0386] A síntese foi realizada de acordo com os métodos mostrado no Exemplo 16 ou métodos equivalentes do mesmo.

Exemplo 22

[0387]

Ácido [18-metoxi-32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético

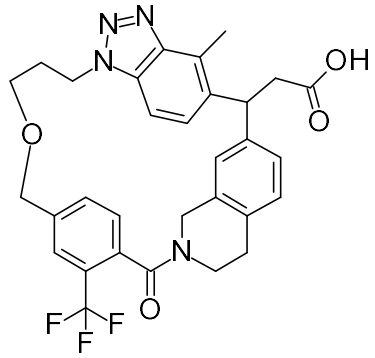


[0388] A síntese foi realizada de acordo com os métodos mostrado no Exemplo 16 ou métodos equivalentes do mesmo.

Exemplo 23

[0389]

Ácido [32-metil-20-oxo-18-(trifluorometil)-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético

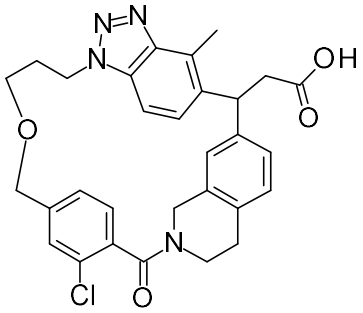


[0390] A síntese foi realizada de acordo com os métodos mostrado no Exemplo 16 ou métodos equivalentes do mesmo.

Exemplo 24

[0391]

Ácido [18-cloro-32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético



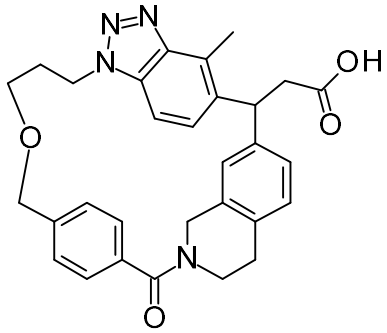
[0392] A síntese foi realizada de acordo com os métodos mostrado no Exemplo 16 ou métodos equivalentes do mesmo.

Exemplo 25

[0393]

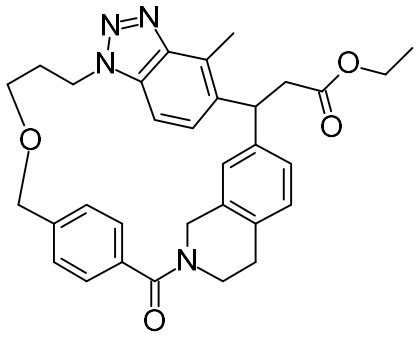
Ácido [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético

<Síntese a partir de [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etila quiral (tempo de retenção curto)>



A) [32-Metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etila

(quiral, tempo de retenção longo)

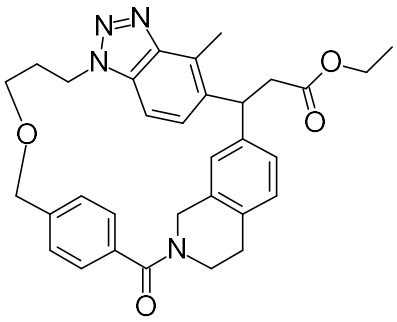


[0394] O racemato de [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etila (3,2 g) foi fracionado por sistema de cromatografia de CO_2 supercrítica preparativa (coluna: Celulose-C (5 µm) 250 x 30 mm I.D., fase móvel: dióxido de carbono/metanol = 70/30). A fração assim obtida foi concentrada sob pressão reduzida para gerar [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etila (1,5 g) (quiral, tempo de retenção longo).

[0395] Condições de análise tempo de retenção: 5,706 minutos (coluna: Alcyon SFC CSP Celulose-C (5 µm), 250 x 4,6 mm I.D., fase móvel: dióxido de carbono/metanol = 70/30, taxa de fluxo: 3,0 ml/min, temperatura: 35 °C, detecção: UV 210 nm, concentração de amostra: 1 mg/ml, volume de injeção: 0,005 ml).

B) [32-Metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etila

(quiral, tempo de retenção curto)



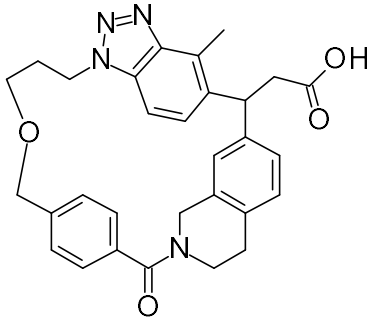
[0396] O racemato de [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etila (3,2 g) foi fracionado por sistema de cromatografia de CO_2 supercrítica preparativa (coluna: Celulose-C (5 µm) 250 x 30 mm I.D., fase móvel: dióxido de carbono/metanol = 70/30). A fração assim obtida foi concentrada sob pressão reduzida para gerar [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etila (1,5 g) (quiral, tempo de retenção curto).

[0397] Condições de análise tempo de retenção: 4,465 minutos (coluna: Alcyon SFC CSP Celulose-C (5 µm), 250 x 4,6 mm I.D., fase móvel: dióxido de carbono/metanol = 70/30, taxa de fluxo: 3,0 ml/min, temperatura: 35 °C, detecção: UV 210 nm, concentração de amostra: 1 mg/ml, volume de injeção: 0,005 ml).

C) Ácido [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético

<Quiral, síntese de [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de

etila quiral (tempo de retenção curto)>



[0398] Adicionou-se a uma solução de [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etila (quiral, tempo de retenção curto) (1,5 g) em tetra-hidrofurano (15 ml) e etanol (7,5 ml), solução a 1 N de hidróxido de sódio aquosa (14 ml), e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 6 horas. Sob pressão reduzida, solventes orgânicos foram removidos. Subsequentemente, a solução de reação foi diluída com água, e, então, tornada ácida com ácido clorídrico a 1 N a 0 °C. O precipitado foi separado por filtração, lavada com água, e, então, recristalizado a partir de uma mistura de etanol (50 ml) e água (45 ml) para gerar o composto do título (1,37 g).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,35 (2H, s l), 2,54 (3H, s), 2,90 (2H, t l, J = 6,5 Hz), 2,96-3,20 (2H, m), 3,35-3,47 (2H, m), 3,72-3,83 (2H, m), 3,84-4,09 (2H, m), 4,19-4,32 (1H, m), 4,36-4,46 (1H, m), 4,66-4,90 (3H, m), 6,07 (1H, s), 6,66-6,85 (4H, m), 7,20 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,33-7,45 (2H, m), 7,65 (1H, d, J = 8,5 Hz), 11,86-12,62 (1H, m).

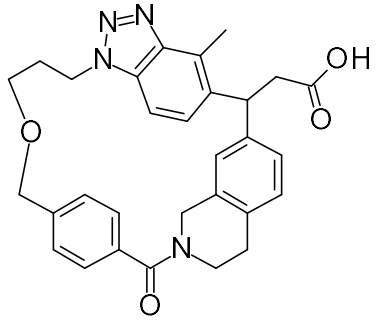
[0399] Condições de análise tempo de retenção: 22,3

minutos, coluna: DAICEL CHIRALPAK IB N-5 (5 µm, 250 x 4,6 mm I.D.), fase móvel: A/B = 82,5/17,5, A = hexano (0,1 % ácido trifluoroacético), B = etanol (0,1 % de ácido trifluoroacético), taxa de fluxo: 2,0 ml/min, detecção: UV 220 nm e 254 nm, medição temperatura: temperatura ambiente, concentração de amostra: 0,5 mg/ml, volume de injeção: 0,01 ml.

Exemplo 26

[0400]

Ácido [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético <Quiral, síntese de [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etila quiral (tempo de retenção longo)>



[0401] Adicionou-se a uma solução de [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etila (quiral, tempo de retenção longo) (1,5 g) em tetra-hidrofurano (15 ml) e etanol (7,5 ml), solução a hidróxido de sódio a 1 M aquoso (13,9 ml), e a mistura de reação foi

agitada à temperatura ambiente durante a noite. Sob pressão reduzida, solventes orgânicos foram removidos. Subsequentemente, a solução de reação foi diluída com água, e, então, tornada ácida com ácido clorídrico a 1 N a 0 °C. O precipitado foi separado por filtração, e recristalizado com o uso de etanol (38 ml) e água (38 ml) para gerar o composto do título (1,38 g).

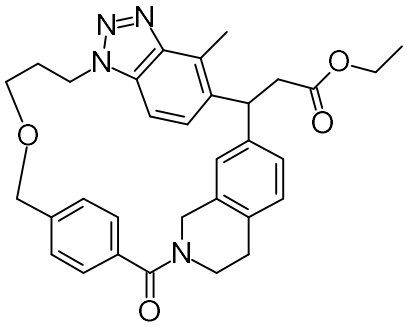
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,35-2,36 (2H, m), 2,54 (3H, s), 2,87-3,18 (4H, m), 3,25-3,51 (2H, m), 3,79 (2H, t l, J = 6,3 Hz), 3,85-4,09 (2H, m), 4,20-4,52 (2H, m), 4,71-4,91 (3H, m), 6,07 (1H, s), 6,66-6,82 (4H, m), 7,20 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,34-7,44 (2H, m), 7,65 (1H, d, J = 8,3 Hz), 12,27 (1H, s).

Condições de análise tempo de retenção: 32,4 minutos, coluna: DAICEL CHIRALPAK IB N-5 (5 µm, 250 x 4,6 mm I.D.), fase móvel: A/B = 82,5/17,5, A = hexano (0,1 % ácido trifluoroacético), B = etanol (0,1 % de ácido trifluoroacético), taxa de fluxo: 2,0 ml/min, detecção: UV 220 nm e 254 nm, medição temperatura: temperatura ambiente, concentração de amostra: 0,5 mg/ml, volume de injeção: 0,01 ml.

Exemplo 27

[0402]

[32-Metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etila

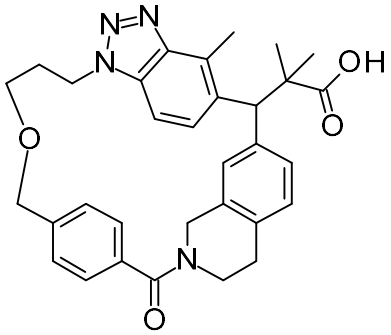


[0403] A síntese foi realizada de acordo com os métodos mostrado no Exemplo 16 ou métodos equivalentes do mesmo.

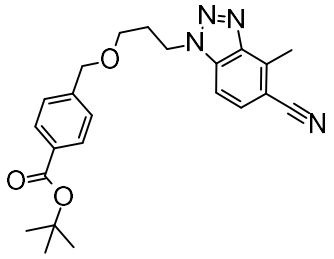
Exemplo 28

[0404]

Ácido 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]propanoico



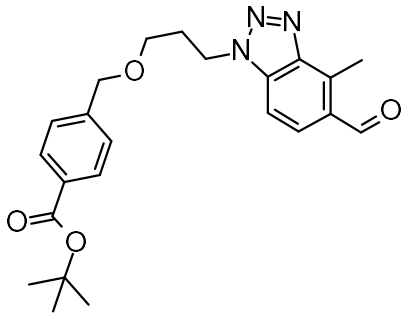
A) 4-{[3-(5-Ciano-4-metil-1H-benzotriazol-1-il)propoxi]metil}benzoato de *terc*-butila



[0405] Adicionou-se a uma solução de 4-{[3-(5-bromo-4-metil-1H-benzotriazol-1-il)propoxi]metil}benzoato de *terc*-

butila (1,4 g) em *N*, *N*-dimetilformamida (20 ml), tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0) (351 mg) e cianeto de zinco (1,07 g) foram adicionados, e a mistura de reação foi agitada a 120 °C durante a noite. Adicionou-se à solução de reação, solução de cloreto de amônio aquosa saturada, e a mistura de reação foi extraída com acetato de etila. A solução de extrato foi separada e lavada com água e salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (NH, acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (1,16 g).
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,61 (9H, s), 2,32 (2H, quin, J = 6,2 Hz), 3,01 (3H, s), 3,43 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,48 (2H, s), 4,79 (2H, t, J = 6,7 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,89-8,05 (2H, m).

B) 4-{[3-(5-Formil-4-metil-1H-benzotriazol-1-il)propoxi]metil}benzoato de *terc*-butila

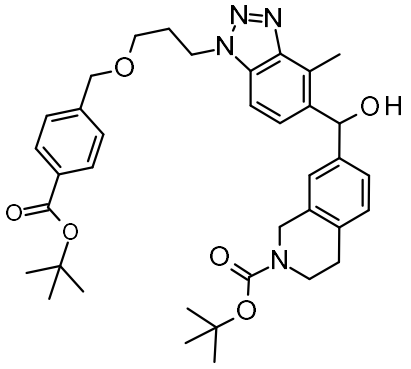


[0406] Adicionou-se a uma mistura de 4-{[3-(5-ciano-4-metil-1H-benzotriazol-1-il)propoxi]metil}benzoato de *terc*-butila (1 g) ácido acético (7 ml), piridina (7 ml) e água (7 ml), a suspensão aquosa de níquel de Raney (1,5 ml) foi adicionada, e a mistura de reação foi agitada durante a noite sob atmosfera de hidrogênio. Após filtrar níquel de Raney,

adicionou-se água à solução de reação, e a solução foi extraída com acetato de etila. A solução de extrato foi lavada com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada e salmoura, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (450 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,60 (9H, s), 2,23-2,41 (2H, m), 3,17 (3H, s), 3,44 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,48 (2H, s), 4,79 (2H, t, J = 6,7 Hz), 7,30-7,43 (3H, m), 7,96 (3H, dd, J = 8,5, 2,0 Hz), 10,52 (1H, s). MS m/z 410,3 $[M+H]^+$.

C) 7-{[1-(3-{[4-(*terc*-butoxicarbonila)fenil]metoxi}propil)-4-metil-1H-benzotriazol-5-il](hidroxi)metil}-3,4-di-hidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butila

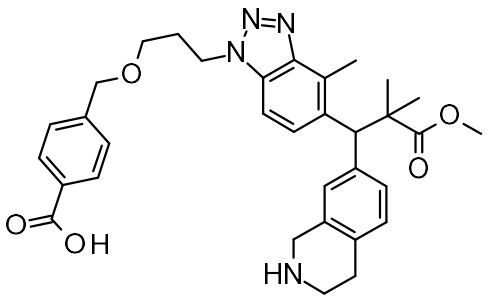


[0407] Adicionou-se a uma mistura de 4-{[3-(5-formil-4-metil-1H-benzotriazol-1-il)propoxi]metil}benzoato de *terc*-butila (330 mg) fosfato de potássio (513 mg), 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de *terc*-butila (2 g), CPME (20 ml) e água (4 ml), dímero de cloro(1,5-ciclo-octadieno)ródio (I) (80 mg) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada a 110 °C por 1 hora sob atmosfera de

argônio. Adicionou-se à mistura assim obtida solução de cloreto de amônio aquosa saturada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A solução de extrato foi lavada com salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) e cromatografia em coluna de gel de sílica (NH, acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (260 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,47 (9H, s), 1,57-1,63 (9H, m), 2,20-2,41 (2H, m), 2,60 (1H, d l, J = 2,0 Hz), 2,70-2,89 (5H, m), 3,29-3,51 (2H, m), 3,62 (2H, t l, J = 5,7 Hz), 4,40-4,57 (4H, m), 4,73 (2H, t, J = 6,6 Hz), 6,23 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,04-7,18 (3H, m), 7,27-7,37 (3H, m), 7,64 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,89 (2H, d, J = 8,3 Hz).

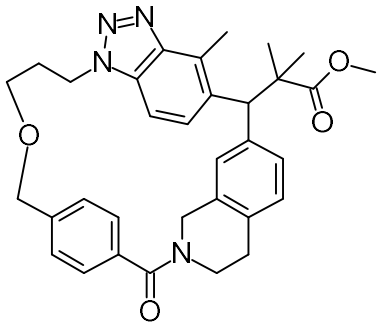
D) Ácido 4-[(3-{5-[3-metoxi-2,2-dimetil-3-oxo-1-(1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-7-il)propil]-4-metil-1H-benzotriazol-1-il}propoxi)metil]benzoico



[0408] Adicionou-se a uma solução de 7-{[1-(3-{[4-(*terc*-butoxicarbonila)fenil]metoxi}propil)-4-metil-1H-benzotriazol-5-il](hidroxi)metil}-3,4-di-hidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butila (50 mg) em acetonitrila (0,5 ml) 2,2,2-tricloroacetonitrila (22,5 mg) à temperatura ambiente. Após agitar a mistura de reação por 5 minutos,

adicionou-se 1,8-diazabiciclo[5.4.0]-7-undeceno (2,4 mg) à mesma. A solução de reação foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos, e adicionou-se à mesma (1-metoxi-2-metil-prop-1-enoxi)-trimetil-silano (79 ul) e 1,1,1-trifluoro-*N*-[(trifluorometil)sulfonil]metanossulfonamida (5 mg). Após agitar a solução de reação à temperatura ambiente por 2 horas, adicionou-se a solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada à essa, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A solução de extrato foi lavada com água e salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (NH, acetato de etila/hexano, acetato de etila/metanol) para gerar uma mistura. Adicionou-se à mistura 4M de solução de HCl/CPME (2 ml) para gerar o composto do título. O resíduo assim obtido foi usado para próxima reação sem purificação.

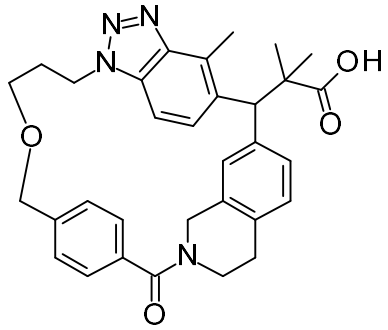
E) 2-Metil-2-[32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]propanoato de metila



[0409] Adicionou-se a uma solução do resíduo obtido na etapa anterior em *N*,*N*-dimetilformamida (1,5 ml) *N*,*N*-di-isopropiletilamina (0,062 ml) a 0 °C. A solução assim obtida

foi adicionada por gotejamento a uma solução de HATU (40 mg) em *N*,*N*-dimetilformamida (2 ml) à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas. Adicionou-se à mistura solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A solução de extrato foi lavada com água e salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título. O resíduo assim obtido foi usado para a próxima reação sem purificação adicional.

F) Ácido 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]propanoico



[0410] Adicionou-se a uma solução do resíduo obtido na etapa anterior em dimetilsulfóxido (0,25 ml) trimetilsilanolato de potássio (16,2 mg) à temperatura ambiente. Após agitar a mistura a 50 °C por 8 horas, adicionou-se trimetilsilanolato de potássio adicional (8 mg) à temperatura ambiente. Após agitar a mistura a 50 °C durante a noite, adicionou-se água à mistura, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A solução de extrato foi

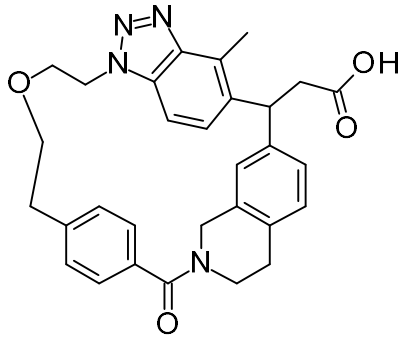
lavada com água e salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/metanol). Adicionou-se ao resíduo assim obtido água, e o precipitado foi separado por filtração para gerar o composto do título (7 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,18 (3H, s), 1,32 (3H, s), 2,31-2,42 (3H, m), 2,85-2,95 (2H, m), 3,36-3,44 (3H, m), 3,57-3,76 (1H, m), 3,83-4,15 (3H, m),4,23-4,45 (2H, m), 4,73-4,82 (3H, m), 6,13 (1H, s), 6,63-6,80 (4H, m), 7,17 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,33-7,42 (1H, m), 7,44-7,53 (1H, m), 7,61 (1H, d, J = 9,0Hz), 12,36 (1H, s).

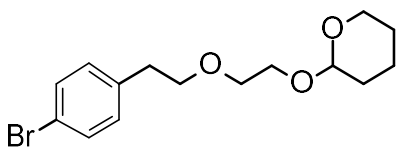
Exemplo 29

[0411]

Ácido [32-metil-20-oxo-13-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético



A) 2-{2-[2-(4-Bromofenil)etoxi]etoxi}oxano

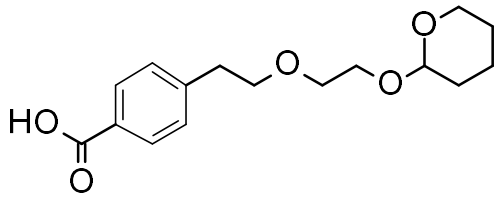


[0412] Adicionou-se a uma solução de 2-(4-

bromofenil)etanol (1 g) em *N*,*N*-dimetilformamida (20 ml) hidreto de sódio (50 %, 597 mg) a 0 °C. Após agitar a mistura de reação a 0 °C por 1 hora, 2-(2-bromoetoxi)tetra-hidropirano (2,08 g) a 0 °C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. Adicionou-se à mistura solução de cloreto de amônio aquosa saturada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada e lavada com salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (907 mg).

MS m/z 353,2 $[M+Na]^+$.

B) Ácido 4-(2-{2-[(oxan-2-il)oxi]etoxi}etil)benzoico

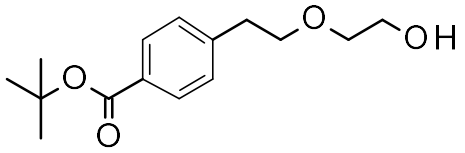


[0413] Adicionou-se a uma solução de 2-{2-[2-(4-bromofenil)etoxi]etoxi}oxano (2,81 g) em tetra-hidrofurano (30 ml) n-butilítio (1,6 M de solução em hexano, 8,01 ml) a -78 °C, e a mistura de reação foi agitada na mesma temperatura por 1 hora. O dióxido de carbono gerado a partir de gelo seco foi passado através da solução de reação a -78 °C, e a solução foi agitada na mesma temperatura por 1 hora, e agitada à temperatura ambiente durante a noite. Adicionou-se à mistura, ácido clorídrico a 1 M para neutralização, e a mistura foi, então, extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada e lavada com salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de

magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (1,76 g).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,30-1,78 (6H, m), 2,88 (2H, t l, J = 6,6 Hz), 3,24-3,60 (4H, m), 3,61-3,76 (4H, m), 4,53 (1H, s l), 7,37 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,85 (2H, d, J = 8,0 Hz), 12,59-12,88 (1H, m).

C)4-[2-(2-Hidroxietoxi)etil]benzoato de *terc*-butila



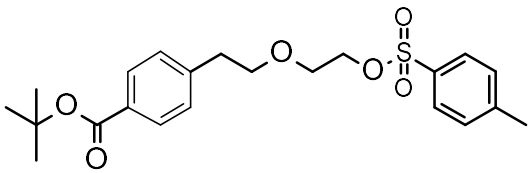
[0414] Adicionou-se a uma solução de ácido 4-(2-{2-[(oxan-2-il)oxi]etoxi}etil)benzoico (1,76 g) em tolueno (20 ml) 1,1-di-*terc*-butoxi-*N*,*N*-dimetil-metanamina (6,08 g) a 100 °C, e a mistura de reação foi agitada na mesma temperatura por 1 hora. Adicionalmente, adicionou-se 1,1-di-*terc*-butoxi-*N*,*N*-dimetil-metanamina (6,08 g) a 100 °C, e a mistura de reação foi agitada na mesma temperatura por 2 horas. A solução de reação foi concentrada, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (1,47 g). O resíduo assim obtido foi usado para a próxima reação sem purificação adicional.

Adicionou-se a uma mistura do resíduo assim obtido (1,47 g) em etanol (15 ml) *p*-toluenossulfonato de piridínio (105 mg) a 50 °C, e a mistura de reação foi agitada na mesma temperatura por 2 horas. Adicionou-se à solução de reação trietilamina à temperatura ambiente, e a solução foi concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em

coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (1,1 g).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,54 (9H, s), 2,88 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,37-3,52 (4H, m), 3,62 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,57 (1H, t, J = 5,1 Hz), 7,37 (2H, d l, J = 7,9 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,0 Hz).

D) 4-(2-{2-[(4-Metilbenzeno-1-sulfonil)oxi]etoxi}etil)benzoato de *terc*-butila

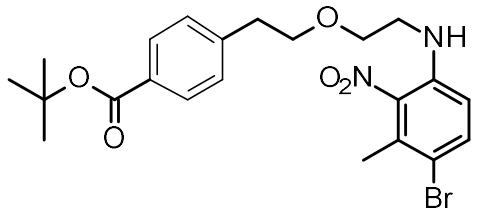


[0415] Adicionou-se a uma mistura de 4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]benzoato de *terc*-butila (1,14 g) cloreto de*p*-toluenossulfonila (1,63 g), 4-dimetilaminopiridina (52,3 mg), trietilamina (2,39 ml) e tetra-hidrofurano (10 ml), a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 5 horas. Adicionou-se à solução de reação trietilamina (1,2 ml) e cloreto de *p*-toluenossulfonila (815 mg), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente por 3 dias. Adicionou-se água à solução de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada e lavada com salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (1,62 g).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,54 (9H, s), 2,42 (3H, s), 2,80 (2H, t l, J = 6,5 Hz), 3,50-3,59 (4H, m), 4,05-4,13 (2H, m), 7,30 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,47 (2H, d l, J = 8,1 Hz), 7,72-

7,83 (4H, m). MS m/z 443,2 $[M+Na]^+$.

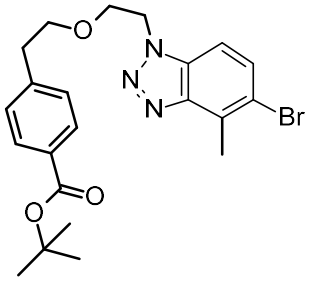
E) 4-{2-[2-(4-Bromo-3-metil-2-nitroanilino)etoxi]etil}benzoato de *terc*-butila



[0416] Uma solução de 4-(2-{2-[(4-metilbenzeno-1-sulfonil)oxi]etoxi}etil)benzoato de *terc*-butila (1,32 g), 4-bromo-3-metil-2-nitro-anilina (869 mg) e carbonato de césio (2,04 g) em *N*,*N*-dimetilformamida (15 ml) foi agitada a 80 °C durante a noite. Adicionou-se água à mistura, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada e lavada com salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (761 mg).

MS m/z 501.2 $[M+Na]^+$.

F) 4-{2-[2-(5-Bromo-4-metil-1H-benzotriazol-1-il)etoxi]etil}benzoato de *terc*-butila



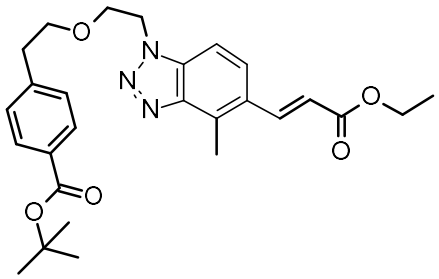
[0417] Uma mistura de 4-{2-[2-(4-bromo-3-metil-2-nitroanilino)etoxi]etil}benzoato de *terc*-butila (761 mg),

cloreto de amônio (849 mg), ferro (443 mg), etanol (10 ml) e água (2 ml) foi agitada a 80 °C por 3 horas. Adicionou-se água à mistura assim obtida, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A solução de extrato foi lavada com salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (299 mg). O resíduo assim obtido foi usado para a próxima reação sem purificação adicional.

[0418] Adicionou-se a uma mistura do resíduo assim obtido em ácido acético (3 ml) e água (0,5 ml) uma solução de nitrito de sódio (91,8 mg) em água (1 ml) a 0 °C. Após agitar a mistura a 0 °C por 30 minutos, adicionou-se água à mistura, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A solução de extrato foi lavada com água, solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada e salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) e cromatografia em coluna de gel de sílica (NH, acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (223 mg).

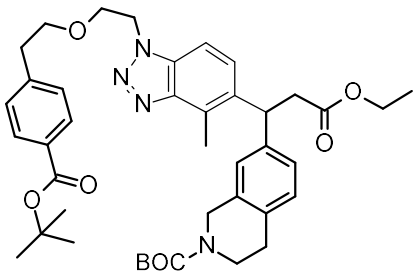
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,60 (9H, s), 2,74-2,82 (2H, m), 2,84 (3H, s), 3,59 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,89 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,74 (2H, t, J = 5,0 Hz), 7,07 (2H, d l, J = 7,9 Hz), 7,21 (1H, d l, J = 8,5 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,82 (2H, d l, J = 7,8 Hz); MS m/z 460,1 $[M+H]^+$;

G) 4-[2-(2-{5-[(1E)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]-4-metil-1H-benzotriazol-1-il}etoxi)etil]benzoato de *terc*-butila



[0419] Adicionou-se a uma solução de 4-{2-[2-(5-bromo-4-metil-1H-benzotriazol-1-il)etoxi]etil}benzoato de *terc*-butila (148 mg), acrilato de etila (0,211 ml) e N,N-di-isopropiletilamina (0,225 ml) em *N,N*-dimetilformamida (2,5 ml), tri(o-tolil)fosfina (29,4 mg) e acetato de paládio (11 mg), e a mistura de reação foi agitada a 120 °C por 4 horas sob irradiação de micro-ondas. Adicionou-se água à mistura assim obtida, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A solução de extrato foi lavada com salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (163 mg).
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,36 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,58 (9H, s), 2,74-2,83 (2H, m), 2,92 (3H, s), 3,60 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,90 (2H, t l, J = 4,9 Hz), 4,30 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,75 (2H, t, J = 4,8 Hz), 6,42 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,07 (2H, d l, J = 8,0 Hz), 7,34 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,64 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,81 (2H, d l, J = 8,0 Hz), 8,15 (1H, d, J = 16,0 Hz).
MS m/z 480,3 $[M+H]^+$.

H) 7-{1-[1-(2-{2-[4-(*terc*-butoxicarbonila)fenil]etoxi}etil)-4-metil-1H-benzotriazol-5-il]-3-etoxi-3-oxopropil}-3,4-di-hidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butila

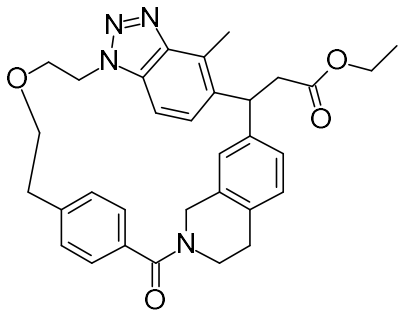


[0420] Adicionou-se a uma mistura de 4-[2-(2-{5-[(1E)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]-4-metil-1H-benzotriazol-1-il}etoxi)etil]benzoato de *terc*-butila (163 mg), 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de *terc*-butila (147 mg), sulfato de dodecila de sódio (49,1 mg), trietilamina (0,14 ml), CPME (2 ml) e água (1 ml), dímero de cloro(1,5-ciclo-octadieno)ródio (I) (16,8 mg) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada a 100 °C durante a noite. Adicionou-se água à mistura assim obtida, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A solução de extrato foi lavada com salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (NH, acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (126 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,10 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,46 (9H, s), 1,59 (9H, s), 2,70-2,83 (4H, m), 2,86 (3H, s), 2,98-3,19 (2H, m), 3,59 (4H, t l, J = 6,2 Hz), 3,89 (2H, t l, J = 5,0 Hz), 4,02 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,42-4,52 (2H, m), 4,72 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,96 (1H, t l, J = 7,8 Hz), 6,91-6,97 (1H, m), 7,00-7,06 (2H, m), 7,11 (2H, d l, J = 8,0 Hz), 7,30-7,36 (2H, m), 7,84 (2H, d, J = 8,1 Hz).

MS m/z 713,4 $[M+H]^+$.

I) [32-Metil-20-oxo-13-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etila



[0421] Adicionou-se a uma solução de 7-{1-[1-(2-{2-[4-(*terc*-butoxicarbonila)fenil]etoxi}etil)-4-metil-1H-benzotriazol-5-il]-3-etoxi-3-oxopropil}-3,4-di-hidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butila (139 mg) em CPME (1,5 ml), solução de HCl a 4 N/CPME (1,27 ml) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas, e, então, concentrada. O resíduo assim obtido foi usado para próxima reação sem purificação.

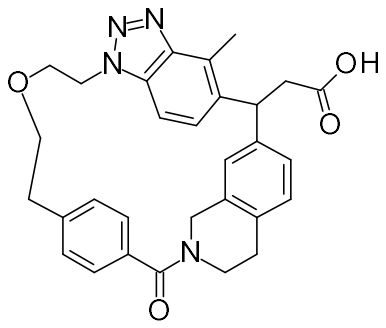
[0422] Uma solução do resíduo assim obtido e *N*,*N*-di-isopropiletilamina (0,17 ml) em *N*,*N*-dimetilformamida (10 ml) foram adicionadas por gotejamento a uma solução de HATU (111 mg) em *N*,*N*-dimetilformamida (10 ml) à temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3,5 horas. Adicionou-se água à mistura, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A solução de extrato foi lavada com salmoura saturada, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano, metanol/acetato de etila) e cromatografia em coluna de gel

de sílica (NH, acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (80 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,13 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,68-2,91 (5H, m), 2,94-3,11 (3H, m), 3,17-3,29 (1H, m), 3,52-3,63 (1H, m), 3,66-3,76 (1H, m), 3,77-3,90 (1H, m), 3,91-4,19 (7H, m), 4,63-4,78 (1H, m), 4,91-5,05 (2H, m), 6,29 (1H, s), 6,76-6,85 (4H, m), 7,19 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,30-7,40 (2H, m), 7,49 (1H, d, J = 8,7 Hz).

MS m/z 539,3 $[M+H]^+$.

J) Ácido [32-metil-20-oxo-13-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético



[0423] Adicionou-se a uma solução de [32-metil-20-oxo-13-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etila (105 mg) em tetra-hidrofurano (1,5 ml) e etanol (1,5 ml), 4M de solução de hidróxido de lítio aquosa (0,5 ml), e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. Adicionou-se adicionalmente à solução de reação, 4M de solução de hidróxido de lítio aquosa (0,5 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A solução de reação foi concentrada, adicionou-se água (3 ml)

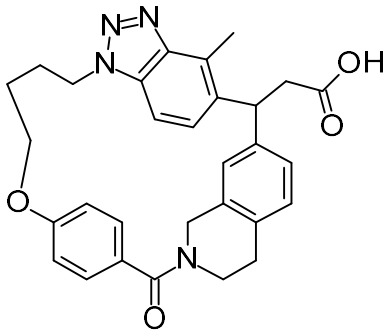
ao resíduo, e a solução foi neutralizada a 0 °C com 2N ácido clorídrico. O precipitado foi filtrado para gerar o composto do título (72,5 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,58 (3H, s), 2,68-2,79 (2H, m), 2,87-2,96 (2H, m), 2,96-3,08 (1H, m), 3,08-3,20 (1H, m), 3,50-3,68 (2H, m), 3,69-3,81 (2H, m), 3,94-4,10 (4H, m), 4,74-4,84 (1H, m), 4,87-4,96 (2H, m), 6,30 (1H, s), 6,59-6,66 (2H, m), 6,69-6,77 (2H, m), 7,21 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,38-7,50 (2H, m), 7,70 (1H, d, J = 8,5 Hz), 12,19-12,34 (1H, m).

Exemplo 30

[0424]

Ácido [32-metil-20-oxo-15-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético

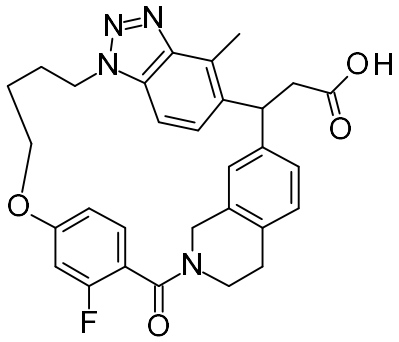


[0425] A síntese foi realizada de acordo com os métodos mostrado no Exemplo 9 ou métodos equivalentes do mesmo.

Exemplo 31

[0426]

Ácido [18-fluoro-32-metil-20-oxo-15-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético

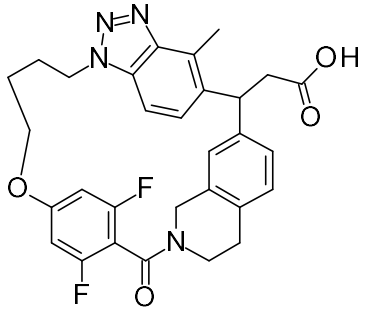


[0427] A síntese foi realizada de acordo com os métodos mostrado no Exemplo 9 ou métodos equivalentes do mesmo.

Exemplo 32

[0428]

Ácido [18,30-Difluoro-32-metil-20-oxo-15-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético

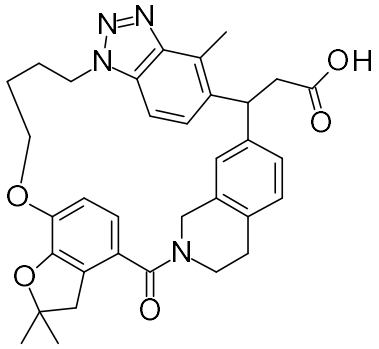


[0429] A síntese foi realizada de acordo com os métodos mostrado no Exemplo 9 ou métodos equivalentes do mesmo.

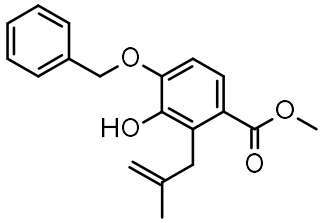
Exemplo 33

[0430]

Ácido [6,6,33-trimetil-2-oxo-7,10-dioxa-1,15,16,17-tetra-aza-heptaciclo[22.5.3.$2^{3,9}$.$1^{18,22}$.$0^{4,8}$.$0^{15,19}$.$0^{27,31}$]pentatriaconta-3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-decaen-23-il]acético



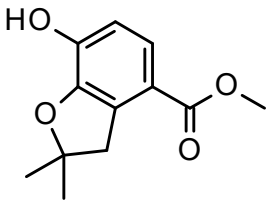
A) 4-(Benziloxi)-3-hidroxi-2-(2-metilprop-2-en-1-il)benzoato de metila



[0431] O composto do título foi obtido com o uso de 3-hidroxi-4-fenilmetoxibenzoato de metila de acordo com os métodos mostrados no Exemplo 8A) a Exemplo 8B) ou métodos equivalentes do mesmo.

MS m/z 313,2 $[M+H]^+$.

B) 7-Hidroxi-2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-carboxilato de metila

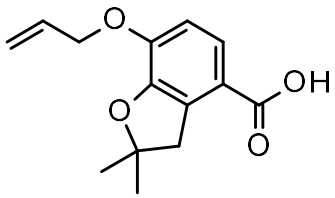


[0432] Uma mistura de 4-(benziloxi)-3-hidroxi-2-(2-metilprop-2-en-1-il)benzoato de metila (390 mg), ácido fórmico (5 ml) e água (0,5 ml) foi agitada a 100 °C durante a noite. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em

coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (125 mg).

MS m/z 223,2 $[M+H]^+$.

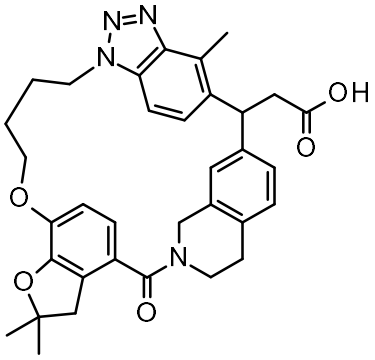
C) Ácido 2,2-dimetil-7-[(prop-2-en-1-il)oxi]-2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-carboxílico



[0433] O composto do título foi obtido com o uso de 7-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-carboxilato de metila de acordo com os métodos mostrados no Exemplo 30 A) a Exemplo 30 B) ou métodos equivalentes do mesmo.

MS m/z 249,1 $[M+H]^+$.

D) Ácido [6,6,33-Trimetil-2-oxo-7,10-dioxa-1,15,16,17-tetra-aza-heptaciclo[22.5.3.$2^{3,9}$.$1^{18,22}$.$0^{4,8}$.$0^{15,19}$.$0^{27,31}$]pentatriaconta-3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-decaen-23-il]acético



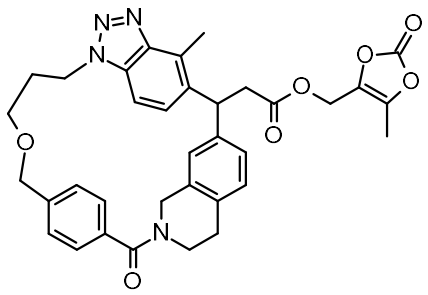
[0434] O composto do título foi obtido com o uso de ácido 2,2-dimetil-7-[(prop-2-en-1-il)oxi]-2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-carboxílico de acordo com os métodos mostrados no Exemplo 9 L) a Exemplo 9 N) ou métodos equivalentes do mesmo.

Exemplo 34

[0435]

[32-Metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de (5-metil-2-oxo-2H-1,3-dioxol-4-il)metila

<Quiral, síntese de [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etila quiral (tempo de retenção curto)>



[0436] Adicionou-se a uma solução de ácido [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético <52,6 mg, quiral, síntese de etila quiral [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato (tempo de retenção curto)> em *N*,*N*-dimetilformamida (0,5 ml), carbonato de potássio (28,5 mg) e 4-(clorometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (0,011 ml), e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi diluída com acetato de etila, e lavada com água e salmoura saturada. A mistura foi, então, seca em sulfato de

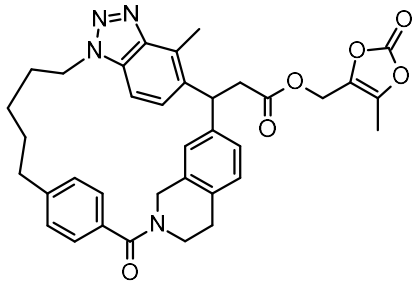
magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano) para gerar o composto do título (25 mg).

Exemplo 35

[0437]

[32-Metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de (5-metil-2-oxo-2H-1,3-dioxol-4-il)metila

<Síntese de [32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etila quiral (tempo de retenção longo)>



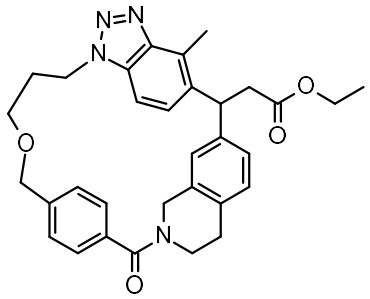
[0438] A síntese foi realizada de acordo com os métodos mostrado no Exemplo 34 ou métodos equivalentes do mesmo.

Exemplo 36

[0439]

[32-Metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etila

(quiral, tempo de retenção curto)



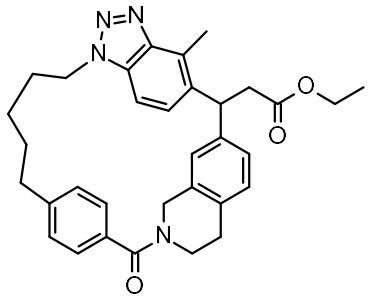
[0440] A síntese foi realizada com o uso de iodoetano de acordo com os métodos mostrados no Exemplo 34 ou métodos equivalentes do mesmo.

Exemplo 37

[0441]

[32-Metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etila

(quiral, tempo de retenção curto)



[0442] A síntese foi realizada com o uso de iodoetano de acordo com os métodos mostrados no Exemplo 34 ou métodos equivalentes do mesmo.

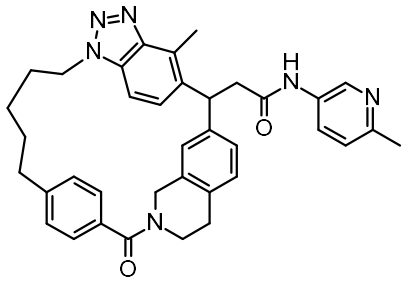
Exemplo 38

[0443]

2-[32-Metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]-N-(6-

metilpiridin-3-il)acetamida

<Quiral, síntese de [32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etila quiral (tempo de retenção curto)>



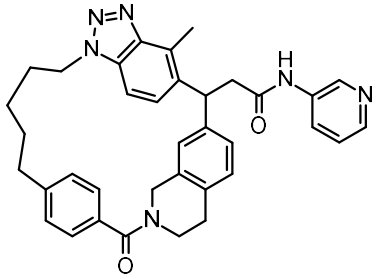
[0444] Adicionou-se a uma mistura de ácido [32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético <25 mg, quiral, síntese de [32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etila quiral (tempo de retenção curto)> e *N*,*N*-dimetilformamida (0,25 ml), trietilamina (0,0138 ml), HOBt (8 mg), cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodi-imida (11,3 mg) e 6-metilpiridina-3-amina (6 mg), e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Adicionou-se à mistura solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada, e o precipitado foi separado por filtração. O sólido foi lavado com acetato de etila para gerar o composto do título (20 mg).

Exemplo 39

[0445]

2-[32-Metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]-*N*-(piridin-3-il)acetamida

<Quiral, síntese de [32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etila quiral (tempo de retenção curto)>



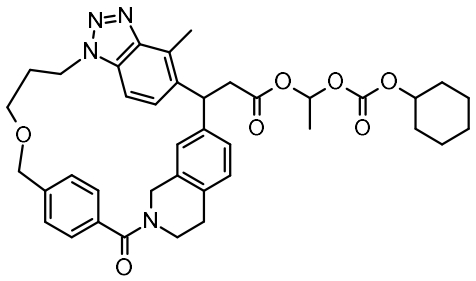
[0446] A síntese foi realizada de acordo com os métodos mostrado no Exemplo 38 ou métodos equivalentes do mesmo.

Exemplo 40

[0447]

[32-Metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de 1-{[(ciclo-hexiloxi)carbonil]oxi}etila

<Síntese a partir de [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etila quiral (tempo de retenção curto)>



[0448] Adicionou-se a uma solução de ácido [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético <53,3 mg, quiral, síntese de [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etila quiral (tempo de retenção curto)> em *N*,*N*-dimetilformamida (0,5 ml), carbonato de césio (51 mg) e carbonato de ciclo-hexila de 1-cloroetila (34,5 mg), e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi diluída com acetato de etila, e lavada com água e salmoura saturada. A mistura foi, então, seca em sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/hexano). Após suspender o resíduo assim obtido com água, a suspensão foi concentrada para gerar o composto do título (49 mg).

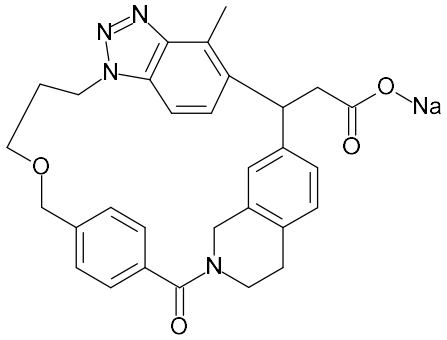
Exemplo 41

[0449]

[32-Metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de

sódio

<Síntese a partir de [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etila quiral (tempo de retenção curto)>



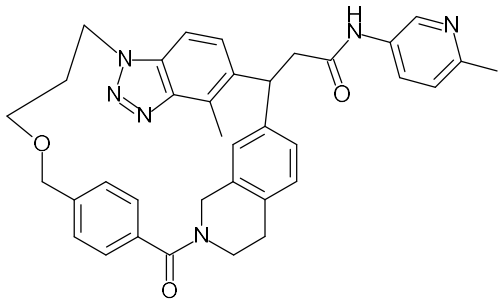
[0450] Adicionou-se a uma mistura de ácido [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético <síntese de [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etila quiral (tempo de retenção curto)> (42,7 mg) em metanol (0,5 ml) 2N hidróxido de sódio (0,0418 ml) à temperatura ambiente. A solução de reação foi concentrada para gerar o composto do título (40 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,25-2,41 (2H, m), 2,53-2,68 (2H, m), 2,88 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,35-3,47 (2H, m), 3,77 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,82-4,08 (2H, m), 4,20-4,30 (1H, m), 4,34-4,46 (1H, m), 4,67-4,91 (3H, m), 5,96 (1H, s), 6,67-6,74 (2H, m), 6,74-6,87 (2H, m), 7,14 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,35 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,43 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,6 Hz).

Exemplo 42

[0451]

2-[32-Metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]-*N*-(6-metilpiridin-3-il)acetamida



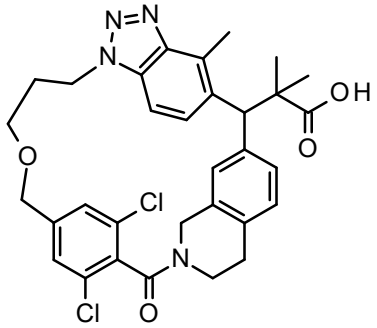
[0452] A síntese foi realizada de acordo com os métodos mostrado no Exemplo 38 ou métodos equivalentes do mesmo.

[0453] O Compostos dos Exemplos 43 a 54 podem ser produzidos de acordo com os métodos mostrados no Exemplo 28 descrito acima ou métodos equivalentes do mesmo.

Exemplo 43

[0454]

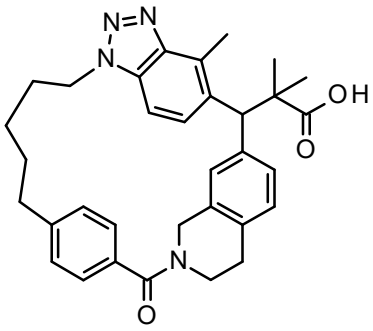
Ácido 2-[18,30-Dicloro-32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoico



Exemplo 44

[0455]

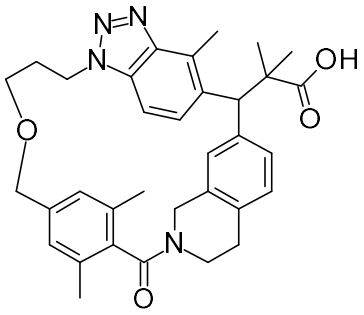
Ácido 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]propanoico



Exemplo 45

[0456]

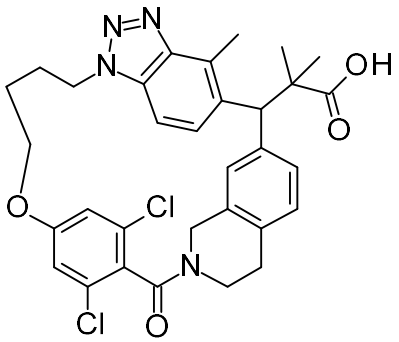
Ácido 2-metil-2-[18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]propanoico



Exemplo 46

[0457]

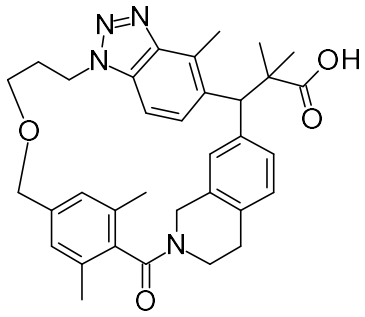
Ácido 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-15-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoico



Exemplo 47

[0458]

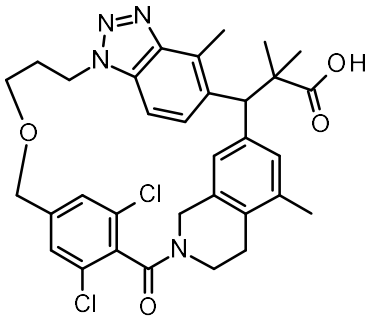
Ácido 2-metil-2-[18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]propanoico



Exemplo 48

[0459]

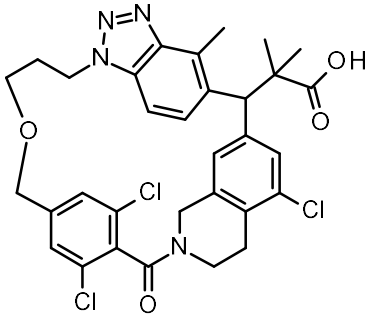
Ácido 2-[18,30-dicloro-25,32-dimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.216,19.13,7.06,10.024,28]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoico



Exemplo 49

[0460]

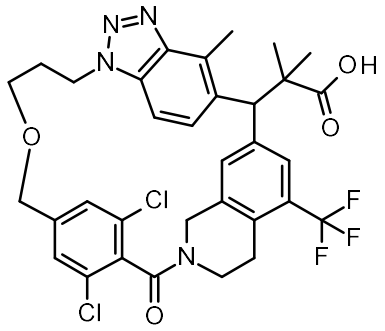
Ácido 2-metil-2-[18,25,30-tricloro-32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]propanoico



Exemplo 50

[0461]

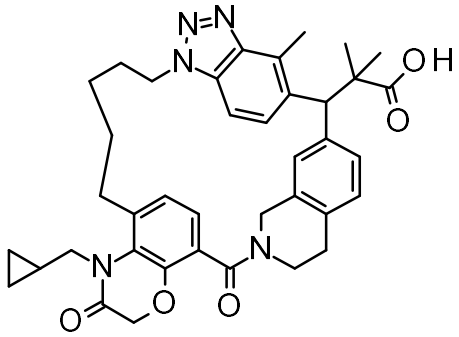
Ácido 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-25-(trifluorometil)-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoico



Exemplo 51

[0462]

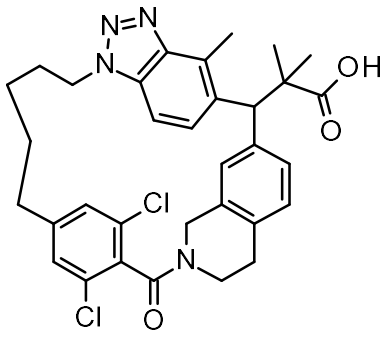
Ácido 2-[8-(ciclopropilmetil)-34-metil-2,7-dioxo-5-oxa-1,8,16,17,18-penta-aza-heptaciclo[23.5.3.$2^{3,10}$.$1^{19,23}$.$0^{4,9}$.$0^{16,20}$.$0^{28,32}$]hexatriaconta-3,9,17,19(34),20,22,25,27,32,35-decaen-24-il]-2-metilpropanoico



Exemplo 52

[0463]

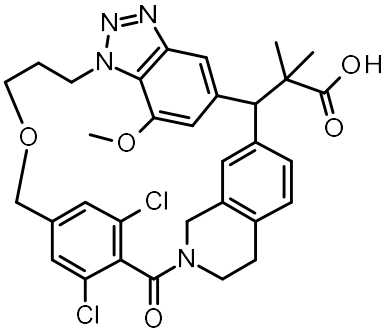
Ácido 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoico



Exemplo 53

[0464]

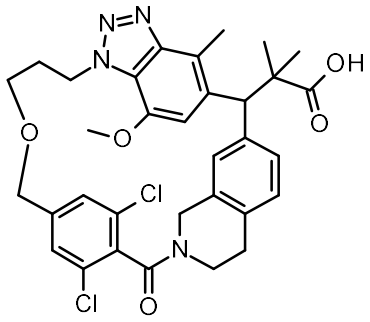
Ácido 2-[18,30-dicloro-5-metoxi-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoico



Exemplo 54

[0465]

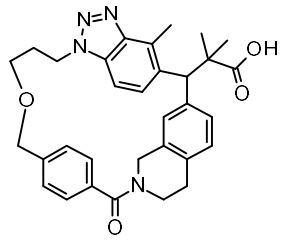
Ácido 2-[18,30-dicloro-5-metoxi-32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoico



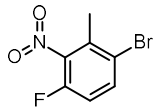
Exemplo 55

[0466]

ácido 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]propanoico <Quiral, síntese de 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10, 21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]propanoato de metila quiral (tempo de retenção curto)>



A) 1-bromo-4-fluoro-2-metil-3-nitro-benzeno

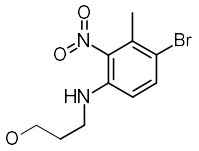


[0467] Adicionou-se a uma solução de 1-fluoro-3-metil-2-nitro-benzeno (10 g) em TFA (23 ml) e H_2SO_4 (10 ml) NBS (14 g) a 0 °C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi vertida em gelo. O precipitado foi filtrado e lavado com água para obter composto do título

(14 g) como sólido branco.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2,34 (3H, s), 7,46 (1H, t, *J* = 9,3 Hz), 7,93-7,97 (1H, m)

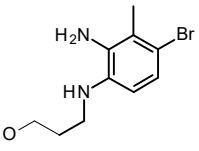
B) 3-[(4-Bromo-3-metil-2-nitrofenil)amino]propan-1-ol



[0468] Adicionou-se a uma solução de 1-bromo-4-fluoro-2-metil-3-nitro-benzeno (14 g) em DMF (150 ml) K_2CO_3 (16,655 g) e 3-amino propanol (6 ml) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada a 80 °C durante a noite. Após a conclusão da reação, adicionou-se água gelada à massa de reação a 0 °C. O precipitado foi filtrado e lavado com água. O resíduo foi evaporado e lavado com n-pentano para gerar o composto do título (14 g) como sólido laranja.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,68 (2H, q, J = 5,9 Hz), 2,24 (3H, s), 3,17 (2H, q, J = 6,0 Hz), 3,44 (2H, q, J = 5,1 Hz), 4,58-4,60 (1H, m), 6,22 (1H, s l), 6,73 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,54 (1H, d, J = 9,0 Hz). MS m/z 289,2 $[M+H]^+$.

C) 3-[(2-Amino-4-bromo-3-metilfenil)amino]propan-1-ol

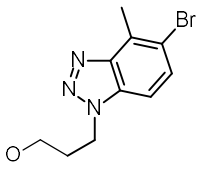


[0469] Adicionou-se a uma solução agitada de 3-[(4-bromo-3-metil-2-nitrofenil)amino]propan-1-ol (14,6 g) em etanol (150 ml) e água (80 ml) ferro (14,1 g) e NH_4Cl (27 g) a 25 °C e a mistura de reação foi submetida a refluxo por 4 h. A mistura de reação foi filtrada através de leito de celite e o solvente foi evaporado. O resíduo foi extinto com $NaHCO_3$ aquoso saturado. A camada aquosa foi extraída com acetato de

etila (50 ml x3). A camada orgânica total foi lavada com salmoura, seca em Na_2SO_4 anidro e evaporada sob pressão reduzida para gerar o composto do título (11,8 g) como sólido marrom.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 1,69-1,76 (2H, quin, J = 6,6 Hz), 2,15 (3H, s), 3,18 (2H, q, J = 6,5 Hz), 3,49 (2H, q, J = 5,7 Hz), 4,45-4,48 (1H, m), 4,53-4,64 (3H, m), 6,25 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,70 (1H, d, J = 8,4 Hz). MS m/z 258,9 $[M+H]^+$.

D) 3-(5-Bromo-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il)propan-1-ol

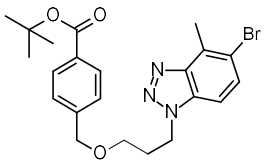


[0470] Adicionou-se lentamente a uma solução de 3-[(2-amino-4-bromo-3-metilfenil)amino]propan-1-ol (12 g) em 6N HCl (122 ml) uma solução de $NaNO_2$ (6,4 g) de água (36 ml) a 0 °C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 h. A mistura de reação foi neutralizada com NaOH a 4 N a 0 °C. A camada aquosa foi extraída com EtOAc, os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos em Na_2SO_4 anidro e concentrado sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por coluna de gel de sílica (120 g, 60 % de EtOAc/Hexano) para gerar o composto do título (11 g) como sólido marrom.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2,03 (2H, quin, J = 6,4 Hz), 2,71 (3H, s), 3,39 (2H, q, J = 5,5 Hz), 4,66 (1H, t l, J = 4,7 Hz), 4,74 (2H, t, J = 6,7 Hz), 7,68 (2H, s). MS m/z 270,1 $[M+H]^+$.

E) 4-{[3-(5-Bromo-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-

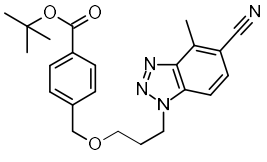
il)propoxi]metil}benzoato



[0471] Adicionou-se a uma solução agitada de 3-(5-bromo-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il)propan-1-ol (11,4 g) em THF (250 ml) NaH (60 % em óleo, 10,12 g) a 0 °C e foi agitada a 25 °C por 1 h. A isso adicionou-se TBAI (31 g) e 4-(bromometil)benzoato de *terc*-butila (22,8 g) a 0 °C e foi agitado a 25 °C por 4 h. A mistura de reação foi extinta com gelo. A camada aquosa foi extraída com EtOAc, os orgânicos combinados foram lavados com salmoura; secos em Na_2SO_4 anidro e concentrados sob pressão reduzida. O produto bruto assim obtido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (SiO_2; 10 % de EtOAc/Hexanos) para gerar o composto do título (16 g) como líquido amarelo claro.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,54 (9H, s), 2,17-2,23 (2H, m), 2,67 (3H, s), 3,42 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,43 (2H, s), 4,78 (2H, t, J = 6,5 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,65 (2H, m), 7,80 (2H, d, J = 8,1 Hz). MS m/z 460,1 $[M+H]^+$.

F) 4-{[3-(5-ciano-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il)propoxi]metil}benzoato de *terc*-butila

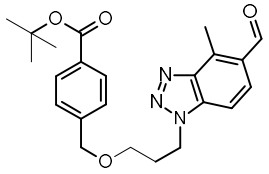


[0472] Em tubo vedado seco em forno, adicionou-se a uma solução agitada de 4-{[3-(5-bromo-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il)propoxi]metil}benzoato de *terc*-butila (15 g) em DMA (125 ml) $Zn(CN)_2$ (2,3 g), poeira de Zn

(0,637 g) a 25 °C e a mistura de reação foi desgaseificada com atmosfera de argônio por 10 min. A isso adicionou-se $Pd_2(dba)_3$ (1,495 g) seguido por dppf (1,8 g) a 25 °C e a mistura de reação foi aquecida a 150 °C por 6 h. A mistura de reação foi resfriada a 25 °C, filtrada através de celite e lavada com EtOAc. O filtrado foi diluído com água (10 vezes) e agitado por 30 min. A camada aquosa foi extraída com EtOAc, os orgânicos combinados foram lavados com água, salmoura, secos em Na_2SO_4 anidro, filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O produto bruto assim obtido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (SiO_2, 20-25 % de EtOAc/Hexano) para gerar o composto do título (10 g) como óleo pegajoso incolor.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,54 (9H, s), 2,22 (2H, t, J = 6,1 Hz), 2,83-2,85 (3H, m), 3,44 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,40 (2H, s), 4,84 (2H, t, J = 6,5 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,77-7,80 (4H, m). MS m/z 407,0 $[M+H]^+$.

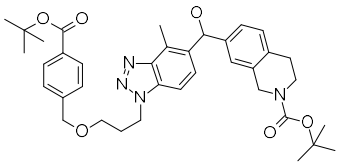
G) 4-{[3-(5-formil-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il)propoxi]metil}benzoato de *terc*-butila



[0473] Adicionou-se a uma solução agitada de 4-{[3-(5-ciano-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il)propoxi]metil}benzoato (4,7 g) em piridina (85 ml) AcOH (85 ml), água (85 ml) seguido por Ni de Raney (em água, 47 ml) a 25 °C. A mistura de reação foi agitada sob pressão positiva de balão de hidrogênio por 24h a 25 °C. O progresso de reação foi julgado por LC/MS apenas. Após a conclusão da

reação (como julgado por LC/MS), a mistura de reação foi filtrada através de celite e lavada com EtOAc. O filtrado foi diluído com acetato de etila, lavada com 0,5M de ácido cítrico, $NaHCO_3$ aquoso saturado, os orgânicos combinados foram lavados com água, salmoura, secos em Na_2SO_4 anidro, filtrados e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O produto bruto assim obtido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (SiO_2, 30-35 % de EtOAc/Hexano) para gerar o composto do título (2,3 g) como óleo marrom. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,54 (9H, s), 2,21-2,26 (2H, m), 3,04 (3H, s), 3,43 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,43 (2H, s), 4,82 (2H, t, J = 6,6 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,77-7,80 (3H, m), 7,92 (1H, d, J = 8,6 Hz), 10,43 (1H, s). MS m/z 410,4 $[M+H]^+$.

H) 7-({1-[3-({4-[(*Terc*-butoxi)carbonil]fenil}metoxi)propil]-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-il}(hidroxi)metil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina-2-carboxilato de *terc*-butila

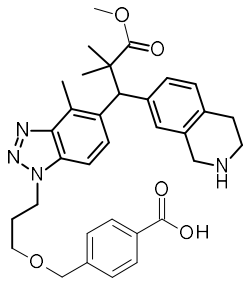


[0474] Adicionou-se a uma solução desgaseificada de 4-{[3-(5-formil-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il)propoxi]metil}benzoato de *terc*-butila (2,6 g) em mistura de CPME (60 ml) e água (12 ml) 7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina-2-carboxilato de *terc*-butila (6,8 g), K_3PO_4 (4,04 g) a 25 °C. Adicionou-se a isso $[RhCl(COD)]_2$ (627 mg) e a mistura de reação foi aquecida a 50 °C por 2 h. A mistura de reação foi resfriada a 25 °C e extinta com NH_4Cl aquoso saturado. A

camada aquosa foi extraída com EtOAc, os orgânicos combinados foram lavados com água, salmoura, secos em Na_2SO_4 anidro, filtrados e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O produto bruto assim obtido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (SiO_2, 25 % de EtOAc/Hexano) para gerar o composto do título (2 g) como sólido pegajoso amarelo claro.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,39 (9H, s), 1,53 (9H, s), 2,19-2,16 (2H, m), 2,68-2,72 (5H, m), 3,41 (2H, t, J = 5,88 Hz), 3,48-3,51 (2H, m), 4,42-4,46 (4H, m), 4,74 (2H, t, J = 6,68 Hz), 5,87-5,88 (1H, m), 6,03-6,04 (1H, m), 7,04-7,12 (3H, m), 7,34 (2H, d, J = 8,04 Hz), 7,58 (2H, s), 7,83 (2H, d, J = 8,12 Hz). MS m/z 643,1 $[M+H]^+$.

I) Ácido 4-[(3-{5-[3-metoxi-2,2-dimetil-3-oxo-1-(1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-7-il)propil]-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il}propoxi)metil]benzoico



[0475] Adicionou-se a uma solução agitada de 7-({1-[3-({4-[(*terc*-butoxi)carbonil]fenil}metoxi)propil]-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-il}(hidroxi)metil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina-2-carboxilato de *terc*-butila (700 mg) em DCM (30 ml) [(1-metoxi-2-metilprop-1-en-1-il)oxi]trimetilsilano (1,2 ml) e $TiCl_4$ (1 M em DCM, 2,4 ml) a 0 °C e a mistura de reação foi agitada a 0 °C por 5 min. Após a conclusão da reação (como julgado por LCMS e TLC), a

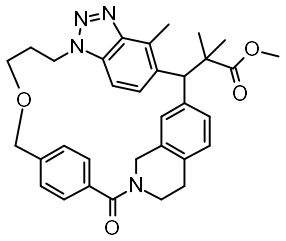
mistura de reação foi extinta com água. A camada aquosa foi basificada com solução de $NaHCO_3$ saturada (pH ~8) e filtrada através de leito de celite. Após a filtração, a camada aquosa foi extraída com 10 % de MeOH/DCM (3x 50 ml), a camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca em Na_2SO_4 anidro e evaporada para gerar uma mistura, que foi usada para a próxima etapa sem purificação adicional.

Adicionou-se por gotejamento a uma mistura em dioxano (6 ml) 4M de solução de HCl/dioxano (6 ml) a 25 °C e a mistura de reação foi agitada a tal temperatura por 2 h. Após a conclusão da reação (como julgado por LC/MS), os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o produto bruto assim obtido foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa para gerar o composto do título (250 mg) como sólido branco.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,24-1,29 (6H, m), 2,18 (2H, t, J = 5,8 Hz), 2,67-2,71 (5H, m), 3,07-3,08 (2H, m), 3,33-3,42 (2H, m), 3,42 (3H, s), 3,95 (2H, s), 4,28-4,38 (2H, m), 4,70-4,73 (3H, m), 6,95 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,01-7,09 (4H, m), 7,47-7,54 (2H, m), 7,61 (2H, d, J = 7,9 Hz).

MS m/z 571,2 $[M+H]^+$.

J) 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27), 3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]propanoato de metila (tempo de retenção curto) e 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]propanoato de metila (tempo de retenção longo)



[0476] Adicionou-se a uma solução de HATU (406 mg) em DMF (15 ml) uma mistura de ácido 4-[[3-[5-[3-metoxi-2,2-dimetil-3-oxo-1-[1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-7-il]propil]-4-metil-1*H*-1,2, 3-benzotriazol-1-il]propoxi]metil]benzoico (500 mg) e *N,N*-di-isopropiletilamina (0,74 ml) em DMF (32 ml) a 25 °C por bomba de seringa por 1 h e a mistura de reação foi agitada a tal temperatura por 3 h. Após a conclusão da reação (como julgado por LC/MS), a mistura de reação foi diluída com solução de $NaHCO_3$ saturado. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca em Na_2SO_4 anidro e evaporada sob pressão reduzida. O produto bruto assim obtido foi purificado por HPLC quiral de fase normal (método C) para gerar 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-14-oxa- 8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27), 3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2- il]propanoato de metila (tempo de retenção curto) (55 mg) e 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27), 3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2- il]propanoato de metila (tempo de retenção longo) (45 mg) como sólido branco.

[0477] 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27), 3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]propanoato de metila (tempo de retenção curto)

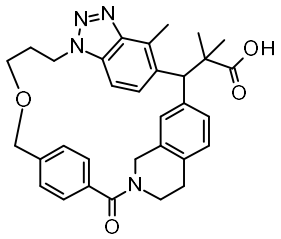
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,22-1,34 (6H, m), 2,32-2,36 (2H, m), 2,90 (2H, s l), 3,35-3,38 (4H, m), 3,48 (3H, s), 3,50-3,65 (1H, m), 3,86-3,90 (1H, m), 4,00-4,03 (2H, m), 4,10-4,14 (1H, m), 4,25-4,29 (1H, m), 4,37-4,40 (1H, m), 4,76-4,78 (3H, m), 6,17 (1H, s), 6,66 (2H, d, J = 7,8 Hz), 6,76 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,31 (1H, d, J = 6,5 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,9 Hz). MS m/z 553,0 $[M+H]^+$.

[0478] 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27), 3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]propanoato de metila (tempo de retenção longo)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,22-1,34 (6H, m), 2,32-2,36 (1H, m), 2,90-2,95 (2H, m), 3,35-3,38 (4H, m), 3,48 (3H, s), 3,62-3,63 (1H, m), 3,86-3,90 (1H, m), 4,00-4,03 (2H, m), 4,10-4,14 (1H, m), 4,26-4,29 (1H, m), 4,37-4,40 (1H, m), 4,78 (3H, s), 6,17 (1H, s), 6,66 (2H, d, J = 7,5 Hz), 6,76 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,31 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,8 Hz). MS m/z 553,2 $[M+H]^+$.

K) Ácido 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]propanoico

<Quiral, síntese de 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27), 3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2- il]propanoato de metila quiral (tempo de retenção curto)>



[0479] Adicionou-se a uma solução agitada de 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27), 3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2- il]propanoato de metila quiral (tempo de retenção curto) (80 mg) em DMSO (1,5 ml) TMSOK (92 mg) a 25 °C e a mistura de reação foi aquecida a 50 °C por 3 h. Após a conclusão da reação (como julgado por TLC & LC/MS), a mistura de reação foi resfriada a 25 °C. A mistura de reação foi diluída com EtOAc e neutralizada com HCl a 1 N. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca em Na_2SO_4 anidro e evaporada sob pressão reduzida. O produto bruto assim obtido foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa (método A) para gerar o composto do título (21,15 mg) como sólido branco.

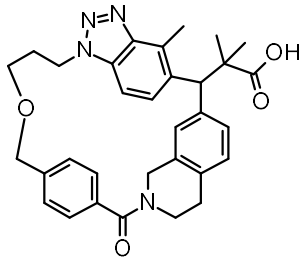
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,22-1,32 (6H, m), 2,36 (2H, s l), 2,90 (2H, s l), 3,35-3,38 (4H, m), 3,65-3,67 (1H, m), 3,86-3,96 (3H, m), 4,08-4,12 (1H, m), 4,25-4,28 (1H, m), 4,37-4,40 (1H, m), 4,76-4,79 (3H, m), 6,13 (1H, s), 6,67 (2H, d, J = 7,4 Hz), 6,76 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,18 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,37 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,5 Hz), 12,35 (1H, bs). MS m/z 539,4 $[M+H]^+$.

Exemplo 56

[0480]

ácido 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-

aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]propanoico <Quiral, síntese de 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2- il]propanoato de metila quiral (tempo de retenção longo)>



[0481] Adicionou-se a uma solução agitada de 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta- 1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2- il]propanoato de metila quiral (tempo de retenção longo) (73 mg) em DMSO (1,5 ml) TMSOK (84 mg) a 25 °C e a mistura de reação foi aquecida a 50 °C por 3 h. Após a conclusão da reação (como julgado por TLC e LC/MS), a mistura de reação foi resfriada a 25 °C. A mistura de reação foi diluída com EtOAc e neutralizada com HCl a 1 N. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca em Na_2SO_4 anidro e evaporada sob pressão reduzida. O produto bruto assim obtido foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa (método A) para gerar o composto do título (16,42 mg) como sólido branco.

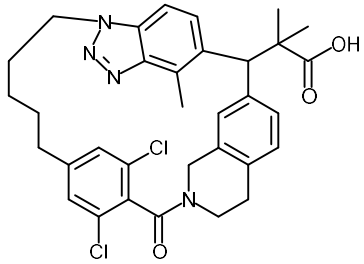
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,18-1,32 (6H, m), 2,36 (2H, s l), 2,90 (2H, s l), 3,35-3,38 (4H, m), 3,64 (1H, s l), 3,86-3,99 (3H, m), 4,09-4,12 (1H, m), 4,25-4,28 (1H, m), 4,37-

4,40 (1H, m), 4,76-4,79 (3H, m), 6,13 (1H, s), 6,67 (2H, d, J = 7,6 Hz), 6,76 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,18 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,7 Hz), 12,35 (1H, bs). MS m/z 539,4 $[M+H]^+$.

Exemplo 57

[0482]

ácido 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoico



[0483] Os compostos dos Exemplos 57 podem ser produzidos de acordo com os métodos de produção descritos no presente relatório descritivo, um método mostrado nos Exemplos, ou um método análogo do mesmo.

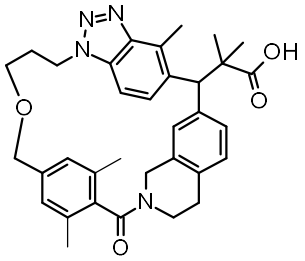
Exemplo 58

[0484]

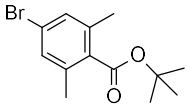
ácido 2-metil-2-[18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]propanoico

<Quiral, síntese de 2-metil-2-[18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27), 3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2- il]propanoato de

metila quiral (tempo de retenção curto)>



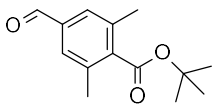
A) 4-bromo-2,6-dimetilbenzoato de *terc*-butila



[0485] Uma solução de ácido 4-bromo-2,6-dimetil-benzoico (1 g) em tolueno (10 ml) foi aquecida a 100 °C por 1 h. Adicionou-se por gotejamento a isso acetal de di-*terc*-butila de *N,N*-dimetilformamida (6,2 ml) em tolueno (5 ml) em condição de aquecimento, e a mistura de reação foi agitada por outra 1h a tal temperatura. Após a conclusão da reação (como julgado por TLC), os voláteis foram evaporados sob pressão reduzida. O produto bruto assim obtido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (SiO_2, 40 g, 12 % de EtOAc/Hexano) para gerar o composto do título (840 mg) como óleo incolor.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,53 (9H, s), 2,24 (6H, s), 7,32 (2H, s).

B) 4-formil-2,6-dimetilbenzoato de *terc*-butila

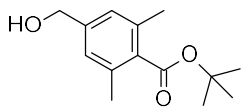


[0486] Adicionou-se a uma solução agitada de 4-bromo-2,6-dimetilbenzoato de *terc*-butila (2 g) em THF (20 ml) n-BuLi (1,6 M em hexano) (4,4 ml) a -78 °C e a mistura de reação foi agitada a tal temperatura por 15 min. Adicionou-se a

isso DMF (1,1 ml) a -78 °C e a mistura de reação foi agitada a tal temperatura por 15 min. A mistura de reação foi extinta por NH_4Cl aquoso saturado e extraída com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca em Na_2SO_4 anidro e concentrada sob pressão reduzida para gerar o composto do título (1,5 g) como sólido marrom que foi usado na próxima etapa sem purificação.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,56 (9H, s), 2,33 (6H, s), 7,62 (2H, s), 9,95 (1H, s).

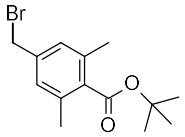
C) 4-[hidroximetil]-2,6-dimetilbenzoato de *terc*-butila



[0487] Adicionou-se lentamente em porções a uma solução agitada de 4-formil-2,6-dimetilbenzoato de *terc*-butila (3,8 g) em metanol (35 ml), $NaBH_4$ (676 mg) a 0 °C, e a mistura de reação foi agitada a tal temperatura por 20 min. Após a conclusão da reação (como julgado por TLC), os voláteis foram removidos sob pressão de redução. O resíduo foi dissolvido em água gelada. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca em Na_2SO_4 anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto assim obtido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (SiO_2, 40 g, 15 % de EtOAc/Hexano) para gerar o composto do título (2,7 g) como óleo incolor.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,54 (9H, s), 2,23 (6H, s), 4,42 (2H, d, J = 5,6 Hz), 5,16 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,90 (2H, s).

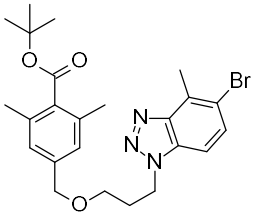
D) 4-[bromometil]-2,6-dimetilbenzoato de *terc*-butila



[0488] Adicionou-se a uma solução agitada de 4-[hidroximetil]-2,6-dimetilbenzoato de *terc*-butila (2,8 g) em THF (60 ml) PPh_3 (3,734 g) seguido por CBr_4 (5,9 g) a 0 °C e a mistura de reação foi agitada a 0 °C por 30 min. Após a conclusão da reação (como julgado por TLC), os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O produto bruto assim obtido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (SiO_2, 40 g, 12 % de EtOAc/Hexano) para gerar o composto do título (3 g) como sólido branco.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,54 (9H, s), 2,23 (6H, s), 4,62 (2H, s), 7,15 (2H, s).

E) 4-[[3-[5-bromo-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propoxi]metil]-2,6-dimetilbenzoato de *terc*-butila

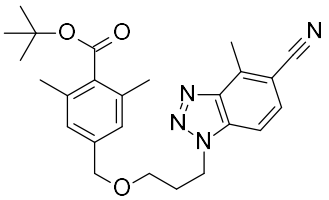


[0489] Adicionou-se a uma solução agitada de 3-(5-bromo-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il)propan-1-ol (7,2 g) em DMF (50 ml) NaH (1,28 g) a 0 °C e a mistura de reação foi agitada por 30 min a tal temperatura. Adicionou-se a isso 4-(bromometil)-2,6-dimetilbenzoato de *terc*-butila(8 g) e a mistura de reação foi agitada por outras 2,5 h na mesma temperatura. Após a conclusão da reação (como julgado por TLC e LC/MS), a mistura de reação foi extinta com água gelada. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. A camada orgânica

foi lavada com salmoura, seca em Na_2SO_4 anidro e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto assim obtido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (SiO_2; 120 g; 30 % de EtOAc/Hexano) para gerar o composto do título (11 g) como óleo marrom.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,54 (9H, s), 2,16-2,21 (8H, m), 2,70 (3H, s), 3,38 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,31 (2H, s), 4,77 (2H, t, J = 6,6 Hz), 6,89 (2H, s), 7,79-7,87 (2H, m). MS m/z 489,3 $[M+H]^+$.

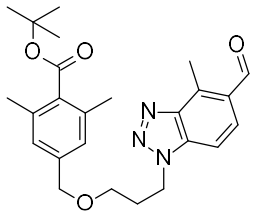
F) 4-[[3-[5-ciano-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propoxi]metil]-2,6-dimetilbenzoato de *terc*-butila



[0490] Adicionou-se a uma solução agitada de 4-[[3-[5-bromo-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propoxi]metil]-2,6-dimetilbenzoato de *terc*-butila (6 g) em DMA (30 ml) $Zn(CN)_2$ (866 mg) e poeira de Zn (240 mg) a 25 °C, e a mistura de reação foi desgaseificada com atmosfera de argônio por 10 min. Adicionou-se a isso $Pd_2(dba)_3$ (563 mg) seguido por dppf (681 mg) a 25 °C e a mistura de reação foi aquecida a 150 °C por 6 h. Após a conclusão da reação (como julgado por TLC e LC/MS), a mistura de reação foi resfriada a 25 °C, filtrada através de celite e lavada com EtOAc. O filtrado foi diluído com água (10 vezes) e agitado por 30 min. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca em Na_2SO_4 anidra, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto assim obtido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de

sílica (SiO_2, 40 g, 20-25 % de EtOAc/Hexano) para gerar o composto do título (3 g) como óleo pegajoso incolor.
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,54 (9H, s), 2,16-2,21 (8H, m), 2,85 (3H, s), 3,41 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,26 (2H, s), 4,83 (2H, t, J = 6,6 Hz), 6,84 (2H, s), 7,78 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,93 (1H, d, J = 8,7 Hz). MS m/z 435,0 $[M+H]^+$.

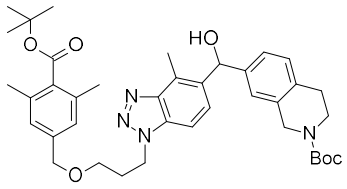
G) 4-[[3-[5-formil-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propoxi]metil]-2,6-dimetilbenzoato de *terc*-butila



[0491] Adicionou-se a uma solução agitada de 4-[[3-[5-ciano-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propoxi]metil]-2,6-dimetilbenzoato de *terc*-butila (3 g) em mistura de piridina (120 ml), AcOH (60 ml) e água (60 ml) $NaPO_2H_2$ (6 g) seguido por Ni de Raney (em água) (15 ml), e a mistura de reação foi agitada a 50 °C por 1 h. Após a conclusão da reação (como julgado por TLC e LC/MS), a mistura de reação foi filtrada através de celite e lavada com EtOAc. O filtrado foi diluído com acetato de etila, lavada com 0,5M de ácido cítrico aquoso, $NaHCO_3$ aquoso saturado, água e salmoura. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4 anidro, filtrado e concentrado sob pressão reduzida. O produto bruto assim obtido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (SiO_2, 40 g, 30-35 % de EtOAc/Hexano) para gerar o composto do título (2,1 g) como óleo marrom.
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,54 (9H, s), 2,17-2,20 (8H, m), 3,05 (3H, s), 3,40 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,30 (2H, s), 4,81

(2H, t, J = 6,6 Hz), 6,88 (2H, s), 7,78 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,93 (1H, d, J = 8,6 Hz), 10,44 (1H, s). MS m/z 438,1 $[M+H]^+$.

H) 7-[[1-[3-[[4-[[*terc*-butoxi]carbonil]-3,5-dimetilfenil]metoxi]propil]-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-il][hidroxi]metil]-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina-2-carboxilato de *terc*-butila

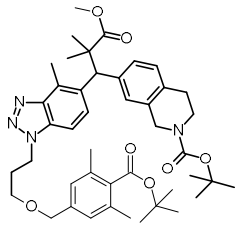


[0492] Adicionou-se a uma solução desgaseificada de 4-[[3-[5-formil-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propoxi]metil]-2,6-dimetilbenzoato de *terc*-butila (700 mg) em mistura de CPME (45 ml) e água (9 ml) 7-[tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il]-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina-2-carboxilato de *terc*-butila (1,725 g), seguido por K_3PO_4 (1,02 g) e $[RhCl(COD)]_2$ (158 mg) a 25 °C. A mistura de reação foi aquecida a 50 °C por 2 h. A mistura de reação foi resfriada a 25 °C e extinta com NH_4Cl saturado. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca em Na_2SO_4 anidro e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto assim obtido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (SiO_2, 12 g, 25 % de EtOAc/Hexano) para gerar o composto do título (500 mg) como sólido pegajoso amarelo claro.

MS m/z 671,1 $[M+H]^+$.

I) 7-[1-[1-[3-[[4-[(*terc*-butoxi]carbonil]-3,5-dimetilfenil]metoxi]propil]-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-il]-3-metoxi-2,2-dimetil-3-oxopropil]-1,2,3,4-tetra-

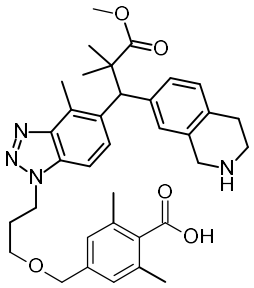
hidroisoquinolina-2-carboxilato de *terc*-butila



[0493] Adicionou-se a uma solução agitada de 7-[[1-[3-[[4-[[*terc*-butoxi]carbonil]-3,5-dimetilfenil]metoxi]propil]-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-il][hidroxi] metil]-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina-2-carboxilato de *terc*-butila(550 mg) em DCM (30 ml) [[1-metoxi-2-metilprop-1-en-1-il]oxi]trimetilsilano (0,9 ml) seguido por $TiCl_4$ (1 M em DCM, 1,8 ml) a -10 °C e a mistura de reação foi agitada a -10 °C por 5 min. Após a conclusão da reação (como julgado por LC/MS e TLC), a mistura de reação foi extinta com água. A camada aquosa foi basificada com solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada (pH ~ 8) e filtrada através de leito de celite. A camada aquosa foi extraída com 10 % de MeOH/DCM (3x 10 ml), a camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca em Na_2SO_4 anidro e concentrada *in vacuo* para gerar o composto do título (600 mg) como sólido cinza claro, que foi usado para a próxima etapa sem purificação adicional.

MS m/z 755,6 $[M+H]^+$.

J) Ácido 4-[[3-[5-[3-metoxi-2,2-dimetil-3-oxo-1-[1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-7-il]propil]-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propoxi]metil]-2,6-dimetilbenzoico



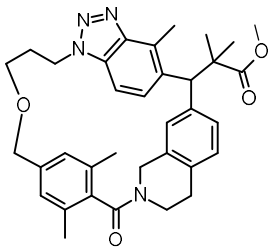
[0494] Adicionou-se a uma solução agitada de 7-[1-[1-[3-[[4-[[*terc*-butoxi]carbonil]-3,5-dimetilfenil]metoxi]propil]-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-il]-3-metoxi-2,2-dimetil-3-oxopropil]-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina-2-carboxilato de *terc*-butila (1,4 g) em dioxano (14 ml) HCl (4M em dioxano, 14 ml) por gotejamento a 25 °C e a mistura de reação foi agitada a tal temperatura por 2 h. Após a conclusão da reação (como julgado por LC/MS), os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e produto bruto assim obtido foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa (método A) para gerar o composto do título (600 mg) como sólido branco.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,24-1,30 (6H, m), 1,61 (6H, s), 2,23-2,25 (2H, m), 2,74 (3H, s), 2,90 (2H, s l), 3,13-3,33 (5H, m), 3,42 (5H, s), 3,82-3,86 (1H, m), 4,02-4,05 (1H, m), 4,31-4,34 (1H, m), 4,69-4,73 (3H, m), 6,18 (2H, s), 6,73 (1H, s), 7,07 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,34 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8,7 Hz). MS m/z 599,1 $[M+H]^+$.

K) 2-metil-2-[18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]propanoato de metila (tempo de retenção curto)

L) 2-metil-2-[18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-

tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27), 3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]propanoato de metila (tempo de retenção longo)



[0495] Adicionou-se a uma solução agitada de HATU (330,643 mg) em DMF (10 ml) uma mistura de ácido 4-[[3-[5-[3-metoxi-2,2-dimetil-3-oxo-1-[1,2,3,4-tetra-hidro isoquinolin-7-il]propil]-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propoxi]metil]benzoico (400 mg, 0,669 mmol) e *N,N*-di-isopropiletilamina (0,437 ml, 2,508 mmol) em DMF (12 ml) por bomba de seringa por 1 h a 25 °C e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 3 h. Após a conclusão da reação (como julgado por LC/MS); a mistura de reação foi diluída com solução de $NaHCO_3$ saturada. A camada aquosa foi extraída com EtOAc, a camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca em Na_2SO_4 anidro e evaporada sob pressão reduzida. O produto bruto assim obtido foi purificado por HPLC quiral de fase normal preparativa (método C) para gerar 2-metil-2-[18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2il]propanoato de metila (tempo de retenção curto) (55 mg) e 2-metil-2-[18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27), 3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2- il]propanoato de metila (tempo de retenção longo) (60 mg).

metila 2-metil-2-[18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8, 9, 10, 21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta- 1(27), 3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]propanoato (tempo de retenção curto)

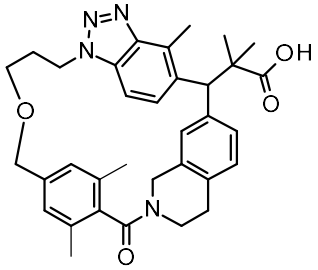
MS m/z 581,0 $[M+H]^+$.

2-metil-2-[18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]propanoato de metila (tempo de retenção longo)

MS m/z 580,9 $[M+H]^+$.

M) ácido 2-metil-2-[18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]propanoico

<Quiral, síntese de 2-metil-2-[18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27), 3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2- il]propanoato de metila quiral (tempo de retenção curto)>



[0496] Adicionou-se a uma solução agitada de 2-metil-2-[18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),

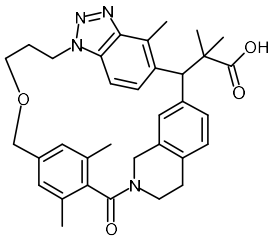
3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2- il]propanoato de metila (tempo de retenção curto) (121 mg) em DMSO (2,3 ml) TMSOK (133,82 mg) a 25 °C e a mistura de reação foi aquecida a 50 °C por 3 h. Após a conclusão da reação (como julgado por TLC e LC/MS), a mistura de reação foi resfriada a 25 °C. A mistura de reação foi diluída com EtOAc e neutralizada com HCl a 1 N. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca em Na_2SO_4 anidro e concentrada sob pressão reduzida. Esse produto bruto assim obtido foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa (método A) para gerar o composto do título (40 mg) como sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,15 (3H, s), 1,31 (3H, s), 1,34 (3H, s), 1,92 (3H, s), 2,39 (5H, s l), 2,90 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,34-3,35 (2H, m), 3,52-3,63 (2H, m), 3,98-4,25 (4H, m), 4,68-4,73 (2H, m), 4,80-4,85 (1H, m), 5,84 (1H, s), 5,94 (1H, s), 6,78 (1H, s), 7,15 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,32-7,38 (2H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,7 Hz), 12,30 (1H, s l). MS m/z 567,5 $[M+H]^+$.

Exemplo 59

[0497]

ácido 2-metil-2-[18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]propanoico

<Quiral, síntese de 2-metil-2-[18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2- il]propanoato de metila quiral (tempo de retenção longo)>



[0498] Adicionou-se a uma solução agitada de 2-metil-2-[18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27), 3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2- il]propanoato de metila (tempo de retenção longo) (100 mg) em DMSO (1,8 ml) TMSOK (110,9 mg) a 25 °C e a mistura de reação foi aquecida a 50 °C por 3 h. Após a conclusão da reação (como julgado por TLC e LC/MS), a mistura de reação foi resfriada a 25 °C. A mistura de reação foi diluída com EtOAc e neutralizada com HCl a 1 N. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca em Na_2SO_4 anidro e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto assim obtido foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa (método A) para gerar o composto do título (40 mg) como sólido branco.

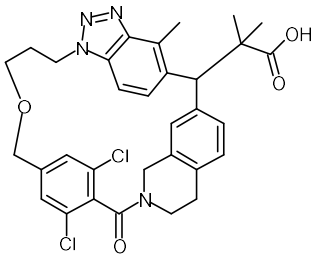
h^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,15 (3H, s), 1,31 (3H, s), 1,34 (3H, s), 1,92 (3H, s), 2,39 (5H, s l), 2,90 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,33-3,34 (2H, m), 3,52-3,65 (2H, m), 3,98-4,02 (1H, m), 4,09-4,25 (3H, m), 4,66-4,71 (2H, m) 4,80-4,85 (1H, m), 5,83 (1H, s), 5,94 (1H, s), 6,78 (1H, s), 7,15 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,33 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,8 Hz), 12,22 (1H, s l). MS m/z 567,5 $[M+H]^+$.

Exemplo 60

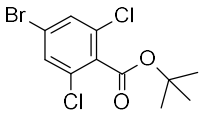
[0499]

ácido 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoico

<Quiral, síntese de 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoato de metila quiral (tempo de retenção curto)>

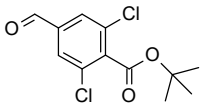


A) 4-bromo-2,6-diclorobenzoato de *terc*-butila



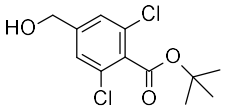
[0500] Uma solução de ácido 4-bromo-2,6-diclorobenzoico (5 g) em tolueno (50 ml) foi aquecida a 100 °C por 1 h. Adicionou-se a isso acetal de di-*terc*-butila de *N,N*-dimetilformamida (27 ml) em tolueno (20 ml) por gotejamento a condição de aquecimento e agitou-se a mistura de reação por outra 1 h. Após a conclusão da reação (como julgado por TLC), os voláteis foram evaporados sob pressão reduzida e o produto bruto assim obtido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (SiO_2, 40 g, 10 % de EtOAc/Hexano) para gerar o composto do título (5,6 g) como sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,54 (9H, s), 7,90 (2H, s).

B) 2,6-dicloro-4-formilbenzoato de *terc*-butila



[0501] Adicionou-se a uma solução agitada de 4-bromo-2,6-diclorobenzoato de *terc*-butila (5,6 g) em THF (100 ml), iPrMgBr (2 M em THF) (17 ml) a 0 °C e a mistura de reação foi agitada a tal temperatura por mais 15 min. Adicionou-se a isso DMF (0,6 ml) a 0 °C e agitou-se a mistura de reação a tal temperatura por mais 15 min. Após a conclusão da reação (como julgado por TLC), a mistura de reação foi extinta com NH_4Cl aquosa saturada. O produto aquoso foi extraído com EtOAc, os orgânicos combinados foram lavados com salmoura; seca em Na_2SO_4 anidro e concentrado sob pressão reduzida para gerar o composto do título (4,6 g) como óleo incolor, que foi usado para a próxima etapa sem purificação adicional.
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,55 (9H, s), 8,04 (2H, s), 9,97 (1H, s).

C) 2,6-dicloro-4-[hidroximetil]benzoato de *terc*-butila

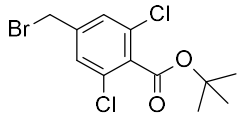


[0502] Adicionou-se lentamente em porções a uma solução agitada de 2,6-dicloro-4-formilbenzoato de *terc*-butila (4,6 g) em metanol (35 ml), $NaBH_4$ (700 mg) a 0 °C, e a mistura de reação foi agitada a tal temperatura por 20 min. Após a conclusão da reação (como julgado por TLC), os voláteis foram removidos sob pressão de redução. O resíduo foi vertido em água gelada. O produto aquoso foi extraído com EtOAc, os orgânicos combinados foram lavados com salmoura; secos em Na_2SO_4 anidro e concentrados sob pressão reduzida. O produto bruto assim obtido foi purificado por

cromatografia em coluna de gel de sílica (SiO_2, 40 g, 10 % de EtOAc/Hexano) para gerar o composto do título (3,3 g) como líquido incolor.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,54 (9H, s), 4,51 (2H, d, J = 5,8 Hz), 5,51 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,44 (2H, s).

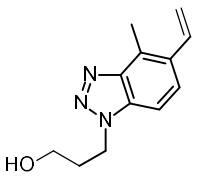
D) 4-(bromometil)-2,6-diclorobenzoato de *terc*-butila



[0503] Adicionou-se a uma solução agitada de 2,6-dicloro-4-[hidroximetil]benzoato de *terc*-butila (3,7 g) em THF (45 ml) PPh_3 (8,7 g) seguido por NBS (5,24 g) a 0 °C e a mistura de reação foi agitada a 0 °C por 2 h. Após a conclusão da reação (como julgado por TLC), os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O produto bruto assim obtido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (SiO_2, 40 g, 10 % de EtOAc/Hexano) para gerar o composto do título (3,8 g) como sólido branco.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,55 (9H, s), 4,69 (2H, s), 7,67 (2H, s).

E) 3-[5-etenila-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propan-1-ol

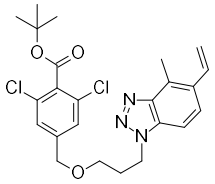


[0504] Adicionou-se a uma solução desgaseificada de 3-[5-bromo-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propan-1-ol (5 g) em mistura de THF (50 ml) e n-propanol (100 ml) foram adicionados viniltrifluoroborato de potássio (10 g) seguido

por TEA (10 ml) a 25 °C e a mistura de reação foi desgaseificada com argônio por 15 min. Adicionou-se a isso $PdCl_2$(dppf), DCM (1,5 g) a 25 °C e a mistura de reação foi aquecida a 100 °C por 2 h. Após a conclusão da reação (como julgado por TLC e LC/MS), a mistura de reação foi resfriada a 25 °C. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e produto bruto assim obtido foi dissolvido com água. A camada aquosa foi extraída com EtOAc, os orgânicos combinados foram lavados com salmoura; secos em Na_2SO_4 anidro e concentrados sob pressão reduzida. O produto bruto assim obtido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (SiO_2, 40 g, 60 % de EtOAc/Hexano) para gerar o composto do título (3,5 g) como líquido marrom.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2,04 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,70 (3H, s), 3,38 (2H, q, J = 5,6 Hz), 4,71 (3H, t, J = 7,0 Hz), 5,38 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,75-5,83 (1H, m), 7,08-7,15 (1H, m), 7,60-7,69 (1H, m), 7,75 (1H, d, J = 8,7 Hz). MS m/z 218,0 $[M+H]^+$.

F) 2,6-dicloro-4-[[3-[5-etenila-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propoxi]metil]benzoato de *terc*-butila

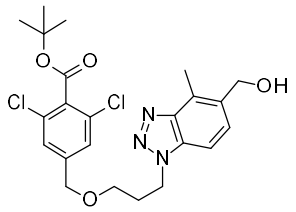


[0505] Adicionou-se a uma solução agitada de 3-[5-etenila-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propan-1-ol (4,5 g) em THF (100 ml) NaH (60 % em óleo, 2,5 g) a 0 °C e a mistura de reação foi agitada a 25 °C por 30 min. Adicionou-se a isso 4-[bromometil]-2,6-diclorobenzoato de *terc*-butila (7 g) a 0 °C e agitou-se a mistura de reação a

25 °C por 4 h. Após a conclusão da reação (como julgado por TLC e LC/MS), a mistura de reação foi extinta com água gelada. A camada aquosa foi extraída com EtOAc, os orgânicos combinados foram lavados com salmoura; secos em Na_2SO_4 anidro e concentrados sob pressão reduzida. O produto bruto assim obtido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (SiO_2; 120 g; 10 % de EtOAc/Hexano) para gerar o composto do título (6 g) como líquido marrom.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,55 (9H, s), 2,15-2,21 (2H, m), 2,68 (3H, s), 3,42 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,39 (2H, s), 4,77 (2H, t, J = 6,6 Hz), 5,36-5,39 (1H, m), 5,77-5,80 (1H, m), 7,07-7,11 (1H, m), 7,34 (2H, s), 7,62 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,73 (1H, d, J = 8,7 Hz). MS m/z 475,8 $[M+H]^+$.

G) 2,6-dicloro-4-[[3-[5-(hidroximetil]-4-metil-1*H*-1, 2, 3-benzotriazol-1-il]propoxi]metil]benzoato de *terc*-butila



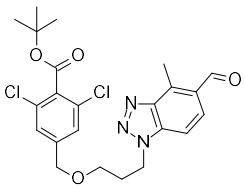
[0506] Adicionou-se a uma solução agitada de 2,6-dicloro-4-[[3-[5-etenila-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propoxi]metil]benzoato de *terc*-butila (4,1 g) em DCM (80 ml) foi adicionada piridina (2,08 ml) e a mesma foi resfriada a -78 °C. A esse gás de ozônio foi passado por 10 min a -78 °C. Após a conclusão da reação (como julgado por TLC), a mistura de reação foi aquecida a 25 °C. A reação mistura foi diluída com DCM e extinta com 0,5 N ácido cítrico. A camada aquosa foi extraída com DCM, os orgânicos combinados foram lavados com salmoura; secos em Na_2SO_4 anidro e concentrados sob pressão reduzida para gerar em separado

mistura de ácido 1-[3-[{4-[[*terc*-butoxi)carbonil]-3,5-diclorofenil} metoxi)propil]-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-carboxílico e 2,6-dicloro-4-[[3-[5-formil-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propoxi]metil] benzoato de *terc*-butila(4 g, produto bruto) como líquido incolor, que foi usado para a próxima etapa sem purificação adicional.

[0507] A uma solução de ácido 1-[3-[[4-[[*terc*-butoxi]carbonil]-3,5-diclorofenil] metoxi]propil]-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-carboxílico e 2,6-dicloro-4-[[3-[5-formil-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propoxi]metil] benzoato de *terc*-butila (4,6 g) em THF (50 ml) adicionou-se sucessivamente NMM (1,5 ml) seguido por cloroformato de isobutila (2,4 ml) a -15 °C e a mistura de reação foi agitada por 10 min a tal temperatura. Após a conclusão da reação (como julgado por TLC), a mistura de reação foi filtrada e o precipitado foi lavado com THF (2X 50 ml). Adicionou-se a isso $NaBH_4$ (1,4 g) em água (10 ml) a -15 °C em uma porção e a mistura de reação foi agitada a tal temperatura por 5 min. Após a conclusão do início (como julgado por TLC), adicionou-se água (125 ml). A camada aquosa foi extraída com DCM, os orgânicos combinados foram lavados com salmoura; secos em Na_2SO_4 anidro e concentrados sob pressão reduzida. O produto bruto assim obtido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (SiO_2; 40 g; 40 % de EtOAc/Hexano) para gerar o composto do título (1,9 g) como líquido incolor.

MS m/z 479,7 $[M+H]^+$.

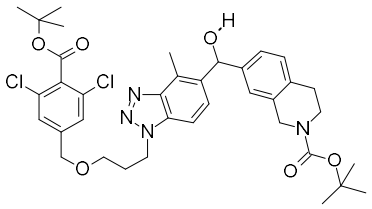
H) 2,6-dicloro-4-[[3-[5-formil-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propoxi]metil]benzoato de *terc*-butila



[0508] Adicionou-se a uma solução agitada de 2,6-dicloro-4-[[3-[5-[hidroximetil]-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propoxi]metil]benzoato de *terc*-butila (1,9 g) em DCM (50 ml) MnO_2 ativo (6 g) a 25 °C e a mistura de reação foi agitada a 25 °C por 4 h. Após a conclusão da reação (como julgado por TLC), o material insolúvel foi filtrado através de leito de celite. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida para gerar o composto do título (1,7 g) como líquido marrom, que foi usado para a próxima etapa sem purificação adicional.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,55 (9H, s), 2,19-2,25 (2H, m), 3,02 (3H, s), 3,47 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,33 (2H, s), 4,83 (2H, t, J = 6,4 Hz), 7,24 (2H, s), 7,80 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8,6 Hz), 10,42 (1H, s). MS m/z 477,9 $[M+H]^+$.

I) 7-[[1-(3-[[3,5-dicloro-4-[metoxicarbonil]fenil]metoxi]propil]-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-il][hidroxi]metil]-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina-2-carboxilato de *terc*-butila

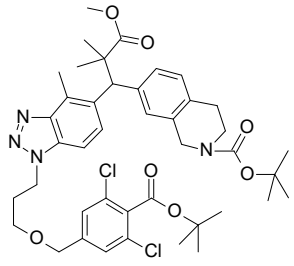


[0509] Adicionou-se a uma solução desgaseificada de 2,6-dicloro-4-[[3-[5-formil-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propoxi]metil]benzoato de *terc*-butila (1,2 g) em mistura de CPME (50 ml) e água (10 ml) 7-[tetrametil-1,3,2-

dioxaborolan-2-il]-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina-2-carboxilato de *terc*-butila (2,7 g) seguido por K_3PO_4 (1,6 g) a 25 °C. Adicionou-se a isso $[RhCl(COD)]_2$ (627 mg) a 25 °C e a mistura de reação foi aquecida a 50 °C por 2 h. TLC e LC/MS da mistura de reação mostrou a formação de produto desejado em conjunto com material de partida não reagido. A mistura de reação foi resfriada a 25 °C e extinta com NH_4Cl aquosa saturada. A camada aquosa foi extraída com EtOAc, os orgânicos combinados foram lavados com água, salmoura, secos em Na_2SO_4 anidro, filtrados e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O produto bruto assim obtido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (SiO_2, 12 g, 25 % de EtOAc/Hexano) para gerar o composto do título (800 mg) como sólido amarelo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,40 (9H, s), 1,55 (9H, s), 2,18 (2H, t, J = 5,8 Hz), 2,69-2,74 (5H, m), 3,42-3,50 (4H, m), 4,36-4,42 (4H, m), 4,74 (2H, t, J = 6,1 Hz), 5,86 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,03 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,04-7,13 (3H, m), 7,41 (2H, s), 7,59 (2H, s). MS m/z 711,2 $[M+H]^+$.

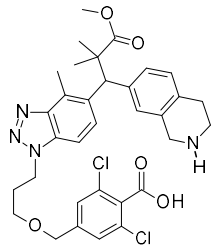
J) 2,6-dicloro-4-[[3-[5-[3-metoxi-2,2-dimetil-3-oxo-1-[1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-7-il]propil]-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propoxi]metil]benzoato de *terc*-butila



[0510] Adicionou-se a uma solução agitada de 7-[[1-(3-[[3,5-dicloro-4-[metoxicarbonil]fenil] metoxi]propil]-4-

metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-il][hidroxi]metil]-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina-2-carboxilato de *terc*-butila (970 mg)) em DCM (30 ml) [(1-metoxi-2-metilprop-1-en-1-il)oxi]trimetilsilano (1,5 ml) seguido por $TiCl_4$ (1 M em DCM, 3 ml) a 0 °C e a mistura de reação foi agitada a tal temperatura por 5 min. Após a conclusão da reação (como julgado por LC/MS e TLC), a mistura de reação foi extinta com água. A camada aquosa foi basificada com solução de $NaHCO_3$ saturada (pH ~8) e filtrada através de leito de celite. Após a filtração, a camada aquosa foi extraída com 10 % de MeOH/DCM (3x 50 ml), a camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca em Na_2SO_4 anidro e evaporada para gerar o composto do título (1 g, produto bruto) como líquido incolor, que foi usado para a próxima etapa sem purificação adicional. MS m/z 795,3$[M+H]^+$.

K) ácido 2,6-dicloro-4-[[3-[5-[3-metoxi-2,2-dimetil-3-oxo-1-[1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-7-il]propil]-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propoxi]metil]benzoico

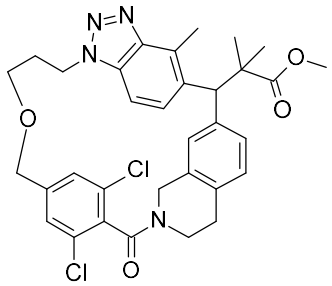


[0511] Adicionou-se a uma solução agitada de 2,6-dicloro-4-[[3-[5-[3-metoxi-2,2-dimetil-3-oxo-1-[1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-7-il]propil]-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propoxi]metil] benzoato de *terc*-butila (970 mg) em dioxano (10 ml) HCl (4M em dioxano, 10 ml) a 25 °C e a mistura de reação foi agitada a tal temperatura por 2 h. Após a conclusão da reação (como julgado por LC/MS),

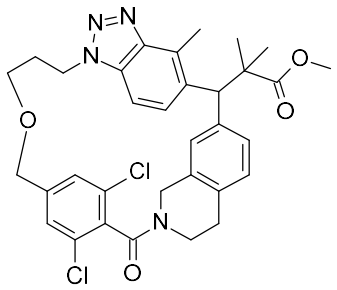
os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e produto bruto assim obtido foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa (método A) para gerar o composto do título (250 mg) como sólido branco.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,26-1,30 (6H, m), 2,25-2,29 (2H, m), 2,78 (3H, s), 2,90-2,92 (2H, m), 3,13-3,28 (4H, m), 3,39-3,41 (1H, m), 3,43 (3H, s), 3,82-3,87 (1H, m), 4,04-4,13 (2H, m), 4,34-4,38 (1H, m), 4,63-4,68 (1H, m), 4,74-4,79 (2H, m), 6,71 (2H, s), 6,98 (1H, s), 7,03 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,32 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,6 Hz), 10,10 (1H, s l). MS m/z 638,6 $[M+H]^+$.

L) 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoato de metila (tempo de retenção curto)



M) 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoato de metila (tempo de retenção longo)



[0512] Adicionou-se a uma solução de HATU (293 mg) em DMF (15 ml) uma mistura de ácido 2,6-dicloro-4-[[3-[5-[3-metoxi-2,2-dimetil-3-oxo-1-[1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-7-il]propil]-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propoxi]metil]benzoico (380 mg) e *N*,*N*-di-isopropiletilamina (0,5 ml) em DMF (20 ml) a 25 °C por bomba de seringa por 1 h e a mistura de reação foi agitada a tal temperatura por 3 h. Após a conclusão da reação (como julgado por LC/MS); a mistura de reação foi diluída com solução de $NaHCO_3$ saturada. A camada aquosa foi extraída com EtOAc, a camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca em Na_2SO_4 anidro e evaporada sob pressão reduzida para gerar 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoato de metila (racemato, 250 mg, produto bruto) como sólido branco.

[0513] O produto bruto assim obtido foi purificado por HPLC quiral de fase normal (método C) para gerar 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoato de metila (tempo de retenção curto) (55 mg) e 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-

aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoato de metila (tempo de retenção longo) (45 mg) como sólido branco.

2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoato de metila (tempo de retenção curto)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,23-1,27 (6H, m), 1,32 (3H, s), 2,19-2,52 (5H, m), 2,89-2,92 (2H, m), 3,39-3,40 (2H, m), 3,61-3,70 (2H, m), 4,01-4,09 (2H, m), 4,22-4,34 (2H, m), 4,72-4,80 (3H, m), 5,98 (1H, s), 6,31 (1H, s), 7,12 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,24-7,29 (3H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,7 Hz). MS m/z 621,0 $[M+H]^+$.

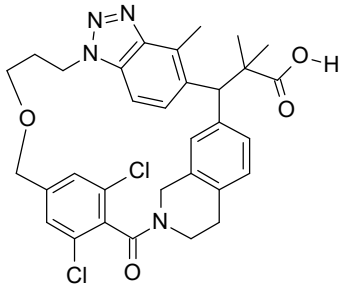
2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-14-oxa-8, 9, 10, 21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoato de metila (tempo de retenção longo)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,17-1,30 (6H, m), 1,32 (3H, s), 2,19-2,52 (5H, m), 2,90-2,92 (2H, m), 3,39-3,40 (2H, m), 3,57-3,68 (2H, m), 4,01-4,09 (2H, m), 4,22-4,34 (2H, m), 4,72-4,80 (3H, m), 5,98 (1H, s), 6,31 (1H, s), 7,12 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,24-7,29 (3H, m), 7,55 (1H, d, J = 9,0 Hz). MS m/z 621,0 $[M+H]^+$.

N) Ácido 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoico

<Quiral, síntese de 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-

hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27,3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoato de metila quiral (tempo de retenção curto)>



[0514] Adicionou-se a uma solução agitada de 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27,3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoato de metila (tempo de retenção curto) (100 mg) em mistura de DMSO (2 ml) e MeOH (2 ml) KOH aquoso (8N, 1 ml) a 25 °C e a mistura de reação foi aquecida a 100 °C por 3 h. Após a conclusão da reação (como julgado por LC/MS), a mistura de reação foi resfriada a 25 °C. A mistura de reação foi diluída com EtOAc e neutralizada com HCl a 1 N. A camada aquosa foi extraída com EtOAc, a camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca em Na_2SO_4 anidro e evaporada sob pressão reduzida. O produto bruto assim obtido foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa (método A) para gerar o composto do título (32,65 mg) como sólido pegajoso branco.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,15-1,30 (6H, m), 2,38-2,50 (5H, m), 2,91 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,29-3,42 (2H, m), 3,58-3,62 (1H, m), 3,69-3,72 (1H, m), 3,99-4,07 (2H, m), 4,22-4,35 (2H, m), 4,71-4,82 (3H, m), 5,95 (1H, s), 6,34 (1H, s), 7,12 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,28-7,36 (3H, m), 7,55 (1H, d, J

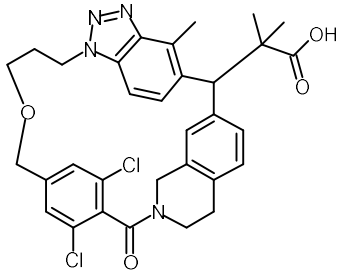
= 8,7 Hz), 12,30 (1H, s l). MS m/z 607,5 $[M+H]^+$.

Exemplo 61

[0515]

ácido 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoico

<Quiral, síntese de 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoato de metila quiral (tempo de retenção longo)>



[0516] Adicionou-se a uma solução agitada de 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoato de metila (tempo de retenção longo) (100 mg) em mistura de DMSO (2 ml) e MeOH (2 ml) KOH (8N, 1 ml) a 25 °C e a mistura de reação foi aquecida a 100 °C por 3 h. Após a conclusão da reação (como julgado por LC/MS), a mistura de reação foi resfriada a 25 °C. A mistura de reação foi diluída com EtOAc e neutralizada com HCl a 1 N. A camada aquosa foi extraída com EtOAc, a camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca em Na_2SO_4 anidro e evaporada

sob pressão reduzida. O produto bruto assim obtido foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa (método A) para gerar o composto do título (22,16 mg) como sólido pegajoso branco.

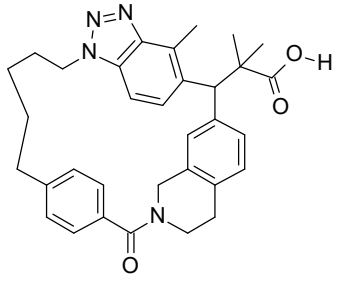
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,14-1,33 (6H, m), 2,32-2,42 (5H, m), 2,90 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,31-3,41 (2H, m), 3,58-3,62 (1H, m), 3,67-3,63 (1H, m), 3,98-4,06 (2H, m), 4,22-4,34 (2H, m), 4,70-4,81 (3H, m), 5,95 (1H, s), 6,34 (1H, s), 7,12 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,28-7,36 (3H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,7 Hz), 12,27 (1H, s l). MS m/z 607,5 $[M+H]^+$.

Exemplo 62

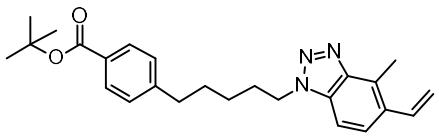
[0517]

ácido 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]propiônico

<Quiral, síntese de 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]propanoato de metila quiral (tempo de retenção curto) >

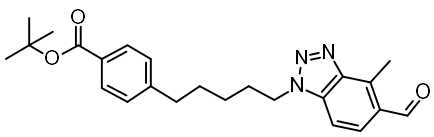


A) 4-[5-[4-metil-5-vinil-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il]pentil]benzoato de *terc*-butila



[0518] Uma solução de viniltrifluoroborato de potássio (1,50 g,), $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,28 g), 4-[5-(5-bromo-4-metil-1*H*-benzotriazol-1-il)pentil]benzoato de *terc*-butila (3,50 g) e K_2CO_3 (3,10 g) em DMSO (35 ml) foi aquecida a 80 °C por 16 h. Após a reação ter sido completada, a mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com acetato de etila, filtrada através de um bloco de celite. O filtrado foi lavado com água seguido por salmoura e seco em Na_2SO_4 anidro. Na_2SO_4 foi filtrado e o filtrado foi concentrado *in vacuo*. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia em flash, com o uso de 40 g de cartucho de gel de sílica Redisep, em um instrumento de cromatografia gel de sílica, eluído com 20-50 % de gradiente de acetato de etila em hexanos, para obter o composto do título (2,50 g) como óleo marrom. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ1,34-1,42 (2H, m), 1,58 (9H, m), 1,62-1,70 (2H, m), 1,86-2,04 (2H, m), 2,61 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,82 (3H, s), 4,59 (2H, t, J = 6,8 Hz), 5,40 (1H, t, J = 11,2 Hz), 5,71 (1H, t, J = 17,6 Hz), 7,07-7,11 (1H, m), 7,16 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,26-7,29 (1H, m), 7,66 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,87 (2H, t, J = 8,0 Hz). MS m/z 406,15 $[M+H]^+$.

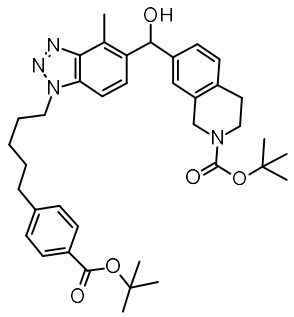
B) 4-[5-[5-formil-4-metil-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)pentil)benzoato de *terc*-butila



[0519] Adicionou-se a uma solução de 4-[5-[4-metil-5-

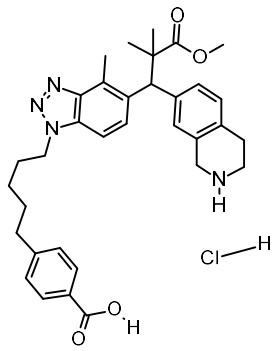
vinil-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il]pentil]benzoato de *terc*-butila (3,40 g) em 1,4-dioxano (100 ml) 2,6-lutidina (1,50 g, 14,70 mmol) e OsO_4 (0,21 g, 0,84 mmol), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 20 min. Adicionou-se a tal mistura uma solução de $NaIO_4$ (6,30 g, 29,40 mmol) em água (25 ml) e a agitação continuou à temperatura ambiente por 2 h. Após a reação ter sido completada, a mistura de reação foi filtrada através de celite, e o filtrado foi extraído com acetato de etila. O extrato orgânico foi seco em Na_2SO_4, filtrado e o solvente evaporado a partir do filtrado sob pressão reduzida. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia em flash, com o uso de 40 g de cartucho de gel de sílica Redisep, em um instrumento de cromatografia gel de sílica, eluído com 20-50 % de gradiente de acetato de etila em hexanos, para obter o composto do título (3,00 g) como sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ1,17-1,23 (2H, m), 1,52 (9H, s), 1,56-1,61 (2H, m), 1,90-1,97 (2H, m), 2,57 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,06 (3H, s), 4,72 (2H, t, J = 6,8 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,73 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,81 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,94 (1H, d, J = 8,7 Hz), 10,44 (1H, s). MS: pureza m/z 408,24 $[M+H]^+$.

C) 7-[[1-[5-[4-[*terc*-butoxicarbonil]fenil]pentil]-4-metil-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il][hidroxi]metil]-3,4-di-hidroisoquinolina-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butila



[0520] Adicionou-se a uma solução de 4-[5-[5-formil-4-metil-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il]pentil]benzoato de *terc*-butila (0,50 g) e fosfato de tripotássio (0,78 g) em CPME (30 ml) e água (6 ml), 7-[4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il]-3,4-di-hidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato (1,30 g) e dímero de cloro[1,5-ciclo-octadieno]ródio(I) (0,21 g), sob atmosfera de argônio e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 16 h. Após a conclusão da reação, a mistura foi diluída com NH_4Cl aquoso saturado e extraída com acetato de etila. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco em Na_2SO_4 anidro, filtrado e os solventes evaporados a partir do filtrado sob pressão reduzida. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia em flash, com o uso de 12 g de cartucho de gel de sílica Redisep, em um instrumento de cromatografia gel de sílica, eluído com 20-70 % de gradiente de acetato de etila em hexanos, para obter o composto do título (0,25 g) como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ1,04-1,13 (2H, m), 1,47 (9H, s), 1,58-1,74 (11H, m), 1,74-1,84 (2H, m), 2,00-2,04 (2H, m), 2,59-2,62 (2H, m), 2,80 (3H, s), 2,46-2,53 (2H, m), 2,80 (2H, s l), 3,62-3,66 (2H, m), 4,52 (1H, s), 4,59-4,61 (1H, m), 6,25 (1H, s), 7,04-7,12 (4H, m), 7,26 (1H, s), 7,65 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,81 (2H, d, J = 7,9 Hz). MS m/z 641,46 [M+H$^+$].

D) cloridrato de ácido 4-[5-[5-[3-metoxi-2,2-dimetil-3-oxo-1-[1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-7-il)propil]-4-metil-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il]pentil]benzoico



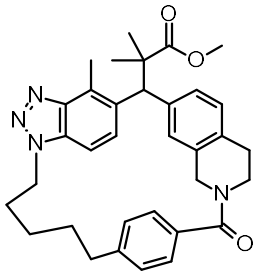
[0521] Adicionou-se a uma solução agitada de 7-[[1-[5-[4-[*terc*-butoxicarbonil]fenil]pentil]-4-metil-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il][hidroxi]metil]-3,4-di-hidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butila (0,35 g) em DCM (14 ml), [[1-metoxi-2-metilprop-1-en-1-il]oxi]trimetilsilano (0,57 g) e $TiCl_4$ (1 M em DCM, 0,54 ml) foram adicionados a 0 °C e a mistura de reação foi agitada por 5 min. Após a conclusão da reação (como julgado por LCMS e TLC), a mistura de reação foi extinta com água. A camada aquosa foi basificada com solução de $NaHCO_3$ saturada (pH ~ 8) e filtrada através de bloco de celite. Após a filtração a camada aquosa foi extraída com 10 % metanol em diclorometano. O extrato orgânico combinado foi lavado com salmoura, seco em Na_2SO_4 anidro, filtrado e o solvente evaporado a partir do filtrado para obter uma mistura (0,43 g) como sólido cinza claro, que foi usado como tal na próxima etapa.

[0522] Adicionou-se a uma mistura em 1,4-dioxano (5 ml) 4M de HCl em 1,4-dioxano (6 ml) por gotejamento a 25 °C e a mistura de reação foi agitada por 6 h. Após a conclusão da reação (como julgado por LCMS), os voláteis foram removidos sob pressão reduzida para obter composto do título (0,40 g, produto bruto) como um sólido cinza, que foi usado como tal

na próxima etapa.

MS m/z 569,43 [M+H$^+$].

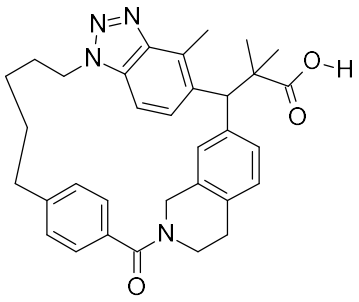
E) 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]propanoato de metila



[0523] Adicionou-se a uma solução de HATU (0,66 g, 1,75 mmol) em DMF (10 ml) uma mistura de ácido 4-[5-[5-[3-metoxi-2,2-dimetil-3-oxo-1-[1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-7-il]propil]-4-metil-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il]pentil]benzoico (0,4 g, produto bruto) e *N,N*-di-isopropiletilamina (2,3 g, 17,6 mmol) em DMF (30 ml) por bomba de seringa por 3 h a 30 °C e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 h. Após a conclusão da reação (como julgado por LCMS); a mistura de reação foi diluída com solução de $NaHCO_3$ saturada. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila. O extrato orgânico combinado foi lavado com salmoura, seco em Na_2SO_4 anidro, filtrado e os solventes evaporados a partir do filtrado sob pressão reduzida. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia em flash, com o uso de 12 g de cartucho de gel de sílica Redisep, em um instrumento de cromatografia gel de sílica, eluído com 20-60 % de gradiente de acetato de etila em hexano, para obter o composto do título (0,048 g) como

sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ1,03-1,06 (2H, m), 1,28-1,36 (5H, m), 1,45 (3H, s), 2,07 (2H, s l), 2,56-2,59 (2H, m), 2,65 (3H, m), 2,90-2,99 (2H, m), 3,56 (3H, s), 3,74-3,79 (1H, m), 4,03-4,07 (1H, m), 4,14-4,18 (2H, m), 4,38-4,42 (1H, m), 4,87 (1H, s), 4,90-.4,95 (1H, m), 6,01 (1H, s), 6,80 (2H, d, J = 7,7 Hz), 6,95 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,08-7,09 (1H, m), 7,18 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,7 Hz). MS m/z 551,31 [M+H$^+$].

F) ácido 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]propanoico <Síntese da 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il)propanoato de metila quiral (tempo de retenção curto) >



[0524] 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]propanoato de metila (racemato) foi submetido à purificação de HPLC quiral (método D) para obter 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-

il]propanoato de metila quiral (tempo de retenção curto) e 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]propanoato de metila quiral (tempo de retenção longo), que foram individualmente conduzidos para a próxima etapa.

[0525] Adicionou-se a uma solução de 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]propanoato de metila quiral (tempo de retenção curto, 0,080 g) em THF (8 ml) TMSOK (0,37 g) à temperatura ambiente e a mistura foi agitada a 60 °C por 16 h. A mistura foi, então, resfriada à temperatura ambiente, diluída com acetato de etila, neutralizada com HCl a 1 N, e extraída com acetato de etila. O extrato orgânico combinado foi lavado com água e salmoura, seco em Na_2SO_4 anidro, filtrado e o solvente evaporado a partir do filtrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado com o uso de TLC preparativa para obter composto do título (0,028 g) como sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,05-1,12 (2H, m), 1,29 (3H, s), 1,48 (3H, s), 1,64 (1H, s l), 2,07 (2H, s l), 2,51-2,58 (2H, m), 2,65 (3H, s), 2,89-2,99 (2H, m), 3,74-3,78 (2H, m), 4,03-4,18 (3H, m), 4,38-4,42 (1H, m), 4,88-4,95 (2H, m), 6,01 (1H, s), 6,80 (2H, d, J = 7,6 Hz), 6,95 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,08 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,18-7,26 (2H, m), 7,44 (1H, d, J = 8,6 Hz). MS m/z 537,30 [M+H$^+$].

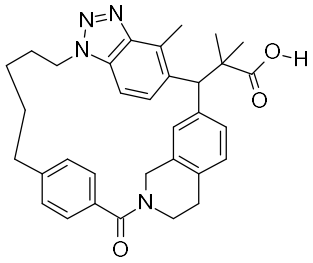
Exemplo 63

[0526]

ácido 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-

hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]propiônico

<Quiral, síntese de 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]propanoato de metila quiral (tempo de retenção longo)>



[0527] Adicionou-se a uma solução de 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]propanoato de metila quiral (tempo de retenção longo) (0,070 g) em THF (8 ml) TMSOK (0,32 g, 2,50 mmol) à temperatura ambiente e a mistura foi agitada a 60 °C por 16 h. A mistura foi, então, resfriada à temperatura ambiente, diluída com acetato de etila, neutralizada com HCl a 1 N, e extraída com acetato de etila. O extrato orgânico combinado foi lavado com água e salmoura, seco em Na_2SO_4 anidro, filtrado e o solvente evaporado a partir do filtrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado com o uso de TLC preparativa para obter composto do título (0,020 g) como sólido branco.

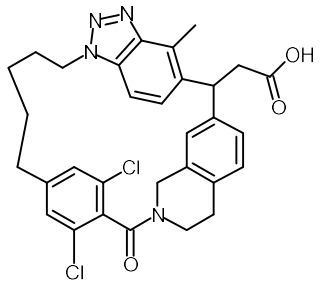
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ1,05-1,12 (2H, m), 1,29 (3H, s), 1,48 (3H, s), 1,64 (1H, s l), 2,07 (2H, s l), 2,51-2,58 (2H, m), 2,65 (3H, s), 2,88-2,98 (2H, m), 3,73-3,77 (2H, m), 4,03-

4,18 (3H, m), 4,38-4,42 (1H, m), 4,88-4,94 (2H, m), 6,01 (1H, s), 6,80 (2H, d, J = 7,6 Hz), 6,95 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,08 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,18-7,26 (2H, m), 7,44 (1H, d, J = 8,6 Hz). MS m/z 537,37 [M+H$^+$].

Exemplo 64

[0528]

[2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.216,19.13,7.06,10.024,28]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]acetil]oxissódio



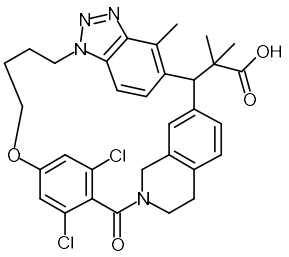
[0529] Os compostos dos Exemplos 64 podem ser produzidos de acordo com os métodos de produção descritos no presente relatório descritivo, um método mostrado nos Exemplos, ou um método análogo do mesmo.

Exemplo 65

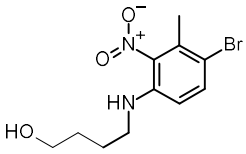
[0530]

ácido 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-15-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]-2-metilpropanoico

(Quiral, tempo de retenção curto)

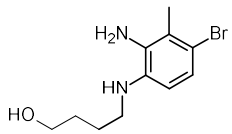


A) 4-[[4-bromo-3-metil-2-nitrofenil]amino]butan-1-ol



[0531] Adicionou-se a uma solução de 1-bromo-4-fluoro-2-metil-3-nitrobenzeno (33 g) em DMF (450 ml) K_2CO_3 (39,259 g) seguido por butanol de 4-amino (17,162 ml) a 25 °C e a mistura foi agitada a 80 °C por 16 h. Após a conclusão da reação (como julgado por TLC e LC/MS), a mistura de reação foi extinta com água gelada. O precipitado assim formado foi filtrado e lavado com água e finalmente seco sob alto vácuo para gerar o composto do título (40 g) como sólido laranja, que foi usado para a próxima etapa sem purificação adicional. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,43-1,53 (4H, m), 2,24 (3H, s), 3,12 (2H, d, J = 5,7 Hz), 3,39 (2H, s), 4,40 (1H, s), 6,13 (1H, s), 6,72 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,9 Hz).

B) 4-[[2-amino-4-bromo-3-metilfenil]amino]butan-1-ol

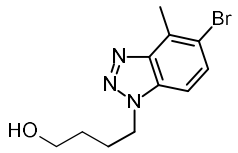


[0532] Adicionou-se a uma solução agitada de 4-[[4-bromo-3-metil-2-nitrofenil]amino]butan-1-ol (23 g) em uma mistura de etanol (230 ml) e água (115 m) ferro fortalecido (21,197 g) seguido por NH_4Cl (40,299 g) a 25 °C e a mistura

de reação foi submetida a refluxo por 4 h. Após a conclusão da reação (como julgado por TLC), o material insolúvel foi filtrado através de leito de celite e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em solução de $NaHCO_3$ saturado. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (50 ml x3), a camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca em Na_2SO_4 anidro e evaporada sob pressão reduzida para gerar o composto do título (11,8 g) como sólido marrom, que foi usado para a próxima etapa sem purificação adicional.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,48-1,63 (4H, m), 2,16 (3H, s), 2,96 (2H, q, J = 6,4 Hz), 3,40 (2H, q, J = 6,0 Hz), 4,40 (1H, t, J = 5,0 Hz), 4,53 (1H, t, J = 4,9 Hz), 4,59 (2H, s), 6,24 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,70 (1H, d, J = 8,4 Hz). MS m/z 275,1 $[M+H]^+$.

C) 4-[5-bromo-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]butan-1-ol

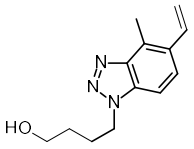


[0533] Adicionou-se lentamente a uma solução agitada de 4-[[2-amino-4-bromo-3-metilfenil]amino]butan-1-ol (20 g) em 6N HCl (265 ml) uma solução de $NaNO_2$ (10,11 g) em água (87 ml) a 0 °C e a mistura de reação foi agitada a 25 °C por 2 h. Após a conclusão da reação (como julgado por TLC e LC/MS), a mistura de reação foi neutralizada com NaOH a 4 N a 0 °C. A camada aquosa foi extraída com EtOAc, os orgânicos combinados foram lavados com salmoura; secos em Na_2SO_4 anidro e concentrados sob pressão reduzida. O produto bruto assim obtido foi purificado por coluna de gel de sílica (SiO_2, 120 g, 60 % de EtOAc/Hexano) para o composto do título (14 g)

como sólido marrom.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,32-1,40 (2H, m), 1,88-1,96 (2H, m), 2,71 (3H, s), 3,38 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,70 (2H, t, J = 7,0 Hz), 7,69 (2H, t, J = 8,9 Hz). MS m/z 286,1 $[M+H]^+$.

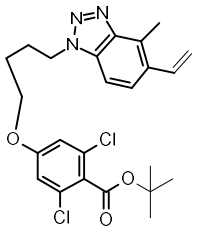
D) 4-(5-etenila-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il)butan-1-ol



[0534] Adicionou-se a uma solução desgaseificada de 4-[5-bromo-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]butan-1-ol (5 g) em mistura de THF (50 ml) e n-propanol (100 ml) viniltrifluoroborato de potássio (9 g) seguido por TEA (10 ml, 70,423 mmol) a 25 °C e a mistura de reação foi desgaseificada com argônio por 10 min. Adicionou-se a isso $PdCl_2$(dppf)-DCM (1,5 g) e a mistura de reação foi aquecida a 100 °C por 2 h. Após a conclusão da reação (como julgado por LC/MS), os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido com água, a camada aquosa foi extraída com EtOAc, os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos em Na_2SO_4 anidro e concentrados sob pressão reduzida. O produto bruto assim obtido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (SiO_2, 40 g, 60 % de EtOAc/Hexano) para gerar o composto do título (3 g) como líquido marrom.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,33-1,40 (2H, m), 1,88-1,96 (2H, m), 2,70 (3H, s), 3,36 (2H, q, J = 5,9 Hz), 4,43 (1H, t, J = 4,9 Hz), 4,68 (2H, t, J = 6,9 Hz), 5,38 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,81 (1H, d, J = 17,4 Hz), 7,08 (1H, q, J = 11,1 Hz), 7,68 (1H, t, J = 8,7 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,6 Hz). MS m/z 232,0 $[M+H]^+$.

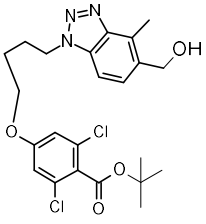
E) 2,6-dicloro-4-[4-(5-etenila-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il)butoxi]benzoato de *terc*-butila



[0535] Adicionou-se a uma solução agitada de 4-[5-etenila-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]butan-1-ol (3 g) em THF (40 ml) 2,6-dicloro-4-hidroxibenzoato de *terc*-butila (3,4 g) e PPh_3 (8,5 g) a 25 °C. Adicionou-se a isso DEAD (4 ml) em THF (10 ml) a 0 °C e a mistura de reação foi agitada a 25 °C por 3 h. Após a conclusão da reação (como julgado por TLC e LC/MS), os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O produto bruto assim obtido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (SiO_2, 40 g, 20 % de EtOAc/Hexano) para gerar o composto do título (4,9 g) como líquido incolor.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,53 (9H, s), 1,65-1,70 (2H, m), 2,05-2,03 (2H, m), 2,70 (3H, s), 4,04 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,75 (2H, t, J = 6,8 Hz), 5,38 (1H, d, J = 11,9 Hz), 5,76-5,83 (2H, m), 7,06-7,08 (1H, m), 7,10-7,15 (1H, m), 7,69 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,76 (1H, d, J = 9,4 Hz). MS m/z 276,0 $[M+H]^+$.

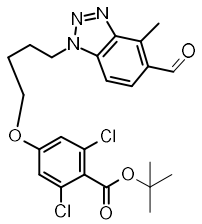
F) 2,6-dicloro-4-[4-[5-(hidroximetil)-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]butoxi]benzoato de *terc*-butila



[0536] Adicionou-se a uma solução agitada de 2,6-dicloro-

4-[4-[5-etenila-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]butoxi]benzoato de *terc*-butila (5 g) em mistura de MeOH (50 ml) e DCM (50 ml) $NaHCO_3$ (1,1 g) a 25 °C. Para isso, o gás ozônio foi passado a -78 °C por 2 h. Após a conclusão da reação (como julgado por TLC), a mistura de reação foi aquecida a 0 °C. Adicionou-se a isso $NaBH_4$ (0,796 g) a 0 °C e a mistura de reação foi agitada a tal temperatura por 1 h. Após a conclusão da reação (como julgado por TLC), os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água gelada. A camada aquosa foi extraída com DCM, os orgânicos combinados foram lavados com salmoura; secos em Na_2SO_4 anidro e concentrados sob pressão reduzida. O produto bruto assim obtido foi purificado por coluna de gel de sílica (SiO_2, 12 g, 30 % de EtOAc/Hexano) para gerar o composto do título (3,5 g) como líquido pegajoso incolor. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,53 (9H, s), 1,66-1,69 (2H, m), 2,03 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,64 (3H, s), 4,03 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,63 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,74 (2H, t, J = 6,8 Hz), 5,13 (1H, t, J = 5,3 Hz), 7,06 (2H, s), 7,55 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,65 (1H, d, J = 8,4 Hz). MS m/z 480,1 $[M+H]^+$.

G) 2,6-dicloro-4-[4-(5-formil-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il)butoxi]benzoato de *terc*-butila

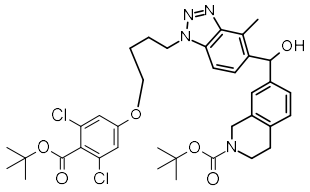


[0537] Adicionou-se a uma solução agitada de 2,6-dicloro-4-[4-[5-(hidroximetil)-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]butoxi]benzoato de *terc*-butila (3,3 g) em DCM (50 ml) MnO_2

ativado (10 g) a 25 °C e a mistura de reação foi agitada a 25 °C por 4 h. Após a conclusão do início (julgado por TLC), o material insolúvel foi filtrado através de leito de celite e o resíduo foi dissolvido com DCM. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida para gerar o título (3 g) como sólido branco, que foi usado para a próxima etapa sem purificação adicional.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,53 (9H, s), 1,71 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,07 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,06 (3H, s), 4,03 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,81 (2H, t, J = 6,7 Hz), 7,02 (2H, s), 7,86 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,97 (1H, d, J = 8,6 Hz), 10,45 (1H, s). MS m/z 478,4 $[M+H]^+$.

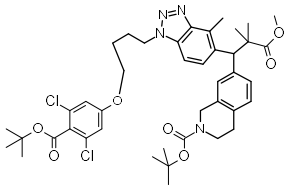
H) 7-[[1-[4-[4-[[*terc*-butoxi]carbonil]-3,5-diclorofenoxi]butil]-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-il][hidroxi]metil]-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina-2-carboxilato de *terc*-butila



[0538] Adicionou-se a uma solução desgaseificada de 2,6-dicloro-4-[4-(5-formil-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il)butoxi]benzoato de *terc*-butila (360 mg) em mistura de CPME (10 ml) e água (5 ml) ácido [2-[[*terc*-butoxi)carbonil]-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-7-il]borônico (627 mg) seguido por K_3PO_4 (480 mg) a 25 °C. Adicionou-se a isso $[RhCl(COD)]_2$ (74 mg) a 25 °C e a mistura de reação foi agitada a 25 °C por 4 h sob luz de LED azul. A mistura de reação foi extinta com NH_4Cl saturado. A camada aquosa foi extraída com EtOAc, os orgânicos combinados foram lavados

com água, salmoura, secos em Na_2SO_4 anidro, filtrados e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O produto bruto assim obtido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (SiO_2, 12 g, 25 % de EtOAc/Hexano) para gerar o composto do título (300 mg) como sólido amarelo leve. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,40 (9H, s), 1,52 (9H, s), 1,67 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,01 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,65-2,71 (5H, m), 3,50 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,06 (2H, t, J = 8,0 Hz), 4,43 (2H, s), 4,72 (2H, t, J = 6,7 Hz), 5,86 (1H, d, J = 4,0 Hz), 6,03 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,06-7,13 (5H, m), 7,59 (2H, q, J = 8,6 Hz). MS m/z 711,6 $[M+H]^+$.

I) 7-[1-[1-[4-[4-[[*terc*-butoxi]carbonil]-3,5-diclorofenoxi]butil]-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-il]-3-metoxi-2,2-dimetil-3-oxopropil]-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina-2-carboxilato de *terc*-butila

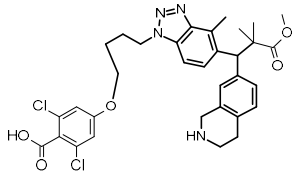


[0539] Adicionou-se a uma solução agitada de 7-[[1-[4-[4-[[*terc*-butoxi]carbonil]-3,5-diclorofenoxi]butil]-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-il][hidroxi]metil]-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina-2-carboxilato de *terc*-butila (1,2 g) em DCM (100 ml) [[1-metoxi-2-metilprop-1-en-1-il]oxi]trimetilsilano (1,8 ml) seguido por $TiCl_4$ (1 M em DCM, 3,7 ml) a 0 °C e a mistura de reação foi agitada a 0 °C por 5 min. Após a conclusão da reação (como julgado por LCMS e TLC), a mistura de reação foi extinta com água. A camada aquosa foi basificada com solução de $NaHCO_3$ saturada (pH ~8) e filtrada através de leito de celite. A camada aquosa foi

extraída com 10 % de MeOH/DCM (3x 50 ml), a camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca em Na_2SO_4 anidro e evaporada sob pressão reduzida para gerar um composto (1 g, produto bruto) como sólido cinza claro, que foi usado para a próxima etapa sem purificação adicional.

MS m/z 795,8 $[M+H]^+$.

J) ácido 2,6-dicloro-4-(4-[5-[3-metoxi-2,2-dimetil-3-oxo-1-[1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-7-il]propil]-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]butoxi)benzoico

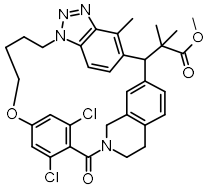


[0540] Adicionou-se a uma solução agitada de 7-[1-[1-[4-[4-[[*terc*-butoxi]carbonil]-3,5-diclorofenoxi]butil]-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-il]-3-metoxi-2,2-dimetil-3-oxopropil]-1,2,3,4-tetra-hidro isoquinolina-2-carboxilato de *terc*-butila (1,3 g, produto bruto) em dioxano (13 ml) HCl (4M em dioxano, 13 ml) por gotejamento a 25 °C e a mistura de reação foi agitada a tal temperatura por 2 h. Após a conclusão da reação (como julgado por LC/MS), os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e produto bruto assim obtido foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa (método A) para gerar o composto do título (320 mg) como sólido branco.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,03 (3H, d, J = 5,9 Hz), 1,27 (6H, d, J = 21,0 Hz), 1,50-1,60 (2H, m), 2,03 (2H, t, J = 6,1 Hz), 2,73 (3H, s), 3,22-3,25 (2H, m), 3,43 (3H, s), 3,83-3,93 (3H, m), 4,70-4,75 (3H, m), 6,62 (2H, s), 6,98 (1H, s), 7,07 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,27 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,58 (1H,

d, J = 7,5 Hz), 7,65 (1H, d, J = 8,7 Hz), 9,70-9,80 (1H, m). MS m/z 639,4 $[M+H]^+$.

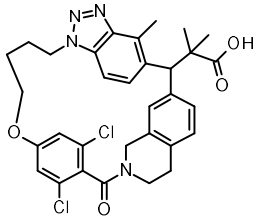
K) 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-15-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta1(27),(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]-2-metil propanoato de metila



[0541] Adicionou-se a uma solução de HATU (301 mg) em DMF (10 ml) uma mistura de ácido 2,6-dicloro-4-[4-[5-[3-metoxi-2,2-dimetil-3-oxo-1-[1,2,3,4-tetra-hidro isoquinolin-7-il]propil]-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]butoxi]benzoico (390 mg) e *N*,*N*-di-isopropiletilamina (0,5 ml) em DMF (30 ml) por bomba de seringa em 1 h a 25 °C e a mistura de reação foi agitada a tal temperatura por 3 h. Após a conclusão da reação (como julgado por LC/MS); a mistura de reação foi diluída com solução de $NaHCO_3$ saturada. A camada aquosa foi extraída com EtOAc, a camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca em Na_2SO_4 anidro e evaporada sob pressão reduzida. O produto bruto assim obtido foi purificado por titulação para gerar o composto do título (180 mg) como sólido branco que foi usado para a próxima etapa sem purificação adicional. MS m/z 621,1 $[M+H]^+$.

L) ácido 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-15-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]-2-metilpropanoico

(Quiral, tempo de retenção curto)



[0542] Adicionou-se a uma solução agitada de 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-15-oxa- 8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta1(27),(32), 4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoato de metila (180 mg) em mistura de DMSO (4 ml) e MeOH (4 ml) KOH (8N, 2 ml) a 25 °C e a mistura de reação foi aquecida a 100 °C por 16 h. Após a conclusão da reação (como julgado por LC/MS), a massa de reação foi resfriada a 25 °C e a mistura foi diluída com EtOAc. A mistura de reação foi acidificada com HCl a 1 N (pH ~ 4-5). A camada aquosa foi extraída com EtOAc, a camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca em Na_2SO_4 anidro e evaporada sob pressão reduzida. O produto bruto assim obtido foi purificado por HPLC preparativa quiral de fase reversa (método B) para gerar ácido 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-15-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$] dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoico (quiral, tempo de retenção curto, 27,06 mg) como sólido pegajoso branco e ácido 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-15-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$] dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoico (quiral tempo de retenção longo, 57,59 mg) como sólido pegajoso branco.

Ácido 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-15-oxa- 8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoico (quiral, tempo de retenção curto)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,22 (3H, s), 1,33 (3H, s), 1,51-1,60 (2H, m), 2,07 (2H, q, J = 6,2 Hz), 2,56 (3H, s), 2,88-2,90 (2H, m), 3,57-3,76 (3H, m), 3,96-4,64 (3H, m), 4,65-4,70 (1H, m), 4,84-5,10 (2H, m), 6,16 (1H, s), 6,20 (1H, s), 6,90 (1H, s), 7,09 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,29 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,6 Hz), 11,50-11,60 (1H, m). MS m/z 607,5 $[M+H]^+$.

Ácido 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-15-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoico (quiral, tempo de retenção longo)

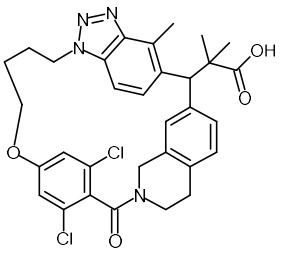
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,22 (3H, s), 1,33 (3H, s), 1,51-1,60 (2H, m), 2,09 (2H, q, J = 5,0 Hz), 2,56 (3H, s), 2,90 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,55-3,76 (3H, m), 3,96-4,64 (3H, m), 4,65-4,70 (1H, m), 4,79-4,83 (2H, m), 6,15-6,20 (2H, m), 6,91 (1H, s), 7,09 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,29 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,50-7,58 (2H, m). MS m/z 605,3 $[M-H]^+$.

Exemplo 66

[0543]

ácido 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-15-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]-2-metilpropanoico

(Quiral, tempo de retenção longo)

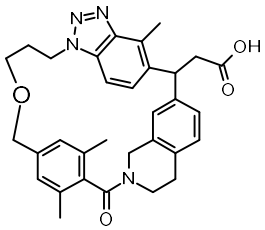


[0544] Os compostos dos Exemplos 66 podem ser produzidos de acordo com os métodos de produção descritos no presente relatório descritivo, um método mostrado nos Exemplos, ou um método análogo do mesmo.

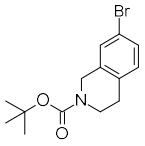
Exemplo 67

[0545]

ácido [18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]acético (Quiral, tempo de retenção curto)



A) 7-bromo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina-2-carboxilato de *terc*-butila

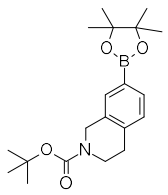


[0546] Adicionou-se a uma solução agitada de sal de cloridrato de 7-bromo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina (25 g) em THF (400 ml) e H_2O (150 ml) Na_2CO_3(24 g) e Boc_2O (39 ml) a 25 °C e a mistura de reação foi agitada a essa temperatura por outras 16 h. Após a conclusão da reação (como

julgado por TLC), a mistura de reação foi extinta com gelo. A camada aquosa foi extraída com EtOAc, os orgânicos combinados foram lavados com salmoura; secos em Na_2SO_4 anidro e concentrados sob pressão reduzida. O produto bruto assim obtido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (SiO2, 5 % de EtOAc/Hexano) para gerar o composto do título (30 g) como sólido branco.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,42 (9H, s), 2,72 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,52 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,49 (2H, s), 7,12 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,34 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,42 (1H, s).

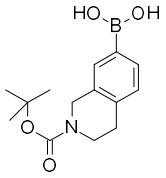
B) 7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina-2-carboxilato de *terc*-butila



[0547] Adicionou-se a uma solução desgaseificada do dado 7-bromo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina-2-carboxilato de *terc*-butila (20 g) em DME (90 ml) bis(pinacolato)diboro (19 g) e acetato de potássio (19 g) a 25 °C e a mistura de reação foi desgaseificada com argônio por 15 min. Adicionou-se a isso $Pd(dppf)_2Cl_2$.DCM (2,6 g) a 25 °C e a mistura de reação foi agitada a 90 °C por 4 h. A mistura foi filtrada, e o filtrado foi concentrado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (SiO_2, 10 - 20 % de EtOAc em Hexano) para gerar o composto do título (16 g) como sólido branco.

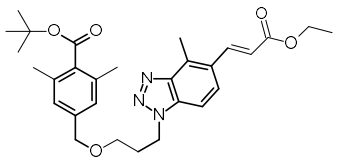
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,28 (12H, s), 1,42 (9H, s), 2,78 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,53 (2H, t, J = 5,4 Hz), 4,50 (2H, s), 7,16 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,45 (2H, m).

C) ácido {2-[(*terc*-butoxi)carbonil]-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-7-il}borônico



[0548] Adicionou-se a uma solução agitada de 7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina-2-carboxilato de *terc*-butila (2,00 g) em acetona (40 ml) $NaIO_4$ (3,57 g) seguido por aceto de amônio (1,0 M em água, 27,8 ml) a 25 °C e a mistura de reação foi agitada a 25 °C por 16 h. Após a conclusão da reação (como julgado por TLC), o solvente foi evaporado. O resíduo foi diluído com água. A camada aquosa foi extraída com EtOAc, os orgânicos combinados foram lavados com salmoura; secos em Na_2SO_4 anidro e concentrados sob pressão reduzida. O produto bruto assim obtido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (SiO_2, 12 g, 50 % de EtOAc/Hexano) para gerar o composto do título (760 mg) como sólido branco.
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,42 (9H, s), 2,75-2,78 (2H, m), 3,52-3,55 (2H, m), 4,48-4,54 (2H, m), 7,10-7,16 (1H, m), 7,54-7,67 (2H, m), 7,94 (2H, s).

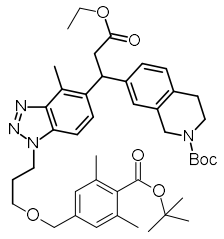
D) *terc*-butil-4-[[3-[5-[(1*E*)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propoxi] metil]-2,6-dimetilbenzoato



[0549] Adicionou-se a uma solução desgaseificada de 4-[3-[5-bromo-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propoxi]metil]-

2,6-dimetilbenzoato de *terc*-butila (3,7 g) em DMF (25 ml) acrilato de etila (8,0 ml; 75,82 mmol) seguido por DIPEA (7 ml, 37,9 mmol) a 25 °C e a mistura de reação foi desgaseificada com argônio por 10 min. Adicionou-se a isso tri-*o*-tolilfosfina (700 mg) e $Pd(OAc)_2$ (255 mg) a 25 °C e a mistura de reação foi aquecida a 120 °C por 4 h. Após a conclusão da reação (como julgado por TLC e LC/MS), a mistura de reação foi resfriada a 25 °C e extinta com água gelada. A camada aquosa foi extraída com EtOAc, os orgânicos combinados foram lavados com salmoura; secos em Na_2SO_4 anidro e concentrados sob pressão reduzida. O produto bruto assim obtido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (SiO_2; 40 g; 30 % de EtOAc/Hexano) para gerar o composto do título (3 g) como líquido pegajoso marrom.
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,28 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,53 (9H, s), 2,17-2,20 (8H, m), 2,78 (3H, s), 3,39 (2H, t, J = 5,5 Hz), 4,19 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,30 (2H, s), 4,78 (2H, t, J = 6,4 Hz), 6,63 (1H, d, J = 15,8 Hz), 6,89 (2H, s), 7,65 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,93 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,00 (1H, d, J = 12,0 Hz). MS m/z 508,2 $[M+H]^+$.

E) *terc*-butil-7-[1-[1-[3-[[4-[[*terc*-butoxi]carbonil]-3,5-dimetilfenil]metoxi]propil]-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-il]-3-etoxi-3-oxopropil]-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina-2-carboxilato

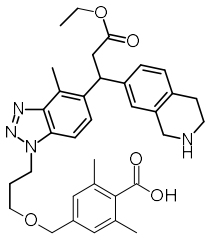


[0550] Adicionou-se a uma solução desgaseificada de *terc*-

butil-4-[(3-[5-[(1*E*)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propoxi]metil]-2,6-dimetilbenzoato (500 mg) em mistura de dioxano (12 ml) e água (1,2 ml) ácido [2-[[*terc*-butoxi]carbonil]-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-7-il]borônico (821,5 mg) seguido por K_3PO_4 (626,45 mg) a 25 °C. Adicionou-se a isso $[RhCl(COD)]_2$ (48,56 mg) a 25 °C e a mistura de reação foi agitada a 25 °C por 4 h sob luz de LED azul. A mistura de reação foi extinta com solução aquosa de NH_4Cl saturado. A camada aquosa foi extraída com EtOAc, os orgânicos combinados foram lavados com água, salmoura, secos em Na_2SO_4 anidro, filtrados e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O produto bruto assim obtido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (SiO_2, 12 g, 40 % de EtOAc/Hexano) para gerar o composto do título (450 mg) como sólido pegajoso marrom.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0,99 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,40 (9H, s), 1,53 (9H, s), 2,14 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,20 (6H, s), 2,65-2,70 (2H, m), 2,77 (3H, s), 3,12-3,14 (2H, m), 3,37 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,45-3,49 (2H, m), 3,89 (2H, q, J = 6,5 Hz), 4,33 (2H, s), 4,41 (2H, s), 4,70 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,81 (1H, t, J = 7,5 Hz), 6,94 (2H, s), 7,03 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,10-7,14 (2H, m), 7,49 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,7 Hz). MS m/z 741,0 $[M+H]^+$.

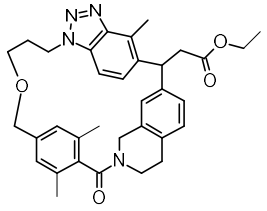
F) ácido 4-[[3-[5-[3-etoxi-3-oxo-1-[1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-7-il]propil]-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propoxi]metil]-2,6-dimetilbenzoico



[0551] Adicionou-se a uma solução agitada de *terc*-butil-7-[1-[1-[3-[[4-[[*terc*-butoxi]carbonil]-3,5-dimetilfenil]metoxi]propil]-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-il]-3-etoxi-3-oxopropil]-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina-2-carboxilato (1,2 g) em DCM (40 ml) TFA (1,2 ml) a 25 °C. A mistura de reação foi agitada a 25 °C por 2 h. Após a conclusão da reação (como julgado por LC/MS), a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa (método A) para gerar o composto do título (320 mg) como sólido branco.

MS m/z 585,4 $[M+H]^+$.

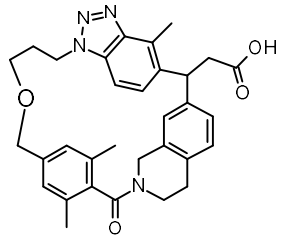
G) etil-2-[18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]acetato



[0552] Adicionou-se a uma solução de TBTU (100,069 mg) em DMF (10 ml) uma mistura de ácido 4-[[[3-[5-[3-etoxi-3-oxo-1-[1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-7-il]propil]-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propoxi] metil]-2, 6-dimetilbenzoico (140 mg) em DMF (10 ml) e *N*,*N*-di-isopropiletilamina (0,215 ml) por bomba de seringa por 1 h

a 25 °C e a mistura de reação foi agitada a 25 °C por 3 h. Após a conclusão da reação (como julgado por LC/MS), a mistura de reação foi diluída com solução aquosa de $NaHCO_3$ saturado. A camada aquosa foi extraída com EtOAc, a camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca em Na_2SO_4 anidro e evaporada sob pressão reduzida para gerar o composto do título (120 mg, produto bruto) que foi diretamente usada para a próxima etapa sem purificação adicional. MS m/z 567,4 $[M+H]^+$.

H) ácido [18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]acético (tempo de retenção curto) e ácido [18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]acético (tempo de retenção longo)



[0553] Adicionou-se a uma solução agitada de etil-2-[18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]acetato (150 mg) em uma mistura de THF (3 ml) e MeOH (1,5 ml) NaOH a 1 N (1,2 ml) a 25 °C e a mistura de reação foi agitada a 25 °C por 2 h. Após a conclusão da reação (como julgado por TLC e LC/MS), os voláteis foram removidos sob pressão

reduzida. O produto bruto foi dissolvido em H_2O e camada aquosa foi acidificada com HCl a 1 N. O sólido assim formado foi filtrado e finalmente purificado por HPLC preparativa quiral de fase reversa (método B) para gerar ácido [18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]acético (tempo de retenção curto, 30 mg) como sólido pegajoso cinza e ácido [18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]acético (tempo de retenção longo, 30 mg) como sólido pegajoso cinza

ácido [18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]acético (tempo de retenção curto)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,42 (3H, s), 1,85 (3H, s), 2,38 (2H, q, J = 8,0 Hz), 2,93-3,08 (5H, m), 3,34 (2H, q, J = 8,0 Hz), 3,64-3,68 (1H, m), 3,77-3,92 (5H, m), 4,17 (1H, d, J = 12,0 Hz), 4,30 (1H, d, J = 12,0 Hz), 4,68-4,85 (3H, m), 5,81 (1H, s), 6,15 (1H, s), 6,73 (1H, s), 7,17 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,28 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,0 Hz), 11,54 (s l, 1H). MS m/z 539,4 $[M+H]^+$.

ácido [18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]acético (tempo de retenção longo)

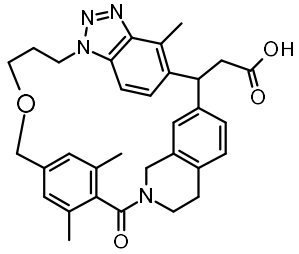
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,42 (3H, s), 1,85 (3H, s), 2,38 (2H, q, J = 8,0 Hz), 2,93-3,08 (5H, m), 3,34 (2H, q, J =

8,0 Hz), 3,64-3,68 (1H, m), 3,77-3,92 (5H, m), 4,17 (1H, d, J = 12,0 Hz), 4,30 (1H, d, J = 12,0 Hz), 4,68-4,85 (3H, m), 5,81 (1H, s), 6,15 (1H, s), 6,73 (1H, s), 7,17 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,28 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,0 Hz), 11,49 (bs, 1H). MS m/z 539,4 $[M+H]^+$.

Exemplo 68

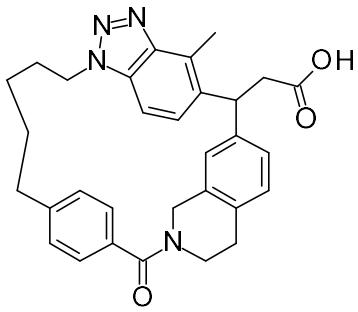
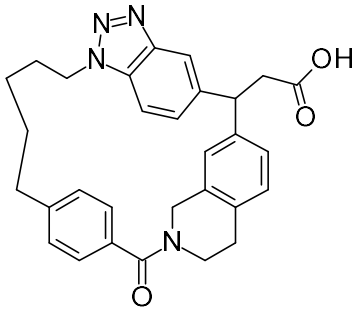
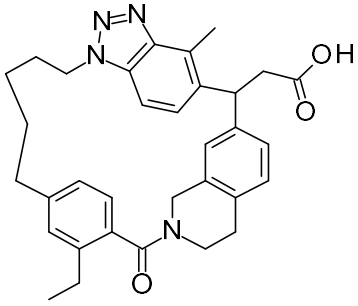
[0554]

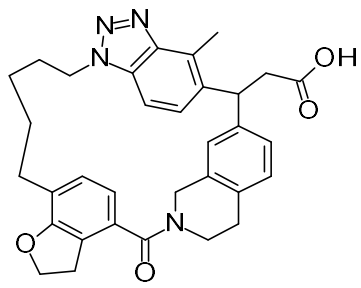
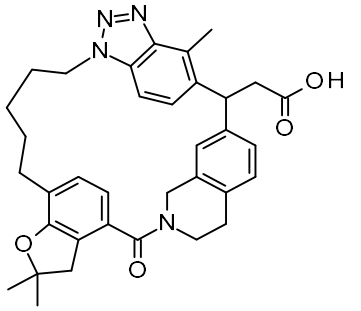
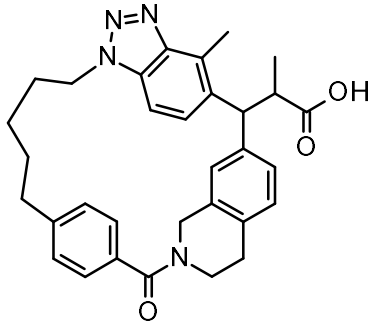
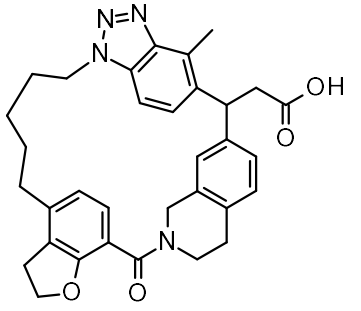
ácido [18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]acético (Quiral, tempo de retenção longo)

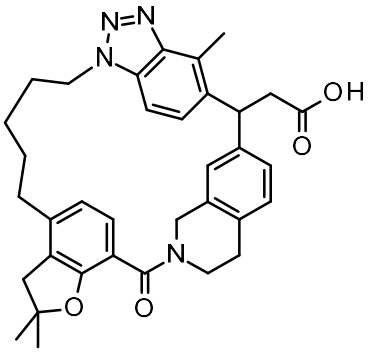
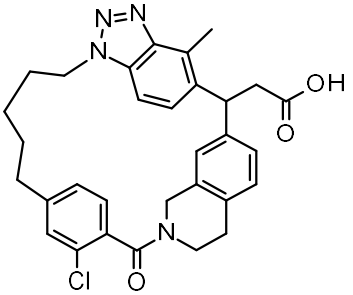
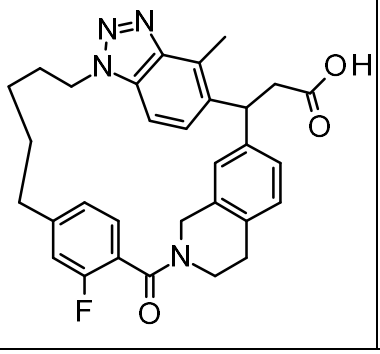


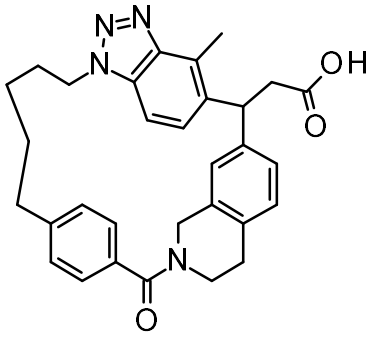
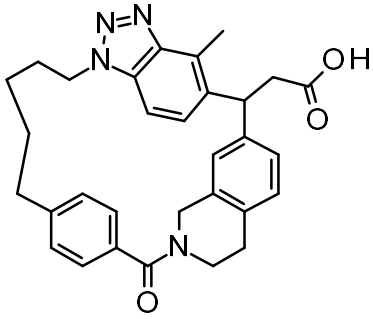
[0555] Os compostos dos Exemplos 68 podem ser produzidos de acordo com os métodos de produção descritos no presente relatório descritivo, um método mostrado nos Exemplos, ou um método análogo do mesmo.

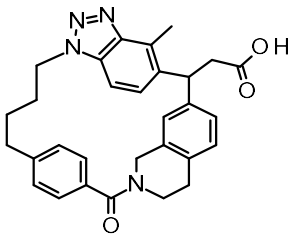
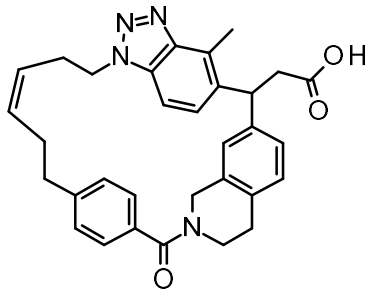
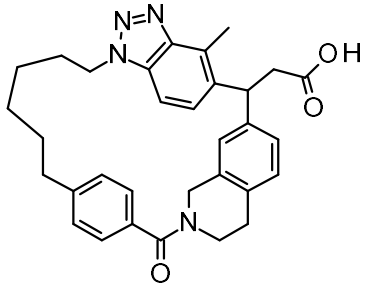
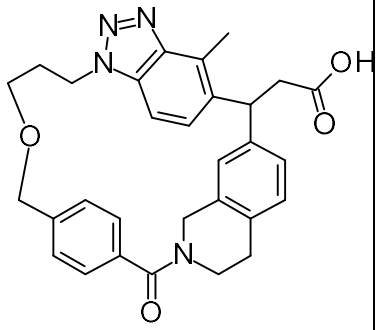
[0556] As estruturas dos Exemplos 1 a 68 são mostradas na Tabela 2.

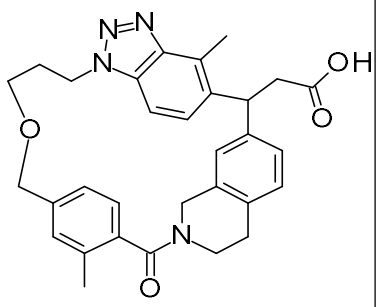
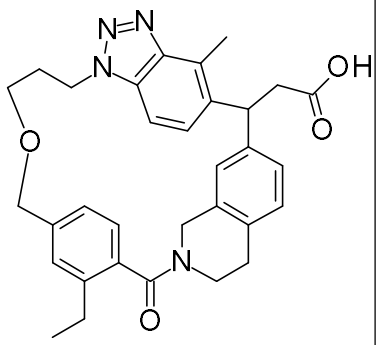
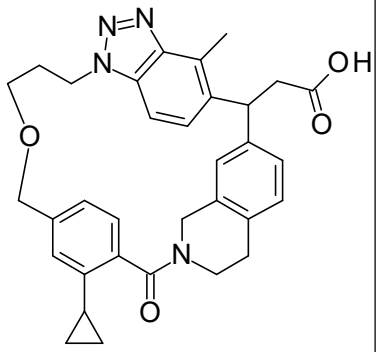
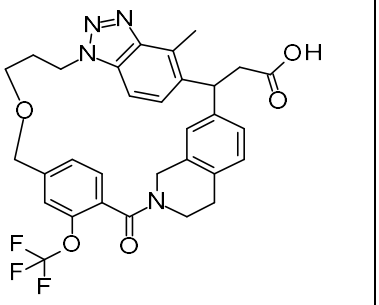
EXP	Nome	Estrutura Química	Estereoquímica	MS
1	ácido [32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético		Racemato	509,3
2	ácido [20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético		Racemato	495,4
3	ácido 2-(18-etil-32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.216,19.13,7.06,10.024,28]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il)acético		Racemato	537,4

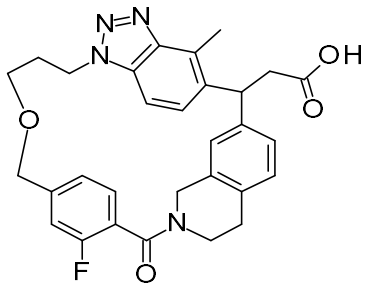
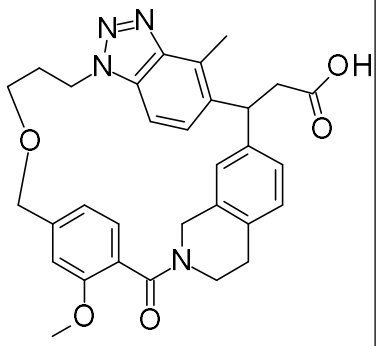
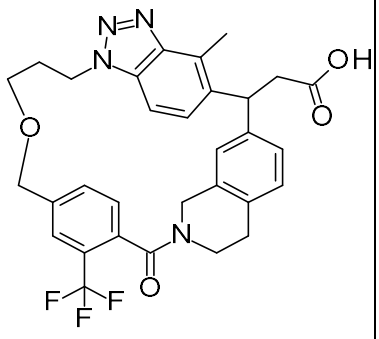
EXP	Nome	Estrutura Química	Estereoquímica	MS
4	ácido [33-metil-2-oxo-7-oxa-1,15,16,17-tetra-aza-heptaciclo[22.5.3.2^{3,9}.1^{18,22}.0^{4,8}.0^{15,19}.0^{27,31}]pentatriaconta-3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-decaen-23-il]acético		Racemato	551,4
5	ácido [6,6,33-trimetil-2-oxo-5-oxa-1,15,16,17-[22.5.3.2^{3,9}.1^{18,22}.0^{4,8}.0^{15,19}.0^{27,31}]pentatriaconta-3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-decaen-23-il]acético		Racemato	579,4
6	ácido [32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]propanoico		Mistura de Diastereômero	523,3
7	ácido [33-metil-2-oxo-5-oxa-1,15,16,17-tetra-aza-heptaciclo[22.5.3.2^{3,9}.1^{18,22}.0^{4,8}.0^{15,19}.0^{27,31}]pentatriaconta-3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-decaen-23-il]acético		Racemato	551,4

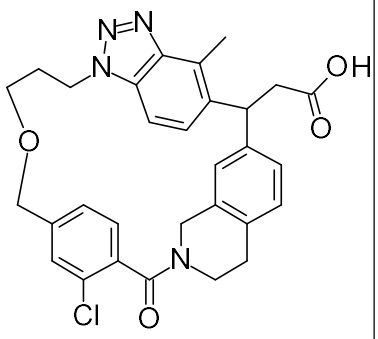
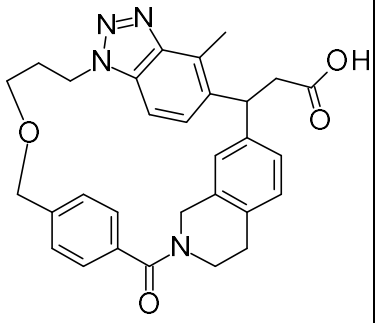
EXP	Nome	Estrutura Química	Estereoquímica	MS
8	ácido [6,6,33-trimetil-2-oxo-5-oxa-1,15,16,17-tetra-aza-heptaciclo[22.5.3.2^{3,9}.1^{18,22}.0^{4,8}.0^{15,19}.0^{27,31}]pentatriaconta-3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-decaen-23-il]acético		Racemato	579,4
9	ácido [18-cloro-32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético		Racemato	543,3
10	ácido [18-fluoro-32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30,25-decaen-2-il]acético		Racemato	527,3

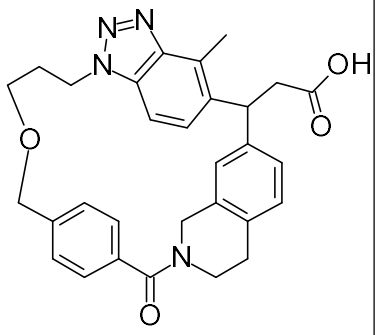
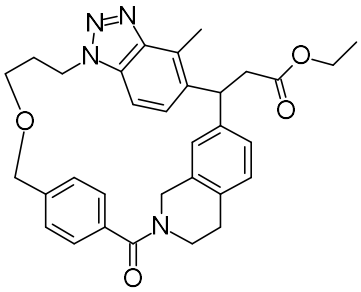
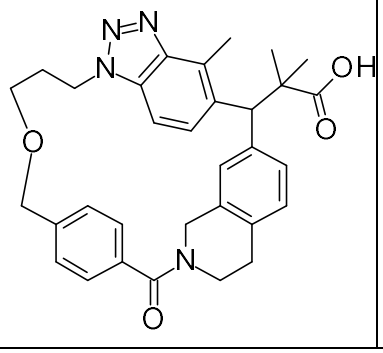
EXP	Nome	Estrutura Química	Estereoquímica	MS
11	ácido [32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético <Síntese de [32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etila quiral (Quiral, tempo de retenção curto)>		Quiral	509,4
12	ácido [32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético <Síntese de Quiral, Etil [32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato (Quiral, tempo de retenção longo)>		Quiral	509,3

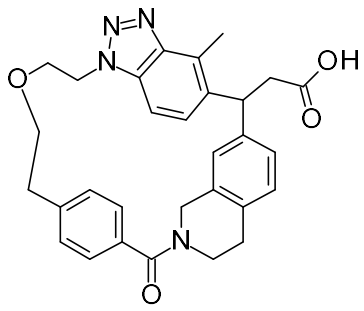
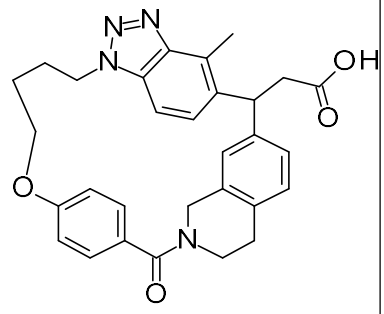
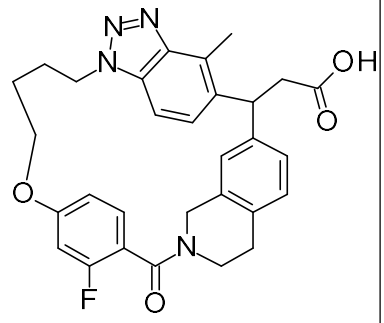
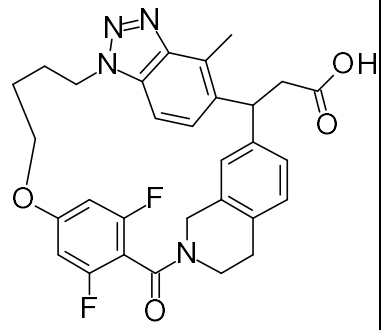
EXP	Nome	Estrutura Química	Estereoquímica	MS
13	ácido [31-metil-19-oxo-8,9,10,20-tetra-aza-hexaciclo[18.5.3.2^{15,18}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{23,27}]hentriaconta-1(25),3(31),4,6,8,15,17,23,26,29-decaen-2-il)acético		Racemato	495,3
14	ácido [(13Z)-33-metil-21-oxo-8,9,10,22-tetra-aza-hexaciclo[20.5.3.2^{17,20}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{25,29}]tritriaconta-1(27),3(33),4,6,8,13,17,19,25,28,31-undecaen-2-il]acético		Racemato	521,3
15	ácido [33-metil-21-oxo-8,9,10,22-tetra-aza-hexaciclo[20.5.3.2^{17,20}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{25,29}]tritriaconta-1(27),3(33),4,6,8,17,19,25,28,31-decaen-2-il)acético		Racemato	523,3
16	ácido [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético		Racemato	511,4

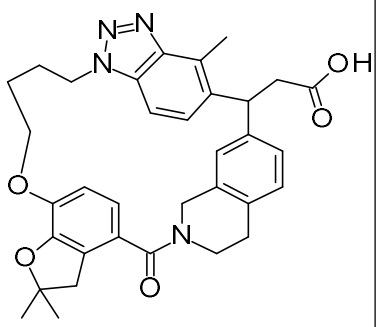
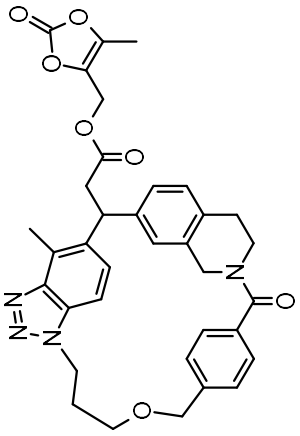
EXP	Nome	Estrutura Química	Estereoquímica	MS
17	ácido [18,32-dimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético		Racemato	525,3
18	ácido [18-etil-32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético		Racemato	539,3
19	ácido [18-ciclopropil-32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il)acético		Racemato	551,3
20	ácido [32-metil-20-oxo-18-(trifluorometoxi)-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético		Racemato	595,3

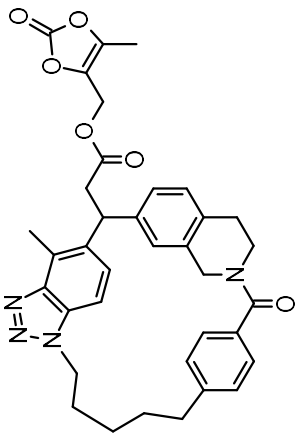
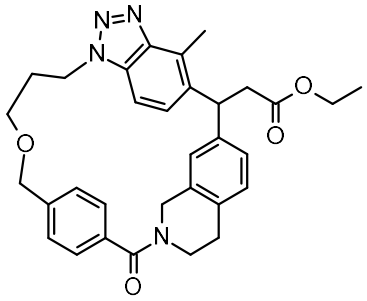
EXP	Nome	Estrutura Química	Estereoquímica	MS
21	ácido [18-fluoro-32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético		Racemato	529,3
22	ácido [18-metoxi-32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético		Racemato	541,3
23	ácido [32-metil-20-oxo-18-(trifluorometil)-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético		Racemato	579,3

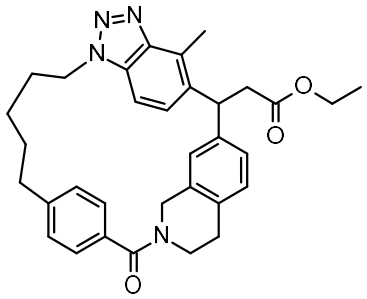
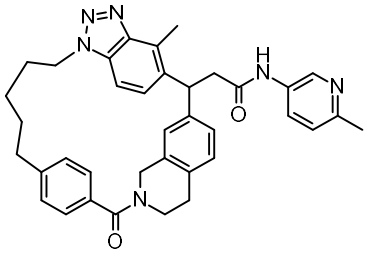
EXP	Nome	Estrutura Química	Estereoquímica	MS
24	ácido [18-cloro-32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il)acético		Racemato	545,3
25	ácido [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético <Síntese de [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etila quiral (Quiral, tempo de retenção curto)>		Quiral	511,3

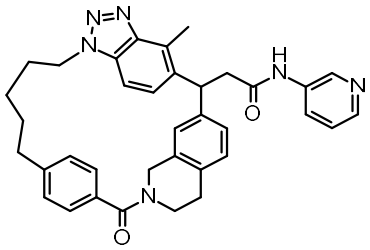
EXP	Nome	Estrutura Química	Estereoquímica	MS
26	ácido [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético <Síntese de [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etila quiral (Quiral, tempo de retenção longo)>		Quiral	511,3
27	2-[32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etila		Racemato	539,3
28	ácido 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]propanoico		Racemato	539,3

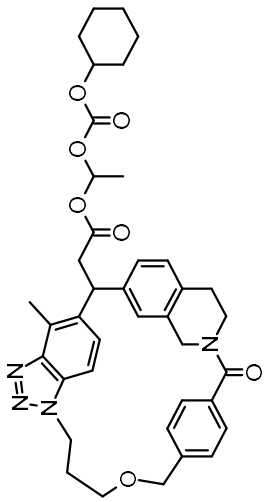
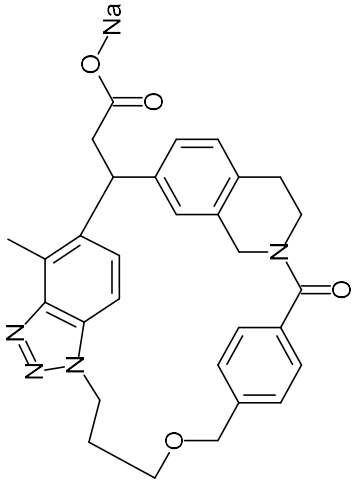
EXP	Nome	Estrutura Química	Estereoquímica	MS
29	ácido [32-metil-20-oxo-13-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético		Racemato	511,3
30	ácido [32-metil-20-oxo-15-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético		Racemato	511,3
31	ácido [18-fluoro-32-metil-20-oxo-15-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético		Racemato	529,4
32	ácido [18,30-difluoro-32-metil-20-oxo-15-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético		Racemato	547,4

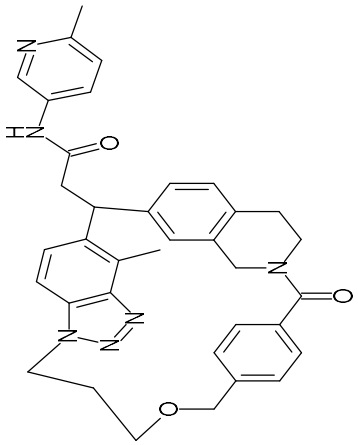
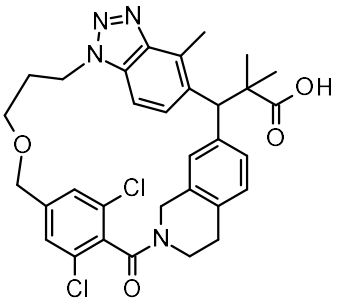
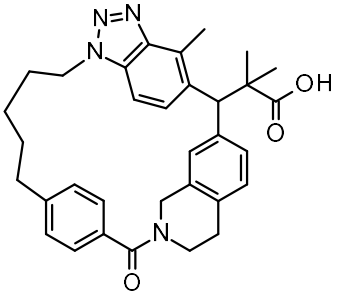
EXP	Nome	Estrutura Química	Estereoquímica	MS
33	ácido [6,6,33-trimetil-2-oxo-7,10-dioxa-1,15,16,17-tetra-aza-heptaciclo[22.5.3.2^{3,9}.1^{18,22}.0^{4,8}.0^{15,19}.0^{27,31}]pentatriaconta-3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-decaen-23-il]acético		Racemato	581,4
34	[32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de [5-metil-2-oxo-2H-1,3-dioxol-4-il]metila <Síntese de Quiral, [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etila (Quiral, tempo de retenção curto)>		Quiral	623,3

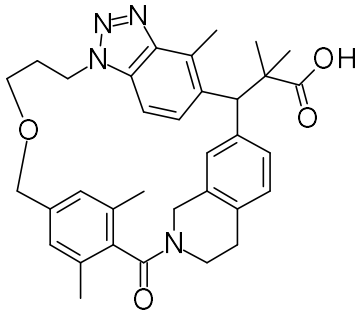
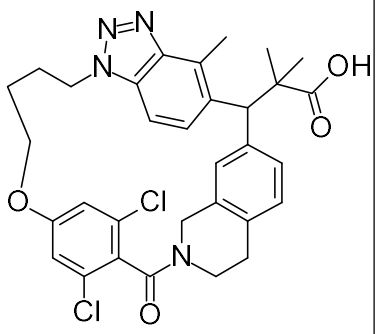
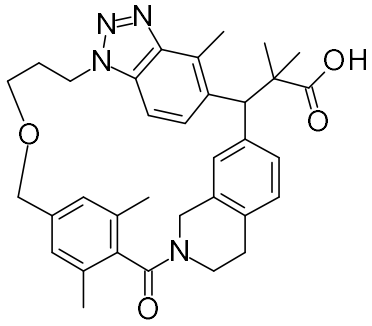
EXP	Nome	Estrutura Química	Estereoquímica	MS
35	[32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de [5-metil-2-oxo-2H-1,3-dioxol-4-il]metila <Síntese de Quiral, [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etila (Quiral, tempo de retenção longo)>		Quiral	621,4
36	[32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etila (Quiral, tempo de retenção curto)		Quiral	539,3

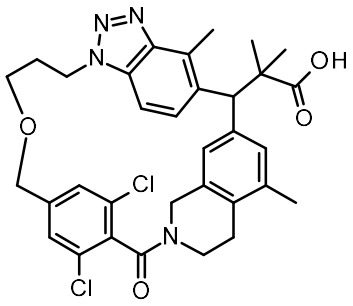
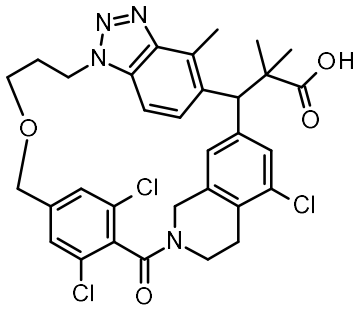
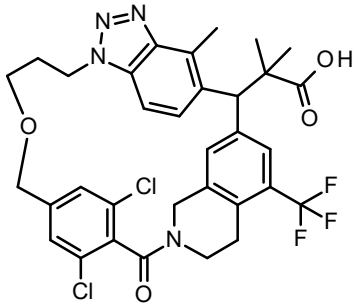
EXP	Nome	Estrutura Química	Estereoquímica	MS
37	[32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etila (Quiral, tempo de retenção curto)		Quiral	537,4
38	2-[32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]-N-[6-metilpiridin-3-il]acetamida <Síntese de Quiral, [32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etila (Quiral, tempo de retenção curto)>		Quiral	599,4

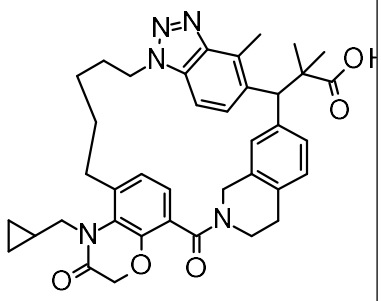
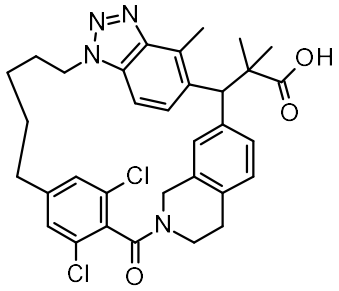
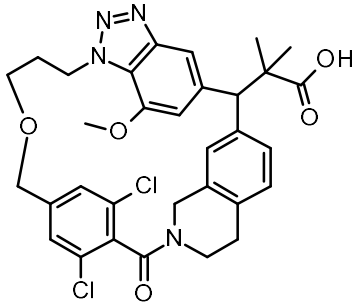
EXP	Nome	Estrutura Química	Estereoquímica	MS
39	2-[32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]-N-[piridin-3-il]acetamida <Síntese de Quiral, [32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etila (Quiral, tempo de retenção curto)>		Quiral	585,4

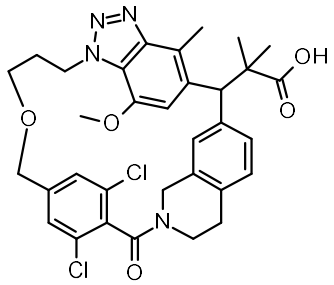
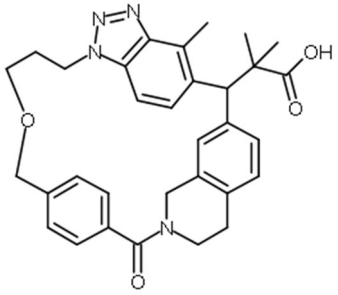
EXP	Nome	Estrutura Química	Estereoquímica	MS
40	[32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de 1-[[[ciclo-hexiloxi]carbonil]oxi]etila <Síntese de Quiral, [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etila (Quiral, tempo de retenção curto)>		Quiral	681,4
41	[32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de sódio <Síntese de Quiral, [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etila (Quiral, tempo de retenção curto)>		Quiral	511,3

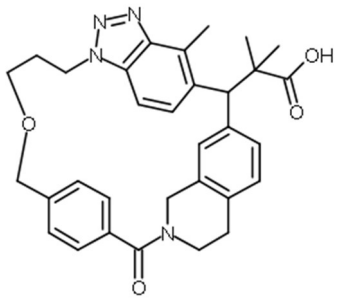
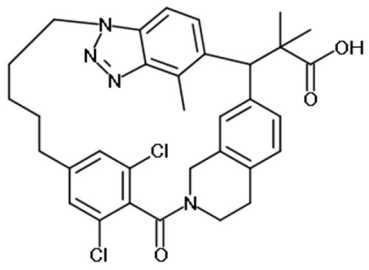
EXP	Nome	Estrutura Química	Estereoquímica	MS
42	2-[32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]-N-[6-metilpiridin-3-il]acetamida		Quiral	601,4
43	ácido 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoico		Racemato	
44	ácido 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]propanoico		Racemato	

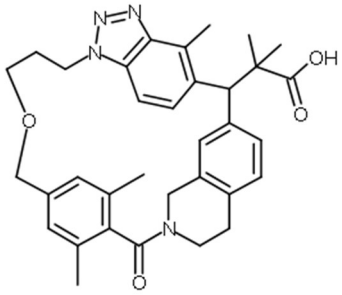
EXP	Nome	Estrutura Química	Estereoquímica	MS
45	ácido 2-metil-2-[18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]propanoico		Racemato	
46	ácido 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-15-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoico		Racemato	
47	ácido 2-metil-2-[18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]propanoico		Racemato	

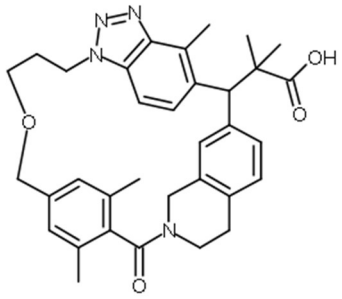
EXP	Nome	Estrutura Química	Estereoquímica	MS
48	ácido 2-[18,30-dicloro-25,32-dimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoico		Racemato	
49	ácido 2-metil-2-[18,25,30-tricloro-32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]propanoico		Racemato	
50	ácido 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-25-[trifluorometil]-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoico		Racemato	

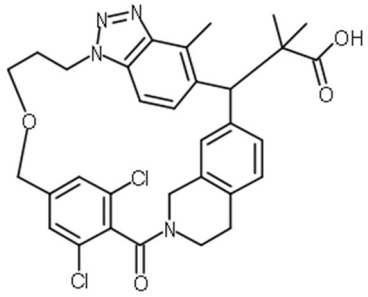
EXP	Nome	Estrutura Química	Estereoquímica	MS
51	ácido 2-[8-[ciclopropilmetil]-34-metil-2,7-dioxo-5-oxa-1,8,16,17,18-pentaza-heptaciclo[23.5.3.2^{3,10}.1^{19,23}.0^{4,9}.0^{16,20}.0^{28,32}]hexatriaconta-3,9,17,19(34),20,22,25,27,32,35-decaen-24-il]-2-metilpropanoico		Racemato	
52	ácido 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoico		Racemato	
53	ácido 2-[18,30-dicloro-5-metoxi-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoico		Racemato	

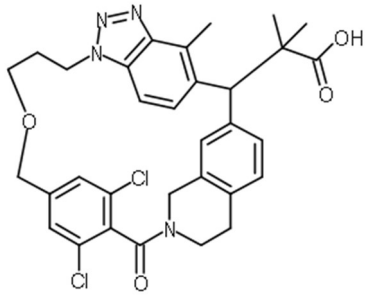
EXP	Nome	Estrutura Química	Estereoquímica	MS
54	ácido 2-[18,30-dicloro-5-metoxi-32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoico		Racemato	
55	ácido 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24 (28),25,30-decaen-2-il]propanoico <Quiral, síntese de 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2- il]propanoato de metila quiral (tempo de retenção curto)>		Quiral	539,4

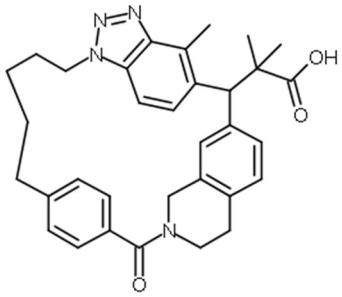
EXP	Nome	Estrutura Química	Estereoquímica	MS
56	ácido 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]propanoico <Quiral, síntese de 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2- il]propanoato de metila quiral (tempo de retenção longo)>		Quiral	539,4
57	ácido 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoico		Racemato	605,4

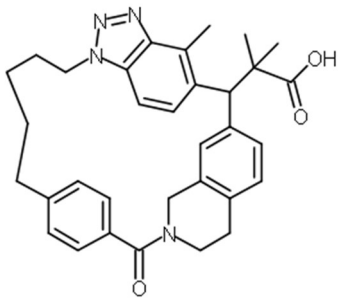
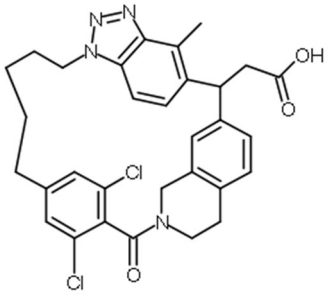
EXP	Nome	Estrutura Química	Estereoquímica	MS
58	ácido 2-metil-2-[18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{1} ^{6,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]propanoico <Quiral, síntese de 2-metil-2-[18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{1} ^{6,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2- il]propanoato de metila quiral (tempo de retenção curto)>		Quiral	567,5

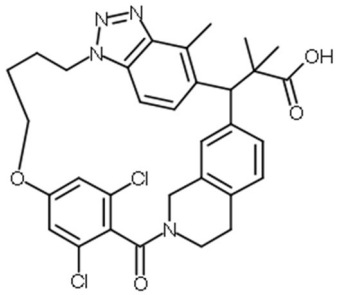
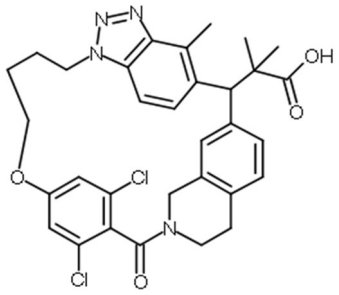
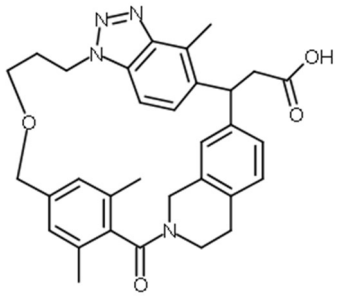
EXP	Nome	Estrutura Química	Estereoquímica	MS
59	ácido 2-metil-2-[18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{1} ^{6,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]propanoico <Quiral, síntese de 2-metil-2-[18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{1} ^{6,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2- il]propanoato de metila quiral (tempo de retenção longo)>		Quiral	567,5

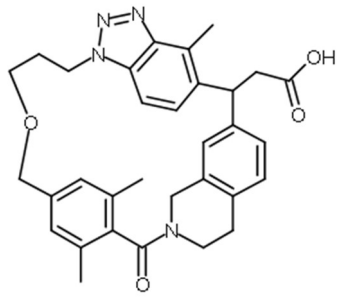
EXP	Nome	Estrutura Química	Estereoquímica	MS
60	ácido 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{1} ^{6,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoico <Quiral, síntese de 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{1} ^{6,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoato de metila quiral (tempo de retenção curto)>		Quiral	607,5

EXP	Nome	Estrutura Química	Estereoquímica	MS
61	ácido 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{1} ^{6,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoico <Quiral, síntese de 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{1} ^{6,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoato de metila quiral (tempo de retenção longo) >		Quiral	607,5

EXP	Nome	Estrutura Química	Estereoquímica	MS
62	ácido 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]propiônico <Quiral, síntese de 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]propanoato de metila quiral (tempo de retenção curto) >		Quiral	537,3

EXP	Nome	Estrutura Química	Estereoquímica	MS
63	ácido 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]propiônico <Quiral, síntese de 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]propanoato de metila quiral (tempo de retenção longo) >		Quiral	537,4
64	[2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]acetil]oxissódio		Racemato	577,4

EXP	Nome	Estrutura Química	Estereoquímica	MS
65	ácido 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-15-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]-2-metilpropanoico (Quiral, tempo de retenção curto)		Quiral	607,5
66	ácido 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-15-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]-2-metilpropanoico (Quiral, tempo de retenção longo)		Quiral	605,3
67	ácido [18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]acético (Quiral, tempo de retenção curto)		Quiral	539,4

EXP	Nome	Estrutura Química	Estereoquímica	MS
68	ácido [18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.2^{1} ^{6,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]acético (Quiral, tempo de retenção longo)		Quiral	539,4

Exemplo de Teste 1: Medição de Atividade de Inibição de ligação de NRF2

[0557] A atividade inibitória de compostos de teste contra a ligação entre NRF2 e KEAP1 foi medida pelo método de Transferência de Energia de Ressonância por Fluorescência Resolvida no Tempo (TR-FRET). Em uma placa de 384 poços, 2 µl de um composto, 2 µl de 2 nM de solução de proteína KEAP1 humana biotinilada (domínio Kelch), 2 µl de 14 nM de solução de peptídeo NRF2 marcado por TAMRA (TAMRA-Abu(4)-VWYTDIRMRDWM-OH), e 2 µl de 2 nM de solução de estreptavidina marcada por Tb, em que todas as soluções diluídas com tampão de ensaio (25 mM de HEPES, pH 7,5, 150 mM de NaCl, 0,01 % Tween-20) foram adicionadas. Para alguns poços, a proteína KEAP1 não foi adicionada para definir poços de controle. A placa foi incubada à temperatura ambiente por 60 minutos, e a fluorescência resolvida no tempo foi medida com um leitor de placa Envision (fabricado por PerkinElmer). A atividade inibitória para cada composto a uma concentração de composto de 100 nM foi calculada como um valor de atividade relativa estabelecendo-se a intensidade de fluorescência de poços de

controle aos quais a proteína KEAP1 não foi adicionada como 100 % de inibição, e a intensidade de fluorescência de poços para os quais nenhum composto foi adicionado como 0 %.

[0558] Os resultados de medição de acordo com o método descrito acima (taxa de inibição de valor de sinal com relação ao controle a 100 nM de composto de teste) são mostrados na Tabela 3.

[Tabela 3]

EXP	Atividade inibitória de ligação de NRF2 (a 100 nM)
1	100 %
2	100 %
3	100 %
4	100 %
5	100 %
6	100 %
7	100 %
8	100 %
9	100 %
10	100 %
11	100 %
12	100 %
13	99 %
14	79 %
15	100 %
16	100 %
17	100 %
18	100 %
19	100 %
20	100 %

EXP	Atividade inibitória de ligação de NRF2 (a 100 nM)
21	100 %
22	100 %
23	100 %
24	100 %
25	100 %
26	99 %
27	6 %
28	100 %
29	100 %
30	100 %
31	100 %
32	100 %
33	100 %
34	99 %
35	99 %
36	15 %
37	29 %
38	79 %
39	97 %
40	82 %
41	100 %
42	60 %
55	100 %
56	99 %
57	100 %
58	100 %
59	100 %
60	100 %

EXP	Atividade inibitória de ligação de NRF2 (a 100 nM)
61	99 %
62	100 %
63	46 %
64	100 %
65	100 %
66	94 %
67	99 %
68	93 %

Exemplo de Teste 2: Atividade de Composto na Expressão de Gene A Jusante de NRF2 em Rim e Fígado de Rato

[0559] Para o gene a jusante de NRF2, mRNA de Nqo1 foi examinado com relação ao nível de expressão em rim. Os compostos foram preparados em suspensões de 0,5 % de metilcelulose (MC, METOLOSE, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), e foram oralmente administrados a ratos SD machos (CLEA Japan, Inc.) em uma dose de 5 ml/kg. Cerca de 17 horas após a administração, os ratos foram eutanasiados sob anestesia, e seus rins e fígados foram coletados. Com o uso de um kit de extração, kit de RNA QIAsymphony (QIAGEN, número de catálogo 931636) ou kit RNeasy 96 (QIAGEN, número de catálogo 74182), o RNA total foi extraído. A partir do RNA total assim obtido, o cDNA foi produzido com o uso de um kit de síntese de cDNA, SuperScript IV VILO Master Mix (Thermo Fisher Scientific, número de catálogo 11754-250). Com o uso do cDNA assim obtido com Taqman Fast Advanced Master Mix (Thermo Fisher Scientific, número de catálogo 4444557) ou PCR Quantitativo SuperMix Platinum (Thermo Fisher Scientific, número de catálogo 11743-500), e iniciadores e uma sonda, em que as sequências

desses são mostradas na Tabela 4, o PCR quantitativo em tempo real foi conduzido com Sistemas de PCR em Tempo Real Rápido 7900HT ou Sistemas de PCR em Tempo Real Rápido ViiA7 (Applied Biosystems). O nível de expressão de mRNA de Nqo1 em cada órgão do rato ao qual o veículo, solução de 0,5 % de MC, foi administrado é definido como 1, e a variação é mostrada na Tabela 5.

[Tabela 4]

Tabela 4. Sequências de Sonda e Iniciador para Rat Nqo1

Sonda	TCTGCGCTTCTGTGGCTTCCAGGTCT
Iniciador_F	GGGGACATGAACGTCATTCTCTG
Iniciador_R	GCCAATGCTGTACACCAGTTG

[Tabela 5]

Exemplo	**dose (mg/kg)**	**tecido**	**expressão de mRNA de Nqo1 (alteração em vezes vs veículo)**
3	3	Rim	4,7
4	3	Rim	6,8
5	3	Rim	3,3
7	3	Rim	4,3
9	3	Rim	5,5
10	3	Rim	5,9
11	3	Rim	8
21	3	Rim	5
25	3	Rim	6,5
		Fígado	22,2
29	3	Rim	5,9
55	3	Rim	6,3
58	3	Rim	4,8
60	3	Rim	2,9
62	3	Rim	6,9
65	3	Rim	3,6

Exemplos de Formulação

[0560] Um medicamento que contém o composto inventivo

como um ingrediente ativo pode ser produzido de acordo com, por exemplo, a seguinte formulação.

1. Cápsula

[0561]

(1) Composto obtido no Exemplo 1	10 mg
(2) Lactose	90 mg
(3) Celulose microcristalina	70 mg
(4) Estearato de magnésio	10 mg
1 cápsula	180 mg

[0562] A quantidade total de (1), (2) e (3), e 5 mg de (4) são misturadas por adição e, então, granuladas. Para isso, o restante de 5 mg de (4) é adicionado, e o total é encapsulado em uma cápsula de gelatina.

2. Comprimido

[0563]

(1) Composto obtido no Exemplo 1	10 mg
(2) Lactose	35 mg
(3) Amido de milho	150 mg
(4) Celulose microcristalina	30 mg
(5) Estearato de magnésio	5 mg
1 comprimido	230 mg

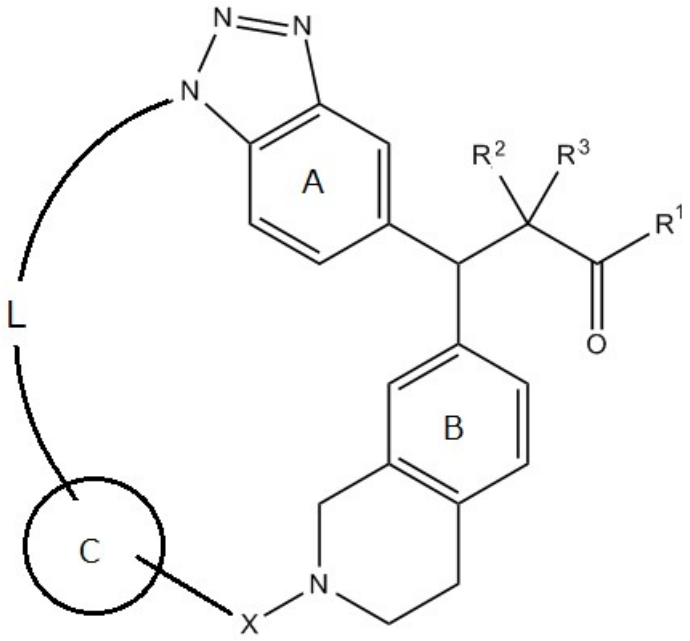
[0564] A quantidade total de (1), (2) e (3), e 20 mg de (4) e 2,5 mg de (5) são misturadas por adição e, então, granuladas. A esse grânulo, os 10 mg restantes de (4) e 2,5 mg de (5) são adicionados, e o grânulo é moldado por pressão formando um comprimido.

[0565] A presente invenção pode fornecer um composto que tem uma atividade de ativação de NRF2 excelente, e espera-se que seja útil como um agente preventivo ou terapêutico para doenças associadas a estresse oxidativo, em particular,

doença hepática (por exemplo, esteato-hepatite não alcoólica (NASH)), doença de duto biliar (por exemplo, colangite esclerosante primária (PSC)), doença cardiovascular (por exemplo, insuficiência cardíaca ou hipertensão arterial pulmonar), doença pulmonar (por exemplo, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD)), doença renal (por exemplo, doença renal crônica (CKD) ou lesão renal aguda (AKI)), doença do sistema nervoso central (por exemplo, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, derrame cerebral), doença mitocondrial (por exemplo, ataxia motora de Friedreich, miopatia mitocondrial), doença inflamatória (por exemplo, esclerose múltipla (MS), doença inflamatória intestinal (IBD)), doença falciforme, câncer ou similares.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto **caracterizado por** ser representado pela seguinte fórmula (I):



(I)

em que

R^1 é OH, ORy ou NHRy;

Ry é um grupo C_{1-6} alquila opcionalmente substituído ou um grupo cíclico opcionalmente substituído;

R^2 e R^3, que podem ser iguais ou diferentes, são um átomo de hidrogênio ou um grupo C_{1-6} alquila opcionalmente substituído, ou R^2 e R^3 são unidos para formar um grupo C_{3-6} cicloalquila;

X é C(=O), SO_2 ou $CR^{x1}R^{x2}$;

R^{x1} e R^{x2}, que podem ser iguais ou diferentes, são um átomo de hidrogênio ou um grupo C_{1-6} alquila opcionalmente substituído;

anel A é um anel de benzeno que pode ter um substituinte (ou substituintes) adicional;
anel B é um anel de benzeno que pode ter um substituinte (ou substituintes) adicional;
anel C é um anel aromático de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído que pode conter um heteroátomo (ou heteroátomos); e
L é C_{4-8} alquileno opcionalmente substituído, saturado ou insaturado opcionalmente inserido por um heteroátomo,
ou um sal do mesmo.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal do mesmo, **caracterizado pelo** fato de que, na fórmula (I),
L é $-(CR^4R^5)n-Y^1-(CR^6R^7)m-Y^2-*$
em que * representa fixação a anel C;
n é um número inteiro de 2 ou mais e 4 ou menos;
m é um número inteiro de 1 ou mais e 4 ou menos;
R^4 e R^5 são iguais ou diferentes entre si, e são, cada um, um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, OH, um grupo C_{1-6} alquila opcionalmente substituído ou um grupo C_{1-6} alcóxi opcionalmente substituído, ou R^4 e R^5 são unidos para formar um grupo C_{3-6} cicloalquila opcionalmente substituído, e uma pluralidade de R^4 ou uma pluralidade de R^5 pode ser igual ou diferente entre si, e o R^4 ou R^5 adjacente pode ser unido para formar uma ligação dupla;
R^6 e R^7 são iguais ou diferentes entre si, e são, cada um, um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, OH, um grupo C_{1-6} alquila opcionalmente substituído ou um grupo C_{1-6} alcóxi opcionalmente substituído, ou R^6 e R^7 são unidos para formar um grupo C_{3-6} cicloalquila opcionalmente substituído, e quando m é 2 ou mais, uma pluralidade de R^6 ou uma pluralidade

de R^7 pode ser igual ou diferente entre si, e o R^6 ou R^7 adjacente pode ser unido para formar uma ligação dupla;
Y^1 e Y^2, que podem ser iguais ou diferentes, são uma ligação, um átomo de oxigênio, um átomo de enxofre, SO, SO_2 ou NR^8, com a condição de que quando Y^1 é uma ligação, m é 1 ou 4; e R^8 é um átomo de hidrogênio ou um grupo C_{1-6} alquila opcionalmente substituído, com a condição de que quando uma pluralidade de R^8 está presente, a pluralidade de R^8 pode ser igual ou diferente entre si.

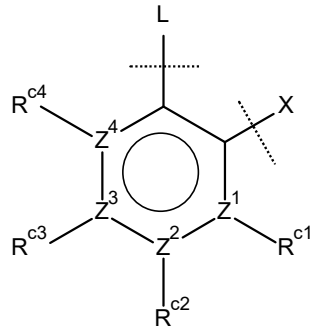
3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, ou um sal do mesmo, **caracterizado pelo** fato de que, na fórmula (I),
L é selecionado a partir do grupo que consiste nas seguintes fórmulas:
$-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-CR^6R^7-CR^6R^7-CR^6R^7-*$;
$-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-*$;
$-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-O-*$;
$-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-O-CR^6R^7-*$; e
$-CR^4R^5-CR^4R^5-O-CR^6R^7-CR^6R^7-*$.

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, ou um sal do mesmo, **caracterizado pelo** fato de que, na fórmula (I),
R^1 é OH ou ORy;
Ry é um grupo C_{1-6} alquila;
R^2 e R^3, que podem ser iguais ou diferentes, são um átomo de hidrogênio ou um grupo C_{1-3} alquila;
X é C(=O);
anel A é um anel de benzeno que pode ter um substituinte (ou substituintes) adicional de um átomo de flúor, um átomo de cloro, um grupo C_{1-3} alquila opcionalmente substituída com 1

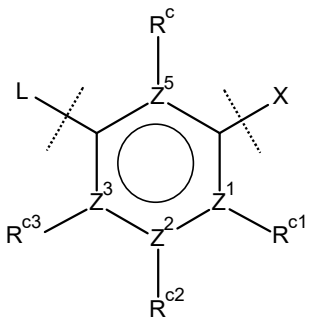
a 3 substituintes (selecionado a partir de um átomo de halogênio e um grupo C_{1-3} alcóxi), ou um grupo C_{1-3} alcóxi opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes (selecionado a partir de um átomo de halogênio e um grupo C_{1-3} alcóxi);

anel B é um anel de benzeno que pode ter um substituinte (ou substituintes) adicional de um átomo de flúor, um átomo de cloro, um grupo ciano, um grupo C_{1-3} alquila opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes (selecionado a partir de um átomo de halogênio e um grupo C_{1-3} alcóxi), ou um grupo C_{1-3} alcóxi opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes (selecionado a partir de um átomo de halogênio e um grupo C_{1-3} alcoxi); e

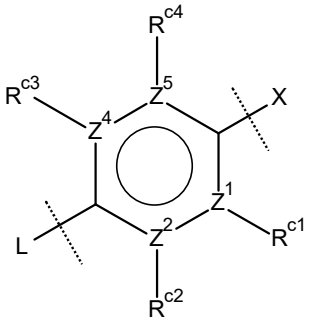
anel C é um grupo representado pela seguinte fórmula:



(C-3)



(C-4)



(C-5)

em que Z^1, Z^2, Z^3, Z^4 e Z^5, que podem ser iguais ou diferentes, são um átomo de carbono ou um átomo de nitrogênio;

R^c é um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo nitro, um grupo ciano, um hidróxi grupo, um grupo C_{1-6} alquila opcionalmente halogenado, um grupo C_{1-6} alcóxi opcionalmente halogenado ou um grupo C_{3-10} cicloalquila; e

R^{c1}, R^{c2}, R^{c3} e R^{c4}, que podem ser iguais ou diferentes, são

um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo hidróxi, um grupo C_{1-6} alquila opcionalmente halogenado, um grupo C_{1-6} alcóxi opcionalmente halogenado ou um grupo C_{3-10} cicloalquila; ou dois adjacentes de R^{c1}, R^{c2}, R^{c3} e R^{c4} podem ser unidos para formar um anel opcionalmente substituído, com a condição de que quando Z^1, Z^2, Z^3, Z^4 ou Z^5 é um átomo de nitrogênio, R^c, R^{c1}, R^{c2}, R^{c3} ou R^{c4} não está presente.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, ou um sal do mesmo, **caracterizado pelo** fato de que, na fórmula (I),

R^1 é OH;

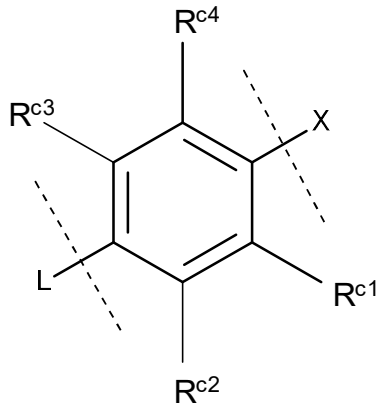
R^2 e R^3, que podem ser iguais ou diferentes, são um átomo de hidrogênio ou um grupo C_{1-3} alquila;

X é C(=O);

anel A é um anel de benzeno que pode ter um substituinte (ou substituintes) adicional de um grupo C_{1-3} alquila;

anel B é um anel de benzeno que não tem um substituinte (ou substituintes) adicional; e

anel C é um grupo representado pela seguinte fórmula:



em que

R^{c1} e R^{c4}, que podem ser iguais ou diferentes, são um átomo

de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila opcionalmente halogenado, um grupo C_{1-6} alcóxi opcionalmente halogenado, um átomo de cloro ou um átomo de flúor, e R^{c2} e R^{c3} são, cada um, um átomo de hidrogênio; e

L é $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-*$,

$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-O-*$,

$-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_2-*$ ou

$-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-*$.

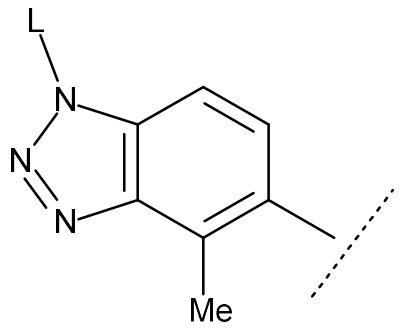
6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, ou um sal do mesmo, **caracterizado pelo** fato de que, na fórmula (I),

R^1 é OH;

R^2 e R^3, que podem ser iguais ou diferentes, são um átomo de hidrogênio ou um grupo metila;

X é C(=O);

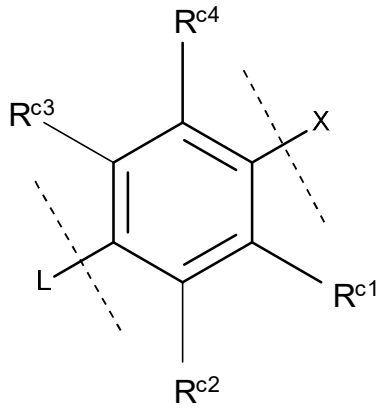
anel A é uma estrutura representada pela seguinte fórmula:



;

anel B: um anel de benzeno que não tem um substituinte adicional;

anel C: um grupo representado pela seguinte fórmula:



em que

R^{c1} e R^{c4}, que podem ser iguais ou diferentes, são um átomo de hidrogênio, um átomo de cloro ou um grupo metila, e R^{c2} e R^{c3} são, cada um, um átomo de hidrogênio; e

L é $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-*$,

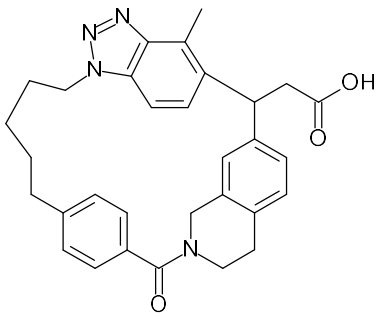
$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-O-*$,

$-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_2-*$ ou

$-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-*$.

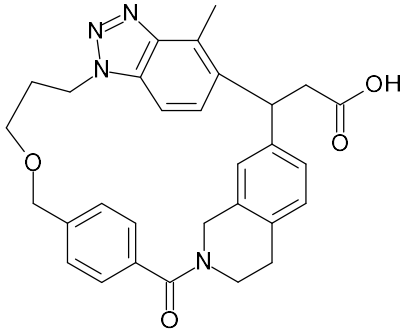
7. Composto **caracterizado por** ser selecionado a partir do grupo que consiste no seguinte:

ácido [32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético:



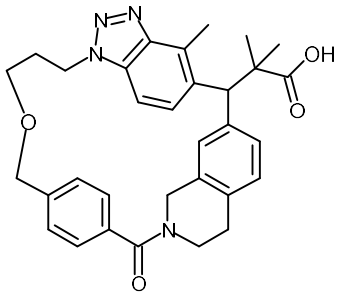
;

ácido [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético:



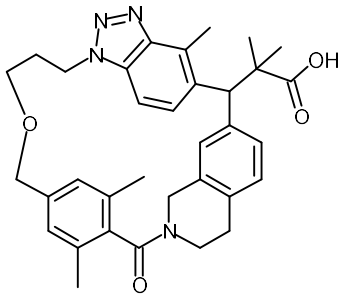
;

ácido 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]propiônico:



;

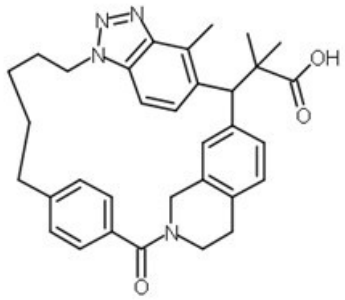
ácido 2-metil-2-[18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra-aza-hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]propiônico:



;

ácido 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetra-aza-

hexaciclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]propiônico



;

ou um sal do mesmo.

8. Medicamento **caracterizado por** compreender o composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7 ou um sal do mesmo.

9. Medicamento, de acordo com a reivindicação 8, sendo o medicamento **caracterizado por** ser um ativador de NRF2.

10. Medicamento, de acordo com a reivindicação 8, sendo o medicamento **caracterizado por** ser um agente preventivo ou terapêutico para doença hepática e de duto biliar, doença cardiovascular, doença pulmonar, doença renal, doença do sistema nervoso central, câncer, doença falciforme, doença mitocondrial ou doença inflamatória.

11. Composição farmacêutica **caracterizada por** compreender o composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso na prevenção ou no tratamento de doença hepática e de duto biliar, doença cardiovascular, doença pulmonar, doença renal, doença do sistema nervoso central, câncer, doença falciforme, doença mitocondrial ou doença inflamatória.

12. Método de ativação de NRF2 em um mamífero **caracterizado por** compreender administrar o composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7 ou um sal do mesmo ao mamífero em uma quantidade eficaz.

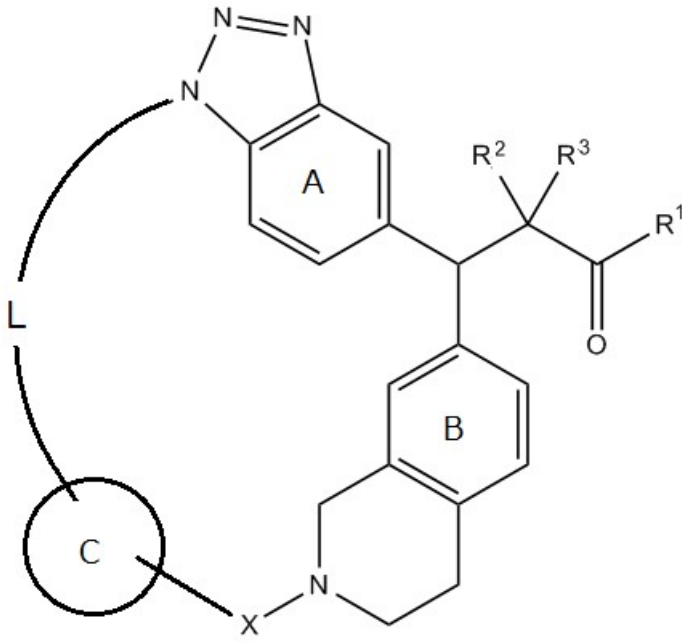
13. Método de prevenção ou tratamento de doença hepática e de duto biliar, doença cardiovascular, doença pulmonar, doença renal, doença do sistema nervoso central, câncer, doença falciforme, doença mitocondrial ou doença inflamatória em um mamífero, sendo o método **caracterizado por** compreender administrar o composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7 ou um sal do mesmo ao mamífero.

14. Uso do composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7 ou um sal do mesmo **caracterizado por** ser para produzir um agente preventivo ou terapêutico para doença hepática e de duto biliar, doença cardiovascular, doença pulmonar, doença renal, doença do sistema nervoso central, câncer, doença falciforme, doença mitocondrial ou doença inflamatória.

RESUMO

"COMPOSTO MACROCÍCLICO E USO DO MESMO"

Um composto representado pela seguinte fórmula (I):



(I)

em que cada símbolo na fórmula é como descrito no presente documento
ou um sal do mesmo tem uma atividade de ativação de NRF2 e espera-se que seja útil como um agente preventivo ou terapêutico para doenças associadas à tensão oxidativa, em particular, doença hepática (por exemplo, esteato-hepatite não alcoólica (NASH)), doença cardiovascular (por exemplo, insuficiência cardíaca ou hipertensão arterial pulmonar), doença pulmonar (por exemplo, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD)), doença renal (por exemplo, doença renal

crônica (CKD) ou ferimento renal agudo (AKI)), doença do sistema nervoso central (por exemplo, doença de Parkinson), doença mitocondrial (por exemplo, ataxia motora de Friedreich, miopatia mitocondrial), doença inflamatória (por exemplo, esclerose múltipla (MS), doença inflamatória intestinal (IBD)), doença falciforme, câncer ou similares.

Este anexo apresenta o código de controle da listagem de sequências biológicas.

Código de Controle

Campo 1

Campo 2

Outras Informações:

- Nome do Arquivo: 2021-6364_ListadoSecuencias.txt
- Data de Geração do Código: 02/06/2021
- Hora de Geração do Código: 10:54:21
- Código de Controle:
  - Campo 1: E643CDB770ABC0E8
  - Campo 2: 3FBF98A0D847CA21