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

(11) PI 0918476-7 B1

(22) Data do Depósito: 16/10/2009

(45) Data de Concessão: 06/04/2021

(54) Título: COMPOSTOS DÍMEROS DE PIRROLOBENZODIAZEPINA ASSIMÉTRICOS E USO DOS MESMOS PARA TRATAR UMA DOENÇA PROLIFERATIVA

(51) Int.Cl.: C07D 487/04; A61K 31/5517; A61P 35/00.

(30) Prioridade Unionista: 17/10/2008 GB 0819095.1.

(73) Titular(es): MEDIMMUNE LIMITED.

(72) Inventor(es): PHILIP WILSON HOWARD; STEPHEN JOHN GREGSON; LUKE MASTERSON.

(86) Pedido PCT: PCT GB2009002498 de 16/10/2009

(87) Publicação PCT: WO 2010/043880 de 22/04/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 01/03/2011

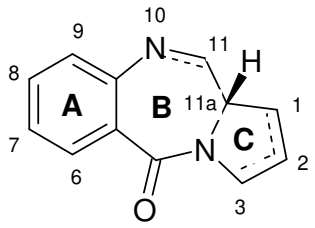
(57) Resumo: DÍMEROS DE PIRROLOBENZODIAZEPINA ASSIMÉTRICOS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS PROLIFERATIVAS. Reivindicam-se dímeros de pirrolobenzodiazepina (dímeros de PBD) assimétricos de fórmula (I), que são assimétricos devido pelos menos aos valores que as variáveis R12 e R2 representam. Fómula (I), onde R2 é de fórmula (II), onde A é um grupo arila de C5-7, X é selecionado a partir do grupo que compreende: OH, SH, CO2H, COH, N=C=O NHRn, onde Rn é selecionado a partir do grupo que compreende H e alquila de C1-4, e (OC2H4)mOCH3, onde m é 1 a 3, e:-Z-(CH2)n-, onde Z é selecionado a partir de uma ligação simples, O, S e NH e n é de 1 a 3; ou (ii) Q1 é -CH=CH-, e Q2 é uma ligação simples; R12 é um grupo arila de C5-10, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que compreende: halo, nitro, ciano, éter, alquila de C1-7, heterociclila de C3-7 e bis-óxi-alquileno de C1-3. As outras variáveis são como definidas nas reivindicações. Os compostos são úteis para o tratamento de doenças proliferativas.

“COMPOSTOS DÍMEROS DE PIRROLOBENZODIAZEPINA ASSIMÉTRICOS E USO DOS MESMOS PARA TRATAR UMA DOENÇA PROLIFERATIVA”

[001]A presente invenção refere-se às pirrolobenzodiazepinas (PBDs), em particular aos dímeros de pirrolobenzodiazepina tendo uma ligação dupla C2-C3 e um grupo arila na posição C2 em cada unidade de monômero.

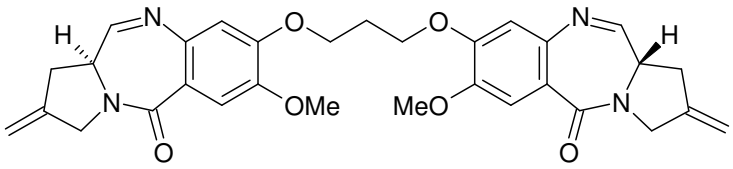
Fundamentos da invenção

[002]Algumas pirrolobenzodiazepinas (PBDs) têm a capacidade de reconhecer e se ligar a sequências específicas de DNA; a sequência preferida é PuGPu. O primeiro antibiótico antitumor de PBD, a antramicina, foi descoberto em 1965 (Leimgruber, e col., *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 5793-5795 (1965); Leimgruber, e col., *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 5791-5793 (1965)). Desde então, foram descritas diversas PBDs de ocorrência natural, e mais de 10 rotas sintéticas foram desenvolvidas para uma variedade de análogos (Thurston, e col., *Chem. Rev.* 1994, 433-465 (1994)). Os membros da família incluem a abeimicina (Hochlowski, e col., *J. Antibiotics*, 40, 145-148 (1987)), a quicamicina (Konishi, e col., *J. Antibiotics,* 37, 200-206 (1984)), o DC-81 (Patente Japonesa 58-180 487; Thurston, e col., *Chem. Brit.*, 26, 767-772 (1990); Bose, e col., *Tetrahedron*, 48, 751-758 (1992)), a mazetramicina (Kuminoto, e col., *J. Antibiotics*, 33, 665-667 (1980)), as neotramicinas A e B (Takeuchi, e col., *J. Antibiotics*, 29, 93-96 (1976)), a porotramicina (Tsunakawa, e col., *J. Antibiotics*, 41, 1366-1373 (1988)), a protracarcina (Shimizu, e col, *J. Antibiotics*, 29, 2492-2503 (1982); Langley e Thurston, *J. Org. Chem.*, 52, 91-97 (1987)), a sibanomicina (DC-102) (Hara, e col., *J. Antibiotics*, 41, 702-704 (1988); Itoh, e col., *J. Antibiotics*, 41, 1281-1284 (1988)), a sibiromicina (Leber, e col., *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 2992-2993 (1988)) e a tomamicina (Arima, e col., *J. Antibiotics*, 25, 437-444 (1972)). As PBDs são da estrutura geral:



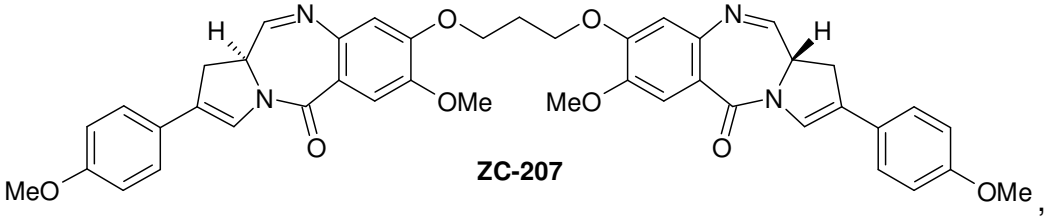
[003]Elas diferem no número, tipo e posição dos substituintes, tanto em seus anéis A aromáticos quanto nos anéis C de pirrolo, e no grau de saturação do anel C. No anel B há uma imina (N=C), ou uma carbinolamina (NH-CH(OH)), ou um éter carbinolamina metílico (NH-CH(OMe)) na posição N10-C11, que é o centro eletrofílico responsável por alquilar o DNA. Todos os produtos naturais conhecidos têm uma configuração (*S*) na posição C11a quiral, o que os provê com uma rotação da esquerda para a direita quando visto a partir do anel C para o anel A. Isto dá a eles o formato tridimensional apropriado para a isohelicidade com o sulco secundário do DNA de forma B, resultando em um encaixe pequeno no local de ligação (Kohn, Em *Antibiotics III*. Springer-Verlag, Nova York, págs. 3-11 (1975); Hurley e Needham-VanDevanter, *Acc. Chem. Res.*, 19, 230-237 (1986)). A sua capacidade de formar um aduto no sulco secundário os capacita de interferir com o processamento do DNA, por esta razão o seu uso como agentes antitumor.

[004]Foi anteriormente divulgado que a atividade biológica destas moléculas pode ser potencializada unindo duas unidades de PBD juntas através de suas funcionalidades hidroxila em C8/C' por meio de um ligador de alquileno flexível (Bose, D.S., e col., *J. Am. Chem. Soc.*, 114, 4939-4941 (1992); Thurston, D.E.,e col., *J. Org. Chem.*, 61, 8141-8147 (1996)). Acredita-se que os dímeros de PBD formem lesões no DNA seletivas para a sequência, tais como a reticulação entre fitas 5'-Pu-GATC-Py-3' palindrômica (Smellie, M., e col., *Biochemistry*, 42, 8232-8239 (2003); Martin, C., e col., *Biochemistry*, 44, 4135-4147), a qual acredita-se ser principalmente responsável por sua atividade biológica. Um exemplo de um dímero de PBD, o SG2000 (SJG-136):



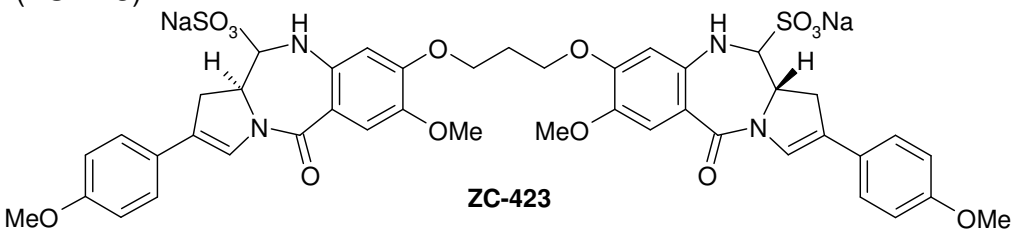
recentemente completou os ensaios clínicos de Fase I na área de oncologia e está prestes a entrar na Fase II (Gregson, S., e col., *J. Med. Chem.*, 44, 737-748 (2001); Alley, M.C., e col., *Cancer Research*, 64, 6700-6706 (2004); Hartley, J.A., e col., *Cancer Research*, 64, 6693-6699 (2004)).

[005]Mais recentemente, os presentes inventores anteriormente divulgaram no WO 2005/085251, os compostos de PBD diméricos tendo substituintes de arila em C2, tais como o SG2202 (ZC-207):



ZC-207

e no WO2006/111759, bissulfitos de tais compostos de PBD, por exemplo, o SG2285 (ZC-423):



ZC-423

[006]Estes compostos mostraram ser agentes citotóxicos altamente úteis (Howard, P.W., e col., *Bioorg. Med. Chem.* (2009), doi: 10.1016/j.bmcl.2009.09.012).

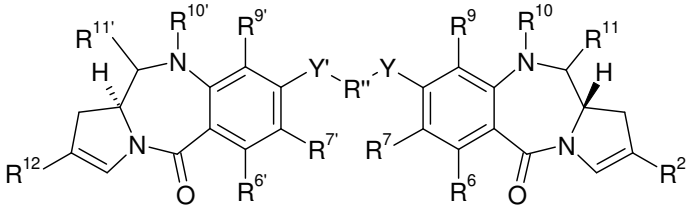
[007]Devido à maneira na qual estes compostos altamente potentes atuam na reticulação do DNA, estas moléculas têm sido preparadas simetricamente. Isto propicia uma síntese direta, por construção das porções de PBD simultaneamente tendo já formado a ligação do dímero, ou por reação das porções de PBD já construídas com o grupo de ligação de dímero.

Divulgação da Invenção

[008]Os presentes inventores desenvolveram um composto de PBD dimérico

assimétrico contendo grupos arila na posição C2 de cada monômero, onde um destes grupos contém um substituinte projetado para proporcionar uma âncora para a ligação do composto a uma outra porção.

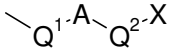
[009]A presente invenção compreende um composto com a fórmula I:



I

onde:

R^2 é da fórmula II:



II

onde A é um grupo arila de C_{5-7}, X é selecionado a partir do grupo que compreende: OH, SH, CO_2H, COH, N=C=O, NHR^N, onde R^N é selecionado a partir do grupo que compreende H e alquila de C_{1-4}, e $(OC_2H_4)_mOCH_3$, onde m é 1 a 3, e:

(i) Q^1 é uma ligação simples, e Q^2 é selecionado a partir de uma ligação simples e -Z-$(CH_2)_n$-, onde Z é selecionado a partir de uma ligação simples, O, S e NH e é de 1 a 3; ou

(ii) Q^1 é -CH=CH-, e Q^2 é uma ligação simples;

R^{12} é um grupo arila de C_{5-10}, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que compreende: halo, nitro, ciano, éter, alquila de C_{1-7}, heterociclila de C_{3-7} e bis-óxi-alquileno de C_{1-3};

R^6 e R^9 são independentemente selecionados a partir de H, R, OH, OR, SH, SR, NH_2, NHR, NRR', nitro, Me_3Sn e halo;

onde R e R' são independentemente selecionados a partir de grupos alquila de C_{1-12} opcionalmente substituída, heterociclila de C_{3-20} e arila de C_{5-20};

R^7 é selecionado a partir de H, R, OH, OR, SH, SR, NH_2, NHR, NHRR', nitro, Me_3Sn e halo;

ou:

(a) R^{10} é H, e R^{11} é OH, OR^A, onde R^A é alquila de C_{1-4};

(b) R^{10} e R^{11} formam uma ligação dupla nitrogênio-carbono entre os átomos de nitrogênio e carbono aos quais eles estão ligados; ou

(c) R^{10} é H e R^{11} é SO_zM, onde z é 2 ou 3 e M é um cátion monovalente farmaceuticamente aceitável;

R" é um grupo alquileno de C_{3-12}, cuja cadeia pode ser interrompida por um ou mais heteroátomos, p.ex., O, S, NR^{N2} (onde R^{N2} é H ou alquila de C_{1-4}), e/ou anéis aromáticos, p.ex., benzeno ou piridina;

Y e Y' são selecionados a partir de O, S, ou NH;

$R^{6'}$, $R^{7'}$, $R^{9'}$ são selecionados a partir dos mesmos grupos que R^6, R^7 e R^9, respectivamente, e $R^{10'}$ e $R^{11'}$ são os mesmos que R^{10} e R^{11}, onde se R^{11} e $R^{11'}$ forem SO_zM, M pode representar um cátion divalente farmaceuticamente aceitável.

[0010]Um segundo aspecto da presente invenção proporciona o uso de um composto do primeiro aspecto da invenção na manufatura de um medicamento para o tratamento de uma doença proliferativa. O segundo aspecto também proporciona um composto do primeiro aspecto da invenção para uso no tratamento de uma doença proliferativa.

[0011]Alguém de habilidade comum na técnica está prontamente apto a determinar se um conjugado candidato trata ou não uma condição proliferativa para qualquer tipo particular de célula. Por exemplo, os ensaios que podem ser convenientemente usados para avaliar a atividade oferecida por um composto particular são descritos nos exemplos abaixo.

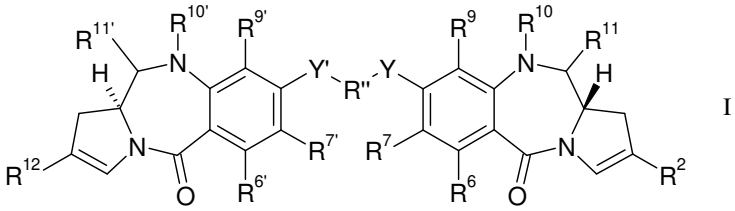
[0012]O termo "doença proliferativa" diz respeito a uma proliferação celular indesejada ou incontrolada de células excessivas ou anormais que é indesejada, tal como, o crescimento neoplástico ou hiperplástico, quer seja *in vitro*, quer seja *in vivo*.

[0013]Os exemplos de condições proliferativas incluem, porém não estão

imitados à proliferação celular benigna, pré-maligna, e maligna, incluindo, porém não limitada aos neoplasmas e tumores (p.ex., histiocitoma, glioma, astrocitoma, osteoma), cânceres (p.ex., câncer do pulmão, câncer do pulmão de células pequenas, câncer gastrointestinal, câncer do intestino, câncer do cólon, carcinoma da mama, carcinoma ovariano, câncer da próstata, câncer testicular, câncer do fígado, câncer do rim, câncer da bexiga, câncer do pâncreas, câncer do cérebro, sarcoma, osteossarcoma, sarcoma de Kaposi, melanoma), leucemias, psoríase, doenças ósseas, distúrbios fibroproliferativos (p.ex., dos tecidos conjuntivos), e aterosclerose. Os cânceres de interesse particular incluem, porém não estão limitados às leucemias e cânceres ovarianos.

[0014]Qualquer tipo de célula pode ser tratado, incluindo, porém não limitado ao de pulmão, gastrointestinal (incluindo, p.ex., intestino, cólon) mama (mamário), ovariano, próstata, fígado (hepático), rim (renal), bexiga, pâncreas, cérebro, e pele.

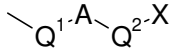
[0015]Um terceiro aspecto da presente invenção compreende um composto de fórmula II:



I

onde:

R^2 é da fórmula II:



II

onde A é um grupo arila de C_{5-7}, X é selecionado a partir do grupo que compreende: OH, SH, CO_2H, COH, N=C=O, NHR^N, onde R^N é selecionado a partir do grupo que compreende H e alquila de C_{1-4}, e $(OC_2H_4)_mOCH_3$, onde m é 1 a 3, e:

(i) Q^1 é uma ligação simples, e Q^2 é selecionado a partir de uma ligação simples e $-Z-(CH_2)_n-$, onde Z é selecionado a partir de uma ligação simples, O, S e NH e é de 1 a 3; ou

(ii) Q^1 é -CH=CH-, e Q^2 é uma ligação simples;

R^{12} é um grupo arila de C_{5-10}, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que compreende: halo, nitro, ciano, éter, alquila de C_{1-7}, heterociclila de C_{3-7} e bis-óxi-alquileno de C_{1-3};

R^6 e R^9 são independentemente selecionados a partir de H, R, OH, OR, SH, SR, NH_2, NHR, NRR', nitro, Me_3Sn e halo;

onde R e R' são independentemente selecionados a partir de grupos alquila de C_{1-12} opcionalmente substituída, heterociclila de C_{3-20} e arila de C_{5-20};

R^7 é selecionado a partir de H, R, OH, OR, SH, SR, NH_2, NHR, NHRR', nitro, Me_3Sn e halo;

ou:

(a) R^{10} é um grupo protetor de nitrogênio de carbamato, e R^{11} é O-$Prot^O$, onde $Prot^O$ é um grupo protetor de oxigênio;

(b) R^{10} é um grupo protetor de nitrogênio hemiaminal e R^{11} é um grupo oxo;

R" é um grupo alquileno de C_{3-12}, cuja cadeia pode ser interrompida por um ou mais heteroátomos, p.ex., O, S, NR^{N2} (onde R^{N2} é H ou alquila de C_{1-4}), e/ou anéis aromáticos, p.ex., benzeno ou piridina;

Y e Y' são selecionados a partir de O, S, ou NH;

$R^{6'}$, $R^{7'}$, $R^{9'}$ são selecionados a partir dos mesmos grupos que R^6, R^7 e R^9, respectivamente, e $R^{10'}$ e $R^{11'}$ são os mesmos que R^{10} e R^{11}.

[0016]Um quarto aspecto da presente invenção compreende um método de preparar um composto de fórmula I a partir de um composto de fórmula II por desproteção da ligação de imina.

[0017]Os compostos de PBD diméricos assimétricos da presente invenção são preparados por estratégias diferentes daquelas anteriormente empregadas na preparação de compostos de PBD diméricos simétricos. Em particular, os presentes inventores desenvolveram um método que envolve adicionar cada substituinte de

arila em C2 a um núcleo de dímero de PBD simétrico em etapas separadas do método. Desse modo, um quinto aspecto da presente invenção proporciona um método de preparar um composto do primeiro ou do terceiro aspecto da invenção, compreendendo pelo menos uma das etapas do método especificadas abaixo.

Definições

Cátions farmaceuticamente aceitáveis

[0018]Os exemplos de cátions monovalentes e divalentes farmaceuticamente aceitáveis são discutidos em Berge, e col., *J. Pharm. Sci.*, 66, 1-19 (1977), que é incorporado neste documento por referência.

[0019]O cátion farmaceuticamente aceitável pode ser inorgânico ou orgânico.

[0020]Os exemplos de cátions inorgânicos monovalentes farmaceuticamente aceitáveis incluem, porém não estão imitados aos íons de metais alcalinos, tais como Na^+e K^+. Os exemplos de cátions inorgânicos divalentes farmaceuticamente aceitáveis incluem, porém não estão limitados aos cátions alcalinos terrosos, tais como Ca^{2+} e Mg^{2+}. Os exemplos de cátions orgânicos farmaceuticamente aceitáveis incluem, porém não estão limitados ao íon amônio (i.e., NH_4^+) e íons amônio substituídos (p.ex., NH_3R^+, $NH_2R_2^+$, NHR_3^+, NR_4^+). Os exemplos de alguns íons amônio substituídos adequados são aqueles derivados de: etilamina, dietilamina, dicicloexilamina, trietilamina, butilamina, etilenodiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, benzilamina, fenilbenzilamina, colina, meglumina, e trometamina, bem como aminoácidos, tais como lisina e arginina. Um exemplo de um íon amônio quaternário comum é o $N(CH_3)_4^+$.

Substituintes

[0021]A expressão "opcionalmente substituído", como usada neste documento, diz respeito a um grupo principal que pode ser não substituído ou que pode ser substituído.

[0022]Salvo indicação em contrário, o termo "substituído", como usado neste documento, diz respeito a um grupo principal que contém um ou mais substituintes. O termo "substituinte" é usado neste documento no sentido convencional e refere-se a uma porção química que está covalentemente ligada a, ou se apropriado, fundida a, um grupo principal. Conhece-se bem uma ampla variedade de substituintes, e os métodos para a sua formação e introdução em uma variedade de grupos principais são também bastante conhecidos.

Os exemplos dos substituintes são descritos em mais detalhe abaixo.

[0023]Alquila de C_{1-12}: O termo "alquila de C_{1-12}", como usado neste documento, diz respeito a uma porção monovalente obtida por remoção de um átomo de hidrogênio de um átomo de carbono de um composto de hidrocarboneto tendo de 1 a 12 átomos de carbono, que pode ser alifática ou alicíclica, e que pode ser saturada ou insaturada (p.ex., parcialmente insaturada, totalmente insaturada). Assim, o termo "alquila" inclui as subclasses alquenila, alquinila, cicloalquila, etc., discutidas abaixo.

[0024]Os exemplos de grupos alquila saturados incluem, porém não estão limitados à metila (C_1), etila (C_2), propila (C_3), butila (C_4), pentila (C_5), hexila (C_6) e heptila (C_7).

[0025]Os exemplos de grupos alquila lineares saturados incluem, porém não estão limitados à metila (C_1), etila (C_2), n-propila (C_3), n-butila (C_4), n-pentila (amila) (C_5), n-hexila (C_6) e n-heptila (C_7).

[0026]Os exemplos de grupos alquila ramificados saturados incluem a iso-propila (C_3), iso-butila (C_4), sec-butila (C_4), terc-butila (C_4), iso-pentila (C_5), e neo-pentila (C_5).

[0027]Alquenila de C_{2-12}: O termo "alquenila de C_{2-12}", conforme usado neste documento, diz respeito a um grupo alquila tendo uma ou mais ligações duplas carbono-carbono.

[0028]Os exemplos de grupos alquenila insaturados incluem, porém não estão limitados à etenila (vinila, -CH=CH_2), 1-propenila (-CH=CH-CH_3), 2-propenila (alila, -CH-CH=CH_2), isopropenila (1-metilvinila, -C(CH_3)=CH_2), butenila (C_4), pentenila (C_5), e hexenila (C_6).

[0029]Alquinila de C_{2-12}: O termo "alquinila de C_{2-12}", conforme usado neste documento, diz respeito a um grupo alquila tendo uma ou mais ligações triplas carbono-carbono.

[0030]Os exemplos de grupos alquinila insaturados incluem, porém não estão limitados à etinila (-C≡CH) e 2-propinila (propargila, -CH_2-C≡CH).

[0031]Cicloalquila de C_{3-12}: O termo "cicloalquila de C_{3-12}", conforme usado neste documento, diz respeito a um grupo alquila que é também um grupo ciclila; ou seja, uma porção monovalente obtida por remoção de um átomo de hidrogênio de um átomo do anel alicícico de um composto de hidrocarboneto cíclico (carbocíclico), porção esta que tem de 3 a 7 átomos de carbono, incluindo de 3 a 7 átomos no anel.

[0032]Os exemplos de grupos cicloalquila incluem, porém não estão limitados àqueles derivados de:

compostos de hidrocarbonetos monocíclicos saturados:

ciclopropano (C_3), ciclobutano (C_4), ciclopentano (C_5), cicloexano (C_6), cicloeptano (C_7), metilciclopropano (C_4), dimetilciclopropano (C_5), metilciclobutano (C_5), dimetilciclobutano (C_6), metilciclopentano (C_6), dimetilciclopentano (C_7) e metilcicloexano (C_7);

compostos de hidrocarbonetos monocíclicos insaturados:

ciclopropeno (C_3), ciclobuteno (C_4), ciclopenteno (C_5), cicloexeno (C_6), metilciclopropeno (C_4), dimetilciclopropeno (C_5), metilciclobuteno (C_5), dimetilciclobuteno (C_6), metilciclopenteno (C_6), dimetilciclopenteno (C_7) e metilcicloexeno (C_7); e

compostos de hidrocarbonetos policíclicos saturados:

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

[0033]Heterociclila de C_{3-20}: O termo "heterociclila de C_{3-20}", conforme usado neste documento, diz respeito a uma porção monovalente obtida por remoção de um átomo de hidrogênio de um átomo do anel de um composto heterocíclico, porção esta que tem de 3 a 20 átomos no anel, dos quais 1 a 10 são heteroátomos do anel. De preferência, cada anel tem de 3 a 7 átomos no anel, dos quais de 1 a 4 são heteroátomos do anel.

[0034]Neste contexto, os sufixos (p.ex., C_{3-20}, C_{3-7}, C_{5-6}, etc.) significam o número de átomos no anel, ou a faixa de número de átomos no anel, quer sejam átomos de carbono, quer sejam heteroátomos. Por exemplo, o termo "heterociclila de C_{5-6}", conforme usado neste documento, diz respeito a um grupo heterociclila tendo 5 ou 6 átomos no anel.

[0035]Os exemplos de grupos heterociclila monocíclicos incluem, porém não estão limitados àqueles derivados de:

N_1: aziridina (C_3), azetidina (C_4), pirrolidina (tetraidropirrol) (C_5), pirrolina (p.ex., 3-pirrolina, 2,5-diidropirrol) (C_5), 2H-pirrol ou 3H-pirrol (isopirrol, isoazol) (C_5), piperidina (C_6), diidropiridina (C_6), tetraidropiridina (C_6), azepina (C_7);

O_1: oxirano (C_3), oxetano (C_4), oxolano (tetraidrofurano) (C_5), oxol (diidrofurano) (C_5), oxano (tetraidropirano) (C_6), diidropirano (C_6), pirano (C_6), oxepina (C_7);

S_1: tiirano (C_3), tietano (C_4), tiolano (tetraidrotiofeno) (C_5), tiano (tetraidrotiopirano) (C_6), tiepano (C_7);

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

O_3: trioxano (C_6);

N_2: imidazolidina (C_5), pirazolidina (diazolidina) (C_5), imidazolina (C_5), pirazolina (diidropirazol) (C_5), piperazina (C_6);

N_1O_1: tetraidrooxazol (C_5), diidrooxazol (C_5), tetraidroisoxazol (C_5),

diidroisoxazol (C_5), morfolina (C_6), tetraidrooxazina (C_6), diidrooxazina (C_6), oxazina (C_6);

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

N_2O_1: oxadiazina (C_6);

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

$N_1O_1S_1$: oxatiazina (C_6).

[0036]Os exemplos de grupos heterociclila monocíclicos substituídos incluem aqueles derivados de sacarídeos, na forma cíclica, por exemplo, furanoses (C_5), tais como arabinofuranose, lixofuranose, ribofuranose, e xilofuranose, e piranoses (C_6), tais como alopiranose, altropiranose, glicopiranose, manopiranose, gulopiranose, idopiranose, galactopiranose, e talopiranose.

[0037]Arila de C_{5-20}: O termo "arila de C_{5-20}", conforme usado neste documento, diz respeito a uma porção monovalente obtida por remoção de um átomo de hidrogênio de um átomo do anel aromático de um composto aromático, porção esta que tem de 3 a 20 átomos no anel. De preferência, cada anel tem de 5 a 7 átomos no anel.

[0038]Neste contexto, os sufixos (p.ex., C_{3-20}, C_{5-7}, C_{5-6}, etc.) significam o número de átomos no anel, ou a faixa de número de átomos no anel, quer sejam átomos de carbono, quer sejam heteroátomos. Por exemplo, o termo "arila de C_{5-6}", conforme usado neste documento, diz respeito a um grupo arila tendo 5 ou 6 átomos no anel.

[0039]Os átomos do anel podem ser todos átomos de carbono, como nos "grupos carboarila".

[0040]Os exemplos de grupos carboarila incluem, porém não estão limitados àqueles derivados de benzeno (i.e., fenila) (C_6), naftaleno (C_{10}), azuleno (C_{10}), antraceno (C_{14}), fenantreno (C_{14}), naftaceno (C_{18}), e pireno (C_{16}).

[0041]Os exemplos de grupos arila que compreendem anéis fundidos, pelo

menos um dos quais é um anel aromático, incluem, porém não estão limitados aos grupos derivados de indano (p.ex., 2,3-diidro-1H-indeno) (C_9), indeno (C_9), isoindeno (C_9), tetralina (1,2,3,4-tetraidronaftaleno (C_{10}), acenafteno (C_{12}), fluoreno (C_{13}), fenaleno (C_{13}), acefenantreno (C_{15}), e aceantreno (C_{16}).

[0042]Alternativamente, os átomos do anel podem incluir um ou mais heteroátomos, como nos "grupos heteroarila". Os exemplos de grupos heteroarila monocíclicos incluem, porém não estão limitados àqueles derivados de:

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

O_1: furano (oxol) (C_5);

S_1: tiofeno (tiol) (C_5);

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

N_2O_1: oxadiazol (furazano) (C_5);

N_3O_1: oxatriazol (C_5);

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

N_2: imidazol (1,3-diazol) (C_5), pirazol (1,2-diazol) (C_5), piridazina (1,2-diazina) (C_6), pirimidina (1,3-diazina) (C_6) (p.ex., citosina, timina, uracil), pirazina (1,4-diazina) (C_6);

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

N_4: tetrazol (C_5).

Os exemplos de heteroarila que compreendem anéis fundidos incluem, porém não estão limitados a:

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

C_{10} (com 2 anéis fundidos) derivados de cromeno (O_1), isocromeno (O_1),

cromano (O_1), isocromano (O_1), benzodioxano (O_2), quinolina (N_1), isoquinolina (N_1), quinolizina (N_1), benzoxazina (N_1O_1), benzodiazina (N_2), piridopiridina (N_2), quinoxalina (N_2), quinazolina (N_2), cinolina (N_2), ftalazina (N_2), naftiridina (N_2), pteridina (N_4);

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

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

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

[0043]Os grupos acima mencionados, quer sozinhos, quer parte de um outro substituinte, podem, eles próprios, opcionalmente ser substituídos com um ou mais grupos selecionados a partir deles mesmos e dos substituintes adicionais listados abaixo.

[0044]Halo: -F, -Cl, -Br, e -I.

[0045]Hidróxi: -OH.

[0046]Éter: -OR, onde R é um substituinte de éter, por exemplo, um grupo alquila de C_{1-7} (também referido como um grupo alcóxi de C_{1-7}, discutido abaixo), um grupo heterociclila de C_{3-20} (também referido como um grupo heterociclilóxi de C_{3-20}), ou um grupo arila de C_{5-20} (também referido como um grupo arilóxi de C_{5-20}), preferivelmente um grupo alquila de C_{1-7}.

[0047]Alcóxi: -OR, onde R é um grupo alquila, por exemplo, um grupo alquila de C_{1-7}. Os exemplos de grupos alcóxi de C_{1-7} incluem, porém não estão limitados ao -OMe (metóxi), -OEt (etóxi), -O(nPr) (n-propóxi), -O(iPr) (isopropóxi), -O(nBu) (n-butóxi), -O(sBu) (sec-butóxi), -O(iBu) (isobutóxi), e -O(tBu) (terc-butóxi).

[0048]Acetal: $-CH(OR^1)(OR^2)$, onde R^1 e R^2 são independentemente substituintes de acetal, por exemplo, um grupo alquila de C_{1-7}, um grupo heterociclila

de C_{3-20}, ou um grupo arila de C_{5-20}, preferivelmente um grupo alquila de C_{1-7}, ou, no caso de um grupo acetal "cíclico", R^1 e R^2, considerados juntos com os dois átomos de oxigênio aos quais eles estão unidos, e os átomos de carbono aos quais eles estão unidos, formam um anel heterocíclico tendo de 4 a 8 átomos no anel. Os exemplos de grupos acetal incluem, porém não estão limitados ao $-CH(OMe)_2$, $-CH(OEt)_2$, e -CH(OMe)(OEt).

[0049]Hemiacetal: $-CH(OH)(OR^1)$, onde R^1 é um substituinte de hemiacetal, por exemplo, um grupo alquila de C_{1-7}, um grupo heterociclila de C_{3-20}, ou um grupo arila de C_{5-20}, preferivelmente um grupo alquila de C_{1-7}. Os exemplos de grupos hemiacetal incluem, porém não estão limitados ao -CH(OH)(OMe) e -CH(OH)(OEt).

[0050]Cetal: $-CR(OR^1)(OR^2)$, onde R^1 e R^2 são como definidos para os acetais, e R é um substituinte de cetal que não o hidrogênio, por exemplo, um grupo alquila de C_{1-7}, um grupo heterociclila de C_{3-20}, ou um grupo arila de C_{5-20}, preferivelmente um grupo alquila de C_{1-7}. Os exemplos de grupos cetal incluem, porém não estão limitados ao $-C(Me)(OMe)_2$, $-C(Me)(OEt)_2$, -C(Me)(OMe)(OEt), $-C(Et)(OMe)_2$, $-C(Et)(OEt)_2$, e -C(Et)(OMe)(OEt).

[0051]Hemicetal: $-CR(OH)(OR^1)$, onde R^1 é como definido para os hemiacetais, e R é um substituinte de hemicetal que não o hidrogênio, por exemplo, um grupo alquila de C_{1-7}, um grupo heterociclila de C_{3-20}, ou um grupo arila de C_{5-20}, preferivelmente um grupo alquila de C_{1-7}. Os exemplos de grupos hemicetal incluem, porém não estão limitados ao -C(Me)(OH)(OMe), -C(Et)(OH)(OMe), -C(Me)(OH)(OEt), e -C(Et)(OH)(OEt).

[0052]Oxo (ceto, -ona): =O.

[0053]Tiona (tiocetona): =S.

[0054]Imino (imina): =NR, onde R é um substituinte de imino, por exemplo, hidrogênio, grupo alquila de C_{1-7}, um grupo heterociclila de C_{3-20}, ou um grupo arila de C_{5-20}, preferivelmente hidrogênio ou um grupo alquila de C_{1-7}. Os exemplos de

grupos éster incluem, porém não estão limitados ao =NH, =NMe, =NEt, e =NPh.

[0055]Formila (carbaldeído, carboxaldeído): -C(=O)H.

[0056]Acila (ceto): -C(=O)R, onde R é um substituinte de acila, por exemplo, um grupo alquila de C_{1-7} (também referido como alquilacila de C_{1-7} ou alcanoíla de C_{1-7}), um grupo heterociclila de C_{3-20} (também referido como heterociclilacila de C_{3-20}), ou um grupo arila de C_{5-20} (também referido como arilacila de C_{5-20}), preferivelmente um grupo alquila de C_{1-7}. Os exemplos de grupos acila incluem, porém não estão limitados ao -C(=O)CH_3 (acetila), -C(=O)CH_2CH_3 (propionila), -C(=O)$C(CH_3)_3$ (t-butirila), e -C(=O)Ph (benzoíla, fenona).

[0057]Carbóxi (ácido carboxílico): -C(=O)OH.

[0058]Tiocarbóxi (ácido tiocarboxílico): -C(=S)SH.

[0059]Tiolocarbóxi (ácido tiolocarboxílico): -C(=O)SH.

[0060]Tionocarbóxi (ácido tionocarboxílico): -C(=S)OH.

[0061]Ácido imídico: -C(=NH)OH.

[0062]Ácido hidroxâmico: -C(=NOH)OH.

[0063]Éster (carboxilato, éster do ácido carboxílico, oxicarbonila); -C(=O)OR, onde R é um substituinte de éster, por exemplo, um grupo alquila de C_{1-7}, um grupo heterociclila de C_{3-20}, ou um grupo arila de C_{5-20}, preferivelmente um grupo alquila de C_{1-7}. Os exemplos de grupos éster incluem, porém não estão limitados ao -C(=O)OCH_3, -C(=O)OCH_2CH_3, -C(=O)$OC(CH_3)_3$, e -C(=O)OPh.

[0064]Aciloxi (éster invertido): -OC(=O)R, onde R é um substituinte de aciloxi, por exemplo, um grupo alquila de C_{1-7}, um grupo heterociclila de C_{3-20}, ou um grupo arila de C_{5-20}, preferivelmente um grupo alquila de C_{1-7}. Os exemplos de grupos aciloxi incluem, porém não estão limitados ao -OC(=O)CH_3 (acetóxi), -OC(=O)CH_2CH_3, -OC(=O)$C(CH_3)_3$, -OC(=O)Ph, e -OC(=O)CH_2Ph.

[0065]Oxicarboilóxi: -OC(=O)OR, onde R é um substituinte de éster, por exemplo, um grupo alquila de C_{1-7}, um grupo heterociclila de C_{3-20}, ou um grupo arila

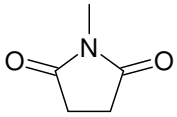
de C_{5-20}, preferivelmente um grupo alquila de C_{1-7}. Os exemplos de grupos éster incluem, porém não estão limitados ao $-OC(=O)OCH_3$, $-OC(=O)OCH_2CH_3$, $-OC(=O)OC(CH_3)_3$, e $-OC(=O)OPh$.

[0066]Amino: $-NR^1R^2$, onde R^1 e R^2 são independentemente substituintes de amino, por exemplo, hidrogênio, um grupo alquila de C_{1-7} (também referido como alquilamino de C_{1-7} ou di-alquilamino de C_{1-7}), um grupo heterociclila de C_{3-20}, ou um grupo arila de C_{5-20}, preferivelmente H ou um grupo alquila de C_{1-7}, ou, no caso de um grupo amino "cíclico", R^1 e R^2, considerados juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão unidos, formam um anel heterocíclico tendo de 4 a 8 átomos no anel. Os grupos amino podem ser primários ($-NH_2$), secundários ($-NHR^1$), ou terciários ($-NHR^1R^2$), e na forma catiônica, podem ser quaternários ($-^+NR^1R^2R^3$). Os exemplos de grupos amino incluem, porém não estão limitados ao $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHC(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, e -NHPh. Os exemplos de grupos amino cíclicos incluem, porém não estão limitados ao aziridino, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, e tiomorfolino.

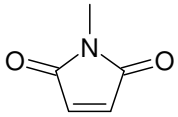
[0067]Amido (carbamoíla, carbamila, aminocarbonila, carboxamida); $-C(=O)NR^1R^2$, onde R^1 e R^2 são independentemente substituintes de amino, como definidos para os grupos amino. Os exemplos de grupos amido incluem, porém não estão limitados ao $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-C(=O)NHCH_2CH_3$, e $-C(=O)N(CH_2CH_3)_2$, bem como grupos amido nos quais R^1 e R^2, juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão unidos, formam uma estrutura heterocíclica, como em, por exemplo, piperidinocarbonila, morfolinocarbonila, tiomorfolinocarbonila, e piperazinocarbonila.

[0068]Tioamido (tiocarbamila): $-C(=S)NR^1R^2$, onde R^1 e R^2 são independentemente substituintes de amino, como definidos para os grupos amino. Os exemplos de grupos amido incluem, porém não estão limitados ao $-C(=S)NH_2$, $-C(=S)NHCH_3$, $-C(=S)N(CH_3)_2$, e $-C(=S)NHCH_2CH_3$.

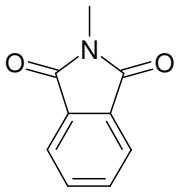
[0069]Acilamido (acilamino): -$NR^1C(=O)R^2$, onde R^1 é um substituinte de amida, por exemplo, hidrogênio, um grupo alquila de C_{1-7}, um grupo heterociclila de C_{3-20}, ou um grupo arila de C_{5-20}, preferivelmente hidrogênio ou um grupo alquila de C_{1-7}, e R^2 é um substituinte de acila, por exemplo, um grupo alquila de C_{1-7}, um grupo heterociclila de C_{3-20}, ou um grupo arila de C_{5-20}, preferivelmente hidrogênio ou um grupo alquila de C_{1-7}. Os exemplos de grupos acilamida incluem, porém não estão limitados ao -$NHC(=O)CH_3$, -$NHC(=O)CH_2CH_3$, e -NHC(=O)Ph. R^1 e R^2 podem, juntos, formar uma estrutura cíclica, como em, por exemplo, succinimidila, maleimidila, e ftalimidila:



succinimidila



maleimidila



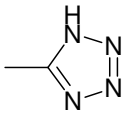
ftalimidila

[0070]Aminocarbonilóxi: -$OC(=O)NR^1R^2$, onde R^1 e R^2 são independentemente substituintes de amino, como definidos para os grupos amino. Os exemplos de grupos aminocarbonilóxi incluem, porém não estão limitados ao -$OC(=O)NH_2$, -OC(=O)NHMe, -$OC(=O)NMe_2$, e -$OC(=O)NEt_2$.

[0071]Ureído: : -$N(R^1)CONR^2R^3$, onde R^2 e R^3 são independentemente substituintes de amino, como definidos para os grupos amino, e R^1 é um substituinte de ureído, por exemplo, hidrogênio, um grupo alquila de C_{1-7}, um grupo heterociclila de C_{3-20}, ou um grupo arila de C_{5-20}, preferivelmente hidrogênio ou um grupo alquila de C_{1-7}. Os exemplos de grupos ureído incluem, porém não estão limitados ao -$NHCONH_2$, -NHCONHMe, -NHCONHEt, -$NHCONMe_2$, -$NHCONEt_2$, -$NMeCONH_2$, -NMeCONHMe, -NMeCONHEt, -$NMeCONMe_2$, e -$NMeCONEt_2$.

[0072]Guanidino: -$NH-C(=NH)NH_2$.

[0073]Tetrazolila: um anel aromático de cinco elementos tendo quatro átomos de nitrogênio e um átomo de carbono,



Imino: =NR, onde R é um substituinte de imino, por exemplo, hidrogênio, um grupo alquila de C_{1-7}, um grupo heterociclila de C_{3-20}, ou um grupo arila de C_{5-20}, preferivelmente H ou um grupo alquila de C_{1-7}. Os exemplos de grupos imino incluem, porém não estão limitados ao =NH, =NMe, e =NEt.

[0074]Amidina (amidino): $-C(=NR)NR_2$, onde cada R é um substituinte de amidina, por exemplo, hidrogênio, um grupo alquila de C_{1-7}, um grupo heterociclila de C_{3-20}, ou um grupo arila de C_{5-20}, preferivelmente H ou um grupo alquila de C_{1-7}. Os exemplos de grupos amidina incluem, porém não estão limitados ao $-C(=NH)NH_2$, $-C(=NH)NMe_2$, e $-C(=NMe)NMe_2$.

[0075]Nitro: $-NO_2$.

[0076]Nitroso: -NO.

[0077]Azido: $-N_3$.

[0078]Ciano (nitrila, carbonitrila): -CN.

[0079]Isociano: -NC.

[0080]Cianato: -OCN.

[0081]Isocianato: -NCO.

[0082]Tiociano (tiocianato): -SCN.

[0083]Isotiociano (isotiocianato): -NCS.

[0084]Sulfidrila (tiol, mercapto): -SH.

[0085]Tioéter (sulfeto): -SR, onde R é um substituinte de tioéter, por exemplo, um grupo alquila de C_{1-7} (também referido como um grupo alquiltio de C_{1-7}), um grupo heterociclila de C_{3-20}, ou um grupo arila de C_{5-20}, preferivelmente um grupo alquila de C_{1-7}. Os exemplos de grupos alquiltio de C_{1-7} incluem, porém não estão limitados ao $-SCH_3$ e $-SCH_2CH_3$.

[0086]Dissulfeto: -SS-R, onde R é um substituinte de dissulfeto, por exemplo, um grupo alquila de C_{1-7}, um grupo heterociclila de C_{3-20}, ou um grupo arila

de C_{5-20}, preferivelmente um grupo alquila de C_{1-7} (também referido neste documento como dissulfeto de alquila de C_{1-7}). Os exemplos de grupos dissulfeto de alquila de C_{1-7} incluem, porém não estão limitados ao $-SSCH_3$ e $-SSCH_2CH_3$.

[0087]Sulfina (sulfinila, sulfóxido): -S(=O)R, onde R é um substituinte de sulfina, por exemplo, um grupo alquila de C_{1-7}, um grupo heterociclila de C_{3-20}, ou um grupo arila de C_{5-20}, preferivelmente um grupo alquila de C_{1-7}. Os exemplos de grupos sulfina incluem, porém não estão limitados ao $-S(=O)CH_3$ e $-S(=O)CH_2CH_3$.

[0088]Sulfona (sulfonila): $-S(=O)_2R$, onde R é um substituinte de sulfona, por exemplo, um grupo alquila de C_{1-7}, um grupo heterociclila de C_{3-20}, ou um grupo arila de C_{5-20}, preferivelmente um grupo alquila de C_{1-7}. incluindo, por exemplo, um grupo alquila de C_{1-7} fluorado ou perfluorado. Os exemplos de grupos sulfona incluem, porém não estão limitados ao $-S(=O)_2CH_3$ (metanossulfonila, mesila), $-S(=O)_2CF_3$ (triflila), $-S(=O)_2CH_2CH_3$ (esila), $-S(=O)_2C_4F_9$ (nonaflila), $-S(=O)_2CH_2CF_3$ (tresila), $-S(=O)_2CH_2CH_2NH_2$ (taurila), $-S(=O)_2Ph$ (fenilsulfonila, besila), 4-metilfenilsulfonila (tosila), 4-clorofenilsulfonila (closila), 4-bromofenilsulfonila (brosila),

[0089]4-nitrofenila (nosila), 2-naftalenossulfonato (nafsila), e sulfonato de 5-dimetilamino-naftalen-1-ila (dansila).

[0090]Ácido sulfínico (sulfino): $-S(=O)OH$, $-SO_2H$.

[0091]Ácido sulfônico (sulfo): $-S(=O)_2OH$, $-SO_3H$.

[0092]Sulfinato (éster do ácido sulfínico): -S(=O)OR; onde R é um substituinte de sulfinato, por exemplo, um grupo alquila de C_{1-7}, um grupo heterociclila de C_{3-20}, ou um grupo arila de C_{5-20}, preferivelmente um grupo alquila de C_{1-7}. Os exemplos de grupos sulfinato incluem, porém não estão limitados ao $-S(=O)OCH_3$ (metoxissulfinila; sulfinato de metila) e $-S(=O)OCH_2CH_3$ (etoxissulfinila; sulfinato de etila).

[0093]Sulfonato (éster do ácido sulfônico): $-S(=O)_2OR$, onde R é um substituinte de sulfonato, por exemplo, um grupo alquila de C_{1-7}, um grupo

heterociclila de C_{3-20}, ou um grupo arila de C_{5-20}, preferivelmente um grupo alquila de C_{1-7}. Os exemplos de grupos sulfonato incluem, porém não estão limitados ao $-S(=O)_2OCH_3$ (metoxissulfonila; sulfonato de metila) e $-S(=O)_2OCH_2CH_3$ (etoxissulfonila; sulfonato de etila).

[0094]Sulfinilóxi: -OS(=O)R, onde R é um substituinte de sulfinilóxi, por exemplo, um grupo alquila de C_{1-7}, um grupo heterociclila de C_{3-20}, ou um grupo arila de C_{5-20}, preferivelmente um grupo alquila de C_{1-7}. Os exemplos de grupos sulfinilóxi incluem, porém não estão limitados ao $-OS(=O)CH_3$ e $-OS(=O)CH_2CH_3$.

[0095]Sulfonilóxi: $-OS(=O)_2R$, onde R é um substituinte de sulfonilóxi, por exemplo, um grupo alquila de C_{1-7}, um grupo heterociclila de C_{3-20}, ou um grupo arila de C_{5-20}, preferivelmente um grupo alquila de C_{1-7}. Os exemplos de grupos sulfonilóxi incluem, porém não estão limitados ao $-OS(=O)_2CH_3$ (mesilato) e $-OS(=O)_2CH_2CH_3$ (esilato).

[0096]Sulfato: $-OS(=O)_2OR$; onde R é um substituinte de sulfato, por exemplo, um grupo alquila de C_{1-7}, um grupo heterociclila de C_{3-20}, ou um grupo arila de C_{5-20}, preferivelmente um grupo alquila de C_{1-7}. Os exemplos de grupos sulfato incluem, porém não estão limitados ao $-OS(=O)_2OCH_3$ e $-SO(=O)_2OCH_2CH_3$.

[0097]Sulfamila (sulfamoíla; amida de ácido sulfínico; sulfinamida): $-S(=O)NR^1R^2$, onde R^1 e R^2 são independentemente substituintes de amino, como definidos para os grupos amino. Os exemplos de grupos sulfamila incluem, porém não estão limitados ao $-S(=O)NH_2$, $-S(=O)NH(CH_3)$, $-S(=O)N(CH_3)_2$, $-S(=O)NH(CH_2CH_3)$, $-S(=O)N(CH_2CH_3)_2$, e -S(=O)NHPh.

[0098]Sulfonamido (sulfinamoíla; amida do ácido sulfônico; sulfonamida): $-S(=O)_2NR^1R^2$, onde R^1 e R^2 são independentemente substituintes de amino, como definidos para os grupos amino. Os exemplos de grupos sulfonamido incluem, porém não estão limitados ao $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NH(CH_3)$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-S(=O)_2NH(CH_2CH_3)$, $-S(=O)_2N(CH_2CH_3)_2$, e $-S(=O)_2NHPh$.

[0099]Sulfamino: $-NR^1S(=O)_2OH$, onde R^1 é um substituinte de amino, como definido para os grupos amino. Os exemplos de grupos sulfamino incluem, porém não estão limitados ao $-NHS(=O)_2OH$ e $-N(CH_3)S(=O)_2OH$.

[00100]Sulfonamino: $-NR^1S(=O)_2R$, onde R^1 é um substituinte de amino, como definido para os grupos amino, e R é um substituinte de sulfonamino, por exemplo, um grupo alquila de C_{1-7}, um grupo heterociclila de C_{3-20}, ou um grupo arila de C_{5-20}, preferivelmente um grupo alquila de C_{1-7}. Os exemplos de grupos sulfonamino incluem, porém não estão limitados ao $-NHS(=O)_2CH_3$ e $-N(CH_3)S(=O)_2C_6H_5$.

[00101]Sulfinamino: $-NR^1S(=O)R$, onde R^1 é um substituinte de amino, como definido para os grupos amino, e R é um substituinte de sulfinamino, por exemplo, um grupo alquila de C_{1-7}, um grupo heterociclila de C_{3-20}, ou um grupo arila de C_{5-20}, preferivelmente um grupo alquila de C_{1-7}. Os exemplos de grupos sulfinamino incluem, porém não estão limitados ao , $-NHS(=O)CH_3$ e $-N(CH_3)S(=O)C_6H_5$.

[00102]Fosfino (fosfina): $-PR_2$, onde R é um substituinte de fosfino, por exemplo, -H, um grupo alquila de C_{1-7}, um grupo heterociclila de C_{3-20}, ou um grupo arila de C_{5-20}, preferivelmente -H, um grupo alquila de C_{1-7}, ou um grupo arila de C_{5-20}. Os exemplos de grupos fosfino incluem, porém não estão limitados ao $-PH_2$, $-P(CH_3)_2$, $-P(CH_2CH_3)_2$, -P(t-Bu)$_2$, e $-P(Ph)_2$.

[00103]Fosfo: $-P(=O)_2$.

[00104]Fosfinila (óxido de fosfina): $-P(=O)R_2$, onde R é um substituinte de fosfinila, por exemplo, um grupo alquila de C_{1-7}, um grupo heterociclila de C_{3-20}, ou um grupo arila de C_{5-20}, preferivelmente um grupo alquila de C_{1-7} ou um grupo arila de C_{5-20}. Os exemplos de grupos fosfinila incluem, porém não estão limitados ao $-P(=O)(CH_3)_2$, $-P(=O)(CH_2CH_3)_2$, -P(=O)(t-Bu)$_2$, e $-P(=O)(Ph)_2$.

[00105]Ácido fosfônico (fosfono): $-P(=O)(OH)_2$.

[00106]Fosfonato (éster de fosfono): $-P(=O)(OR)_2$, onde R é um substituinte

de fosfonato, por exemplo, -H, um grupo alquila de C_{1-7}, um grupo heterociclila de C_{3-20}, ou um grupo arila de C_{5-20}, preferivelmente -H, um grupo alquila de C_{1-7}, ou um grupo arila de C_{5-20}. Os exemplos de grupos fosfonato incluem, porém não estão limitados ao $-P(=O)(OCH_3)_2$, $-P(=O)(OCH_2CH_3)_2$, $-P(=O)(O\text{-}t\text{-}Bu)_2$, e $-P(=O)(OPh)_2$.

[00107]Ácido fosfórico (fosfonoóxi): $-OP(=O)(OH)_2$.

[00108]Fosfato (éster de fosfonoóxi): $-OP(=O)(OR)_2$, onde R é um substituinte de fosfato, por exemplo, -H, um grupo alquila de C_{1-7}, um grupo heterociclila de C_{3-20}, ou um grupo arila de C_{5-20}, preferivelmente -H, um grupo alquila de C_{1-7}, ou um grupo arila de C_{5-20}. Os exemplos de grupos fosfato incluem, porém não estão limitados ao $-OP(=O)(OCH_3)_2$, $-OP(=O)(OCH_2CH_3)_2$, $-OP(=O)(O\text{-}t\text{-}Bu)_2$, e $-OP(=O)(OPh)_2$.

[00109]Ácido fosforoso: $-OP(OH)_2$.

[00110]Fosfito: $-OP(OR)_2$, onde R é um substituinte de fosfito, por exemplo, -H, um grupo alquila de C_{1-7}, um grupo heterociclila de C_{3-20}, ou um grupo arila de C_{5-20}, preferivelmente -H, um grupo alquila de C_{1-7}, ou um grupo arila de C_{5-20}. Os exemplos de grupos fosfito incluem, porém não estão limitados ao $-OP(OCH_3)_2$, $-OP(OCH_2CH_3)_2$, $-OP(O\text{-}t\text{-}Bu)_2$, e $-OP(OPh)_2$.

[00111]Fosforamidita: $-OP(OR^1)\text{-}NR^2{}_2$, onde R^1 e R^2são substituintes de fosforamidita, por exemplo, -H, um grupo alquila de C_{1-7} (opcionalmente substituído), um grupo heterociclila de C_{3-20}, ou um grupo arila de C_{5-20}, preferivelmente -H, um grupo alquila de C_{1-7}, ou um grupo arila de C_{5-20}. Os exemplos de grupos fosforamidita incluem, porém não estão limitados ao $-OP(OCH_2CH_3)\text{-}N(CH_3)_2$, $-OP(OCH_2CH_3)\text{-}N(i\text{-}Pr)_2$, e $-OP(OCH_2CH_2CN)\text{-}N(i\text{-}Pr)_2$.

[00112]Fosforamidato: $-OP(=O)(OR^1)\text{-}NR^2{}_2$, onde R^1 e R^2 são substituintes de fosforamidato, por exemplo, -H, um grupo alquila de C_{1-7} (opcionalmente substituído), um grupo heterociclila de C_{3-20}, ou um grupo arila de C_{5-20}, preferivelmente -H, um grupo alquila de C_{1-7}, ou um grupo arila de C_{5-20}. Os

exemplos de grupos fosforamidato incluem, porém não estão limitados ao -OP(=O)(OCH_2CH_3)-N(CH_3)$_2$, -OP(=O)(OCH_2CH_3)-N(i-Pr)$_2$, e -OP(=O)(OCH_2CH_2CN)-N(i-Pr)$_2$.

Alquileno

[00113]Alquileno de C_{3-12}: O termo "alquileno de C_{3-12}", como usado neste documento, diz respeito a uma porção bidentada obtida por remoção de dois átomos de hidrogênio, ambos a partir do mesmo átomo de carbono, ou um a partir de cada um de dois átomos de carbono diferentes, de um composto de hidrocarboneto tendo de 3 a 12 átomos de carbono (salvo indicação em contrário), que pode ser alifática ou alicíclica, e que pode ser saturada, parcialmente insaturada, ou totalmente insaturada. Assim, o termo "alquileno" inclui as subclasses alquenileno, alquinileno, cicloalquileno, etc., discutidas abaixo.

[00114]Os exemplos de grupos alquileno de C_{3-12} saturados lineares incluem, porém não estão limitados ao -(CH_2)$_n$-, onde n é um número inteiro de 3 a 12, por exemplo, -$CH_2CH_2CH_2$- (propileno), -$CH_2CH_2CH_2CH_2$- (butileno), -$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$- (pentileno) e -$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$- (heptileno).

[00115]Os exemplos de grupos alquileno de C_{3-12} saturados ramificados incluem, porém não estão limitados ao -CH(CH_3)CH_2-, -CH(CH_3)CH_2CH_2-, -CH(CH_3)$CH_2CH_2CH_2$-, -CH_2CH(CH_3)CH_2-, -CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-, -CH(CH_2CH_3)-, -CH(CH_2CH_3)CH_2-, e -CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2-.

[00116]Os exemplos de grupos alquileno de C_{3-12} parcialmente insaturados lineares (grupos alquenileno, e alquinileno, de C_{3-12}) incluem, porém não estão limitados ao -CH=CH-CH_2-, -CH_2-CH=CH_2-, -CH=CH-CH_2-CH_2-, -CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-, -CH=CH-CH=CH-,

-CH=CH-CH=CH-CH_2-, -CH=CH-CH=CH-CH_2-CH_2-, -CH=CH-CH_2-CH=CH-, -CH=CH-CH_2-CH_2-CH=CH-, e -CH_2-C≡C-CH_2-.

[00117]Os exemplos de grupos alquileno de C_{3-12} parcialmente insaturados

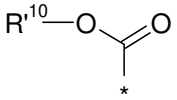
ramificados (grupos alquenileno e alquinileno de C_{3-12}) incluem, porém não estão limitados ao -C(CH_3)=CH-, -C(CH_3)=CH-CH_2-, -CH=CH-CH(CH_3)- e -C≡C-CH(CH_3)-.

[00118]Os exemplos de grupos alquileno de C_{3-12} saturados alicíclicos (cicloalquilenos de C_{3-12}) incluem, porém não estão limitados ao ciclopentileno (p.ex., ciclopent-1,3-ileno), e cicloexileno (p.ex., cicloex-1,4-ileno).

[00119]Os exemplos de grupos alquileno de C_{3-12} parcialmente insaturados alicíclicos (cicloalquilenos de C_{3-12}) incluem, porém não estão limitados ao ciclopentenileno (p.ex., 4-ciclopenten-1,3-ileno), cicloexenileno (p.ex., 2-cicloexen-1,4-ileno; 3-cicloexen-1,2-ileno; 2,5-cicloexadien-1,4-ileno).

[00120]Grupo protetor de oxigênio: o termo "grupo protetor de oxigênio" refere-se a uma porção que mascara um grupo hidróxi, e estes são bastante conhecidos na técnica. Um grande número de grupos adequados é descrito nas páginas 23 a 200 de Greene, T.W. e Wuts, G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Edição, John Wiley & Sons, Inc., 1999, que é incorporado neste documento por referência. As classes de interesse particular incluem os éteres silílicos (p.ex., TMS, TBDMS), os éteres metílicos substituídos (p.ex., THP) e os ésteres (p.ex., acetato).

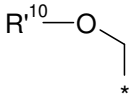
[00121]Grupo protetor de nitrogênio de carbamato: o termo "grupo protetor de nitrogênio de carbamato" diz respeito a uma porção que mascara o nitrogênio na ligação de imina, e estes são bastante conhecidos na técnica. Estes grupos têm a seguinte estrutura:



onde R'^{10} é R como definido acima. Um grande número de grupos adequados é descrito nas páginas 503 a 549 de Greene, T.W. e Wuts, G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Edição, John Wiley & Sons, Inc., 1999, que é incorporado neste documento por referência.

[00122]Grupo protetor de nitrogênio hemiaminal: o termo "grupo protetor de

nitrogênio hemiaminal" diz respeito a um grupo tendo a seguinte estrutura:



onde R'^{10} é R como definido acima. Um grande número de grupos adequados é descrito nas páginas 633 a 647 como grupos protetores de amida de Greene, T.W. e Wuts, G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Edição, John Wiley & Sons, Inc., 1999, que é incorporado neste documento por referência.

Métodos de Tratamento

[00123]Os compostos da presente invenção podem ser usados em um método de terapia. Também é proporcionado um método de tratamento, compreendendo administrar a um paciente que necessita do tratamento uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto de fórmula I. O termo "quantidade terapeuticamente efetiva" é uma quantidade suficiente para mostrar benefício para um paciente. Tal benefício pode ser pelo menos a melhora de pelo menos um sintoma. A quantidade real administrada, e a taxa e o curso de tempo de administração, dependerão da natureza e da gravidade do que está sendo tratado. A prescrição do tratamento, p.ex., as decisões sobre a dosagem, está dentro da responsabilidade dos profissionais gerais e de outros médicos.

[00124]Um composto pode ser administrado sozinho ou em combinação com outros tratamentos, simultânea ou sequencialmente, dependente da condição a ser tratada. Os exemplos de tratamentos e terapias incluem, porém não estão limitados à quimioterapia (a administração de agentes ativos, incluindo, p.ex., fármacos; cirurgia; e terapia de radiação.

[00125]As composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção, e para uso de acordo com a presente invenção, podem compreender, além do ingrediente ativo, i.e., um composto de fórmula I, um excipiente, veículo, tampão, estabilizador ou outros materiais bastante conhecidos para aqueles versados na técnica, farmaceuticamente aceitáveis. Tais materiais devem ser não tóxicos e não

devem interferir com a eficácia do ingrediente ativo. A natureza exata do veículo ou de outro material dependerá da rota de administração, que pode ser oral, ou por injeção, p.ex., cutânea, subcutânea, ou intravenosa.

[00126]As composições farmacêuticas para a administração oral podem estar na forma de comprimidos, cápsulas, pós ou líquidos. Um comprimido pode compreender um veículo sólido ou um adjuvante. As composições farmacêuticas líquidas geralmente compreendem um veículo líquido, tal como a água, o petróleo, os óleos animais ou vegetais, o óleo mineral ou o óleo sintético. A solução salina fisiológica, a dextrose ou outra solução de sacarídeo ou os glicóis, tais como o etileno glicol, o propileno glicol ou o polietileno glicol, podem ser incluídos. Uma cápsula pode compreender um veículo sólido, tal como uma gelatina.

[00127]Para a injeção intravenosa, cutânea ou subcutânea, ou a injeção no local da afecção, o ingrediente ativo estará na forma de uma solução aquosa parenteralmente aceitável, a qual está sem pirogênio e tem pH, isotonicidade e estabilidade adequados. Aqueles de habilidade relevante na técnica são bastante capazes de preparar soluções adequadas usando, por exemplo, veículos isotônicos, tais como a Injeção de Cloreto de Sódio, a Injeção de Ringer, a Injeção de Ringer Lactada. Os conservantes, os estabilizadores, os tampões, os antioxidantes e/ou outros aditivos podem ser incluídos, conforme requeridos.

Inclui Outras Formas

[00128]Salvo indicação em contrário, estão incluídas no acima descrito as formas iônicas, de sal, de solvato, e protegidas, bastante conhecidas, destes substituintes. Por exemplo, uma referência ao ácido carboxílico (-COOH) também inclui a forma aniônica (carboxilato) ($-COO^-$), um sal ou solvato dela, bem como as formas protegidas convencionais. Similarmente, uma referência a um grupo amino inclui a forma protonada ($-N^+HR^1R^2$), um sal ou solvato do grupo amino, por exemplo, um sal de cloridrato, bem como as formas protegidas convencionais de um

grupo amino. Similarmente, uma referência a um grupo hidroxila também inclui a forma aniônica ($-O^-$), um sal ou solvato dela, bem como as formas protegidas convencionais.

Sais

[00129]Pode ser conveniente ou desejável preparar, purificar, e/ou manusear um sal correspondente do composto ativo, por exemplo, um sal farmaceuticamente aceitável. Os exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis são discutidos em Berg, e col., *J. Pharm. Sci.*, 66, 1-19 (1977).

[00130]Por exemplo, se o composto for aniônico, ou tiver um grupo funcional que possa ser aniônico (p.ex., o -COOH pode ser $-COO^-$), então pode ser formado um sal com um cátion adequado. Os exemplos de cátions inorgânicos adequados incluem, porém não estão limitados aos íons de metais alcalinos, tais como Na^+ e K^+, cátions alcalinos terrosos, tais como Ca^{2+} e Mg^{2+}, e outros cátions, tais como Al^{+3}. Os exemplos de cátions orgânicos adequados incluem, porém não estão limitados ao íon amônio (i.e., NH_4^+) e íons amônio substituídos (p.ex., NH_3R^+, $NH_2R_2^+$, NHR_3^+, NR_4^+). Os exemplos de alguns íons amônio substituídos adequados são aqueles derivados de: etilamina, dietilamina, dicicloexilamina, trietilamina, butilamina, etilenodiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, benzilamina, fenilbenzilamina, colina, meglumina, e trometamina, bem como aminoácidos, tais como lisina e arginina. Um exemplo de um íon amônio quaternário comum é $N(CH_3)_4^+$.

[00131]Se o composto for catiônico, ou tiver um grupo funcional que possa ser catiônico (p.ex., o $-NH_2$ pode ser $-NH_3^+$), então pode ser formado um sal com um ânion adequado. Os exemplos de ânions inorgânicos adequados incluem, porém não estão limitados àqueles derivados dos seguintes ácidos inorgânicos: clorídrico, bromídrico, iodídrico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nitroso, fosfórico, e fosforoso.

[00132]Os exemplos de ânions orgânicos adequados incluem, porém não

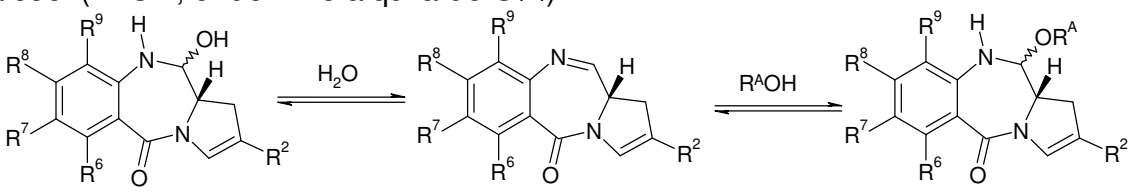
estão limitados àqueles derivados a partir dos seguintes ácidos orgânicos: 2-acetioxibenzóico, acético, ascórbico, aspártico, benzóico, canforassulfônico, cinâmico, cítrico, edético, etanodissulfônico, etanossulfônico, fumárico, gliceptônico, glicônico, glutâmico, glicólico, hidroximaléico, hidroxinaftaleno carboxílico, isetiônico, láctico, lactobiônico, láurico, maléico, málico, metanossulfônico, múcico, oléico, oxálico, palmítico, pamóico, pantotênico, fenilacético, fenilsulfônico, propiônico, pirúvico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, tartárico, toluenossulfônico, e valérico. Os exemplos de ânions orgânicos poliméricos adequados incluem, porém não estão limitados àqueles derivados a partir dos seguintes ácidos poliméricos: ácido tânico, carboxímetil celulose.

Solvatos

[00133]Pode ser conveniente ou desejável preparar, purificar, e/ou manusear um solvato correspondente do composto ativo. O termo "solvato" é usado neste documento no sentido convencional para referir-se a um complexo de soluto (p.ex., composto ativo, sal de composto ativo) e solvente. Se o solvente for a água, o solvato pode ser convenientemente referido como um hidrato, por exemplo, um mono-hidrato, um di-hidrato, um tri-hidrato, etc.

Carbinolaminas

[00134]A invenção inclui os compostos onde um solvente se junta através da ligação de imina da porção de PBD, que é ilustrado abaixo onde o solvente é a água ou um álcool (R^AOH, onde R^A é alquila de C_{1-4}):



[00135]Estas formas podem ser chamadas as formas de carbinolamina e éter de carbinolamina da PBD. O balanço destes equilíbrios depende das condições nas quais os compostos são encontrados, bem como da natureza da porção

propriamente dita.

[00136]Estes compostos particulares podem ser isolados na forma sólida, por exemplo, por liofilização.

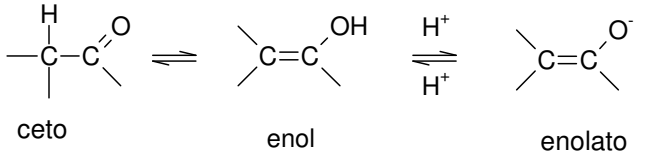
Isômeros

[00137]Certos compostos podem existir em uma ou mais formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoisoméricas, epiméricas, atrópicas, estereoisoméricas, tautoméricas, conformacionais, ou anoméricas, incluindo, porém não limitadas às formas cis e trans; formas E e Z; formas c, t e r; formas endo e exo; formas R, S, e meso; formas D e L; formas d e l; formas (+) e (-); formas ceto, enol, e enolato; formas syn e anti; formas sinclinais e anticlinais; formas α e β; formas axiais e equatoriais; formas de barco, cadeira, espiral, envelope, e meia cadeira; e suas combinações, a seguir coletivamente referidas como "isômeros" (ou "formas isoméricas").

[00138]Observar que, exceto conforme discutido abaixo para as formas tautoméricas, estão especificamente excluídos do termo "isômeros", como usado neste documento, os isômeros estruturais (ou constitucionais) (i.e., isômeros que diferem nas ligações entre os átomos, em vez de meramente pela posição dos átomos no espaço). Por exemplo, uma referência a um grupo metóxi, $-OCH_3$, não é para ser interpretada como uma referência ao seu isômero estrutural, um grupo hidroximetila, $-CH_2OH$. Similarmente, uma referência à orto-clorofenila não é para ser interpretada como uma referência ao seu isômero estrutural, a meta-clorofenila. Entretanto, uma referência a uma classe de estruturas pode bem incluir as formas estruturalmente isoméricas que incidam nesta classe (p.ex, a alquila de C_{1-7} inclui a n-propila e a iso-propila; a butila inclui a n-, a iso-, a sec-, e a terc-butila; a metoxifenila inclui a orto-, a meta-, e a para-metoxifenila).

[00139]A exclusão acima mencionada não diz respeito às formas tautoméricas, por exemplo, as formas ceto, enol, e enolato, como, por exemplo, nos

seguintes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrado abaixo), imina/enamina, amida/imino álcool, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enetiol, N-nitroso/hidroxiazo, e nitro/aci-nitro.



[00140]Observar que estão especificamente incluídos no termo "isômero" os compostos com uma ou mais substituições isotópicas. Por exemplo, H pode estar em qualquer forma isotópica, incluindo ^{1}H, ^{2}H (D), e ^{3}H (T); C pode estar em qualquer forma isotópica, incluindo ^{12}C, ^{13}C, e ^{14}C; O pode estar em qualquer forma isotópica, incluindo ^{16}O e ^{18}O; e similar.

[00141]Salvo indicação em contrário, uma referência a um composto particular inclui todas as tais formas isoméricas, incluindo racêmicas (total ou parcialmente) e outras misturas delas. Os métodos para a preparação (p.ex., a síntese assimétrica) e a separação (p.ex., a cristalização fracionária e os meios cromatográficos) de tais formas isoméricas são conhecidos na técnica ou são prontamente obtidos por adaptação dos métodos ensinados neste documento, ou de métodos conhecidos, em um modo conhecido.

Rotas sintéticas gerais

[00142]A síntese dos compostos de PBD é extensivamente discutida nas referências a seguir, discussões estas que são incorporadas neste documento por referência:

a) WO 00/12508 (páginas 14 a 30);

b) WO 2005/023814 (páginas 3 a 10);

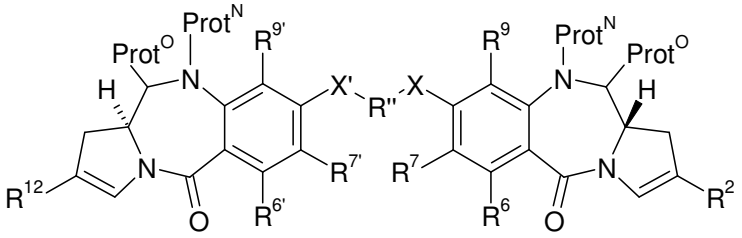
c) WO 2004/043963 (páginas 28 a 29); e

d) WO 2005/085251 (páginas 30 a 39).

Rota de síntese

[00143]Os compostos da presente invenção, onde R^{10} e R^{11} formam uma

ligação dupla nitrogênio-carbono entre os átomos de nitrogênio e carbono aos quais eles estão ligados, podem ser sintetizados a partir de um composto de Fórmula 2:

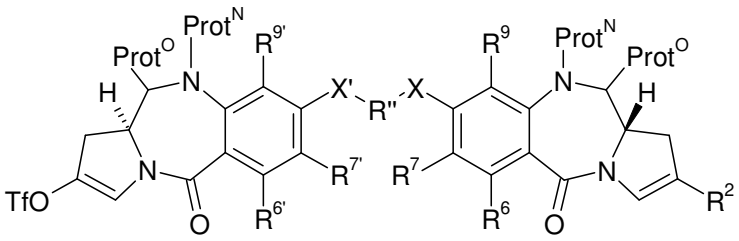


Fórmula 2

onde R^2, R^6, R^7, R^9, $R^{6'}$, $R^{7'}$, $R^{9'}$, R^{12}, X, X' e R" são como definidos para os compostos de fórmula I, $Prot^N$ é um grupo protetor de nitrogênio para a síntese e $Prot^O$ é um grupo de oxigênio protegido para a síntese ou um grupo oxo, por desproteção da ligação de imina por métodos padrões.

[00144]O composto produzido pode estar em sua forma de carbinolamina ou éter de carbinolamina, dependendo dos solventes usados. Por exemplo, se $Prot^N$ for Alloc e $Prot^O$ for um grupo protetor de oxigênio para a síntese, então a desproteção é conduzida usando o paládio para remover o grupo protetor de N10, seguida pela eliminação do grupo protetor de oxigênio para a síntese. Se $Prot^N$ for Troc e $Prot^O$ for um grupo protetor de oxigênio para a síntese, então a desproteção é realizada usando um par de Cd/Pd para produzir o composto de fórmula (I). Se $Prot^N$ for SEM, ou um grupo análogo, e $Prot^O$ for um grupo oxo, então o grupo oxo pode ser removido por redução, o que resulta em um intermediário de carbinolamina protegido, o qual pode então ser tratado para remover o grupo protetor de SEM, seguida pela eliminação da água. A redução do composto de Fórmula 2 pode ser efetuada, por exemplo, através do tetraboroidreto de lítio, enquanto que um meio adequado para remover o grupo protetor de SEM é o tratamento com sílica gel.

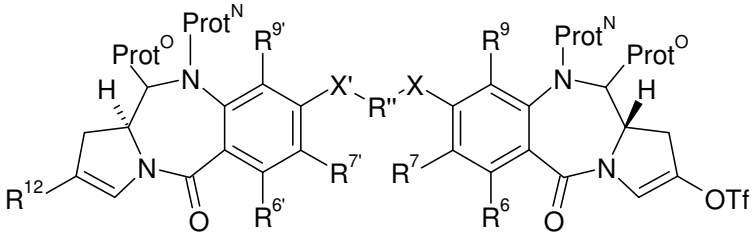
[00145]Os compostos de fórmula 2 podem ser sintetizados a partir de um composto de fórmula 3a:



Fórmula 3a

onde R^2, R^6, R^7, R^9, $R^{6'}$, $R^{7'}$, $R^{9'}$, X, X' e R" são como definidos para os compostos de fórmula 2, por acoplamento de um derivado organometálico compreendendo R^{12}, tal como um derivado de organoboro. O derivado de organoboro pode ser um boronato ou o ácido borônico.

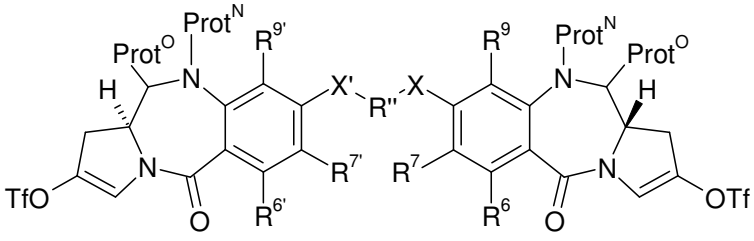
[00146]Os compostos de fórmula 2 podem ser sintetizados a partir de um composto de fórmula 3b:



Fórmula 3b

onde R^{12}, R^6, R^7, R^9, $R^{6'}$, $R^{7'}$, $R^{9'}$, X, X' e R" são como definidos para os compostos de fórmula 2, por acoplamento de um derivado organometálico compreendendo R^2, tal como um derivado de organoboro. O derivado de organoboro pode ser um boronato ou o ácido borônico.

[00147]Os compostos de fórmulas 3a e 3b podem ser sintetizados a partir de um composto de fórmula 4:



Fórmula 4

onde R^2, R^6, R^7, R^9, $R^{6'}$, $R^{7'}$, $R^{9'}$, X, X' e R" são como definidos para os compostos de fórmula 2, por acoplamento de aproximadamente um único equivalente (p.ex., 0,9 ou 1 a 1,1 ou 1,2) de um derivado organometálico, tal como

um derivado de oroganoboro, compreendendo R^2 ou R^{12}.

[00148]Os acoplamentos descritos acima são normalmente realizados na presença de um catalisador de paládio, por exemplo, $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(OCOCH_3)_2$, $PdCl_2$, $Pd_2(dba)_3$. O acoplamento pode ser realizado sob condições padrões, ou pode também ser realizado sob condições de micro-ondas.

[00149]As duas etapas de acoplamento são normalmente realizadas de modo sequencial. Elas podem ser realizadas com ou sem a purificação entre as duas etapas. Se não for realizada nenhuma purificação, então as duas etapas podem ser realizadas no mesmo vaso de reação. A purificação é normalmente requerida após a segunda etapa de acoplamento. A purificação do composto a partir dos subprodutos indesejados pode ser realizada por cromatografia em coluna ou separação por troca iônica.

[00150]A síntese dos compostos de fórmula 4, onde $Prot^O$ é um grupo oxo e $Prot^N$ é SEM, é descrita em detalhe no WO 00/12508, que é incorporado neste documento por referência. Em particular, é feita referência ao esquema 7 na página 24, onde o composto acima mencionado é designado como intermediário P. Este método de síntese é também descrito no WO 2004/043963.

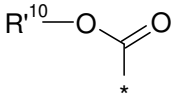
[00151]A síntese dos compostos de fórmula 4, onde $Prot^O$ é um grupo de oxigênio protegido para a síntese, é descrita no WO 2005/085251, síntese essa que é incorporada neste documento por referência.

[00152]Os compostos de fórmula I, onde R^{10} e $R^{10'}$ são H e R^{11} e $R^{11'}$ são SO_zM, podem ser sintetizados a partir dos compostos de fórmula I, onde R^{10} e R^{11} formam uma ligação dupla nitrogênio-carbono entre os átomos de nitrogênio e carbono aos quais eles estão ligados, pela adição do sal de bissulfito ou do sal de sulfinato apropriado, seguida por uma etapa de purificação apropriada. São descritos métodos adicionais na GB 2 053 894, que é incorporada neste documento por referência.

Grupos protetores de nitrogênio para síntese

[00153]Os grupos protetores de nitrogênio para síntese são bastante conhecidos na técnica. Na presente invenção, os grupos protetores de interesse particular são os grupos protetores de nitrogênio de carbamato e os grupos protetores de nitrogênio hemiaminais.

Os grupos protetores de nitrogênio de carbamato têm a seguinte estrutura:



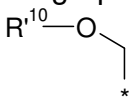
onde R'^{10} é R como definido acima. Um grande número de grupos adequados é descrito nas páginas 503 a 549 de Greene, T.W. e Wuts, G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Edição, John Wiley & Sons, Inc., 1999, que é incorporado neste documento por referência.

[00154]Os grupos protetores particularmente preferidos incluem Troc, Teoc, Fmoc, BOC, Doc, Hoc, TcBOC, 1-Adoc e 2-Adoc.

[00155]Os outros grupos possíveis são a nitrobenziloxicarbonila (p.ex., a 4-nitrobenziloxicarbonila) e a 2-(fenilsulfonil)etoxicarbonila.

[00156]Os grupos protetores que podem ser removidos com o catalisador de paládio não são preferidos, p.ex., Alloc.

Os grupos protetores de nitrogênio hemiaminais têm a seguinte estrutura:



onde R'^{10} é R como definido acima. Um grande número de grupos adequados é descrito nas páginas 633 a 647 como grupos protetores de amida de Greene, T.W. e Wuts, G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Edição, John Wiley & Sons, Inc., 1999, que é incorporado neste documento por referência. Os grupos divulgados neste documento podem ser aplicados aos compostos da presente invenção. Tais grupos incluem, porém não estão limitados ao SEM, MOM, MTM, MEM, BOM, nitro ou BOM substituído com metóxi, $Cl_3CCH_2OCH_2$-.

Grupo de oxigênio protegido para síntese

[00157]O grupo de oxigênio protegido para síntese é bastante conhecido na técnica. Um grande número de grupos protetores de oxigênio adequados é descrito nas páginas 23 a 200 de Greene, T.W. e Wuts, G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Edição, John Wiley & Sons, Inc., 1999, que é incorporado neste documento por referência.

[00158]As classes de interesse particular incluem os éteres silílicos, os éteres metílicos, os éteres alquílicos, os éteres benzílicos, os ésteres, os acetatos, os benzoatos, os carbonatos, e os sulfonatos.

[00159]Os grupos protetores de oxigênio preferidos incluem os acetatos, o TBS e o THP.

Preferências Adicionais

[00160]As preferências a seguir podem se aplicar a todos os aspectos da invenção como descrita acima, ou podem se relacionar a um único aspecto. As preferências podem ser combinadas conjuntamente em qualquer combinação.

[00161]Em algumas modalidades, $R^{6'}$, $R^{7'}$, $R^{9'}$, $R^{10'}$, $R^{11'}$ e Y' são preferivelmente os mesmos que R^6, R^7, R^9, R^{10}, R^{11} e Y, respectivamente.

Ligação do dímero

[00162]Y e Y' são preferivelmente O.

[00163]R" é preferivelmente um grupo alquileno de C_{3-7} sem nenhum substituinte. Mais preferivelmente, R" é um alquileno de C_3, C_5 ou C_7.

R^6 a R^9

[00164]R^9 é preferivelmente H.

[00165]R^6 é preferivelmente selecionado a partir de H, OH, OR, SH, NH_2, nitro e halo, e é mais preferivelmente H ou halo, e mais preferivelmente ainda é H.

[00166]R7 é preferivelmente selecionado a partir de H, OH, OR, SH, SR, NH2, NHR, NRR', e halo, e mais preferivelmente independentemente selecionado a

partir de H, OH e OR, onde R é preferivelmente selecionado a partir de grupos alquila de C_{1-7} opcionalmente substituída, heterociclila de C_{3-10} e arila de C_{5-10}. R pode ser mais preferivelmente um grupo alquila de C_{1-4}, que pode ou não ser substituído. Um substituinte de interesse é um grupo arila de C_{5-6} (p.ex., fenila). Os substituintes particularmente preferidos nas posições 7 são OMe e OCH_2Ph.

[00167]Estas preferências se aplicam ao $R^{9'}$, $R^{6'}$ e $R^{7'}$, respectivamente.

R^2

[00168]A em R^2 pode ser um grupo fenila ou um grupo heteroarila de C_{5-7}, por exemplo, furanila, tiofenila e piridila. Em algumas modalidades, A é preferivelmente fenila. Em outras modalidades, A é preferivelmente tiofenila, por exemplo, tiofen-2-ila e tiofen-3-ila.

[00169]X é um grupo selecionado a partir da lista que compreende: OH, SH, CO_2H, COH, N=C=O e NHR^N, onde R^N é selecionado a partir do grupo que compreende H e alquila de C_{1-4}. X pode preferivelmente ser: OH, SH, CO_2H, -N=C=O ou NH_2, e pode mais preferivelmente ser: OH, SH, ou NH_2, e mais preferivelmente é NH_2.

[00170]Q^2-X pode estar sobre quaisquer dos átomos do anel disponíveis do grupo arila de C_{5-7}, porém está preferivelmente sobre um átomo do anel que não está adjacente à ligação ao restante do composto, i.e., ele está preferivelmente β ou γ à ligação ao restante do composto. Portanto, onde o grupo arila de C_{5-7} (A) for a fenila, o substituinte (Q^2-X) está preferivelmente nas posições meta ou para, e mais preferivelmente está na posição para.

[00171]Em algumas modalidades, Q^1 é uma ligação simples. Nestas modalidades, Q^2 é selecionado a partir de uma ligação simples e -Z-$(CH_2)_n$-, onde Z é selecionado a partir de uma ligação simples, O, S e NH e é de 1 a 3. Em algumas destas modalidades, Q^2 é uma ligação simples. Em outras modalidades, Q^2 é -Z-$(CH_2)_n$-. Nestas modalidades, Z pode ser O ou S e n pode ser 1 ou n pode ser 2. Em

outras destas modalidades, Z pode ser uma ligação simples e n pode ser 1.

[00172]Em outras modalidades, Q^1 é -CH=CH-.

[00173]Em algumas modalidades, R2 pode ser -A-CH_2-X e -A-X. Nestas modalidades, X pode ser OH, SH, CO_2H, COH e NH_2. Nas modalidades particularmente preferidas, X pode ser NH_2.

R^{12}

[00174]R^{12} pode ser um grupo arila de C_{5-7}. Um grupo arila de C_{5-7} pode ser um grupo fenila ou um grupo heteroarila de C_{5-7}, por exemplo, furanila, tiofenia e piridila. Em algumas modalidades, R^{12} é preferivelmente a fenila. Em outras modalidades, R^{12} é preferivelmente a tiofenila, por exemplo, a tiofen-2-ila e a tiofen-3-ila.

[00175]R^{12} pode ser uma arila de C_{8-10}, por exemplo, um grupo quinolinila ou isoquinolinila. O grupo quinolinila ou isoquinolinila pode ser ligado ao núcleo da PBD através de qualquer posição do anel disponível. Por exemplo, a quinolinila pode ser a quinolin-2-ila, a quinolin-3-ila, a quinolin-4-ila, a quinolin-5-ila, a quinolin-6-ila, a quinolin-7-ila e a quinolin-8-ila. Destas, a quinolin-3-ila e a quinolin-6-ila podem ser preferidas. A isoquinolinila pode ser a isoquinolin-1-ila, a isoquinolin-3-ila, a isoquinolin-4-ila, a isoquinolin-5-ila, a isoquinolin-6-ila, a isoquinolin-7-ila e a isoquinolin-8-ila. Destas, a isoquinolin-3-ila e a isoquinolin-6-ila podem ser preferidas.

[00176]R^{12} pode conter qualquer número de grupos substituintes. Ele preferivelmente contém de 1 a 3 grupos substituintes, com 1 e 2 sendo mais preferido, e os grupos individualmente substituídos sendo mais preferidos. Os substituintes podem estar em qualquer posição.

[00177]Onde R^{12} for um grupo arila de C_{5-7}, um único substituinte está preferivelmente sobre um átomo do anel que não está adjacente à ligação ao restante do composto, i.e., ele está preferivelmente β ou γ à ligação do restante do

composto. Portanto, onde o grupo arila de C_{5-7} for a fenila, o substituinte está preferivelmente nas posições meta ou para, e mais preferivelmente está na posição para.

[00178]Onde R^{12} for um grupo arila de C_{8-10}, por exemplo, quinolinila ou isoquinolinila, ele pode conter qualquer número de substituintes em qualquer posição dos anéis de quinolina ou isoquinolina. Em algumas modalidades, ele contém um, dois ou três substituintes, e estes podem estar sobre quaisquer dos anéis proximais e distais ou sobre ambos (se mais do que um substituinte).

Substituintes de R^{12}

[00179]Se um substituinte sobre R^{12} for o halo, ele é preferivelmente F ou Cl, mais preferivelmente Cl.

[00180]Se um substituinte sobre R^{12} for o éter, ele pode em algumas modalidades ser um grupo alcóxi, por exemplo, um grupo alcóxi de C_{1-7} (p.ex., metóxi, etóxi) ou ele pode em algumas modalidades ser um grupo arilóxi de C_{5-7} (p.ex., fenóxi, piridilóxi, furanilóxi). O grupo alcóxi pode, ele próprio, ser adicionalmente substituído, por exemplo, por um grupo amino (p.ex., dimetilamino).

[00181]Se um substituinte sobre R^{12} for a alquila de C_{1-7}, ele pode preferivelmente ser um grupo alquila de C_{1-4} (p.ex., metila, etila, propila, butila).

[00182]Se um substituinte sobre R^{12} for uma heterociclila de C_{3-7}, ele pode, em algumas modalidades, ser um grupo heterociclila contendo nitrogênio de C_6, p.ex., morfolino, tiomorfolino, piperidinila, piperazinila. Estes grupos podem ser ligados ao restante da porção de PBD por meio do átomo de nitrogênio. Estes grupos podem ser adicionalmente substituídos, por exemplo, por grupos alquila de C_{1-4}. Se o grupo heterociclila contendo nitrogênio de C_6 for a piperazinila, o dito substituinte adicional pode estar sobre o segundo átomo de nitrogênio do anel.

[00183]Se um substituinte sobre R^{12} for o bis-óxi-alquileno de C_{1-3}, este é preferivelmente o bis-óxi-metileno ou o bis-óxi-etileno.

[00184]Os substituintes particularmente preferidos para R^{12} incluem o metóxi, o etóxi, o flúor, o cloro, o ciano, o bis-óxi-metileno, a metil-piperazinila, o morfolino e a metil-tiofenila. Um outro substituinte particularmente preferido para R^{12} é o dimetilaminopropilóxi.

Grupos R^{12}

[00185]Os grupos R^{12} substituídos particularmente preferidos incluem, porém não estão limitados ao 4-metóxi-fenila, 3-metoxifenila, 4-etóxi-fenila, 3-etóxi-fenila, 4-flúor-fenila, 4-cloro-fenila, 3,4-bisoximetileno-fenila, 4-metiltiofenila, 4-cianofenila, 4-fenoxifenila, quinolin-3-ila e quinolin-6-ila, isoquinolin-3-ila e isoquinolin-6-ila, 2-tienila, 2-furanila, metoxinaftila, e naftila. Um outro grupo R^{12} substituído possível é a 4-nitrofenila.

M e z

[00186]Prefere-se que M e M' sejam cátions monovalentes farmaceuticamente aceitáveis, e sejam mais preferivelmente o Na^+.

z é preferivelmente 3.

3º aspecto

[00187]As preferências expressas acima para o primeiro aspecto podem se aplicar aos compostos deste aspecto, onde apropriado.

[00188]Quando R^{10} fór um grupo protetor de nitrogênio de carbamato, ele pode preferivelmente ser Teoc, Fmoc e Troc, e pode mais preferivelmente ser Troc.

[00189]Quando R^{11} for O-$Prot^O$, onde $Prot^O$ é um grupo protetor de oxigênio, $Prot^O$ pode preferivelmente ser TBS ou THP, e pode mais preferivelmente ser TBS.

[00190]Quando R^{10} for um grupo protetor de nitrogênio hemiaminal, ele pode preferivelmente ser MOM, BOM ou SEM, e pode mais preferivelmente ser SEM.

Exemplos

Métodos Experimentais Gerais

[00191]As rotações ópticas foram medidas sobre um polarímetro ADP 220

(Bellingham Stanley Ltd.) e as concentrações (*c*) são dadas em g/100 mL. Os pontos de fusão foram medidos usando um aparelho digital de ponto de fusão (Electrothermal). Os espectros de IV foram registrados sobre um Espectrômetro de IV Spectrum 1000 FT da Perkin-Elmer. Os espectros de RMN ^{1}H e ^{13}C foram adquiridos a 300 K usando um espectrômetro de RMN Bruker Avance a 400 e 100 MHz, respectivamente. Os deslocamentos químicos são descritos em relação ao TMS (δ = 0,0 ppm), e os sinais são especificados como s (singlete), d (dublete), t (triplete), dt (triplete duplo), dd (dublete de dubletes), ddd (dublete duplo de dubletes) ou m (multiplete), com as constantes de acoplamento dadas em Hertz (Hz). Os dados de espectroscopia de massa (MS) foram coletados usando um instrumento Micromass ZQ da Waters acoplado a uma HPLC 2695 da Waters com um PDA 2996 da Waters. Os parâmetros do Micromass ZQ da Waters usados foram: Tubo Capilar (kV) 3,38; Cone (V), 35; Extrator (V), 3,0; Temperatura da fonte (ºC), 100; Temperatura de Dessolvatação (ºC), 200; Vazão do cone (L/h), 50: Vazão de dessolvatação (L/h), 250. Os dados de espectroscopia de massa de alta resolução (HRMS) foram registrados sobre um Micromass QTQF Global da Waters no modo W positivo, usando ponteiras de vidro de borossiliato revestidas com metal para introduzir as amostras no instrumento. A Cromatografia em Camada Fina (TLC) foi efetuada sobre placas de sílica gel alumínio (Merck 60, F_{254}), e a cromatografia flash utilizou a sílica gel (Merck 60, malha de 230-400 ASTM). Exceto pelo HOBt (NovaBiochem) e pelos reagentes suportados por sólido (Argonaut), todas as outras substâncias químicas e solventes foram adquiridos da Sigma-Aldrich e foram usados como fornecidos, sem purificação adicional. Os solventes anidros foram preparados por destilação sob uma atmosfera de nitrogênio seco, na presença de um agente secante apropriado, e foram armazenados sobre peneiras moleculares de 4Å ou filamento de sódio. O éter de petróleo se refere à fração que ferve a 40-60ºC.

[00192]O composto 1b foi sintetizado conforme descrito no WO 00/012508

(composto 210), que é incorporado neste documento por referência.

[00193]Condições gerais da LC/MS: A HPLC (Alliance 2695 da Waters) foi corrida usando uma fase móvel de água (A) (ácido fórmico 0,1%) e acetonitrila (B) (ácido fórmico 0,1%). Gradiente: composição inicial 5% de B durante 1,0 min, então 5% de B a 95% de B dentro de 3 min. A composição foi mantida por 0,5 min a 95% de B, e então retornou para 5% de B em 0,3 minuto. O tempo de corrida do gradiente total é igual a 5 min. Vazão 3,0 mL/min, 400 µL foram divididos por meio de uma peça em T de volume morto zero que passa no espectrômetro de massa. Faixa de detecção do comprimento de ondas: 220 a 400 nm. Tipo de função: arranjo de diodo (535 varreduras). Coluna: Phenomenex® Onyx Monolithic C18 50 x 4,60 mm

[00194]Condições da LC/MS específicas para os compostos protegidos tanto por um grupo Troc quanto um TBDMs: A separação cromatográfica dos compostos protegidos por Troc e TBDMS foi efetuada sobre um sistema de HPLC Alliance 2695 da Waters utiizando uma coluna de fase invertida Onyx Monolitic (partículas de 3 µm, 50 x 4,6 mm) da Phenomenex Corp. A fase móvel A consistia em 5% de acetonitrila - 95 % de água contendo 0,1% de ácido fórmico, e a fase móvel B consistia em 95% de acetonitrila - 5% de água contendo 0,1% de ácido fórmico. Após 1 min a 5% de B, a proporção de B foi aumentada para 95% de B durante os 2,5 min seguintes e mantida a 95% de B por 1 min mais, antes de retornar para 95% de A em 10 s e re-equilibração por uns 50 s mais, dando um tempo de corrida total de 5,0 min. A vazão foi mantida a 3,0 mL/min.

[00195]Condições da LC/MS específicas para o composto 33: A LC foi corrida sobre um Administrador de amostra 2767 da Waters acoplado com um detector de arranjo de fotodiodo 2996 da Waters e um Espectrômetro de massa de um único quadrupolo ZQ da Waters. A coluna usada foi Luna Phenyl-Hexyl 150 x 4,60 mm, 5 µm, Parte nº 00F-4257-E0 (Phenomenex). As fases móveis empregadas

foram:

Fase móvel A: 100% de água grau HPLC (0,05% de trietilamina), pH = 7

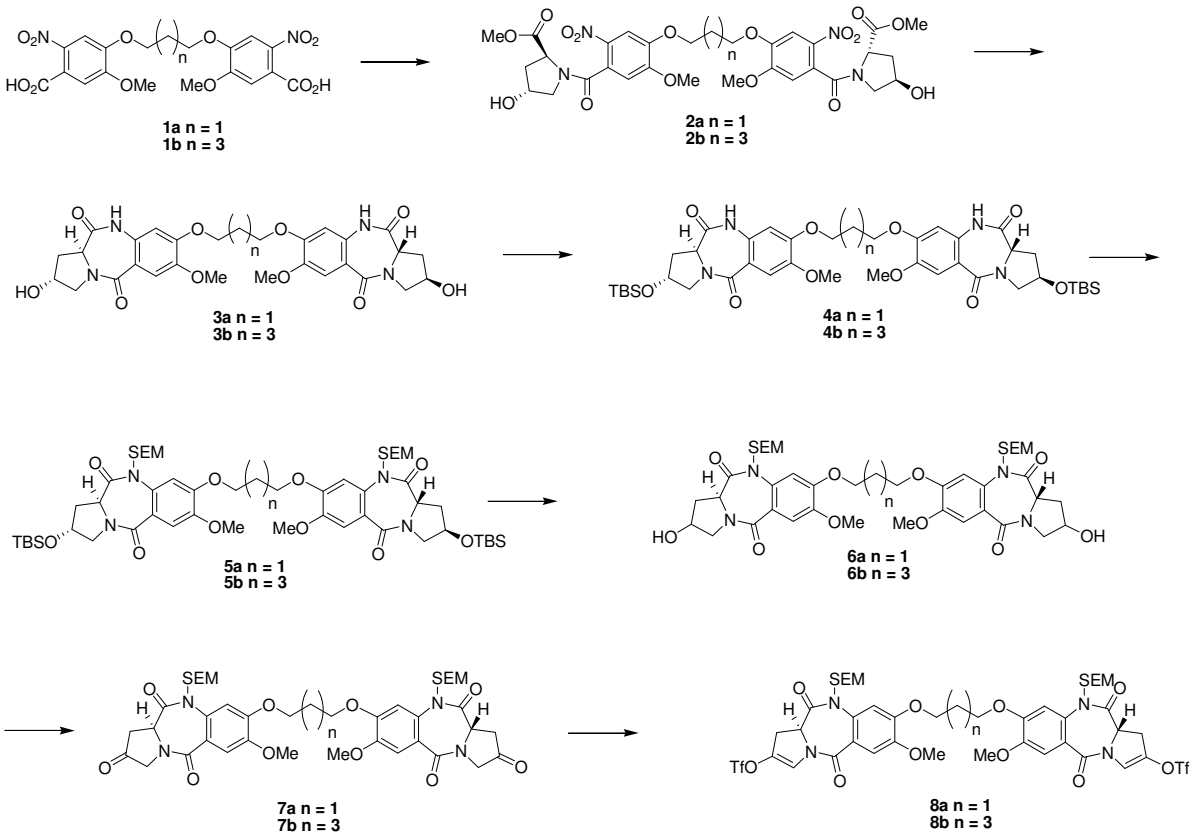
Fase móvel B: 20% de água grau HPLC e 80% de acetonitrila grau HPLC (0,05% de trietilamina), pH = 7

Os gradientes usados foram:

Tempo (min)	Vazão (ml/min)	% de A	% de B
Inicial	1,50	90	10
1,0	1,50	90	10
16,0	1,50	64	36
30,0	1,50	5	95
31,0	1,50	90	10
32,0	1,50	90	10

[00196]A Espectrometria de Massa foi realizada no modo de íon positivo e SIR (monitor de íon seletivo) e o íon monitorado era m/z = 727,2.

Síntese dos intermediários-chave



(a) 1,1'-[[(Propano-1,3-diil)dióxi]bis[(5-metóxi-2-nitro-1,4-fenileno)carbonil]]bis[(2S,4R)-metil-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato] (2a)

[00197]Método A: Uma quantidade catalítica de DMF (2 gotas) foi adicionada a uma solução agitada do nitro-ácido 1a (1,0 g, 2,15 mmoles) e cloreto de oxalila (0,95 mL, 1,36 g, 10,7 mmoles) em THF seco (20 mL). A mistura de reação foi deixada agitar por 16 horas, na temperatura ambiente, e o solvente foi removido por evaporação *in vacuo*. O resíduo resultante foi dissolvido novamente em THF seco (20 mL) e a solução de cloreto de ácido foi adicionada, gota a gota, a uma mistura agitada de cloridrato de (2*S*,4*R*)-metil-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato (859 mg, 4,73 mmoles) e TEA (6,6 mL, 4,79 g, 47,3 mmoles) em THF (10 mL), a -30ºC (gelo seco/etileno glicol), sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada por umas 3 horas adicionais, após cujo tempo a TLC ($CHCl_3$/MeOH a 95:5 v/v) e a LC/MS (2,45 min (ES+) *m/z* (intensidade relativa) 721 ($[M + H]^{+\cdot}$, 20)) revelaram a formação de produto. O THF

em excesso foi removido por evaporação rotativa e o resíduo resultante foi dissolvido em DCM (50 mL). A camada orgânica foi lavada com HCl a 1N (2 x 15 mL), $NaHCO_3$ saturado (2 x 15 mL), H_2O (20 mL), salmoura (30 mL) e secada ($MgSO_4$). A filtração e a evaporação do solvente deram o produto bruto como um óleo de cor escura. A purificação por cromatografia flash (eluição do gradiente: 100% de $CHCl_3$ até $CHCl_3$/MeOH a 96:4 v/v) isolou a amida 2a pura como um vidro de cor laranja (840 mg, 54%).

[00198]Método B: O cloreto de oxalila (9,75 mL, 14,2 g, 111 mmoles) foi adicionado a uma suspensão agitada do nitro-ácido 1a (17,3 g, 37,1 mmoles) e DMF (2 mL) em DCM anidro (200 mL). Após a efervescência inicial, a suspensão de reação tornou-se uma solução e a mistura foi deixada agitar na temperatura ambiente por 16 horas. A conversão no cloreto de ácido foi confirmada por tratamento de uma amostra da mistura de reação com o MeOH e o éster bis-metílico resultante foi observado por LC/MS. A maior parte do solvente foi removida por evaporação *in vacuo*, a solução concentrada resultante foi dissolvida novamente em uma quantidade mínima de DCM seco e triturada com éter dietílico. O precipitado amarelo resultante foi coletado por filtração, lavado com éter dietílico gelado e secado por 1 hora em um forno a vácuo, a 40ºC. O cloreto de ácido sólido foi adicionado, em porções, durante um período de 25 minutos, a uma suspensão agitada de cloridrato de (2*S*,4*R*)-metil-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato (15,2 g, 84,0 mmoles) e TEA (25,7 mL, 18,7 g, 185 mmoles) em DCM (150 mL), a -40ºC (gelo seco/CH_3CN). Imediatamente, a reação estava completa, conforme avaliado por LC/MS (2,47 min (ES+) *m/z* (intensidade relativa) 721 ($[M + H]^{+\cdot}$, 100)). A mistura foi diluída com DCM (150 mL) e lavada com HCl a 1N (300 mL), $NaHCO_3$ saturado (300 mL), salmoura (300 mL), filtrada (através de um separador de fases) e o solvente evaporado *in vacuo* para dar o produto 2a puro como um sólido laranja (21,8 g, 82%).

[00199]Dados analíticos: $[\alpha]^{22}_D$ = -46,1° (*c* = 0,47, $CHCl_3$); RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) (rotâmeros) δ 7,63 (s, 2H), 6,82 (s, 2H), 4,79-4,72 (m, 2H), 4,49-4,28 (m, 6H), 3,96 (s, 6H), 3,79 (s, 6H), 3,46-3,38 (m, 2H), 3,02 (d, 2H, *J* = 11,1 Hz), 2,48-2,30 (m, 4H), 2,29-2,04 (m, 4H); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) (rotâmeros) δ 172,4, 166,7, 154,6, 148,4, 137,2, 127,0, 109,7, 108,2, 69,7, 65,1, 57,4, 57,0, 56,7, 52,4,

37,8, 29,0;

IV (ATR, $CHCl_3$) 3410 (br), 3010, 2953, 1741, 1622, 1577, 1519,

1455, 1429, 1334, 1274, 1211, 1177, 1072, 1050, 1008, 871 cm^{-1}; MS (ES^+) *m/z* (intensidade relativa) 721 ([*M* + H]$^{+\cdot}$, 47), 388 (80); HRMS [*M* + H]$^{+\cdot}$ $C_{31}H_{36}N_4O_{16}$ teórico *m/z* 721,2199, encontrado (ES^+) *m/z* 721,2227.

(a) 1,1'-[[(Pentano-1,5-diil)dióxi]bis[(5-metóxi-2-nitro-1,4-fenileno)carbonil]]bis[(2S,4R)-metil-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato] (2b)

A preparação a partir de 1b de acordo com o Método B deu o produto puro como uma espuma laranja (75,5 g, 82%).

[00200]Dados Analíticos: (ES^+) *m/z* (intensidade relativa) 749 ([*M* + H]$^{+\cdot}$, 100).

(b) 1,1'-[[(Propano-1,3-diil)dióxi]bis(11aS,2R)-2-(hidróxi)-7-metóxi-1,2,3,10,11,11a-hexaidro-5H-pirrolo[2,1-c][1,4]-benzodiazepin-5,11-diona] (3a)

Método A: Uma suspensão de Pd/C a 10% (7,5 g, 10% p/p) em DMF (40 mL) foi adicionada a uma solução do nitro-éster 2a (75 g, 104 mmoles) em DMF (360 mL). A suspensão foi hidrogenada em um aparelho de hidrogenação Parr, durante 8 horas. O progresso da reação foi monitorado por LC/MS (2,12 min (ES+) *m/z* (intensidade relativa) 597 ([*M* + H]$^{+\cdot}$, 100), (ES-) *m/z* (intensidade relativa) 595 ([*M* + H]$^{+\cdot}$, 100) após a absorção do hidrogênio ter parado. O Pd/C sólido foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado por evaporação rotativa sob vácuo (abaixo de 1 kPa (10 mbar)), a 40ºC, para proporcionar um óleo escuro contendo traços de DMF e carvão vegetal residual. O resíduo foi digerido em EtOH (500 mL) a 40ºC sobre um

banho-maria (banho do evaporador rotativo) e a suspensão resultante foi filtrada através de celite e lavada com etanol (500 mL) para dar um filtrado claro. O hidrato de hidrazina (10 mL, 321 mmoles) foi adicionado à solução e a mistura de reação foi aquecida ao refluxo. Após 20 minutos, foi observada a formação de um precipitado branco e o refluxo foi deixado continuar por uns 30 minutos mais. A mistura foi deixada esfriar até a temperatura ambiente e o precipitado foi recuperado por filtração, lavado com éter dietílico (2*1 volume de precipitado) e secado em um dessecador a vácuo para proporcionar 3a (50 g, 81%).

[00201]Método B: Uma solução do nitro-éster 2a (6,80 g, 9,44 mmoles) em MeOH (300 mL) foi adicionada ao níquel Raney® (4 pontas da espátula grande de uma pasta fluida a ~50% em H_2O) e grânulos anti-impacto, em um frasco de fundo redondo de 3 gargalos. A mistura foi aquecida ao refluxo e então tratada, gota a gota, com uma solução de hidrato de hidrazina (5,88 mL, 6,05 g, 188 mmoles) em MeOH (50 mL), em cujo ponto observou-se uma efervescência vigorosa. Quando a adição estava completa (~ 30 minutos) foi adicionado níquel Raney® adicional, cuidadosamente, até a efervescência ter cessado e a cor amarela inicial da mistura de reação foi descarregada. A mistura foi aquecida ao refluxo por uns 30 minutos mais, em cujo ponto a reação foi considerada completa por TLC ($CHCl_3$/MeOH a 90:10 v/v) e LC/MS (2,12 min (ES+) *m/z* (intensidade relativa) 597 ($[M + H]^{+\cdot}$, 100)). A mistura de reação foi deixada esfriar até aproximadamente 40ºC e então o níquel em excesso removido por filtração através de um funil de sinterizar, sem sucção a vácuo. O filtrado foi reduzido no volume por evaporação *in vacuo*, em cujo ponto se formou um precipitado incolor, o qual foi coletado por filtração e secado em um dessecador a vácuo para proporcionar 3a (5,40 g, 96%).

[00202]Dados analíticos: $[\alpha]^{27}_D$ = +404° (*c* = 0,10, DMF); RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,2 (s, 2H, N*H*), 7,26 (s, 2H), 6,73 (s, 2H), 5,11 (d, 2H, *J* = 3,98 Hz, O*H*), 4,32-4,27 (m, 2H), 4,19-4,07 (m, 6H), 3,78 (s, 6H), 3,62 (dd, 2H, *J* = 12,1, 3,60

Hz), 3,43 (dd, 2H, *J* = 12,0, 4,72 Hz), 2,67-2,57 (m, 2H), 2,26 (p, 2H, *J* = 5,90 Hz), 1,99-1,89 (m, 2H); RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) δ 169,1, 164,0, 149,9, 144,5, 129,8, 117,1, 111,3, 104,5, 54,8, 54,4, 53,1,

33,5, 27,5;

IV (ATR, puro) 3438, 1680, 1654, 1610, 1605, 1516, 1490, 1434, 1379, 1263,

1234, 1216, 1177, 1156, 1115, 1089, 1038, 1018, 952, 870 cm^{-1}; MS (ES^+) *m/z* (intensidade relativa) 619 ([*M* + Na]$^{+\cdot}$, 10), 597 ([*M* + H]$^{+\cdot}$, 52), 445 (12), 326 (11); HRMS [*M* + H]$^{+\cdot}$ $C_{29}H_{32}N_4O_{10}$ teórico *m/z* 597,2191, encontrado (ES^+) *m/z* 597,2205.

(b) 1,1'-[[(Pentano-1,5-diil)dióxi]bis(11aS,2R)-2-(hidróxi)-7-metóxi-1,2,3,10,11,11a-hexaidro-5H-pirrolo[2,1-c][1,4]-benzodiazepin-5,11-diona] (3b)

[00203]A preparação a partir de 2b de acordo com o Método A deu o produto como um sólido branco (22,1 g, 86%).

[00204]Dados analíticos: MS (ES^-) *m/z* (intensidade relativa) 623,3 ([*M* - H]$^{-\cdot}$, 100);

(c) 1,1'-[[(Propano-1,3-diil)dióxi]bis(11aS,2R)-2-(terc-butildimetilsililóxi)-7-metóxi-1,2,3,10,11,11a-hexaidro-5H-pirrolo[2,1-c][1,4]-benzodiazepin-5,11-diona] (4a)

[00205]O TBSCl (317 mg, 2,1 mmoles) e o imidazol (342 mg, 5,03 mmoles) foram adicionados a uma solução turva da tetralactam 3a (250 mg, 0,42 mmol) em DMF anidra (6 mL). A mistura foi deixada agitar sob uma atmosfera de nitrogênio por 3 horas, após cujo tempo a reação foi considerada completa, conforme avaliado por LC/MS (3,90 min (ES+) *m/z* (intensidade relativa) 825 ([*M* + H]$^{+\cdot}$, 100)). A mistura de reação foi vertida sobre gelo (~ 25 mL) e deixada aquecer até a temperatura ambiente, com agitação. O precipitado branco resultante foi coletado por filtração a vácuo, lavado com H_2O, éter dietílico e secado no dessecador a vácuo para proporcionar 4a puro (252 mg, 73%).

[00206]Dados analíticos: $[\alpha]^{23}_D$ = +234° (*c* = 0,41, $CHCl_3$); RMN ^1H (400

MHz, $CDCl_3$) δ 8,65 (s, 2H, N*H*), 7,44 (s, 2H), 6,54 (s, 2H), 4,50 (p, 2H, *J* = 5,38 Hz), 4,21-4,10 (m, 6H), 3,87 (s, 6H), 3,73-3,63 (m, 4H), 2,85-2,79 (m, 2H), 2,36-2,29 (m, 2H), 2,07-1,99 (m, 2H), 0,86 (s, 18H), 0,08 (s, 12H); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170,4, 165,7, 151,4, 146,6, 129,7, 118,9, 112,8, 105,3, 69,2, 65,4, 56,3, 55,7, 54,2,

35,2, 28,7, 25,7, 18,0, -4,82 e -4,86;

IV (ATR, $CHCl_3$) 3235, 2955, 2926, 2855, 1698, 1695, 1603, 1518,

1491, 1446, 1380, 1356, 1251, 1220, 1120, 1099, 1033 cm^{-1}; MS (ES^+) *m/z* (intensidade relativa) 825 ([*M* + H]$^{+\cdot}$, 62), 721 (14), 440 (38); HRMS [*M* + H]$^{+\cdot}$ $C_{41}H_{60}N_4O_{10}Si_2$ teórico *m/z* 825,3921, encontrado (ES^+) *m/z* 825,3948.

(c) 1,1'-[[(Pentano-1,5-diil)dióxi]bis(11aS,2R)-2-(terc-butildimetilsililóxi)-7-metóxi-1,2,3,10,11,11a-hexaidro-5H-pirrolo[2,1-c][1,4]-benzodiazepin-5,11-diona] (4b)

[00207]A preparação a partir de 3b de acordo com o método descrito acima deu o produto como um sólido branco (27,3 g, 93%).

[00208]Dados analíticos: MS (ES^+) *m/z* (intensidade relativa) 853,8 ([*M* + H]$^{+\cdot}$, 100), (ES^-) *m/z* (intensidade relativa) 851,6 ([M - H]$^{-\cdot}$, 100.

(d) 1,1'-[[(Propano-1,3-diil)dióxi]bis(11aS,2R)-2-(terc-butildimetilsililóxi)-7-metóxi-10-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1,2,3,10,11,11a-hexaidro-5H-pirrolo[2,1-c][1,4]-benzodiazepin-5,11-diona] (5a)

[00209]Uma solução de *n*-BuLi (4,17 mL de uma solução a 1,6 M em hexano, 6,67 mmoles) em THF anidro (10 mL) foi adicionada, gota a gota, a uma suspensão agitada da tetralactam 4a (2,20 g, 2,67 mmoles) em THF anidro (30 mL), a -30ºC (gelo seco/etileno glicol), sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi deixada agitar nesta temperatura por 1 hora (agora uma cor laranja avermelhada), em cujo ponto uma solução de SEMCl (1,18 mL, 1,11 g, 6,67 mmoles) em THF anidro (10 mL) foi adicionada, gota a gota. A mistura de reação foi deixada aquecer lentamente até a temperatura ambiente e foi agitada por 16 horas,

sob uma atmosfera de nitrogênio. A reação foi considerada completa, conforme avaliada por TLC (EtOAc) e LC/MS (4,77 min (ES+) *m/z* (intensidade relativa) 1085 ([*M* + H]$^{+\cdot}$, 100)). O THF foi removido por evaporação *in vacuo* e o resíduo resultante dissolvido em EtOAc (60 mL), lavado com H_2O (20 mL), salmoura (20 mL), secado ($MgSO_4$), filtrado e evaporado *in vacuo* para proporcionar o produto bruto. A purificação por cromatografia flash (Hexano/EtOAc a 80:20 v/v) deu a tetralactam protegida com SEM em N10 5a como um óleo (2,37 g, 82%).

[00210]Dados analíticos: $[\alpha]^{23}_D$ = +163° (*c* = 0,41, $CHCl_3$); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,33 (s, 2H), 7,22 (s, 2H), 5,47 (d, 2H, *J* = 9,98 Hz), 4,68 (d, 2H, *J* = 9,99 Hz), 4,57 (p, 2H, *J* = 5,77 Hz), 4,29-4,19 (m, 6H), 3,89 (s, 6H), 3,79-3,51 (m, 8H), 2,87-2,81 (m, 2H), 2,41 (p, 2H, *J* = 5,81 Hz), 2,03-1,90 (m, 2H), 1,02-0,81 (m, 22H), 0,09 (s, 12H), 0,01 (s, 18H); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170,0, 165,7, 151,2, 147,5, 133,8, 121,8, 111,6, 106,9, 78,1, 69,6, 67,1, 65,5, 56,6, 56,3, 53,7,

35,6, 30,0, 25,8, 18,4, 18,1, -1,24, -4,73;

IV (ATR, $CHCl_3$) 2951, 1685, 1640, 1606, 1517, 1462,

1433, 1360, 1247, 1127, 1065 cm^{-1}; MS (ES$^+$) *m/z* (intensidade relativa) 1113 ([*M* + Na]$^{+\cdot}$, 48), 1085 ([*M* + H]$^{+\cdot}$, 100), 1009 (5), 813 (6); HRMS [*M* + H]$^{+\cdot}$ $C_{53}H_{88}N_4O_{12}Si_4$ teórico *m/z* 1085,5548, encontrado (ES$^+$) *m/z* 1085,5542.

(d) 1,1'-[[(Pentano-1,5-diil)dióxi]bis(11aS,2R)-2-(terc-butildimetilsililóxi)-7-metóxi-10-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1,2,3,10,11,11a-hexaidro-5H-pirrolo[2,1-c][1,4]-benzodiazepin-5,11-diona] (5b)

[00211]A preparação a partir de 4b de acordo com o método descrito acima deu o produto como uma espuma laranja clara (46,9 g, 100%), usado sem purificação adicional.

[00212]Dados analíticos: MS (ES$^+$) *m/z* (intensidade relativa) 1114 ([M + H]$^{+\cdot}$, 90), (ES$^-$) *m/z* (intensidade relativa) 1158 ([*M* + 2Na]$^{-\cdot}$, 100).

(e) 1,1'-[[(Propano-1,3-diil)dióxi]bis(11aS,2R)-2-hidróxi-7-metóxi-10-((2-

(trimetilsilil)etóxi)metil)-1,2,3,10,11,11a-hexaidro-5H-pirrolo[2,1-c][1,4]-benzodiazepin-5,11-diona] (6a)

[00213]Uma solução de TBAF (5,24 mL de uma solução a 1,0 M em THF, 5,24 mmoles) foi adicionada a uma solução agitada do éter bis-silílico 5a (2,58 g, 2,38 mmoles) em THF (40 mL), na temperatura ambiente. Após agitar por 3,5 horas, a análise da mistura de reação por TLC ($CHCl_3$/MeOH a 95:5 v/v) revelou o término da reação. A mistura de reação foi vertida em uma solução de NH_4Cl saturado (100 mL) e extraída com EtOAc (3 x 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (60 mL), secadas ($MgSO_4$), filtradas e evaporadas *in vacuo* para proporcionar o produto bruto. A purificação por cromatografia flash (eluição do gradiente: 100% de $CHCl_3$ até $CHCl_3$/MeOH a 96:4 v/v) deu a tetralactam 6a pura como uma espuma branca (1,78 g, 87%).

[00214]Dados analíticos: $[\alpha]^{23}_D$ = +202° (*c* = 0,34, $CHCl_3$); RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,28 (s, 2H), 7,20 (s, 2H), 5,44 (d, 2H, *J* = 10,0 Hz), 4,72 (d, 2H, *J* = 10,0 Hz), 4,61-4,58 (m, 2H), 4,25 (t, 4H, *J* = 5,83 Hz), 4,20-4,16 (m, 2H), 3,91-3,85 (m, 8H), 3,77-3,54 (m, 6H), 3,01 (br s, 2H, O*H*), 2,96-2,90 (m, 2H), 2,38 (p, 2H, *J* = 5,77 Hz), 2,11-2,05 (m, 2H), 1,00-0,91 (m, 4H), 0,00 (s, 18H); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169,5, 165,9, 151,3, 147,4, 133,7,

121,5, 111,6, 106,9, 79,4, 69,3, 67,2, 65,2, 56,5, 56,2, 54,1,

35,2, 29,1, 18,4, -1,23;

IV (ATR, $CHCl_3$) 2956, 1684, 1625, 1604, 1518, 1464, 1434, 1361, 1238, 1058, 1021 cm^{-1}; MS (ES^+) *m/z* (intensidade relativa) 885 ($[M + 29]^{+\cdot}$, 70), 857 ($[M + H]^{+\cdot}$, 100), 711 (8), 448 (17); HRMS $[M + H]^{+\cdot}$ $C_{41}H_{60}N_4O_{12}Si_2$ teórico *m/z* 857,3819, encontrado (ES^+) *m/z* 857,3826.

(e) 1,1'-[[(Pentano-1,5-diil)dióxi]bis(11aS,2R)-2-hidróxi-7-metóxi-10-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1,2,3,10,11,11a-hexaidro-5H-pirrolo[2,1-c][1,4]-benzodiazepin-5,11-diona] (6b)

[00215]A preparação a partir de 5b de acordo com o método descrito acima deu o produto como uma espuma branca (15,02 g).

[00216]Dados analíticos: MS (ES^+) *m/z* (intensidade relativa) 886 ($[M + H]^{+\cdot}$, 10), 739,6 (100), (ES^-) *m/z* (intensidade relativa) 884 ($[M - H]^{-\cdot}$, 40).

(f) 1,1'-[[(Propano-1,3-diil)dióxi]bis[(11aS)-11-sulfo-7-metóxi-2-oxo-10-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)1,2,3,10,11,11a-hexaidro-5H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5,11-diona]] (7a)

[00217]Método A: Uma solução de hipoclorito de sódio a 0,37 M (142,5 mL, 52,71 mmoles, 2,4 eq) foi adicionada, gota a gota, a uma mistura vigorosamente agitada do diol 6a (18,8 g, 21,96 mmoles, 1 eq), TEMPO (0,069 g, 0,44 mmol, 0,02 eq) e solução a 0,5 M de brometo de potássio (8,9 mL, 4,4 mmoles, 0,2 eq) em DCM (115 mL), a 0ºC. A temperatura foi mantida entre 0ºC e 5ºC por ajuste da taxa de adição. A emulsão amarela resultante foi agitada a 0ºC até 5ºC por 1 hora. A TLC (EtOAc) e a LC/MS [3,53 min. (ES+) *m/z* (intensidade relativa) 875 ($[M + Na]^{+\cdot}$, 50), (ES-) *m/z* (intensidade relativa) 852 ($[M – H]^{-\cdot}$, 100)] indicaram que a reação estava completa.

[00218]A mistura de reação foi filtrada, a camada orgânica separada e a camada aquosa foi retrolavada com DCM (x 2). As porções orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (x 1), secadas ($MgSO_4$) e evaporadas para dar uma espuma amarela. A purificação por cromatografia em coluna flash (eluição do gradiente *n*-hexano/EtOAc a 35/65 v/v, *n*-hexano/EtOAc a 30/70 até 25/75 v/v) proporcionou a bis-cetona 7a como uma espuma branca (14,1 g, 75%).

[00219]Utilizou-se uma solução de hipoclorito de sódio, grau reagente, disponível em cloro 10-13%. Este foi assumido ser 10% (10 g de NaClO em 100 g) e calculado ser 1,34 M em NaClO. Uma solução de estoque foi preparada a partir deste diluindo-o até 0,37 M com água. Isto deu uma solução de aproximadamente pH 14. O pH foi ajustado para 9,3 a 9,4 pela adição de $NaHCO_3$ sólido. Uma alíquota

deste estoque foi então usada de modo a dar 2,4 mol eq. para a reação.

[00220]Na adição da solução de alvejante, foi observado um aumento inicial na temperatura. A taxa de adição foi controlada, para manter a temperatura entre 0ºC a 5ºC. A mistura de reação formou uma emulsão de cor amarela limão, espessa.

[00221]A oxidação foi uma adaptação do procedimento descrito em Thomas Fey e col, *J. Org. Chem.*, 2001, *66*, 8154-8159.

[00222]Método B: O TCCA sólido (10,6 g, 45,6 mmoles) foi adicionado, em porções, a uma solução agitada do álcool 6a (18,05 g, 21,1 mmoles) e TEMPO (123 mg, 0,78 mmol) em DCM anidro (700 mL), a 0ºC (gelo/acetona). A mistura de reação foi agitada a 0ºC, sob uma atmosfera de nitrogênio, por 15 minutos, após cujo tempo a TLC (EtOAc) e a LC/MS [3,57 min (ES+) *m/z* (intensidade relativa) 875 ([M + Na]$^{+\cdot}$, 50)] revelaram o término da reação. A mistura de reação foi filtrada através de celite e o filtrado foi lavado com $NaHCO_3$ aquoso saturado (400 mL), salmoura (400 mL), secado ($MgSO_4$), filtrado e evaporado *in vacuo* para proporcionar o produto bruto. A purificação por cromatografia em coluna flash (EtOAc/Hexano a 80:20 v/v) proporcionou a bis-cetona 7a como uma espuma (11,7 g, 65%).

[00223]Método C: Uma solução de DMSO anidro (0,72 mL, 0,84 g, 10,5 mmoles) em DCM seco (18 mL) foi adicionada, gota a gota, durante um período de 25 min, a uma solução agitada de cloreto de oxalila (2,63 mL de uma solução a 2,0 M em DCM, 5,26 moles), sob uma atmosfera de nitrogênio, a -60ºC (N_2 liq./$CHCl_3$). Após agitar a -55ºC por 20 minutos, uma pasta fluida do substrato 6a (1,5 g, 1,75 mmol) em DCM seco (36 mL) foi adicionada, gota a gota, durante um período de 30 min, à mistura de reação. Após agitar por uns 50 minutos mais, a -55ºC, uma solução de TEA (3,42 mL, 2,49 g; 24,6 mmoles) em DCM seco (18 mL) foi adicionada, gota a gota, durante um período de 20 min, à mistura de reação. A mistura de reação agitada foi deixada aquecer até a temperatura ambiente (~1,5 h) e então diluída com DCM (50 mL). A solução orgânica foi lavada com HCl a 1 N (2 x

25 mL), H_2O (30 mL), salmoura (30 mL) e secada ($MgSO_4$). A filtração e a evaporação do solvente *in vacuo* proporcionaram o produto bruto, o qual foi purificado por cromatografia em coluna flash (EtOAc/Hexano a 80:20 v/v) para proporcionar a bis-cetona 7a como uma espuma (835 mg, 56%)

[00224]Dados analíticos: $[\alpha]^{20}_D$ = +291° (*c* = 0,26, $CHCl_3$); RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,32 (s, 2H), 7,25 (s, 2H), 5,50 (d, 2H, *J* = 10,1 Hz), 4,75 (d, 2H, *J* = 10,1 Hz), 4,60 (dd, 2H, *J* = 9,85, 3,07 Hz), 4,31-4,18 (m, 6H), 3,89-3,84 (m, 8H), 3,78-3,62 (m, 4H), 3,55 (dd, 2H, *J* = 19,2, 2,85 Hz), 2,76 (dd, 2H, *J* = 19,2, 9,90 Hz), 2,42 (p, 2H, *J* = 5,77 Hz), 0,98-0,91 (m, 4H), 0,00 (s, 18H); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 206,8, 168,8, 165,9, 151,8, 148,0, 133,9, 120,9, 111,6, 107,2, 78,2, 67,3, 65,6, 56,3, 54,9, 52,4,

37,4, 29,0, 18,4, -1,24;

IV (ATR, $CHCl_3$) 2957, 1763, 1685, 1644, 1606, 1516, 1457,

1434, 1360, 1247, 1209, 1098, 1066, 1023 cm^{-1}; MS (ES^+) *m/z* (intensidade relativa) 881 ([*M* + 29]$^{+\cdot}$, 38), 853 ([*M* + H]$^{+\cdot}$, 100), 707 (8), 542 (12); HRMS [*M* + H]$^{+\cdot}$ $C_{41}H_{56}N_4O_{12}Si_2$ teórico *m/z* 853,3506, encontrado (ES^+) *m/z* 853,3502.

(f) 1,1'-[[(Pentano-1,5-diil)dióxi]bis[(11aS)-11-sulfo-7-metóxi-2-oxo-10-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)1,2,3,10,11,11a-hexaidro-5H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5,11-diona]] (7b)

[00225]A preparação a partir de 6b de acordo com o Método C deu o produto como uma espuma branca (10,5 g, 76%).

Dados analíticos: MS (ES^+) *m/z* (intensidade relativa) 882 ([*M* + H]$^{+\cdot}$, 30), 735 (100), (ES^-) *m/z* (intensidade relativa) 925 ([*M* + 45]$^{-\cdot}$, 100), 880 ([M - H]$^{-\cdot}$, 70).

(g) 1,1'-[[(Propano-1,3-diil)dióxi]bis(11aS)-7-metóxi-2-[[(trifluormetil)sulfonil]óxi]-10-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1,10,11,11a-tetraidro-5H-pirrolo[2,1-c][1,4]-benzodiazepin-5,11-diona] (8a)

A 2,6-lutidina anidra (5,15 mL, 4,74 g, 44,2 mmoles) foi injetada em uma

porção a uma solução vigorosamente agitada de bis-cetona 7a (6,08 g, 7,1 mmoles) em DCM seco (180 mL), a -45ºC (banho de esfriamento de gelo seco/acetonitrila), sob uma atmosfera de nitrogênio. O anidrido tríflico anidro, obtido de uma ampola recentemente aberta (7,2 mL, 12,08 g, 42,8 mmoles), foi injetado rapidamente, gota a gota, ao mesmo tempo mantendo a temperatura a -40ºC ou abaixo. A mistura de reação foi deixada agitar a -45ºC por 1 hora, em cujo ponto a TLC (*n*-hexano/EtOAc a 50/50 v/v) revelou o consumo completo do material de partida. A mistura de reação gelada foi imediatamente diluída com DCM (200 mL) e, com agitação vigorosa, lavada com água (1 x 100 mL), solução a 5% de ácido cítrico (1 x 200 mL), $NaHCO_3$ saturado (200 mL), salmoura (100 mL) e secada ($MgSO_4$). A filtração e a evaporação do solvente *in vacuo* proporcionaram o produto bruto, o qual foi purificado por cromatografia em coluna flash (eluição do gradiente: *n*-hexano/EtOAc a 90:10 v/v até *n*-hexano/EtOAc a 70:30 v/v).

[00226]Dados analíticos: $[\alpha]^{24}_D$ = +271° (*c* = 0,18, $CHCl_3$); RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,33 (s, 2H), 7,26 (s, 2H), 7,14 (t, 2H, *J* = 1,97 Hz), 5,51 (d, 2H, *J* = 10,1 Hz), 4,76 (d, 2H, *J* = 10,1 Hz), 4,62 (dd, 2H, *J* = 11,0, 3,69 Hz), 4,32-4,23 (m, 4H), 3,94-3,90 (m, 8H), 3,81-3,64 (m, 4H), 3,16 (ddd, 2H, *J* = 16,3, 11,0, 2,36 Hz), 2,43 (p, 2H, *J* = 5,85 Hz), 1,23-0,92 (m, 4H), 0,02 (s, 18H); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 167,1, 162,7, 151,9, 148,0, 138,4, 133,6, 120,2, 118,8, 111,9, 107,4, 78,6, 67,5, 65,6, 56,7, 56,3,

30,8, 29,0, 18,4, -1,25;

IV (ATR, $CHCl_3$) 2958, 1690, 1646, 1605, 1517, 1456, 1428,

1360, 1327, 1207, 1136, 1096, 1060, 1022, 938, 913 cm^{-1}; MS (ES^+) *m/z* (intensidade relativa) 1144 ([*M* + 28]$^{+\cdot}$, 100), 1117 ([*M* + H]$^{+\cdot}$, 48), 1041 (40), 578 (8); HRMS [*M* + H]$^{+\cdot}$ $C_{43}H_{54}N_4O_{16}Si_2S_2F_6$ teórico *m/z* 1117,2491, encontrado (ES^+) *m/z* 1117,2465.

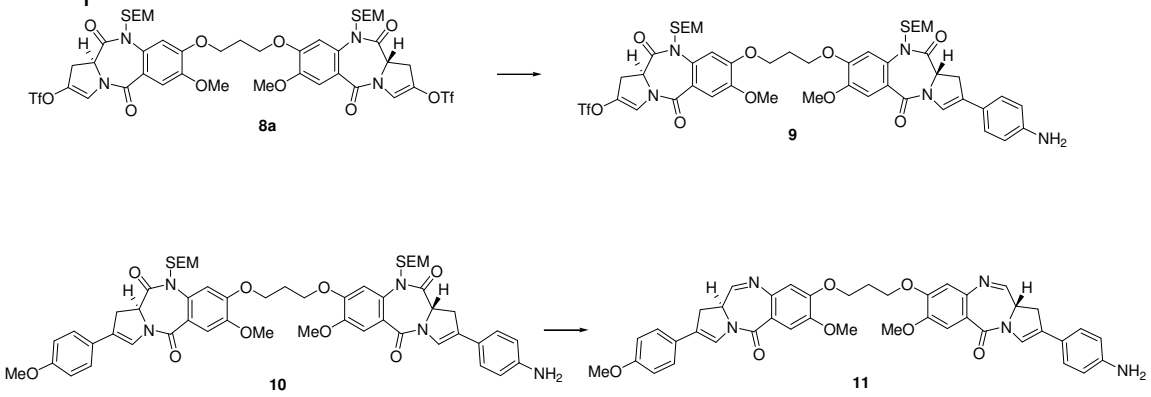
(g) 1,1'-[[(Pentano-1,5-diil)dióxi]bis(11aS)-7-metóxi-2-

[[(trifluormetil)sulfonil]óxi]-10-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1,10,11,11a-tetraidro-5H-pirrolo[2,1-c][1,4]-benzodiazepin-5,11-diona] (8b)

[00227]A preparação a partir de 7b de acordo com o método descrito acima deu o triflato de bis-enol como uma espuma amarela clara (6,14 g, 82%).

Dados analíticos: (ES+) *m/z* (intensidade relativa) 1146 ([*M* + H]$^{+\cdot}$, 85).

Exemplo 1



(a) (S)-2-(4-aminofenil)-7-metóxi-8-(3-((S)-7-metóxi-2-(trifluormetilsulfonil)-5,11-dioxo-10-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-5,10,11,11a-tetraidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-8-ilóxi)propóxi)-10-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirrolo[2,1-c] [1,4]benzodiazepina-5,11(10H,11aH)-diona (9)

[00228]O $Pd(PPh_3)_4$ sólido (20,18 mg, 17,46 mmoles) foi adicionado a uma solução agitada do triflato 8a (975 mg, 0,87 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboralano-2-il)anilina (172 mg, 0,79 mmol) e Na_2CO_3 (138 mg, 3,98 moles) em tolueno (13 mL), EtOH (6,5 mL) e H_2O (6,5 mL). A solução escura foi deixada agitar sob uma atmosfera de nitrogênio, por 24 horas, após cujo tempo a análise por TLC (EtOAc) e LC/MS revelou a formação do produto monoacoplado e bem como a presença de material de partida não reagido. O solvente foi removido por evaporação rotativa, sob pressão reduzida, e o resíduo resultante dividido entre a H_2O (100 mL) e o EtOAc (100 mL), após a separação final das camadas, a fase aquosa foi extraída novamente com EtOAc (2 x 25 mL). As camadas orgânicas

combinadas foram lavadas com H_2O (50 mL), salmoura (60 mL), secadas ($MgSO_4$), filtradas e evaporadas *in vacuo* para proporcionar o produto de Suzuki bruto. O produto de Suzuki bruto foi submetido à cromatografia flash (40% de EtOAc/60% de Hexano →70% de EtOAc, 30% de Hexano). A remoção do eluente em excesso por evaporação rotativa, sob pressão reduzida, proporcionou o produto 9 desejado (399 mg) em 43% de rendimento.

[00229]RMN–^{1}H: ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,40 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,27 (bs, 3H), 7,24 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 7,15 (t, 1H, *J* = 2,0 Hz), 6,66 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 5,52 (d, 2H, *J* = 10,0 Hz), 4,77 (d, 1H, *J* = 10,0 Hz), 4,76 (d, 1H, *J* = 10,0 Hz), 4,62 (dd, 1H, *J* = 3,7, 11,0 Hz), 4,58 (dd, 1H, *J* = 3,4, 10,6 Hz), 4,29 (t, 4H, *J* = 5,6 Hz), 4,00-3,85 (m, 8H), 3,80 – 3,60 (m, 4H), 3,16 (ddd, 1H, *J* = 2,4, 11,0, 16,3 Hz), 3,11 (ddd, 1H, *J* = 2,2, 10,5, 16,1 Hz), 2,43 (p, 2H, *J* = 5,9 Hz), 1,1-0,9 (m, 4H), 0,2 (s, 18H), RMN-^{13}C: ($CDCl_3$, 100 MHz) δ □169,8, 168,3, 164,0, 162,7, 153,3, 152,6, 149,28, 149,0, 147,6, 139,6, 134,8, 134,5, 127,9 (metina), 127,5, 125,1, 123,21, 121,5, 120,5 (metina), 120,1 (metina), 116,4 (metina), 113,2 (metina), 108,7 (metina), 79,8 (metileno), 79,6 (metileno), 68,7 (metileno), 68,5 (metileno), 67,0 (metileno), 66,8 (metileno), 58,8 (metina), 58,0 (metina), 57,6 (metóxi), 32,8 (metileno), 32,0 (metileno), 30,3 (metileno), 19,7 (metileno), 0,25 (metila).

(b) (S)-2-(4-aminofenil)-7-metóxi-8-(3-((S)-7-metóxi-2-(4-metoxifenil)-5,11-dioxo-10-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-5,10,11,11a-tetraidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-8-ilóxi)propóxi)-10-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirrolo[2,1-c] [1,4]benzodiazepina-5,11(10H,11aH)-diona (10)

O $Pd(PPh_3)_4$ sólido (10 mg, 8,69 μmoles) foi adicionado a uma solução agitada do mono-triflato 9 (230 mg, 0,22 mmol) em tolueno (3 mL), EtOH (10 mL), com ácido 4-metoxifenil borônico (43 mg, 0,28 mmol), Na_2CO_3 (37 mg, 0,35 mmol), em H_2O (1,5 mL), na temperatura ambiente. A mistura de reação foi deixada agitar sob uma atmosfera de nitrogênio por 20 h, em cujo ponto a reação foi considerada

completa, conforme avaliado por LC/MS e TLC (EtOAc). O solvente foi removido por evaporação rotativa, sob pressão reduzida *in vacuo*, e o resíduo resultante dividido entre o EtOAc (75 mL) e a H_2O (75 mL). A fase aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 30 mL) e as camadas orgânicas combinadas lavadas com H_2O (30 mL), salmoura (40 mL), secadas ($MgSO_4$), filtradas e evaporadas para proporcionar o produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash (60% de Hexano: 40% de EtOAc → 80% de EtOAc: 20% de Hexano) para proporcionar o dímero puro como uma espuma laranja. A remoção do eluente em excesso sob pressão reduzida proporcionou o produto desejado 10 (434 mg) em rendimento de 74%.

[00230]RMN–^{1}H: ($CDCl_3$, 400 MHz) δ □7,38 (s, 2H), 7,34 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 7,30 (bs, 1H), 7,26-7,24 (m, 3H), 7,22 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 6,86 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 6,63 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 5,50 (d, 2H, *J* = 10,0 Hz), 4,75 (d, 1H, *J* = 10,0 Hz), 4,74 (d, 1H, *J* = 10,0 Hz), 4,56 (td, 2 H, *J* = 3,3, 10,1 Hz), 4,27 (t, 2H, *J* = 5,7 Hz), 4,00-3,85 (m, 8H), 3,80 (s, 3H), 3,77-3,60 (m, 4H), 3,20-3,00 (m, 2H), 2,42 (p, 2H, *J* = 5,7 Hz), 0,96 (t, 4H, *J* = 8,3 Hz), 0,00 (s, 18H), RMN-^{13}C: ($CDCl_3$, 100 MHz) δ □169,8, 169,7, 162,9, 162,7, 160,6, 152,7, 152,6, 149,0, 147,5, 134,8, 127,8 (metina), 127,4, 126,8, 125,1, 123,1, 123,0, 121,5 (metina), 120,4 (metina), 116,4 (metina), 115,5 (metina), 113,1 (metina), 108,6 (metina), 79,6 (metileno), 68,5 (metileno), 66,9 (metileno), 58,8 (metina), 57,6 (metóxi), 56,7 (metóxi), 32,8 (metileno), 30,3 (metileno), 19,7 (metileno), 0,0 (metila).

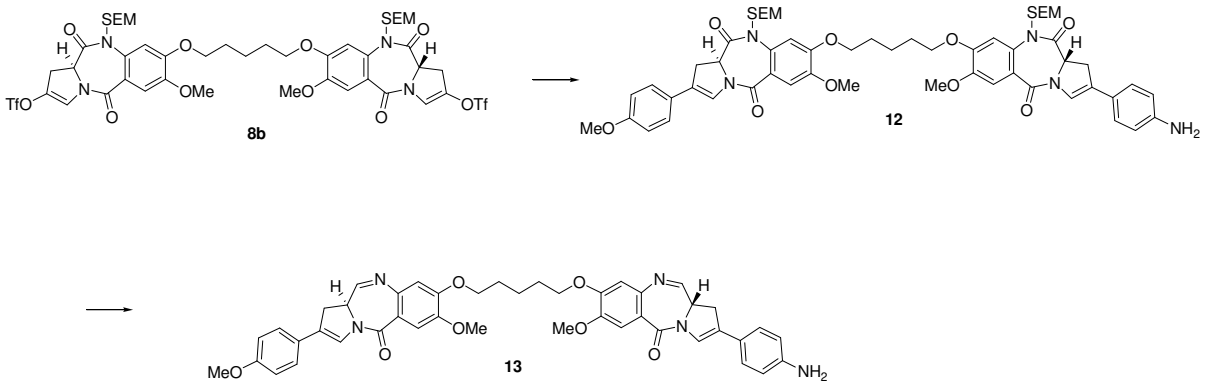
(c) (S)-2-(4-aminofenil)-7-metóxi-8-(3-((S)-7-metóxi-2-(4-metoxifenil)-5-oxo-5,11a-diidro-1H-pirrolo[2,1-c] [1,4]benzodiazepina-8-ilóxi)propóxi)-1H-pirrolo[2,1-c] [1,4]benzodiazepina-5(11aH)-ona (11)

O $LiBH_4$ recém produzido (183 mg, 8,42 mmoles) foi adicionado a uma solução agitada da SEM-dilactam 10 (428 mg, 0,42 mmol) em THF (5 mL) e EtOH (5 mL), na temperatura ambiente. Após 10 minutos, foi observada uma efervescência vigorosa com retardo, requerendo que o vaso de reação fosse colocado em um

banho de gelo. Após a remoção do banho de gelo, a mistura foi deixada agitar na temperatura ambiente por 1 hora. A análise por LC/MS neste ponto revelou o consumo total de material de partida, com muito pouco produto mono-reduzido. A mistura de reação foi vertida sobre gelo (100 mL) e deixada aquecer até a temperatura ambiente, com agitação. A mistura aquosa foi extraída com DCM (3 x 30 mL) e as camadas orgânicas combinadas lavadas com H_2O (20 mL), salmoura (30 mL) e concentradas *in vacuo*. O resíduo resultante foi tratado com DCM (5 mL), EtOH (14 mL), H_2O (7 mL) e sílica gel (10 g). A mistura viscosa foi deixada agitar na temperatura ambiente por 3 dias. A mistura foi filtrada lentamente através de um funil de sinterizar e o resíduo de sílica lavado com 90% de $CHCl_3$: 10% de MeOH (~250 mL) até a atividade de UV desaparecer completamente do eluente. A fase orgânica foi lavada com H_2O (50 mL), salmoura (60 mL), secada ($MgSO_4$), filtrada e evaporada *in vacuo* para proporcionar o material bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash (97% de $CHCl_3$: 3% de MeOH) para proporcionar o dímero de PBD com arila em C2/C2' 11 puro (185 mg), rendimento de 61%.

[00231]RMN–^{1}H: ($CDCl_3$, 400 MHz) δ □7,88 (d, 1H, *J* = 4,0 Hz), 7,87 (d, 1H, *J* = 4,0 Hz), 7,52 (s, 2H), 7,39 (bs, 1H), 7,37-7,28 (m, 3H), 7,20 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 6,89 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 6,87 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,67 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 4,40-4,20 (m, 6H), 3,94 (s, 6H), 3,82 (s, 3H), 3,61-3,50 (m, 2H), 3,40-3,30 (m, 2H), 2,47-2,40 (m, 2H), RMN-^{13}C: ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (□□imina metina), 161,3, 161,1, 159,3, 156,0, 151,1, 148,1, 146,2, 140,3, 126,2 (metina), 123,2, 122,0, 120,5 (metina), 119,4, 115,2 (metina), 114,3 (metina), 111,9 (metina), 111,2 (metina), 65,5 (metileno), 56,2 (metóxi), 55,4 (metóxi), 53,9 (metina), 35,6 (metileno), 28,9 (metileno).

Exemplo 2



(a) (S)-2-(4-aminofenil)-7-metóxi-8-(5-((S)-7-metóxi-2-(4-metoxifenil)-5,11-dioxo-10-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-5,10,11,11a-tetraidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-8-ilóxi)pentilóxi)-10-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirrolo[2,1-c] [1,4]benzodiazepina-5,11(10H,11aH)-diona (12)

[00232]O $Pd(PPh_3)_4$ sólido (32 mg, 27,7 μmoles) foi adicionado a uma solução agitada do bis-triflato 8b (1,04 g, 0,91 mmol) em tolueno (10 mL), EtOH (5 mL), com ácido 4-metoxifenil borônico (0,202 g, 1,32 mmol), Na_2CO_3 (0,169 g, 1,6 mmol), em H_2O (5 mL), a 30ºC. A mistura de reação foi deixada agitar sob uma atmosfera de nitrogênio por 20 horas. 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboralan-2-il)anilina sólida adicional (0,203 g, 0,93 mmol) e Na_2CO_3 (0,056 g, 0,53 mmol) foram adicionados, seguidos por $Pd(PPh_3)_4$ sólido (10 mg, 8,6 μmoles). A mistura de reação foi deixada agitar sob uma atmosfera de nitrogênio por umas 20 horas mais. A LC/MS indicou a formação do produto desejado. O EtOAc (100 mL) e a H_2O (100 mL) foram adicionados, a aquosa foi separada e extraída com EtOAc (3 x 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com H_2O (100 mL), salmoura (100 mL), secadas ($MgSO_4$), filtradas e evaporadas para proporcionar um óleo marrom escuro. O óleo foi dissolvido em DCM e carregado para um cartucho SCX-2 de 10 g, pré-equilibrado com DCM (1 vol). O cartucho foi lavado com DCM (3 vol), MeOH (3 vol) e o produto bruto eluído com NH_3 a 2 M em MeOH (2 vol). A cromatografia flash (50% de *n*-hexano: 50% de EtOAc → 20% de *n*-hexano: 80% de EtOAc) proporcionou o dímero puro 12 como uma espuma amarela (0,16 g, 34%).

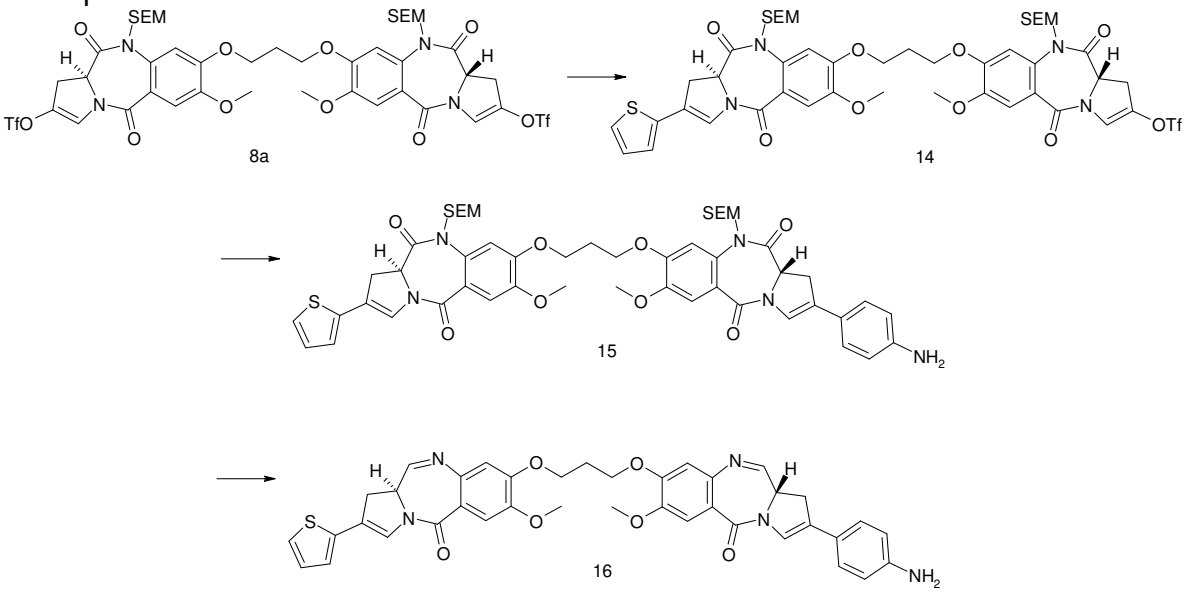
[00233]Dados analíticos: $[\alpha]^{23}_D$ = +388° (*c* = 0,22, $CHCl_3$); RMN–^{1}H: ($CDCl_3$, 400 MHz) δ □7,39 (s, 2H), 7,35 (d, 2H, *J* = 12,8 Hz), 7,32 (bs, 1H), 7,26-7,23 (m, 5H), 6,89 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 6,66 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 5,55 (d, 2H, *J* = 10,0 Hz), 4,73 (d, 1H, *J* = 10,0 Hz), 4,72 (d, 1H, *J* = 10,0 Hz), 4,62 (td, 2 H, *J* = 3,2, 10,4 Hz), 4,15 - 4,05 (m, 4H), 4,00-3,85 (m, 8H), 3,82 (s, 3H), 3,77-3,63 (m, 4H), 3,20-3,05 (m, 2H), 2,05 - 1,95 (m, 4H), 1,75 - 1,67 (m, 2H) 1,01 - 0,95 (m, 4H), 0,03 (s, 18H); MS (ES^+) *m/z* (intensidade relativa) 1047 ($[M + H]^{+\cdot}$, 45).

(b) (S)-2-(4-aminofenil)-7-metóxi-8-(5-((S)-7-metóxi-2-(4-metoxifenil)-5-oxo-5,11a-diidro-1H-pirrolo[2,1-c] [1,4]benzodiazepina-8-ilóxi)pentilóxi)-1H-pirrolo[2,1-c] [1,4]benzodiazepina-5(11aH)-ona (13)

[00234]O $LiBH_4$ recém produzido (66 mg, 3,04 mmoles) foi adicionado a uma solução agitada da SEM-dilactam 12 (428 mg, 0,42 mmol) em THF (3 mL) e EtOH (3 mL), a 0ºC (banho de gelo). O banho de gelo foi removido e a mistura de reação foi deixada atingir a temperatura ambiente (efervescência vigorosa). Após 2 horas, a análise por LC/MS indicou o consumo completo do material de partida. A mistura de reação foi vertida sobre gelo (50 mL) e deixada aquecer até a temperatura ambiente, com agitação. A mistura aquosa foi extraída com DCM (3 x 50 mL) e as camadas orgânicas combinadas lavadas com H_2O (50 mL), salmoura (50 mL), secadas ($MgSO_4$) e concentradas *in vacuo*. O resíduo resultante foi tratado com DCM (2 mL), EtOH (5 mL), H_2O (2,5 mL) e sílica gel (3,7 g). A mistura viscosa foi deixada agitar na temperatura ambiente por 3 dias. A mistura foi filtrada através de um funil de sinterizar e o resíduo de sílica lavado com 90% de $CHCl_3$: 10% de MeOH (~250 mL) até a atividade de UV desaparecer completamente do eluente. A fase orgânica foi secada ($MgSO_4$), filtrada e evaporada *in vacuo* para proporcionar o material bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash (99,5% de $CHCl_3$: 0,5% de MeOH até 97,5% de $CHCl_3$: 2,5% de MeOH, em incrementos de 0,5%) para proporcionar o dímero de PBD com arila em C2/C2' 13 puro (59 mg, 52%).

[00235]Dados analíticos: $[\alpha]^{28}_D$ = +760° (*c* = 0,14, $CHCl_3$); RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (d, 1H, *J* = 4,0 Hz), 7,87 (d, 1H, *J* = 4,0 Hz), 7,52 (s, 2H), 7,39 (bs, 1H), 7,37-7,28 (m, 3H), 7,22 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 6,91 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 6,815 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,68 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 4,45 - 4,35 (m, 2H), 4,2-4,0 (m, 4H), 3,94 (s, 6H), 3,85 - 3,7 (s, 3H), 3,65 - 3,50 (m, 2H), 3,45 - 3,3 (m, 2H), 2,05 - 1,9 (m, 4H), 1,75 - 1,65 (m, 2H); MS (ES^+) (intensidade relativa) 754,6 ($[M + H]^{+\cdot}$, 100), (ES^-) (intensidade relativa) 752,5 ($[M - H]^{-\cdot}$, 100).

Exemplo 3



(a)(S)-2-(tien-2-il)-7-metóxi-8-(3-((S)-7-metóxi-2-(trifluormetanossulfonilóxi)-5,11-dioxo-10-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-5,10,11,11a-tetraidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-8-ilóxi)propilóxi)-10-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirrolo[2,1-c] [1,4]benzodiazepina-5,11(10H,11aH)-diona (14)

[00236]O $Pd(PPh_3)_4$ sólido (41 mg, 0,036 mmol) foi adicionado a uma solução agitada do bis-triflato 8a (1 g, 0,9 mmol) em tolueno (10 mL), EtOH (5 mL), com ácido tien-2-il borônico (149 mg, 1,16 mmol), Na_2CO_3 (152 mg, 1,43 mmol), em H_2O (5 mL). A mistura de reação foi deixada agitar sob uma atmosfera de nitrogênio, durante a noite, na temperatura ambiente. O solvente foi removido por evaporação *in*

vacuo e o resíduo resultante dividido entre a H_2O (100 mL) e o EtOAc (100 mL). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 30 mL) e as camadas orgânicas combinadas lavadas com H_2O (50 mL), salmoura (50 mL), secadas ($MgSO_4$), filtradas e evaporadas *in vacuo* para proporcionar o produto bruto, o qual foi purificado por cromatografia flash (80 de hexano: 20 de EtOAc → 50 de hexano: 50 de EtOAc) para proporcionar o dímero 14 (188 mg, 20 % de rendimento).

[00237]Dados analíticos: LC-MS TR 4,27 min, 1051 (M + H); RMN-^{1}H (400 MHZ, $CDCl_3$) δ 7,36 (s, 1H), 7,31 (bs, 1H), 7,27 (bs, 1H), 7,26-7,23 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 1H), 7,12 (bs, 1H), 7,02–6,96 (m, 2H), 5,50 (d, *J* = 10,0 Hz, 2H), 7,75 (d, *J* = 10,0 Hz, 2H), 4,65-4,55 (m, 2H), 4,37-4,13 (m, 4H), 4,00-3,85 (m, 8H), 3,8-3,6 (m, 4H), 3,20-3,10 (m, 2H), 2,50-2,35 (m, 2H), 1,0-0,9 (m, 4H), 0 (s, 18H).

(b) (S)-2-(tien-2-il)-7-metóxi-8-(3-((S)-7-metóxi-2- trifluormetanossulfonilóxi)-5,11-dioxo-10-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-5,10,11,11a-tetraidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-8-ilóxi)pentilóxi)-10-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirrolo[2,1-c] [1,4]benzodiazepina-5,11(10H,11aH)-diona (15)

[00238]O $Pd(PPh_3)_4$ sólido (7,66 mg, 6,63 μmoles) foi adicionado a uma solução turva, agitada, de 14 (174 mg, 0,17 mmol), Na_2CO_3 (28 mg, 0,22 mmol) e 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboralan-2-il)anilina (47 mg, 0,22 mmol) em tolueno (2-5 mL), EtOH (1,25 mL) e H_2O (125 mL), na temperatura ambiente. A mistura de reação foi deixada agitar sob uma atmosfera de N_2 por 24 horas, em cujo ponto a reação foi considerada completa pelo pico maior da LC/MS (a 3,97 min, FW = 1016, M+Na) e TLC (EtOAc). O solvente foi removido por evaporação *in vacuo* e o resíduo resultante dividido entre o EtOAc (60 mL) e a H_2O (30 mL). As camadas foram separadas e a fase orgânica foi lavada com H_2O (20 mL), salmoura (30 mL), secada ($MgSO_4$), filtrada e evaporada *in vacuo* para proporcionar o produto bruto, 123 mg, 75 % de rendimento.

[00239]Dados analíticos: LC-MS TR 3,98 min, 100 % de área, 994 (M + H); RMN-^{1}H (400 MHZ, $CDCl_3$) δ □7,40 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 7,30 (t, *J* =1,70 Hz, 1H),

7,29-7,27 (m, 3H), 7,25 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,21 (dd, *J* = 1,4, 4,73 Hz, 1H), 7,03-6,97 (m, 2H), 6,66 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 5,52 (d, *J* = 10,0 Hz, 2H), 4,78 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,77 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,62 (dd, *J* = 3,4, 10,5 Hz, 1H), 4,59 (dd, *J* = 3,40, 10,6 Hz, 1H), 4,30 (t, *J* = 5,85 Hz, 4H), 3,85-4,03 (m, 8H), 3,84-3,64 (m, 6H), 3,18 (ddd, *J* = 2,2, 10,5, 16,0 Hz, 1H), 3,11 (ddd, *J* = 2,2, 10,5, 16,0 Hz, 1H), 2,44 (p, *J* = 5,85 Hz, 2H), 0,98 (t, *J* = 1,5 Hz, 4H), 0 (s, 18H).

(c) (S)-2-(tien-2-il)-7-metóxi-8-(3-((S)-7-metóxi-2-(4-aminofenil)-5-oxo-5,11a-diidro-1H-pirrolo[2,1-c] [1,4]benzodiazepina-8-ilóxi)propilóxi)-1H-pirrolo[2,1-c] [1,4]benzodiazepina-5(11aH)-ona (16)

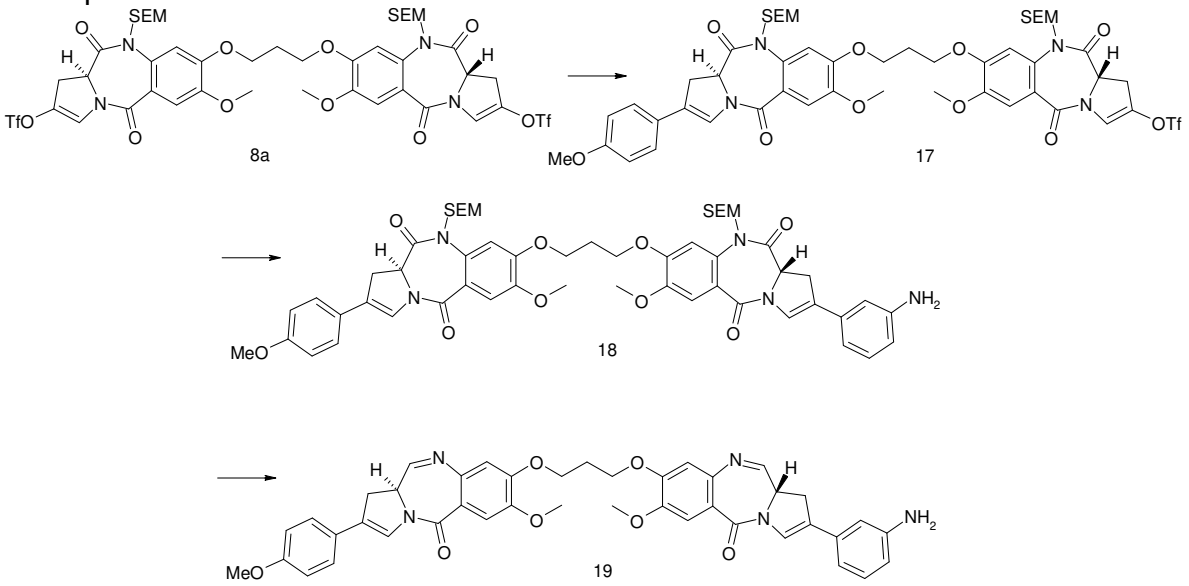
[00240]O $LiBH_4$ recém produzido (47 mg, 2,22 mmoles) foi adicionado a uma solução agitada da SEM-dilactam 15 (110 mg, 0,11 mmol) em THF seco (3 mL) e EtOH (3 mL), a 0ºC (banho de gelo). O banho de gelo foi removido e a mistura de reação agitada sob uma atmosfera de N_2, por 1 hora. A análise da reação através de análise por LC/MS revelou uma formação significativa do produto desejado (Pico a 2,57 min) (I=69,32), FW= 702, M+H) e semi-imina. A mistura de reação foi deixada agitar por mais 1 hora, após cujo tempo não foi observado nenhum progresso da reação adicional por LC/MS. A mistura de reação foi vertida sobre gelo, agitada e deixada aquecer até a temperatura ambiente. Após a divisão entre o DCM (50 mL) e a água (50 mL), a fase aquosa foi extraída com DCM (3 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com H_2O (50 mL), salmoura (50 mL) e o solvente removido por evaporação *in vacuo*, sob pressão reduzida.

[00241]O resíduo resultante foi dissolvido em DCM (5 mL), EtOH (15 mL) e H_2O (7 mL), então tratado com sílica gel (5 g). A reação foi deixada agitar na temperatura ambiente por 48 h. A sílica foi removida por filtração através de um funil de sinterizar e o resíduo enxaguado com $CHCl_3$: MeOH a 90:10 (100 mL). A H_2O (50 mL) foi adicionada ao filtrado e as camadas foram separadas (após agitação). A camada aquosa foi extraída com $CHCl_3$ (2 x 30 mL) e H_2O (50 mL), salmoura (50

mL), secada ($MgSO_4$), filtrada e evaporada *in vacuo* para proporcionar o produto bruto. A cromatografia flash ($CHCl_3$ → 98% de $CHCl_3$: 2% de MeOH) proporcionou o produto (41 mg, 53%).

Dados analíticos: LC-MS TR 2,55 min, 702 (M + H)

Exemplo 4



(a)*(S)-2-(4-metoxifenil)-7-metóxi-8-(3-((S)-7-metóxi-2-(trifluormetilsulfonil)-5,11-dioxo-10-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-5,10,11,11a-tetraidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-8-ilóxi)propilóxi)-10-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepina-5,11(10H,11aH)-diona (17)*

[00242]O ácido 4-metoxibenzenoborônico sólido (0,388 g, 2,55 mmoles) foi adicionado a uma solução do *bis* triflato protegido com SEM (8a) (3,0 g, 2,69 mmoles), carbonato de sódio (426 mg, 4,02 mmoles) e *tetraquis* trifenilfosfina paládio (0,08 mmol) em tolueno (54,8 mL), etanol (27 mL) e água (27 mL). A mistura de reação foi deixada agitar na temperatura ambiente por 3 horas. A mistura de reação foi então dividida entre o acetato de etila e a água. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura e secada sobre sulfato de magnésio. O solvente em excesso foi removido por evaporação rotativa, sob pressão reduzida, e o resíduo

resultante foi submetido à cromatografia em coluna flash (sílica gel; eluição do gradiente EtOAc/hexano 30/70→35/65→40/60→45/55) para remover o *bis*-triflato não reagido (0,6 g). A remoção do eluente em excesso das frações selecionadas proporcionou o produto acoplado com 4-metoxifenila (1,27 g, 1,18 mmol, 41%).

LC-MS TR 4,30 min, 1076 (M + H); RMN-^{1}H (400 MHZ, $CDCl_3$) δ 7,41 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,34 (bs, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,16 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,53 (d, *J* = 10,0 Hz, 2H), 4,79 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,78 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,66 – 4,60 (m, 2H), 4,30 (t, *J* = 5,7 Hz, 4H), 4,0 – 3,94 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,83 – 3,60 (m, 4H), 3,22 – 3,10 (m, 2H), 2,45 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 1,05 – 0,94 (m, 4H), 0 (s, 18H).

(b) (S)-2-(3-aminofenil)-7-metóxi-8-(3-((S)-7-metóxi-2-(4-metoxifenil)-5,11-dioxo-10-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-5,10,11,11a-tetraidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-8-ilóxi)propilóxi)-10-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirrolo[2,1-c] [1,4]benzodiazepina-5,11(10H,11aH)-diona (18)

[00243]O ácido 3-aminobenzenoborônico sólido (0,143 g, 0,92 mmol) foi adicionado a uma solução do mono triflato (17) (0,619 g, 0,58 mmol), carbonato de sódio (195 mg, 1,84 mmol) e *tetraquis* trifenilfosfina paládio (26,6 mg, 0,023 mmol) em tolueno (10 mL), etanol (5 mL) e água (5 mL). A mistura de reação foi deixada agitar na temperatura ambiente durante a noite, a 30ºC. A mistura de reação foi então dividida entre o acetato de etila e a água. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura e secada sobre sulfato de magnésio. O solvente em excesso foi removido por evaporação rotativa, sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi submetido à cromatografia em coluna flash (sílica gel; eluição do gradiente EtOAc/hexano 70/30→85/15). A remoção do eluente em excesso das frações selecionadas proporcionou o produto desejado (0,502 g, 0,49 mmol, 85%).

[00244]LC-MS TR 4,02 min, 1019 (M + H); RMN-^{1}H (400 MHZ, $CDCl_3$) δ 7,38 – 7,35 (m, 4H), 7,33 (bs, 1H), 7,30 (bs, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,10 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H),

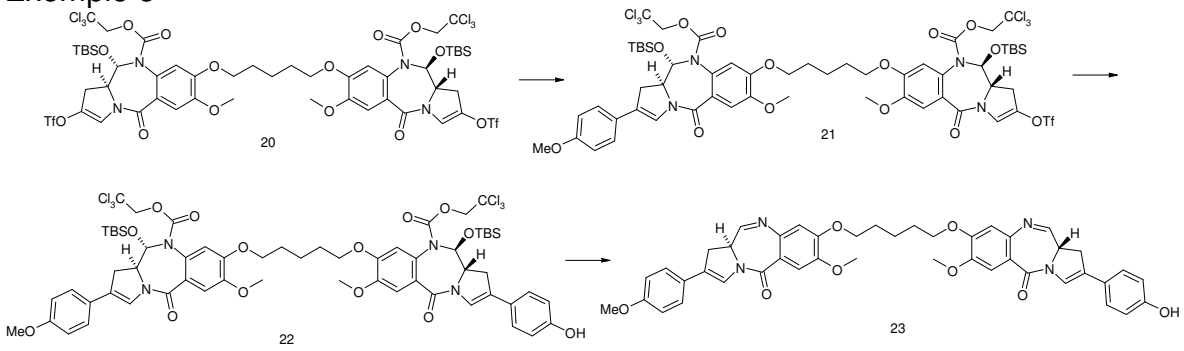
6,88 – 6,80 (m, 3H), 6,72 (bs, 1H), 6,57 (dd, *J* = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 5,50 (d, *J* = 10,0 Hz, 2H), 4,75 (d, 10,0 Hz, 2H), 4,58 (dd, *J* = 10,6, 3,3 Hz, 2H), 4,27 (t, *J* = 5,8 Hz, 4H), 3,95 – 3,91 (m, 2H), 3,90 (s, 6H), 3,80 (s, 3H), 3,77 – 3,60 (m, 6H), 3,15 – 3,05 (m, 2H), 2,41 (p, *J* = 5,8 Hz, 2H), 0,95 (t, = 8,25 Hz, 4H), 0 (s, 18H).

(c) (S)-2-(3-aminofenil)-7-metóxi-8-(3-((S)-7-metóxi-2-(4-metoxifenil)-5-oxo-5,11a-diidro-1H-pirrolo[2,1-c] [1,4]benzodiazepina-8-ilóxi)propilóxi)-1H-pirrolo[2,1-c] [1,4]benzodiazepina-5(11aH)-ona (19)

[00245]Uma solução do super-hidreto (0,56 mL, 0,56 mmol, 1,0 M em THF) foi adicionada, gota a gota, a uma solução da SEM dilactam (18) (0,271 g, 0,27 mmol) em THF seco (10 mL), a -78ºC, sob uma atmosfera de nitrogênio. Após 1 h, uma alíquota adicional de solução de super-hidreto (0,13 ml, 0,13 mmol) foi adicionada e a mistura de reação foi deixada agitar por outra 0,5 h, em cujo tempo a LC-MS indicou que a redução estava completa. A mistura de reação foi diluída com água e deixada aquecer até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi dividida entre o clorofórmio e a água, as camadas foram separadas e a camada aquosa extraída com clorofórmio adicional (emulsões). Finalmente, a fase orgânica combinada foi lavada com salmoura e secada sobre sulfato de magnésio. O produto reduzido foi dissolvido em metanol, clorofórmio e água e deixado agitar na presença de sílica gel por 72 horas. O produto bruto foi submetido à cromatografia em coluna flash (gradiente de metanol/clorofórmio) para proporcionar o produto de imina desejado (150 mg, 0,21 mmol, 77%) após a remoção do eluente em excesso das frações selecionadas.

[00246]LC-MS TR 2,63 min, 97 % de área, 726 (M + H); RMN-^{1}H (400 MHZ, $CDCl_3$) δ 7,85 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,11 (t, (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,90-6,80 (m, 4H), 6,77 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,40-4,20 (m, 6H), 3,92 (s, 6H), 3,80 (s, 3H), 3,60-3,27 (m, 6H), 2,48-2,29 (m,2H)

Exemplo 5



(a) 11-(terc-butildimetilsililóxi)-8-(5-((11S,11aS)-11-(terc-butildimetilsililóxi)-7-metóxi-2-(4-metoxifenil)-5-oxo-10-((2,2,2-tricloroetóxi)carbonil)-5,10,11,11a-tetraidro—1H-pirrolo [2,1-c][1,4] benzodiazepin-8-ilóxi)pentilóxi)-7-metóxi-5-oxo-2-(trifluormetilsulfonilóxi)-11,11a-diidro-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepina-10(5H)-carboxilato de (11S,11aS)-2,2,2-tricloroetila 21

[00247]O ácido 4-metoxibenzenoborônico sólido (59 mg, 0,39 mmol) foi adicionado a uma solução do *bis* triflato protegido com Troc (Composto 44, WO 2006/111759) (600 mg, 0,41 mmol), carbonato de sódio (65 mg, 0,61 mmol) e *tetraquis* trifenilfosfina paládio (0,012 mmol) em tolueno (10,8 mL), etanol (5,4 mL) e água (5,4 mL). A mistura de reação foi deixada agitar na temperatura ambiente, durante a noite. A mistura de reação foi então dividida entre o acetato de etila e a água. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura e secada sobre sulfato de magnésio. O solvente em excesso foi removido por evaporação rotativa, sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi submetido à cromatografia em coluna flash (sílica gel; eluição do gradiente EtOAc/hexano 20/80→30/70→40/60→60/40) para remover o *bis*-triflato não reagido. A remoção do eluente em excesso das frações selecionadas proporcionou o produto acoplado com 4-metoxifenila (261 mg, 0,18 mmol, 46%).

[00248]LC-MS TR 4,17 min, 1427 (M + H); RMN-^{1}H (400 MHZ, $CDCl_3$) δ □7,38 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,20 (bs, 1H),

6,92 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,77 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,0 – 5,90 (m, 2H), 5,25 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 5,24 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,24 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,22 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,18-4,08 (m, 2H), 4,07 – 3,89 (m, 10H), 3,81 (s, 3H), 3,44 – 3,25 (m, 2H), 2,85 (d, *J* = 16,6 Hz, 2H), 2,05 – 1,90 (m, 4H), 1,76 – 1,64 (m, 2H), 0,93 (s, 9H), 0,90 (s, 9H), 0,30 (s, 6H), 0,26 (s, 6H).

(b) 11-(terc-butildimetilsililóxi)-8-(5-((11S,11aS)-11-(terc-butildimetilsililóxi)-2-(4-hidroxifenil)-7-metóxi-5-oxo-10-((2,2,2-tricloroetóxi)carbonil)-5,10,11,11a-tetraidro-1H-pirrolo [2,1-c][1,4] benzodiazepin-8-ilóxi)pentilóxi)-7-metóxi-2-(4-metoxifenil)-5-oxo-11,11a-diidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepina-10(5H)-carboxilato de (11S,11aS)-2,2,2-tricloroetila 22

[00249]O procedimento de acoplamento de Suzuki descrito na etapa (a) foi aplicado à síntese do Composto 21. O Composto 20 (62,5 mg, 0,044 mmol) foi tratado com 1 equivalente de ácido 4-hidroxibenzenoborônico (10 mg), a 30ºC, durante a noite, para proporcionar o composto desejado após filtração através de um recheio de sílica gel (40 mg, 0,029 mmol, 66% de rendimento). O composto foi usado diretamente na etapa subsequente.

LC-MS TR 4,27 min, 1371 (M + H)

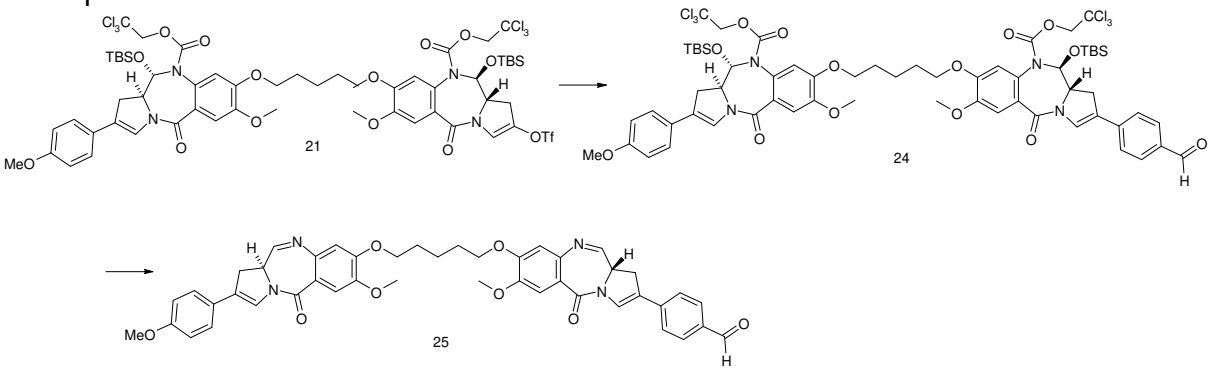
(c) (S)-2-(4-hidroxifenil)-7-metóxi-8-(5-((S)-7-metóxi-2-(4-metoxifenil)-5-oxo-5,11a-diidro- 1H-pirrolo [2,1-c][1,4] benzodiazepindiazepina-8-ilóxi)pentilóxi)-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepina-5(11aH)-ona 23

[00250]O par de cádmio/chumbo (100 mg, Q Dong e col. Tetrahedron Letters vol 36, edição *32*, 5681-5682, 1995) foi adicionado a uma solução de 21 (40 mg, 0,029 mmol) em THF (1 mL) e acetato de amônio (1 N, 1 mL) e a mistura de reação foi deixada agitar por 1 hora. A mistura de reação foi dividida entre o clorofórmio e a água, as fases separadas e a fase aquosa extraída com clorofórmio. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas sobre sulfato de magnésio. A evaporação rotativa sob pressão reduzida produziu o produto bruto, o

qual foi submetido à cromatografia em coluna (sílica gel, 0 → 4% de MeOH/$CHCl_3$). A remoção do eluente em excesso por evaporação rotativa, sob pressão reduzida, proporcionou o produto de imina desejado (17 mg, 0,023 mmol, 79%).

[00251]LC-MS TR 2,20 min, 755 (M + H); RMN-^{1}H (400 MHZ, $CDCl_3$) δ 7,89 (d, *J* = 3,94 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 4,00 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,84 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,68 (bs, 1H), 4,50 – 4,30 (m, 2H), 4,22 – 4,00 (m, 4H), 3,93 (s, 6H), 3,82 (s, 3H), 3,69 – 3,45 (m, 2H), 3,44 – 3,28 (m, 2H), 2,64 – 1,88 (m, 4H), 1,77 – 1,62 (m, 2H).

Exemplo 6



(a) 11-(terc-butildimetilsililóxi)-8-(5-((11S,11aS)-11-(terc-butildimetilsililóxi)-2-(4-formilfenil)-7-metóxi-5-oxo-10-((2,2,2-tricloroetóxi)carbonil)-5,10,11,11a-tetraidro-1H- pirrolo [2,1-c][1,4] benzodiazepin diazepin-8-ilóxi)pentilóxi)-7-metóxi-2-(4-metoxifenil)-5-oxo-11,11a-diidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepina-10(5H)-carboxilato de (11S,11aS)-2,2,2-tricloroetila 24

[00252]O procedimento de acoplamento de Suzuki descrito no Exemplo 5, etapa (a), foi aplicado à síntese do Composto 24. O Composto 21 (62,5 mg, 0,044 mmol) foi tratado com 1 equivalente de ácido 4-formilbenzenoborônico (10,5 mg), na temperatura ambiente, durante a noite, para proporcionar o composto desejado após filtração através de um recheio de sílica gel (45 mg, 0,033 mmol, 75% de rendimento). O composto foi usado diretamente na etapa subsequente.

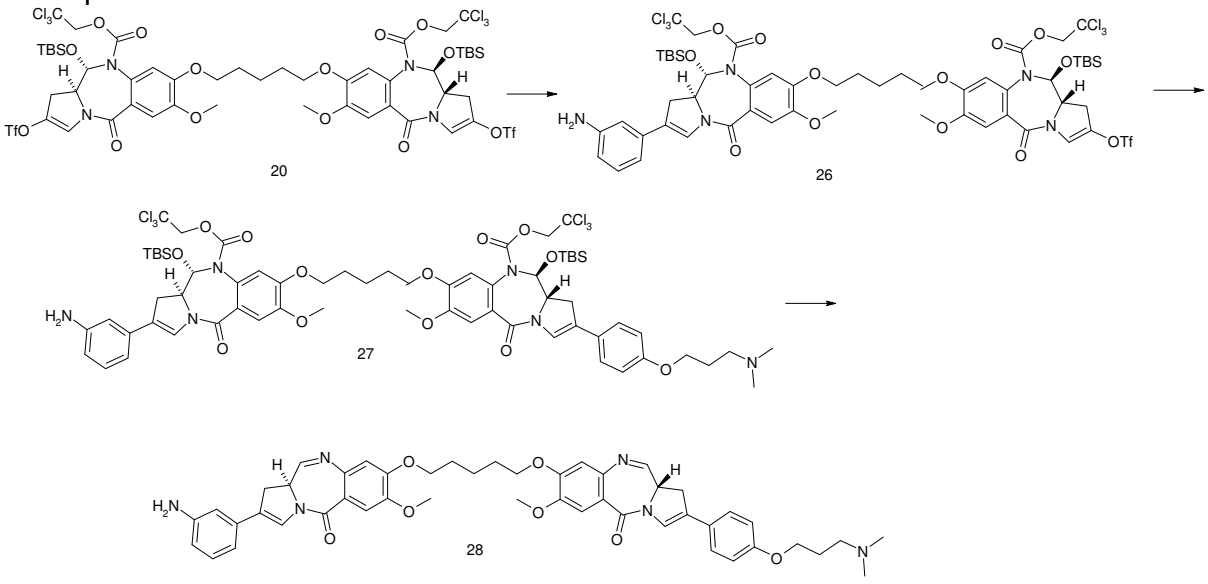
LC-MS TR 4,42 min, 1383 (M + H)

(b) 4-((S)-7-metóxi-8-(5-((S)-7-metóxi-2-(4-metoxifenil)-5-oxo-5,11a-diidro-1H- pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepina-8-ilóxi)pentilóxi)-5-oxo-5,11a-diidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepina-2-il)benzaldeído 25

[00253]O Composto 24 foi desprotegido pelo método descrito no Exemplo 5, etapa (c), para produzir o composto desejado (18 mg, 0,023 mmol, 79%).

[00254]LC-MS TR 3,18 min, 768 (M + H); RMN-^{1}H (400 MHZ, $CDCl_3$) δ 9,98 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 3,90 Hz, 1H), 7,90 – 7,80 (m, 3H), 7,68 (s, 1H), 7,60 – 7,45 (m, 4H), 7,39 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,55 – 4,44 (m, 1H), 4,43 – 4,36 (m, 1H), 4,23 - 4,00 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,66 – 3,51 (m, 2H), 3,50 – 3,34 (m, 2H), 2,05 – 1,87 (m, 4H), 1,76 – 164 (m, 2H).

Exemplo 7



(a) 2-(3-aminofenil)-11-(terc-butildimetilsililóxi)-8-(5-((11S,11aS)-11-(terc-butildimetilsililóxi)-7-metóxi-5-oxo-10-((2,2,2-tricloroetóxi)carbonil)-2-(trifluormetilsulfonilóxi)-5,10,11,11a-tetraidro-1H-_____pirrolo [2,1-c][1,4] benzodiazepindiazepin-8-ilóxi)pentilóxi)-7-metóxi-5-oxo-11,11a-diidro-1H-pirrolo[2,1-

c][1,4]benzodiazepina-10(5H)-carboxilato de (11S,11aS)-2,2,2-tricloroetila 26

[00255]O procedimento de acoplamento de Suzuki descrito no Exemplo 5, etapa (a), foi aplicado à síntese do Composto 26, usando o ácido 3-aminobenzenoborônico para proporcionar o composto desejado em rendimento de 41% (230 mg, 0,163 mmol).

[00256]LC-MS TR 4,28 min, 1411 (M + H); RMN-^{1}H (400 MHZ, $CDCl_3$) δ□ 7,44 (bs, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,16 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,84 – 6,73 (m, 3H), 6,70 (bs, 1H), 6,62 (dd, *J* = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 6,66 – 6,58 (m, 2H), 5,25 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 5,24 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,24 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,22 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,17 – 4,07 (m, 2H), 4,08 – 3,89 (m, 10H), 3,43 – 3,28 (m, 2H), 2,85 (d, *J* = 1,65 Hz, 2H), 2,07 – 1,90 (m, 4H), 1,78 – 1,63 (m, 2H), 0,94 (s, 9H), 0,90 (s, 9H), 0,30 (s, 6H), 0,27 (s, 6H).

(b) 2-(3-aminofenil)-11-(terc-butildimetilsililóxi)-8-(5-((11S,11aS)-11-(terc-butildimetilsililóxi)-2-(4-(3-(dimetilamino)propóxi)fenil)-7-metóxi-5-oxo-10-((2,2,2-tricloroetóxi)carbonil)-5,10,11,11a-tetraidro-1H-pirrolo [2,1-c][1,4] benzodiazepindiazepin-8-ilóxi)pentilóxi)-7-metóxi-5-oxo-11,11a-diidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepina-10(5H)-carboxilato de (11S,11aS)-2,2,2-tricloroetila 27

[00257]O pinacol éster do ácido 4-[3-(dimetilamino)propoxibenzenoborônico sólido (25 mg, 0,082 mmol) foi adicionado a uma solução de 26 (73 mg, 0,052 mmol), carbonato de sódio (18 mg, 0,17 mmol) e *tetraquis* trifenilfosfina paládio (3 mg) em tolueno (1 mL), etanol (0,5 mL) e água (0,5 mL). A mistura de reação foi deixada agitar na temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi então dividida entre o acetato de etila e a água. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura e secada sobre sulfato de magnésio. O solvente em excesso foi removido por evaporação rotativa, sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi eluído através de um recheio de sílica gel com clorofórmio/etanol. A remoção do eluente em excesso das frações selecionadas proporcionou o produto acoplado com

4-metoxifenila (50 mg, 0,035 mmol, 67%).

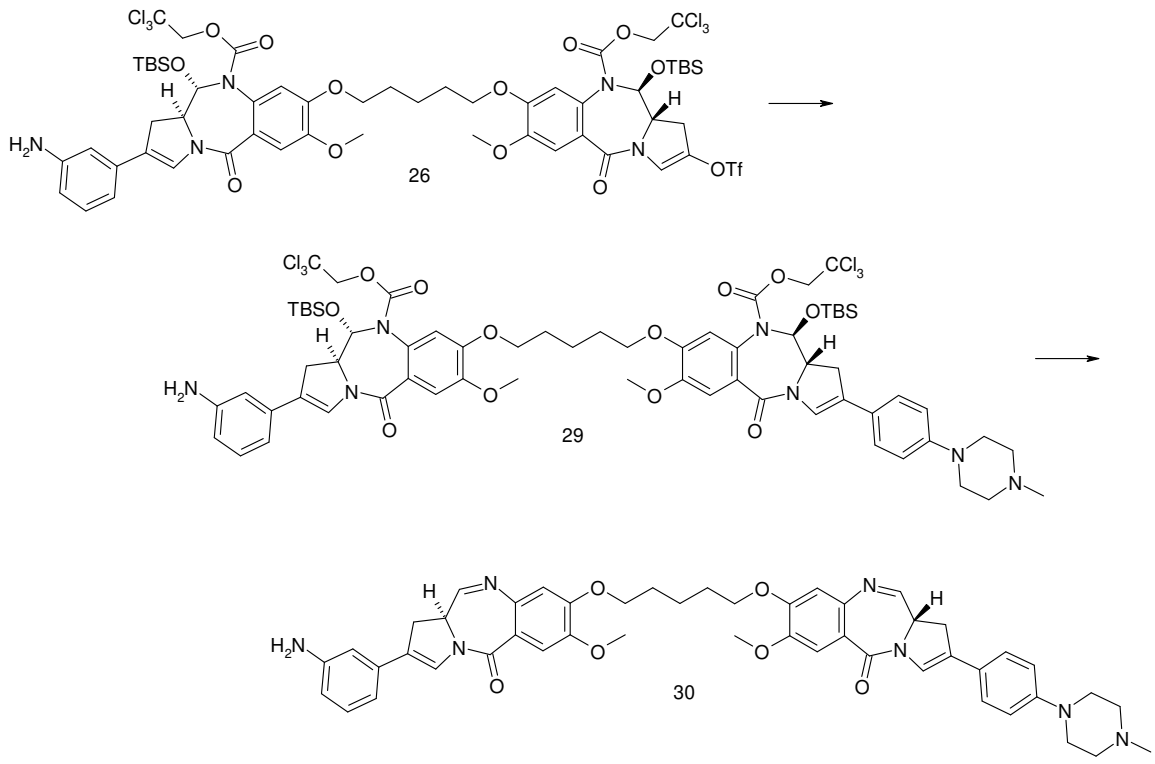
LC-MS TR 4,12 min, 1440 (M + H)

(c) (S)-2-(3-aminofenil)-8-(5-((S)-2-(4-(3-(dimetilamino)propóxi)fenil)-7-metóxi-5-oxo-5,11a-diidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepina-8-ilóxi)pentilóxi)-7-metóxi-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepina-5(11aH)-ona 28

[00258]O Composto 27 foi desprotegido pelo método descrito no Exemplo 5, etapa (c), para produzir o composto desejado. A mistura de reação foi dividida entre o DCM e o hidrogeno carbonato de sódio aquoso (emulsão) e o produto bruto purificado por cromatografia em coluna com gradiente sobre sílica gel (5% de metanol clorofórmio → 35% de metanol/clorofórmio) para proporcionar a PBD imina assimétrica desejada (50 mg, 0,018 mmol, 58%).

[00259]LC-MS TR 2,55 min, 826 (M + H); RMN-^{1}H (400 MHZ, $CDCl_3$) δ □7,92 – 7,82 (m, 2H), 7,52 (bs, 2H), 7,45 (bs, 1H), 7,39 (bs, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,14 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,85 – 6,75 (m, 3H), 6,72 (bs, 1H), 6,60 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,46 – 4,33 (m, 2H), 4,21 – 3,98 (m, 6H), 3,94 (s, 6H), 3,63 – 3,50 (m, 2H), 3,43 – 3,29 (m, 2H), 2,64 – 2,48 (m, 2H), 2,34 (s, 6H), 2,10 – 1,89 (m, 6H), 1,57 (m, 2H).

Exemplo 8



(a) 2-(3-aminofenil)-11-(terc-butildimetilsililóxi)-8-(5-((11S,11aS)-11-(terc-butildimetilsililóxi)-7-metóxi-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-5-oxo-10-((2,2,2-tricloroetóxi)carbonil)-5,10,11,11a-tetraidro-1H- pirrolo [2,1-c][1,4] benzodiazepin diazepin-8-ilóxi)pentilóxi)-7-metóxi-5-oxo-11,11a-diidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepina-10(5H)-carboxilato de (11S,11aS)-2,2,2-tricloroetila 29

[00260]O método do Exemplo 7, etapa (b), foi efetuado para proporcionar o produto desejado (58 mg, 0,040 mmol, 78%) após filtração através de um recheio de sílica gel (com metanol/clorofórmio a 1/3) e remoção do solvente em excesso por evaporação rotativa, sob pressão reduzida.

LC-MS TR 4,08 min, 1439 (M + H)

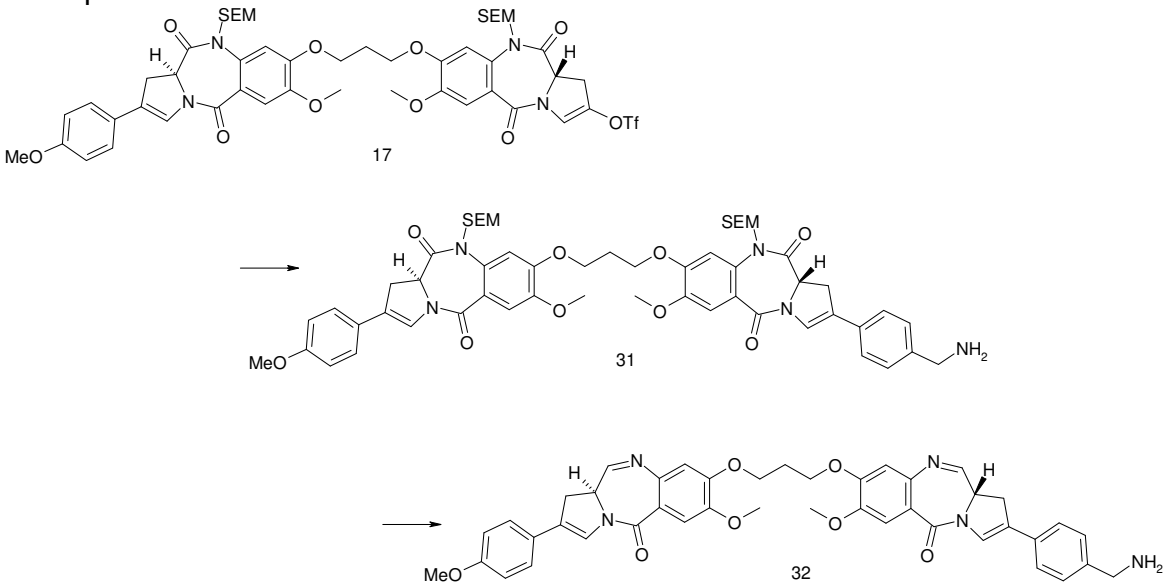
(b) (S)-2-(3-aminofenil)-7-metóxi-8-(5-((S)-7-metóxi-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-5-oxo-5,11a-diidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepina-8-ilóxi)pentilóxi)-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepina-5(11aH)-ona 30

[00261]O método do Exemplo 7, etapa (c), foi usado para desproteger o composto 29. O produto bruto foi purificado por cromatografia com gradiente sobre

sílica gel (2% de metanol clorofórmio → 35% de metanol/clorofórmio) para proporcionar a PBD imina assimétrica desejada (18 mg, 0,022 mmol, 59%).

[00262]LC-MS TR 2,52 min, 823 (M + H); RMN-^{1}H (400 MHZ, $CDCl_3$) δ □7,80 (d, *J* = 3,8Hz, 2H), 7,45 (s, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,6Hz, 2H), 7,07 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,79-6,89 (m, 3H), 6,65 (s, 1H), 6,54 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,40-4,24 (m, 2H), 4,15-3,93 (m, 4H), 3,87 (s, 6H), 3,56-3,42 (m, 2H), 3,37-3,23 (m, 2H), 3,22-3,08 (m, 4H), 2,61-2,41 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 1,98-1,80 (m, 4H), 1,67-1,54 (m, 2H).

Exemplo 9



(a) (S)-2-(4-(aminometil)fenil)-7-metóxi-8-(3-((S)-7-metóxi-2-(4-metoxifenil)-5,11-dioxo-10-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-5,10,11,11a-tetraidro-1H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-8-ilóxi)propilóxi)-10-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepina-5,11(10H,11aH)-diona 31

[00263]O cloridrato de ácido 4-aminometilbenzenoborônico sólido (0,111 g,0,59 mmol) foi adicionado a uma solução de 17 (0,394 g, 0,37 mmol), carbonato de sódio (175 mg, 1,654 mmol) e *tetraquis* trifenilfosfina paládio (28,0 mg, 0,024 mmol) em tolueno (10 mL), etanol (5 mL) e água (5 mL). A mistura de reação foi deixada

agitar durante a noite, a 30ºC. No dia seguinte, a mistura de reação foi aquecida por umas 3 horas mais, a 70ºC. A mistura de reação foi então dividida entre o acetato de etila e a água. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura e secada sobre sulfato de magnésio. O solvente em excesso foi removido por evaporação rotativa, sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi submetido à cromatografia em coluna flash (sílica gel; eluição do gradiente EtOAc/hexano 2/98 → 15/85). A remoção do eluente em excesso das frações selecionadas proporcionou o produto desejado (0,230 mg, 0,22 mmol, 61%).

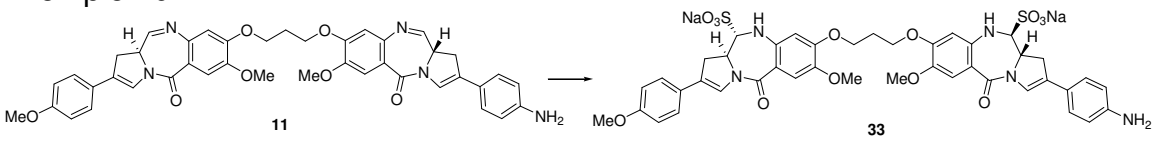
[00264]LC-MS TR 3,63 min, 1034 (M + 2H); RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO d_6) δ 11,7 (s, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H),7,38-7,19 (m, 5H) 6,93 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 5,40 (d, *J* = 2,13 Hz, 1H), 5,38 (d, *J* = 2,12 Hz, 1H), 5,32 (d, *J* = 10,6 Hz, 2H), 5,25 (d, *J* = 10,6 Hz, 2H), 4,87-4,72 (m, 2H), 4,35-4,15 (m, 4H), 3,85 (s, 6H), 3,79 (s, 3H), 3,73-3,56 (m, 2H), 3,55-3,39 (m, 4H), 3,22-3,02 (m, 2H), 2,39-2,23 (m, 2H), 0,94-0,67 (m, 4H), -0,06 (s, 18H).

(b) (S)-2-(4-(aminometil)fenil)-7-metóxi-8-(3-((S)-7-metóxi-2-(4-metoxifenil)-5-oxo-5,11a-diidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepina-8-ilóxi)propilóxi)-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepina-5(11aH)-ona 32

[00265]O composto 31 foi desprotegido seguindo o método do Exemplo 1, etapa (c). O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna com gradiente (MeOH/$CHCl_3$ a 5/95→30/70) para proporcionar o produto como uma mistura de imina e éteres carbinolamina metílicos.

LC-MS TR 2,58 min, 740 (M + H).

Exemplo 10



sal sódico de (S) -2-(4-aminofenil)-7-metóxi-11(S)-sulfo-8-(3-((S)-7-metóxi-

11(S)-sulfo -2-(4-metoxifenil)-5-oxo-5,10,11,11a -tetraidro-1H-pirrolo[2,1-c] [1,4]benzodiazepina-8-ilóxi)propilóxi)-1H-pirrolo[2,1-c] [1,4]benzodiazepina-5(11aH)-ona 33

[00266]O bissulfito de sódio (8,5 mg, 3,1 eq) foi adicionado a uma suspensão agitada de bis-imina 11 (20 mg, 0,036 mmol) em isopropanol (4 mL) e água (2 mL). A mistura de reação foi deixada agitar vigorosamente e, no fim, tornou-se clara (cerca de 1 hora). A mistura de reação foi transferida para um funil e filtrada através de uma barreira de algodão (e então lavada com 2 mL de água). O filtrado foi congelado rapidamente (líquido e para o banho) e liofilizado para proporcionar o produto 33 desejado em rendimento quantitativo.

[00267]LC-MS TR 11,77 min, 727,2 (M + H) (Massa do composto principal, adutos de bissulfito instáveis no espectrômetro de massa); RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ □7,66-7,55 (m, 5H), 7,43 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,66 Hz, 2H), 7,06 (m, 2H), 6,93 (d, *J* = 8,84 Hz, 2H), 6,54 (m, 2H), 5,29-5,21 (m, 2H), 4,32-4,28 (m, 2H), 4,14-4,20 (m, 4H), 3,96-3,83 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,73 (m, 6H), 3,52-3,43 (m, 2H), 3,30-3,08 (m, 2H), 2,24-2,21 (m, 2H).

Exemplo 11: Determinação da Citotoxicidade *In Vitro*

Ensaio com K562

[00268]As células de leucemia mielóide crônica humanas K562 foram mantidas em meio RPM1 1640 suplementado com 10% de soro de bezerro fetal e glutamina a 2 mM, a 37ºC, em uma atmosfera umidificada contendo 5% de CO_2, e foram incubadas com uma dose especificada de fármaco por 1 hora ou 96 horas a 37ºC, no escuro. A incubação foi terminada por centrifugação (5 min, 300 *g*) e as células foram lavadas uma vez com meio sem fármaco. Após o tratamento com fármaco apropriado, as células foram transferidas para placas de microtítulo com 96 poços (10^4 células por poço, 8 poços por amostra). As placas foram então mantidas no escuro, a 37ºC, em uma atmosfera umidificada contendo 5% de CO_2. O ensaio é

baseado na capacidade das células viáveis de reduzirem um sal de tetrazólio solúvel amarelo, o brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil-2*H*-tetrazólio (MTT, Aldrich-Sigma), para um precipitado de formazan roxo insolúvel. Após a incubação das placas por 4 dias (para permitir que as células de controle aumentassem no número por aproximadamente 10 vezes), 20 μL de solução de MTT (5 mg/mL em solução salina tamponada com fosfato) foram adicionados a cada poço e as placas adicionalmente incubadas por 5 h. As placas foram então centrifugadas por 5 min a 300 g e a maior parte do meio pipetada da pelota de célula, deixando 10-20 μL por poço. O DMSO (200 μL) foi adicionado a cada poço e as amostras agitadas para garantir a mistura completa. A densidade óptica foi então lida em um comprimento de ondas de 550 nm sobre uma leitora de placas ELISA Titertek Multiscan, e uma curva de resposta à dose foi construída. Para cada curva, um valor de IC_{50} foi lido como a dose requerida para reduzir a densidade óptica final para 50% do valor de controle.

O composto 13 tem uma IC_{50} de 30 pM neste ensaio.

Ensaio com A2780

[00269]A linhagem de células parental A2780 foi desenvolvida em Meio de Eagles Modificado da Dulbecco (DMEM) contendo ~10% de Soro de Bezerro Fetal (FCS) e ~1% de solução de L-Glutamina a 200 mM e desenvolvida em frascos de 75 cm^2 Corning Cellbind.

[00270]190 μl de suspensão celular foram adicionados (a 1 x 10^4) a cada poço das colunas 2 a 11 de uma placa de 96 poços (placa TC de fundo plano Nunc 96F). 190 μl de meio foram adicionados a cada poço das colunas 1 e 12. O meio era o Meio de Eagles Modificado da Dulbecco (DMEM) (que incluía ~10% de Soro de Bezerro Fetal (FCS) e ~1% de solução de L-Glutamina a 200 mM).

[00271]As placas foram incubadas durante a noite, a 37ºC, antes da adição do fármaco se as células fossem aderentes. 200 μM das soluções de composto de

teste (em 100% de DMSO) foram diluídos em série através de uma placa de 96 poços. Cada ponto resultante foi então adicionalmente diluído 1/10 em água destilada estéril (SDW).

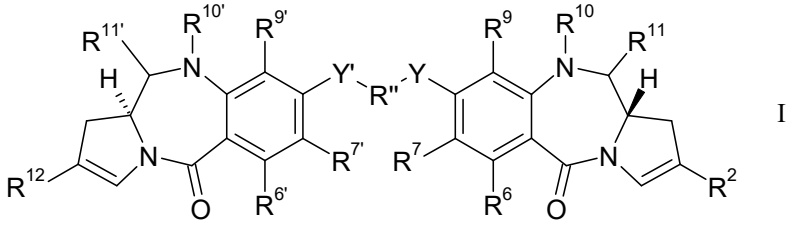
[00272]O DMSO a 10% foi adicionado a 5% v/v aos brancos negativos de células e aos poços de controle negativos de compostos. As placas de ensaio foram incubadas durante os transcursos seguintes a 37ºC em 5% de CO_2 em uma incubadora umidificada, por 72 horas. Após a incubação, a solução de MTT para uma concentração final de 1,5 μM foi adicionada a cada poço. As placas foram então incubadas por umas 4 horas adicionais, a 37ºC, em 5% de CO_2, em uma incubadora umidificada. O meio foi então removido, e o corante foi solubilizado em 200 μl de DMSO (99,99%).

[00273]As placas foram lidas em absorbância a 540 nm usando uma leitora de placa Envision. O dado foi analisado usando Microsoft Excel e GraphPad Prism e os valores de IC_{50} obtidos.

[00274]O composto 11 tem uma IC_{50} de 11,7 pM neste ensaio.

REIVINDICAÇÕES

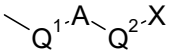
1. Composto **CARACTERIZADO** pelo fato de que possui a fórmula I:



I,

em que:

R^2 é da fórmula II:



II,

em que A é um grupo arila C_{5-7}, X é selecionado a partir do grupo que compreende: OH, CO_2H, COH, NH_2, e em que:

Q^1 é uma ligação simples, e Q^2 é selecionado a partir de uma ligação simples e $-(CH_2)-$;

R^{12} é um grupo arila C_{5-7}, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que compreende: halo, nitro, ciano, alcóxi C_{1-7}, $-OC_3H_6NMe_2$ e N-metil-piperazinil;

R^6 e R^9 são ambos H;

R^7 é um grupo alcóxi C_{1-4};

R^{10} e R^{11} formam uma ligação dupla nitrogênio-carbono entre os átomos de nitrogênio e carbono aos quais eles estão ligados;

R'' é um grupo alquileno C_{3-12};

Y e Y' são ambos O;

$R^{6'}$, $R^{7'}$, $R^{9'}$ são selecionados a partir dos mesmos grupos que R^6, R^7 e R^9, respectivamente, e $R^{10'}$ e $R^{11'}$ são os mesmos que R^{10} e R^{11};

em que o termo alquila inclui alquenila, alquinila e cicloalquila e o termo arila inclui heteroarila.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que:

(a) A é fenila; e/ou

(b) X é selecionado a partir de OH ou NH_2.

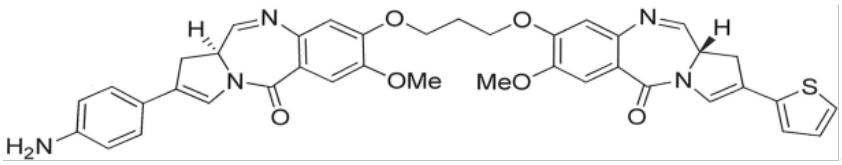
3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^2 é A-NH_2.

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o grupo R^{12} é substituído por -$OC_3H_6NMe_2$ ou um grupo metóxi.

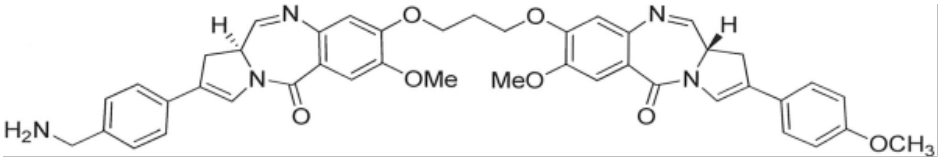
5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^{12} é fenila, com um único substituinte na posição meta- ou para-.

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que $R^{6'}$, $R^{7'}$, $R^{9'}$, $R^{10'}$, $R^{11'}$ e Y' são os mesmos que R^6, R^7, R^9, R^{10}, R^{11} e Y, respectivamente.

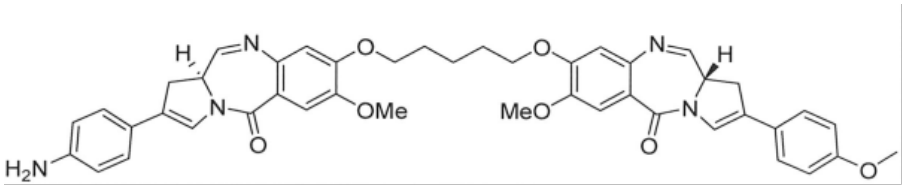
7. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que possui a estrutura:



,

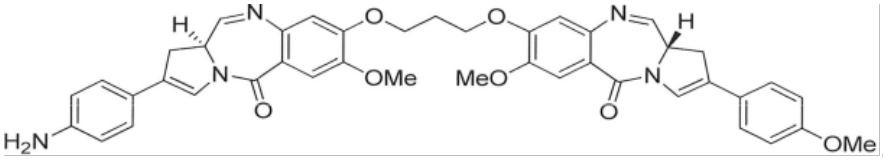


, ou



.

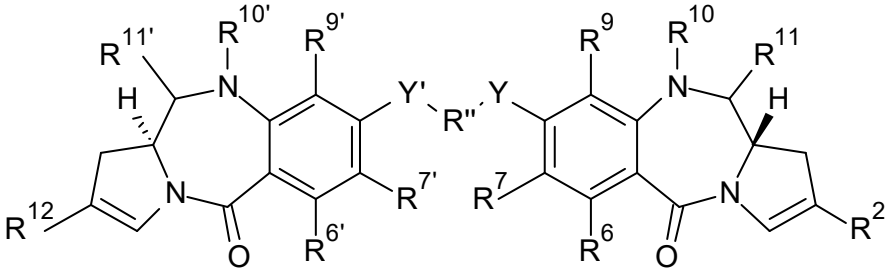
8. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que possui a estrutura:



9. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é na fabricação de um medicamento para tratar uma doença proliferativa.

10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para uso no tratamento de uma doença proliferativa.

11. Composto **CARACTERIZADO** pelo fato de que possui a fórmula III:



III

em que R^2, R^{12}, R^6, R^9, R^7, R", Y, Y', $R^{6'}$, $R^{7'}$, $R^{9'}$ são como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 3;

e:

(a) R^{10} é selecionado a partir de carbamato de 2-trimetilsililetil (Teoc), fluorenilmetoxicarbonil (Fmoc) e 2,2,2-tricloretoxicarbonil (Troc), e R^{11} é O-$Prot^O$, em que $Prot^O$ é terc-butildimetilsilil (TBS) ou tetra-hidropiranil (THP);

(b) R^{10} é selecionado a partir de metoximetil (MOM), benziloximetil (BOM) e 2-(trimetilsilil)etoximetil (SEM) e R^{11} é um grupo oxo;

em que $R^{10'}$ e $R^{11'}$ são os mesmos que R^{10} e R^{11}.

12. Composto, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^{10} é Troc e/ou R^{11} é OTBS.

13. Composto, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^{11} é oxo e R^{10} é SEM.