

(11) Número de Publicação: **PT 2029596 E**

(51) Classificação Internacional:

C07D 471/08 (2007.10) **C07D 211/18** (2007.10)

C07D 207/09 (2007.10) **C07D 215/08** (2007.10)

C07D 213/54 (2007.10) **A61K 31/4709**

(2007.10)

A61P 3/04 (2007.10) **A61P 3/10** (2007.10)

A61P 9/10 (2007.10) **A61P 19/10** (2007.10)

A61P 25/28 (2007.10)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2007.05.23**

(30) Prioridade(s): **2006.05.24 FR 0604735**

(43) Data de publicação do pedido: **2009.03.04**

(45) Data e BPI da concessão: **2010.02.25**
103/2010

(73) Titular(es):

SANOFI-AVENTIS

174 AVENUE DE FRANCE 75013, PARIS FR

(72) Inventor(es):

JIDONG ZHANG

FR

YANNICK BENEDETTI

FR

FRÉDÉRIC NARDI

FR

ALAIN COMMERCON

FR

(74) Mandatário:

ELSA MARIA MARTINS BARREIROS AMARAL CANHÃO

RUA DO PATROCÍNIO 94 1399-019 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **2-ALCOXI-3,4,5-TRI-HIDROXI-ALQUILAMIDA-BENZOTIAZEPINA, SUA PREPARAÇÃO, COMPOSIÇÕES QUE A CONTÊM E UTILIZAÇÃO**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

"2-ALCOXI-3,4,5-TRI-HIDROXI-ALQUILAMIDA-BENZOTIAZEPINA, SUA PREPARAÇÃO, COMPOSIÇÕES QUE A CONTÊM E UTILIZAÇÃO"

A presente invenção refere-se, nomeadamente, a 2-alcoxi-3,4,5-tri-hidroxi-alquilamida-benzotiazepinas, à sua preparação, a composições que as contêm e à sua utilização como medicamento.

Mais particularmente e de acordo com um primeiro aspecto, a invenção refere-se a 2-alcoxi-3,4,5-tri-hidroxi-alquilamida-benzotiazepinas úteis como agentes anti-cancerosos.

As 2-metoxi-3,4,5-tri-hidroxi-alquilamidas foram descritas nos documentos US 6239127, US 20010044433 A1, WO 01/85697, WO 00/29382, US 5283241, WO98/35941, W02005/014574, US 4831135, EP 687673 e US 2002128474 A1. Estes documentos divulgam, essencialmente, análogos e derivados de bengamida, um produto natural isolado de uma esponja marítima, *Jaspis coriacea* possuidores de um núcleo azepinona.

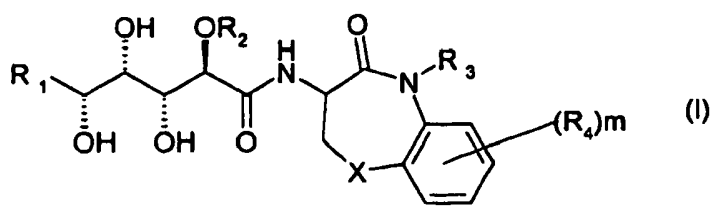
Estes mesmos produtos foram descritos na literatura: *J. Org. Chem.* (1986), **51** (23), 4494-7; *J. Org. Chem.* (2001), **66** (5), 1733-41; *J. Med. Chem.* 2001, **44**, 3692-9; *Tetrahedron Letters* (2000), **41** (17), 3029-3033; *J. Med. Chem.* 1985, **28** (10) 1517-1521.

O problema que a presente invenção se propõe resolver é obter novos produtos apresentando uma actividade anti-cancerosa.

Além da manutenção de uma actividade anti-cancerosa, alguns destes novos produtos podem apresentar, igualmente, propriedades vantajosas no que respeita à sua actividade farmacológica, tais como a sua farmacocinética, biodisponibilidade, solubilidade, estabilidade, toxicidade, absorção ou metabolismo.

O documento intercalar WO2006/056696 descreve bengamidas possuidoras de um núcleo benzotiazepinona da mesma família que são excluídas da presente invenção por uma ressalva.

A presente invenção tem como objectivo os produtos correspondentes à fórmula geral (I) seguinte:



em que

a) R₁ é o grupo -C(R₆)=C(R₇)(R₈) no qual R₆, R₇ e R₈ são seleccionados independentemente de H, alquilo(C1-C6), cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo;

b) R₂ é metilo;

c) R₃ é seleccionado do grupo constituído por H, metilo, fenilmetilo ou grupo (3,5-difluoro-fenil)-metilo;

d) R₄ é seleccionado, independentemente, do grupo constituído por H, F, Cl, Br, fenilo, cianofenilo, trifluorometilo, metoxilo, fenoxilo ou, então,

2 substituintes R_4 , ligados a 2 carbonos adjacentes do fenilo, formam em conjunto um anel pirazina.

e) m tem como valor 0, 1, 2, 3 ou 4;

f) X é seleccionado de S ou SO;

na condição de que quando R_1 é (E)-CH=CH-C(CH₃)₃, R_2 é metilo, X é S e m é 0, então R_3 não é átomo de hidrogénio, grupo (3,5-difluoro-fenil)-metilo ou grupo -CH₂-CH=CH₂.

De um modo mais preferido, R_1 é seleccionado de (E)-CH=CH-CH(CH₃)(C₂H₅), (E)-CH=CH-CH(CH₃)₂, (E)-CH=CH-C(CH₃)₃ ou ainda de (E)-C(CH₃)=CH-CH(CH₃)(C₂H₅), (E)-C(CH₃)=CH-CH(CH₃)₂ e (E)-C(CH₃)=CH-C(CH₃)₃.

De um modo mais preferido, R_1 é seleccionado de (E)-CH=CH-C₅H₉, (E)-CH=CH-C₆H₁₁, (E)-CH=CH-(CH₂)₃CH₃, (E)-CH=CH-C₆H₅ em que o fenilo está eventualmente substituído com um átomo de flúor.

Dos objectos da presente invenção, um primeiro grupo é caracterizado por X ser S. Um segundo grupo é caracterizado por X ser SO.

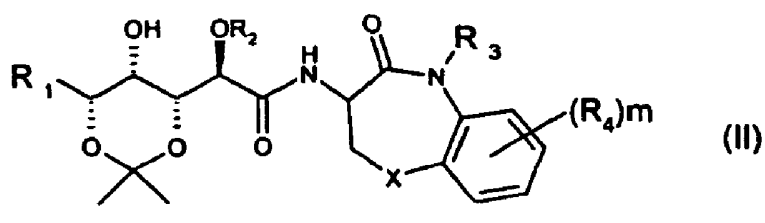
Dos objectos da presente invenção, um terceiro grupo é caracterizado por R_3 ser seleccionado independentemente de: metilo, grupo fenilmetilo ou grupo (3,5-difluoro-fenil)-metilo. Um quarto grupo é caracterizado por R_3 ser H.

Um quinto grupo é caracterizado por m ser 0.

De um modo preferido, a invenção refere-se aos produtos exemplificados na tabela 1.

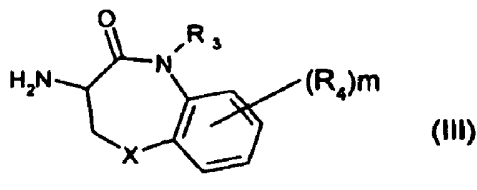
De acordo com outro aspecto, a invenção refere-se aos métodos de preparação dos produtos de fórmula geral (I) ou (I'). Os produtos de fórmula geral (I') são precursores, eventualmente activos, de produtos de fórmula geral (I). Os produtos de fórmula geral (I) são obtidos a partir dos produtos de fórmula geral (I'), por processos descritos ou através de uma ou mais reacções normais para o especialista na técnica, tal como, por exemplo, ciclopropanação, oxidação ou separação quiral. Nomeadamente, os produtos de exemplos 1 e 2 são obtidos por oxidação do produto 6 de fórmula geral (I').

Os produtos de fórmula geral (I) ou (I') podem ser obtidos por hidrólise de um produto de fórmula geral (II):

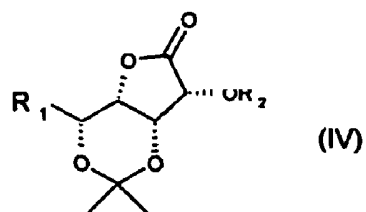


no qual R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X e m são tal como definido anteriormente.

Os produtos de fórmula geral (II) podem ser obtidos por reacção de um produto de fórmula geral (III):

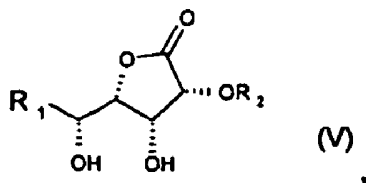


no qual R_3 , R_4 , X e m são tal como definido anteriormente, com um produto de fórmula geral (IV):



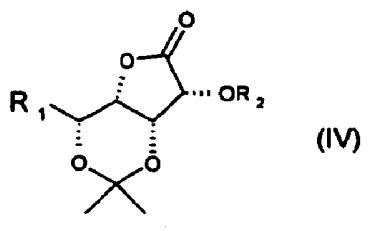
no qual R_1 , R_2 são tal como definido anteriormente.

Os produtos de fórmula geral (I) ou (I') podem ser igualmente obtidos por reacção de um produto de fórmula geral (III), tal como definido anteriormente, com um produto de fórmula geral (V):



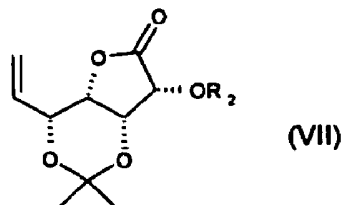
no qual R_1 , R_2 são tal como definido anteriormente.

Os produtos de fórmula geral (V) podem ser obtidos por hidrólise do produto de fórmula geral (IV):

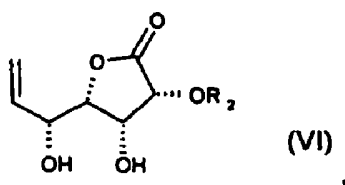


No qual R_1 , R_2 são tal como definido anteriormente. Os produtos de fórmula geral (V) para os quais R_1 representa $-\text{CH}=\text{CH}-R'_1$ podem

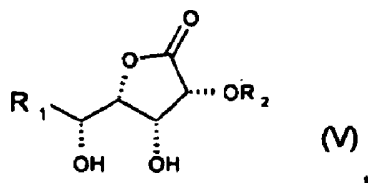
ser ainda obtidos por hidrólise do produto de fórmula geral (VII):



no qual R₂ é tal como definido anteriormente, para se obter um produto de fórmula geral (VI):

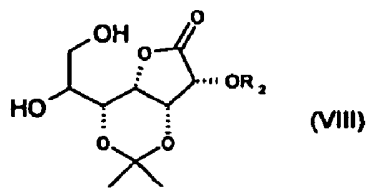


no qual R₂ é tal como definido anteriormente, o qual sofre um metátese para se obter um produto de fórmula geral (V):



nos quais R₁ representa -CH=CH-R'₁ e R'₁ representa um grupo alquilo(C1-C6), cicloalquilo, heterociclilo, arilo ou heteroarilo.

Os produtos de fórmula geral (VII) podem ser obtidos por desidratação dupla de um produto de fórmula geral (VIII):



no qual R_2 é tal como definido anteriormente.

Os produtos de fórmula geral (I') e (II), tal como definidos anteriormente, com excepção daqueles em que R_1 é (E)-CH=CH-C(CH₃)₃, R_2 é metilo, X é S, m é 0 e R_3 é um átomo de hidrogénio, grupo (3,5-difluoro-fenil)-metilo ou grupo -CH₂-CH=CH₂, são um objecto da presente invenção.

Os produtos de fórmula geral (III) para os quais X é S, R_3 é H, metilo, fenilmetilo ou (3,5-difluorofenil)-metilo e R_4 é F, Cl, Br, fenilo, cianofenilo, trifluorometilo, metoxilo ou fenoxilo ou m tem como valor 0, com excepção daqueles em que X é S, m é 0 e R_3 é átomo de hidrogénio ou grupo (3,5-difluoro-fenil)-metilo e com excepção daqueles em que X é S, R_3 é fenilmetilo e R_4 é trifluorometilo ou metoxilo, são um objecto da presente invenção.

Os produtos de fórmula geral (IV) e (V) para os quais R_2 é metilo e R_1 é -(E)-CH=CH-C₅H₉ ou -(E)-CH=CH-C₆H₅ em que o fenilo é substituído com um átomo de flúor são um objecto da presente invenção.

Os produtos de fórmula geral (VI) para os quais R_2 é metilo são um objecto da presente invenção. Os produtos de fórmula geral (VII) para os quais R_2 é metilo são um objecto da presente invenção.

Os produtos de acordo com a presente invenção podem existir no estado de bases, sais de adição com ácidos, solvatos, hidratos ou profármacos.

Os produtos de acordo com a invenção podem estar sob a forma não-quiral ou racémica ou enriquecida num estereoisómero ou enriquecida num enantiómero; e podem estar, eventualmente, salificados. São preferidos os produtos em que o carbono ligado à amina exocíclica é de configuração (R).

Pode ser utilizado um produto de acordo com a invenção para a preparação de um medicamento útil para prevenir ou tratar um estado patológico, em particular, um cancro.

Os produtos da presente invenção podem ser igualmente utilizados para a preparação de um medicamento útil para prevenir ou tratar um estado patológico em que uma neovascularização ou uma angiogénese se realiza de um modo inadequado, ou seja, em cancros em geral e em cancros particulares, tais como sarcoma de Kaposi ou hemoangioma infantil, mas, também, na artrite reumatóide, osteoartrite e/ou as suas dores associadas, doenças inflamatórias do intestino, tais como rectocolite hemorrágica ou doença de Crohn, patologias do olho, tais como a degeneração macular relacionada com a idade, retinopatias diabéticas, inflamação crónica, psoríase.

A angiogénese é um processo de produção de novos vasos capilares a partir de vasos pré-existentes. A angiogénese tumoral (formação de neovasos sanguíneos), indispensável ao crescimento tumoral, é, igualmente, um dos factores essenciais

da disseminação metastática (*Oncogene*. 19 de Maio de 2003; **22** (20):3172-9; *Nat Med*. Jan de 1995; **1** (1):27-31.).

A presente invenção refere-se, também, às composições terapêuticas contendo um composto de acordo com a invenção, em associação com um excipiente farmacêuticamente aceitável de acordo com o modo de administração seleccionado. A composição farmacêutica pode apresentar-se sob a forma sólida, líquida ou de lipossomas.

Das composições sólidas podem-se referir pós, cápsulas, comprimidos. De as formas orais podem-se também incluir as formas sólidas protegidas no que respeita ao meio ácido do estômago. Os suportes utilizados para as formas sólidas são constituídos, nomeadamente, por suportes minerais como fosfatos, carbonatos, ou suportes orgânicos como lactose, celulosas, amido ou polímeros. As formas líquidas são constituídas por soluções de suspensões ou dispersões. Estas contêm como suporte de dispersão água, um solvente orgânico (etanol, NMP ou outros) ou misturas de agentes tensioactivos e solventes ou agentes complexantes e solventes.

As formas líquidas serão, de um modo preferido, injectáveis e, por isso, terão uma formulação aceitável para essa utilização.

As vias de administração por injeção aceitáveis incluem as vias intravenosas, intraperitoneal, intramuscular e subcutânea, sendo preferida a via intravenosa.

A dose administrada dos compostos da invenção será adaptada pelo especialista de acordo com a via de administração ao doente e com o estado deste último.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados isoladamente ou em mistura com outros anti-cancerosos. Das associações possíveis podem-se referir:

- os agentes alquilantes e nomeadamente ciclofosfamida, melfalano, ifosfamida, clorambucil, busulfan, tiotepa, prednimustina, carmustina, lomustina, semustina, esteptozotocina, decarbazina, temozolomida, procarbazina e hexametilmelamina
- derivados de platina como, nomeadamente, cisplatina, carboplatina ou oxaliplatina
- agentes antibióticos como, nomeadamente, bleomicina, mitomicina, dactinomicina
- agentes antimicrotúbulos como nomeadamente vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, taxóides (paclitaxel e docetaxel)
- antraciclinas como, nomeadamente, doxorubicina, daunorubicina, idarrubicina, epirubicina, mitoxantrona, losoxantrona
- topoisomérases dos grupos I e II, tais como etopósido, tenipósido, amsacrina, irinotecano, topotecano e tomudex

- fluoropirimidinas, tais como 5-fluorouracilo, UFT, floxuridina
- análogos de citidina, tais como 5-azacitidina, citarabina, gemcitabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina
- análogos de adenosina, tais como pentostatina, citarabina ou fosfatos de fludarabina
- metotrexato e ácido folínico
- enzimas e compostos diversos, tais como L-asparaginase, hidroxiureia, ácido trans-retinóico, suramina, dexrazoxano, amifostina, herceptina, assim como hormonas estrogénicas, androgénicas
- agentes antivasculares, tais como os derivados da combretastatina ou da colchicina e seus profármacos.
- agentes antivasculares, tais como os derivados da combretastatina, por exemplo, CA4P, de chalconas ou da colchicina, por exemplo, ZD6126, e seus profármacos.
- Inibidores da cinase, tais como ertotinib ou imatinib.
- Agentes bioterapêuticos, como os anticorpos, tais como rituximab, bevacizumab, cetuximab, trastuzumab ou alemtuzumab.
- Inibidores do proteassoma, tal como bortezomib.

É igualmente possível associar um tratamento com radiação aos compostos da presente invenção. Estes tratamentos podem ser administrados simultaneamente, separadamente, sequencialmente. O tratamento será adaptado pelo especialista de acordo com o doente a tratar.

Definições

O termo de “halogéneo” faz a referência a um elemento seleccionado de F, Cl, Br e I.

O termo “alquilo” refere-se a um substituinte hidrocarboneto saturado, linear ou ramificado, tendo 1 a 12 átomos de carbono. Os substituintes metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetilotilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, heptilo, 1-etilpentilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo e dodecilo são exemplos de substituintes alquilo.

O termo “alcenilo” refere-se a um substituinte hidrocarboneto linear ou ramificado tendo uma ou mais insaturações, tendo 2 a 12 átomos de carbono. Os substituintes etilenilo, 1-metiletilenilo, prop-1-enilo, prop-2-enilo, Z-1-metilprop-1-enilo, E-1-metilprop-1-enilo, Z-1,2-dimetilprop-1-enilo, E-1,2-dimetilprop-1-enilo, but-1,3-dienilo, 1-metilidenil-prop-2-enilo, Z-2-metilbut-1,3-dienilo, E-2-metilbut-1,3-dienilo, 2-metil-1-metilidenilprop-2-enilo,

undec-1-enilo e undec-10-enilo são exemplos de substituinte alquilenos.

O termo "alcinilo" refere-se a um substituinte hidrocarboneto linear ou ramificado tendo, pelo menos, duas insaturações contidas num par de átomos de carbono vicinais, tendo 2 a 12 átomos de carbono. Os substituintes etinilo; prop-1-inilo; prop-2-inilo; e but-1-inilo são exemplos de substituinte alcinilo.

O termo "arilo" refere-se a um substituinte aromático mono ou policíclico tendo de 6 a 14 átomos de carbono. Os substituintes fenilo, naft-1-ilo; naft-2-ilo; antracen-9-ilo; 1,2,3,4-tetra-hidronaft-5-ilo; e 1,2,3,4-tetra-hidronaft-6-ilo são exemplos de substituinte arilo.

O termo "heteroarilo" refere-se a um substituinte heteroaromático mono ou policíclico tendo 1 a 13 átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos. Os substituintes pirrol-1-ilo; pirrol-2-ilo; pirrol-3-ilo; furilo; tienilo; imidazolilo; oxazolilo; tiazolilo; isoxazolilo; isotiazolilo; 1,2,4-triazolilo; oxadiazolilo; tiadiazolilo; tetrazolilo; piridilo; pirimidilo; pirazinilo; 1,3,5-triazinilo; indolilo; benzo[b]furilo; benzo[b]tienilo; indazolilo; benzimidazolilo; azaindolilo; quinoleílo; isoquinoleílo; carbazolilo; e acridilo são exemplos de substituinte heteroarilo.

O termo "heteroátomo" refere-se aqui a um átomo, pelo menos divalente, diferente do carbono. N; O; S; e são exemplos de heteroátomo.

O termo “cicloalquilo” refere-se a um substituinte hidrocarboneto cíclico saturado ou parcialmente insaturado tendo 3 a 12 átomos de carbono. Os substituintes ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclopentenilo; ciclopentadienilo; ciclo-hexilo; ciclo-hexenilo; ciclo-heptilo; biciclo[2,2,1]heptilo; ciclooctilo; biciclo[2,2,2]octilo; adamantilo; e per-hidronaftito são exemplos de substituinte cicloalquilo.

O termo “heterociclilo” refere-se a um substituinte hidrocarboneto cíclico saturado ou parcialmente insaturado tendo 1 a 13 átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos. De um modo preferido, o substituinte hidrocarboneto cíclico saturado ou parcialmente insaturado irá ser monocíclico e irá compreender 4 ou 5 átomos de carbono e 1 a 3 heteroátomos.

No que se refere ao fenilo fundido, quando m tem como valor zero entende-se que se trata de um fenilo não substituído (ou substituído por 4 átomos de hidrogénio) e quando m tem como valor 1, 2, 3 ou 4, entende-se que 1, 2, 3 ou 4 átomos de hidrogénio são substituídos por um substituinte R₄.

As vantagens da invenção serão mais particularmente ilustradas para os exemplos seguintes:

Abreviaturas:

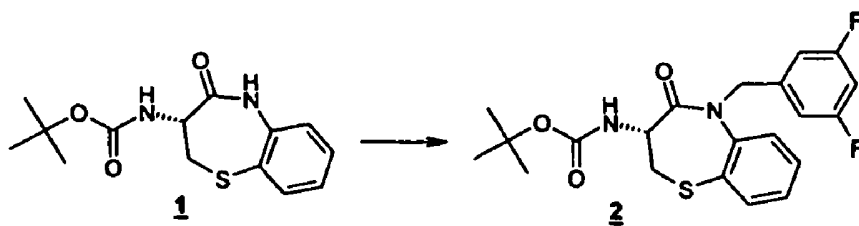
Ac acetato; **Bn** benzilo; **°C** graus Celsius; **cat.** catalisador; **CCM** cromatografia de camada fina; **CPC** cromatografia em coluna preparativa; **cm** centímetro; δ deslocamento químico; **d** duplete; **dd** duplete de dupletos; **DMF** dimetilformamida;

DMSO-d⁶ dimetilsulfóxido deuterado; **dt** duplete de tripletos; **eq.** equivalente; **ES⁺/-** electrovaporização (modos positivo/negativo); **Et** etilo; **g** grama; **h** hora; **Hz** hertz; **IC₅₀** constante de inibição da actividade a 50%; **iPr** isopropilo; **j**, dia; **J** constante de ligação; **LCMS** cromatografia líquida ligada a espectrometria de massa; **m** multiplete; **Me** metilo; **mg** miligrama; **MHz** mega-hertz; **mL** mililitro; **μL** microlitro; **mm** milímetro; **μm** micrómetro; **mmol** milimole; **min** min; **N** mol.L⁻¹; **PF** ponto de fusão; **Ph** fenilo; ppm partes por milhão; **q** quadruplete; **Rdt** rendimento; **Rf** mobilidade relativa; **NMR ¹H** ressonância magnética nuclear de protão; **s** singlete; **sl** singlete largo; **t** triplete; **TA** temperatura ambiente; **tBu** terc-butilo; **TFA** ácido trifluoroacético; **THF** tetra-hidrofurano; **tR** tempo de retenção; **U.V.** ultravioleta; **V** volt.

Ex1: N-[(1R,3R)-5-(3,5-difluoro-benzil)-1,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-((6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida e **Ex2:**

N-[(1S,3R)-5-(3,5-difluoro-benzil)-1,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-((6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida

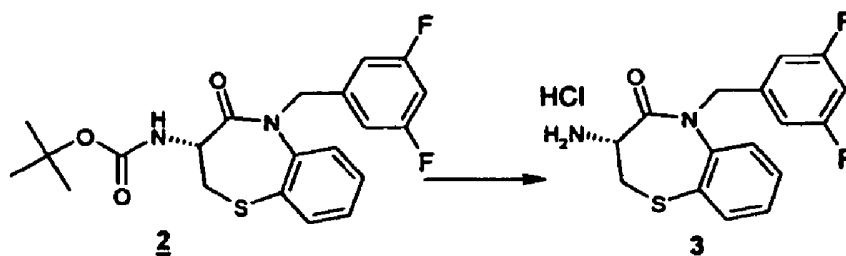
Etapa 1: Preparação de (3R)-[5-(3,5-difluoro-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-carbamato de terc-butilo (**2**)



Introduzem-se à TA, 177 mg de hidreto de sódio num balão de 100 mL sob agitação e atmosfera de árgon, contendo 40 mL de THF e 1,3 g 1 (4,4 mmol), em suspensão a 60% em óleo (4,42 mmol). Agita-se o meio durante 1 h, depois adicionam-se 1,8 g (8,83 mmol) de brometo de 3,5-difluorobenzilo. Deixa-se o meio sob agitação durante uma noite. Adicionam-se 100 mL de AcOEt, lava-se a fase orgânica com 2 vezes 100 mL de água. A fase orgânica é seca sobre MgSO₄, é filtrada, depois é evaporada até à secura. Obtêm-se 3 g de um óleo amarelo, que origina após cromatografia em cartucho de sílica (120 g) eluindo com uma mistura Heptano/AcOEt (*em gradiente: AcOEt 12 a 100%*) 1,59 g de produto 2.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 1,35 (s, 9H); 3,11 (t, J = 11,5 Hz, 1H); 3,48 (dd, J = 7,0 e 11,5 Hz, 1H); 4,15 (m, 1H); 5,03 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 5,13 (d, J = 16,0 Hz, 1H); de 6,98 a 7,10 (m, 3H); 7,28 (t largo, J = 8,0 Hz, 1H); 7,39 (d largo, J = 8,0 Hz, 1H); de 7,47 a 7,53 (m, 2H); 7,63 (d largo, J = 7,5 Hz, 1H).

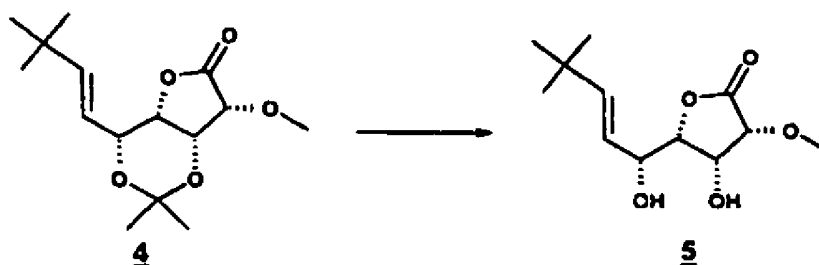
Etapa 2: Preparação de cloridrato de (3R)-3-amino-5-(3,5-difluoro.benzil)-2,3-di-hidro-5H-1,5-benzotiazepin-4-ona (3)



Retomam-se 1,59 g de 2 (3,78 mmol) num balão de 100 mL e adicionam-se 25 mL de uma solução de ácido clorídrico em dioxano (4 M). Agita-se o meio durante 5 h à TA sob árgon. Após evaporação do solvente, obtêm-se 1,44 g de amina 3 sob a forma de cloridrato a qual é utilizada directamente na etapa seguinte.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 3,25 (t, $J = 11,5$ Hz, 1H); 3,75 (dd, $J = 7,0$ e 11,5 Hz, 1H); 3,94 (dd, $J = 7,0$ e 11,5 Hz, 1H); 5,09 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 5,24 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); de 6,97 a 7,15 (m, 3H); 7,33 (m, 1H); de 7,48 a 7,59 (m, 2H); 7,68 (dd, $J = 1,5$ e 7,5 Hz, 1H); 8,63 (s largo, 3H).

Etapa 3: Preparação de (3R,4R,5S)-4-hidroxi-5-((2E)-(2R)-1-hidroxi-4,4-dimetil-pent-2-enil)-3-metoxi-di-hidro-furan-2-ona (5)



Adicionam-se 17 mL de TFA em solução em 10 mL de água num balão de 250 mL contendo 40 mL de água e 3,6 g de 4 (que pode ser preparado de acordo com os processos descritos em *Org. Process Res. Dev.* 2003, **7** (6), 856-865) em suspensão. Agita-se o meio durante 1,5 h à TA, depois dilui-se o meio com 290 mL de água, congela-se e liofiliza-se. Obtêm-se 4 g de um óleo que cristaliza em 20 mL de éter isopropílico à TA. Após enxugamento,

lavagem com éter isopropílico e secagem sob vácuo a 40 °C, obtêm-se 2,46 g do produto esperado 5 (cristais brancos).

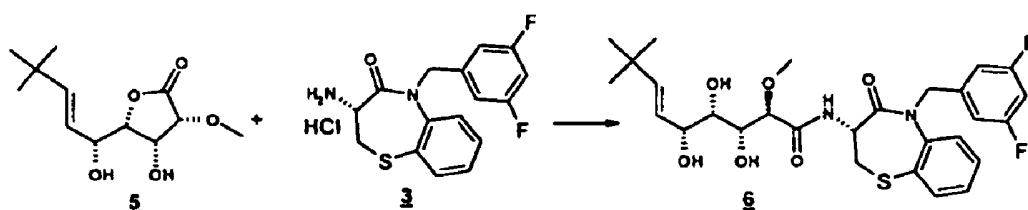
PF: 123 °C.

IC: $m/z = 262 \text{ MNH}_4^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6), $\delta(\text{ppm})$: 1,00 (s, 9H); 3,41 (s, 3H); 3,93 (dd, $J = 2,5$ e $9,0$ Hz, 1H); de 4,22 a 4,31 (m, 3H); 5,19 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H); 5,42 (dd, $J = 5,0$ e $16,0$ Hz, 1H); 5,43 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H); 5,87 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H).

IR (KBr): 3239; 2964; 2914; 1701; 1499; 1312; 1253; 1047 e 751 cm^{-1} .

Etapa 4: Preparação de N-[(3R)-5-(3,5-difluoro-benzil)-4-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-(6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida (6)



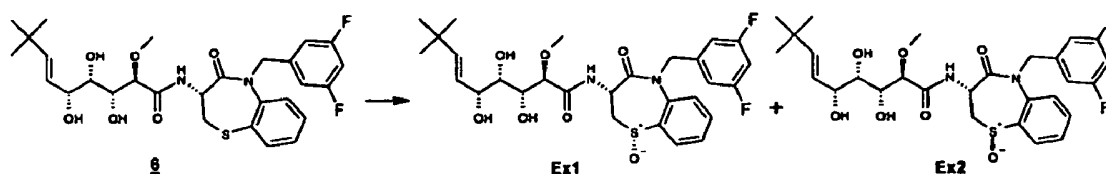
Introduzem-se, sucessivamente, em 2,0 mL de THF num tubo Wheaton, sob agitação e atmosfera de argon, 99 mg de 5 (405 μmol), 362 mg de 3 (1,0 mmol), 135 mg de 2-etil-hexanoato de sódio (0,81 mmol). Agita-se à TA durante 24 h. Adicionam-se 3 mL de acetato de etilo ao meio de reação. Lava-se sucessivamente com 3 mL de uma solução de HCl (1 N), depois com 5 mL de uma solução saturada de NaHCO_3 e com 3 mL de água. A fase orgânica é

seca sobre sulfato de magnésio anidro, é filtrada, depois é evaporada até à secura. Obtêm-se 300 mg de um sólido castanho, que é submetido a cromatografia em cartucho de sílica (10 g, eluente Heptano/AcOEt- em gradiente: AcOEt 25 a 100%). Recolhem-se 123 mg do produto esperado **6**.

ES: 565(+) = (M+H)(+); 547(+) = (M+H)(+) - H₂O.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 0,95 (s, 9H); 3,20 (s, 3H); 3,21 (t, J = 12,0 Hz, 1H); de 3,32 a 3,47 (m mascarado, 1H); 3,48 (dd, J = 7,0 e 12,0 Hz, 1H); 3,50 (m parcialmente mascarado, 1H); 3,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 3,92 (m, 1H); 4,30 (m largo, 2H); 4,45 (m, 1H); 4,54 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 5,03 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 5,21 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 5,28 (dd, J = 7,0 e 16,0 Hz, 1H); 5,61 (d largo, J = 16,0 Hz, 1H); de 7,00 a 7,10 (m, 3H); 7,29 (m, 1H); de 7,45 a 7,55 (m, 2H); 7,61 (dd, J = 1,5 e 7,5 Hz, 1H); 8,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H)

Etapa 4 Preparação de N-[(1R,3R)-5-(3,5-difluoro-benzil)-1,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-((6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida (**Ex1**) e N-[(1S,3R)-5-(3,5-difluoro-benzil)-1,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-((6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida (**Ex2**)



Introduzem-se num tubo Wheaton, sob agitação e atmosfera de árgon, 100 mg de **6** (177 μmol), 1 mL de hexafluoro-2-propanol e 35 μL de peróxido de hidrogénio a 33%. Mantém-se a agitação à TA durante 5 h. Adicionam-se mais 70 μL de peróxido de hidrogénio, deixa-se o meio durante 24 h. Adicionam-se 3 mL de uma solução de Na_2SO_3 ao meio de reacção. Extrai-se 2 vezes com 3 mL de CH_2Cl_2 . A fase orgânica é seca sobre sulfato de magnésio anidro, é filtrada depois é evaporada até à secura. Obtêm-se 65 mg do produto bruto, que é submetido a cromatografia numa placa de sílica preparativa (eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 90/10). Recolhem-se 11,5 mg do produto esperado **Ex1** e 28,5 mg do produto esperado **Ex2**.

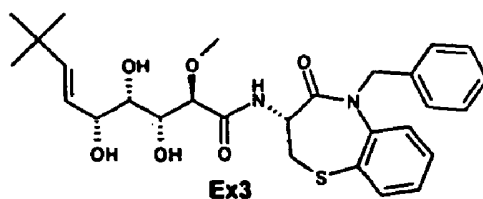
ES: $m/z = 579 \text{ (M-H)}^-$.

Ex1: $\square$ RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6), $\delta(\text{ppm})$: 0,95 (s, 9H); 3,22 (s, 3H); de 3,26 a 3,32 (m mascarado, 1H); 3,38 (dd, $J = 11,0$ e $14,5$ Hz, 1H); 3,52 (m, 1H); 3,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 3,84 (dd, $J = 7,5$ e $14,5$ Hz, 1H); 3,93 (m, 1H); 4,25 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H); 4,32 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H); 4,55 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H); 4,67 (m, 1H); 4,75 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H); 5,24 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H); 5,29 (dd, $J = 7,0$ e $16,0$ Hz, 1H); 5,61 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 7,07 (tt, $J = 2,0$ e $9,5$ Hz, 1H); 7,15 (m, 2H); 7,34 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,42 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); de 7,63 a 7,68 (m, 2H); 8,59 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H).

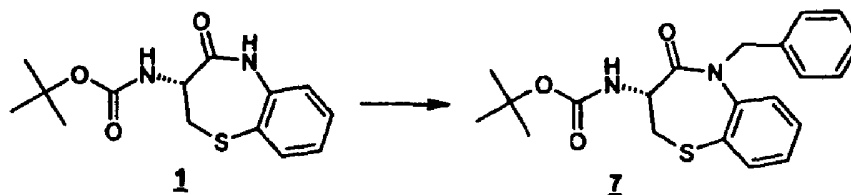
Ex2: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6), $\delta(\text{ppm})$: 0,95 (s, 9H); de 3,15 a 3,32 (m mascarado, 2H); 3,22 (s, 3H); 3,49 (m, 1H); 3,69 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 3,92 (m, 1H); 4,17 (t, $J = 11,5$ Hz, 1H); 4,30 (m, 2H); 4,44 (m, 1H); 4,55 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H); 4,94 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 5,19 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 5,28 (dd, $J = 7,0$ e $16,0$ Hz, 1H); 5,61 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 6,96 (m, 2H); 7,13 (tt,

$J = 2,0$ e $9,5$ Hz, 1H); 7,53 (m, 1H); de 7,62 a 7,73 (m, 3H); 8,54 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H).

Ex3: [(3R)-5-benzil-4-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-(6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-N-8,8-dimetil-non-6-enamida



Etapa 1: Preparação de (3R)-[5-benzil-4-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-carbamato de terc-butilo (7)

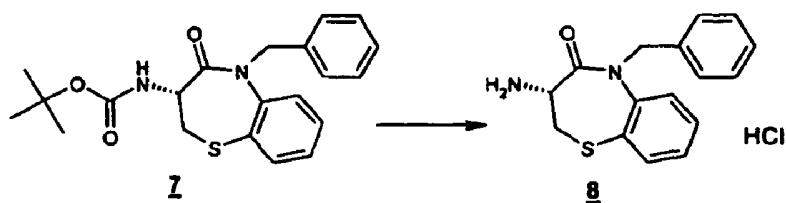


Introduzem-se, à TA, 42 mg de hidreto de sódio em suspensão a 60% em óleo (1,07 mmol) num balão de 50 mL, sob agitação e atmosfera de árgon, contendo 20 mL de THF e 315 mg de 1 (1,07 mmol). Agita-se o meio durante 1 h e, depois, adicionam-se 183 mg (1,07 mmol) de brometo de benzilo. Deixa-se o meio sob agitação durante uma noite, adicionam-se 30 mL de AcOEt, lava-se a fase orgânica com 50 mL de água. A fase orgânica é seca sobre MgSO_4 , é filtrada, depois é evaporada até à secura. Obtêm-se 0,4 g de um óleo translúcido, que origina após cromatografia em

cartucho de sílica (10 g) eluindo com uma mistura $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (em gradiente: MeOH 1 a 10%) 0,28 g de produto 7.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6), $\delta(\text{ppm})$: 1,35 (s, 9H); 3,09 (t, $J = 11,5$ Hz, 1H); 3,45 (dd, $J = 7,0$ e 11,5 Hz, 1H); 4,15 (m, 1H); 4,97 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 5,20 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); de 7,13 a 7,30 (m, 6H); 7,39 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,47 (m, 2H); 7,58 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H).

Etapa 2: Preparação de cloridrato de (3R)-amino-5-benzil-2,3-di-hidro-5H-1,5-benzotiazepin-4-ona (8)

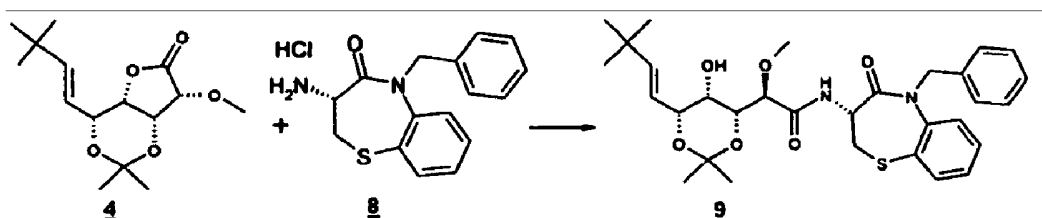


Retomam-se 0,28 g de 7 (0,73 mmol) num balão de 50 mL e adicionam-se 6 mL de uma solução de ácido clorídrico em dioxano (4 M). Agita-se o meio durante 5 h à TA sob árgon. Após evaporação do solvente e trituração com uma mistura de CH_2Cl_2 e éter isopropílico, após enxugamento obtêm-se 0,24 g de amina 8 (espuma amarela) sob a forma de cloridrato que é utilizada directamente na etapa seguinte.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6), $\delta(\text{ppm})$: 3,22 (t, $J = 11,5$ Hz, 1H); 3,73 (dd, $J = 7,0$ e 11,5 Hz, 1H); 3,91 (dd, $J = 7,0$ e 11,5 Hz, 1H); 4,97 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 5,33 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); de 7,17 a 7,34 (m, 6H); de 7,48 a 7,59 (m, 2H); 7,62 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 8,60 (s largo, 3H).

IR (KBr): 2923; 2613; 1680; 1471; 1453; 1261; 1203; 774; 743; 698; 629 e 458 cm^{-1}

Etapa 3: Preparação de N-((3R)-5-benzil-4-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il)-(R)-2-[(4R,5S,6R)-6-((1E)-3,3-dimetil-)-5-hidroxi-2,2-dimetil-but-1-enil-1,3-dioxinan-4-il]-2-metoxi-acetamida (**9**)

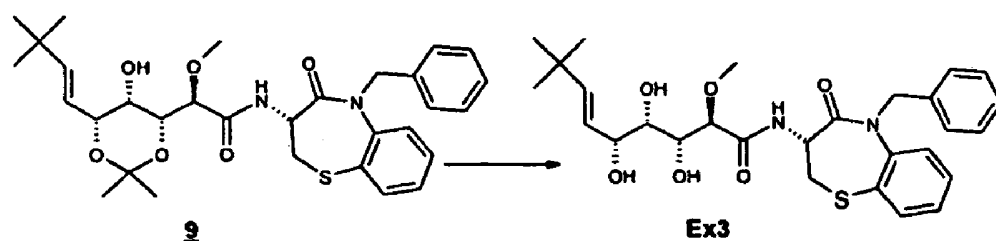


Introduzem-se, sucessivamente, num tubo Wheaton, sob agitação e sob atmosfera de árgon, 50 mg de **4** (176 μmol), 113 mg de **8** (0,35 mmol), 73 mg de 2-etil-hexanoato de sódio (0,44 mmol) em 1 mL de THF. Mantém-se a agitação à TA durante 24 h. Adicionam-se 3 mL de acetato de etilo ao meio de reacção. Lava-se sucessivamente com 3 mL de uma solução de HCl (1 N), depois com 3 mL de uma solução saturada de NaHCO_3 e 3 mL de água. A fase orgânica é seca sobre sulfato de magnésio anidro, é filtrada, depois é evaporada até à secura. O bruto é submetido a cromatografia em cartucho de sílica (12 g, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ -em gradiente: MeOH 1 a 10%), recolhem-se 100 mg do produto esperado **9**.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6), $\delta(\text{ppm})$: 0,98 (s, 9H); 1,22 (s, 3H); 1,28 (s, 3H); 3,15 (t, $J = 11,5$ Hz, 1H); de 3,22 a 3,34 (m mascarado, 1H); 3,23 (s, 3H); 3,47 (m, 1H); 3,80 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 3,90 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 4,25 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H); 4,36 (d,

$J = 8,0$ Hz, 1H); 4,47 (m, 1H); 4,96 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 5,24 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 5,44 (dd, $J = 7,0$ e $16,0$ Hz, 1H); 5,67 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); de 7,14 a 7,30 (m, 6H); 7,52 (m, 2H); 7,61 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 8,52 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H).

Etapa 4: Preparação de N-[(3R)-5-benzil-4-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-(6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida (**Ex3**)



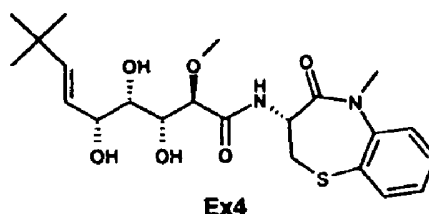
Misturam-se 101 mg de **9** (178 μ mol) em 0,85 mL de THF e 1,78 mL de ácido clorídrico 1 N, sob agitação e árgon num balão de 20 mL. A agitação é mantida durante 5 horas à TA. Depois, arrefece-se a solução a 0°C . Neutraliza-se a pH 7,0 com hidróxido de sódio 1 N. Extrai-se 2 vezes com 5 mL de AcOEt. As fases orgânicas são reunidas, são secas sobre sulfato de magnésio e são filtradas depois são levadas à secura. Obtêm-se 66 mg do produto bruto, que após purificação numa placa de sílica preparativa (eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 90/10) origina 16,5 mg do produto esperado **Ex3**.

IC: $m/z = 546 \text{ MNH}_4^+$; $m/z = 529 \text{ MH}^+$.

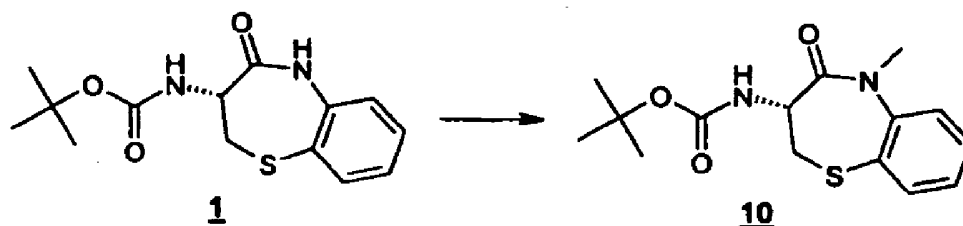
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6), $\delta(\text{ppm})$: 0,95 (s, 9H); 3,17 (t parcialmente mascarado, $J = 11,5$ Hz, 1H); 3,21 (s, 3H); de 3,25 a 3,33 (m mascarado, 1H); de 3,40 a 3,53 (m, 2H); 3,69 (d,

$J = 8,0$ Hz, 1H); 3,93 (m, 1H); 4,32 (m, 2H); 4,47 (m, 1H); 4,54 (d largo, $J = 4,5$ Hz, 1H); 4,94 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); de 5,25 a 5,32 (m, 2H); 5,61 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); de 7,14 a 7,30 (m, 6H); de 7,45 a 7,54 (m, 2H); 7,59 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 8,40 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H).

Ex4: N-[(3R)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-(6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida



Etapa 1: Preparação de (3R)-[5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-carbamato de *terc*-butilo (10)



Introduzem-se, à TA, 224 mg de hidreto de sódio em suspensão a 60% em óleo (5,6 mmol) num balão de 100 mL, sob agitação e atmosfera de árgon, contendo 15 mL de THF e 1,5 g de 1 (5,1 mmol). Agita-se o meio durante 1 h e, depois, adicionam-se 0,80 g (5,6 mmol) de iodeto de metilo. Deixa-se o meio sob agitação durante 1,5 h, adicionam-se 50 mL de CH₂Cl₂, lava-se a

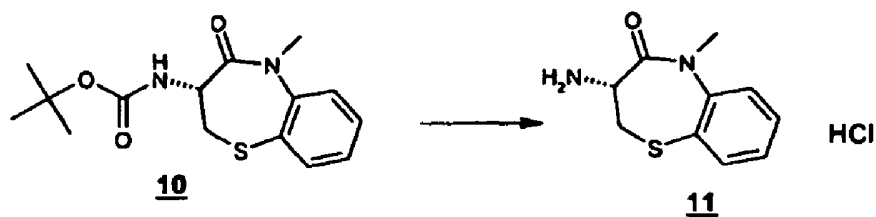
fase orgânica com 2 vezes 30 mL de água e com 1 vez 30 mL de uma solução saturada de NaCl. A fase orgânica é seca sobre MgSO₄, é filtrada, depois é evaporada até à secura. O bruto é submetido a cromatografia em cartucho de sílica (120 g) com uma mistura Heptano/AcOEt (75/25) originando 1,31 g do produto **10**.

PF: 118 °C +/- 2 °C.

ES: m/z = 309 MH⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 1,32 (s, 9H); 3,01 (t, J = 11,5 Hz, 1H); 3,29 (s, 3H); 3,41 (dd J = 7,0 e 11,5 Hz, 1H); 4,07 (m, 1H) 7,25 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,30 (m, 2H); 7,57 (m, 2H); 7,63 (d, J = 7,5 Hz, 1H).

Etapa 2: Preparação de cloridrato de (3R)-amino-5-metil-2,3-di-hidro-5H-1,5-benzotiazepin-4-ona (**11**)

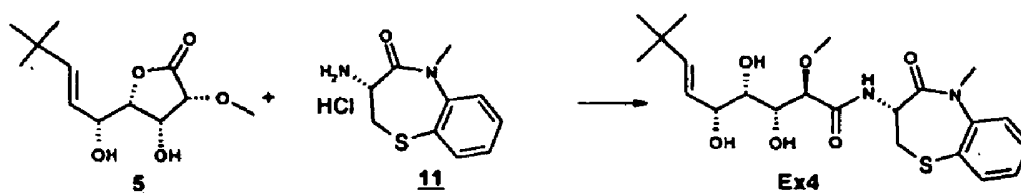


Retomam-se 1,01 g de **10** (3,28 mmol) num balão de 100 mL e adicionam-se 20 mL de uma solução de ácido clorídrico em dioxano (4 M). Agita-se o meio durante 2 h à TA sob árgon. Após evaporação do solvente, trituração com éter e enxugamento, obtêm-se 0,83 g de amina **11** (pó amarelo) sob a forma de cloridrato que é utilizada directamente na etapa seguinte.

IE: $m/z = 208 \text{ M}^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6), $\delta(\text{ppm})$: 3,15 (t, $J = 11,5 \text{ Hz}$, 1H); 3,35 (s, 3H); 3,67 (dd, $J = 7,0$ e $11,5 \text{ Hz}$, 1H); 3,85 (dd, $J = 7,0$ e $11,5 \text{ Hz}$, 1H); 7,36 (m, 1H); 7,56 a 7,63 (m, 2H); 7,69 (m, 1H); 8,41 (s largo, 3H).

Etapa 3: Preparação de N-[(3R)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-(6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida (**Ex4**)

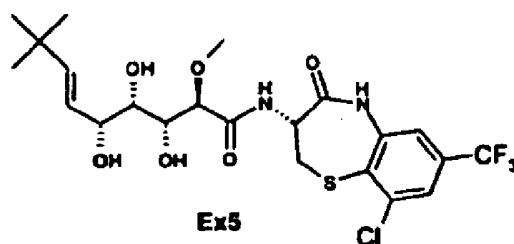


Introduzem-se, sucessivamente, num balão de 30 mL, sob agitação e sob atmosfera de árgon, 293 mg de **5** (1,2 mmol), 441 mg de **11** (1,8 mmol), 399 mg de 2-etil-hexanoato de sódio (2,4 mmol) em 10 mL de THF. Mantém-se a agitação à TA durante 94 h. Adicionam-se 20 mL de CH_2Cl_2 ao meio de reacção. Lava-se com 15 mL de uma solução de HCl (0,5 N), depois com 10 mL de água. A fase orgânica é seca sobre sulfato de magnésio anidro, é filtrada depois é evaporada até à secura. O bruto é submetido a cromatografia em cartucho de sílica (25 g, eluente. $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{isopropanol}$: 95/5). Recolhem-se 345 mg do produto esperado **Ex4**.

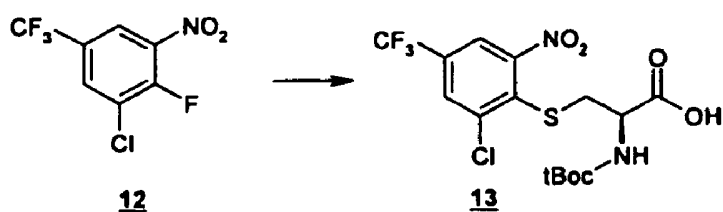
ES: $m/z = 451 \text{ (M-H)}^-$.

IR (KBr): 3396; 2958; 1659; 1585; 1517; 1475; 1394; 1110; 975 e 766 cm^{-1} RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6), $\delta(\text{ppm})$: 0,95 (s, 9H); 3,07 (t, $J = 11,5$ Hz, 1H); 3,20 (s, 3H); 3,29 (m parcialmente mascarado, 4H); 3,43 (dd, $J = 6,5$ e 11,5 Hz, 1H); 3,49 (m, 1H); 3,66 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 3,91 (m, 1H); 4,32 (m, 2H); 4,41 (m, 1H); 4,52 (d largo, $J = 4,5$ Hz, 1H); 5,28 (dd, $J = 7,0$ e 16,0 Hz, 1H); 5,61 (d largo, $J = 16,0$ Hz, 1H); 7,32 (m, 1H); 7,56 (m, 2H); 7,65 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 8,22 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H).

Ex5 N-((3R)-9-cloro-4-oxo-7-trifluorometil-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il)-(6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida



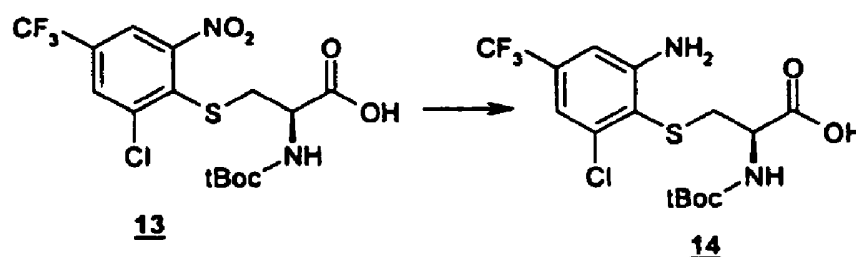
Etapa 1: Preparação do ácido (2R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(2-cloro-6-nitro-4-trifluorometil-fenilsulfanil)-propiónico (**13**)



Introduz-se, gota a gota, uma solução de **12** (1,0 g, 4,1 mmol) em 8,6 mL de etanol num frasco de três entradas contendo 0,91 g de L-Boc-Cys-OH (4,1 mmol), 7,2 mL de água e 1,0 g de

NaHCO₃ (2,89 mmol). Leva-se o meio a refluxo durante 2 h e concentra-se o etanol. Lava-se a fase aquosa com 25 mL de éter, uma vez decantada a fase etérea, adicionam-se 25 mL de AcOEt e leva-se a fase aquosa com HCl até pH 2-3 (1 N). Após agitação e decantação a fase aquosa é extraída novamente com 25 mL de AcOEt. As fases orgânicas são reunidas, são secas sobre MgSO₄, são filtradas, depois são evaporadas até à secura. Obtêm-se 2,0 g do produto esperado **13** (óleo amarelo) que é utilizado directamente na etapa seguinte.

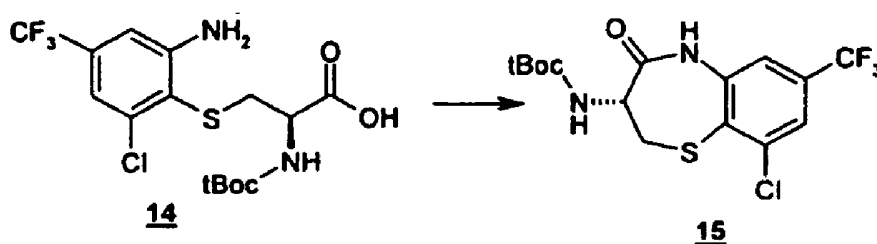
Etapa 2: Preparação do ácido (2R)-(2-amino-6-cloro-4-trifluorometil-fenilsulfanil)-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (**14**)



Hidrogena-se sob 5 bar durante 5,5 h a 20 °C num autoclave contendo 1,85g de **13** (4,2 mmol), 186 mg de Pd/C (10%) e 45 mL de MeOH. Após filtração em celite do catalisador e evaporação do solvente, obtiveram-se 1,45 g do produto **14** esperado que é utilizado directamente na etapa seguinte.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 1,36 (s largo, 9H); 3,01 (m, 1H); 3,10 (dd, J = 4,5 e 13,5 Hz, 1H); 3,98 (m, 1H); 6,25 (s largo, 2H); 6,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,00 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,14 (d largo, J = 8,0 Hz, 1H); 12,8 (m muito estendido, 1H).

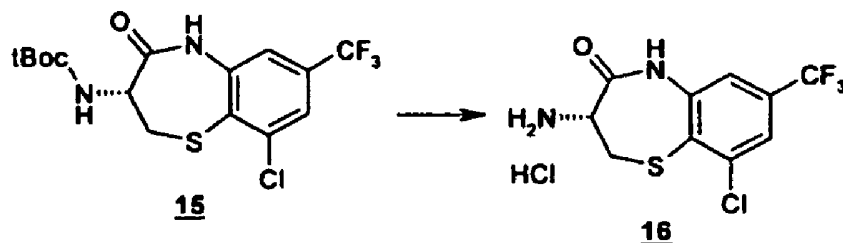
Etapa 3: Preparação de ((3R)-9-cloro-4-oxo-7-trifluorometil-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il)-carbamato de *terc*-butilo (**15**)



Introduzem-se, a 0 °C, uma solução de EDCI (0,624, 3,3 mmol, cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida) e 1-hidroxibenzotriazole (0,44g, 3,3 mmol) em 200 mL de CH₂Cl₂ num frasco de três entradas de 500 mL contendo 1,35 g de **14** (3,3 mmol), 50 mL de CH₂Cl₂ e 0,325 g de TEA (3,3 mmol). Deixa-se o meio de reacção regressar à TA, agita-se durante 24 h. Lava-se o meio com 2 vezes 200 mL de água. A fase orgânica é seca sobre MgSO₄, é filtrada e é evaporada até à secura. O bruto é submetido a cromatografia em cartucho de sílica (70 g) com eluente CH₂Cl₂/MeOH (*gradiente*: MeOH 0 a 5%). Obtêm-se 0,44 g do produto esperado **15** (espuma bege).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 1,34 (s, 9H); 3,24 (t, J = 11,5 Hz, 1H); 3,58 (dd, J = 7,0 e 11,5 Hz, 1H); 4,12 (m, 1H); 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,43 (s largo, 1H); 7,84 (s largo, 1H); 10,3 (s, 1H).

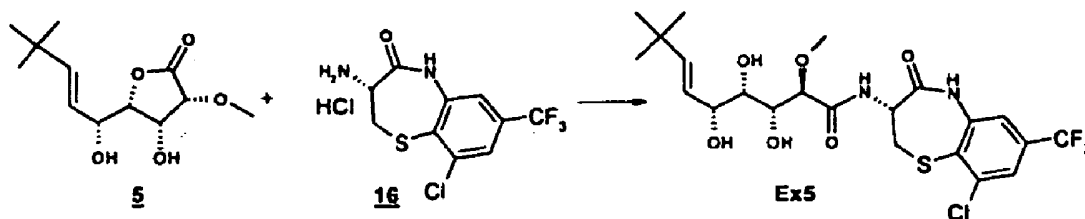
Etapa 4: Preparação de cloridrato de (3R)-3-amino-9-cloro-7-trifluorometil-2,3-di-hidro-5H-1,5-benzotiazepin-4-ona (**16**)



Adicionam-se 11 mL de uma solução de ácido clorídrico em dioxano (4 M) a um balão de 25 mL contendo 582 mg de **15** (1,47 mmol). Agita-se durante 4 h à TA sob árgon. É formado um precipitado branco, o qual é seco, é lavado com 3 mL de dioxano depois com 5 mL de éter isopropílico. Obtêm-se deste modo 450 mg de amina **16** sob a forma de cloridrato.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 3,39 (t, $J = 11,5$ Hz, 1H); 3,79 (dd, $J = 7,0$ e 11,5 Hz, 1H); 4,18 (dd, $J = 7,0$ e 11,5 Hz, 1H); 7,43 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 7,91 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 8,57 (s largo, 3H); 10,9 (s, 1H).

Etapa 5: Preparação de N-((3R)-9-cloro-4-oxo-7-trifluorometil-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il)-(6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida (**Ex5**)

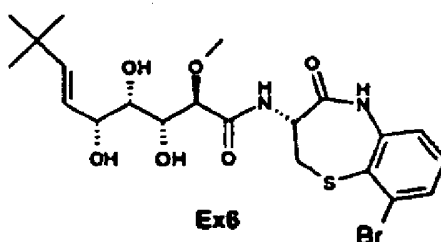


Introduzem-se sucessivamente num balão de 25 mL, sob agitação e sob atmosfera de árgon, 210 mg de **5** (0,43 mmol), 287 mg de **16** (0,86 mmol), 179 mg de 2-etil-hexanoato de sódio (1,1 mmol) em 2,5 mL de THF. Mantém-se a agitação, à TA, durante 24 h. Adicionam-se 10 mL de acetato de etilo ao meio de reacção. Lava-se sucessivamente com 2 vezes 10 mL de uma solução de HCl (1 N). A fase orgânica é seca sobre sulfato de magnésio anidro, é filtrada depois é evaporada até à secura. O bruto é submetido a cromatografia em cartucho de sílica (20 g, eluente CH₂Cl₂/MeOH: *em gradiente MeOH 0 a 10%*). Recolhem-se 176 mg do produto esperado **Ex5**.

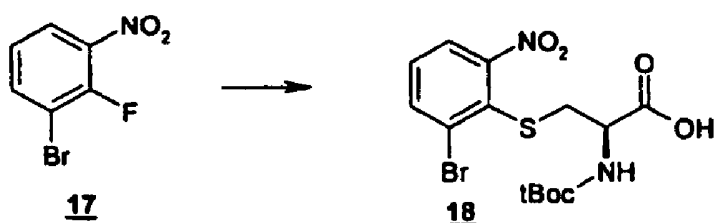
ES: $m/z = 539$ (M-H)⁻.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 0,95 (s, 9H); 3,19 (s, 3H); de 3,27 a 3,38 (m mascarado, 2H); 3,49 (m, 1H); 3,58 (dd, J = 7,0 e 11,5 Hz, 1H); 3,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 3,93 (m, 1H); 4,27 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 4,31 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 4,45 (m, 1H); 4,55 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 5,28 (dd, J = 7,0 e 16,0 Hz, 1H); 5,62 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 7,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,35 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 10,45 (s, 1H).

Ex6: N-((3R)-9-bromo-4-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il)-(6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida



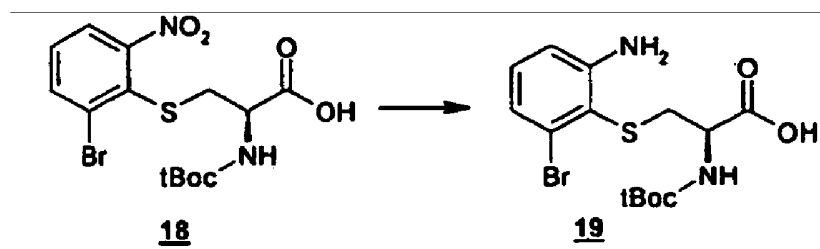
Etapa 1: Preparação do ácido (3R)-(2-bromo-6-nitro-fenilsulfanil)-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (**18**)



Introduz-se a gota a gota uma solução de **17** (3,0 g, 13,6 mmol) em 28,5 mL de etanol num frasco de três entradas contendo 3,02 g de L-Boc-Cys-OH (13,6 mmol), 24 mL de água e 3,31 g de NaHCO₃ (39,4 mmol). Leva-se o meio a refluxo durante 2 h, depois evapora-se o etanol. Lava-se de seguida a fase aquosa com 50 mL de éter, uma vez decantada a fase etérea, adicionam-se 25 mL de AcOEt e leva-se a fase aquosa com HCl até pH 2-3 (1 N). Após agitação e decantação a fase aquosa é extraída novamente com 50 mL de AcOEt. As fases orgânicas são reunidas, são secas sobre MgSO₄, são filtradas e, finalmente, são evaporadas até à secura. Obtêm-se 5,92 g do produto esperado **18** que é utilizado directamente na etapa seguinte.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 1,36 (s, 9H); 3,12 (dd, $J = 9,5$ e $13,0$ Hz, 1H); 3,32 (dd, $J = 4,5$ e $13,0$ Hz, 1H); 3,93 (m, 1H); 7,09 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,55 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,90 (d largo, $J = 7,5$ Hz, 1H); 8,05 (d largo, $J = 7,5$ Hz, 1H); 12,7 (m estendido, 1H).

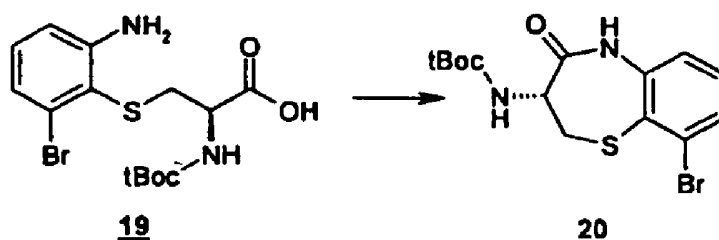
Etapa 2: Preparação do ácido (3R)-3-(2-amino-6-bromo-fenilsulfanil)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-propiónico (**19**)



Hidrogena-se sob 5 bar durante 5 h a $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ num autoclave contendo 5,92 g de **18** (14,1 mmol), 882 mg de Pd/C (10%) e 100 mL de MeOH. Após filtração do catalisador em celite. Evapora-se o solvente e obtêm-se 5,1 g do produto esperado **19** que é utilizado directamente na etapa seguinte.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 1,37 (s, 9H); 2,92 (dd, $J = 9,5$ e $13,0$ Hz, 1H); 3,02 (dd, $J = 4,5$ e $13,0$ Hz, 1H); 3,95 (m, 1H); 6,72 (d largo, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,83 (d largo, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,96 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,22 (m mascarado, 1H); 12,75 (m estendido, 1H).

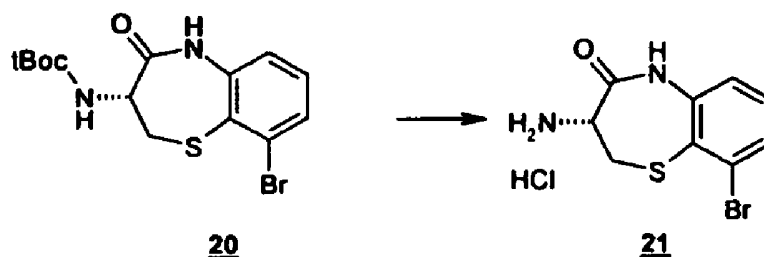
Etapa 3: Preparação de ((3R)-9-bromo-4-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il)-carbamato de terc-butilo (**20**)



Introduz-se, a 0 °C, uma solução de EDCI (2,46, 12,8 mmol, cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida) e 1-hidroxibenzotriazole (1,73 g, 12,8 mmol) em 65 mL de CH₂Cl₂ num frasco de três entradas de 500 mL contendo 5,02 g de **19** (12,8 mmol), 150 mL de CH₂Cl₂ e 1,30 g de TEA (12,8 mmol). Deixa-se regressar o meio de reacção à TA e prossegue-se com a agitação durante 24 h. Lava-se o meio com 2 vezes 500 mL de água. A fase orgânica é seca sobre MgSO₄, é filtrada depois é evaporada até à secura. O bruto é submetido a cromatografia em cartucho de sílica (300 g) com eluente CH₂Cl₂/MeOH (*em gradiente: MeOH 0 a 5%*). Obtêm-se 2,91 g do produto esperado **20** (espuma bege).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 1,33 (s, 9H); 3,13 (t, J = 12,0 Hz, 1H); 3,52 (dd, J = 7,0 e 12,0 Hz, 1H); 4,04 (m, 1H); 7,17 (d largo, J = 8,0 Hz, 1H); 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,34 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 7,59 (d largo, J = 8,0 Hz, 1H); 10,15 (s, 1H).

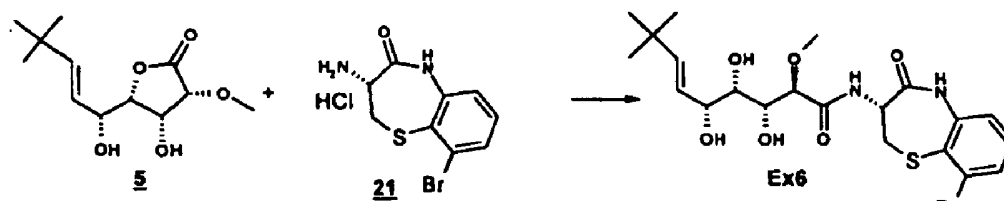
Etapa 4: Preparação de cloridrato de (3R)-3-amino-9-bromo-2,3-di-hidro-5H-1,5-benzotiazepin-4-ona (**21**)



Adicionam-se 10 mL de uma solução de ácido clorídrico em dioxano (4 M) a um balão de 25 mL contendo 500 mg de **20** (1,34 mmol). Agita-se durante 4 h, à TA, sob argon. É formado um precipitado branco, o qual é seco, é lavado com 3 mL de dioxano, depois com 5 mL de éter isopropílico. Obtêm-se deste modo 386 mg de amina **21** (sólido bege) sob a forma de cloridrato.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 3,29 (t, $J = 11,5$ Hz, 1H); 3,78 (dd, $J = 7,0$ e $11,5$ Hz, 1H); 3,96 (m, 1H); 7,19 (dd, $J = 1,5$ e $8,0$ Hz, 1H); 7,38 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,64 (dd, $J = 1,5$ e $8,0$ Hz, 1H); 8,53 (s largo, 3H); 10,75 (s, 1H).

Etapa 5: Preparação de N-((3R)-9-bromo-4-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il)-(6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida (**Ex6**)

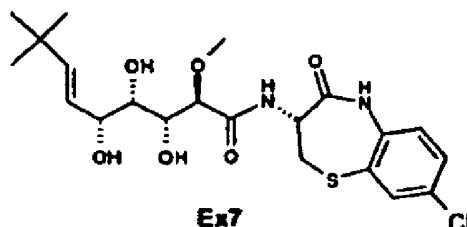


Introduzem-se, sucessivamente, num balão de 25 mL, sob agitação e sob atmosfera de árgon, 80 mg de **5** (327 μmol), 101 mg de **21** (327 μmol), 163 mg de 2-etil-hexanoato de sódio (0,98 mmol) em 2,0 mL de THF. Mantém-se a agitação à TA durante 24 h. Adicionam-se 5 mL de acetato de etilo ao meio de reacção. Lava-se sucessivamente com 5 mL de uma solução de HCl (1 N), 5 mL de uma solução saturada de NaHCO_3 e 5 mL de água. A fase orgânica é seca sobre sulfato de magnésio anidro, é filtrada, depois é evaporada até à secura. O bruto é submetido a cromatografia em cartucho de sílica (5 g, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ em *gradiente: MeOH 1 a 10%*). Recolhem-se 95 mg do produto esperado **Ex6**.

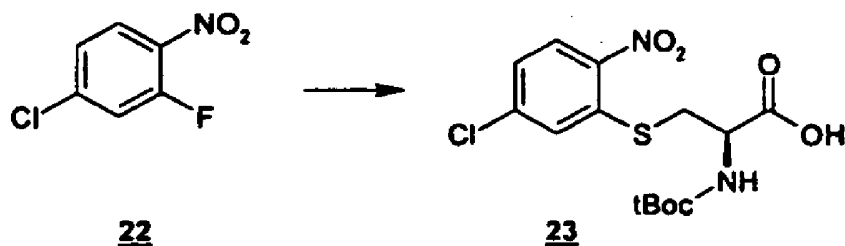
ES: $m/z = 515 \text{ (M-H)}^-$.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6), $\delta(\text{ppm})$: 0,96 (s, 9H); de 3,17 a 3,32 (m parcialmente mascarado, 2H); 3,20 (s, 3H); 3,49 (m, 1H); 3,53 (dd parcialmente mascarado, $J = 7,0$ e 11,5 Hz, 1H); 3,68 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 3,93 (m, 1H); 4,30 (m, 2H); 4,38 (m, 1H); 4,57 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H); 5,29 (dd, $J = 7,0$ e 16,0 Hz, 1H); 5,62 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 7,18 (d largo, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,35 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,61 (d largo, $J = 7,5$ Hz, 1H); 8,29 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 10,3 (s, 1H).

Ex7: N-((3R)-8-cloro-4-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il)-(6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida



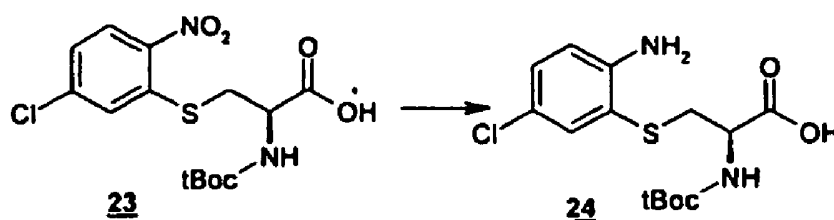
Etapa 1: Preparação do ácido (3R)-3-(3-cloro-6-nitro-fenilsulfanil)-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (**23**)



Introduz-se, gota a gota, uma solução de **22** (1,0 g, 5,7 mmol) em 12 mL de etanol num frasco de três entradas contendo 1,26 g de L-Boc-Cys-OH (5,70 mmol), 10 mL de água e 1,38 g de NaHCO₃ (16,5 mmol). Leva-se o meio a refluxo durante 6 h. Evapora-se o etanol. Lava-se de seguida a fase aquosa com 30 mL de éter, uma vez decantada a fase etérea, acidifica-se a fase aquosa com HCl até pH 2-3 (1 N), depois extrai-se com 2 vezes 30 mL de CH₂Cl₂. As fases orgânicas são reunidas, são secas sobre MgSO₄, são filtradas depois são evaporadas até à secura. Obtêm-se 2,1 g do produto esperado **23** (espuma amarela) que é utilizado na etapa seguinte.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 1,35 (s, 9H); 3,24 (dd, $J = 10,0$ e $13,5$ Hz, 1H); 3,59 (dd, $J = 4,0$ e $13,5$ Hz, 1H); 4,13 (m, 1H); 7,29 (d largo, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,48 (dd, $J = 2,0$ e $9,0$ Hz, 1H); 7,72 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 8,20 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 13,0 (m estendido, 1H).

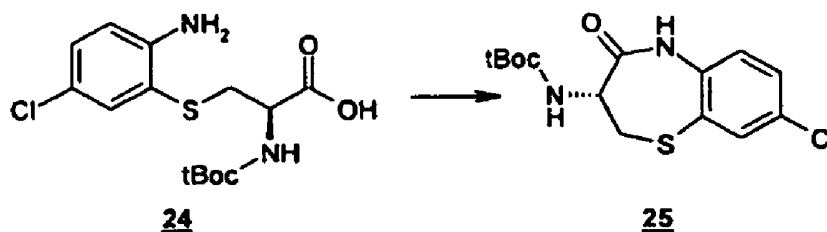
Etapa 2: Preparação do ácido (3R)-3-(2-amino-4-cloro-fenilsulfanil)-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (**24**)



Adicionam-se 7,3 g de Zinco (0,11 mol) a um frasco de três entradas contendo 2,1 g de **23** (5,55 mmol), 0,59 g de cloreto de amônio e 70 mL de MeOH. Agita-se o meio de reação à TA durante 2 h e depois aquece-se a $75\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 h. Filtra-se em celite, lava-se com 20 mL de MeOH em ebulição. Evapora-se até à secura, o resíduo bruto é retomado em 50 mL de água depois é extraído com 2 vezes 50 mL de CH_2Cl_2 . As fases orgânicas reunidas são secas sobre MgSO_4 , são filtradas e são evaporadas até à secura para originar 1,62 g do produto esperado **24** (espuma creme) que são utilizadas na etapa seguinte.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 1,36 (s, 9H); 2,93 (dd, $J = 8,5$ e $13,0$ Hz, 1H); 3,12 (dd, $J = 4,0$ e $13,0$ Hz, 1H); 3,93 (m, 1H); 5,49 (s largo, 2H); 6,59 (d largo, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,70 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,04 (dd, $J = 2,5$ e $8,5$ Hz, 1H); 7,26 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H).

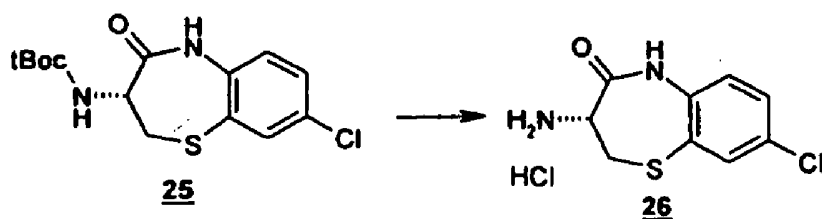
Etapa 3: Preparação de (3R)-8-cloro-4-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il)-carbamato de terc-butilo (**25**)



Adicionam-se 2,07 g de hexafluoreto de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfônio (4,67 mmol) e 1,96 g de NaHCO_3 a um balão de 100 mL contendo 1,62 g de **24** (4,67 mmol) e 30 mL de DMF. O meio de reacção é agitado durante 24 h à TA. Adicionam-se 70 mL de AcOEt, lava-se, de seguida, com 50 mL de HCl (1 N), 50 mL de uma solução saturada de NaHCO_3 e 50 mL de água. A fase orgânica é seca sobre MgSO_4 , é filtrada e é evaporada até à secura. O bruto é submetido a cromatografia em cartucho de sílica (40 g) com eluente Heptano/AcOEt (em gradiente AcOEt: 12 a 50%). Obtêm-se 1,14 g do produto esperado **25** (espuma amarelo pálido).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 1,33 (s, 9H); 3,10 (t, $J = 11,5$ Hz, 1H); 3,54 (dd, $J = 7,0$ e 11,5 Hz, 1H); 4,08 (m, 1H); 7,16 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,27 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,51 (dd, $J = 2,5$ e 8,5 Hz, 1H); 7,64 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 10,1 (s, 1H).

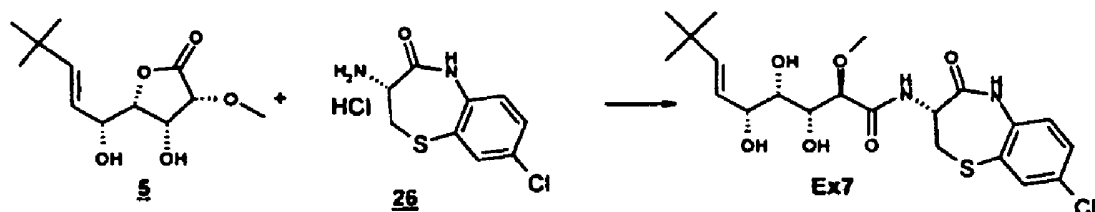
Etapa 4: Preparação de cloridrato de (3R)-3-amino-8-cloro-2,3-di-hidro-5H-1,5-benzotiazepin-4-ona (**26**)



Adicionam-se 10 mL de uma solução de ácido clorídrico em dioxano (4 M) a um balão de 25 mL contendo 500 mg de **25** (1,52 mmol). Agita-se durante 4 h à TA sob árgon. É formado um precipitado branco, o qual é seco, é lavado com 5 mL de dioxano depois com 5 mL de éter isopropílico, após secagem sob vácuo obtêm-se 510 mg de amina **26** (sob a forma de cloridrato).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 3,26 (t, $J = 11,5$ Hz, 1H); 3,81 (dd, $J = 7,0$ e 11,5 Hz, 1H); 3,97 (dd, $J = 7,0$ e 11,5 Hz, 1H); 7,20 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,55 (dd, $J = 2,5$ e 8,5 Hz, 1H); 7,70 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 8,55 (s largo, 3H); 10,65 (s, 1H).

Etapa 5: Preparação de N-((3R)-8-cloro-4-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il)-(6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida (**Ex7**)

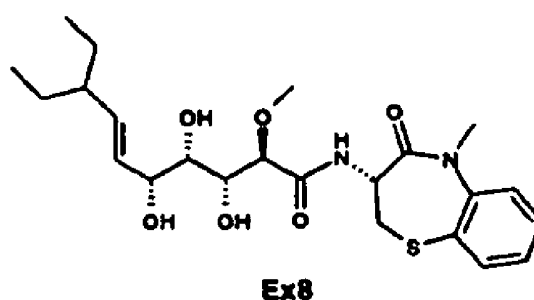


Introduzem-se sucessivamente num balão de 25 mL, sob agitação e sob atmosfera de árgon, 87 mg de **5** (352 μ mol), 187 mg de **26** (704 μ mol), 146 mg de 2-etil-hexanoato de sódio (0,88 mmol) em 2,0 mL de THF. Mantém-se a agitação à TA durante 24 h. Adicionam-se 5 mL de acetato de etilo ao meio de reacção. Lava-se sucessivamente com 5 mL de uma solução de HCl (1 N), 5 mL de uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ e 5 mL de água. A fase orgânica é seca sobre sulfato de magnésio anidro, é filtrada, depois é evaporada até à secura. O bruto é submetido a cromatografia em cartucho de sílica (25 g, eluente CH₂Cl₂/MeOH: *em gradiente MeOH: 1 a 10%*). Recolhem-se 70 mg do produto esperado **Ex7**.

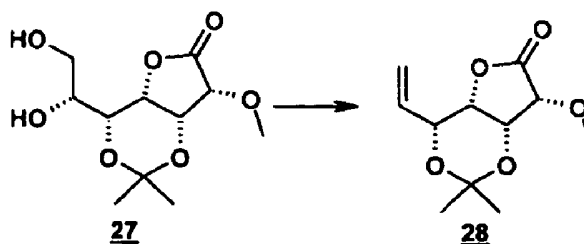
ES: m/z = 495 MNa +; m/z = 473 M H +.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 0,96 (s, 9H); 3,18 (t parcialmente mascarado, J = 11,5 Hz, 1H); 3,21 (s, 3H); de 3,25 a 3,34 (m mascarado, 1H); 3,49 (m, 1H); 3,56 (dd, J = 7,0 e 11,5 Hz, 1H); 3,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 3,91 (m, 1H); 4,29 (m largo, 2H); 4,41 (m, 1H); 4,53 (m largo, 1H); 5,28 (dd, J = 7,0 e 16,0 Hz, 1H); 5,62 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,52 (dd, J = 2,0 e 8,5 Hz, 1H); 7,67 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,24 (d largo, J = 8,0 Hz, 1H); 10,2 (s, 1H).

Ex8: (6E)-(2R,3R,4S,5R)-8-etil-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-N-((3R)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il)-dec-6-enamida



Etapa 1: Preparação de (4R,4aS,7R,7aR)-7-metoxi-2,2-dimetil-4-vinil-tetra-hidro-furo[3,2-H]-1,3-dioxin-6-ona (**28**)

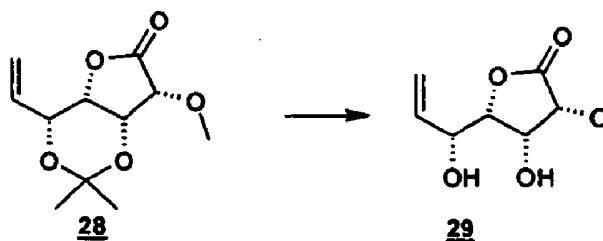


Carrega-se, sob azoto, um balão de 4000 mL, equipado com uma agitação mecânica, com 178,2 g de PPh₃ (0,679 mol), 84,1 g de imidazol (1,235 mol) e 2430 mL de THF anidro, adicionam-se com precaução 156,8 g de iodo bissublimado (0,618 mol) mantendo a temperatura da mistura de reacção a 30 °C. Leva-se este meio a refluxo (66 °C) durante 1 h, depois adicionam-se gradualmente 81 g de **27** (0,309 mol) (que pode ser preparado de acordo com os processos descritos em *Org. Process Res. Dev.* 2003, **7**(6), 856-865) a 66 °C +/- 2 °C. O meio homogéneo obtido deste modo é aquecido em refluxo durante 3 h. Deixa-se regressar a 20 °C +/- 5 °C, depois adicionam-se 1000 mL de uma solução de NaHCO₃ a 10% (efervescente, atérmica) (pH 8,0-8,5). De seguida

adicionam-se 185,5 g de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ até à descoloração quase total (aparecimento de um precipitado mineral). Após agitação a 20 °C $\pm$ 5 °C durante 30 minutos, filtra-se e lava-se o sólido com THF. O filtrado THF/ H_2O é concentrado parcialmente num evaporador rotativo a uma temperatura inferior a 35 °C. O concentrado aquoso é saturado com NaCl e é extraído com 1500 mL com CH_2Cl_2 . A fase orgânica é seca sobre MgSO_4 , é filtrada e é evaporada até à secura. O resíduo é retomado em 2000 mL de uma mistura H_2O /Acetona (75/25), os insolúveis são filtrados e são lavados com a mistura H_2O /Acetona (75/25). Os filtrados são concentrados num evaporador rotativo a 50 °C e 20 mbar e são, novamente, filtrados em vidro sinterizado (porosidade de N° 4). A fase aquosa é saturada com NaCl, é extraída 3 vezes com CH_2Cl_2 (1000 mL, 500 mL e 250 mL). As fases orgânicas são reunidas, são secas sobre MgSO_4 , são filtradas e são evaporadas até à secura para originar 60 g do produto bruto, que é dissolvido em 250 mL de CH_2Cl_2 . Adicionam-se de seguida 30 g de sílica à solução. Após agitação durante 15 min, filtra-se a sílica, lava-se 2 vezes com CH_2Cl_2 (250 mL e 100 mL). O filtrado é concentrado até à secura e é seco sob 1 mbar a 20 °C para originar 54,8 g do produto esperado **28** (sólido branco).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 5,85 (m, 1H); 5,35 (d, 1H); 5,25 (d, 1H); 4,80 (m, 1H); 4,69 (m, 1H); 4,43 (d, 1H); 4,22 (m, 1H); 3,40 (s, 3H); 1,49 (s, 3H); 1,30 (s, 3 H).

Etapa 2: Preparação de (3R,4R,5S)-4-hidroxi-5-((1R)-hidroxi-alil)-3-metoxi-di-hidro-furan-2-ona (**29**)

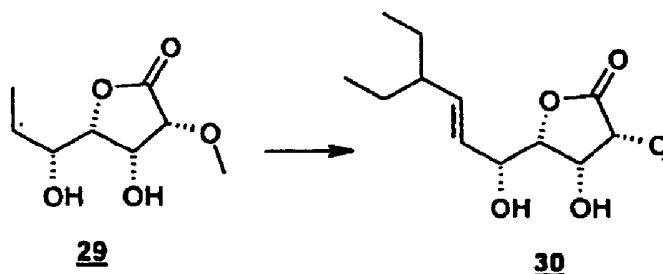


Adicionam-se a 0 °C, gota a gota, 10 mL de TFA a um balão de 100 mL contendo 1,0 g de **28** (4,38 mmol), 10 mL de água e 14 mL de THF. Deixa-se regressar o meio à TA e agita-se durante 1 noite. Concentra-se de seguida o meio a pressão reduzida à TA e adicionam-se 50 mL de água, congela-se e liofiliza-se. O liofilizado é colado em heptano na presença de um mínimo de metanol, após evaporação dos solventes, obtêm-se 778 mg do **29** esperado (sólido branco).

MS: $m/z = 211 [M+Na]^+$, $189 [M+H]^+$

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 3,42 (s, 3H); 3,98 (dd, $J = 2,5$ e $9,0$ Hz, 1H); de 4,25 a 4,34 (m, 3H); 5,22 (dm, $J = 10,5$ Hz, 1H); 5,29 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H); 5,44 (d parcialmente mascarado, $J = 16,5$ Hz, 1H); 5,46 (m, 1H); 5,97 (m, 1H).

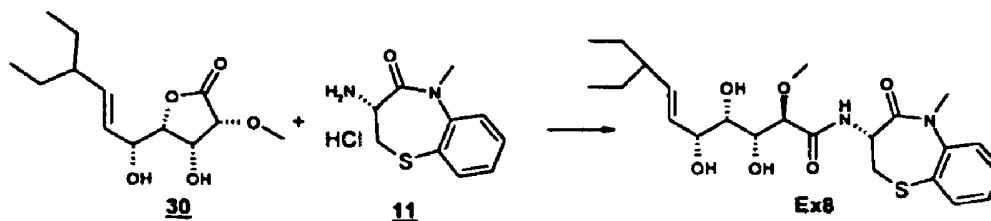
Etapa 3: Preparação de ((3R,4R,5S)-5-((2E)-(1R)-4-etil-1-hidroxi-hex-2-enil)-4-hidroxi-3-metoxi-di-hidro-furan-2-ona (**30**)



Adicionam-se 100 mg de **29** (0,53 mmol), 0,52 g de 3-etil-1-penteno (5,3 mmol), 4 mL de CH_2Cl_2 e 90 mg de catalisador de Grubbs de 2^a geração ($\text{C}_{46}\text{H}_{65}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{PRu}$, PM 848,98, 0,11 mmol) a um frasco de 5 mL. A solução vermelho tijolo capsulada é aquecida durante 10 minutos a 60 °C sob micro-ondas (Smithsynthesizer, 300 Watt). Evapora-se o solvente, o bruto é submetido a cromatografia em cartucho de sílica (25 g) eluindo com uma mistura Heptano/AcOEt (55/45). Obtêm-se 54 mg do produto esperado **30** (sólido castanho).

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), $\delta(\text{ppm})$: 0,81 (t, $J = 7,5$ Hz, 6H); 1,23 (m, 4H); de 1,32 a 1,49 (m, 2H); 1,78 (m, 1H); 3,42 (s, 3H); 3,97 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 4,20 a 4,31 (m, 3H); 5,11 a 5,75 (m, 4 H).

Etapa 4: Preparação de (6E)-(2R,3R,4S,5R)-8-etil-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-N-((3R)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il)-dec-6-enamida (**Ex8**)

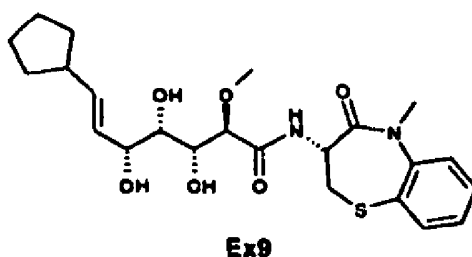


Introduzem-se, sucessivamente, num balão de 30 mL, sob agitação e sob atmosfera de árgon, 50 mg de **30** (0,19 mmol), 71 mg de **11** (0,29 mmol), 64 mg de 2-etil-hexanoato de sódio (0,39 mmol) em 2,0 mL de THF. Mantém-se a agitação à TA durante 96 h. Adicionam-se 4 mL de CH₂Cl₂ ao meio de reacção. Lava-se sucessivamente com 3 mL de uma solução de HCl (0,5N), 3 mL de água. A fase aquosa é re-extraída com 2 vezes 4 mL de CH₂Cl₂. As fases orgânicas reunidas são secas sobre sulfato de magnésio anidro, são filtradas, depois são evaporadas até à secura. O bruto é submetido a cromatografia em cartucho da sílica (12 g, eluente, CH₂Cl₂/isopropanol: 95/5). Recolhem-se 63 mg do produto esperado **Ex8**.

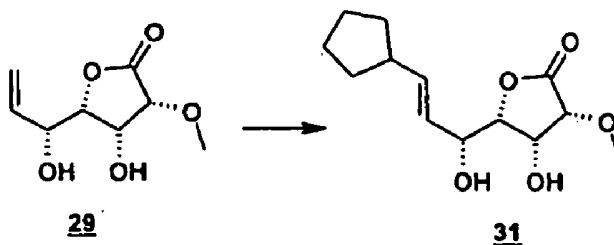
ES: $m/z = 465 \text{ (M-H)}^-$.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 0,75 a 0,82 (m, 6H); 1,10 a 1,37 (m, 4H); 1,70 (m, 1H); 3,06 (t, J = 11,5 Hz, 1H); 3,20 (s, 3H); 3,25 a 3,3 (m, 4H); 3,44 (dd, J = 7,0 e 11,5 Hz, 1H); 3,50 (m, 1H); 3,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 3,92 (m, 1H); 4,30 (ml, 2H); 4,41 (m, 1H); 4,51 (m, 1H); 5,26 a 5,37 (m, 2H); 7,32 (m, 1H); 7,57 (m, 1H); 7,66 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 8,20 (dl, J = 8,0 Hz, 1H).

Ex9: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-7-ciclopentil-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-*N*-[(3*R*)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il]hept-6-enamida



Etapa 1: Preparação de (3*R*,4*R*,5*S*)-5-[(1*R*,2*E*)-3-ciclopentil-1-hidroxiprop-2-en-1-il]-4-hidroxi-3-metoxidi-hidrofuran-2(3*H*)-ona (**31**)



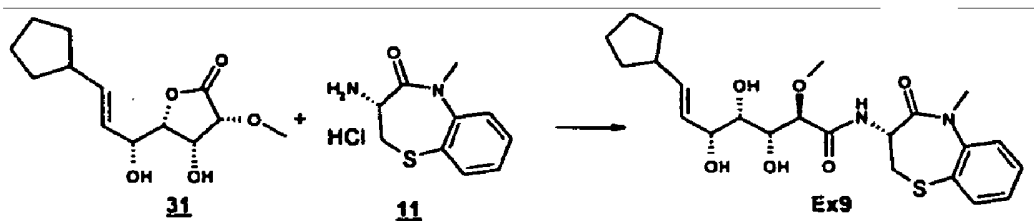
Introduzir 100 mg (0,53 mmol) de **29**, 4 mL de CH₂Cl₂, 726 µL (5,3 mmol) de vinilciclopentano depois 90,2 mg (106 µmol) de catalisador de Grubbs de segunda geração num frasco de 5 mL. Aquecer a solução, a 60 °C, durante 10 min sob micro-ondas. O solvente é de seguida evaporado até à secura sob pressão reduzida depois o resíduo é purificado em coluna de sílica Biotage 12-M (eluente: Hept/AcOEt 40/60). É obtido o produto **31**

(76,3 mg, Rf = 0,35 nas condições de eluição utilizadas) sob a forma de um sólido castanho.

MS: m/z = 279 [M+Na]⁺, 257 [M+H]⁺

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 5,82 (dd, 1 H, J = 8 Hz e 16 Hz), 5,50 (dd, 1H, J = 6 Hz e 16 Hz), 5,39 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 5,15 (d, 1H, J = 6 Hz), 4,27 (m, 3H), 3,95 (dd, 1H, J = 3 Hz e 8 Hz), 3,41 (s, 3H), 2,43 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,56 (m, 4H), 1,26 (m, 2H).

Etapa 2: Preparação de (2R,3R,4S,5R,6E)-7-ciclopentil-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-N-[(3R)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il]hept-6-enamida (**Ex9**)



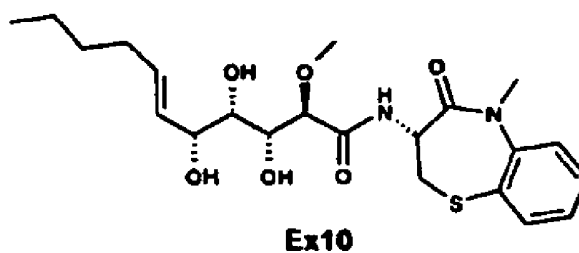
Introduzir 60 mg (234 μmol) de **31**, 68,7 mg (281 μmol) de **11**, 58,3 mg (351 μmol) de 2-etil-hexanoato de sódio em 2,5 mL de THF num frasco de uma entrada de 30 mL. A solução é deixada sob agitação, à temperatura ambiente, durante a 1 semana. A solução de seguida é retomada com 5 mL de CH₂Cl₂ depois é lavada com 4 mL de HCl 0,5 N depois com 4 mL de água. A fase aquosa é de seguida extraída com 2*5 mL de CH₂Cl₂ depois as fases orgânicas são reunidas, são secas sobre sulfato de sódio depois são filtradas. O solvente é de seguida evaporado até à secura sob pressão reduzida depois o resíduo é purificado em coluna de sílica

Biotage 12-M (eluente: CH₂Cl₂/Isopropanol 97/3). É obtido o produto **Ex9** (91,7 mg, R_f = 0,25 nas condições de eluição utilizadas) sob a forma de um sólido branco.

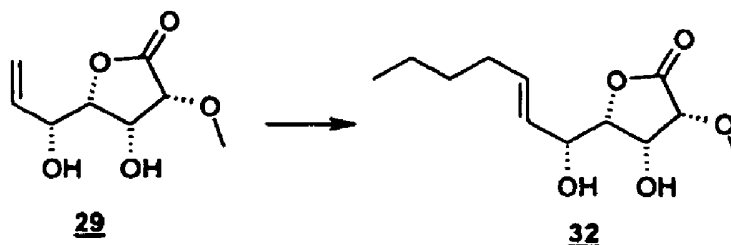
MS: m/z = 929 [2M+H]⁺, 465 [M+H]⁺, 447 [(M-H₂O) + H]⁺, 429 [(M-2H₂O) + H]⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm) = 8,24 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,57 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 5,57 (dd, 1H, J = 6,5 Hz e 15 Hz), 5,34 (dd, 1H, J = 6,5 Hz e 15 Hz), 4,53 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 4,41 (m, 1H), 4,33 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 4,30 (d, 1H, J = 5 Hz), 3,91 (m, 1H), 3,66 (d, 1H, J = 8 Hz), 3,47 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,07 (t, 1H, J = 12 Hz), 2,38 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,54 (m, 4H), 1,22 (m, 2H).

Ex10: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-*N*-[(3*R*)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il]undec-6-enamida



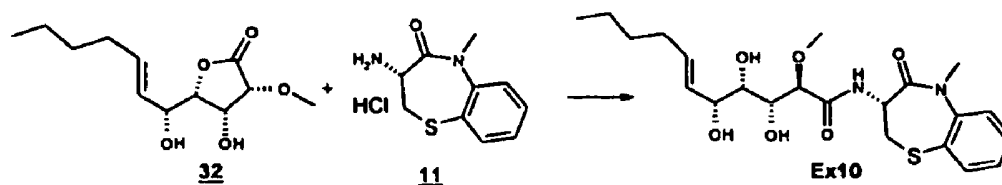
Etapa 1: Preparação de (3*R*,4*R*,5*S*)-4-hidroxi-5-[(1*R*,2*E*)-1-hidroxi-hept-2-en-1-il]-3-metoxidi-hidrofuran-2(3*H*)-ona (32**)**



Introduzir 100 mg (0,53 mmol) de **29**, 4 mL de CH₂Cl₂, 665 µL (5,3 mmol) de hexeno-1 depois 90,2 mg (106 µmol) de catalisador de Grubbs de segunda geração num frasco de 5 mL. Aquecer solução a 60 °C durante 10 min sob micro-ondas. O solvente é, de seguida, evaporado até à secura sob pressão reduzida, depois o resíduo é purificado em coluna de sílica Biotage 12-S (eluente: Hept/AcOEt 40/60). É obtido o produto **32** (57,3 mg, R_f = 0,29 nas condições de eluição utilizadas) sob a forma de um sólido bege.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSQ-d₆): δ(ppm) = 5,81 (m, 1H), 5,51 (dd, 1H, J = 5 Hz e 15,5 Hz), 5,38 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 5,14 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 4,26 (m, 3H), 3,96 (dd, 1H, J = 2,2 Hz e 8,8 Hz), 3,41 (s, 3H), 2,03 (q, 2H, J = 6 Hz), 1,32 (m, 4H), 0,87 (t, 3H, J = 8 Hz)

Etapa 2: Preparação de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-*N*-[(3*R*)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il]undec-6-enamida (**Ex10**)



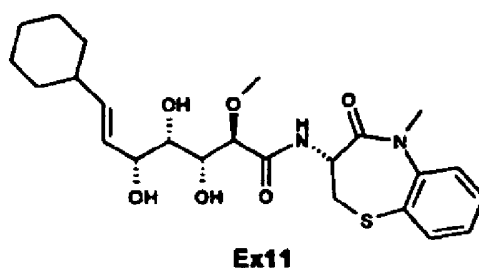
Introduzir 60 mg (246 μmol) de **32**, 72,1 mg (294 μmol) de **11**, 61,2 mg (368 μmol) de 2-etil-hexanoato de sódio em 2,5 mL de THF num frasco de uma entrada de 20 mL. A solução é deixada sob agitação à temperatura ambiente durante 48 horas. A solução é de seguida retomada com 5 mL de CH_2Cl_2 , depois é lavada com 4 mL de HCl 0,5 N depois 3 mL de água. A fase aquosa é de seguida extraída com 2*5 mL de CH_2Cl_2 depois as fases orgânicas são reunidas, são secas sobre sulfato de sódio depois são filtradas. O solvente é de seguida evaporado até à secura sob pressão reduzida depois o resíduo é purificado em coluna de sílica biotage 12-M (eluente: CH_2Cl_2 /Isopropanol 98/2). É obtido o produto **Ex10** (30,2 mg, $R_f = 0,19$ nas condições de eluição utilizadas) sob a forma de um sólido branco.

MS: m/z (ES^+) = 926 [$2\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 474 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 453 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 435 [$(\text{M}-\text{H}_2\text{O}) + \text{H}$] $^+$

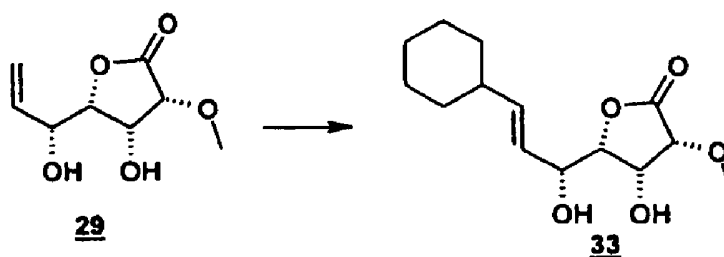
RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 8,24 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,66 (d, 1H, $J = 8\text{Hz}$), 7,56 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 5,55 (m, 1H), 5,36 (dd, 1H, $J = 7,5$ Hz e 16 Hz), 4,52 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 4,40 (m, 1H), 4,31 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz), 4,28 (d, 1H, $J = 5$ Hz), 3,91 (m, 1H), 3,65 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 3,48 (m, 1H), 3,43 (m, 1H),

3,34 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,06 (t, 1H, J = 12 Hz), 1,95 (m, 2H), 1,26 (m, 4H), 0,86 (t, 3H, J = 7,5 Hz)

Ex11: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-7-ciclo-hexil-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-*N*-[(3*R*)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il]hept-6-enamida



Etapa 1: Preparação de (3*R*,4*R*,5*S*)-5-[(1*R*,2*E*)-3-ciclo-hexil-1-hidroxiprop-2-en-1-il]-4-hidroxi-3-metoxidi-hidrofuran-2(3*H*)-ona (**33**)



Introduzir 100 mg (0,53 mmol) de **29**, 4 mL de CH₂Cl₂, 728 µL (5,3 mmol) de vinilciclo-hexano depois 90,2 mg (106 µmol) de catalisador de Grubbs de segunda geração num frasco de 5 mL. Aquecer solução a, 60 °C, durante 10 min sob micro-ondas. O solvente é de seguida evaporado até à secura sob pressão reduzida depois o resíduo é purificado em coluna de sílica Biotage 25-M (eluente: Hept/AcOEt 45/55). O produto **33** (130,4 mg,

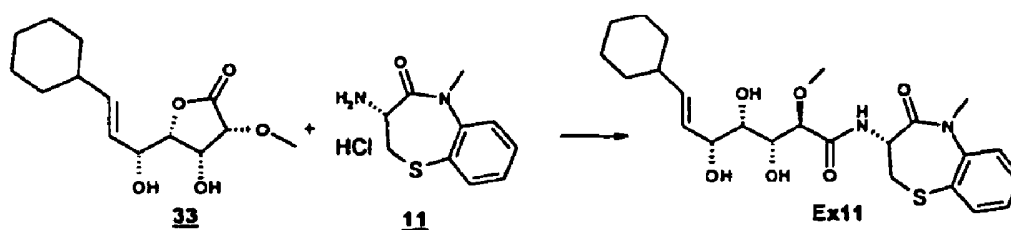
R_f = 0,33 nas condições de eluição utilizadas) é obtido sob a forma de um sólido bege.

MS: m/z (ES⁺) = 293 [M+Na]⁺

(ES⁻) = 315 [(M+HCOOH)-H]⁻, 269 [M-H]⁻

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm) = 5,8 (dd, 1H, J = 6 Hz e 16 Hz), 5,48 (dd, 1H, J = 4,5 Hz e 16 Hz), 5,16 (br s, 2H), 4,29 (m, 2H), 4,25 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 3,95 (dd, 1H, J = 3 Hz e 9 Hz), 3,42 (s, 3H), 1,96 (m, 1H), 1,66 (m, 4H), 1,15 (m, 6H)

Etapa 2: Preparação de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-7-ciclo-hexil-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-*N*-[(3*R*)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il]hept-6-enamida (**Ex11**)



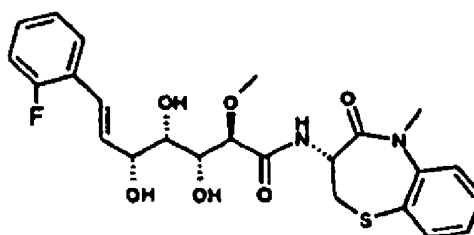
Introduzir 120 mg (444 μmol) de **33**, 130,4 mg (533 μmol) de **11**, 177 mg (1,065 mmol) de 2-etil-hexanoato de sódio em 6 mL de THF num frasco de uma entrada de 20 mL. A solução é deixada sob agitação à temperatura ambiente, durante a 1 semana. A solução é de seguida retomada com 6 mL de CH₂Cl₂ depois é lavada com 2*5 mL de HCl 0,5 N depois com 5 mL de água. A fase aquosa é de seguida extraída com 2*5 mL de CH₂Cl₂, depois as fases orgânicas são reunidas, são secas sobre sulfato de sódio depois são filtradas. O solvente é de seguida evaporado até à secura sob

pressão reduzida depois o resíduo é purificado em coluna de sílica Biotage 12-S (eluente: Hept/AcOEt 15/85). É obtido o produto **Ex11** (91,1 mg, Rf = 0,24 nas condições de eluição utilizadas) sob a forma de um sólido branco.

MS: m/z (ES⁺) = 979 [2M+Na]⁺, 501 [M+Na]⁺, 479 [M+H]⁺, 461 [(M-H₂O) + H]⁺

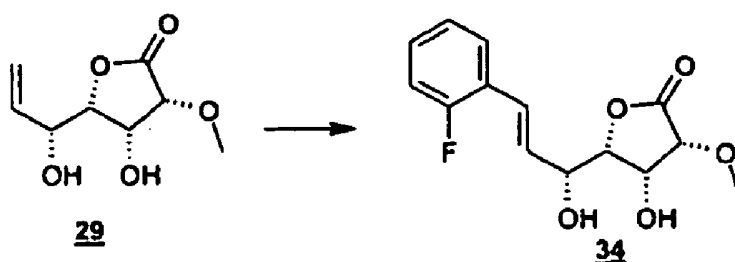
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) = 8,28 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 8Hz), 7,60 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 5,57 (dd, 1H, J = 6,5 Hz e 15 Hz), 5,35 (dd, 1H, J = 6,5 Hz e 15 Hz), 4,58 (br s, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,35 (br s, 2H), 3,93 (t, 1H, J = 6,5 Hz), 3,69 (d, 1H, J = 8 Hz), 3,50 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,10 (t, 1H, J = 12 Hz), 1,92 (m, 1H), 1,65 (m, 4H), 1,15 (m, 6H)

Ex12: (2R,3R,4S,5R,6E)-7-(2-fluorofenil)-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-N-[(3R)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il]hept-6-enamida



Ex12

Etapa 1: Preparação de (3*R*,4*R*,5*S*)-5-[(1*R*,2*E*)-3-(2-fluorofenil)-1-hidroxiprop-2-en-1-il]-4-hidroxi-3-metoxidi-hidrofuran-2(3*H*)-ona (**34**)



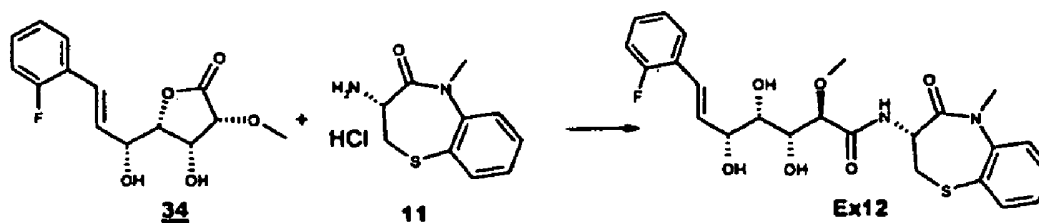
Introduzir 100 mg (0,53 mmol) de **29**, 4 mL de CH₂Cl₂, 633 µL (5,3 mmol) de 2-fluoroestireno depois 90,2 mg (106 µmol) de catalisador de Grubbs de segunda geração num frasco de 5 mL. Aquecer solução a 60 °C, durante 10 min sob micro-ondas. O solvente é de seguida evaporado até à secura sob pressão reduzida depois o resíduo é purificado em coluna de sílica biotage 25-M (eluente: Hept/AcOEt 40/60). É obtido o produto **34** (64,4 mg, R_f = 0,24 nas condições de eluição utilizadas) sob a forma de um sólido branco.

MS: m/z (ES⁺) = 265 [(M-H₂O) + H]⁺

(ES⁻) = 327 [(M+HCOOH)-H]⁻, 281 [M-H]⁻

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) = 7,61 (t, 1H, J = 9 Hz), 7,31 (m, 1H), 7,19 (t, 2H, J = 9 Hz), 6,89 (d, 1H, J = 16,1 Hz), 6,50 (dd, 1H, J = 4,9 Hz e 16,1 Hz), 5,55 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 4,49 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,28 (d, 1H, J = 4,3 Hz), 4,09 (dd, 1H, J = 2,8 Hz e 8,3 Hz), 3,43 (s, 3H)

Etapa 2: Preparação de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-7-(2-fluorofenil)-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-*N*-[(3*R*)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il]hept-6-enamida (**Ex12**)



Introduzir 60 mg (212 μmol) de **34**, 62,4 mg (255 μmol) de **11**, 53 mg (319 μmol) de 2-etil-hexanoato de sódio em 2,5 mL de THF num frasco de uma entrada de 30 mL. A solução é deixada sob agitação à temperatura ambiente durante 6 dias. A solução é de seguida retomada com 5 mL de CH_2Cl_2 , depois é lavada com 4 mL de HCl 0,5 N depois com 4 mL de água. A fase aquosa é de seguida extraída com 2*5 mL de CH_2Cl_2 depois as fases orgânicas são reunidas, são secas sobre sulfato de sódio depois são filtradas. O solvente é de seguida evaporado até à secura sob pressão reduzida depois o resíduo é purificado em coluna de sílica Biotage 12-M (eluente: CH_2Cl_2 /Isopropanol 98/2). É obtido o produto **Ex12** (45,7 mg, $R_f = 0,37$ nas condições de eluição utilizadas) sob a forma de um sólido branco.

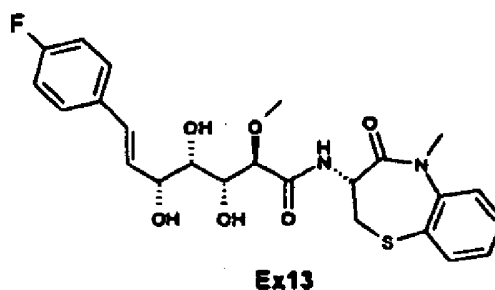
MS: m/z (ES^+) = 491 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 473 $[(\text{M}-\text{H}_2\text{O}) + \text{H}]^+$

(ES^-) = 535 $[(\text{M}+\text{HCOOH})-\text{H}]^-$, 489 $[\text{M}-\text{H}]^-$

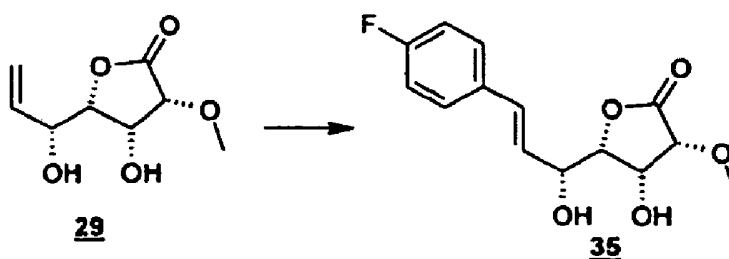
RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta(\text{ppm})$ = 8,27 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,65 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,54 (m, 3H), 7,32 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,65 (d, 1H, $J = 16$ Hz), 6,38 (dd, 1H, $J = 6$ Hz e 16 Hz), 4,95 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 4,55 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 4,47

(d, 1H, $J = 6,5$ Hz), 4,41 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,70 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 3,53 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,07 (t, 1H, $J = 12$ Hz)

Ex13: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-7-(4-fluorofenil)-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-*N*-[(3*R*)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il]hept-6-enamida



Etapa 1: Preparação de (3*R*,4*R*,5*S*)-5-[(1*R*,2*E*)-3-(4-fluorofenil)-1-hidroxiprop-2-en-1-il]-4-hidroxi-3-metoxidi-hidrofuran-2(3*H*)-ona (**35**)



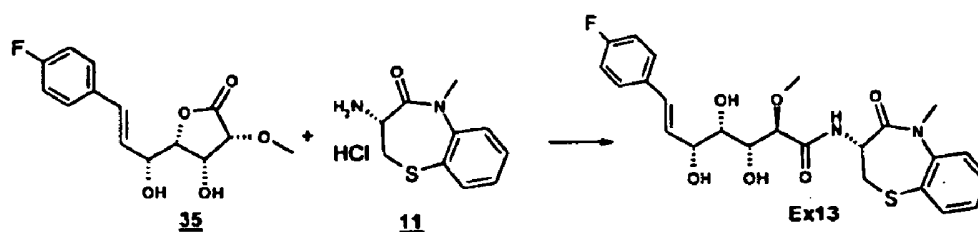
Introduzir 100 mg (0,53 mmol) de **29**, 4 mL de CH_2Cl_2 , 636 μL (5,3 mmol) de 4-fluoroestireno depois 90,2 mg (106 μmol) de catalisador de Grubbs de segunda geração num frasco de 5 mL. Aquecer solução a 60 °C, durante 10 min sob micro-ondas. O solvente é de seguida evaporado até à secura sob pressão

reduzida depois o resíduo é purificado em coluna de sílica Biotage 25-M (eluente: CH₂Cl₂/Isopropanol 9/1). É obtido o produto **35** (99,2 mg, R_f = 0,15 nas condições de eluição utilizadas) sob a forma de um sólido branco.

MS: m/z (%) = 282 [MH⁺], 152 (100)

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) = 7,5 (dd, 2H, J = 6 Hz e 9 Hz), 7,17 (t, 2H, J = 9 Hz), 6,76 (d, 1H, J = 16 Hz), 6,33 (dd, 1H, J = 6 Hz e 15 Hz), 5,52 (br s, 1H), 5,46 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 4,46 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,28 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 4,08 (dd, 1H, J = 3 Hz e 9 Hz), 3,42 (s, 3H)

Etapa 2: Preparação de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-7-(4-fluorofenil)-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-*N*-[(3*R*)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il]hept-6-enamida (**Ex13**)



Introduzir 90 mg (319 μmol) de **35**, 93,6 mg (383 μmol) de **11**, 127,2 mg (765 μmol) de 2-etil-hexanoato de sódio em 4 mL de THF num frasco de uma entrada de 30 mL. A solução é deixada sob agitação, à temperatura ambiente, durante 28 horas. A solução é de seguida retomada com 6 mL de CH₂Cl₂ depois é lavada com 5 mL de HCl 0,5 N depois com 5 mL de água. A fase aquosa é de seguida extraída com 2*5 mL de CH₂Cl₂, depois as fases orgânicas são reunidas, são secas sobre sulfato de sódio, depois são

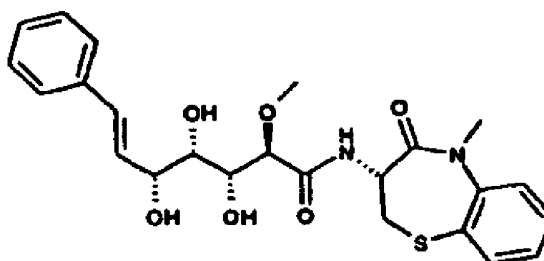
filtradas. O solvente é, de seguida, evaporado até à secura, sob pressão reduzida depois o resíduo é purificado em coluna de sílica Biotage 12-M (eluente: Hept/AcOEt 15/85). É obtido o produto **Ex13** (55,5 mg, Rf = 0,17 nas condições de eluição utilizadas) sob a forma de um sólido branco.

MS: m/z (ES⁺) = 513 [M+Na]⁺, 491 [M+H]⁺

(ES⁻) = 535 [(M+HCOOH)-H]⁻, 489 [M-H]⁻

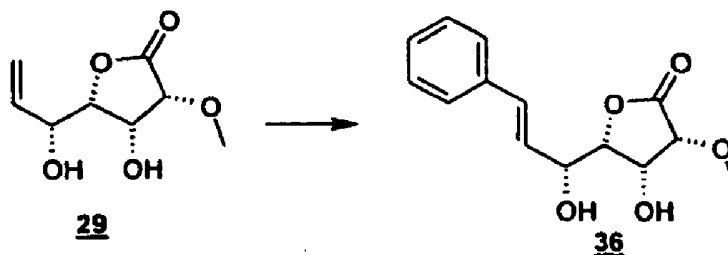
RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) = 8,26 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 8Hz), 7,56 (m, 2H), 7,43 (dd, 2H, J = 6 Hz e 9 Hz), 7,32 (m, 1H), 7,13 (t, 2H, J = 9 Hz), 6,52 (d, 1H, J = 16 Hz), 6,20 (dd, 1H, J = 6 Hz e 16 Hz), 4,86 (d, 1H, J = 4 Hz), 4,49 (d, 1H; J = 6 Hz), 4,44 (d, 1H, J = 6,5 Hz), 4,40 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,70 (d, 1H, J = 8 Hz), 3,53 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,07 (t, 1H, J = 12 Hz)

Ex14: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-*N*-[(3*R*)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-7-fenil-hept-6-enamida



Ex14

Etapa 1: Preparação de (3*R*,4*R*,5*S*)-4-hidroxi-5-[(1*R*,2*E*)-1-hidroxi-3-fenilprop-2-en-1-il]-3-metoxidi-hidrofuran-2(3*H*)-ona (**36**)

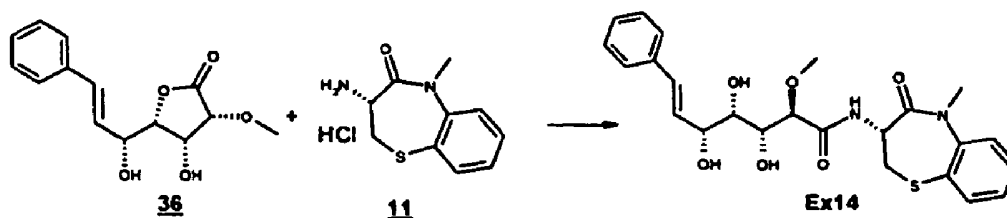


Introduzir 100 mg (0,53 mmol) **29**, 4 mL de CH₂Cl₂, 615 µL (5,3 mmol) de estireno depois 90,2 mg (106 µmol) de catalisador de Grubbs de segunda geração num frasco de 5 mL. Aquecer a solução a 60 °C, durante 10 min, sob micro-ondas. O solvente é de seguida evaporado até à secura sob pressão reduzida, depois o resíduo é purificado em coluna de sílica Biotage 25-M (eluente: CH₂Cl₂/Isopropanol 98/2). É obtido o produto **36** (79,6 mg, R_f = 0,24 nas condições de eluição utilizadas) sob a forma de um sólido castanho.

MS: m/z (ES⁻) = 527 [2M-H]⁻, 309 [(M+HCOOH)-H]⁻, 263 [M-H]⁻

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) = 7,45 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 7,35 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 7,25 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 6,77 (d, 1H, J = 16 Hz), 5,88 (dd, 1H, J = 5,5 Hz e 16 Hz), 5,54 (d, 1H, J = 3 Hz), 5,46 (d, 1H, J = 5 Hz), 4,48 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,48 (d, 1H, J = 4 Hz), 4,09 (dd, 1H, J = 3 Hz e 9 Hz), 3,41 (s, 3H)

Etapa 2: Preparação de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-*N*-[(3*R*)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-7-fenil-hept-6-enamida (**Ex14**)



Introduzir 70 mg (265 μmol) de **36**, 77,8 mg (318 μmol) de **11**, 106 mg (636 μmol) de 2-etil-hexanoato de sódio em 4 mL de THF num frasco de uma entrada de 20 mL. A solução é deixada sob agitação, à temperatura ambiente, durante 43 horas. A solução é de seguida retomada com 6 mL de CH_2Cl_2 depois é lavada com 2*5 mL de HCl 0,5 N depois com 5 mL de água. A fase aquosa é de seguida extraída com 2*5 mL de CH_2Cl_2 depois as fases orgânicas são reunidas, são secas sobre sulfato de sódio depois são filtradas. O solvente é de seguida evaporado até à secura sob pressão reduzida depois o resíduo é purificado em coluna de sílica Biotage 12-S (eluente: Hept/AcOEt 15/85). É obtido o produto **Ex14** (62,4 mg, $R_f = 0,3$ nas condições de eluição utilizadas) sob a forma de um sólido branco.

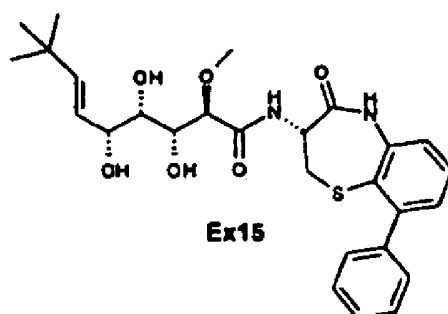
MS: m/z (ES^+) = 495 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 473 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(ES^+) = 517 $[(\text{M}+\text{HCOOH})-\text{H}]^-$, 471 $[\text{M}-\text{H}]^-$

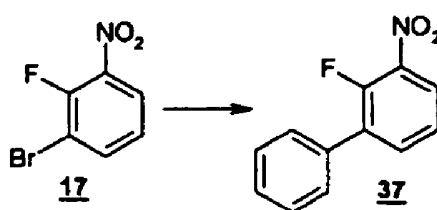
RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta(\text{ppm})$ = 8,26 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,65 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,55 (m, 2H), 7,39 (d, 2H, $J = 6,5$ Hz), 7,33 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,21 (t, 1H), 6,53 (d, 1H, $J = 16$ Hz), 6,25 (dd, 1H, $J = 6$ Hz e 16 Hz), 5,34 (d, 1H,

$J = 4,5 \text{ Hz}$), 4,48 (d, 1H, $J = 6 \text{ Hz}$), 4,44 (d, 1H, $J = 6,5 \text{ Hz}$), 4,38 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,70 (d, 1H, $J = 7,5 \text{ Hz}$), 3,53 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,06 (t, 1H, $J = 12 \text{ Hz}$)

Ex15: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-*N*-[(3*R*)-4-oxo-9-fenil-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il]non-6-enamida



Etapa 1: Preparação de 2-fluoro-3-nitrobifenilo (37)



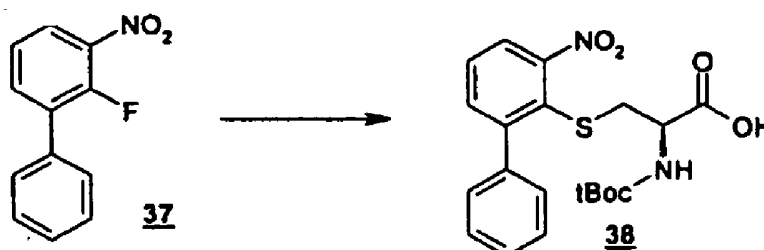
Introduzem-se 277 mg de ácido fenilborónico (2,273 mmol), 46,41 mg de cloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paládio (C₃₅H₃₀Cl₄FeP₂Pd, PM 816,65, 0,057 mmol) e 2,96 g de carbonato de Césio (9,09 mmol) num balão de 50 mL, sob agitação e atmosfera de árgon, contendo 10 mL de água, 3 mL de dioxano e 500 mg de 17 (2,273 mmol). Aquece-se o meio a 100 °C sob agitação

durante 3 h. Adicionam-se de seguida 20 mL de AcOEt e lava-se com 2 vezes 20 mL de água. A fase orgânica é seca sobre MgSO_4 , é filtrada e é evaporada até à secura. O bruto é submetido a cromatografia em cartucho de sílica (30 g) eluindo com Heptano/AcOEt (em gradiente AcOEt: 10 a 50%). Recolhem-se 360 mg do produto esperado 37 (Óleo Amarelo).

EI: 217^+

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6), $\delta(\text{ppm})$: de 7,45 a 7,63 (m, 6H); 7,91 (dt, $J = 2,0$ e $9,0$ Hz, 1H); 8,14 (dt, $J = 2,0$ e $9,0$ Hz, 1H).

Etapa 2: Preparação de *N*-[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]-*S*-(3-nitrobifenil-2-il)-*L*-cisteína (38)

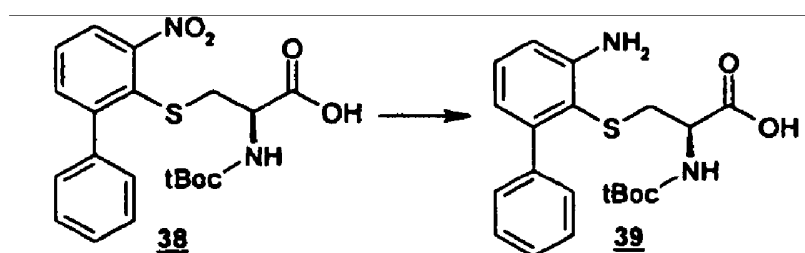


Introduz-se gota a gota uma solução de 37 (360 mg, 1,657 mmol) em 2,8 mL de etanol num frasco de três entradas de 25 mL contendo 367 mg de L-Boc-Cys-OH (1,657 mmol), 2,5 mL de água e 402 mg de NaHCO_3 (4,789 mmol). Leva-se o meio a refluxo durante 6 h, depois evapora-se o etanol e adicionam-se 5 mL de água destilada. Lava-se de seguida a fase aquosa 2 vezes com 5 mL de éter, uma vez decantada a fase etérea, leva-se a fase aquosa a pH 2-3 com HCl (1 N) e extrai-se 2 vezes com 5 mL de AcOEt. As

fases orgânicas são reunidas, são secas sobre MgSO_4 , são filtradas e, finalmente, são evaporadas até à secura. Obtêm-se 0,81 g do produto bruto **38** que é utilizado directamente na etapa seguinte.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6), $\delta(\text{ppm})$: 1,32 (s, 9H); de 2,39 a 2,57 (m parcialmente mascarado, 2H); 3,57 (m, 1H); 6,77 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); de 7,40 a 7,55 (m, 5H); 7,59 (d largo, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,65 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,86 (d largo, $J = 8,0$ Hz, 1H); 12,15 (m estendido, 1H).

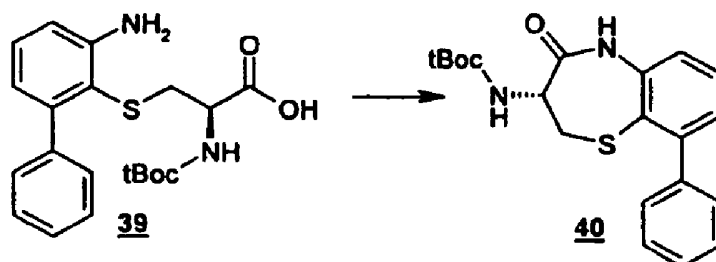
Etapa 3: Preparação de *S*-(3-aminobifenil-2-il)-*N*-[oxi(2,2-dimetilpropanoil)]-L-cisteína (**39**)



Hidrogena-se sob 5 bar, durante 10 h, a 20 °C num autoclave contendo 810 mg de **38** (1,936 mmol), 69,84 mg de Pd/C (10%) e 20 mL de MeOH. Após filtração do catalisador em celite, evapora-se o solvente e obtêm-se 580 mg do produto esperado **39** que é utilizado directamente na etapa seguinte.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6), $\delta(\text{ppm})$: 1,33 (s, 9H); de 2,60 a 2,75 (m, 2H); 3,81 (m, 1H); 5,60 (m muito estendido, 2H); 6,47 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,78 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,89 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,09 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); de 7,24, a 7,41 (m, 5H); 12,2 (m muito estendido, 1H).

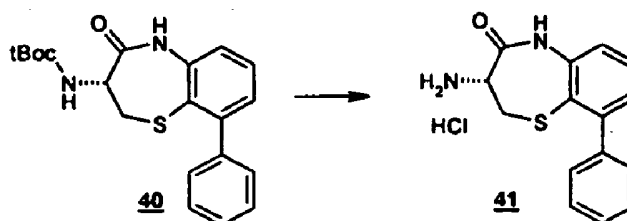
Etapa 4: Preparação de (3*R*)-3-[[[2,2-dimetilpropanoil) oxil]amino]-9-fenil-2,3-di-hidro-1,5-benzotiazepin-4(5*H*)-ona (**40**)



Introduzem-se, a 0 °C, 0,269 mL de Cianofosfonato de dietilo (289,4 mg, 1,774 mmol) e 10 min depois, 0,201 mL de TEA (1,43 mmol) num frasco de três entradas de 25 mL contendo 580 mg de **39** (1,493 mmol), 7 mL de DMF. Agita-se o meio de reacção, a 0 °C, durante 2 h. Adicionam-se 20 mL de AcoEt, depois lava-se com 2 vezes 20 mL de água destilada. A fase orgânica é seca sobre MgSO₄. é filtrada depois é evaporada até à secura. O bruto (600 mg de óleo amarelo) é submetido a cromatografia em cartucho de sílica (30 g) com um eluente Heptano/AcoEt (*em gradiente AcoEt: 10 a 50%*). Obtêm-se 410 mg do produto esperado **40** (sólido branco).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 1,35 (s, 9H); 3,02 (t, J = 12,0 Hz, 1H); 3,45 (dd, J = 7,5 e 12,0 Hz, 1H); 4,20 (m, 1H); de 7,12 a 7,25 (m, 3H); de 7,33 a 7,51 (m, 6H); 10,05 (s, 1H).

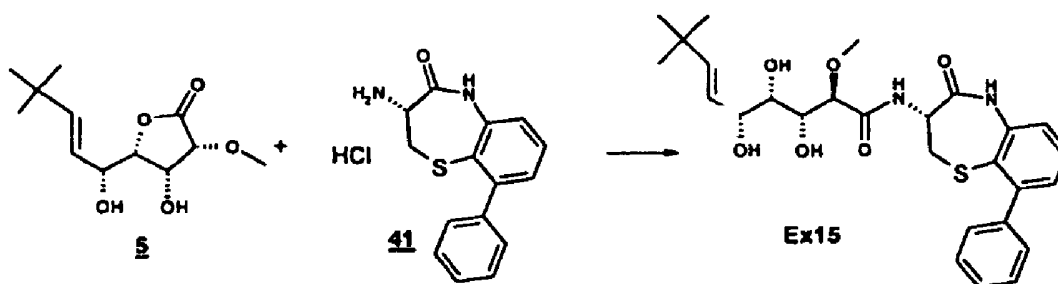
Etapa 4: Preparação de cloridrato de (3R)-3-amino-9-fenil-2,3-di-hidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona (**41**)



Adicionam-se 8 mL de uma solução de ácido clorídrico em dioxano (4 M) a um balão de 50 mL contendo 410 mg de **40** (1,107 mmol). Agita-se, durante 4 h, à TA sob árgon. É formado um precipitado branco, o qual é seco, é lavado com 3 mL de dioxano, depois com 5 mL de éter isopropílico. Obtêm-se deste modo 260 mg de amina **41** (sólido branco) sob a forma de cloridrato.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 3,17 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H); 3,65 (dd, $J = 8,0$ e 12,0 Hz, 1H); 4,08 (dd, $J = 8,0$ e 12,0 Hz, 1H); 7,21 (dd, $J = 1,5$ e 8,0 Hz, 1H); 7,28 (dd, $J = 1,5$ e 8,0 Hz, 1H); de 7,35 a 7,49 (m, 5H); 7,52 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 8,39 (s largo, 3H); 10,65 (s, 1H).

Etapa 5: Preparação de (2R,3R,4S,5R,6E)-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-N-[(3R)-4-oxo-9-fenil-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il]non-6-enamida (**Ex15**)

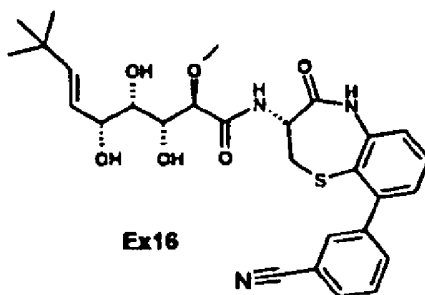


Introduzem-se sucessivamente num balão de 25 mL, sob agitação e sob atmosfera de árgon, 100 mg de **5** (409 μmol), 151 mg de **41** (491 μmol), 102 mg de 2-etil-hexanoato de sódio (0,61 mmol) em 2,3 mL de THF. Mantém-se a agitação, à TA, durante 24 h. Concentra-se o meio de reacção até à secura. Os resíduos são submetidos a cromatografia em cartucho de sílica (15 g, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ em *gradiente: MeOH 1 a 10%*). Recolhem-se 145 mg do produto esperado **Ex15**.

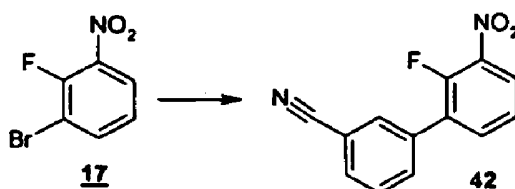
ES: $m/z = 513$ ($\text{M}-\text{H}^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ (ppm): 0,96 (s, 9H); 3,10 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H); 3,22 (s, 3H); 3,30 (m mascarado, 1H); de 3,40 a 3,55 (m, 2H); 3,69 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 3,94 (m, 1H); 4,29 (m, 2H); 4,54 (m, 2H); 5,30 (dd, $J = 7,0$ e $16,0$ Hz, 1H); 5,63 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 7,19 (d largo, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,23 (d largo, $J = 7,5$ Hz, 1H); de 7,35 a 7,46 (m, 5H); 7,49 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 8,25 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 10,2 (s, 1H).

Ex16: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-*N*-[(3*R*)-9-(3-cianofenil)-4-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-8,8-dimetilnon-6-enamida



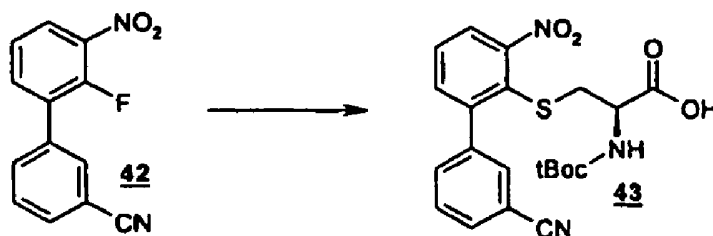
Etapa 1: Preparação de 2'-fluoro-3'-nitrobifenil-3-carbonitrilo (**42**)



Introduzem-se 334 mg de ácido-ciano-fenilborónico (2,273 mmol), 46,41 mg de cloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paládio (C₃₅H₃₀Cl₄FeP₂Pd, PM 816,65, 0,057 mmol) e 2,96 g de carbonato de Césio (9,09 mmol) num balão de 50 mL, sob agitação e atmosfera de árgon, contendo 10 mL de água, 3 mL de dioxano e 500 mg de **17** (2,273 mmol). Aquece-se o meio a 100 °C sob agitação durante 3 h.. Adicionam-se de seguida 20 mL de AcOEt e lava-se com 2 vezes 20 mL de água. A fase orgânica é seca sobre MgSO₄, é filtrada e é evaporada até à secura. O bruto é submetido a cromatografia em cartucho de sílica (30 g) eluindo com Heptano/AcOEt (em gradiente AcOEt: 10 a 50%). Recolhem-se 230 mg do produto esperado **42** (sólido branco).

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 7,59 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 7,77 (t, J = 8,0 Hz, 1H); de 7,93 a 8,04 (m, 3H); 8,12 (s largo, 1H); 8,22 (dt, J = 2,0 e 8,0 Hz, 1H).

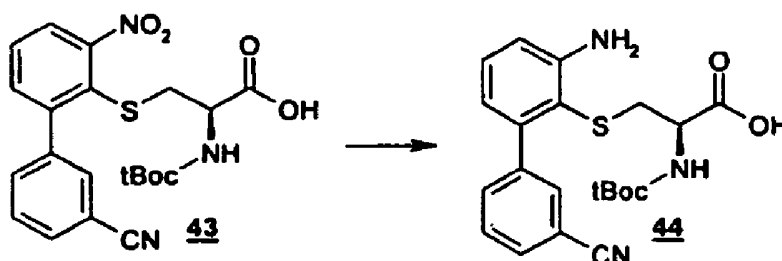
Etapa 2: Preparação de *S*-(3'-ciano-3-nitrobifenil-2-il)-*N*-[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]-L-cisteína (**43**)



Introduz-se, gota a gota, uma solução de **42** (360 mg, 1,657 mmol) em 3,0 mL de etanol, num frasco de três entradas de 25 mL contendo 210 mg de L-Boc-Cys-OH (0,950 mmol), 2,5 mL de água e 231 mg de NaHCO₃ (2,746 mmol). Leva-se o meio a refluxo durante 2 h, depois evapora-se o etanol e adicionam-se 5 mL de água destilada. Lava-se de seguida 2 vezes a fase aquosa com 10 mL de éter, uma vez decantada a fase etérea, leva-se a fase aquosa com HCl até pH 2-3 (1 N) e extrai-se 2 vezes com 10 mL de AcOEt. As fases orgânicas são reunidas, são secas sobre MgSO₄, são filtradas e finalmente são evaporadas até à secura. Obtêm-se 0,41 g do produto bruto **43** que é utilizado directamente na etapa seguinte.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 1,33 (s, 9H); de 2,47 a 2,60 (m parcialmente mascarado, 2H); 3,54 (m, 1H); 6,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H); de 7,63 a 7,73 (m, 3H); de 7,84 a 7,95 (m, 3H); 7,98 (s largo, 1H); 12,55 (m estendido, 1H).

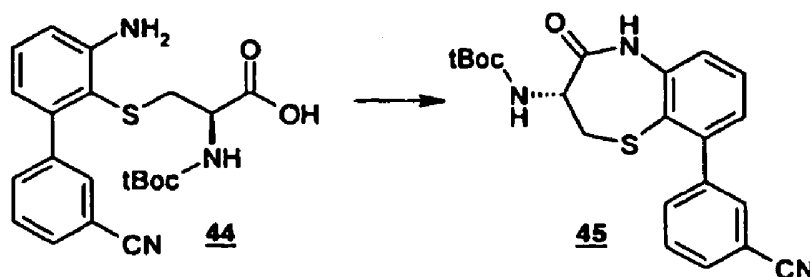
Etapa 3: Preparação de *S*-(3-amino-3'-cianobifenil-2-il)-*N*-[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]-L-cisteína (**44**)



Hidrogena-se, sob 7 bar, durante 10 h a 20 °C num autoclave contendo 410 mg de **43** (0,925 mmol), 41 mg de Pd/C (10%) e 20 mL de MeOH. Após filtração do catalisador em celite. Evapora-se o solvente e obtêm-se 350 mg do produto esperado **44** que é utilizado directamente na etapa seguinte.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 1,32 (s, 9H); de 2,60 a 2,79 (m, 2H); 3,72 (m, 1H); 5,70 (m muito estendido, 2H); 6,48 (d largo, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,70 (d largo, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,80 (d largo, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,11 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); de 7,52 a 7,83 (m, 4H); 12,5 (m muito estendido, 1H).

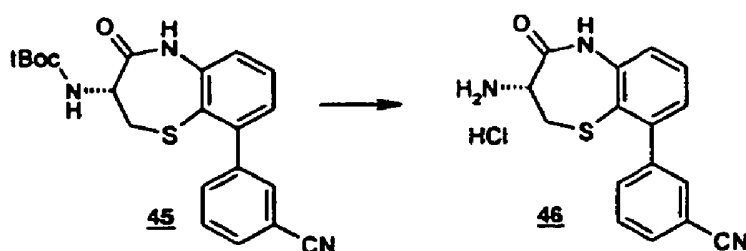
Etapa 4: Preparação de 3-[(3*R*)-3-{[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]amino}-4-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-9-il] benzonitrilo (**45**)



Introduzem-se, a 0 °C, 0,153 mL de Cianofosfonato de dietilo (0,164 mg, 1,01 mmol) e 10 min depois, 0,114 mL de TEA (0,811 mmol) num frasco de três entradas de 25 mL contendo 350 mg de **41** (0,846 mmol), 4,1 mL de DMF. Agita-se o meio de reacção a 0 °C durante 2 h. Adicionam-se 20 mL de AcoEt, depois lava-se com 2 vezes 20 mL de água destilada. A fase orgânica é seca sobre MgSO₄, é filtrada, depois é evaporada até à secura. O bruto é submetido a cromatografia em cartucho de sílica (15 g) com um eluente CH₂Cl₂/MeOH (*em gradiente MeOH: 0 a 3%*). Obtêm-se 139 mg do produto esperado **45** (sólido laranja amarelo alaranjado).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 1,34 (s, 9H); 3,02 (t, J = 12,0 Hz, 1H); 3,54 (dd, J = 7,5 e 12,0 Hz, 1H); 4,21 (m, 1H); de 7,19 a 7,30 (m, 3H); 7,50 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 7,63 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 7,79 (d largo, J = 8,0 Hz, 1H); 7,83 (d largo, J = 8,0 Hz, 1H); 7,98 (s largo, 1H); 10,05 (s, 1H).

Etapa 4: Preparação de cloridrato de 3-[(3R)-3-amino-4-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-9-il]benzonitrilo (**46**)

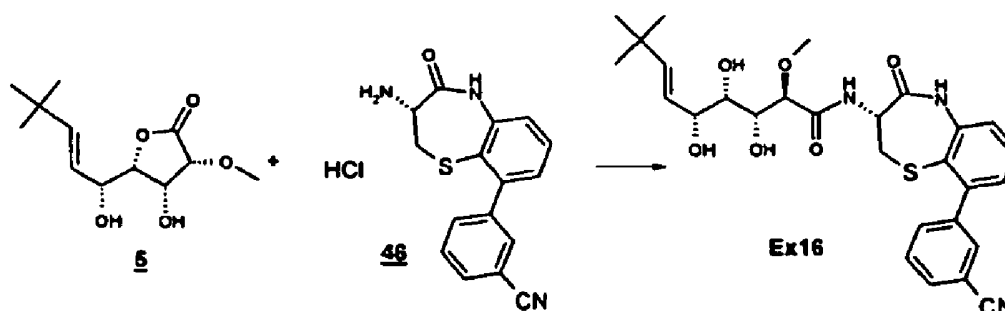


Adicionam-se 2,6 mL de uma solução de ácido clorídrico em dioxano (4 M) a um balão de 25 mL contendo 139 mg de **45** (0,352 mmol). Agita-se durante 4 h à TA sob árgon. É formado um precipitado branco, o qual é seco, é lavado com 3 mL de dioxano,

depois com 5 mL de éter isopropílico. Obtêm-se deste modo 72 mg de amina **46** (sólido branco) sob a forma de cloridrato.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 3,19 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H); 3,68 (dd, $J = 7,5$ e $12,0$ Hz, 1H); 4,15 (dd, $J = 7,5$ e $12,0$ Hz, 1H); 7,25 (d largo, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,32 (d largo, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,57 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,69 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,77 (d largo, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,89 (d largo, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,92 (s largo, 1H); 8,31 (s largo, 3H); 10,7 (s, 1H).

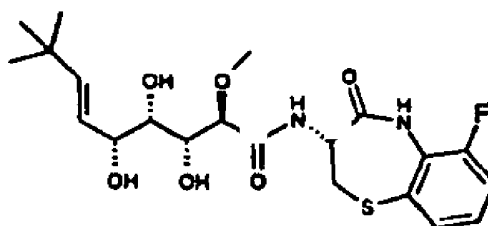
Etapa 5: Preparação de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-*N*-[(3*R*)-9-(3-cianofenil)-4-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-8,8-dimetilnon-6-enamida (**Ex16**)



Introduzem-se, sucessivamente, num tubo Wheatton, sob agitação e sob atmosfera de árgon, 55 mg de **5** (225 μmol), 74,7 mg de **46** (225 μmol), 74 mg de 2-etil-hexanoato de sódio (0,44 mmol) em 1,3 mL de THF. Mantém-se a agitação à TA durante 48 h. Concentra-se o meio de reacção até à secura. Os resíduos são submetidos a cromatografia em cartucho de sílica (5 g, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ em gradiente: MeOH 1 a 10%). Recolhem-se 100 mg do produto esperado **Ex16** (sólido branco).

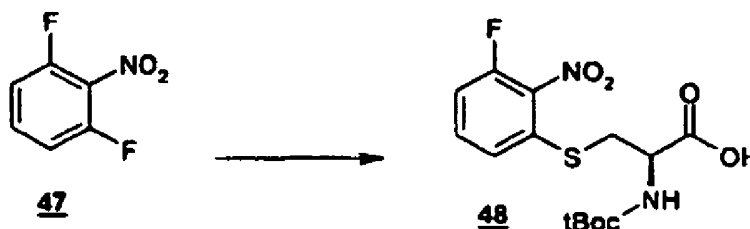
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 0,96 (s, 9H); 3,12 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H); 3,22 (s, 3H); 3,30 (m mascarado, 1H); de 3,53 a 3,57 (m, 2H); 3,69 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 3,94 (m, 1H); 4,24 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H); 4,29 (d largo, $J = 6,5$ Hz, 1H); 4,52 (m, 2H); 5,30 (dd, $J = 7,0$ e $16,0$ Hz, 1H); 5,63 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 7,23 (d largo, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,30 (d largo, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,52 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,65 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,75 (d largo, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,85 (d largo, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,91 (s largo, 1H); 8,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 10,2 (s, 1H).

Ex17: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-*N*-[(3*R*)-6-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5.benzotiazepin-3-il]-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-8,8-dimetilnon-6-enamida



Ex17

Etapa 1: Preparação *N*-[(2,2-dimetilpropanoil)oxil]-*S*-(3-fluoro-2-nitrofenil)-*L*-cisteína (**48**)

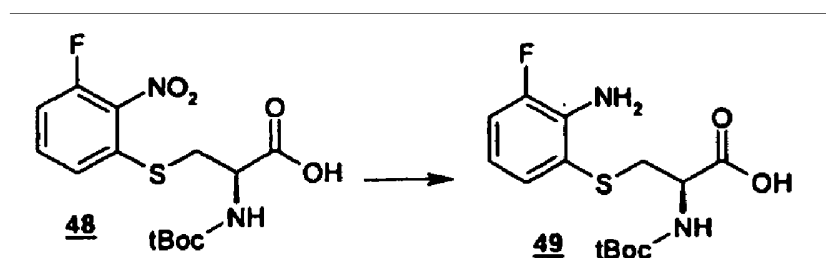


Introduz-se uma solução de 2;6-difluoro-nitrobenzina **47** (2,0 g, 12,57 mmol) em 26 mL de etanol num frasco de três

entradas de 50 mL contendo 2,78 g de L-Boc-Cys-OH (12,57 mmol), 22 mL de água e 3,05 g de NaHCO₃ (36,33 mmol). Deixa-se o meio de reacção, à TA, durante a 1 noite, depois leva-se o meio a 75 °C durante 1 h. Evapora-se o etanol, lava-se de seguida a fase aquosa com 20 mL de éter, uma vez decantada a fase etérea, lava-se a fase aquosa com HCl até pH 2-3 (1 N) e extrai-se 2 vezes com 25 mL de AcOEt. As fases orgânicas são reunidas, são secas sobre MgSO₄, são filtradas e finalmente são evaporadas até à secura. Obtêm-se 1,29 g do produto bruto **48** (óleo amarelo) que é utilizado directamente na etapa seguinte.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 1,36 (s, 9H); 3,24 (dd, J = 10,0 e 13,5 Hz, 1H); 3,53 (dd, J = 5,0 e 13,5 Hz, 1H); 4,08 (m, 1H); 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,44 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 7,57 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 7,69 (dt, J = 6,0 e 8,0 Hz, 1H); 12,8 (m estendido, 1H).

Etapa 2: Preparação de S-(2-amino-3-fluorofenil)-N-[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]-L-cisteína (**49**)

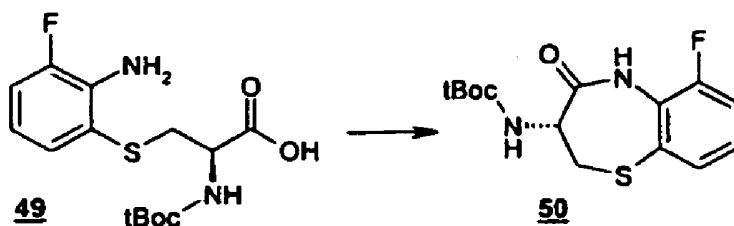


Hidrogena-se sob 7 bar durante 10 h a 20 °C num autoclave contendo 790 mg de **48** (2,192 mmol), 79 mg de Pd/C (10%) e 20 mL de etanol. Após filtração do catalisador em celite, evapora-se o solvente e obtêm-se 670 mg do produto esperado **49** (óleo amarelo) que é utilizado directamente na etapa seguinte.

ES: $m/z = 329$ ($M-H^+$)

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 1,38 (s, 9H); 2,94 (dd, $J = 10,0$ e $13,5$ Hz, 1H); 3,09 (dd, $J = 5,0$ e $13,5$ Hz, 1H); 3,94 (m, 1H); 5,30 (s largo, 2H); 6,52 (dt, $J = 6,0$ e $8,0$ Hz, 1H); de 6,99 a 7,15 (m, 4H).

Etapa 3 Preparação de (3R)-3-[[[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]amino]-6-fluoro-2,3-di-hidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona (50)

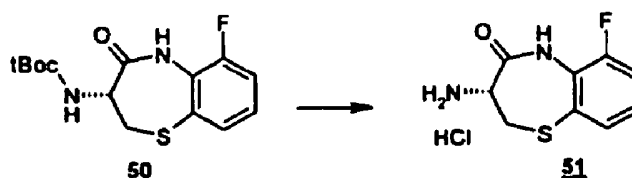


Introduzem-se, a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 0,366 mL de Cianofosfonato de dietilo (0,393 mg, 2,41 mmol) e após 10 min, 0,273 mL de TEA (1,943 mmol) num frasco de três entradas de 25 mL contendo 670 mg de **49** (2,028 mmol), 10 mL de DMF. Agita-se o meio de reacção a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 h. Adicionam-se 30 mL de AcOEt, depois lava-se com 2 vezes 30 mL de água destilada. A fase orgânica é seca sobre MgSO_4 , é filtrada depois é evaporada até à secura. O bruto é submetido a cromatografia em cartucho de sílica (70 g) com um eluente Heptano/AcOEt (em *gradiente* AcOEt: 8 para 50%). Obtêm-se 68,4 mg do produto esperado **50** (sólido branco).

ES: $m/z = 311$ ($M-H^+$)

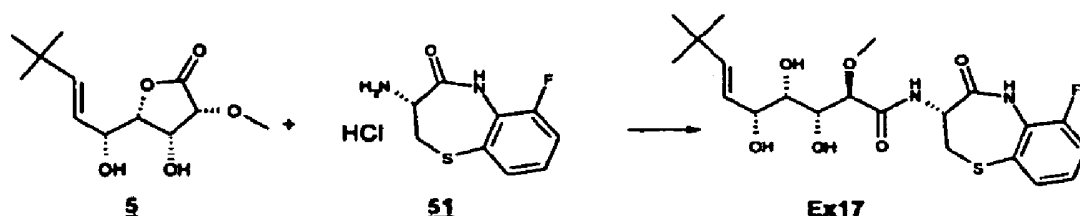
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 1,33 (s, 9H); 3,09 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H); 3,52 (dd, $J = 8,0$ e 12,0 Hz, 1H); 4,09 (m, 1H); 7,27 (m, 2H); 7,39 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,44 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 9,96 (s, 1H).

Etapa 4: Preparação de cloridrato de (3*R*)-3-amino-6-fluoro-2,3-di-hidro-1,5-benzotiazepin-4(5*H*)-ona (**51**)



Adicionam-se 1,6 mL de uma solução de ácido clorídrico em dioxano (4 M) a um balão de 25 mL contendo 68,4 mg de **50** (0,219 mmol). Agita-se durante 4 h à TA sob argon. Após se ter concentrado o meio de reação até à secura, obtêm-se, deste modo, 51 mg de amina **51** (amarelo sólido) sob a forma de cloridrato. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 3,23 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H); 3,75 (dd, $J = 7,5$ e 12,0 Hz, 1H); 4,03 (dd, $J = 7,5$ e 12,0 Hz, 1H); 7,32 (dt, $J = 6,0$ e 8,0 Hz, 1H); 7,43 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,50 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 8,42 (s largo, 3H); 10,55 (s, 1H).

Etapa 5: Preparação de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-*N*-[(3*R*)-6-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-8,8-dimetilnon-6-enamida (**Ex17**)

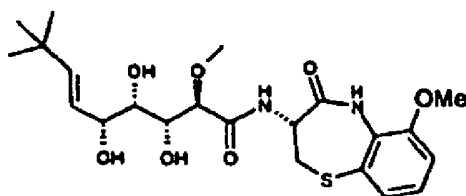


Introduzem-se sucessivamente num tubo Wheatton, sob agitação e sob atmosfera de árgon, 50 mg de **5** (204 μ mol), 51 mg de **51** (204 μ mol), 69 mg de 2-etil-hexanoato de sódio (0,42 mmol) em 1,2 mL de THF. Mantém-se a agitação à TA durante 48 h. Concentra-se o meio de reacção até à secura. Os resíduos são submetidos a cromatografia em cartucho de sílica (5 g, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ em *gradiente*: MeOH 1 a 10%). Recolhem-se 70 mg do produto esperado **Ex17** (sólido branco).

ES: $m/z = 457$ (MH^+)

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 0,96 (s, 9H); 3,18 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H); 3,21 (s, 3H); 3,30 (m mascarado, 1H); de 3,45 a 3,59 (m, 2H); 3,68 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 3,92 (m, 1H); 4,29 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H); 4,42 (m, 1H); 4,52 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H); 5,29 (dd, $J = 7,5$ e 16,0 Hz, 1H); 5,62 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 7,29 (m, 1H); 7,40 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,48 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 8,23 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 10,1 (s, 1H).

Ex18: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-*N*-[(3*R*)-6-metoxi-4-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-8,8-dimetilnon-6-enamida



Ex18

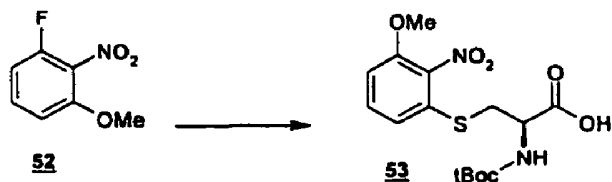
Etapa 1: Preparação de 1-fluoro-3-metoxi-2-nitrobenzina (**52**)



Adicionam-se 252 mg de hidreto de sódio em suspensão a 60% em óleo (6,29 mmol) a um frasco de três entradas de 100 mL contendo 10 mL de THF e 0,255 mL de MeOH. Agita-se à TA durante 1 h e introduz-se uma solução 2,6-difluoro-nitrobenzina **47** (1,0 g, 6,29 mmol) em 10 mL de THF. Deixa-se o meio de reação à TA durante 16 h. Adicionam-se 10 mL de AcOEt e lava-se 2 vezes com 20 mL de água destilada. A fase orgânica é seca sobre MgSO₄, é filtrada e, finalmente, é evaporada até à secura. Obtêm-se 0,93 g do produto **52** (sólido creme)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 3,95 (s, 3H); 7,15 (t largo, J = 8,0 Hz, 1H); 7,21 (d largo, J = 8,0 Hz, 1H); 7,65 (dt, J = 6,0 e 8,0 Hz, 1H).

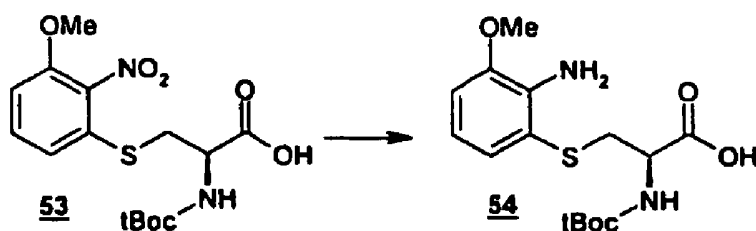
Etapa 2: Preparação do ácido *N*-[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]-*S*-(3-metoxi-2-nitrofenil)-*L*-cisteína (**53**)



Introduz-se uma solução de **52** (1,1 g, 6,428 mmol) em 17 mL de etanol num frasco de três entradas de 100 mL contendo 1,422 g de L-Boc-Cys-OH (6,428 mmol), 13 mL de água e 1,561 g de NaHCO₃ (18,58 mmol). Aquece-se o meio, a 100 °C, durante 6 h. Evapora-se o etanol, lava-se de seguida a fase aquosa com 20 mL de éter, uma vez decantada a fase etérea, leva-se a fase aquosa com HCl até pH 2-3 (1 N) e extrai-se 2 vezes com 25 mL de AcOEt. As fases orgânicas são reunidas, são secas sobre MgSO₄, são filtradas e, finalmente, são evaporadas até à secura. Os resíduos são submetidos a cromatografia em cartucho de sílica (25 g, eluente CH₂Cl₂/MeOH em gradiente: MeOH 1 a 10%), obtêm-se 2,43 g do produto **53** (sólido creme).

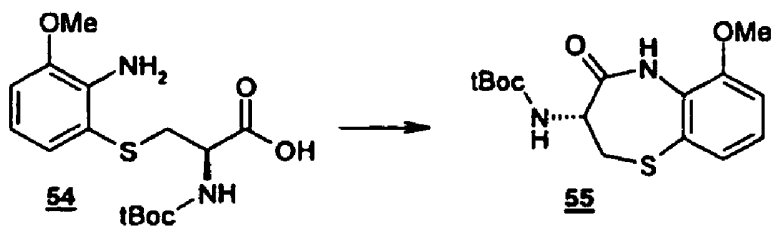
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 1,39 (s, 9H); 3,17 (dd, J = 10,0 e 14,0 Hz, 1H); 3,40 (dd, J = 4,0 e 14,0 Hz, 1H); 3,89 (s, 3H); 4,03 (m, 1H); 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,23 (m, 2H); 7,54 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 12,8 (m estendido, 1H).

Etapa 3: Preparação de *S*-(2-amino-3-metoxifenil)-*N*-[oxi(2,2-dimetilpropanoil)]-L-cisteína (**54**)



Hidrogena-se sob 5 bar durante 10 h a 20 °C num autoclave contendo 2,43 g de **53** (6,53 mmol), 285 mg de Pd/C (10%) e 174 mL de metanol. Após filtração do catalisador em celite, evapora-se o solvente e obtêm-se 1,8 g, do produto esperado **54** (óleo castanho) que é utilizado directamente na etapa seguinte.

Etapa 4: Preparação de (3*R*)-3-{[(2,2-dimetilpropanoil)oxil]amino}-6-metoxi-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5*H*)-ona (**55**)

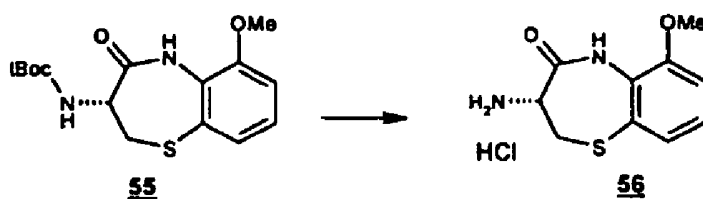


Introduzem-se, a 0 °C, 0,948 mL de Cianofosfonato de dietilo (1,019 g, 6,245 mmol) e 10 min depois, 0,708 mL de TEA (5,04 mmol) num frasco de três entradas de 100 mL contendo 1,80 g de **54** (5,26 mmol), 25 mL de DMF. Agita-se o meio de reacção, a 0 °C, durante 2 h. Adicionam-se 50 mL de AcoEt, depois lava-se com 2 vezes 50 mL de água destilada. A fase orgânica é seca sobre MgSO₄, é filtrada depois é evaporada até à secura. O bruto

é submetido a cromatografia em cartucho de sílica (150 g) com um eluente Heptano/AcOEt (*em gradiente AcOEt: 10 a 50%*). Obtêm-se 450 mg do produto esperado **55** (sólido branco).

RMN de ^1H (400 MHz, OMSO-d_6), $\delta(\text{ppm})$: 1,32 (s, 9H); 3,05 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H); 3,48 (dd, $J = 7,0$ e 12,0 Hz, 1H); 3,82 (s, 3H); 4,04 (m, 1H); de 7,10 a 7,12 (m, 4H); 9,40 (s, 1H).

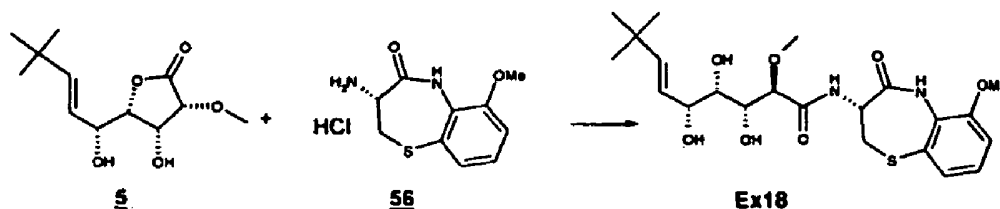
Etapa 5: Preparação de cloridrato de (3*R*)-3-amino-6-metoxi-2,3-di-hidro-1,5-benzotiazepin-4(5*H*)-ona (**56**)



Adicionam-se 10,4 mL de uma solução de ácido clorídrico em dioxano (4 M) a um balão de 100 mL contendo 450 mg de **55** (1,387 mmol). Agita-se durante 3 h à TA sob árgon. É formado um precipitado branco, o qual é seco, é lavado com 3 mL de dioxano, depois com 5 mL de éter isopropílico. Obtêm-se deste modo 259 mg de amina **56** (sólido creme) sob a forma de cloridrato.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6), $\delta(\text{ppm})$: 3,19 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H); 3,71 (m, 1H); 3,82 (s, 3H); 3,83 (m, 1H); de 7,17 a 7,30 (m, 3H); 8,39 (s, 3H); 10,05 (s, 1H).

Etapa 6: Preparação de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-*N*-[(3*R*)-6-metoxi-4-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-8,8-dimetilnon-6-enamida (**Ex18**)

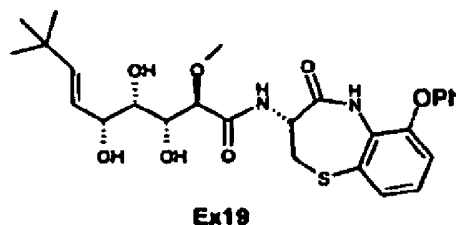


Introduzem-se, sucessivamente, num tubo Wheatton, sob agitação e sob atmosfera de árgon, 100 mg de **5** (409 μmol), 107 mg de **56** (409 μmol), 170 mg de 2-etil-hexanoato de sódio (1,02 mmol) em 2 mL de THF. Mantém-se a agitação, à TA, durante 24 h. Concentra-se o meio de reacção até à secura. Os resíduos são submetidos a cromatografia em cartucho de sílica (12 g, eluente AcOEt). Recolhem-se 175 mg do produto esperado **Ex18** (espuma branca).

ES: $m/z = 467$ ($M-H^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6), $\delta(\text{ppm})$: 0,96 (s, 9H); 3,09 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H); 3,20 (s, 3H); 3,30 (m mascarado, 1H); de 3,45 a 3,55 (m, 2H); 3,68 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 3,82 (s, 3H); 3,92 (m, 1H); de 4,30 a 4,45 (m, 3H); 4,55 (s largo, 1H); 5,29 (dd, $J = 7,0$ e $16,0$ Hz, 1H); 5,62 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); de 7,12 a 7,26 (m, 3H); 8,10 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 9,58 (s, 1H).

Ex19: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-*N*-[(3*R*)-4-oxo-6-fenoxi-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il]non-6-enamida



Etapa 1: Preparação de 1-fluoro-2-nitro-fenoxibenzeno (57)

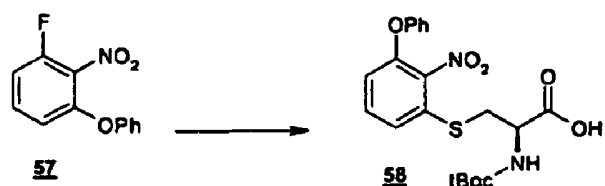


Adicionam-se 252 mg de hidreto de sódio em suspensão a 60% em óleo (6,29 mmol) a um frasco de três entradas de 50 mL contendo 10 mL DMF e 0,592 g de fenol. Agita-se, à TA, durante 1 h e introduz-se uma solução de 2,6-difluoro-nitrobenzina 47 (1,0 g, 6,29 mmol) em 10 mL de DMF. Deixa-se o meio de reacção à TA durante 24 h. Adicionam-se 50 mL de AcOEt e lava-se 2 vezes com 20 mL de água destilada. A fase orgânica é seca sobre MgSO₄, é filtrada e finalmente é evaporada até à secura. O bruto é submetido a cromatografia em cartucho de sílica (120 g) com um

eluente Heptano/AcOEt (em gradiente AcOEt: 0 a 50%). Obtêm-se 1,07 g do produto esperado **57** (óleo amarelo).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 6,92 (d largo, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,17 (d largo, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,29 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,36 (t largo, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,48 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,65 (dt, $J = 6,0$ e $8,0$ Hz, 1H).

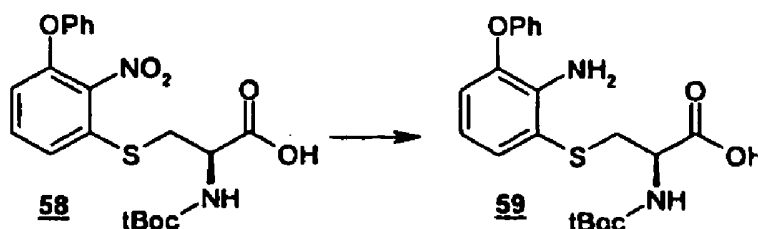
Etapa 2: Preparação N-[(2,2-dimetilpropanoil)oxil]-S-(2-nitro-3-fenoxifenil)-L-cisteína (**58**)



Introduz-se uma solução de **57** (0,73 g, 3,13 mmol) em 8 mL de etanol num frasco de três entradas de 25 mL contendo 0,693 g de L-Boc-Cys-OH (3,13 mmol), 6,3 mL de água e 0,76 g de NaHCO_3 (9,05 mmol). Aquece-se o meio a 75°C , durante 6 h. Evapora-se o etanol, adicionam-se 10 mL de água destilada, leva-se de seguida 2 vezes a fase aquosa com 10 mL de éter, uma vez decantada a fase etérea, leva-se a fase aquosa com HCl até pH 2-3 (1 N) e extrai-se 2 vezes com 10 mL de AcOEt. As fases orgânicas são reunidas, são secas sobre MgSO_4 , são filtradas e finalmente são evaporadas até à secura. Os resíduos são submetidos a cromatografia em cartucho de sílica (50 g, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ em gradiente: MeOH 1 a 10%), obtêm-se 760 mg do produto **58** (óleo amarelo).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6), $\delta(\text{ppm})$: 1,38 (s, 9H); 3,22 (dd, $J = 9,0$ e $14,0$ Hz, 1H); 3,50 (dd, $J = 5,0$ e $14,0$ Hz, 1H); 4,08 (m, 1H); 6,96 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,10 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H) de 7,18 a 7,28 (m, 2H); de 7,39 a 7,49 (m, 3H); 7,56 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 12,85 (m estendido, 1H).

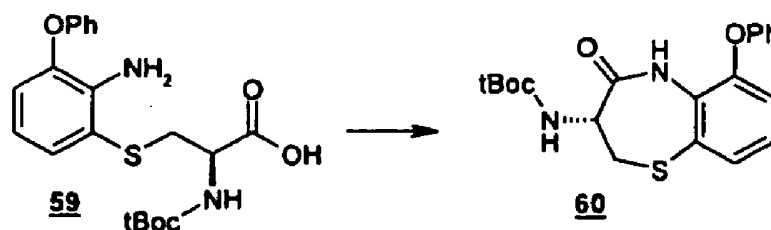
Etapa 3: Preparação de *S*-(2-amino-3-fenoxifenil)-*N*-[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]-L-cisteína (**59**)



Hidrogena-se, sob 5 bar, durante 10 h, a $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ num autoclave contendo 0,76 g de **58** (1,75 mmol), 76 mg de Pd/C (10%) e 34,5 mL de metanol. Após filtração do catalisador em celite, evapora-se o solvente e obtêm-se 0,63 g do produto esperado **59** (óleo castanho) que é utilizado directamente na etapa seguinte.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6), $\delta(\text{ppm})$: 1,39 (s, 9H); 2,96 (m, 1H); 3,11 (m, 1H); 3,98 (m, 1H); 5,10 (m estendido, 2H); 6,58 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,92 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H); de 7,00 a 7,20 (m, 3H); 7,34 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 12,5 (m muito estendido, 1H).

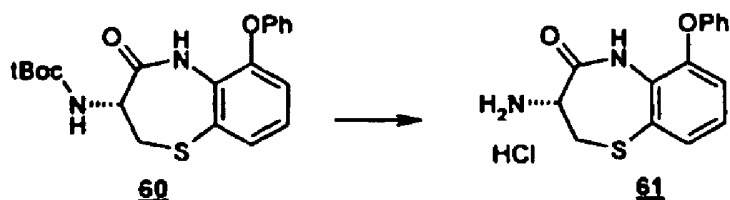
Etapa 4: Preparação de (3R)-3-[[[(2,2-dimetilpropanoil)oxil]amino]-6-fenoxi-2,3-di-hidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona (60)



Introduzem-se, a 0 °C, 0,281 mL de Cianofosfonato de dietilo (0,302 g, 1,85 mmol) e 10 min depois, 0,21 mL de TEA (1,49 mmol) num frasco de três entradas de 25 mL contendo 0,63 g de 59 (1,56 mmol), 7,5 mL de DMF. Agita-se o meio de reacção a 0 °C durante 2 h. Adicionam-se 15 mL de AcoEt, depois lava-se com 2 vezes 15 mL de água destilada. A fase orgânica é seca sobre MgSO₄, é filtrada, depois é evaporada até à secura. O bruto é submetido a cromatografia em cartucho de sílica (120 g) com um eluente Heptano/AcoEt (em gradiente AcoEt: 0 a 30%). Obtêm-se 188 mg do produto esperado 60 (sólido branco).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ(ppm): 1,35 (s, 9H); 3,09 (t, J = 12,0 Hz, 1H); 3,52 (dd, J = 7,0 e 12,0 Hz, 1H); 4,21 (m, 1H); de 6,97 a 7,05 (m, 3H); de 7,08 a 7,18 (m, 2H); 7,21 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,37 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,42 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 9,81 (s, 1H).

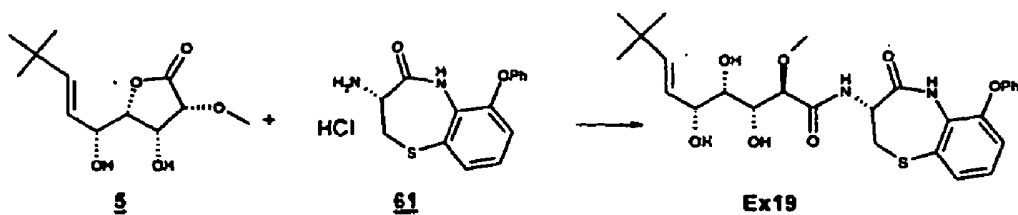
Etapa 5: Preparação de cloridrato de (3*R*)-3-amino-6-fenoxi-2,3-di-hidro-1,5-benzotiazepin-4(5*H*)-ona (**61**)



Adicionam-se 3,65 mL de uma solução de ácido clorídrico em dioxano (4 M) a um balão de 100 mL contendo 188 mg de **60** (0,487 mmol). Concentra-se o meio de reação até à secura e retoma-se com 10 mL de éter isopropílico. Após filtração, obtêm-se 100 mg de amina **61** (sólido branco) sob a forma de cloridrato.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 3,22 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H); 3,79 (dd, $J = 7,0$ e $12,0$ Hz, 1H); 4,08 (dd, $J = 6,0$ e $12,0$ Hz, 1H); 6,97 (d largo, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,04 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,19 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,23 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,42 (m, 3H); 8,44 (s largo, 3H); 10,45 (s, 1H).

Etapa 6: Preparação de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-*N*-[(3*R*)-4-oxo-6-fenoxi-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il]non-6-enamida (**Ex19**)

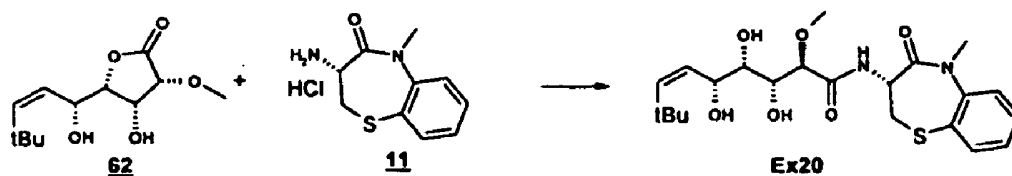


Introduzem-se sucessivamente num tubo Wheatton, sob agitação e sob atmosfera de árgon, 75 mg de **5** (307 μ), 99,1 mg de **61** (307 μ mol), 127 mg de 2-etil-hexanoato de sódio (0,77 mmol) em 1,6 mL de THF. Mantém-se a agitação à TA, durante 24 h. Concentra-se o meio de reacção até à secura. Os resíduos são submetidos a cromatografia em cartucho de sílica (5 g, eluente AcOEt). Recolhem-se 56 mg do produto esperado **Ex19** (espuma branca).

ES: $m/z = 529$ ($M-H^+$)

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 0,95 (s, 9H); 3,12 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H); 3,19 (s, 3H); 3,30 (m mascarado, 1H); 3,50 (m, 1H); 3,54 (dd, $J = 6,5$ e 12,0 Hz, 1H); 3,69 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 3,94 (m, 1H); 4,32 (m, 2H); 4,52 (m, 1H); 4,58 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H); 5,30 (dd, $J = 6,5$ e 16,0 Hz, 1H); 5,62 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 7,00 (m, 3H); 7,12 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,22 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,38 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,42 (d largo, $J = 7,5$ Hz, 1H); 8,19 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 9,97 (s, 1H).

Ex20: (2R,3R,4S,5R,6Z)-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-N-[(3R)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il]non-6-enamida



Introduz-se, sucessivamente, num balão de 5 mL, sob agitação e atmosfera de árgon, 50 mg de **62** (205 μ mol) (preparado de acordo com o processo descrito na etapa 3 do **Ex1**, a partir de

(4S,4aS,7R,7aR)-4-((Z)-3,3-dimetil-but-1-enil)-7-metoxi-2,2-dimetil-tetra-hidrofuro[3,2-d]-1,3-dioxin-6-ona, obtida minoritariamente durante a preparação de **4**, de acordo com os processos descritos em *Org. Process Res. Dev.* 2003, **7**(6), 856-865), 61 mg de **11** (246 μ mol), 51 mg de 2-etil-hexanoato de sódio (0,31 mmol) em 1 mL de THF. Mantém-se a agitação, à TA, durante 24 h. Adiciona-se 10 mL de CH₂Cl₂ ao meio de reacção. Lava-se com 5 mL de uma solução de HCl (1 N). A fase orgânica é seca sobre sulfato de magnésio anidro, é filtrada, depois é evaporada até à secura. O bruto (0,15 g) é submetido a cromatografia em cartucho de sílica (5 g, eluente Heptano/AcOEt: 10/90). Recolhe-se 68 mg do produto esperado **Ex20**.

ES: m/z = 451 (M-H)⁻.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 0,95 (s, 9H); 3,12 (t, J = 12,0 Hz, 1H); 3,19 (s, 3H); 3,30 (m mascarado, 1H); 3,50 (m, 1H); 3,54 (dd, J = 6,5 e 12,0 Hz, 1H); 3,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 3,94 (m, 1H); 4,32 (m, 2H); 4,52 (m, 1H); 4,58 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 5,30 (dd, J = 6,5 e 16,0 Hz, 1H); 5,62 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 7,00 (m, 3H); 7,12 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,22 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,42 (d largo, J = 7,5 Hz, 1H); 8,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 9,97 (s, 1H).

Actividade biológica dos produtos preparados:

No dia da aplicação, foi medido que o Caco2-TC7 do produto do exemplo 5 é Papp de ponto único = 23×10^{-7} cm.seg⁻¹. Este composto tem uma melhor estabilidade metabólica total (11% de metabolização no murganho) que o produto do exemplo 20 (99%) descrito no pedido de patente WO2006/056696.

A actividade antiproliferativa dos produtos dos exemplos da tabela 1 foi determinada pela medição da inibição da proliferação celular de células HCT116. As células são inoculadas num meio de cultura celular a uma concentração de 10000 células por poço, em 0,17 mL de meio e 20 µL de produto a ser testado, em diferentes concentrações e são adicionados 10 µL de Timidina[metil-14C] (100 µCi/mL - actividade específica 47,90 mCi/mmol; NEN Technologies referência NEC568 lote 3550-001), depois as células são incubadas a 37 °C e a 5% de CO₂.

O meio utilizado para a cultura de células HCT116: meio DMEM L-glutamina 2 mM, penicilina 200 UI/mL, estreptomicina 200 µg/mL e Soro fetal de vitela 10% (V/V) (Life Technologies).

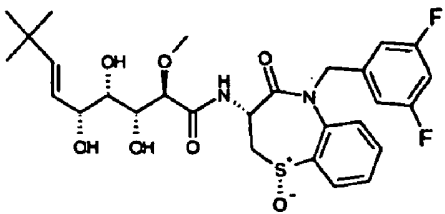
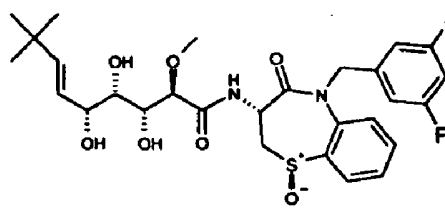
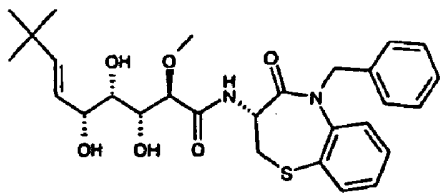
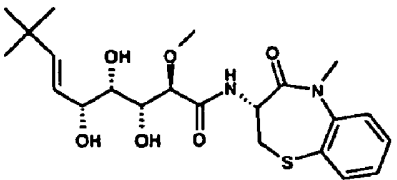
Após 96 horas, é contada a incorporação de ¹⁴C-timidina num contador de cintilação líquida 1450 Microbeta Wallac Trilux. Os resultados R são expressos em cpm (contagens por min) e são convertidos em percentagem de inibição do crescimento GI% realizando, inicialmente, a subtracção da média do número de cpm dos poços sem células B e dividindo, de seguida, pelo número de cpm dos poços das células não tratadas C compreendendo 20 µL de meio de diluição do produto contendo 1% de etanol. (GI% = (R - B) X 100/C%).

Os valores de IC₅₀ são calculados utilizando a equação 205 do programa informático XLFit (IDBS company, UK) por análise de regressão não linear utilizando o algoritmo Marquardt (Donald W MARQUARDT, *J. Soc. industry. appl*, vol 11, N° 2, Junho de 1963).

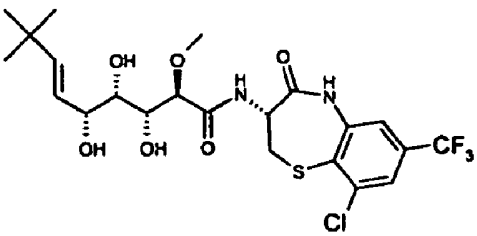
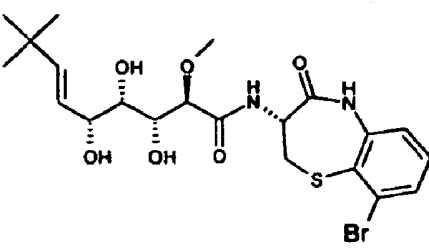
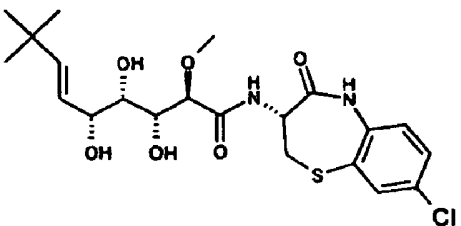
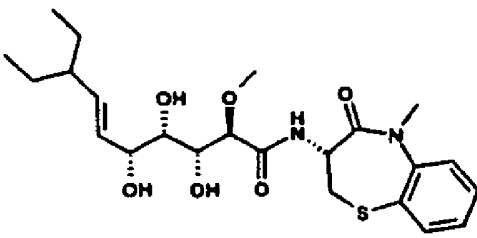
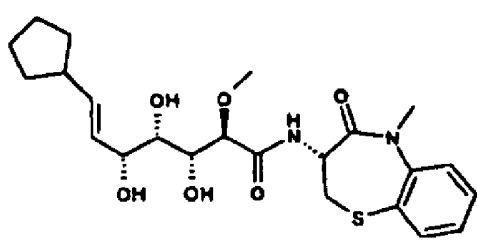
Os produtos da tabela 1 apresentam uma IC₅₀ em células HCT116 geralmente inferior a 30 µM e de um modo preferido

inferior a 100 nM. Por exemplo, o produto do exemplo 3 tem uma IC50 de 10 nM e o produto do exemplo 5 tem uma IC50 de 14 nM. O produto do exemplo 1 tem uma IC50 de 9 nM, o produto do exemplo 2 tem uma IC50 de 20 nM, o produto do exemplo 4 tem uma IC50 de 19 nM e o produto do exemplo 9 tem uma IC50 de 7 nM.

- Tabela 1 -

Exemplo	Estrutura
Ex1	
Ex2	
Ex3	
Ex4	

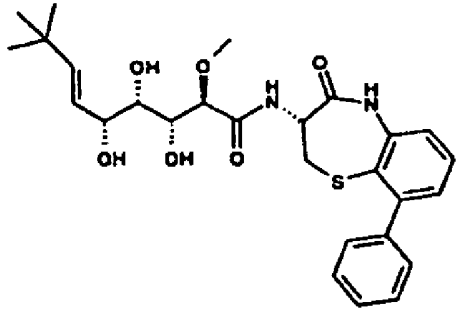
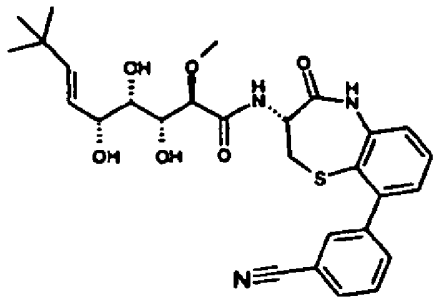
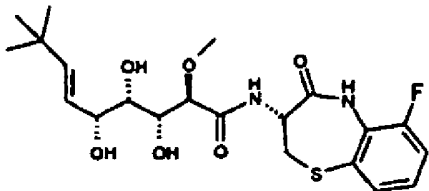
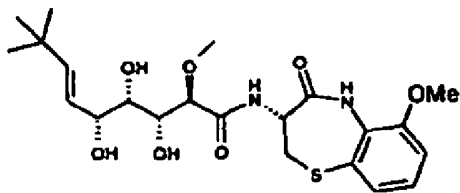
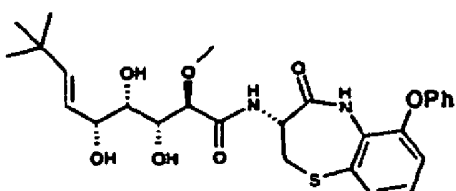
(continuação)

Exemplo	Estrutura
Ex5	
Ex6	
Ex7	
Ex8	
Ex9	

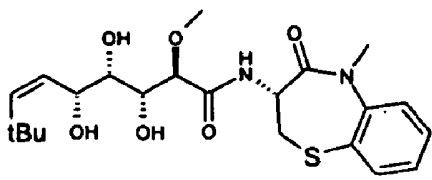
(continuação)

Exemplo	Estrutura
Ex10	
Ex11	
Ex12	
Ex13	
Ex14	

(continuação)

Exemplo	Estrutura
Ex15	
Ex16	
Ex17	
Ex18	
Ex19	

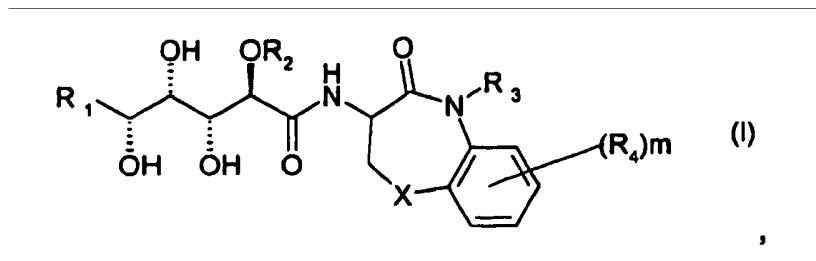
(continuação)

Exemplo	Estrutura
Ex20	

Lisboa, 20 de Maio de 2010

REIVINDICAÇÕES

1. Produto de fórmula geral (I) seguinte:



no qual

g) R_1 é o grupo $-C(R_6)=C(R_7)(R_8)$, no qual R_6 , R_7 e R_8 são seleccionados independentemente de H, alquilo(C1-C6), cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo;

h) R_2 é metilo;

i) R_3 é seleccionado do grupo constituído por H, metilo, grupo fenilmetilo ou grupo (3,5-difluoro-fenil)-metilo;

j) R_4 é seleccionado independentemente do grupo constituído por H, F, Cl, Br, fenilo, cianofenilo, trifluorometilo, metoxilo, fenoxilo ou então 2 substituintes R_4 , ligados a 2 carbono adjacente do fenilo, formam um anel pirazina em conjunto.

k) m tem como valor 0, 1, 2, 3 ou 4;

l) X é seleccionado de S ou SO;

na condição de que quando R_1 é $(E)-CH=CH-C(CH_3)_3$, R_2 é metilo, X é S e m é 0, então R_3 não é átomo de hidrogénio, grupo (3,5-difluoro-fenil)-metilo ou grupo $-CH_2-CH=CH_2$.

2. Produto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R_1 ser seleccionado de $(E)-CH=CH-CH(CH_3)(C_2H_5)$, $(E)-CH=CH-CH(CH_3)_2$ e $(E)-CH=CH-C(CH_3)_3$.
3. Produto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R_1 ser seleccionado de $(E)-C(CH_3)=CH-CH(CH_3)(C_2H_5)$, $(E)-C(CH_3)=CH-CH(CH_3)_2$ e $(E)-C(CH_3)=CH-C(CH_3)_3$.
4. Produto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3, caracterizado por X ser S.
5. Produto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3, caracterizado por X ser SO.
6. Produto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 5, caracterizado por R_3 ser H.
7. Produto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 6, caracterizado por m ser 0.
8. Produto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 7, caracterizado por ser seleccionado de:

N-[(1R,3R)-5-(3,5-difluoro-benzil)-1,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-((6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida;

N-[(1S,3R)-5-(3,5-difluoro-benzil)-1,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-(6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida;

N-[(3R)-5-benzil-4-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-(6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida;

N-[(3R)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-(6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida;

N-((3R)-9-cloro-4-oxo-7-trifluorometil-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il)-(6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida;

N-((3R)-9-bromo-4-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il)-(6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida;

N-((3R)-8-cloro-4-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il)-(6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-non-6-enamida;

(6E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-8-etil-N-((3R)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il)-dec-6-enamida.

9. Produto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 7, caracterizado por ser seleccionado de:

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-7-ciclopentil-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-N-[(3*R*)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il]hept-6-enamida;

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-N-[(3*R*)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il]undec-6-enamida;

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-7-ciclo-hexil-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-N-[(3*R*)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il]hept-6-enamida;

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-7-(2-fluorofenil)-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-N-[(3*R*)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il]hept-6-enamida;

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-7-(4-fluorofenil)-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-N-[(3*R*)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il]hept-6-enamida;

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-N-[(3*R*)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-7-fenil-hept-6-enamida;

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-N-[(3*R*)-4-oxo-9-fenil-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il]non-6-enamida;

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-N-[(3*R*)-9-(3-cianofenil)-4-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-8,8-dimetilnon-6-enamida;

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-N-[(3*R*)-6-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-8,8-dimetilnon-6-enamida;

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-N-[(3*R*)-6-metoxi-4-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-8,8-dimetilnon-6-enamida;

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-N-[(3*R*)-4-oxo-6-fenoxi-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il]-non-6-enamida;

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*Z*)-3,4,5-tri-hidroxi-2-metoxi-8,8-dimetil-N-[(3*R*)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepin-3-il]non-6-enamida.

10. Produto de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por este estar sob a forma:

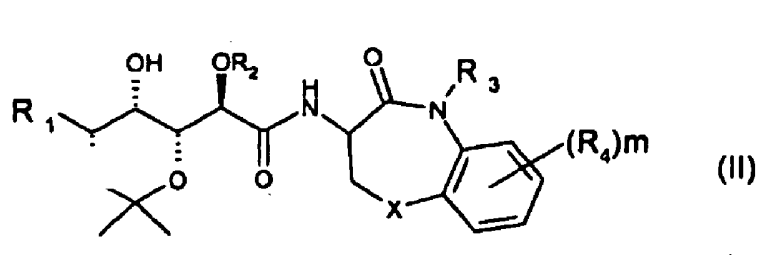
- a) não quiral, ou
- b) racémica, ou
- c) enriquecida num estereoisómero ou
- d) enriquecida num enantiómero;

e em que é eventualmente salificado.

11. Medicamento, caracterizado por compreender um produto de fórmula (I) de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 7, ou um sal de adição deste produto a um ácido

farmaceuticamente aceitável ou ainda um hidrato ou um solvato do produto de fórmula (I).

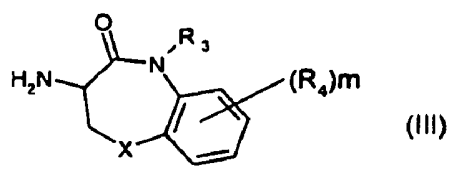
12. Composição farmacêutica, caracterizada por compreender um produto de fórmula (I) de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 7 ou um sal farmaceuticamente aceitável, um hidrato ou um solvato deste produto, assim como, pelo menos, um excipiente farmaceuticamente aceitável.
13. Utilização de um produto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 7, para a preparação de um medicamento útil para impedir ou tratar um estado patológico.
14. Utilização de acordo com a reivindicação 13, caracterizada por o estado patológico ser o cancro.
15. Processo de preparação de um produto de fórmula geral (I) de acordo com uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado por um produto de fórmula geral (II):



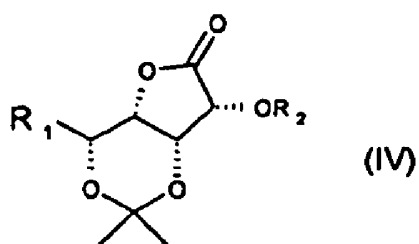
no qual R₁, R₂, R₃, R₄, X e m são tal como definido anteriormente, sofrer hidrólise para se obter um produto de fórmula geral (I).

16. Processo de preparação, de acordo com a reivindicação 15, de um produto de fórmula geral (I) de acordo com uma das

reivindicações 1 a 7, caracterizado por se fazer reagir um produto de fórmula geral (III):

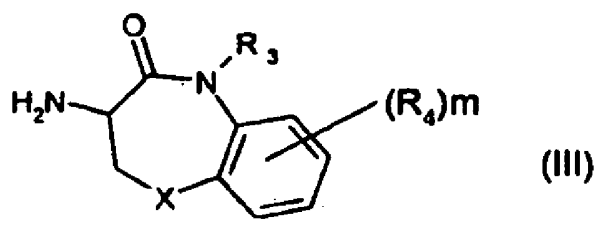


no qual R_3 , R_4 , X e m são tal como definido anteriormente, com um produto de fórmula geral (IV):

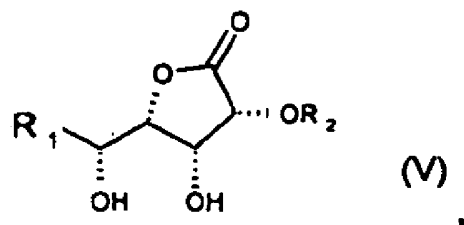


no qual R_1 , R_2 são tal como definido anteriormente, para se obter um produto de fórmula geral (II).

17. Processo de preparação de um produto de fórmula geral (I) de acordo com uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado por se fazer reagir um produto de fórmula geral (III):

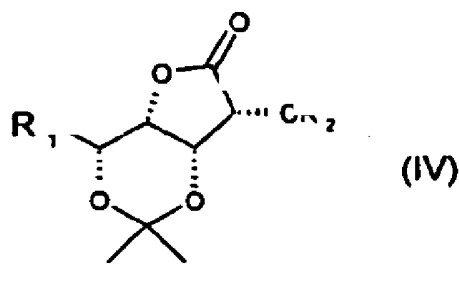


no qual R_3 , R_4 , X e m são tal como definido anteriormente e um produto de fórmula geral (V):

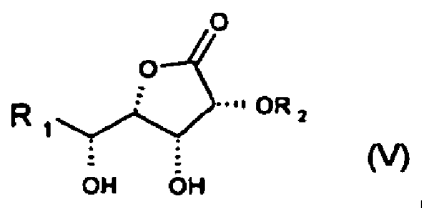


no qual R_1 , R_2 são tal como definido anteriormente, para se obter um produto de fórmula geral (I).

18. Processo de preparação, de acordo com a reivindicação 17, de um produto de fórmula geral (I) de acordo com uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado por um produto de fórmula geral (IV):

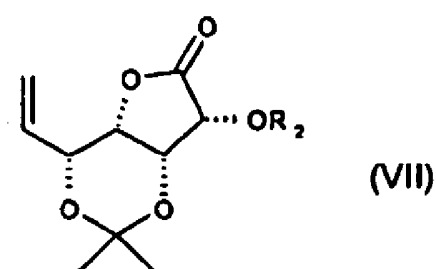


no qual R_1 , R_2 são tal como definido anteriormente, sofrer hidrólise para se obter um produto de fórmula geral (V):

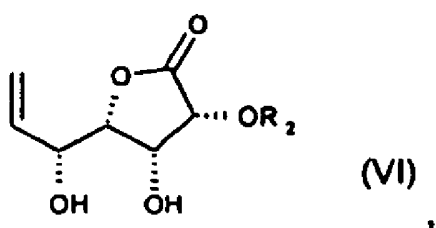


no qual R_1 , R_2 são tal como definido anteriormente.

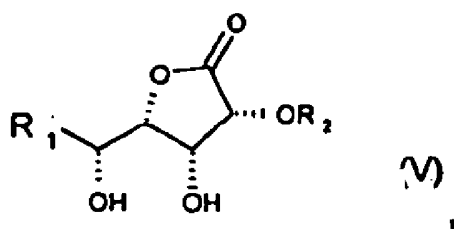
19. Processo de preparação, de acordo com a reivindicação 17, de um produto de fórmula geral (I) de acordo com uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado por um produto de fórmula geral (VII):



no qual R_2 é tal como definido anteriormente, sofrer hidrólise para se obter um produto de fórmula geral (VI):

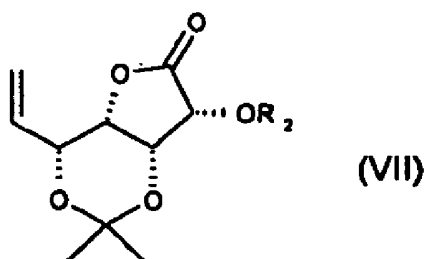


no qual R_2 é tal como definido anteriormente, o qual sofre uma metátese para se obter um produto de fórmula geral (V):

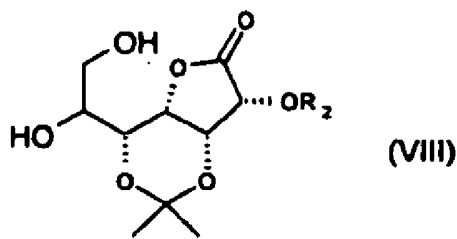


no qual R_1 representa $-\text{CH}=\text{CH}-R'_1$ e R'_1 representa um grupo alquilo(C1-C6), cicloalquilo, heterociclilo, arilo ou heteroarilo.

20. Processo de preparação, de acordo com a reivindicação 19, de um produto de fórmula geral (I) de acordo com uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado por um produto de fórmula (VII):

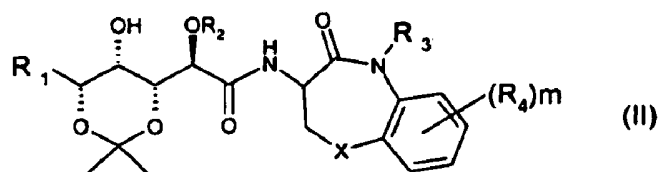


no qual R_2 é tal como definido anteriormente, ser obtido por desidratação dupla de um produto de fórmula geral (VIII):



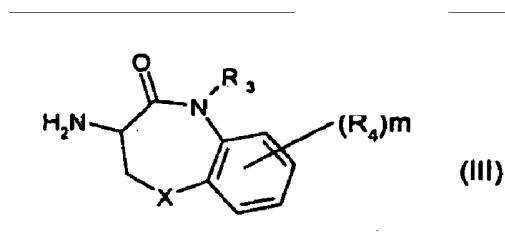
no qual R_2 é tal como definido anteriormente.

21. Produtos de fórmula geral (II)



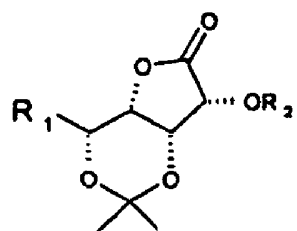
no qual R₁, R₂, R₃, R₄, X e m são tal como definido anteriormente, com excepção daqueles em que R₁ é (E)-CH=CH-C(CH₃)₃, R₂ é metilo, X é S, m é 0 e R₃ é um átomo de hidrogénio, grupo (3,5-difluoro-fenil)-metilo ou grupo -CH₂-CH=CH₂,

22. Produtos de fórmula geral (III)

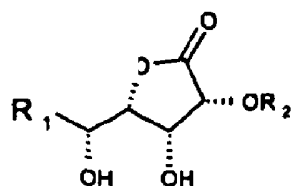


caracterizados por X ser S, R₃ ser H, metilo, fenilmetilo ou (3,5-difluorofenil)-metilo e R₄ ser F, Cl, Br, fenilo, cianofenilo, trifluorometilo, metoxilo ou fenoxilo ou, então, por m ter valor 0, com excepção daqueles em que X é S, m é 0 e R₃ é átomo de hidrogénio ou grupo (3,5-difluoro-fenil)-metilo e com excepção daqueles em que X é S, R₃ é fenilmetilo e R₄ é trifluorometilo ou metoxilo.

23. Produtos de fórmula geral (IV) e (V)



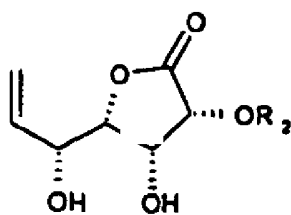
(IV)



(V)

caracterizados por R_2 ser metilo e R_1 ser $-(E)-CH=CH-C_5H_9$ ou $-(E)-CH=CH-C_6H_5$, em que o fenilo está substituído por um átomo de flúor.

24. Produtos de fórmula geral (VI)



(VI)

caracterizados por R_2 ser metilo.

Lisboa, 20 de Maio de 2010

RESUMO

"2-ALCOXI-3,4,5-TRI-HIDROXI-ALQUILAMIDA-BENZOTIAZEPINA, SUA PREPARAÇÃO, COMPOSIÇÕES QUE A CONTÊM E UTILIZAÇÃO"

2-Alcoxi-3,4,5-tri-hidroxi-alquilamida-benzotiazepinas, sua preparação, composições que as contêm e utilização. A presente invenção refere-se nomeadamente a 2-alcoxi-3,4,5-tri-hidroxi-alquilamida-benzotiazepinas, à sua preparação, a composições que as contêm e às suas utilizações como medicamento, especialmente como agentes anti-cancerosos.