



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

(11) PI 0110024-6 B1



(22) Data do Depósito: 12/04/2001

(45) Data de Concessão: 16/07/2019

(54) Título: DERIVADOS DE ECTEINASCIDINA ANTITUMORAIS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE E USO DOS MESMOS

(51) Int.Cl.: C07D 515/22; A61K 35/00; A61K 35/56.

(30) Prioridade Unionista: 12/04/2000 GB 00 09043.1; 14/09/2000 GB 00 22644.9; 15/05/2000 GB PCT/GB00/01852.

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

(72) Inventor(es): MARIA FLORES; ANDRES FRANCESCH; PILAR GALLEGO; JOSE LUIS CHICHARRO; MARIA ZARZUELO; CAROLINA FERNANDEZ; IGNACIO MANZANARES.

(86) Pedido PCT: PCT GB2001001667 de 12/04/2001

(87) Publicação PCT: WO 2001/077115 de 18/10/2001

(85) Data do Início da Fase Nacional: 11/10/2002

(57) Resumo: "DERIVADOS DE ECTEINASCIDINA ANTITUMORAIS". A invenção refere-se a compostos que têm um sistema fundido de cinco anéis de ecteinascidina com uma ponte 1,4 tendo a estrutura de fórmula (VIa ou VIb) e compostos nos quais o -NH~ 2~ ou o -OH da ponte 1,4 é derivatizado. Tais compostos são úteis no tratamento de tumores.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"DERIVADOS DE ECTEINASCIDINA ANTITUMORAIS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE E USO DOS MESMOS"**.

5 A presente invenção refere-se aos derivados de ecteinascidina antitumorais.

Fundamento da Invenção

As ecteinascidinas são agentes antitumor excessivamente potentes, isoladas do tunicado marinho *Ecteinascidia turbinata*. Diversas ecteinascidinas foram descritas anteriormente na literatura de patente e científica.

10 A Patente U.S. Nº 5.256.663 descreve composições farmacêuticas compreendendo matéria extraída do invertebrado marinho tropical, *Ecteinascidia turbinata*, e designadas na mesma como ecteinascidinas, e o uso de tais composições como agentes antibacterianos, antivirais, e/ou antitumor em mamíferos.

15 A Patente U.S. Nº 5.089.273 descreve novas composições de matéria extraídas do invertebrado marinho tropical, *Ecteinascidia turbinata*, e designadas na mesma como ecteinascidinas 729, 743, 745, 759A, 759B e 770. Estes compostos são úteis como agentes antibacterianos e/ou antitumor em mamíferos.

20 A Patente U.S. Nº 5.478.932 descreve ecteinascidinas isoladas do tunicado caraíba *Ecteinascidia turbinata*, que proporcionam proteção *in vivo* contra o linfoma P388, o melanoma B16, o sarcoma ovariano M5076, o carcinoma do pulmão de Lewis, e os xenoenxertos de carcinoma do pulmão humano LX-1 e mamário humano MX-1.

25 A Patente U.S. Nº 5.654.426 descreve diversas ecteinascidinas isoladas do tunicado caraíba *Ecteinascidia turbinata*, que proporcionam proteção *in vivo* contra o linfoma P388, o melanoma B16, o sarcoma ovariano M5076, o carcinoma do pulmão de Lewis, e os xenoenxertos de carcinoma do pulmão humano LX-1 e mamário humano MX-1.

30 A Patente U.S. Nº 5.721.362 descreve um processo sintético para a formação de compostos de ecteinascidina e estruturas relacionadas.

O WO 00/69862, a partir do qual o presente pedido reivindica prioridade, descreve a síntese de compostos de ecteinascidina a partir de



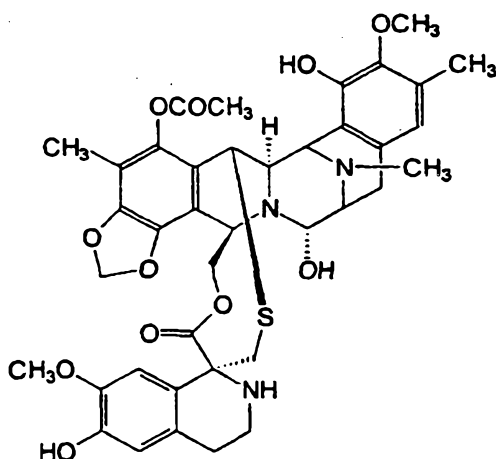
cianossafracina B.

- O leitor interessado é também referido à: Corey, E.J., J. Am. Chem. Soc., 1996, 118 págs. 9202-9203; Rinehart, et al., Journal of Natural Products, 1990, "Bioactive Compounds from Aquatic and Terrestrial Sources", vol. 53, págs. 771-792; Rinehart et al., Pure and Appl. Chem., 1990, "Biologically active natural products", vol 62, págs. 1277-1280; Rinehart, et al., J. Org. Chem., 1990, "Ecteinasidins 729, 743, 745, 759A, 759B, e 770: Potent Antitumour Agents from the Caribbean Tunicate *Ecteinascidia turbinata*", vol. 55, págs. 4512-4515; Wright et al., J. Org. Chem., 1990, "Antitumour Tetrahydroisoquinoline Alkaloids from the Colonial Ascidian *Ecteinascidia turbinata*", vol. 55, págs. 4508-4512; Sakai et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA 1992; "Additional antitumour ecteinasidins from a Caribbean tunicate: Crystal structures and activities *in vivo*", vol. 89, 11456-11460; Science 1994, "Chemical Prospectors Scour the Seas for Promising Drugs", vol. 266, pág. 1324; Koenig, K.E., "Asymmetric Synthesis", ed. Morrison, Academic Press, Inc., Orlando, FL, vol. 5, 1985, pág. 71; Barton, et al., J. Chem Soc. Perkin Trans., 1, 1982, "Synthesis and Properties of a Series of Sterically Hindered Guanidine Bases", págs. 2085; Fukuyama et al., J. Am. Chem. Soc., 1982, "Stereocontrolled Total Synthesis of (+) - Saframycin B", vol. 104, pág. 4957; Fukuyama et al., J. Am. Chem Soc., 1990, "Total Synthesis of (+) - Saframycin A", vol. 112, pág. 3712; Saito, et al., J. Org. Chem., 1989, "Synthesis of Saframycins. Preparation of a Key Tricyclic Lactam Intermediate to Saframycin A", vol. 54, 5391; Still, et al., J. Org. Chem., 1978, "Rapid Chromatographic Technique for Preparative Separations with Moderate Resolution", vol. 43, pág. 2923; Kofron, W.G.; Baclawski, L.M., J. Org. Chem., 1976, vol. 41, 1879; Guan et al., J. Biomolec. Struc. & Dynam., vol. 10 págs. 793-817 (1993); Shamma et al., "Carbon-13 RMN Shift Assignments of Amines and Alkaloids", pág. 206 (1979); Lown et al., Biochemistry, 21, 419-428 (1982); Zmijewski et al., Chem. Biol. Interactions, 52, 361-375 (1985); Ito, CRC CRIT. Rev. Anal. Chem., 17, 65-143 (1986); Rinehart et al., "Topics in Pharmaceutical Sciences 1989" págs. 613-626, D. D. Breimer, D.J. A. Cromwelin, K.K. Midha, Eds., Amsterdam Medical Press B.V., Noordwijk,

Países Baixos (1989); Rinehart et al., "Biological Mass Spectrometry", 233-258 eds. Burlingame e col, Elsevier Amsterdam (1990); Guan et al., Jour. Biomolec. Struct. & Dynam., vol. 10 págs. 793-817 (1993); Nakagawa et al., J. Amer. Chem. Soc., 111: 2721-2722 (1989); Lichter et al., "Food and Drugs from the Sea Proceedings" (1972), Marine Technology Society, Washington, D.C. 1973, 117-127; Sakai et al., J. Amer. Chem. Soc. 1996, 118, 9017; Garcia-Rocha et al., Brit. J. Cancer, 1996, 73: 875-883; e Pommier et al., Biochemistry, 1996, 35: 13303-13309; Rinehart, K.L., Med. Res. Rev., 2000, 20, 1-27 e I. Manzanares et al., Org. Lett., 2000, 2(16), 2545-2548.

10

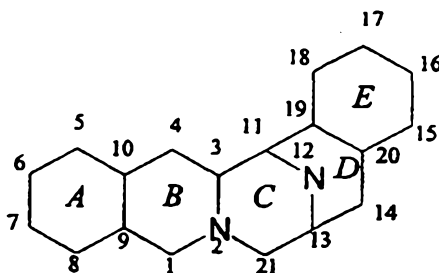
A ecteinascidina mais promissora é a ecteinascidina 743, que está sofrendo ensaios clínicos para o tratamento de cânceres. A Et 743 tem uma estrutura de tris(tetraidroisoquinolinafenol) complexa da seguinte fórmula (I):



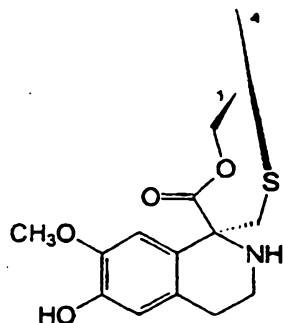
Ela é atualmente preparada por isolamento de extratos do tunicado marinho *Ecteinascidin turbinata*. O rendimento é baixo, e têm sido buscados processos alternativos.

15

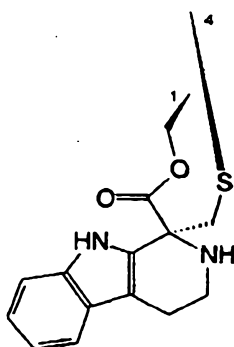
As ecteinascidinas incluem um sistema fundido de cinco anéis (A) a (E), como mostrado na seguinte estrutura de fórmula (XIV):



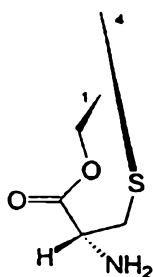
Na ecteinascidina 743, a ponte 1,4 tem a estrutura de fórmula (IV):



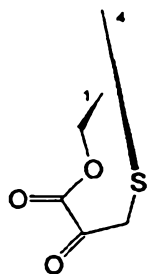
As outras ecteinascidinas conhecidas incluem os compostos com um sistema de anéis cíclicos ligados com pontes diferentes, tal como ocorre nas ecteinascidinas 722 e 736, onde a ponte tem a estrutura de fórmula (V):



5 nas ecteinascidinas 583 e 597, onde a ponte tem a estrutura de fórmula (VI):



e nas ecteinascidinas 594 e 596, onde a ponte tem a estrutura de fórmula (VII):



A estrutura completa para estes compostos e compostos relaci-



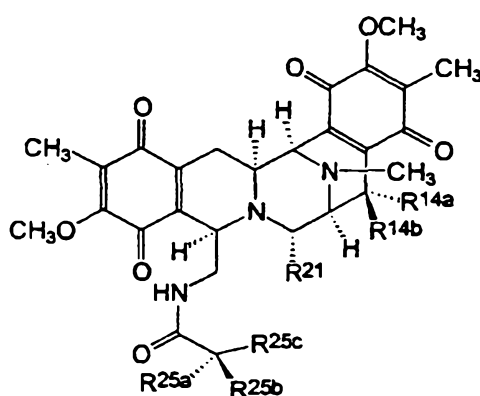
onados é dada em J. Am. Chem. Soc. (1996) 118, 9017-9023.

São conhecidos compostos adicionais com o sistema fundido de cinco anéis. Em geral, eles não têm o sistema de anéis cíclicos ligados com ponte que está presente nas ecteinascidinas. Eles incluem as saframicinas e as saframycininas antibióticas, antitumor-antimicrobianas bis(tetraidroisoquinolinaquinona), e os produtos naturais marinhos renieramicinas e xestomicina isolados de micróbios ou esponjas cultivadas. Eles todos têm uma estrutura de carbono de tetraidroisoquinolina dimérica comum. Estes compostos podem ser classificados em quatros tipos, tipos I a IV, com relação ao padrão de oxidação dos anéis aromáticos.

O tipo I, as isoquinolinaquinonas diméricas, é um sistema de fórmula (VIII) que ocorre mais comumente nesta classe de compostos, ver a seguinte tabela I.

Tabela I

15 Estrutura dos Antibióticos de Saframicina do Tipo I



Composto	Substituintes					
	R ^{14a}	R ^{14b}	R ²¹	R ^{25a}	R ^{25b}	R ^{25c}
saframicina A	H	H	CN	O	O	CH ₃
saframicina B	H	H	H	O	O	CH ₃
saframicina C	H	OCH ₃	H	O	O	CH ₃
saframicina G	H	OH	CN	O	O	CH ₃
saframicina H	H	H	CN	OH	CH ₂ COCH ₃	CH ₃
saframicina S	H	H	OH	O	O	CH ₃

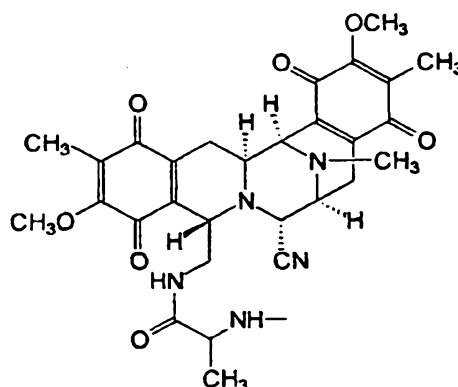
Nb

(continuação)

Composto	Substituintes					
	R ^{14a}	R ^{14b}	R ²¹	R ^{25a}	R ^{25b}	R ^{25c}
saframicina Y ₃	H	H	CN	NH ₂	H	CH ₃
saframicina Yd ₁	H	H	CN	NH ₂	H	C ₂ H ₅
saframicina Ad ₁	H	H	CN	O	O	C ₂ H ₅
saframicina Yd ₂	H	H	CN	NH ₂	H	H
saframicina Y _{2b}	H	Q ^b	CN	NH ₂	H	CH ₃
saframicina Y _{2b-d}	H	Q ^b	CN	NH ₂	H	C ₂ H ₅
saframicina AH ₂	H	H	CN	H ^a	OH ^a	CH ₃
saframicina AH ₂ Ac	H	H	CN	H	OAc	CH ₃
saframicina AH ₁	H	H	CN	OH ^a	H ^a	CH ₃
saframicina AH ₁ Ac	H	H	CN	OAc	H	CH ₃
saframicina AR ₃	H	H	H	H	OH	CH ₃

^a as designações são intercambiáveis.

^b onde o grupo Q é de fórmula (IX):



- Os anéis aromáticos do tipo I são vistos nas saframicinas A, B e C; G e H; e S isoladas de *Streptomyces lavendulae* como componentes secundários. Um derivado ciano de saframicina A, chamado cianoquinonamina, é conhecido da Kokai Japonesa JP-A2 59/225189 e 60/084288. As saframicinas Y₃, Yd₁, Ad₁ e Yd₂ foram produzidas por *S. lavendulae* através de biossíntese dirigida, com suplementação apropriada do meio de cultura. Os dímeros das saframicinas Y_{2b} e Y_{2b-d}, formados por ligação do nitrogênio sobre o C-25 de uma unidade ao C-14 da outra, também têm sido produzidos

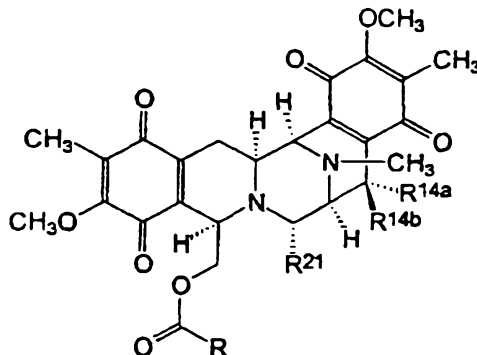
Handwritten signature

em meio de cultura suplementado de *S. lavendulae*. A saframicina AR₁ (=AH₂), um produto de redução microbiana de saframicina A em C-25 produzido por *Rhodococcus amidophilus*, é também preparada através de redução química não-estereosseletiva da saframicina A pelo boroidreto de sódio como uma mistura a 1:1 de epímeros, seguida por separação cromatográfica (o outro isômero AH₁ é menos polar). A saframicina AR₃ produto de redução adicional, 21-deciano-25-diidro-saframicina A, (= 25-diidrossaframicina B), foi produzida pela mesma conversão microbiana. Um outro tipo de conversão microbiana de saframicina A usando uma espécie de *Nocardia* produziu a saframicina B e a redução adicional por uma espécie de *Mycobacterium* produziu a saframicina AH¹Ac. Os 25-O-acetatos de saframicina AH₂ e AH₁ têm também sido preparados quimicamente para estudos biológicos.

Os compostos do Tipo I de fórmula (X) têm também sido isolados de esponjas marinhas, ver a Tabela II.

15 Tabela II

Estrutura dos Compostos do Tipo I a partir de Esponjas Marinhas



	Substituintes			
	R ^{14a}	R ^{14b}	R ²¹	R
renieramicina A	OH	H	H	-C(CH ₃)=CH-CH ₃
renieramicina B	OC ₂ H ₅	H	H	-C(CH ₃)=CH-CH ₃
renieramicina C	OH	O	O	-C(CH ₃)=CH-CH ₃
renieramicina D	OC ₂ H ₅	O	O	-C(CH ₃)=CH-CH ₃
renieramicina E	H	H	OH	-C(CH ₃)=CH-CH ₃
renieramicina F	OCH ₃	H	OH	-C(CH ₃)=CH-CH ₃
xestomicina	OCH ₃	H	H	-CH ₃

18

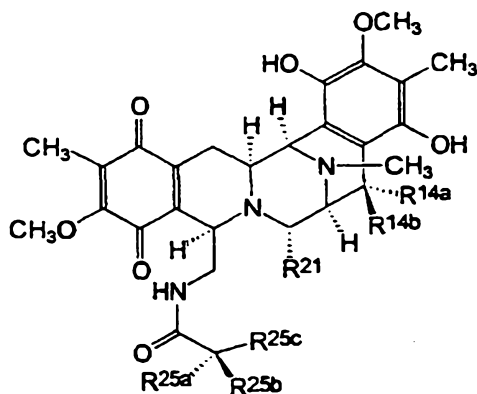
As renieramicinas A-D foram isoladas do extrato antimicrobiano de uma esponja, uma espécie de *Reniera* coletada no México, juntamente com as isoquinolinas monoméricas biogeneticamente relacionadas reniero-
na e compostos relacionados. A estrutura da renieramicina A foi inicialmente
5 especificada com estereoquímica invertida em C-3, C-11, e C-13. Entretanto, um exame cuidadoso dos dados de ^1H RMN quanto aos novos compos-
tos relacionados, as renieramicinas E e F, isolados da mesma esponja co-
letada em Palau, revelou que a junção do anel das renieramicinas era idên-
tica àquela das saframicinas. Este resultado resultou na conclusão que a
10 estereoquímica inicialmente atribuída das renieramicinas A a D deve ser a
mesma que aquela das saframicinas.

A xestomicina foi encontrada em uma esponja, uma espécie de *Xestospongia* coletada das águas do Sri Lankan.

Os compostos do Tipo II de fórmula (XI), com um anel de hidroqui-
15 nona reduzido, incluem as saframicinas D e F, isoladas de *S. lavendulae*, e as
saframicinas Mx-1 e Mx-2, isoladas de *Myxococcus xanthus*. Ver a Tabela III.

Tabela III

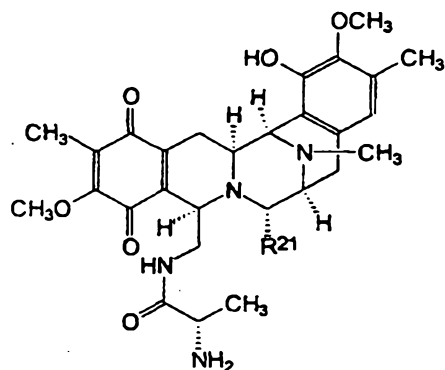
Compostos do Tipo II



Composto	Substituintes					
	R ^{14a}	R ^{14b}	R ²¹	R ^{25a}	R ^{25b}	R ^{25c}
saframicina D	O	O	H	O	O	CH ₃
saframicina F	O	O	CN	O	O	CH ₃
saframicina Mx-1	H	OCH ₃	OH	H	CH ₃	NH ₂
saframicina Mx-2	H	OCH ₃	H	H	CH ₃	NH ₂



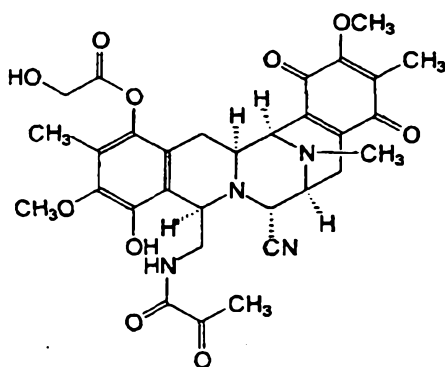
O esqueleto do tipo III é encontrado nas safracinas A e B antibióticas, isoladas de *Pseudomonas fluorescens* cultivada. Estes antibióticos de fórmula (XII) consistem em uma subunidade de tetraidroisoquinolina-quinona e uma subunidade de tetraidroisoquinolinafenol.



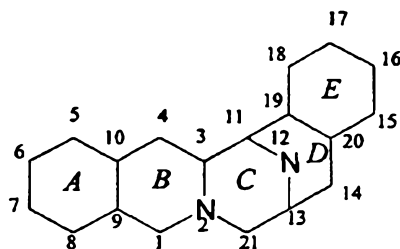
- 5 Onde R^{21} é -H na safracina A e é -OH na safracina B.

A saframicina R, o único composto classificado como o esqueleto do Tipo IV, foi também isolada de *S. lavendulae*. Este composto de fórmula (XIII), consistindo em um anel de hidroquinona com uma cadeia lateral de éster glicólico sobre um dos oxigênios fenólicos, é conceivelmente uma

- 10 pró-droga de saframicina A por causa de sua toxicidade moderada.



Estes compostos conhecidos incluem o sistema fundido de cinco anéis da fórmula (XIV):

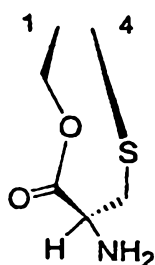




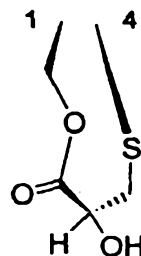
Neste texto, referindo-se a esta estrutura de anel como o sistema fundido de cinco anéis de ecteinascidina, embora seja apreciado que os anéis A e E são fenólicos nas ecteinascidinas e em alguns outros compostos, enquanto que em outros compostos, notavelmente as saframycin, os anéis A e E são quinólicos. Nos compostos, os anéis B e D são tetraidro, enquanto que o anel C é peridro.

Sumário da Invenção

A presente invenção proporciona compostos tendo o sistema fundido de cinco anéis de ecteinascidina e relacionados às ecteinascidinas 583 e 597. Nas ecteinascidinas 583 e 597, a ponte 1,4 tem a estrutura de fórmula (VIa):



VIa



VIb

Certos compostos desta invenção têm o sistema fundido de cinco anéis de ecteinascidinas e a estrutura de ponte de fórmula (VIa), com o -NH₂ opcionalmente derivatizado. Estes compostos podem ser acilados sobre o grupo -CHNH₂- presente na fórmula (VI). Os outros compostos derivados desta invenção compreendem aqueles onde este grupo -CHNH₂- é substituído por um grupo -CHNHX₁ ou -C(X₂)₂-, onde X₁ ou X₂ são como definidos. Os substituintes restantes sobre o sistema fundido de cinco anéis de ecteinascidina podem ser os mesmos que aqueles sobre compostos naturais, particularmente as ecteinascidinas naturais, ou diferentes.

Os outros compostos desta invenção têm o sistema fundido de cinco anéis de ecteinascidinas e a estrutura de ponte de fórmula (VIb), na qual o grupo -NH₂ sobre a ponte foi substituído com um grupo -OH, o qual pode ser opcionalmente derivatizado. Estes compostos podem ser acilados sobre o grupo -CHOH- presente na fórmula (VIb). Os outros compostos de-



5 rivados desta invenção compreendem aqueles onde este grupo -CHOH- é substituído por um grupo -CHOX₁ ou -C(X₂)₂-, onde X₁ ou X₂ são como definidos. Os substituintes restantes sobre o sistema fundido de cinco anéis de ecteinascidina podem ser os mesmos que aqueles sobre compostos naturais, particularmente as ecteinascidinas naturais, ou diferentes.

Nos compostos desta invenção, a estereoquímica do átomo de carbono da extremidade ligada com ponte contendo o grupo -OH ou -NH₂ (ou seus derivados substituídos) pode ser a mesma que aquela dos compostos naturais, particularmente as ecteinascidinas naturais, ou diferente.

10 Nos compostos desta invenção, o sistema fundido de cinco anéis (A) a (E) de fórmula (XIV) pode ser como nas ecteinascidinas, ou pode ser como em outros compostos relacionados. Assim, os anéis A e E podem ser fenólicos ou quinólicos; os anéis B e D são tetraidro, e o anel C é peridro.

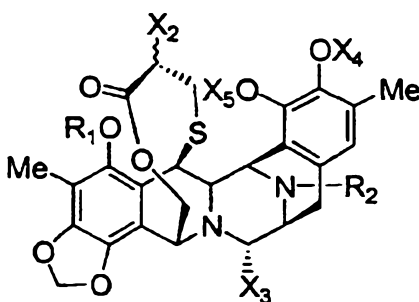
15 Os compostos desta invenção exibem atividade antitumor, e a invenção proporciona composições farmacêuticas dos compostos, juntamente com métodos para a preparação das composições e métodos de tratamento usando os compostos ou as composições.

A invenção também proporciona novas rotas hemi-sintéticas e sintéticas para os compostos desta invenção.

Modalidades Preferidas

O sistema fundido de cinco anéis (A) a (E) de fórmula (XIV) é preferivelmente como nas ecteinascidinas, e preferivelmente substituído em posições diferentes da 1,4 com substituintes de ocorrência natural.

25 Em um aspecto, a presente invenção proporciona novos compostos da fórmula:



22

em que:

os grupos substituintes definidos por R_1 , R_2 são cada um independentemente selecionados de H, $C(=O)R'$, C_1-C_{18} alquila substituída ou não-substituída, C_2-C_{18} alquenila substituída ou não-substituída, C_2-C_{18} alquinila substituída ou não-substituída, arila substituída ou não-substituída; cada um dos grupos R' é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em H, OH, NO_2 , NH_2 , SH, CN, halogênio, $=O$, $C(=O)H$, $C(=O)CH_3$, CO_2H , C_1-C_{18} alquila substituída ou não-substituída, C_2-C_{18} alquenila substituída ou não-substituída, C_2-C_{18} alquinila substituída ou não-substituída, arila substituída ou não-substituída;

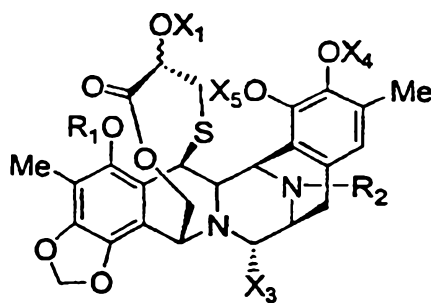
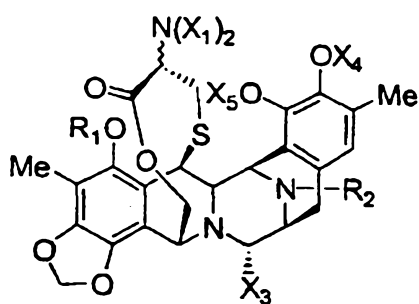
X_2 é OX_1 ou $N(X_1)_2$, em que o, ou cada, X_1 é H, $C(=O)R'$, C_1-C_{18} alquila substituída ou não-substituída, C_2-C_{18} alquenila substituída ou não-substituída, C_2-C_{18} alquinila substituída ou não-substituída, arila substituída ou não-substituída, ou dois grupos X_1 podem juntos formar um substituinte cíclico sobre o átomo de nitrogênio;

X_3 é selecionado de OR_1 , CN, $(=O)$, ou H;

X_4 é -H ou C_1-C_{18} alquila; e

X_5 é selecionado de H, OH, ou $-OR_1$ (em que OR_1 é como definido acima).

Em um aspecto relacionado, a invenção proporciona compostos de fórmula:



em que os grupos substituintes definidos por R_1 , R_2 , X_3 , X_4 e X_5 são como definidos; e X_1 é independentemente selecionado de H, $C(=O)R'$, C_1-C_{18} alquila substituída ou não-substituída, C_2-C_{18} alquenila substituída ou não-substituída, C_2-C_{18} alquinila substituída ou não-substituída, arila substituída

ou não-substituída, ou dois grupos X_1 podem juntos formar um substituinte cíclico sobre o átomo de nitrogênio.

Os grupos alquila preferivelmente têm de 1 a cerca de 12 átomos de carbono, mais preferivelmente 1 a cerca de 8 átomos de carbono, ainda mais preferivelmente 1 a cerca de 6 átomos de carbono, e mais preferivelmente ainda 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono. A metila, a etila e a propila, incluindo a isopropila, são grupos alquila particularmente preferidos nos compostos da presente invenção. Conforme usado aqui, o termo alquila, a não ser que de outra forma modificado, refere-se aos grupos tanto cíclicos quanto não-cíclicos, embora os grupos cíclicos compreendam pelo menos três elementos no anel de carbono. Os grupos alquila podem ser de cadeia reta ou de cadeia ramificada.

Os grupos alquenila ou alquinila preferidos nos compostos da presente invenção têm uma ou mais ligações insaturadas e de 2 a cerca de 12 átomos de carbono, mais preferivelmente 2 a cerca de 8 átomos de carbono, ainda mais preferivelmente 2 a cerca de 6 átomos de carbono, ainda mais preferivelmente 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono. Os termos alquenila e alquinila, como usados aqui, referem-se aos grupos tanto cíclicos quanto não-cíclicos, embora os grupos não-cíclicos retos ou ramificados sejam geralmente mais preferidos.

Os grupos alcóxi preferidos nos compostos da presente invenção incluem os grupos tendo uma ou mais ligações de oxigênio e de 1 a cerca de 12 átomos de carbono, mais preferivelmente de 1 a cerca de 8 átomos de carbono, e ainda mais preferivelmente 1 a cerca de 6 átomos de carbono, e mais preferivelmente de todos 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono.

Os grupos alquiltio preferidos nos compostos da presente invenção têm uma ou mais ligações tioéter e de 1 a cerca de 12 átomos de carbono, mais preferivelmente de 1 a cerca de 8 átomos de carbono, e ainda mais preferivelmente 1 a cerca de 6 átomos de carbono. Os grupos alquiltio tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono são particularmente preferidos.

Os grupos alquilsulfonila preferidos nos compostos da presente invenção incluem aqueles grupos tendo um ou mais grupos sulfóxido (SO) e

de 1 a cerca de 12 átomos de carbono, mais preferivelmente de 1 a cerca de 8 átomos de carbono, e ainda mais preferivelmente 1 a cerca de 6 átomos de carbono. Os grupos alquilsulfonila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono são particularmente preferidos.

5 Os grupos alquilsulfonila preferidos nos compostos da presente invenção incluem aqueles grupos tendo um ou mais grupos sulfonila (SO₂) e de 1 a cerca de 12 átomos de carbono, mais preferivelmente de 1 a cerca de 8 átomos de carbono, e ainda mais preferivelmente 1 a cerca de 6 átomos de carbono. Os grupos alquilsulfonila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono são particularmente preferidos.

10 Os grupos aminoalquila preferidos incluem aqueles grupos tendo um ou mais grupos amina primária, secundária e/ou terciária, e de 1 a cerca de 12 átomos de carbono, mais preferivelmente 1 a cerca de 8 átomos de carbono, ainda mais preferivelmente 1 a cerca de 6 átomos de carbono, ainda mais preferivelmente 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono. Os grupos amina secundária e terciária são geralmente mais preferidos do que as porções de amina primária.

15 Os grupos heteroaromáticos nos compostos da presente invenção contêm um, dois ou três heteroátomos selecionados de átomos de N, O ou S e incluem, por exemplo, a cumarinila, incluindo a 8-cumarinila, a quinolinila, incluindo a 8-quinolinila, a piridila, a pirazinila, a pirimidila, a furila, a pirrolila, a tienila, a tiazolila, a oxazolila, a imidazolila, a indolila, a benzofuranila e a benzotiazolila. Os grupos heteroalíclicos adequados nos compostos da presente invenção contêm um, dois ou três heteroátomos selecionados de átomos de N, O ou S e incluem, por exemplo, os grupos tetraidro-
20 furanila, tetraidropiranila, piperidinila, morfolino e pirrolidinila.

25 Os grupos arila carbocíclica adequados nos compostos da presente invenção incluem os compostos de anéis individuais ou múltiplos, incluindo os compostos de anéis múltiplos que contêm grupos arila separados e/ou fundidos. Os grupos arila carbocíclica típicos contêm 1 a 3 anéis separados ou fundidos e de 6 a cerca de 18 átomos de carbono no anel. Os grupos arila carbocíclica especificamente preferidos incluem a fenila, incluindo
30

a fenila substituída, tal como a fenila substituída em 2, a fenila substituída em 3, a fenila substituída em 2, 3, a fenila substituída em 2,5, a fenila substituída em 2,3,5 e substituída em 2,4,5, incluindo onde um ou mais dos substituintes da fenila for um grupo removedor de elétrons, tais como o halogênio, o ciano, o nitro, a alcanoíla, a sulfinila, a sulfonila e similares; a naftila, incluindo a 1-naftila e a 2-naftila; a bifenila; a fenantrila; e a antracila.

Os grupos substituintes definidos por R_1 , R_2 , X_1 , X_4 e X_5 são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo em H, OH, OR' , SH, SR' , SOR' , SO_2R' , NO_2 , NH_2 , NHR' , $N(R')_2$, $NHC(O)R'$, CN, halogênio, $=O$, C_1-C_{18} alquila substituída ou não-substituída, C_2-C_{18} alquenila substituída ou não-substituída, C_2-C_{18} alquinila substituída ou não-substituída, arila substituída ou não-substituída, heteroaromático substituído ou não-substituído.

As referências aqui aos grupos R' substituídos nos compostos da presente invenção referem-se à porção especificada que pode ser substituída, em uma ou mais posições disponíveis, por um ou mais grupos adequados, por exemplo, o halogênio, tal como o flúor, o cloro, o bromo e o iodo; o ciano; a hidroxila; o nitro; o azido; a alcanoíla, tal como um flúor, cloro, bromo e iodo; o ciano; a hidroxila, o nitro; o azido; a alcanoíla, tal como um grupo C_1-6 alcanoíla, tal como a acila e similares; o carboxamido; os grupos alquila, incluindo aqueles grupos tendo 1 a cerca de 12 átomos de carbono ou de 1 a cerca de 6 átomos de carbono e mais preferivelmente 1-3 átomos de carbono; os grupos alquenila e alquinila, incluindo os grupos tendo uma ou mais ligações insaturadas e de 2 a cerca de 12 carbonos ou de 2 a cerca de 6 átomos de carbono; os grupos alcóxi tendo uma ou mais ligações oxigênio e de 1 a cerca de 12 átomos de carbono ou 1 a cerca de 6 átomos de carbono; o arilóxi, tal como o fenóxi; os grupos alquiltio, incluindo aquelas porções tendo uma ou mais ligações tioéter e de 1 a cerca de 12 átomos de carbono ou de 1 a cerca de 6 átomos de carbono; os grupos alquilsulfinila, incluindo aquelas porções tendo uma ou mais ligações sulfinila e de 1 a cerca de 12 átomos de carbono ou de 1 a cerca de 6 átomos de carbono; os grupos alquilsulfonila, incluindo aquelas porções tendo uma ou

mais ligações sulfonila e de 1 a cerca de 12 átomos de carbono ou de 1 a cerca de 6 átomos de carbono; os grupos aminoalquila, tais como os grupos tendo um ou mais átomos de N e de 1 a cerca de 12 átomos de carbono ou de 1 a cerca de 6 átomos de carbono; a arila carbocíclica tendo 6 ou mais carbonos, particularmente a fenila (por exemplo, R sendo uma porção de bifenila substituída ou não-substituída); e a aralquila, tal como a benzila.

R₁ é preferivelmente C(=O)R', onde R' é adequadamente H ou alquila substituída ou não-substituída, mais preferivelmente a acetila.

R₂ é preferivelmente H ou metila, mais preferivelmente metila.

10 Tipicamente um de X₁ ou X₂ é freqüentemente o hidrogênio. X₂, ou onde permitido X₁, é preferivelmente H; -NHCOalquila, particularmente onde a alquila tiver até 16 átomos de carbono, tal como 1, 4, 7, 15 átomos de carbono e puder ser halossustituída, opcionalmente peralossustituída; -NHalquilaCOOH, particularmente onde a alquila tiver até 4 átomos de carbono; -NHCOCH(NH₂)CH₂SH protegido, onde o NH₂ e/ou o SH estão protegidos; -NHbiotina; -NHarila; -NH(aa)_y, onde aa é um aminoácido acila e y é adequadamente 1, 2 ou 3 e em que qualquer NH₂ é opcionalmente derivatizado ou protegido, como com um grupo terminal amida ou um grupo Boc; -NX₂- formado por ftalimido; alquila, preferivelmente tendo 1 a 4 átomos de carbono; arilalquenila, especialmente a cinamoíla, a qual pode ser substituída como com a 3-trifluormetila;

Os exemplos preferidos do grupo X₂ incluem NHAc, NHCO(CH₂)₂COOH, NHCOCH(NHAlloc)CH₂SFm, NHCO(CH₂)₁₄CH₃, NHTFA, NHCO(CH₂)₂CH₃, NHCOCH₂CH(CH₃)₂, NHCO(CH₂)₆CH₃, NHBiotina, NHBz, 25 NHCOCinn, NHCO-(p-F₃C)-Cinn, NHCOVal-NH₂, NHCOVal-N-Ac, NHCOVal-N-COCinn, NHCOVal-Ala-NH₂, NHCOVal-Ala-N-Ac, NHCOAla-NH₂, OH, OAc, NHAc, NHCO(CH₂)₂COOH, NHCOCH(NHAlloc)CH₂SFm, NHCOCH(NH₂)CH₂SFm, NPht, NH-(m-CO₂Me)-Bz, NHCO(CH₂)₁₄CH₃, NMe₂, NHTFA, NHCO(CH₂)₂CH₃, NHCOCH₂CH(CH₃)₂, NHCO(CH₂)₆CH₃, NHAlloc, 30 NHTroc, NHBiotina, NHBz, NHCOCinn, NHCO-(p-F₃C)-Cinn, NHCOVal-NH₂, NHCOVal-N-Ac, NHCOVal-N-COCinn, NHCOVal-Ala-NH₂, NHCOVal-Ala-N-Ac, NHCOVal-Ala-N-COCinn, NHCOAla-NH₂, NHCOAla-N-Ac, NHCOAla-N-

COCinn, OH, OAc, NHAc, NHCO(CH₂)₂COOH, NHCOCH(NHAlloc)CH₂SFm, Npht, juntamente com grupos similares, onde o número de átomos de carbono é variado ou o aminoácido é modificado ou uma outra modificação deste tipo é feita para dar um grupo similar.

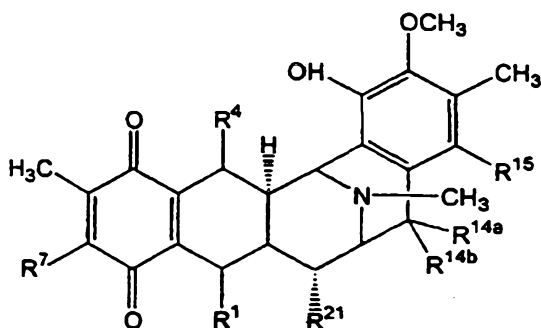
5 Os outros exemplos preferidos do grupo X₂ incluem OH, OAc, OCOCF₃, OCOCH₂CH₂CH₃, OCO(CH₂)₆CH₃, OCO(CH₂)₁₄CH₃, OCOCH=CHPh, OSO₂CH₃ juntamente com grupos similares, onde o número de átomos de carbono é variado ou grupos substituintes diferentes são introduzidos ou uma outra modificação deste tipo é feita para dar um grupo similar.

10 X₃ é preferivelmente OH ou CN.

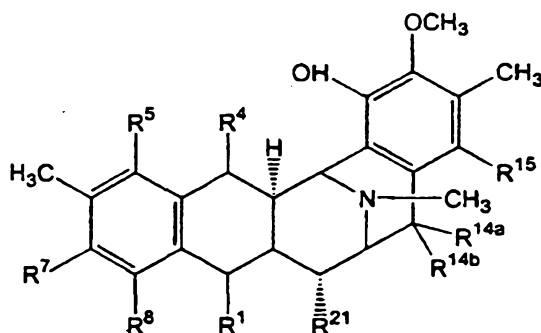
X₄ é H ou Me, preferivelmente Me.

X₅ é H ou C₁₋₁₈ alquila, preferivelmente H.

Em um aspecto desta invenção mais geral, adicional, os compostos são tipicamente da fórmula (XVIIa):

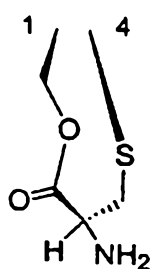


15 ou fórmula (XVIIb):

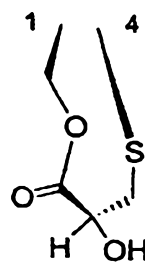


onde R¹ e R⁴ juntos formam um grupo de fórmula (VIa) ou (VIb):

Handwritten signature



VIa



VIb

R^5 é -H ou -OH;

R^7 é -OCH₃ e R^8 é -OH ou R^7 e R^8 juntos formam um grupo -O-CH₂-O-;

R^{14a} e R^{14b} são ambos -H ou um é -H e o outro é -OH, -OCH₃ ou -OCH₂CH₃, ou R^{14a} e R^{14b} juntos formam um grupo ceto; e

R^{15} é -H ou -OH;

R^{21} é -H, -OH ou -CN;

e os derivados, incluindo os seus derivados de acila, especialmente onde R^5 for acetilóxi ou outro grupo acilóxi de até 4 átomos de carbono, e incluindo os derivados onde o grupo -NCH₃- na posição 12 é substituído por -NH- ou -NCH₂CH₃-, e os derivados onde o grupo -NH₂ no composto de fórmula (VIa) e o grupo -OH no composto de fórmula (VIb) são opcionalmente derivatizados.

O grupo R_1 com R_4 pode ser acilado sobre o grupo -CHNH₂- ou -CHOH- presente nas fórmulas (VIa e VIb). Os outros compostos derivados desta invenção compreendem aqueles onde o grupo -CHNH₂ de VIa é substituído por um grupo -CHNHX₁ ou -C(X₂)₂- ou onde o grupo -CHOH de VIb é substituído por CHOX₁ ou -C(X₂)₂-, onde X₁ ou X₂ são como definidos.

Os compostos preferidos são da fórmula (XVIIb).

Além disso, nos compostos preferidos desta invenção, R^7 e R^8 juntos formam um grupo -O-CH₂-O-.

Os derivados de acila podem ser os seus derivados de N-acila ou de N-tioacila, bem como as amidas cíclicas. Os grupos acila podem, de forma ilustrativa, ser a alcanoíla, a haloalcanoíla, a arilalcanoíla, a alquenila, a heterocicililacila, a aroíla, a arilaroíla, a haloaroíla, a nitroaroíla, ou outros



grupos acila. Os grupos acila podem ser de fórmula $-\text{CO}-\text{R}^a$, onde R^a pode ser diversos grupos, tais como alquila, alcóxi, alquilenos, arilalquila, arilalquilenos, aminoácido acila, ou heterociclila, cada um opcionalmente substituído com halo, ciano, nitro, carboxialquila, alcóxi, arila, arilóxi, heterociclila, heterocicilóxi, alquila, amino ou amino substituído. Os outros agentes de acilação incluem os isotiocianatos, tais como os isotiocianatos de arila, notavelmente o isocianato de fenila. Os grupos alquila, alcóxi ou alquilenos de R^a adequadamente têm 1 a 6 ou 12 átomos de carbono, e podem ser lineares, ramificados ou cíclicos. Os grupos arila são tipicamente a fenila, a bifenila ou a naftila. Os grupos heterociclila podem ser aromáticos ou parcial ou completamente insaturados e adequadamente têm 4 a 8 átomos no anel, mais preferivelmente 5 ou 6 átomos no anel, com um ou mais heteroátomos selecionados de nitrogênio, enxofre e oxigênio.

Sem ser exaustivo, os grupos R^a típicos incluem a alquila, a haloalquila, a alcoxialquila, a haloalcoxialquila, o arilalquilenos, o haloalquilalquilenos, a acila, a haloacila, a arilalquila, a alquenila e o aminoácido. Por exemplo, $\text{R}^a-\text{CO}-$ pode ser acetila, trifluoracetila, 2,2,2-tricloroetoxicarbonila, isovalerilcarbonila, trans-3-(trifluormetil)cinamoilcarbonila, heptafluorbutirilcarbonila, decanoilcarbonila, trans-cinamoilcarbonila, butirilcarbonila, 3-cloropropionilcarbonila, cinamoilcarbonila, 4-metilcinamoilcarbonila, hidrocinnamoilcarbonila, ou trans-hexenoilcarbonila, ou alanila, arginila, aspartila, asparagila, cistila, glutamila, glutaminila, glicila, histidila, hidroxiprolila, isoleucila, leucila, lisila, metionila, fenilalanila, prolila, serila, treonila, tironila, triptofila, tirosila, valila, bem como outros grupos aminoácido acila menos comuns, assim como o ftalimido e outras amidas cíclicas. Podem ser encontrados outros exemplos entre os grupos protetores listados.

Os compostos em que $-\text{CO}-\text{R}^a$ é derivado de um aminoácido e incluem um grupo amino podem, eles próprios, formar derivados de acila. Os domínios da N-acila adequados incluem os dipeptídeos, os quais, por sua vez, podem formar derivados de N-acila.

De preferência, R^{14a} e R^{14b} são hidrogênio. De preferência, R^{15} é hidrogênio. Os derivados de O-acila são adequadamente derivados de O-

acila alifáticos, especialmente os derivados de acila de 1 a 4 átomos de carbono, e tipicamente um grupo O-acetila, notavelmente na posição 5.

Os grupos protetores adequados para os fenóis e os grupos hidróxi incluem os éteres e os ésteres, tais como o carbonato de alquila, alcoxialquila, ariloxialquila, alcoxiarcoxialquila, alquilsililalcoxialquila, alquiltioalquila, ariltioalquila, azidoalquila, cianoalquila, cloroalquila, heterocíclico, arilacila, haloarilacila, cicloalquilalquila, alquenila, cicloalquila, alquilarilalquila, alcoxiarilalquila, nitroarilalquila, haloarilalquila, alquilaminocarbonilarilalquila, alquilsulfinilarilalquila, alquilsilila e outros éteres, e arilacila, carbonato de aril alquila, o carbonato alifático, o carbonato de alquilsulfinilarilalquila, o carbonato de alquila, o carbonato de aril haloalquila, o carbonato de aril alquenila, o carbamato de arila, o sulfonato de alquil fosfinila, alquifosfinotioíla, aril fosfinotioíla, aril alquila e outros ésteres. Tais grupos podem opcionalmente ser substituídos com os grupos previamente mencionados em R¹.

Os grupos protetores adequados para as aminas incluem os carbamatos, as amidas, e outros grupos protetores, tais como alquila, arilalquila, sulfo- ou halo-arilalquila, haloalquila, alquilsililalquila, arilalquila, cicloalquilalquila, alquilarilalquila, heterociclilalquila, nitroarilalquila, acilaminoalquila, nitroarilditioarilalquila, dicicloalquilcarboxamidoalquila, cicloalquila, alquenila, arilalquenila, nitroarilalquenila, heterociclilalquenila, heterociclila, hidroxietetociclila, alquilditio, alcóxi- ou halo- ou alquilsulfinil arilalquila, heterociclilacila, e outros carbamatos, e alcanóíla, haloalcanoíla, arilalcanoíla, alquenoíla, heterociclilacila, aroíla, arilaroíla, haloaroíla, nitroaroíla, e outras amidas, bem como alquila, alquenila, alquilsililalcoxialquila, alcoxialquila, cianoalquila, heterociclila, alcoxiarilalquila, cicloalquila, nitroarila, arilalquila, alcóxi- ou hidróxi- arilalquila, e muitos outros grupos. Tais grupos podem opcionalmente ser substituídos com os grupos anteriormente mencionados em R¹.

Os exemplos de tais grupos protetores são dados nas tabelas que se seguem.

proteção para o grupo -OH

	éteres	abreviação
	metila	
	metoximetila	MOM
5	benziloximetila	BOM
	metoxietoximetila	MEM
	2-(trimetilsilil)etoximetila	SEM
	metiltiometila	MTM
	feniltiometila	PTM
10	azidometila	
	cianometila	
	2,2-dicloro-1,1-difluoretila	
	2-cloroetila	
	2-bromoetila	
15	tetraidropiranila	THP
	1-etoxietila	EE
	fenacila	
	4-bromofenacila	
	ciclopropilmetila	
20	alila	
	propargila	
	isopropila	
	cicloexila	
	<i>t</i> -butila	
25	benzila	
	2,6-dimetilbenzila	
	4-metoxibenzila	MPM ou PMB
	<i>o</i> -nitrobenzila	
	2,6-diclorobenzila	
30	3,4-diclorobenzila	
	4-(dimetilamino)carbonilbenzila	

32/11

4-metilsulfinilbenzila

Msib

9-antrilmetila

4-picolila

heptaflúor-*p*-tolila

5 tetraflúor-4-piridila

trimetilsilila

TMS

t-butildimetilsilila

TBDMS

t-butildifenilsilila

TBDPS

triisopropilsilila

TIPS



ésteres

	formato de arila	
	acetato de arila	
	levulinato de arila	
5	pivaloato de arila	ArOPv
	benzoato de arila	
	9-fluorcarboxilato de arila	
	carbonato de aril metila	
	carbonato de 1-adamantila	
10	carbonato de <i>t</i> -butila	BOC-OAr
	carbonato de 4-metilsulfinilbenzila	Msz-Oar
	carbonato de 2,4-dimetilpent-3-ila	Doc-Oar
	carbonato de aril 2,2,2-tricloroetila	
	carbonato de aril vinila	
15	carbonato de aril benzila	
	carbamato de arila	
	dimetilfosfinila	Dmp-OAr
	dimetilfosfinotioíla	Mpt-OAr
	difenilfosfinotioíla	Dpt-Oar
20	metanossulfonato de arila	
	toluenossulfonato de arila	
	2-formilbenzenossulfonato de arila	

proteção para o grupo -NH₂

	carbamatos	abreviação
	metila	
	etila	
5	9-fluorenilmetila	Fmoc
	9-(2-sulfo)fluorenilmetila	
	9-(2,7-dibromo)fluorenilmetila	
	17-tetrabenzo[a,c,g,i]fluorenilmetila	Tbfmoc
	2-cloro-3-indenilmetila	Climoc
10	benz[f]inden-3-ilmetila	Bimoc
	2,7-di <i>t</i> -butil[9-(10,10-dioxo-10,10,10-tetraidrotioxan- til)]metila	DBD-Tmoc
	2,2,2-tricloroetila	Troc
	2-trimetilsililetila	Teoc
15	2-feniletila	hZ
	1-(1-adamantil)-1-metiletila	Adpoc
	2-cloroetila	
	1,1-dimetil-2-cloroetila	
	1,1-dimetil-2-bromoetila	
20	1,1-dimetil-2,2-dibromoetila	DB- <i>t</i> -BOC
	1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetila	TCBOC
	1-metil-1-(4-bifenil)etila	Bpoc
	1-(3,5-di <i>t</i> -butilfenil)-1-1-metiletila	<i>t</i> -Burmeoc
	2-(2'-e 4'-piridil)etila	Pyoc
25	2,2-bis(4'-nitrofenil)etila	Bnpeoc
	<i>n</i> -(2-pivaloilamino)-1,1-dimetiletila	
	2-[(2-nitrofenil)ditio]-1-feniletila	NpSSPeoc
	2-(<i>n,n</i> -dicicloexilcarboxamido)etila	
	<i>t</i> -butila	BOC
30	1-adamantila	1-Adoc
	2-adamantila	2-Adoc

	vinila	Voc
	alila	Aloc ou Alloc
	1-isopropilalila	Ipaoc
	cinamila	Coc
5	4-nitrocinamila	Noc
	3-(3'-piridil)prop-2-enila	Paloc
	8-quinolila	
	<i>n</i> -hidroxipiperidinila	
	alquilditio	
10	benzila	Cbz ou Z
	<i>p</i> -metoxibenzila	Moz
	<i>p</i> -nitrobenzila	PNZ
	<i>p</i> -bromobenzila	
	<i>p</i> -clorobenzila	
15	2,4-diclorobenzila	
	4-metilsulfinilbenzila	Msz
	9-antrilmetila	
	difenilmetila	
	fenotiazinil-(10)-carbonila	
20	<i>n'</i> - <i>p</i> -toluenossulfonilaminocarbonila	
	<i>n'</i> -fenilaminotiocarbonila	

36

	amidas	
	formamida	
	acetamida	
	cloroacetamida	
5	trifluoracetamida	TFA
	fenilacetamida	
	3-fenilpropanamida	
	pent-4-enamida	
	picolinamida	
10	3-piridilcarboxamida	
	benzamida	
	<i>p</i> -fenilbenzamida	
	<i>n</i> -ftalimida	
	<i>n</i> -tetracloroftalimida	TCP
15	4-nitro- <i>n</i> -ftalimida	
	<i>n</i> -ditiassuccinimida	Dts
	<i>n</i> -2,3-difenilmaleimida	
	<i>n</i> -2,5-dimetilpirrol	
	<i>n</i> -2,5-bis(triisopropilsiloxil)pirrol	BIPSOP
20	aduto de <i>n</i> -1,1,4,4-tetrametildissiliazaciclopentano	STABASE
	1,1,3,3-tetrametil-1,3-dissilaisoindolina	BSB
	grupos protetores de -NH especiais	
	<i>n</i> -metilamina	
	<i>n</i> - <i>t</i> -butilamina	
25	<i>n</i> -alilamina	
	<i>n</i> -[2-trimetilsilil]etóxi]metilamina	SEM
	<i>n</i> -3-acetoxipropilamina	
	<i>n</i> -cianometilamina	
	<i>n</i> -(1-isopropil-4-nitro-2-oxo-3-pirrolin-3-il)amina	
30	<i>n</i> -2,4-dimetoxibenzilamina	Dmb

	2-azanorbornenos	
	<i>n</i> -2,4-dinitrofenilamina	
	<i>n</i> -benzilamina	Bn
	<i>n</i> -4-metoxibenzilamina	MPM
5	<i>n</i> -2,4-dimetoxibenzilamina	DMPM
	<i>n</i> -2-hidroxibenzilamina	Hbn
	<i>n</i> -(difenilmetil)amino	DPM
	<i>n</i> -bis(4-metoxifenil)metilamina	
	<i>n</i> -5-dibenzossuberilamina	DBS
10	<i>n</i> -trifenilmetilamina	Tr
	<i>n</i> -[(4-metoxifenil)difenilmetil]amino	MMTr
	<i>n</i> -9-fenilfluorenilamina	Pf
	<i>n</i> -ferrocenilmetilamina	Fcm
	<i>n</i> '-óxido de <i>n</i> -2-picolilamina	
15	<i>n</i> -1,1-dimetiltiometilenoamina	
	<i>n</i> -benzilidenoamina	
	<i>n</i> - <i>p</i> -metoxibenzilidenoamina	
	<i>n</i> -difenilmetilenoamina	
	<i>n</i> -(5,5-dimetil-3-oxo-1-cicloexenil)amina	
20	<i>n</i> -nitroamina	
	<i>n</i> -nitrosoamina	
	difenilfosfinamida	Dpp
	dimetiltiofosfinamida	Mpt
	difeniltiofosfinamida	Ppt
25	fosforamidato de dibenzila	
	2-nitrobenzenossulfenamida	Nps
	<i>n</i> -1-(2,2,2-trifluoro-1,1-difenil)etilsulfenamida	TDE
	3-nitro-2-piridinassulfenamida	Npys
	<i>p</i> -toluenossulfonamida	Ts
30	benzenossulfonamida	

Uma classe preferida de compostos desta invenção inclui os compostos de fórmula (XVIIb), onde uma ou mais, preferivelmente todas das

seguintes condições, são atendidas:

o grupo amino no grupo de fórmula (VIa) é derivatizado;

o grupo hidróxi no grupo de fórmula (VIb) é derivatizado;

R^5 é OR_1 ;

5

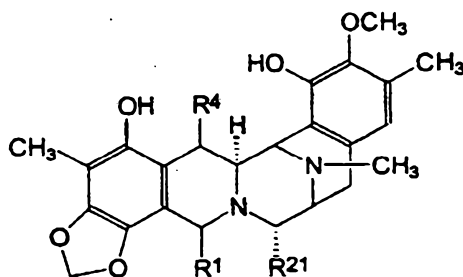
R^7 e R^8 juntos formam um grupo $-O-CH_2-O-$;

R^{14a} e R^{14b} são ambos $-H$;

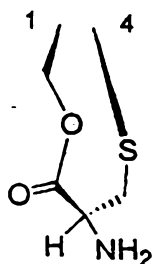
R^{15} é H ; e/ou

R^{21} é $-OH$ ou $-CN$.

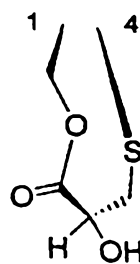
10 Os produtos de ecteinascidina particulares desta invenção incluem os compostos da fórmula (XVIII);



onde R_1 e R_4 formam um grupo de fórmula (VIa ou VIb):



VIa



VIb

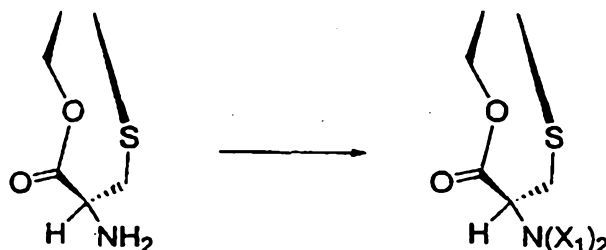
R^{21} é $-H$, $-OH$ ou $-CN$, mais particularmente $-OH$ ou $-CN$;

15 e os seus derivados de acila, mais particularmente os derivados de 5-acila, incluindo o derivado de 5-acetila, e onde o grupo $-NH_2$ na estrutura de fórmula (VIa) e o grupo $-OH$ na estrutura de fórmula (VIb) são opcionalmente derivatizados.

Os compostos da presente invenção, notavelmente com um de dois grupos X_1 podem ser preparados sinteticamente a partir do composto

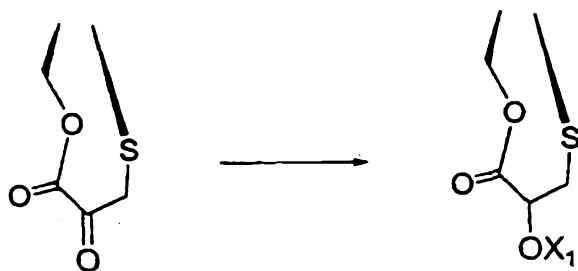
32

intermediário (47) descrito na Patente U.S. Nº 5.721.362, ou de um composto similar. Assim, a presente invenção proporciona um processo o qual envolve a derivatização do grupo amino da ponte 1,4, de acordo com o seguinte esquema de reação:



- 5 onde X_1 é como definido, e os outros grupos substituintes sobre a molécula podem ser protegidos ou derivatizados, conforme desejado ou apropriado.

Os compostos desta invenção, notavelmente com os grupos X_2 sendo $-OX_2$, podem ser preparados a partir do composto intermediário (15) descrito na Patente U.S. Nº 5.721.362, ou de um composto similar. Assim, a presente invenção proporciona um processo que envolve a derivatização do grupo amino da ponte 1,4, de acordo com o seguinte esquema de reação:



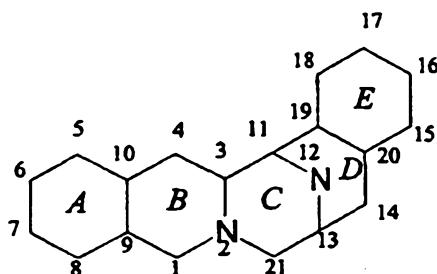
- onde X_1 é como definido, e os outros grupos substituintes sobre a molécula podem ser protegidos ou derivatizados, conforme desejado ou apropriado. A reação pode processar-se com a formação de um substituinte $-OX_1$, onde X_1 é hidrogênio, e então a conversão em um composto, onde X_1 é um outro grupo.

Será aparente que os compostos desta invenção podem também ser preparados por modificação das etapas sintéticas empregadas na Patente U.S. Nº 5.721.362. Assim, por exemplo, podem ser introduzidos diferentes grupos reativos em posições funcionais, por exemplo nas posições

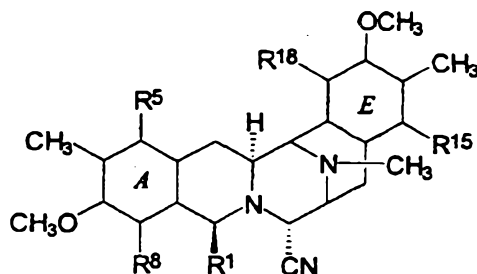
5 ou 18.

É proporcionada uma rota mais geral para os compostos desta invenção, e foi primeiramente descrita no WO 00/69862, incorporado aqui na totalidade por referência e a partir do qual é reivindicada prioridade.

5 Um processo típico deste pedido WO em relação ao método para preparar um composto com uma estrutura de anel fundido de fórmula (XIV):



o qual compreende uma ou mais reações começando a partir de um composto 21-ciano de fórmula (XVI):



10 onde:

R^1 é um grupo amidometileno ou um grupo aciloximetileno;

R^5 e R^8 são independentemente escolhidos a partir de -H, -OH ou -OCOCH₂OH, ou R^5 e R^8 são ambos ceto e o anel A é um anel de *p*-benzoquinona;

15 R^{14a} e R^{14b} são ambos -H ou um é -H e o outro é -OH, -OCH₃ ou -OCH₂CH₃ ou R^{14a} e R^{14b} juntos formam um grupo ceto; e

R^{15} e R^{18} são independentemente escolhidos a partir de -H ou -OH, ou R^5 e R^8 são ambos ceto e o anel A é um anel de *p*-benzoquinona.

20 Em particular, um tal método pode proporcionar uma rota para os materiais de partida para as reações dos Esquemas I e II, juntamente

com compostos relacionados.

As atividade antitumorais destes compostos incluem as leucemias, o câncer do pulmão, o câncer do cólon, o câncer do rim, o câncer da próstata, o câncer ovariano, o câncer de mama, os sarcomas e os melanomas.

Uma outra modalidade especialmente preferida da presente invenção são as composições farmacêuticas úteis como agentes antitumor, as quais contêm como ingrediente ativo um composto, ou compostos, da invenção, bem como os processos para a sua preparação.

Os exemplos de composições farmacêuticas incluem qualquer sólido (comprimidos, pílulas, cápsulas, grânulos etc.) ou líquido (soluções, suspensões ou emulsões) com composição adequada ou administração oral, tópica ou parenteral.

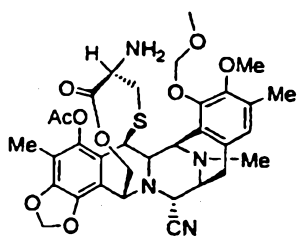
A administração dos compostos ou das composições da presente invenção pode ser qualquer método adequado, tal como a infusão intravenosa, a preparação oral, a preparação intraperitoneal e intravenosa.

Para a evitação de dúvida, as estereoquímicas indicadas neste relatório descritivo de patente são baseadas no entendimento da estereoquímica correta dos produtos naturais. Na medida em que for descrito um erro na estereoquímica especificada, então a correção apropriada necessita ser feita nas fórmulas dadas em todas as partes neste relatório descritivo de patente. Além disso, na medida em que as sínteses forem capazes de modificação, esta invenção se estende aos estereoisômeros.

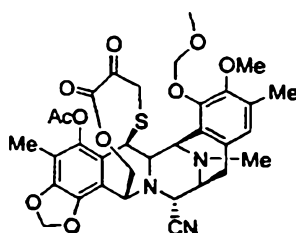
Descrição Detalhada dos Processos Preferidos

Os compostos da presente invenção podem ser sinteticamente preparados a partir dos compostos intermediários 47 e 15 descritos na Patente U.S. Nº 5.721.362, do composto 36 descrito em WO 00/69862 e a partir dos produtos secundários (numerados aqui como 23 e 24) obtidos em algumas etapas de desproteção usando o $AlCl_3$ do composto 33 de WO 00/69862.

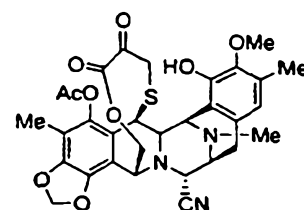
WZ



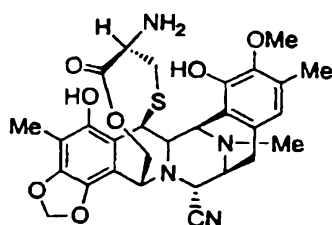
47 (1)



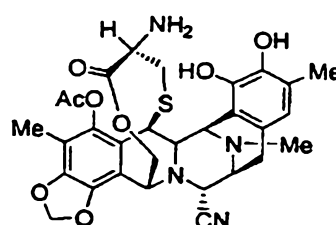
15 (10)



36 (5)



(23)



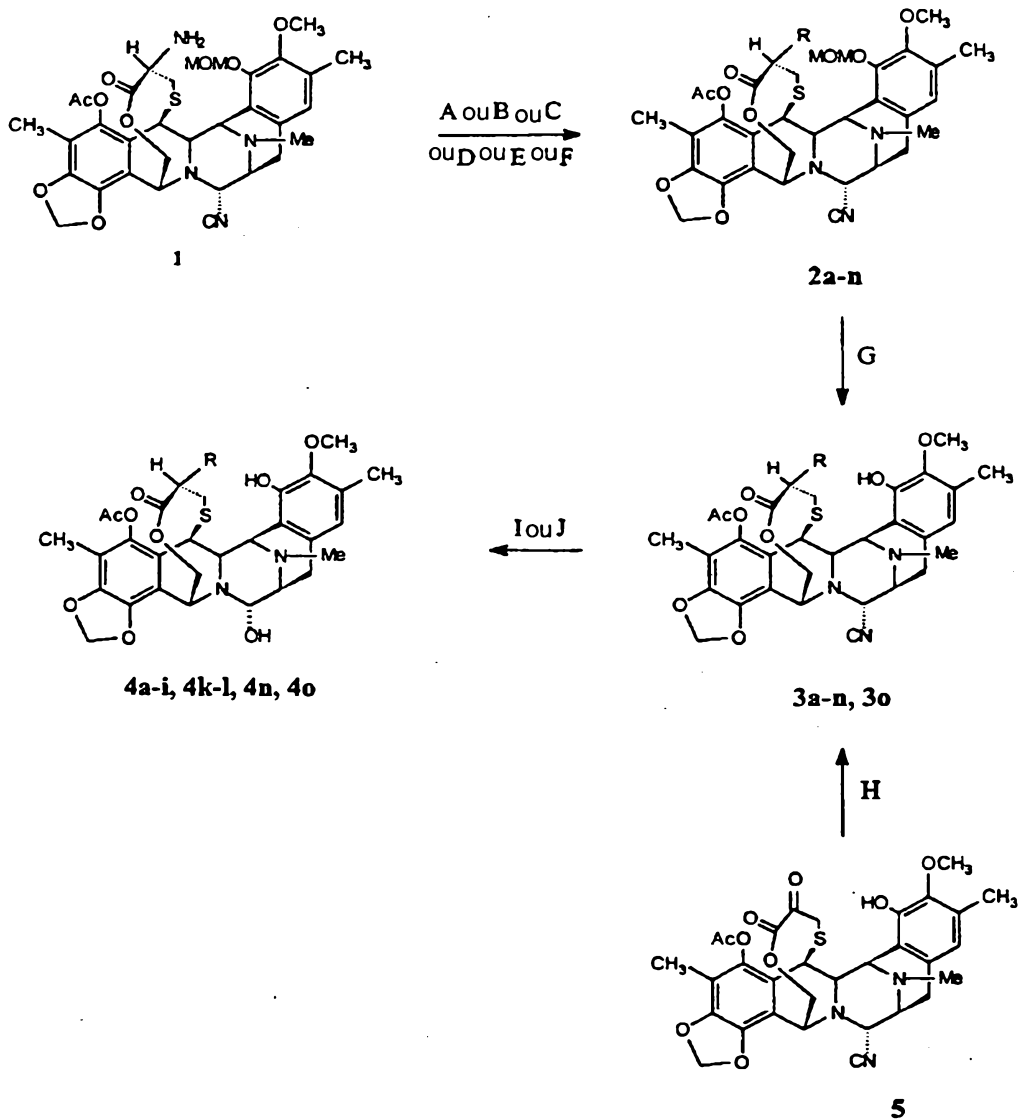
(24)

O composto (1) corresponde ao intermediário sintético (47) descrito na patente US nº 5.721.362. Os compostos 27 e 28 incluídos na Tabela IV são descritos como 35 e 34 no WO 00/69862.

5 Alguns dos métodos preferidos de produzir o composto de fórmula I são descritos abaixo, nos esquemas de reação que se seguem, com exemplos de grupos substituintes típicos. Estes substituintes típicos não são limitativos da invenção, e o processo é para ser entendido no sentido mais geral, sem consideração especial às identidades indicadas pelas letras de código.

10 Diversos compostos antitumorais ativos têm sido preparados a partir destes compostos e é acreditado que possam ser formados muito mais compostos de acordo com os ensinamentos da presente descrição.

Esquema I



R: a: AcNH-

b: F₃C CONH-

c: CH₃(CH₂)₂ CONH-

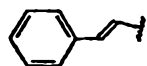
d: (CH₃)₂CHCH₂ CONH-

e: CH₃(CH₂)₆ CONH-

f: CH₃(CH₂)₁₄ CONH-

g: BzNH-

h: CinnCONH-



Cinn:

i: p-F₃C-CinnCONH-

j: PhN-

k: BiotinaCONH-

l: HO₂CCH₂CH₂ CONH-

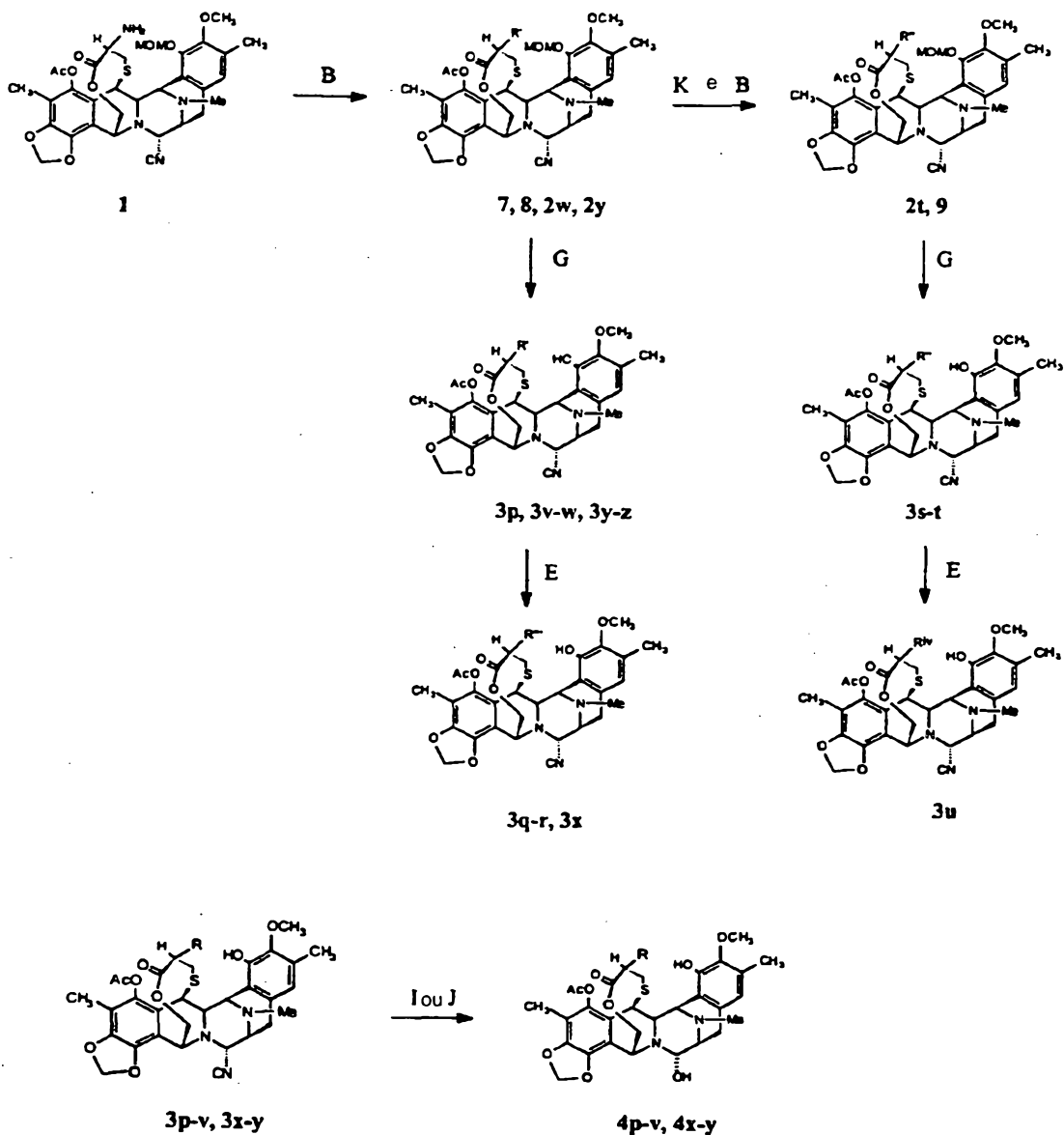
m: (CH₃)₂N-

n: BnNH-

o: PrNH-



Esquema II

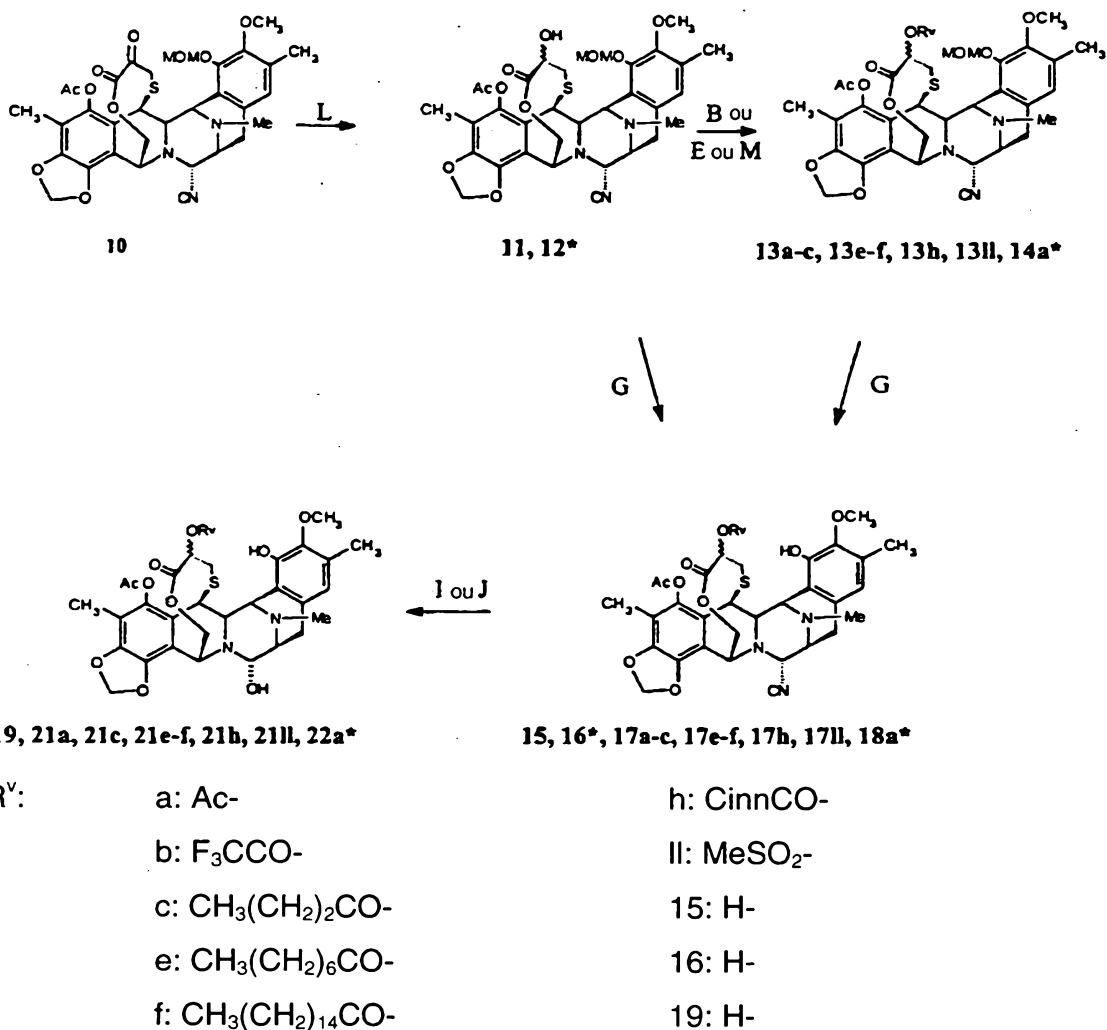


R = R', R'', R''', R^{iv}

- | | |
|----------------------------------|---|
| R: p: NH ₂ -ValCONH- | w: Ac-N-AlaCONH- |
| q: Ac-N-ValCONH- | x: CinnCO-N-AlaCONH- |
| r: CinnCO-N-ValCONH- | y: FmSCH ₂ CH(NHAlloc)CONH- |
| s: NH ₂ -Ala-ValCONH- | z: FmSCH ₂ CH(NH ₂)CONH- |
| t: Ac-N-Ala-ValCONH- | 7: Boc-N-ValCONH- |
| u: CinnCO-N-Ala-ValCONH- | 8: Boc-N-AlaCONH- |
| v: NH ₂ -AlaCONH- | 9: Boc-N-Ala-ValCONH |

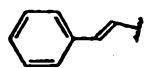
Handwritten signature

Esquema III

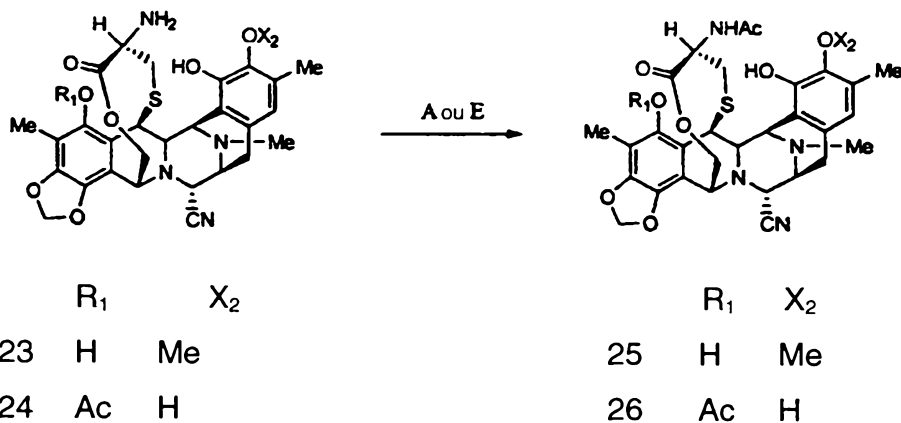


5

Cinn:



Esquema IV



10

Os tipos de reação são os seguintes:

Os métodos A, B, C, E e M incluem diferentes métodos de acilação com cloretos de ácidos, anidridos, ácidos ou cloretos de sulfonila, para obter as ligações de amida ou de éster.

5 Os métodos D e H envolvem as reações de alquilação redutiva entre um aldeído e 1 ou uma amina e 5 para dar 2m ou 3o.

O método F transforma o composto 1 em 2n por reação com BnBr e Cs_2CO_3 .

10 O método G envolve a desproteção do grupo metoximetila (MOM) ou dos grupos MOM/terc-butiloxi carbonila ou dos grupos MOM/alilóxi carbonila usando o trimetilclorossilano (TMSCl) e o iodeto de sódio.

Os métodos I (AgNO_3) e J (CuBr) convertem CN em OH na posição C-21.

15 O método K envolve a hidrólise de uma ligação carbamato usando o ácido trifluoracético aquoso.

O método L converte um grupo carbonila em um álcool por redução com NaCNBH_3 , na presença de ácido acético. Com esta reação é gerado um novo centro quiral. Levando-se em consideração os efeitos estéricos e os dados espectroscópicos, parece que o composto principal (11) tem configuração R neste centro e o produto secundário (12*) tem configuração S. Nesta base, 13, 15, 17, 19, 21 terão configuração R e 14*, 18* e 22* terão configuração S. Estas especificações foram feitas com base nos dados espectrais disponíveis e como tais, na ausência de estudos específicos para confirmar as especificações, devem ser consideradas como somente tentativa.

20

25

Podem ser usados processos modificados para preparar os outros compostos desta invenção. Em particular, o material de partida e/ou os reagentes e as reações podem ser variados para adequar outras combinações dos grupos substituintes.

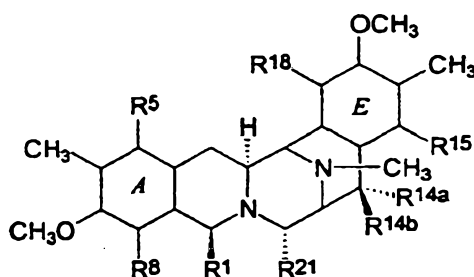
30 Em um outro aspecto, a presente invenção é dirigida ao uso de um composto conhecido, a safracina B, também referida como quinonamina, em síntese hemi-sintética.

WZ

Mais geralmente, a invenção relaciona-se a um processo hemi-sintético para a formação de intermediários, derivados e estruturas relacionadas de ecteinascidina ou outros compostos de tetraidroisoquinolinafenol começando a partir dos alcalóides naturais de bis(tetraidroisoquinolina).

5 Os materiais de partida preferidos adequados, para o processo hemi-sintético, incluem as classes de antibióticos de saframicina e safracina, disponíveis a partir de diferentes caldos de cultura, e também as classes de compostos de reineramicina e xestomicina, disponíveis de esponjas marinhas.

10 Uma fórmula (XV) geral para os compostos de partida é como se segue:



onde:

15 R^1 é um grupo amidometileno, tal como $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{CR}^{25a}\text{R}^{25b}\text{R}^{25c}$, onde R^{25a} e R^{25b} formam um grupo ceto ou um é $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$ ou $-\text{OCOCH}_3$ e o outro é $-\text{CH}_2\text{COCH}_3$, $-\text{H}$, $-\text{OH}$ ou $-\text{OCOCH}_3$, desde que quando R^{25a} for $-\text{OH}$ ou $-\text{NH}_2$, então R^{25b} não seja $-\text{OH}$, e R^{25c} é $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, ou R^1 é um grupo aciloximetileno, tal como $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{R}$, onde R é $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_3$ ou $-\text{CH}_3$;

20 R^5 e R^8 são independentemente escolhidos a partir de $-\text{H}$, $-\text{OH}$ ou $-\text{OCOCH}_2\text{OH}$, ou R^5 e R^8 são ambos ceto e o anel A é um anel de *p*-benzoquinona;

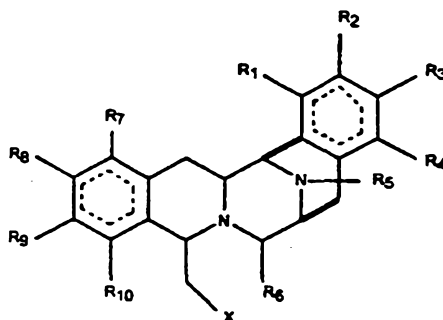
R^{14a} e R^{14b} são ambos $-\text{H}$ ou um é $-\text{H}$ e o outro é $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$ ou $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, ou R^{14a} e R^{14b} juntos formam um grupo ceto;

25 R^{15} e R^{18} são independentemente escolhidos a partir de $-\text{H}$, $-\text{OH}$, ou R^5 e R^8 são ambos ceto e o anel A é um anel de *p*-benzoquinona; e

R^{21} é $-\text{OH}$ ou $-\text{CN}$.

WJ

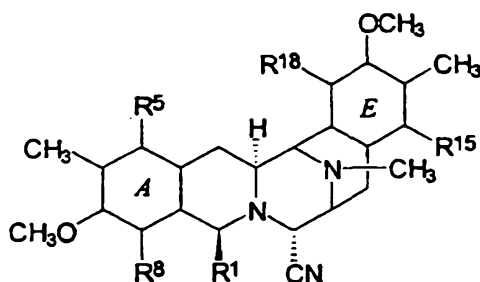
Uma fórmula mais geral para esta classe de compostos é proporcionada abaixo:



em que os grupos substituintes definidos por R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo em H, OH, OCH_3 , CN, $=O$, CH_3 ; em que X são as diferentes funcionalidades amida ou éster contidas nos produtos naturais mencionados; em que cada círculo pontilhado representa uma, duas ou três ligações duplas opcionais.

Desse modo, de acordo com a presente invenção, nós agora proporcionamos rotas hemi-sintéticas para a produção de compostos novos e conhecidos. As rotas hemi-sintéticas da invenção, cada uma, compreendem diversas etapas de transformação para chegar no produto desejado. Cada etapa em si é um processo de acordo com esta invenção. A invenção não está limitada às rotas que são exemplificadas, e podem ser proporcionadas rotas alternativas, por exemplo, alterando-se a ordem das etapas de transformação, conforme apropriado.

Em particular, esta invenção envolve o fornecimento de um material de partida 21-ciano de fórmula geral (XVI):



onde R^1 , R^5 , R^8 , R^{14a} , R^{14b} , R^{15} e R^{18} são como definidos.



na posição 21, podem também representar possíveis materiais de partida. Em geral, qualquer derivado capaz de produção por substituição nucleofílica do grupo 21-hidróxi dos compostos de fórmula (XV), em que R^{21} é um grupo hidróxi, é um candidato. Os exemplos de substituintes em 21 adequados
5 incluem, porém não estão limitados ao:

um grupo mercapto;

um grupo alquiltio (o grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono);

10 um grupo ariltio (o grupo arila tendo de 6 a 10 átomos de carbono e sendo não-substituído ou substituído por de 1 a 5 substituintes selecionados a partir de, por exemplo, grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono, grupos alcóxi tendo de 1 a 6 átomos de carbono, átomos de halogênio, grupos mercapto e grupos nitro);

um grupo amino;

15 um mono- ou dialquilamino (o, ou cada, grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono);

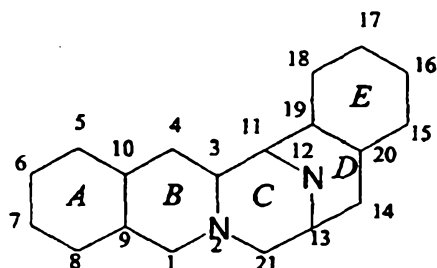
um grupo mono- ou diarilamino (o, ou cada, grupo arila sendo como definido acima em relação aos grupos ariltio);

20 um grupo α -carbonilalquila de fórmula $-C(R^a)(R^b)-C(=O)R^c$, onde R^a e R^b são selecionados a partir de átomos de hidrogênio, grupos alquila tendo de 1 a 20 átomos de carbono, grupos arila (como definidos acima em relação aos grupos ariltio) e grupos aralquila (em que um grupo alquila tendo de 1 a 4 átomos de carbono é substituído por um grupo arila como definido acima em relação aos grupos ariltio), com a condição que um
25 de R^a e R^b seja um átomo de hidrogênio;

R^c é selecionado a partir de um átomo de hidrogênio, um grupo alquila tendo de 1 a 20 átomos de carbono, grupos arila (como definidos acima em relação aos grupos ariltio), um grupo aralquila (em que um grupo alquila tendo de 1 a 4 átomos de carbono é substituído por um grupo arila como definido acima em relação aos grupos ariltio), um grupo alcóxi tendo
30 de 1 a 6 átomos de carbono, um grupo amino ou um grupo mono- ou dialquilamino, como definido acima.



Assim, em um aspecto mais geral, a presente invenção relaciona-se aos processos onde a primeira etapa é para formar um derivado em 21 usando um reagente nucleofílico. Refere-se a tais compostos como compostos 21-Nuc. Os compostos 21-Nuc de material de partida preferidos têm a estrutura de fórmula (XIV):



onde pelo menos um anel A ou E é quinólico.

Desse modo, além do uso dos compostos 21-ciano, os processos usando outros compostos contendo nucleófilo, para produzir compostos similares de fórmula (XVI), em que a posição 21 é protegida por outro grupo nucleofílico, um grupo 21-Nuc, são também considerados. Por exemplo, um composto 21-Nuc de fórmula (XVI), com um substituinte de alquilamino na posição 21, pode ser produzido por reação do composto de fórmula (XV), em que R^{21} é um grupo hidróxi, com uma alquilamina adequada. Um composto 21-Nuc de fórmula (XVI), com um substituinte alquiltio na posição 21, pode também ser produzido por reação do composto de fórmula (XV), em que R^{21} é um grupo hidróxi, com um alcanotiol adequado. Alternativamente, um composto 21-Nuc de fórmula (XVI), com um substituinte de α -carbonilalquila na posição 21, pode ser produzido por reação do composto de fórmula (XV), em que R^{21} é um grupo hidróxi, com um composto de carbonila adequado, tipicamente na presença de uma base. Outras rotas estão disponíveis para outros compostos 21-Nuc.

A presença do grupo 21-ciano é requerida para alguns dos produtos finais, notavelmente a ecteinascidina 770 e a ftalascidina, ao passo que para outros produtos finais, ele atua como um grupo protetor, o qual pode ser prontamente convertido em outro substituinte, tal como o grupo 21-hidróxi. A adoção do composto 21-ciano como o material de partida estabele-

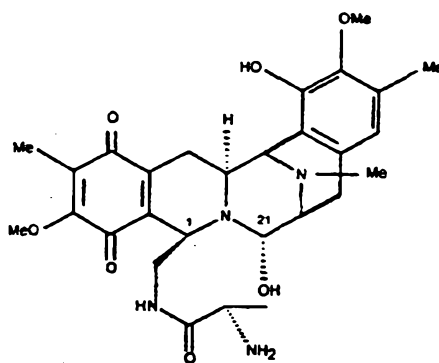


za efetivamente a molécula durante as etapas sintéticas seguintes, até ele ser opcionalmente removido. Outros compostos 21-Nuc podem oferecer esta e outras vantagens.

Os materiais de partida preferidos incluem aqueles compostos de fórmula (XV) ou (XVI) onde R^{14a} e R^{14b} são ambos hidrogênio. Os materiais de partida preferidos também incluem os compostos de fórmula (XV) ou (XVI) onde R^{15} é hidrogênio. Além disso, os materiais de partida preferidos incluem os compostos de fórmula (XV) ou (XVI) onde o anel *E* é um anel fenólico. Os materiais de partida preferidos adicionalmente incluem os compostos de fórmula (XV) ou (XVI) onde pelo menos um, melhor, pelo menos dois ou três, de R^5 , R^8 , R^{15} e R^{18} não é hidrogênio.

Os exemplos de materiais de partida adequados para esta invenção incluem a saframicina A, saframicina B, a saframicina C, a saframicina G, a saframicina H, a saframicina S, a saframicina Y_3 , a saframicina Yd_1 , a saframicina Ad_1 , a saframicina Yd_2 , a saframicina AH_2 , a saframicina AH_2Ac , a saframicina AH_1 , a saframicina AH_1Ac , a saframicina AR_3 , a renieramicina A, a renieramicina B, a renieramicina C, a renieramicina D, a renieramicina E, a renieramicina F, a xestomicina, a saframicina D, a saframicina F, a saframicina Mx-1, a saframicina Mx-2, a safracina A, a safracina B e a saframicina R. Os materiais de partida preferidos têm um grupo ciano na posição 21, para o grupo R^{21} .

Em um aspecto particularmente preferido, a invenção envolve um processo hemi-sintético, em que as etapas de transformação são aplicadas à safracina B:

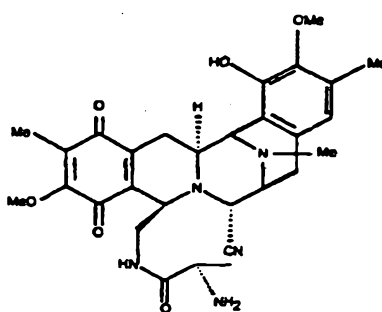


Safracina B



A safracina B apresenta um sistema de anéis exatamente relacionado às ecteinascidinas. Este composto tem a mesma estrutura de pentaciclo e o mesmo padrão de substituição no anel aromático do lado direito, o anel E.

5 Os materiais de partida mais preferidos desta invenção têm um grupo 21-ciano. O composto atualmente mais preferido da presente invenção é o composto de Fórmula 2. Este composto é obtido diretamente da safracina B e é considerado um intermediário-chave no processo hemi-sintético.



Composto 2

10 Cianossafracina B por fermentação de uma cepa produtora de safracina B de *Pseudomonas fluorescens*, e preparação do caldo cultivado usando íon cianeto. A cepa preferida de *Pseudomonas fluorescens* é a cepa A2-2, FERM BP-14, que é empregada no procedimento da EP-A-055 299.

15 Uma fonte adequada de íon cianeto é o cianeto de potássio. Em uma preparação típica, o caldo é filtrado e o íon cianeto em excesso é adicionado. Após um intervalo apropriado de agitação, tal como 1 hora, o pH é tornado alcalino, digamos pH 9,5, e uma extração orgânica dá um extrato bruto, o qual pode ser adicionalmente purificado para dar a cianossafracina B.

20 Em geral, a conversão do composto de partida 21-ciano em um produto desta invenção envolve:

a) a conversão, se necessária, de um sistema de quinona para o anel E no sistema de fenol;

25 b) a conversão, se necessária, de um sistema de quinona para o anel A no sistema de fenol;

c) a conversão do sistema de fenol para o anel A no anel de



metilenodioxifenol;

d) a formação do sistema de anel espiro ligado com ponte de fórmula (IV), (VI) ou (VII) através da posição 1 e da posição 4 no anel B; e

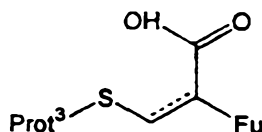
e) a derivatização conforme apropriada, tal como a acilação.

5 A etapa (a), a conversão, se necessária, de um sistema de quinona para o anel E no sistema de fenol, pode ser efetuada por procedimentos convencionais de redução. Um sistema de reagente adequado é o hidrogênio com um catalisador de paládio-carbono, embora outros sistemas redutores possam ser empregados.

10 A etapa (b), a conversão, se necessária, de um sistema de quinona para o anel A no sistema de fenol, é análoga à etapa (a), e não é necessitado mais detalhe.

A etapa (c), a conversão do sistema de fenol para o anel A no anel de metilenodioxifenol, pode ser efetuada em diversos modos, possivelmente junto com a etapa (b). Por exemplo, um anel de quinona A pode ser desmetilado no substituinte metóxi na posição 7 e reduzido para uma diidroquinona e capturado com um reagente eletrofílico adequado, tal como o CH_2Br_2 , o BrCH_2Cl , ou um reagente divalente similar, produzindo diretamente o sistema de anel de metilenodióxi, ou com um reagente divalente, tal como o tiocarbonildiimidazol, que produz um sistema de anel de metilenodióxi substituído, o qual pode ser convertido no anel desejado.

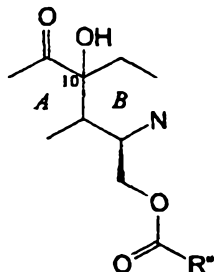
20 A etapa (d) é tipicamente efetuada por substituição apropriada na posição 1 com um reagente de formação de ponte, que pode auxiliar a formação da ponte desejada, formando uma exendo quinona metida na posição 4 e permitindo que a metida reaja com o substituinte em 1 para ocasionar a estrutura com ponte. Os reagentes de formação de ponte preferidos são de fórmula (XIX)



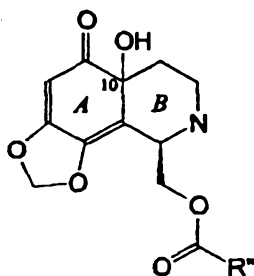
onde Fu indica um grupo funcional protegido, tal como um grupo $-\text{NHProt}^{4a}$ ou OProt^{4b} , Prot^3 é um grupo protetor, e a linha pontilhada mostra uma liga-

ção dupla opcional.

Adequadamente, a metida é formada primeiramente introduzindo-se um grupo hidróxi na posição 10, na junção dos anéis A e B, para dar uma estrutura parcial de fórmula (XX):



5 ou mais preferivelmente uma estrutura parcial de fórmula (XXI):



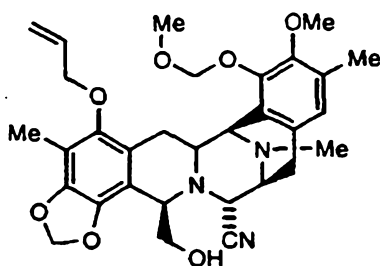
onde o grupo R'' é escolhido para o grupo desejado de fórmula (IV), (V), (VI) ou (VII). Para os primeiros dois tais grupos, o grupo R'' tipicamente toma a forma -CHF_u-CH₂-SProt³. Os grupos protetores podem então ser removidos e modificados, conforme apropriado, para dar o composto desejado.

10 Um procedimento típico para a etapa (d) é proporcionado na Patente US 5.721.362, incorporada por referência. É feita referência particular à passagem na coluna 8, etapa (I) e Exemplo 33 da Patente US, e a passagens relacionadas.

15 A derivatização na etapa (e) pode incluir a acilação, por exemplo com um grupo R^a-CO-, bem como a conversão do grupo 12-NCH₃ em 12-NH ou 12-NCH₂CH₃. Tal conversão pode ser efetuada antes ou após as outras etapas, usando os métodos disponíveis.

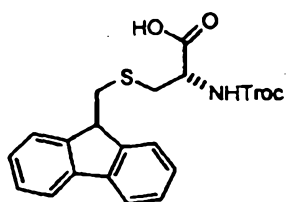
Como forma de ilustração, pode ser transformado no Intermediário 25;

Handwritten signature or mark.

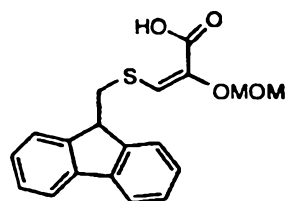


INT-25

e a partir deste derivado é possível introduzir diversos derivados de cisteína, que podem ser transformados nos compostos desta invenção. Os derivados de cisteína preferidos são exemplificados pelos seguintes dois compostos:



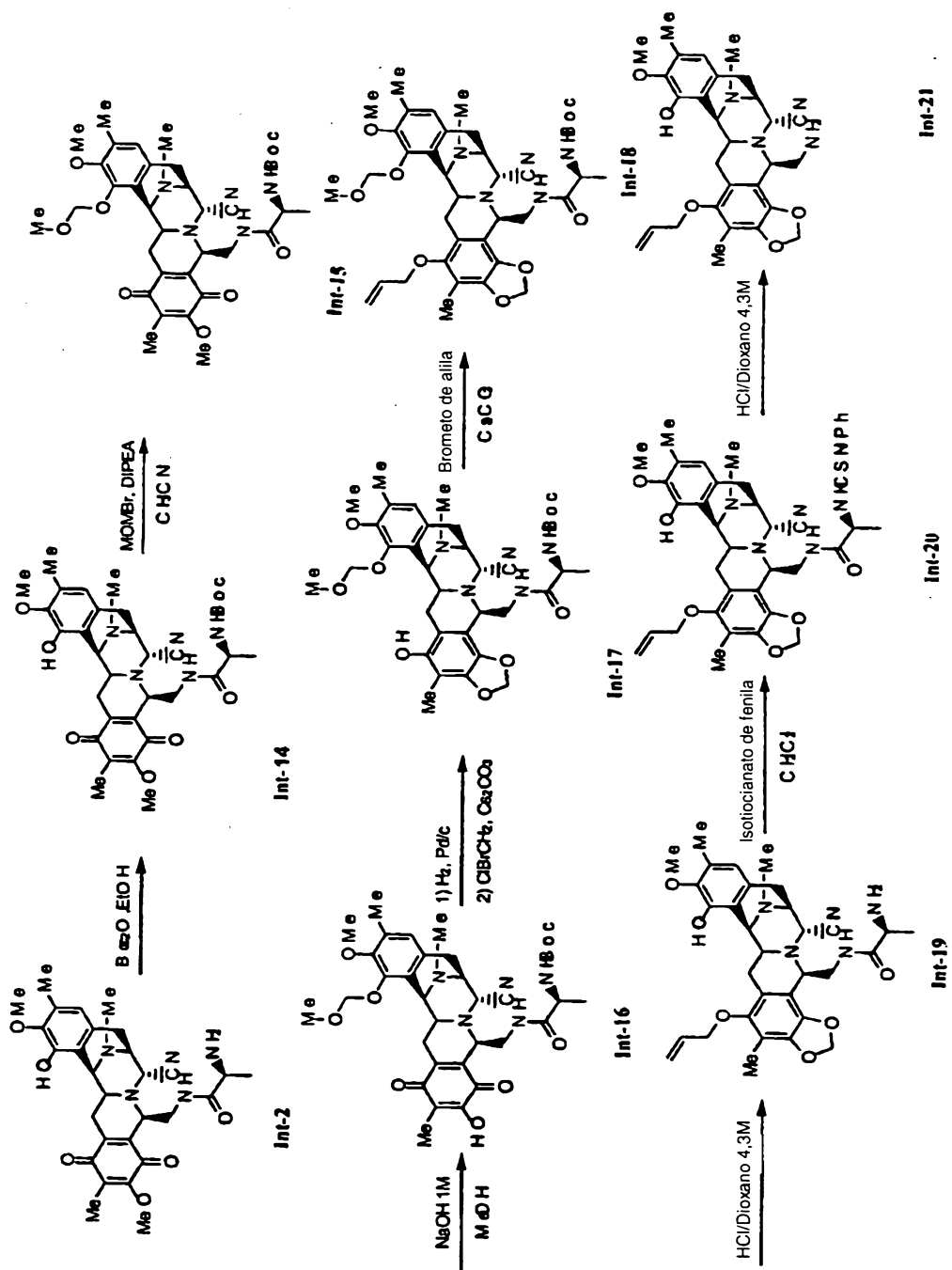
Int-29



Int-37

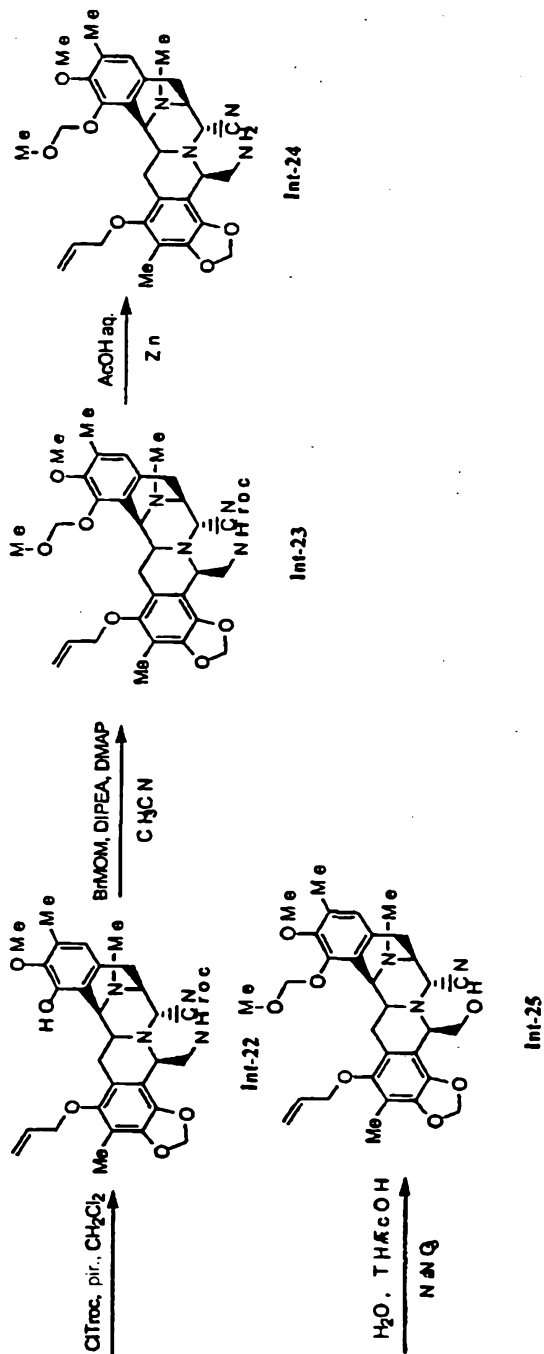
- 5 Um método desta invenção transforma a cianossafracina B no intermediário Int-25 através de uma seqüência de reações, que envolve essencialmente (1) a remoção do grupo metóxi colocado no anel A, (2) a redução do anel A e a formação do grupo metileno-dióxi em um pote, (3) a hidrólise da função amida colocada sobre o carbono 1, (4) a transformação do
- 10 grupo amina resultante em grupo hidroxila, ver o esquema V.

Esquema V



[Handwritten signature]

[Handwritten signature]





O método evita a proteção e a desproteção da função de álcool primário na posição 1 no anel B do composto Int-25, usando diretamente um resíduo de cisteína Int-29 para formar o intermediário Int-27. O derivado de cisteína Int-29 está protegido no grupo amino com o grupo protetor de β - β -tricloroetoxicarbonila a fim de ter compatibilidade com os grupos alila e MOM existentes. O intermediário Int-27 é diretamente oxidado e ciclado. Estas circunstâncias, juntamente com uma estratégia diferente de desproteção nos últimos estágios da síntese, tornam a rota nova e mais receptiva ao desenvolvimento industrial do que o processo da US 5.721.362.

10 A conversão do composto 2-ciano no Intermediário Int-25 normalmente envolve as seguintes etapas (ver o Esquema V):
formação do composto protegido de Fórmula Int-14 por reação de Int-2 com o *terc*-butoxicarbonil anidrido;

15 conversão de Int-14 no composto diprotégido de Fórmula Int-15 por reação com o éter bromometilmetílico e a diisopropiletilamina, em acetonitrila;

eliminação seletiva do grupo metóxi do sistema de quinona em Int-15 para obter o composto de Fórmula Int-16, por reação com uma solução metanólica de hidróxido de sódio;

20 transformação de Int-16 no composto de metileno-dióxi de Fórmula Int-18, por emprego da seqüência preferida a seguir: (1) o grupo quinona do composto Int-16 é reduzido com 10% de Pd/C, sob atmosfera de hidrogênio; (2) o intermediário de hidroquinona é convertido no composto de metilenodióxi de Fórmula Int-17, por reação com o bromoclorometano e o carbonato de cézio, sob atmosfera de hidrogênio; (3) o Int-17 é transforma-
25 do no composto de Fórmula Int-18 por proteção do grupo hidroxila livre como um grupo OCH_2R . Esta reação é efetuada com o BrCH_2R e o carbonato de cézio, onde R pode ser arila, $\text{CH}=\text{CH}_2$, OR' etc.;

30 eliminação dos grupos protetores de *terc*-butoxicarbonila e metiloximetila do Int-18 para proporcionar o composto de Fórmula Int-19, por reação com uma solução de HCl em dioxana. Também esta reação é atingida por mistura de Int-18 com uma solução de ácido trifluoracético em diclo-

rometano;

formação do composto de tiouréia de Fórmula Int-20, por reação de Int-19 com o isotiocianato de fenila;

5 conversão do composto de Fórmula Int-20 no composto de amina de Fórmula Int-21, por reação com uma solução de cloreto de hidrogênio em dioxana;

transformação do composto de Fórmula Int-21 no derivado de *N*-Troc Int-22, por reação com o cloroformato de tricloroetila e a piridina;

10 formação do composto de hidróxi protegido de Fórmula Int-23 por reação de Int-22 com o éter bromometilmetílico e a diisopropiletilamina;

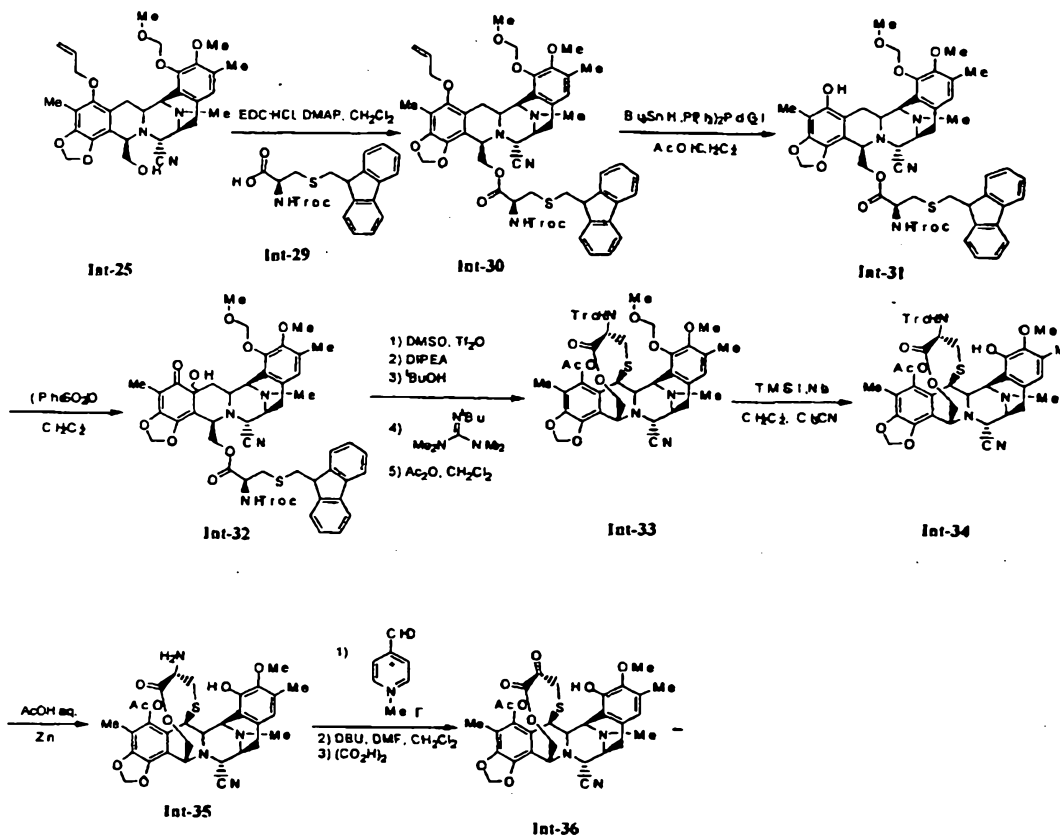
transformação do composto de Fórmula Int-23 no derivado de *N*-H Int-24 por reação com o ácido acético e o zinco;

15 conversão do composto de Fórmula Int-24 no composto de hidróxi de Fórmula Int-25, por reação com o nitrito de sódio em ácido acético. Alternativamente, pode ser usado o tetróxido de nitrogênio em uma mistura de ácido acético e acetonitrila, seguidos por tratamento com hidróxido de sódio. Também, pode ser usado o nitrito de sódio em uma mistura de anidrido acético-ácido acético, seguidos por tratamento com o hidróxido de sódio.

20 A partir do intermediário Int-25, a conversão nos compostos intermediários finais Int-35 ou Int-36 desta invenção pode então processar-se como mostrado no Esquema VI:



Esquema VI



transformação do composto de fórmula Int-24 no derivado Int-30, por proteção da função de hidroxila primária com a (S)-N-2,2,2-tricloroetoxicarbonil-S-(9H-fluoren-9-ilmetil)cisteína Int-29;

conversão do composto protegido de fórmula Int-30 no derivado de fenol Int-31, por clivagem do grupo alila com o hidreto de tributilestano e a dicloropaládio-bis (trifenilfosfina);

transformação do composto de fenol de Fórmula Int-31 no composto de fórmula Int-32, por oxidação com o anidrido benzenosselenínico em baixa temperatura;

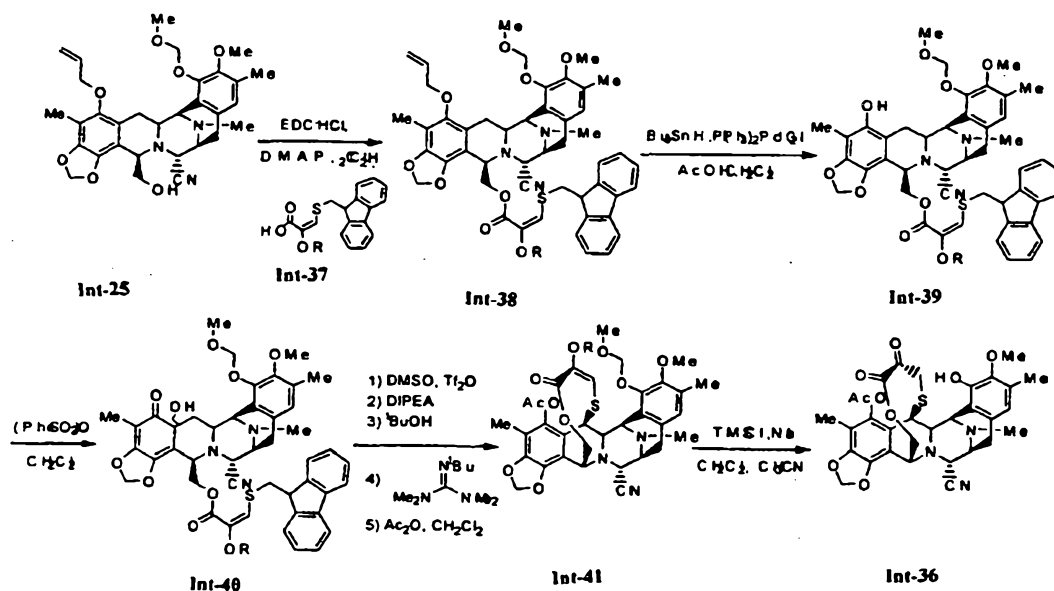
transformação do composto de hidróxi de fórmula Int-32 na lactona Int-33, pela seguinte seqüência: (1) Reação do composto de fórmula Int-32 com 2 eq. de anidrido trifílico e 5 eq. de DMSO. (2) seguida por reação com 8 eq. de diisopropiletilamina. (3) seguida por reação com 4 eq. de álcool t-butilico (4) seguida por reação com 7 eq. de 2-*terc*-Butil-1,1,3,3-tetrametilguanidina (5) seguida por reação com 10 eq. de anidrido acético;

transformação do composto de lactona Int-33 no composto de hidroxila Int-34, por remoção do grupo protetor de MOM com TMSI; clivagem do grupo N-tricloroetoxicarbonila do composto de fórmula Int-34 no composto Int-35 por reação com Zn/AcOH;

- 5 transformação do composto de amino Int-35 no composto de α -ceto lactona correspondente Int-36, por reação com o carboxaldeído cloreto de N-metil piridínio, seguido por DBU;

A conversão do Composto intermediário Int-25 em ET-743, usando o derivado de cisteína Int-37, pode ser feita em um modo similar e com os mesmos reagentes que com o derivado de cisteína Int-29, com a exceção das transformações (f) e (g). A seqüência de reação é exemplificada no Esquema VII que se segue:

Esquema VII



Será prontamente apreciado que estas rotas sintéticas podem rapidamente ser modificadas, particularmente por modificação apropriada do material de partida e dos reagentes, de modo a proporcionar os compostos desta invenção com diferentes sistemas de anéis fundidos ou diferentes substituintes.

Novos Compostos Ativo

20

Verifica-se que os compostos da invenção têm atividade no tra-

tamento de cânceres, tais como as leucemias, o câncer do pulmão, o câncer do cólon, o câncer do rim e o melanoma.

Assim, a presente invenção proporciona um método de tratar qualquer mamífero, notavelmente um ser humano, afetado pelo câncer, o qual compreende administrar ao indivíduo afetado uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto da invenção, ou uma composição farmacêutica do mesmo.

A presente invenção também relaciona-se às preparações farmacêuticas, as quais contêm, como ingrediente ativo, um composto ou compostos da invenção, bem como aos processos para a sua preparação.

Os exemplos de composições farmacêuticas incluem qualquer sólido (comprimidos, pílulas, cápsulas, grânulos etc.) ou líquido (soluções, suspensões ou emulsões) com composição adequada ou administração oral, tópica ou parenteral, e elas podem conter o composto puro ou em combinação com qualquer veículo ou outros compostos farmacologicamente ativos. Estas composições podem necessitar ser estéreis quando administradas parenteralmente.

A administração dos compostos ou das composições da presente invenção pode ser por qualquer método adequado, tal como a infusão intravenosa, as preparações orais, a administração intraperitoneal ou intravenosa. Prefere-se que tempos de infusão de até 24 horas sejam usados, mais preferivelmente 2-12 horas, com 2-6 horas as mais preferidas. Os tempos de infusão curtos, que permitem que o tratamento seja realizado sem uma estada durante a noite em hospital, são especialmente desejáveis. Entretanto, a infusão pode ser 12 a 24 horas ou mesmo mais longa, se requerido. A infusão pode ser realizada em intervalos adequados de, 2 a 4 semanas. As composições farmacêuticas contendo os compostos da invenção podem ser distribuídas por encapsulação em lipossomas ou nanoesferas, em formulações de liberação constante ou por outros meios padrão de distribuição.

A dosagem correta dos compostos variará de acordo com a formulação particular, o modo de aplicação, e o *situs* particular, o hospedeiro e

o tumor que está sendo tratado. Outros fatores como a idade, o peso do corpo, o sexo, a dieta, o tempo de administração, a taxa de excreção, a condição do hospedeiro, as combinações de drogas, as sensibilidades às reações e a gravidade da doença serão levados em consideração. A administração pode ser efetuada contínua ou periodicamente dentro da dose máxima tolerada.

Os compostos e as composições desta invenção podem ser usados com outras drogas para proporcionar uma terapia de combinação. As outras drogas podem formar parte da mesma composição, ou ser proporcionadas como uma composição separada para a administração ao mesmo tempo ou em um tempo diferente. A identidade da outra droga não está particularmente limitada, e as candidatas adequadas incluem:

a) drogas com efeitos antimitóticos, especialmente aquelas que visam elementos citoesqueléticos, incluindo os moduladores de microtúbulos, tais como as drogas de taxano (tais como o taxol, o paclitaxel, o taxotere, o docetaxel), as podofilotoxinas ou os alcalóides de vinca (vincristina, vimblastina);

b) drogas antimetabólitos, tais como o 5-fluorouracila, a citarabina, a gencitabina, os análogos de purina, tais como a pentostatina, o metotrexato);

c) agentes alquilantes, tais como as mostardas nitrogenadas (tais como a ciclofosfamida ou a ifosfamida);

d) drogas que visam o DNA, tais como as drogas de antraciclina adriamicina, doxorubicina, farmorubicina ou epirubicina;

e) drogas que visam as topoisomerasas, tais como a etoposida;

f) hormônios e agonistas ou antagonistas de hormônios, tais como os estrogênios, os antiestrogênios (tamoxifeno e compostos relacionados) e androgênios, flutamida, leuprorelina, goserelina, ciprotrona ou octreotida;

g) drogas que visam a transdução de sinal em células de tumor incluindo os derivados de anticorpos, tais como a herceptina;

h) drogas alquilantes, tais como as drogas de platina (cisplatina,

carbonoplatina, oxaliplatina, paraplatina) ou as nitrosouréias;

i) drogas que afetam potencialmente a metástase de tumores, tais como os inibidores de metaloproteinases de matriz;

j) terapia do gene e agentes sem sentido;

5 k) substâncias terapêuticas de anticorpos;

l) outros compostos bioativos de origem marinha, notavelmente as didemninas, tais como a aplidina;

m) análogos de esteróides, em particular a dexametasona;

n) drogas antiinflamatórias, em particular a dexametasona; e

10 o) drogas antieméticas, em particular a dexametasona.

A presente invenção também se estende aos compostos da invenção para uso em um método de tratamento, e ao uso dos compostos na preparação de uma composição para o tratamento de câncer.

Atividade Citotóxica

15 Culturas de Células. As células foram mantidas na fase logarítmica de crescimento em Meio Essencial Mínimo de Eagle, com Sais Balanceados de Earle, com 2,0 mM de L-glutamina, com aminoácidos não essenciais, sem bicarbonato de sódio (EMEM/neaa); suplementado com 10% de Soro de Bezerro Fetal (FCS), 10^{-2} M de bicarbonato de sódio e 0,1 g/l de

20 penicilina-G + sulfato de estreptomicina.

Um procedimento de exame simples foi realizado para determinar e comparar a atividade antitumor destes compostos, usando uma forma adaptada do método descrito por Bergeron et al. (1984). A linha de células de tumor empregada foi a P-388 (cultura em suspensão de um neoplasma

25 linfóide a partir de camundongo DBA/2), a A-549 (cultura em monocamada de um carcinoma de pulmão humano), a HT-29 (cultura em monocamada de um carcinoma de cólon humano) e a MEL-28 (cultura em monocamada de um melanoma humano).

As células P-388 foram semeadas em cavidades de 16 mm, a

30 1×10^4 células por cavidade, em alíquotas de 1 ml de MEM 5FCS contendo a concentração indicada de droga. Um grupo separado de culturas sem a droga foi semeado como crescimento de controle, para assegurar que as

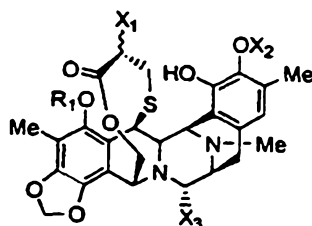
5

10

20

25

25



(continuação)

Composto	X ₁	X ₂	X ₃	R ₁	P-388	A-549	HT-29	MEL-28	DU-145
4v	NH ₂ -AlaCONH-	Me	OH	Ac	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
4x	CinnCO-N-AlaCONH-	Me	OH	Ac	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
4y	FmSCH ₂ CH(NHAlloc)CONH-	Me	OH	Ac	50	50	50	50	50
19	HO-	Me	OH	Ac	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
21a	AcO-	Me	OH	Ac	0,5	1,0	1,0	1,0	1,0
21c	CH ₃ (CK ₂) ₂ COO-	Me	OH	Ac	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
21e	CH ₃ (CH ₂) ₆ COO-	Me	OH	Ac	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
21f	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ COO-	Me	OH	Ac	>1000	>1000	>1000		
21h	CinnCOO-	Me	OH	Ac	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
21ll	MeSO ₃ -	Me	OH	Ac	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
22a*	*AcO	Me	OH	Ac		1,0	1,0		
27	NH ₂	Me	CN	Ac	5,0	5,0	5,0	5,0	--
23	NH ₂	Me	CN	H		10	10		
24	NH ₂	H	CN	Ac		100	100		
3a	AcNH-	Me	CN	Ac	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
25	AcNH-	Me	CN	H		10	10		
26	AcNH-	H	CN	Ac		100	100		
3b	F ₃ CCONH-	Me	CN	Ac	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0

(continuação)

Composto	X ₁	X ₂	X ₃	R ₁	P-388	A-549	HT-29	MEL-28	DU-145
3c	CH ₃ (CH ₂) ₂ CONH-	Me	CN	Ac	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
3d	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CONH-	Me	CN	Ac	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
3e	CH ₃ (CH ₂) ₆ CONH-	Me	CN	Ac	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
3f	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CONH-	Me	CN	Ac	>1.10 ³	>1.10 ³	>1.10 ³	>1.10 ³	>1.10 ³
3g	PhCONH.	Me	CN	Ac	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
3h	CinnCONH-	Me	CN	Ac	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
3i	p-F ₃ C-CinnCONH-	Me	CN	Ac	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
3j	PhtN-	Me	CN	Ac	5	5	5	5	5
6	2-MeO ₂ C-C ₆ H ₄ -CONH-	Me	CN	Ac	1	1	1	1	1
3k	BiotinaNH-	Me	CN	Ac	10	10	5	5	5
3l	HO ₂ C(CH ₂) ₂ CONH-	Me	CN	Ac	100	100	100	100	100
3m	(CH ₃) ₂ N-	Me	CN	Ac	10	10	10	10	10
3n	BnNH-	Me	CN	Ac	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
3o	PrNH-	Me	CN	Ac		5	5		
3p	NH ₂ -ValCONH-	Me	CN	Ac	1	1	1	1	1
3q	Ac-N-ValCONH-	Me	CN	Ac	1	1	1	1	1
3r	CinnCO-N-ValCONH-	Me	CN	Ac	1	1	1	1	1
3s	NH ₂ -Ala-ValCONH-	Me	CN	Ac	1	1	1	1	1

58 10 1 10024



(continuação)

Composto	X ₁	X ₂	X ₃	R ₁	P-388	A-549	HT-29	MEL-28	DU-145
3t	Ac-N-Ala-ValCONH-	Me	CN	Ac	10	10	10	10	10
3u	CinnCO-N-Ala-ValCONH-	Me	CN	Ac	5	5	1	1	1
3v	NH ₂ -AlaCONH-	Me	CN	Ac	1	1	1	1	1
3w	Ac-N-AlaCONH-	Me	CN	Ac	1	1	1	1	1
3x	CinnCO-N-AlaCONH-	Me	CN	Ac	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
3y	FmSCH ₂ CH(NHAlloc)CONH-	Me	CN	Ac	10	10	10	50	50
3z	FmSCH ₂ CH(NH ₂)CONH-	Me	CN	Ac	50	50	50	50	50
28	Cl ₃ CCH ₂ OCONH-	Me	CN	Ac	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
15	HO-	Me	CN	Ac	5	5	5	5	5
16*	*HO-	Me	CN	Ac		10	10		
17a	AcO-	Me	CN	Ac	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
17b	F ₃ CCOO-	Me	CN	Ac	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
17c	CH ₃ (CH ₂) ₂ COO-	Me	CN	Ac	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
17e	CH ₃ (CH ₂) ₆ COO-	Me	CN	Ac	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
17f	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ COO-	Me	CN	Ac	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
17h	CinnCOO-	Me	CN	Ac	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
17II	MeSO ₃ -	Me	CN	Ac	1	1	1	1	--
18a*	*AcO-	Me	CN	Ac	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0

59 10 1000

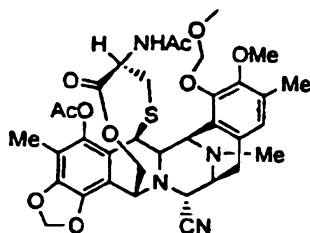
69



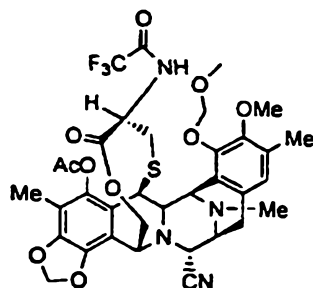
Exemplos

Exemplo 1

Método A: A uma solução de 1 equivalente de 1 (23 para 25), co-evaporada em conjunto com tolueno anidro em CH_2Cl_2 (0,08M), sob Argônio, foram adicionados 1,2 equivalente do anidrido. A reação foi seguida por TLC e esfriada rapidamente com ácido ou base, extraída com CH_2Cl_2 e as camadas orgânicas secadas com Na_2SO_4 . A cromatografia flash dá os compostos puros.



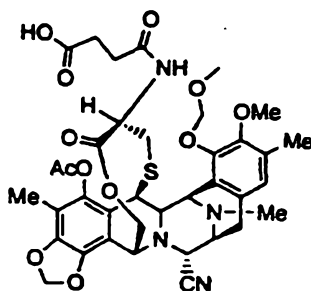
Composto 2a (usando Ac_2O como o anidrido): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,77 (s, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,53 (bd, 1H), 5,18 (dd, 2H), 5,02 (d, 1H), 4,58 (ddd, 1H), 4,52 (bs, 1H), 4,35 (d, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,19-4,15 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,54-3,43 (m, 2H), 2,93 (bd, 2H), 2,35-2,02 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,89 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 170,5, 168,7, 168,4, 149,7, 148,5, 145,8, 141,0, 140,4, 131,0, 130,5, 125,7, 124,5, 120,3, 117,9, 113,5, 113,4, 102,0, 99,1, 61,4, 60,3, 59,6, 58,8, 55,0, 54,5, 52,1, 41,8, 41,3, 32,6, 23,7, 20,9, 20,2, 16,1, 9,5; ESI-EM m/z: Calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 708,2. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 709,2.



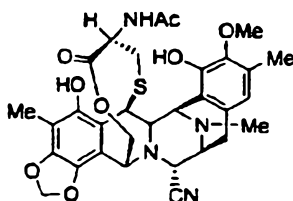
Composto 2b (usando $(\text{F}_3\text{CCO})_2\text{O}$ como o anidrido): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,74 (s, 1H), 6,41 (bd, 1H), 6,05 (dd, 2H), 5,17 (dd, 2H), 5,05 (d, 1H), 4,60 (bp, 1H), 4,54-4,51 (m, 1H), 4,36-4,32 (m, 2H), 4,25-4,19



(m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,48-3,43 (m, 2H), 2,99-2,82 (m, 2H), 2,46-2,41 (m, 1H), 2,30-2,03 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,04 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 168,9, 168,5, 156,3, 155,8, 155,3, 149,3, 148,5, 146,0, 141,2, 140,6, 132,0, 130,2, 124,8, 120,2, 117,9, 113,2, 102,1, 99,2, 61,5, 60,6, 59,7, 59,1, 58,7, 57,5, 54,9, 54,6, 52,9, 42,0, 41,4, 31,6, 23,8, 20,2, 14,1, 9,6; ESI-EM m/z: Calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 762,2. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 763,2.



Composto 21 (usando anidrido succínico): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,79 (s, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,63 (bd, 1H), 5,18 (dd, 2H), 5,02 (d, 1H), 4,59-4,53 (m, 2H), 4,35 (d, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,21-4,17 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,54-3,44 (m, 2H), 2,92 (bd, 2H), 2,69-2,63 (m, 2H), 2,53-2,48 (m, 2H), 2,38-2,07 (m, 2H), 2,28 (s, 6H), 2,18 (s, 3H), 2,02 (s, 3H); ESI-EM m/z: Calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{S}$: 766,2. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 767,3.

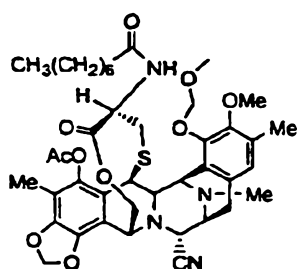


Composto 25 (a partir do Composto 23 usando 1 equivalente de Ac_2O como o anidrido): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,59 (s, 1H), 5,97 (dd, 2H), 5,87 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 5,51 (d, 1H), 5,00 (d, 1H), 4,62-4,58 (m, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,29 (d, 1H), 4,16 (d, 1H), 4,09 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,54-3,52 (m, 1H), 3,44-3,42 (m, 1H), 2,93-2,91 (m, 2H), 2,46 (dd, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,23 (dd, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,90 (s, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 170,1, 169,0, 148,3, 146,4, 146,0, 143,0, 136,4, 130,7, 129,2, 120,4, 119,0, 118,1, 112,4, 112,3, 107,8, 101,4, 61,1, 60,5, 59,2, 58,8, 54,7, 54,5, 51,6, 43,3, 41,4, 31,4, 23,8, 22,9, 16,2, 8,7; ESI-EM m/z:

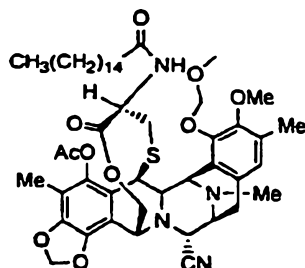
Calculado para $C_{31}H_{34}N_4O_8S$: 580,2. Encontrado ($M+H^+$): 581,3.

Exemplo 2

Método B: A uma solução de 1 equivalente de 1 (2p para 2t e 9, e 11 para 13e-f) e 1,5 equivalente de ácido, evaporado a em conjunto duas vezes com tolueno anidro em CH_2Cl_2 (0,05M), sob Argônio, foram adicionados 2 equivalente de DMAP e 2 equivalente de EDC HCl. A reação foi agitada por 3 h e 30 min. Após este tempo, foi diluída com CH_2Cl_2 , lavada com salmoura e a camada orgânica secada com Na_2SO_4 . A cromatografia flash dá os compostos puros.



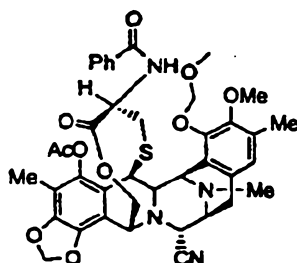
Composto 2e (usando $CH_3(CH_2)_6CO_2H$ como o ácido): ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,76 (s, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,50 (bd, 1H), 5,18 (dd, 2H), 5,02 (d, 1H), 4,60 (ddd, 1H), 4,53 (bp, 1H), 4,35 (d, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,19 (d, 1H), 4,18 (dd, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,48-3,43 (m, 2H), 2,93 (bd, 2H), 2,29-1,99 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,31-1,23 (m, 10H), 0,89 (t, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 171,9, 170,6, 168,4, 149,6, 148,5, 145,8, 141,0, 140,4, 130,9, 130,5, 125,7, 124,5, 120,4, 117,9, 113,4, 102,0, 99,2, 61,5, 60,2, 59,6, 59,3, 58,7, 57,5, 55,0, 54,5, 51,9, 41,8, 41,4, 36,4, 32,7, 31,7, 29,3, 29,1, 25,4, 23,7, 22,6, 20,3, 16,1, 14,0, 9,6; ESI-EM m/z : Calculado para $C_{41}H_{52}N_4O_{10}S$: 792,3. Encontrado ($M+H^+$): 793,3.



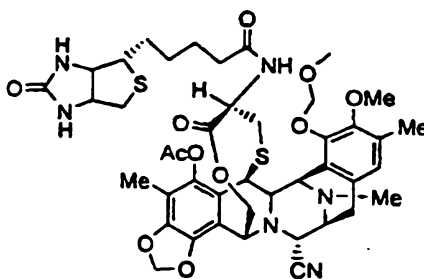
10

Composto 2f (usando $CH_3(CH_2)_{14}CO_2H$ como o ácido): ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,76 (s, 1H), 6,05 (dd, 2H), 5,50 (bd, 1H), 5,18 (dd, 2H), 5,02 (d, 1H), 4,60 (ddd, 1H), 4,56-4,50 (bp, 1H), 4,35 (d, 1H), 4,28 (bs, 1H),

4,20 (d, 1H), 4,18 (dd, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,54-3,44 (m, 2H), 2,93-2,92 (bd, 2H), 2,37-2,01 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,60-1,56 (m, 2H), 1,40-1,20 (m, 24H), 0,88 (t, 3H); ESI-EM m/z: Calculado para $C_{49}H_{68}N_4O_{10}S$: 904,5. Encontrado ($M+H^+$): 905,5.



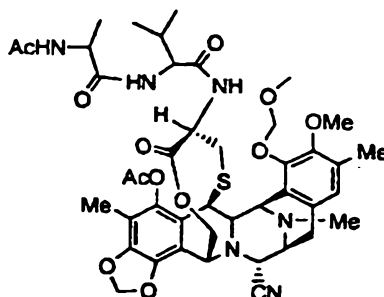
5 Composto 2g (usando $PhCO_2H$ como o ácido): ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,69-7,66 (m, 2H), 7,57-7,46 (m, 3H), 6,69 (s, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,06 (dd, 2H), 5,14 (dd, 2H), 5,07 (d, 1H), 4,76 (dt, 1H), 4,58 (bp, 1H), 4,36-4,33 (m, 2H), 4,24-4,18 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,49-3,46 (m, 2H), 2,94 (bd, 2H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,28-1,93 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,93 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 170,5, 168,4, 166,4, 149,3, 148,4, 145,9, 141,1, 140,6, 134,5, 134,2, 131,6, 131,4, 130,5, 128,6, 126,9, 125,2, 124,5, 120,7, 118,0, 113,4, 102,0, 99,2, 61,6, 60,2, 59,8, 59,2, 58,6, 57,4, 55,0, 54,6, 53,2, 41,9, 41,4, 32,9, 23,9, 20,2, 15,7, 9,6; ESI-EM m/z: Calculado para $C_{40}H_{42}N_4O_{10}S$: 770,3. Encontrado ($M+H^+$): 771,3.



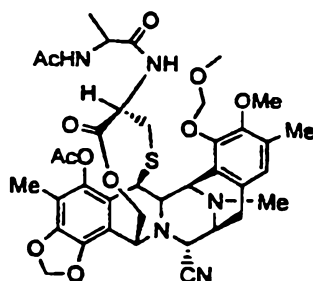
Composto 2k (usando (+)-biotina como o ácido): ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,78 (s, 1H), 6,04 (dd, 2H), 6,00 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,39 (bd, 1H), 5,18 (dd, 3H), 4,78 (d, 1H), 4,64-4,51 (m, 3H), 4,34-4,28 (m, 3H), 4,19 (dd, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,47-3,39 (m, 2H), 3,19-3,13 (m, 1H), 3,02-2,74 (m, 4H), 2,28-1,47 (m, 10H), 2,28 (s, 6H), 2,14 (s, 3H), 2,02 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 172,3, 171,3, 165,6, 163,7, 149,6, 148,4, 145,9, 141,0,

[Handwritten signature]

140,5, 131,1, 130,7, 125,8, 124,8, 120,2, 118,4, 113,7, 113,3, 102,0, 99,1, 61,5, 61,4, 61,3, 60,0, 59,6, 59,3, 58,4, 57,4, 56,1, 55,2, 54,6, 51,8, 42,2, 41,3, 41,1, 35,2, 32,1, 28,2, 28,1, 25,4, 24,0, 20,3, 16,1, 9,5; ESI-EM m/z: Calculado para $C_{43}H_{52}N_6O_{11}S_2$: 892,3. Encontrado ($M+H^+$): 894,1.



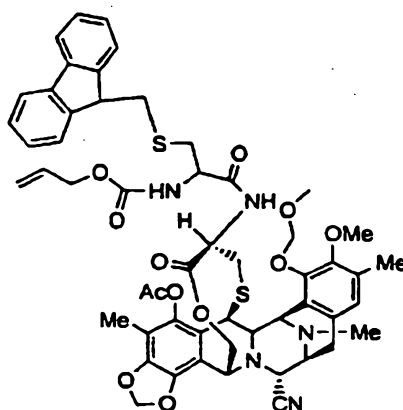
5 Composto 2t (a partir do Composto 2p, usando Ac-L-alanina como o ácido): ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,74 (s, 1H), 6,60-6,56 (m, 1H), 6,26 (bt, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,58 (bt, 1H), 5,17 (dd, 2H), 5,00 (d, 1H), 4,64-4,60 (m, 1H), 4,56 (bp, 1H), 4,48 (dt, 1H), 4,35 (d, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,20-4,14 (m, 2H), 4,12-4,05 (m, 1H), 3,75, 3,76 (2s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,47-3,42 (m, 2H), 2,98-2,89 (m, 2H), 2,42-1,98 (m, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,36, 1,33 (2d, 3H), 1,06, 1,03 (2d, 3H), 0,94, 0,93 (2d, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 171,9, 170,2, 169,6, 169,7, 168,5, 149,6, 148,6, 145,9, 141,1, 140,5, 131,8, 130,3, 125,4, 124,4, 120,3, 117,9, 113,4, 102,0, 99,2, 61,5, 60,2, 59,6, 59,4, 59,3, 58,5, 57,8, 57,7, 57,4, 54,9, 54,5, 52,0, 51,9, 48,9, 48,8, 42,0, 41,3, 32,7, 32,2, 32,1, 23,8, 23,1, 23,1, 20,3, 19,2, 19,2, 19,1, 18,4, 17,7, 17,7, 16,2, 9,5. ESI-EM m/z: Calculado para $C_{43}H_{54}N_6O_{12}S$: 878,3. Encontrado ($M+H^+$): 879,2.



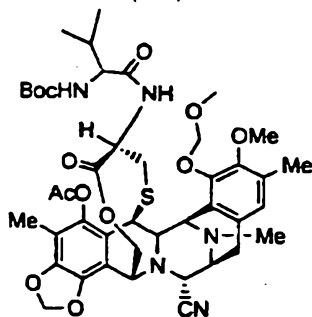
20 Composto 2w (usando Ac-L-alanina como o ácido): ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,89, 6,77 (2s, 1H), 6,25 (dd, 1H), 6,05 (dd, 2H), 5,72, 5,55 (2bd, 1H), 5,22-5,13 (2dd, 2H), 5,02, 5,01 (2d, 1H), 4,60-4,18 (m, 7H), 3,77, 3,74 (2s,

[Handwritten signature]

3H), 3,56 (s, 3H), 3,48-3,43 (m, 2H), 2,93-2,91 (bd, 2H), 2,42-1,98 (m, 2H), 2,42, 2,37 (2s, 3H), 2,29, 2,28 (2s, 3H), 2,17, 2,15 (2s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,99, 1,97 (2s, 3H), 1,46, 1,22 (2d, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 171,5, 170,1, 169,9, 169,3, 169,2, 168,6, 149,8, 149,4, 148,7, 148,5, 145,9, 141,1, 140,5, 140,4, 132,0, 131,6, 130,6, 130,2, 125,5, 124,9, 124,4, 120,4, 120,2, 117,9, 113,6, 113,4, 102,0, 99,2, 61,6, 61,5, 60,4, 60,3, 59,6, 59,5, 59,4, 59,2, 58,8, 58,3, 57,5, 55,0, 54,6, 52,2, 51,8, 48,6, 48,5, 42,1, 42,0, 41,4, 32,5, 32,4, 23,8, 23,7, 23,2, 23,2, 20,3, 19,9, 19,8, 16,0, 15,9, 9,6. ESI-EM m/z: Calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_{11}\text{S}$: 779,3. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 780,2.



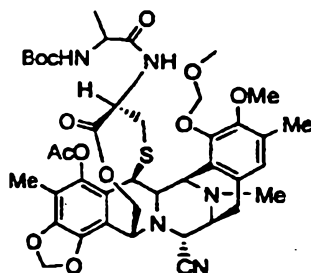
Composto 2y (usando $\text{FmSCH}_2\text{CH}(\text{NHAlloc})\text{CO}_2\text{H}$ como o ácido): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,77-7,67 (m, 4H), 7,42-7,26 (m, 4H), 6,75 (s, 1H), 6,12 (bd, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,97-5,88 (m, 1H), 5,53 (bd, 1H), 5,35-5,21 (m, 2H), 5,15 (dd, 2H), 4,99 (d, 1H), 4,61-4,55 (m, 4H), 4,34 (d, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,20-4,17 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,46 (d, 1H), 3,45-3,40 (m, 1H), 3,21-3,14 (m, 1H), 3,04-2,83 (m, 5H), 2,41-2,03 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); ESI-EM m/z: Calculado para $\text{C}_{54}\text{H}_{57}\text{N}_5\text{O}_{12}\text{S}_2$: 1031,3. Encontrado (M^+): 1032,2.



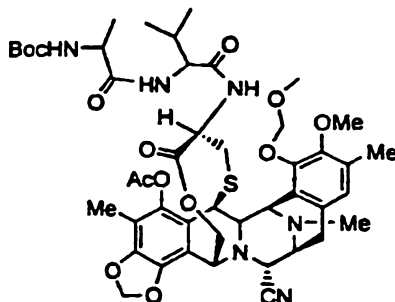
Composto 7 (usando Boc-L-valina como o ácido): ^1H RMN (300

[Handwritten signature]

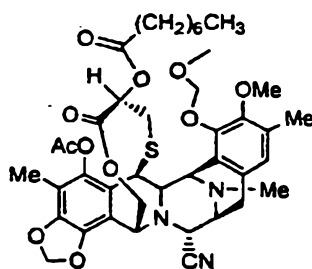
MHz, CDCl₃): δ 6,80 (s, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,86 (bd, 1H), 5,15 (dd, 2H), 5,02 (d, 1H), 4,98 (bd, 1H), 4,63-4,60 (m, 1H), 4,55 (bp, 1H), 4,35 (d, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,22-4,16 (m, 2H), 3,83 (dd, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,48-3,42 (m, 2H), 2,93-2,90 (m, 2H), 2,41-2,03 (m, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,01 (d, 3H), 0,87 (d, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 170,4, 170,2, 168,5, 165,2, 155,3, 148,6, 145,9, 141,1, 140,5, 131,6, 130,4, 125,5, 124,5, 120,5, 118,0, 113,5, 113,4, 102,0, 99,2, 61,6, 60,0, 59,6, 59,3, 58,4, 57,5, 55,0, 54,6, 52,1, 42,0, 41,4, 32,7, 31,6, 28,3, 23,8, 20,2, 19,1, 17,5, 16,3, 9,6. ESI-EM m/z: Calculado para C₄₃H₅₅N₅O₁₂S: 865,4. Encontrado (M+H⁺): 866,3.



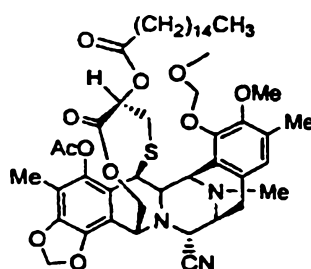
Composto 8 (usando Boc-L-alanina como o ácido): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,81 (s, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,86 (bp, 1H), 5,16 (dd, 2H), 5,03 (bp, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,56-4,50 (m, 2H), 4,34 (d, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,20-4,15 (m, 2H), 3,98-3,78 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,47-3,43 (m, 2H), 2,91 (bd, 2H), 2,37-2,02 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,37 (d, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 171,5, 170,1, 168,4, 154,6, 149,5, 148,5, 145,8, 141,0, 140,4, 131,3, 130,4, 125,6, 124,4, 120,3, 117,9, 113,3, 101,9, 99,1, 61,4, 60,1, 59,6, 59,2, 58,5, 57,4, 54,9, 54,5, 52,1, 49,9, 41,8, 41,3, 32,4, 28,3, 23,8, 20,2, 19,5, 16,1, 9,5. ESI-EM m/z: Calculado para C₄₁H₅₁N₅O₁₂S: 837,3. Encontrado (M+H⁺): 838,4.



Composto 9 (usando Boc-L-alanina como o ácido): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,76 (s, 1H), 6,66 (bd, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,58 (bd, 1H), 5,17 (dd, 2H), 5,01 (d, 1H), 4,99 (bp, 1H), 4,66-4,63 (m, 1H), 4,56 (bp, 1H), 4,35 (d, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,19-4,05 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,47-3,42 (m, 2H), 2,92-2,89 (m, 2H), 2,44-2,02 (m, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,32 (d, 3H), 1,03 (d, 3H), 0,93 (d, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,1, 170,2, 169,7, 168,5, 149,7, 148,7, 145,9, 141,0, 140,5, 132,0, 130,2, 125,3, 124,4, 120,3, 117,9, 113,5, 102,0, 99,2, 61,5, 60,2, 59,6, 59,4, 58,5, 57,7, 57,4, 55,0, 54,6, 51,9, 50,2, 42,0, 41,4, 32,7, 32,2, 28,2, 23,8, 20,3, 19,1, 18,1, 17,8, 16,3, 9,6. ESI-EM m/z : Calculado para $\text{C}_{46}\text{H}_{60}\text{N}_6\text{O}_{13}\text{S}$: 936,4. Encontrado (M^+): 937,2.



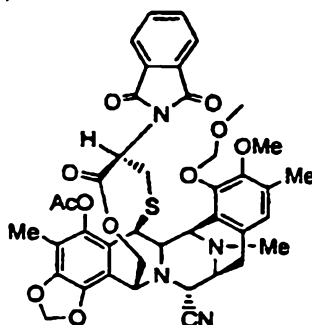
Composto 13e (usando 5 equivalente de $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{CO}_2\text{H}$ como o ácido, 7 equivalente de DMAP e 7 equivalente de $\text{EDC}\cdot\text{HCl}$): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,68 (s, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,17 (dd, 2H), 5,02-4,98 (m, 2H), 4,56 (bp, 1H), 4,39 (d, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,19 (d, 1H), 4,11 (dd, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,46 (d, 1H), 3,42-3,39 (m, 1H), 2,89-2,87 (m, 2H), 2,32-1,96 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,60-1,55 (m, 2H), 1,32-1,23 (m, 8H), 0,90 (t, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,5, 168,6, 167,1, 148,9, 148,2, 145,8, 141,1, 140,6, 130,7, 125,3, 125,1, 124,7, 120,9, 118,1, 113,6, 113,1, 102,0, 99,2, 71,4, 61,5, 60,0, 59,8, 59,2, 58,6, 57,4, 55,0, 54,6, 41,6, 41,5, 33,8, 31,7, 29,1, 28,9, 24,7, 23,9, 22,6, 20,2, 15,9, 14,0, 9,6. ESI-EM m/z : Calculado para $\text{C}_{41}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{S}$: 793,3. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 794,9.



Composto 13f (usando 4 equivalente de $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CO}_2\text{H}$ como o ácido, 6 equivalente de DMAP e 6 equivalente de $\text{EDC}\cdot\text{HCl}$): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,68 (s, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,17 (dd, 2H), 5,02-4,98 (m, 2H), 4,56 (bp, 1H), 4,39 (d, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,19 (d, 1H), 4,12 (dd, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,46 (d, 1H), 3,45-3,41 (m, 1H), 2,89-2,87 (m, 2H), 2,37-1,96 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,63-1,58 (m, 2H), 1,35-1,23 (m, 24H), 0,88 (t, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,6, 168,6, 167,1, 148,9, 148,2, 145,8, 141,1, 140,6, 130,7, 125,3, 125,1, 124,7, 120,9, 118,1, 113,6, 113,1, 102,0, 99,2, 71,4, 61,5, 60,0, 59,8, 59,2, 58,6, 57,4, 55,0, 54,6, 41,6, 41,5, 33,9, 31,9, 31,7, 30,9, 29,7, 29,5, 29,3, 29,3, 29,2, 29,1, 24,7, 23,9, 22,7, 20,2, 15,9, 14,1, 9,6.

Exemplo 3

Método C: A uma solução de 1 equivalente de 1, evaporada em conjunto duas vezes com tolueno anidro em CH_2Cl_2 (0,05M), sob Argônio, foi adicionado 1,05 equivalente de anidrido ftálico. Após 30 min, a reação foi esfriada até 0°C e 2,5 equivalente de Et_3N e 1,5 equivalente de ClCO_2Et foram adicionados. 5 min mais tarde, a reação foi aquecida até a TA e agitada por 7 h. Então, ela foi diluída com CH_2Cl_2 , lavada com uma solução saturada de NaHCO_3 e a camada orgânica secada com Na_2SO_4 . A cromatografia flash (hex/ EtOAc , 3:2) dá 2d em rendimento de 85%.

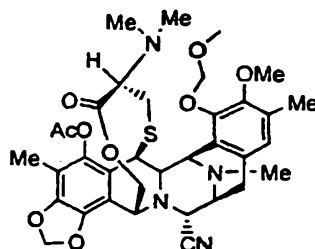




Composto 2j: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,91-7,70 (m, 4H), 6,67 (s, 1H), 6,06 (dd, 2H), 5,19 (dd, 2H), 5,05 (d, 1H), 4,64-4,62 (m, 2H), 4,37 (d, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,20 (d, 1H), 4,12 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,50 (d, 1H), 3,41-3,40 (m, 1H), 2,85-2,83 (m, 2H), 2,36-2,11 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,05 (s, 3H); ESI-EM m/z: Calculado para $\text{C}_{41}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$: 796,2. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 797,2.

Exemplo 4

Método D: A uma solução de 1 equivalente de 1 em $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ a 3:1 (0,025M), sob Argônio, foram adicionados 1 equivalente de solução de formalina (37%) e 1 equivalente de NaBH_3CN . A solução foi agitada à temperatura ambiente por 30 min. Então, 2 equivalente de ácido acético foram adicionados, a solução, que ficou laranja-amarela, foi agitada por 1 h e 30 min. Após este tempo, a mistura de reação foi diluída com CH_2Cl_2 , neutralizada com NaHCO_3 e extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi secada com Na_2SO_4 . A cromatografia flash dá o composto puro.



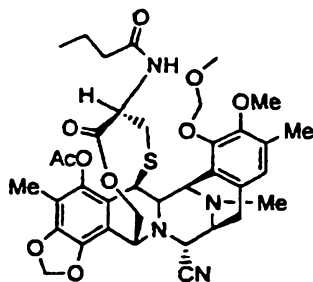
Composto 2m: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,66 (s, 1H), 6,03 (dd, 2H), 5,17 (dd, 2H), 4,98 (d, 1H), 4,58 (bp, 1H), 4,32 (d, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,15-4,13 (m, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,54-3,41 (m, 3H), 2,92-2,80 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,17-2,07 (bp, 6H), 2,16 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,86 (dd, 2H); ESI-EM m/z: Calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$: 694,3. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 695,3.

Exemplo 5

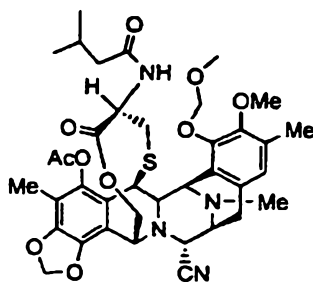
Método E: A uma solução de 1 equivalente de 1 (3p para 3q-r, 3s para 3u, 3v para 3x, 11 para 13c, 13h, 13l e 24 para 26) em CH_2Cl_2 (0,08M), sob Argônio, à TA, foi adicionado 1,1 equivalente de piridina. Então a reação foi esfriada até 0°C e 1,1 equivalente do cloreto de ácido foi adicionado. 5 min mais tarde, a reação foi aquecida até a TA e agitada por 45



min. Então, ela foi diluída com CH_2Cl_2 , lavada com uma solução saturada de NaCl e a camada orgânica secada com Na_2SO_4 . A cromatografia flash dá os compostos puros.

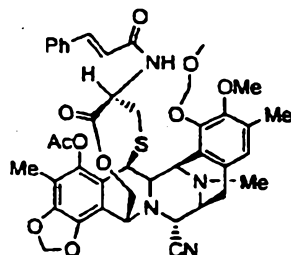


Composto 2c (usando o cloreto de butirila): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,76 (s, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,52 (bd, 1H), 5,17 (dd, 2H), 5,02 (d, 1H), 4,61 (ddd, 1H), 4,52 (bp, 1H), 4,34 (dd, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,19 (d, 1H), 4,17 (dd, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,47-3,43 (m, 2H), 2,92 (bd, 2H), 2,34-1,98 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,71-1,58 (m, 2H), 0,96 (t, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 171,7, 170,6, 168,4, 149,6, 148,5, 145,8, 141,0, 140,4, 131,0, 130,5, 125,7, 124,6, 120,4, 117,9, 113,4, 102,0, 99,1, 61,5, 60,1, 59,6, 59,2, 58,6, 57,4, 55,0, 54,5, 51,9, 41,8, 41,3, 38,2, 32,7, 23,7, 20,2, 18,8, 16,1, 13,7, 9,5. ESI-EM m/z: Calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 736,3. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 737,2.

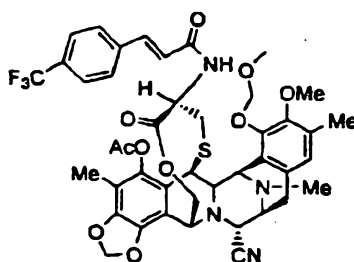


Composto 2d (usando cloreto de isovalerila): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,76 (s, 1H), 6,05 (dd, 2H), 5,50 (bd, 1H), 5,17 (dd, 2H), 5,02 (d, 1H), 4,63 (ddd, 1H), 4,53 (bp, 1H), 4,35 (dd, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,20 (d, 1H), 4,18 (dd, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,47-3,43 (m, 2H), 2,92 (bd, 2H), 2,30-1,92 (m, 5H), 2,30 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 0,99 (d, 3H), 0,93 (d, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 171,3, 170,6, 168,4, 149,6, 148,5, 141,0, 140,5, 130,9, 130,5, 125,7, 124,6, 120,4, 118,0, 113,5, 113,4, 102,0, 99,2, 61,5, 60,1, 59,6, 59,3, 58,6, 57,5, 55,0, 54,6, 51,8, 45,6,

41,9, 41,4, 31,8, 25,8, 23,8, 22,5, 22,4, 20,2, 16,3, 9,6. ESI-EM m/z: Calculado para $C_{33}H_{46}N_4O_{10}S$: 750,3. Encontrado ($M+H^+$): 751,3.



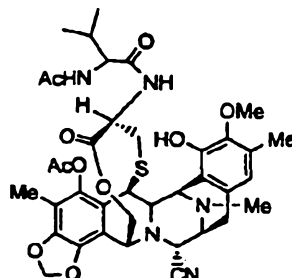
Composto 2h (usando o cloreto de cinamoíla): ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,61 (d, 1H), 7,55-7,51 (m, 2H), 7,44-7,37 (m, 3H), 6,85 (s, 1H), 6,24 (d, 1H), 6,05 (dd, 2H), 5,72 (d, 1H), 5,16 (dd, 2H), 5,05 (d, 1H), 4,71 (ddd, 1H), 4,54 (bp, 1H), 4,35 (dd, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,22-4,17 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,48-3,44 (m, 2H), 2,97-2,95 (m, 2H), 2,51-2,45 (m, 1H), 2,27-2,03 (m, 1H), 2,27 (s, 6H), 2,19 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 170,5, 168,4, 164,5, 149,7, 148,5, 145,8, 142,1, 141,0, 140,4, 134,7, 131,1, 130,5, 129,8, 128,8, 127,9, 125,5, 124,4, 120,4, 119,7, 118,0, 113,4, 113,3, 102,0, 99,1, 61,4, 60,3, 59,6, 58,8, 57,4, 54,9, 54,5, 52,6, 41,7, 32,7, 23,8, 20,2, 16,3, 9,6. ESI-EM m/z: Calculado para $C_{42}H_{44}N_4O_{10}S$: 796,3. Encontrado ($M+H^+$): 797,2.



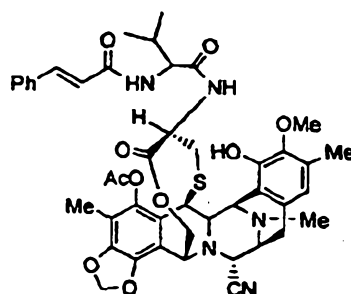
Composto 2i (usando o cloreto de trans-3-(trifluormetil)-cinamoíla): ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,82-7,51 (m, 5H), 6,85 (s, 1H), 6,29 (d, 1H), 6,05 (dd, 2H), 5,75 (d, 1H), 5,17 (dd, 2H), 5,05 (d, 1H), 4,73-4,69 (m, 1H), 4,55 (bp, 1H), 4,36 (d, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,23-4,18 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,48-3,44 (m, 2H), 2,96 (bd, 2H), 2,49-2,44 (m, 1H), 2,27-2,04 (m, 1H), 2,27 (s, 6H), 2,19 (s, 3H), 2,04 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 170,3, 168,4, 163,8, 149,7, 148,5, 145,9, 141,1, 140,5, 135,5, 134,6, 131,6, 131,0, 131,0, 130,6, 129,5, 126,3, 126,2, 125,6, 124,4,

Handwritten signature

123,7, 123,6, 121,5, 120,3, 117,9, 113,5, 113,3, 102,0, 99,2, 61,4, 60,4, 59,6, 59,2, 58,9, 57,5, 54,9, 54,5, 52,6, 41,8, 41,4, 32,6, 23,8, 20,3, 16,2, 9,6. ESI-EM m/z: Calculado para $C_{43}H_{43}N_4F_3O_{10}S$: 864,3. Encontrado ($M+H^+$): 865,0.

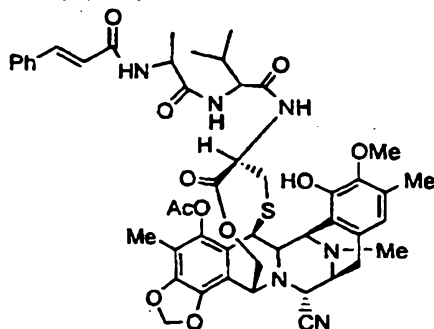


- 5 Composto 3q (a partir do Composto 3p, usando cloreto de acetila): ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,54 (s, 1H), 6,08 (d, 1H), 6,05 (dd, 2H), 5,81 (s, 1H), 5,59 (d, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,67 (dt, 1H), 4,58 (bp, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,26 (dd, 1H), 4,21-4,16 (m, 1H), 4,09 (dd, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,45-3,42 (m, 2H), 2,91-2,88 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,29-1,98 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 10 2,16 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,06 (d, 3H), 0,96 (d, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 170,2, 169,5, 168,6, 148,1, 145,9, 143,3, 141,1, 140,4, 130,4, 130,1, 120,4, 120,2, 118,5, 118,0, 113,5, 102,0, 61,4, 60,4, 59,3, 58,8, 57,7, 54,7, 54,6, 51,8, 42,0, 41,5, 32,7, 32,3, 23,8, 23,3, 20,5, 19,1, 18,0, 16,2, 9,6. ESI-EM m/z: Calculado para $C_{38}H_{45}N_5O_{10}S$: 763,3. Encontrado ($M+H^+$): 764,3.

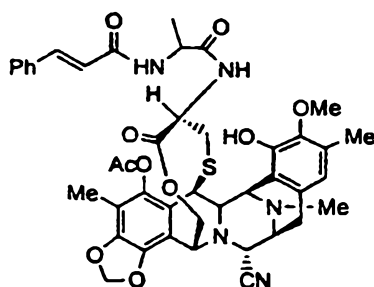


- 20 Composto 3r (a partir do Composto 3p, usando o cloreto de cinnamoila): ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,59 (d, 1H), 7,50-7,46 (m, 2H), 7,37-7,34 (m, 3H), 6,57 (s, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,05 (dd, 2H), 5,81 (s, 1H), 5,64 (d, 1H), 5,03 (d, 1H), 4,70-4,67 (m, 1H), 4,58 (bp, 1H), 4,30-4,24 (m, 3H), 4,21-4,17 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,45 (bd, 2H), 2,92-2,89 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,28-2,03 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,10

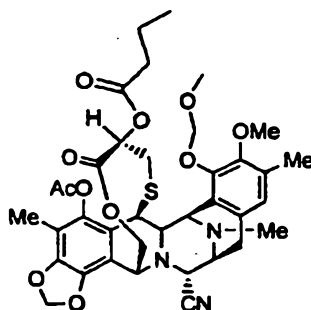
(d, 3H), 1,00 (d, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 170,2, 170,1, 169,4, 168,5, 165,3, 148,1, 145,9, 143,4, 141,2, 140,4, 134,8, 130,5, 130,1, 129,7, 128,8, 127,8, 120,6, 120,4, 120,2, 118,5, 118,0, 113,5, 113,5, 102,0, 61,4, 60,4, 59,4, 58,9, 57,7, 54,7, 54,6, 51,9, 42,0, 41,5, 32,7, 23,8, 20,5, 19,2, 18,0, 16,4, 9,6. ESI-EM m/z: Calculado para $\text{C}_{45}\text{H}_{49}\text{N}_5\text{O}_{10}\text{S}$: 851,3. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 852,3.



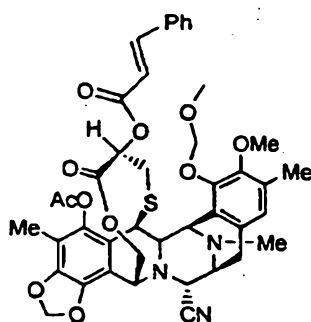
Composto 3a (a partir do Composto 3s, usando o cloreto de cinnamoila): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,63 (d, 1H), 7,50-7,47 (m, 2H), 7,38-7,35 (m, 3H), 6,62 (d, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,05 (dd, 2H), 5,82 (s, 1H), 5,60 (d, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,68-4,60 (m, 2H), 4,58 (bp, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,26 (dd, 1H), 4,21-4,15 (m, 2H), 4,10 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,45-3,43 (m, 2H), 2,91-2,88 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,30-2,03 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,41 (d, 3H), 1,04 (d, 3H), 0,94 (d, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 171,8, 170,2, 169,6, 168,5, 165,4, 148,0, 145,9, 143,3, 141,6, 141,1, 140,5, 134,7, 130,6, 129,8, 129,8, 128,8, 127,8, 120,3, 120,1, 118,7, 118,0, 113,5, 102,0, 61,5, 60,3, 59,4, 58,8, 57,8, 54,7, 54,6, 51,9, 49,0, 42,1, 41,5, 32,6, 32,3, 23,8, 20,5, 19,2, 18,6, 17,7, 16,3, 9,6. ESI-EM m/z: Calculado para $\text{C}_{48}\text{H}_{54}\text{N}_6\text{O}_{11}\text{S}$: 922,4. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 923,1.



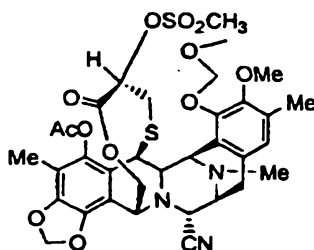
Composto 3x (a partir do Composto 3v, usando o cloreto de cina-
 namoíla): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,60 (d, 1H), 7,49-7,46 (m, 2H), 7,37-
 7,34 (m, 3H), 6,59 (s, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,05 (dd, 2H), 5,84 (s,
 1H), 5,58 (d, 1H), 5,03 (d, 1H), 4,64-4,59 (m, 1H), 4,58 (bp, 1H), 4,36-4,8 (m,
 5 1H), 4,28 (s, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,22-4,17 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,45-3,43 (m,
 2H), 2,92 (d, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,28-2,03 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,16 (s, 3H),
 2,03 (s, 3H), 1,54 (d, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 171,4, 170,1, 168,6,
 164,9, 148,2, 145,9, 143,2, 141,1, 134,8, 130,5, 130,0, 129,7, 128,8, 127,8,
 120,4, 120,4, 120,0, 118,8, 118,0, 113,6, 113,4, 102,0, 61,4, 60,6, 60,4,
 10 59,3, 59,1, 54,8, 54,6, 51,7, 48,7, 41,9, 41,5, 32,5, 23,8, 20,5, 20,0, 16,2,
 9,6. ESI-EM m/z: Calculado para $\text{C}_{43}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_{10}\text{S}$: 823,3. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$):
 824,3.



Composto 13c (a partir do Composto 11, usando 20 equivalente
 de cloreto de butirila e 30 equivalente de pir.): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ
 15 6,68 (s, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,17 (dd, 2H), 5,02 (bt, 1H), 5,01 (d, 1H), 4,57
 (bp, 1H), 4,34 (dd, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,19 (d, 1H), 4,12 (dd, 1H), 3,78 (s,
 3H), 3,56 (s, 3H), 3,46 (d, 1H), 3,45-3,42 (m, 1H), 2,88 (bd, 2H), 2,30-2,16
 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 2,02-1,96 (m,
 1H), 1,68-1,56 (m, 2H), 0,98 (t, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,5,
 20 168,8, 167,3, 149,1, 148,4, 146,0, 141,3, 140,9, 131,0, 125,6, 125,0, 121,2,
 118,3, 113,8, 113,3, 102,2, 99,4, 71,7, 61,7, 60,3, 60,0, 59,4, 58,8, 57,6,
 55,2, 54,9, 41,9, 41,7, 36,1, 32,0, 24,2, 20,5, 18,5, 16,1, 13,9, 9,8. ESI-EM
 m/z: Calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{S}$: 737,3. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 760,2.

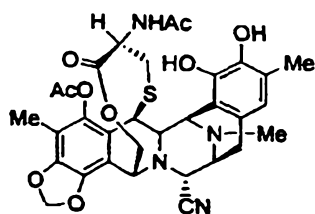


Composto 13h (a partir do Composto 11, usando 5 equivalente de cloreto de cinamoíla, 7,5 equivalente de pir. e CH_3CN como cossolvente): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,68 (d, 1H), 7,56-7,53 (m, 2H), 7,43-7,39 (m, 3H), 6,72 (s, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,05 (dd, 2H), 5,22-5,13 (m, 3H), 5,04 (d, 1H), 4,58 (bp, 1H), 4,35 (d, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,21 (d, 1H), 4,15 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,48 (d, 1H), 3,43-3,39 (m, 1H), 2,90-2,88 (m, 2H), 2,47-2,41 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,07-2,03 (m, 1H), 2,04 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 168,6, 167,1, 165,6, 148,8, 148,2, 145,7, 141,1, 140,6, 134,4, 130,9, 130,7, 130,4, 128,9, 128,2, 128,1, 125,2, 124,7, 120,9, 118,1, 117,3, 113,7, 113,1, 102,0, 99,2, 71,9, 61,5, 60,0, 59,8, 59,3, 58,5, 57,4, 54,9, 54,6, 41,7, 41,5, 31,8, 23,9, 20,2, 16,0, 9,6. ESI-EM m/z : Calculado para $\text{C}_{42}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{S}$: 797,3. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 798,8.



Composto 13II (a partir do Composto 11, usando 5 equivalente de cloreto de metanossulfonila e 5 equivalente de Et_3N como base): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,65 (s, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,17 (dd, 2H), 5,00 (d, 1H), 4,93 (dd, 1H), 4,58 (bp, 1H), 4,34 (dd, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,16-4,12 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,46 (d, 1H), 3,44-3,39 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,96-2,81 (m, 2H), 2,50-2,42 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,04-1,97 (m, 1H), 2,03 (s, 3H); ESI-EM m/z : Calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_{12}\text{S}_2$: 745,2. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 746,2.

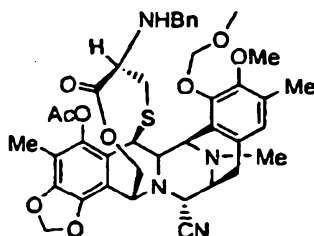
[Handwritten signature]



Composto 26 (a partir do Composto 24, usando 1,05 equivalente de cloreto de acetila e sem base): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,51 (s, 1H), 6,05 (d, 2H), 5,95 (s, 1H), 5,60 (d, 1H), 5,59 (bp, 1H), 5,03 (d, 1H), 4,58-4,53 (m, 2H), 4,27 (s, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,20-4,16 (m, 2H), 3,43-3,42 (m, 2H), 2,90-2,88 (m, 2H), 2,27-2,11 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,85 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 170,4, 169,5, 168,9, 145,8, 144,5, 140,9, 140,4, 139,9, 127,1, 123,6, 120,1, 119,8, 119,2, 118,1, 113,5, 113,4, 102,0, 61,3, 60,4, 59,2, 58,9, 54,7, 54,5, 52,0, 41,7, 41,4, 32,3, 23,5, 22,8, 20,6, 16,2, 9,6; ESI-EM m/z: Calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$: 650,2. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 651,3.

Exemplo 6

Método F: A uma solução de 1 equivalente de 1 em DMF (0,03 M), sob Argônio, à temperatura ambiente, foram adicionados 0,9 equivalente de Cs_2CO_3 e 0,9 equivalente de BnBr. Após 2 h e 30 min, a reação foi esfriada rapidamente com 1 μl de AcOH, diluída com Hex/EtOAc (1:3), lavada com H_2O e extraída com Hex/EtOAc (1:3). A camada orgânica foi secada com Na_2SO_4 . A cromatografia flash dá o composto puro 2n.

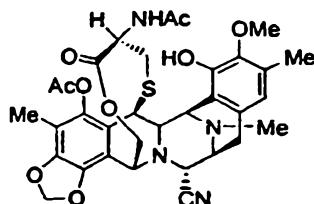


Composto 2n: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,32-7,20 (m, 5H), 6,56 (s, 1H), 6,02 (dd, 2H), 5,15 (dd, 2H), 5,04 (d, 1H), 4,51 (bp, 1H), 4,32 (d, 1H), 4,25-4,23 (m, 2H), 4,12 (dd, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,62 (dd, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,44-3,40 (m, 2H), 3,38-3,20 (m, 1H), 3,19-2,84 (m, 2H), 2,36-1,91 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,91 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,7, 168,6, 149,3, 148,2, 145,6, 140,9, 140,4, 139,9, 131,5,

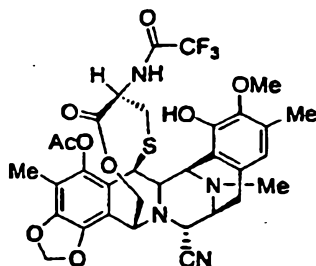
130,3, 128,3, 128,1, 126,9, 124,9, 124,7, 120,9, 118,1, 113,8, 113,2, 101,9, 99,1, 61,5, 59,7, 59,6, 59,5, 59,2, 58,9, 57,4, 54,9, 54,7, 51,3, 41,5, 41,4, 33,3, 23,8, 20,3, 15,3, 9,6. ESI-EM m/z: Calculado para $C_{40}H_{44}N_4O_9S$: 756,3. Encontrado ($M+Na^+$): 779,2.

5 Exemplo 7

Método G: A uma solução de 1 equivalente de 2a-n, 2t, 2w, 2y, 11, 12*, 13a-c, 13e-f, 13h, 13ll, 14a* ou 7-9 em CH_3CN/CH_2Cl_2 a 5:4 (0,026 M), sob Argônio, foram adicionados 6 equivalente de NaI e 6 equivalente de TMSCl novo destilado. Após 20 min, a reação foi esfriada rapidamente com uma solução saturada de $Na_2S_2O_4$, diluída com CH_2Cl_2 , lavada com $Na_2S_2O_4$ (x3), ou com NaCl. A camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi secada com Na_2SO_4 . A cromatografia flash dá os compostos puros, 3a-n, 3p, 3s-t, 3v-w, 3y-z, 15, 16*, 17a-c, 17e-f, 17h, 17ll, 18a*.



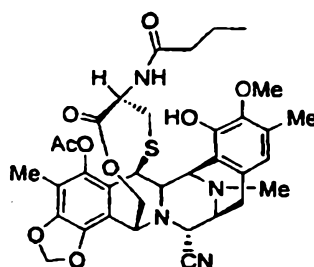
Composto 3a (a partir de 2a): ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,56 (s, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,78 (s, 1H), 5,52 (bd, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,58 (ddd, 1H), 4,53 (bs, 1H), 4,27-4,25 (m, 2H), 4,19-4,15 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,44-3,43 (m, 2H), 2,92-2,90 (m, 2H), 2,36-2,02 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,88 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 170,5, 168,8, 168,4, 148,1, 145,8, 143,1, 141,0, 140,3, 130,7, 129,9, 129,0, 120,3, 119,0, 117,9, 113,5, 102,0, 61,3, 60,3, 60,2, 59,3, 58,9, 54,7, 54,5, 51,9, 41,8, 41,4, 32,4, 23,7, 22,8, 20,4, 16,0, 9,5; ESI-EM m/z: Calculado para $C_{33}H_{36}N_4O_9S$: 664,2. Encontrado ($M+H^+$): 665,2.



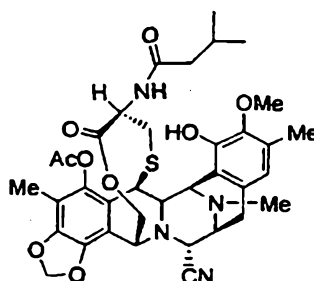
Composto 3b (a partir de 2b): ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,52



(s, 1H), 6,41 (bd, 1H), 6,05 (dd, 2H), 5,72 (s, 1H), 5,05 (d, 1H), 4,60 (bp, 1H), 4,54-4,51 (m, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,26-4,18 (m, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,46-3,42 (m, 2H), 2,97-2,80 (m, 2H), 2,44-2,38 (m, 1H), 2,30-2,03 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 168,8, 168,5, 156,3, 155,8, 155,3, 147,6, 146,0, 143,1, 141,2, 140,5, 130,5, 129,9, 120,7, 120,6, 120,1, 118,0, 117,9, 113,2, 101,1, 61,4, 60,7, 60,1, 59,5, 58,9, 54,6, 54,5, 52,8, 42,0, 41,5, 31,9, 23,8, 20,4, 15,6, 9,6; ESI-EM m/z : Calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$: 718,2. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 719,2.



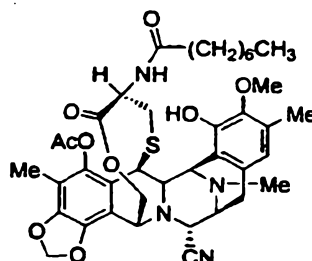
Composto 3c (a partir de 2c): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,54 (s, 1H), 6,03 (dd, 2H), 5,82 (s, 1H), 5,49 (bd, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,61 (ddd, 1H), 4,53 (bp, 1H), 4,27-4,24 (m, 2H), 4,19-4,15 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,44-3,41 (m, 2H), 2,90 (bd, 2H), 2,31-1,94 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,67-1,57 (m, 2H), 0,95 (t, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 171,8, 170,5, 148,0, 145,8, 143,1, 141,0, 140,4, 130,8, 129,0, 120,4, 120,2, 119,0, 118,0, 113,4, 102,0, 61,4, 60,2, 59,4, 58,9, 54,7, 54,5, 51,7, 41,8, 41,4, 38,2, 32,6, 23,8, 20,5, 18,8, 16,0, 13,7, 9,6. ESI-EM m/z : Calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$: 692,2. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 693,9.



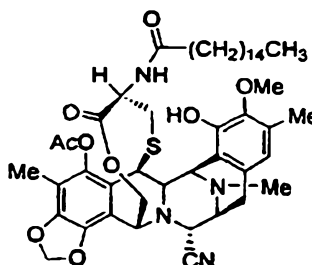
Composto 3d (a partir de 2d): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,54 (s, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,76 (s, 1H), 5,48 (bd, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,66-4,60 (m, 1H), 4,53 (bp, 1H), 4,27-4,23 (m, 2H), 4,19-4,15 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,44-3,42 (m, 2H), 2,90 (bd, 2H), 2,33-1,90 (m, 5H), 2,33 (s, 3H), 2,28 (s, 3H),



2,15 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 0,98 (d, 3H), 0,92 (d, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 171,3, 170,6, 168,5, 148,0, 145,8, 143,1, 141,1, 140,4, 130,8, 129,0, 127,6, 120,5, 120,3, 119,1, 118,0, 113,5, 102,0, 74,2, 61,4, 60,3, 59,4, 58,8, 54,7, 54,6, 51,7, 45,5, 41,9, 41,5, 32,7, 25,8, 23,8, 22,5, 22,4, 20,5, 16,2, 9,6. ESI-EM m/z: Calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$: 706,3. Encontrado ($\text{M}+\text{Na}^+$): 729,2.

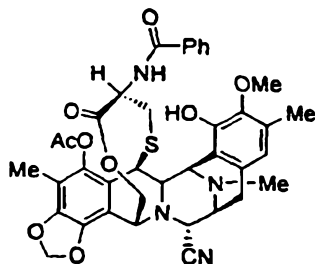


Composto 3e (a partir de 2e): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,54 (s, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,75 (s, 1H), 5,48 (bd, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,60 (ddd, 1H), 4,53 (bp, 1H), 4,27-4,24 (m, 2H), 4,19-4,15 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,48-3,42 (m, 2H), 2,91 (bd, 2H), 2,32-1,97 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,62-1,41 (m, 2H), 1,390-1,25 (m, 8H), 0,89 (t, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,0, 170,6, 168,4, 148,0, 145,8, 143,1, 141,0, 140,4, 130,8, 129,0, 120,4, 120,2, 119,0, 118,0, 113,7, 113,5, 102,0, 61,4, 60,3, 59,4, 58,9, 54,7, 54,6, 51,8, 41,8, 41,5, 36,3, 32,6, 31,7, 29,3, 29,1, 25,4, 23,8, 22,6, 20,5, 16,1, 14,0, 9,6; ESI-EM m/z: Calculado para $\text{C}_{39}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$: 748,3. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 749,3.

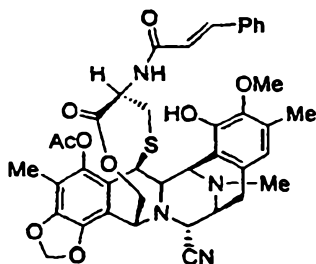


Composto 3f (a partir de 2f): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,55 (s, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,73 (s, 1H), 5,48 (bd, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,60 (ddd, 1H), 4,56-4,50 (bp, 1H), 4,28-4,24 (m, 2H), 4,20-4,14 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,44-3,40 (m, 2H), 2,92-2,90 (bd, 2H), 2,35-1,95 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,62-1,58 (m, 2H), 1,38-1,20 (m, 24H),

0,88 (t, 3H); ESI-EM m/z: Calculado para $C_{47}H_{64}N_4O_9S$: 860,4. Encontrado ($M+H^+$): 861,5.

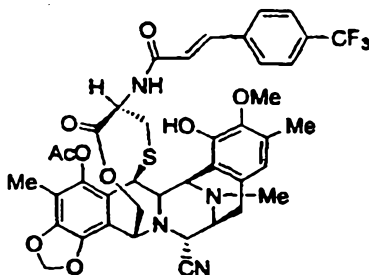


Composto 3g (a partir de 2g): ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,69-7,66 (m, 2H), 7,57-7,45 (m, 3H), 6,48 (s, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,06 (dd, 2H), 5,70 (s, 1H), 5,07 (d, 1H), 4,78-4,74 (m, 1H), 4,58 (bp, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,26-4,18 (m, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,47-3,45 (m, 2H), 2,92 (bd, 2H), 2,60-2,53 (m, 1H), 2,28-1,93 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,93 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 171,7, 170,5, 166,4, 147,7, 145,9, 143,0, 141,1, 140,5, 134,2, 131,6, 130,8, 129,4, 128,6, 127,0, 120,4, 118,5, 118,0, 113,7, 113,4, 102,0, 61,5, 60,3, 60,1, 59,7, 58,8, 54,7, 53,1, 41,9, 41,5, 32,8, 23,9, 20,4, 15,6, 9,6; ESI-EM m/z: Calculado para $C_{38}H_{38}N_4O_9S$: 726,2. Encontrado ($M+H^+$): 727,2.

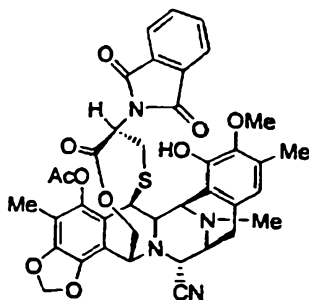


Composto 3h (a partir de 2h): ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,60 (d, 1H), 7,54-7,51 (m, 2H), 7,44-7,38 (m, 3H), 6,63 (s, 1H), 6,22 (d, 1H), 6,05 (dd, 2H), 5,79 (s, 1H), 5,73 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 4,71 (ddd, 1H), 4,55 (bp, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,21-4,17 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,48-3,42 (m, 2H), 2,95-2,93 (m, 2H), 2,49-2,44 (m, 1H), 2,29-2,03 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 170,4, 168,4, 164,5, 148,1, 145,8, 143,1, 142,0, 141,0, 140,4, 134,7, 130,8, 129,8, 129,2, 128,8, 127,9, 120,2, 119,8, 118,9, 118,0, 113,6, 113,3, 102,0, 61,4, 60,4, 60,2, 59,4, 59,0, 54,6, 54,6, 52,5, 41,8, 41,5, 32,6, 23,8, 20,5, 16,2,

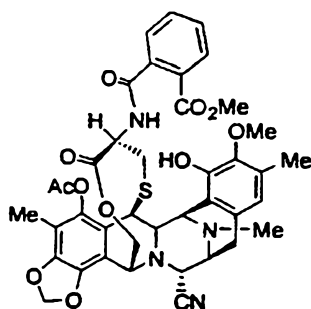
9,6. ESI-EM m/z: Calculado para $C_{40}H_{40}N_4O_9S$: 752,2. Encontrado ($M+Na^+$): 775,8.



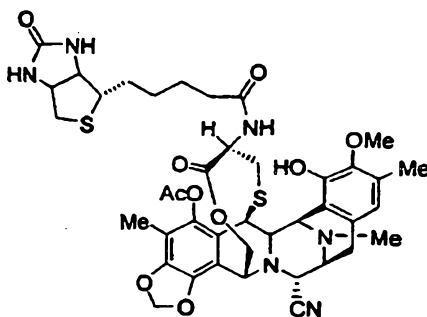
Composto 3i (a partir de 2i): ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,82 (s, 1H), 7,66-7,51 (m, 4H), 6,64 (s, 1H), 6,26 (d, 1H), 6,05 (dd, 2H), 5,77 (s, 1H), 5,74 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 4,72 (ddd, 1H), 4,56 (bp, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,26 (dd, 1H), 4,22-4,16 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,46-3,44 (m, 2H), 2,94 (bd, 2H), 2,47-2,40 (m, 1H), 2,30-2,03 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 170, 3, 163,9, 148,1, 143,1, 141,1, 140,4, 135,6, 131,7, 130,9, 129,5, 129,0, 126,2, 123,6, 121,7, 120,3, 118,0, 113,3, 102,0, 99,2, 61,4, 60,5, 60,2, 59,4, 59,1, 54,7, 54,6, 52,5, 41,8, 41,5, 32,6, 23,8, 20,5, 16,2, 9,6. ESI-EM m/z: Calculado para $C_{41}H_{39}N_4F_3O_9S$: 820,2. Encontrado ($M+H^+$): 821,3.



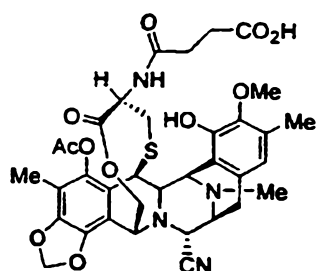
Composto 3j (a partir de 2j): ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,77-7,68 (m, 4H), 6,26 (s, 1H), 6,06 (dd, 2H), 5,77 (s, 1H), 4,98 (d, 1H), 4,61-4,55 (m, 2H), 4,33-4,21 (m, 2H), 4,09 (d, 1H), 4,97 (dd, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,47-3,31 (m, 2H), 2,93-2,77 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,33-2,14 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,05 (s, 3H); ESI-EM m/z: Calculado para $C_{39}H_{36}N_4O_{10}S$: 752,2. Encontrado ($M+H^+$): 753,2.



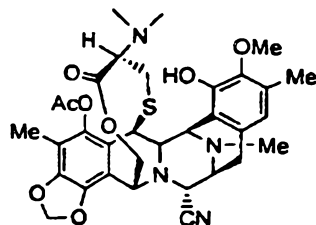
Composto 6: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,95 (dd, 1H), 7,66-7,45 (m, 3H), 6,13 (s, 1H), 6,07 (dd, 2H), 5,88 (d, 1H), 5,64 (s, 1H), 5,06 (d, 1H), 4,83-4,81 (m, 1H), 4,53 (bp, 1H), 4,30-4,17 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,45-3,40 (m, 2H), 2,94-2,85 (m, 2H), 2,29-2,04 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,04 (s, 6H); ESI-EM m/z : Calculado para $\text{C}_{40}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$: 784,2. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 785,1.



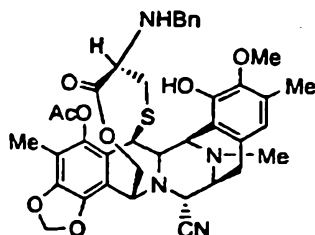
Composto 3k (a partir de 2k): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,78 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,38 (bd, 1H), 5,29 (bs, 1H), 5,15 (d, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,60 (bp, 1H), 4,55-4,51 (m, 1H), 4,40 (d, 1H), 4,34-4,29 (m, 2H), 4,25 (s, 1H), 4,14 (d, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,43-3,39 (m, 2H), 3,09-3,05 (m, 1H), 2,96-2,90 (m, 3H), 2,70 (d, 1H), 2,34-1,94 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,81-1,25 (m, 6H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 171,5, 170,8, 168,7, 163,8, 148,8, 145,8, 142,8, 141,1, 140,3, 131,2, 128,9, 120,7, 120,3, 120,1, 118,3, 113,5, 102,0, 61,9, 61,2, 60,2, 59,8, 59,4, 59,4, 56,4, 55,1, 54,7, 51,3, 41,8, 41,4, 41,1, 34,5, 32,6, 27,8, 27,7, 25,0, 24,1, 20,7, 16,1, 9,6; ESI-EM m/z : Calculado para $\text{C}_{41}\text{H}_{48}\text{N}_6\text{O}_{10}\text{S}_2$: 849,0. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 850,0.



5 Composto 31 (a partir de 21): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,57 (s, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,90 (bp, 1H), 5,63 (bd, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,60-4,55 (m, 2H), 4,27-4,17 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,47-3,39 (m, 2H), 2,90 (bd, 2H), 2,68-2,61 (m, 2H), 2,58-2,02 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,02 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 176,4, 170,5, 170,2, 168,6, 148,1, 145,8, 143,1, 141,0, 140,3, 130,7, 129,2, 120,3, 120,0, 119,0, 118,0, 113,5, 113,3, 102,0, 61,3, 60,4, 60,3, 59,2, 58,9, 54,6, 54,4, 51,9, 41,8, 41,4, 32,3, 30,2, 29,6, 29,1, 28,3, 23,7, 20,5, 16,0, 9,6. ESI-EM m/z: Calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$: 722,2. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 723,2.

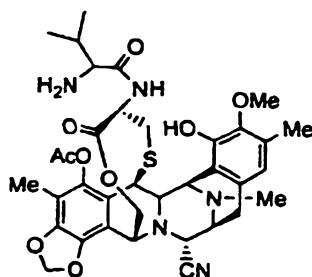


10 Composto 3m (a partir de 2m): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,45 (s, 1H), 6,02 (d, 2H), 5,67 (s, 1H), 4,98 (d, 1H), 4,55 (bp, 1H), 4,27-4,22 (m, 2H), 4,14 (d, 1H), 3,94 (dd, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,65-3,38 (m, 3H), 2,96-2,79 (m, 2H), 2,44-2,02 (m, 7H), 2,34 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,88-1,82 (m, 1H); ESI-EM m/z: Calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$: 650,2.
15 Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 651,3.

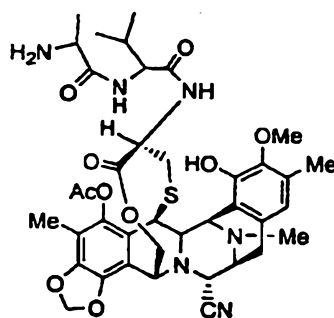


Composto 3n (a partir de 2n): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,31-7,21 (m, 5H), 6,37 (s, 1H), 6,02 (dd, 2H), 5,67 (s, 1H), 5,04 (d, 1H), 4,52 (bp,

1H), 4,24-4,22 (m, 3H), 4,11 (dd, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,62 (dd, 2H), 3,42-3,41 (m, 2H), 3,19-3,18 (m, 1H), 3,03-2,83 (m, 2H), 2,34-2,30 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,05-2,02 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,93 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 172,7, 168,5, 147,7, 145,6, 142,9, 141,0, 140,4, 140,1, 130,6, 129,3, 128,2, 128,2, 126,8, 120,7, 118,2, 118,0, 113,8, 113,3, 101,9, 99,1, 61,5, 60,1, 59,6, 59,5, 59,2, 54,7, 51,3, 41,6, 41,5, 33,4, 23,8, 20,5, 15,3, 9,6. ESI-EM m/z: Calculado para C₃₈H₄₀N₄O₈S: 712,3. Encontrado (M+H⁺): 713,3.



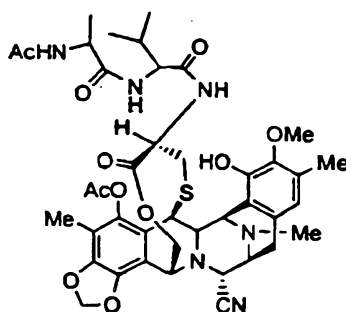
Composto 3p (a partir de 7): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,73 (bp, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,05 (dd, 2H), 5,03 (d, 1H), 4,64 (dt, 1H), 4,55 (bp, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,26 (dd, 1H), 4,21 (d, 1H), 4,17 (dd, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,49-3,42 (m, 2H), 2,99 (d, 1H), 2,90-2,88 (m, 2H), 2,47-1,97 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 0,97 (d, 3H), 0,79 (d, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 173,6, 170,4, 168,5, 147,6, 145,9, 143,1, 141,1, 140,5, 130,8, 129,0, 120,8, 120,6, 118,8, 118,0, 113,5, 113,3, 102,0, 61,5, 60,6, 60,2, 60,0, 59,6, 58,6, 54,7, 54,6, 51,9, 42,0, 41,5, 33,0, 31,6, 23,9, 20,4, 19,6, 16,8, 16,2, 9,6. ESI-EM m/z: Calculado para C₃₆H₄₃N₅O₉S: 721,3. Encontrado (M+H⁺): 722,2.



Composto 3s (a partir de 9, usando 9 equivalente de TMSCl e NaI. A reação foi esfriada rapidamente com salmoura e Na₂CO₃): ¹H RMN

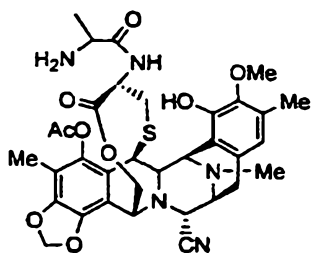
[Handwritten signature]

(300 MHz, CDCl₃): δ 7,74 (d, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,05 (dd, 2H), 5,61 (d, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,68-4,64 (m, 1H), 4,57 (bp, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,27 (dd, 1H), 4,20-4,16 (m, 2H), 4,04 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,52-3,43 (m, 3H), 2,91-2,89 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,29-2,02 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,33 (d, 3H), 1,07 (d, 3H), 0,97 (d, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 175,2, 170,2, 170,2, 168,5, 148,0, 145,9, 143,3, 141,1, 140,4, 130,4, 130,1, 120,4, 120,2, 118,5, 118,0, 113,5, 102,0, 61,5, 60,4, 60,3, 59,4, 58,8, 57,4, 54,7, 54,6, 51,8, 50,9, 42,0, 41,5, 32,7, 32,2, 23,8, 21,8, 20,5, 19,3, 18,0, 16,3, 9,6. ESI-EM m/z: Calculado para C₃₉H₄₈N₆O₁₀S: 792,3. Encontrado (M+H⁺): 793,3.

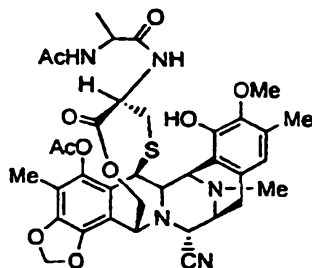


Composto 3t (a partir de 2t): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,59 (bd, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,28-6,22 (m, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,89 (s, 1H), 5,60, 5,58 (2d, 1H), 5,01 (d, 1H), 4,66-4,62 (m, 1H), 4,57 (bp, 1H), 4,50-4,43 (m, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,25 (d, 1H), 4,20-4,12 (m, 2H), 4,09-4,04 (m, 1H), 3,78, 3,77 (2s, 3H), 3,47-3,42 (m, 2H), 2,90-2,87 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,28-1,98 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,16, 2,15 (2s, 3H), 2,03, 2,02 (2s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,36, 1,32 (2d, 3H), 1,05, 1,03 (2d, 3H), 0,93 (d, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 171,9, 170,1, 169,7, 169,6, 168,5, 148,0, 145,9, 143,2, 141,1, 140,4, 130,6, 129,8, 120,3, 120,2, 118,7, 118,0, 113,4, 102,0, 61,4, 60,3, 60,3, 59,4, 58,8, 57,7, 57,6, 54,6, 54,5, 51,9, 48,9, 48,9, 42,0, 41,5, 32,6, 32,3, 32,2, 23,8, 23,1, 20,5, 19,2, 19,1, 19,1, 18,5, 17,7, 17,7, 16,2, 9,6. ESI-EM m/z: Calculado para C₄₁H₅₀N₆O₁₁S: 834,3. Encontrado (M+H⁺): 835,3.

ab
n

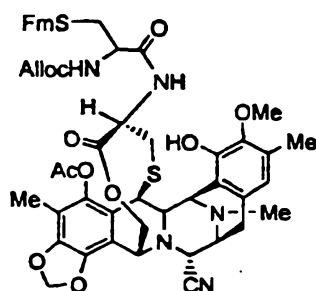


Composto 3v (a partir de 8; a reação foi esfriada rapidamente com salmoura e Na_2CO_3): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,70 (bp, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,03 (d, 1H), 4,58-4,53 (m, 2H), 4,30 (s, 1H), 4,25 (dd, 1H), 4,20-4,14 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,45-3,42 (m, 2H), 3,30 (dd, 1H), 2,90-2,88 (m, 2H), 2,38-2,00 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,25 (d, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 175,0, 170,3, 168,4, 147,6, 145,9, 143,1, 141,1, 140,5, 130,8, 129,0, 120,9, 120,5, 118,7, 118,0, 113,5, 113,3, 102,0, 61,5, 60,2, 60,1, 59,6, 58,8, 54,8, 54,6, 52,1, 50,8, 41,9, 41,5, 32,7, 23,9, 21,6, 20,4, 16,1, 9,6. ESI-EM m/z: Calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}$: 693,2. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 694,3.

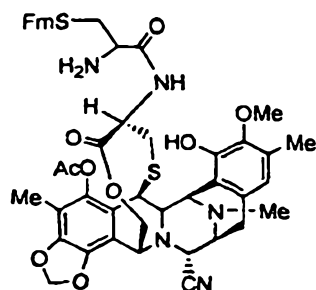


Composto 3w (a partir de 2w; a reação foi esfriada rapidamente com salmoura): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,67, 6,55 (2s, 1H), 6,30 (m, 1H), 6,05 (dd, 2H), 5,86, 5,79 (2s, 1H), 5,65, 5,54 (2bd, 1H), 5,03, 5,02 (2d, 1H), 4,60-4,17 (m, 7H), 3,79, 3,76 (2s, 3H), 3,45-3,40 (m, 2H), 2,92-2,85 (bd, 2H), 2,46-1,95 (m, 2H), 2,46, 2,40 (2s, 3H), 2,29, 2,28 (2s, 3H), 2,17, 2,15 (2s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,98, 1,95 (2s, 3H), 1,45, 1,20 (2d, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 171,5, 170,1, 169,9, 169,1, 168,6, 148,2, 147,7, 145,9, 143,2, 141,1, 140,4, 130,9, 130,4, 130,0, 129,8, 120,8, 120,3, 118,8, 118,0, 113,6, 113,4, 102,0, 61,5, 61,4, 60,5, 60,4, 59,3, 59,1, 58,7, 54,8, 54,6, 51,9, 51,7, 48,5, 42,1, 41,9, 41,5, 32,4, 32,3, 23,8, 23,2, 20,5, 19,9, 16,0, 15,8, 9,6. ESI-EM m/z: Calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_{10}\text{S}$: 735,3. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 736,2.

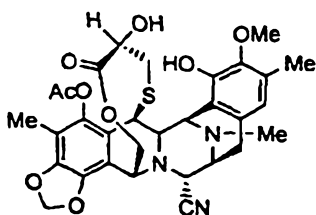
mx



Composto 3y (a partir de 2y): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,77-7,68 (m, 4H), 7,42-7,26 (m, 4H), 6,53 (s, 1H), 6,05 (bd, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,96-5,87 (m, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,58 (bd, 1H), 5,38-5,20 (m, 2H), 5,00 (d, 1H), 4,60-4,55 (m, 4H), 4,33-4,08 (m, 6H), 3,73 (s, 3H), 3,44-3,42 (m, 2H), 3,19-3,13 (m, 1H), 3,05-2,83 (m, 5H), 2,38-2,02 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); ESI-EM m/z : Calculado para $\text{C}_{52}\text{H}_{53}\text{N}_5\text{O}_{11}\text{S}_2$: 987,3. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 988,1.

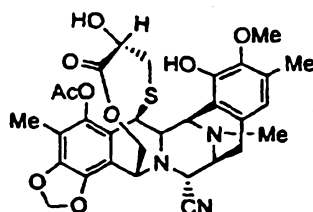


O Composto 3z foi também obtido na reação de 2y: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,76 (d, 2H), 7,66 (dd, 2H), 7,42-7,30 (m, 4H), 6,49 (s, 1H), 6,05 (dd, 2H), 5,67 (bp, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,59-4,54 (m, 2H), 4,30 (bs, 1H), 4,25-4,23 (dd, 1H), 4,19-4,09 (m, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,68-3,43 (m, 2H), 3,33 (dd, 1H), 3,14-2,85 (m, 5H), 2,46 (dd, 1H), 2,35-2,24 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); ESI-EM m/z : Calculado para $\text{C}_{48}\text{H}_{49}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}_2$: 903,3. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 904,2.

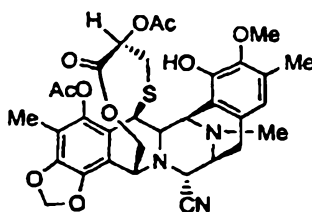


98

(s, 1H), 6,03 (dd, 2H), 5,74 (s, 1H), 5,04 (d, 2H), 4,54 (bp, 1H), 4,26-4,23 (m, 2H), 4,20-4,14 (m, 2H), 4,02-3,96 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,42-3,39 (m, 2H), 2,93-2,90 (m, 2H), 2,31-2,03 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); ESI-EM m/z: Calculado para $C_{31}H_{33}N_3O_9S$: 623,2. Encontrado (M+H⁺): 624,2.

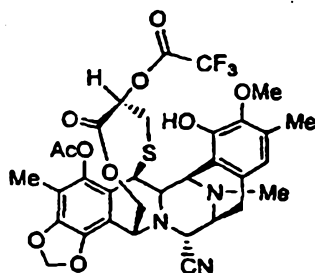


Composto 16* (a partir de 12*): ¹H RMN (300 MHz, 45°C, CDCl₃): δ 6,49 (s, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,67 (s, 1H), 4,94 (bd, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,24-4,17 (m, 3H), 4,05 (d, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,57-3,55 (m, 2H), 3,40-3,37 (m, 1H), 2,98-2,90 (m, 1H), 2,73 (d, 1H), 2,51-2,47 (bm, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,66 (dd, 1H); ESI-EM m/z: Calculado para $C_{31}H_{33}N_3O_9S$: 623,2. Encontrado (M+H⁺): 624,3.

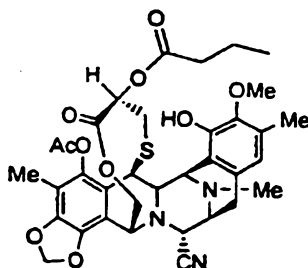


Composto 17a (a partir de 13a): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,50 (s, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,67 (s, 1H), 5,02-4,99 (m, 2H), 4,56 (bp, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,25 (dd, 1H), 4,17 (d, 1H), 4,11 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,44-3,41 (m, 2H), 2,88-2,86 (m, 2H), 2,31-1,97 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,97 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 169,7, 168,5, 167,0, 147,2, 145,7, 142,9, 141,1, 140,6, 130,9, 128,7, 121,2, 120,7, 118,1, 118,0, 113,5, 102,0, 71,6, 61,4, 60,2, 60,0, 59,9, 59,0, 54,7, 54,6, 41,6, 41,5, 31,5, 23,9, 20,5, 20,3, 15,8, 9,6. ESI-EM m/z: Calculado para $C_{33}H_{35}N_3O_{10}S$: 665,2. Encontrado (M+H⁺): 666,1.

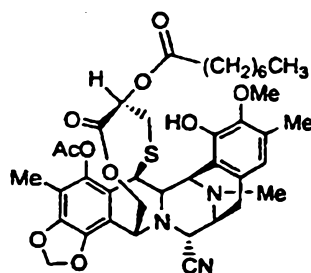
Handwritten signature



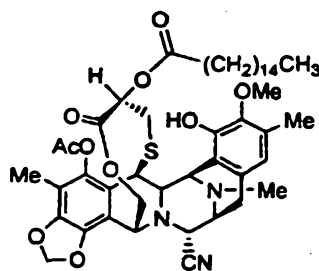
Composto 17b (a partir de 13b): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,46 (s, 1H), 6,05 (dd, 2H), 5,68 (s, 1H), 5,09 (bt, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,62 (bp, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,24 (dd, 1H), 4,19-4,14 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,46-3,40 (m, 2H), 2,93-2,75 (m, 2H), 2,44-2,37 (dd, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,10-2,04 (m, 1H), 2,04 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 168,6, 164,9, 147,0, 145,9, 142,9, 141,2, 140,7, 132,2 (CF₃?), 130,6, 129,5, 125,1 (CF₃?), 121,6, 120,5 (CF₃?), 118,0, 117,3, 113,7, 113,3, 113,3 (CF₃?), 102,1, 74,8, 61,4, 60,6, 60,1, 59,9, 58,9, 54,6, 41,7, 41,6, 31,0, 23,9, 20,4, 15,5, 9,6. ESI-EM m/z: Calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$: 719,2. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 720,2.



Composto 17c (a partir de 13c): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,47 (s, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,66 (s, 1H), 5,02-4,99 (m, 2H), 4,57 (bp, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,24 (dd, 1H), 4,18 (d, 1H), 4,11 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,45-3,41 (m, 2H), 2,87-2,85 (m, 2H), 2,31-1,99 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,67-1,55 (m, 2H), 0,97 (t, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,3, 168,5, 167,0, 147,2, 145,8, 142,9, 141,1, 140,6, 131,0, 128,8, 121,2, 120,8, 118,1, 118,1, 113,6, 113,1, 102,0, 71,4, 61,4, 60,2, 59,9, 59,9, 58,8, 54,8, 54,7, 41,6, 35,9, 31,7, 24,0, 20,4, 18,2, 15,8, 13,7, 9,6. ESI-EM m/z: Calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$: 693,2. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 694,2.

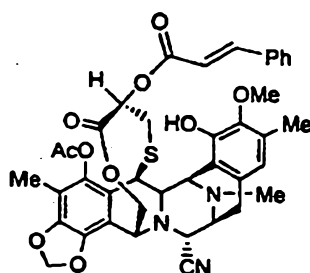


Composto 17e (a partir de 13e): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,47 (s, 1H), 6,03 (dd, 2H), 5,66 (s, 1H), 5,02-4,98 (m, 2H), 4,56 (bp, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,24 (dd, 1H), 4,17 (d, 1H), 4,10 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,44-3,42 (m, 2H), 2,87-2,85 (m, 2H), 2,30-1,98 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,61-1,57 (m, 2H), 1,31-1,23 (m, 8H), 0,89 (t, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,6, 168,5, 167,0, 147,2, 145,8, 142,9, 141,1, 140,6, 130,0, 128,7, 121,2, 120,8, 118,1, 118,1, 113,6, 113,1, 102,0, 71,4, 61,4, 60,2, 59,9, 58,8, 54,8, 54,7, 41,6, 33,8, 31,7, 31,6, 29,1, 28,9, 24,7, 24,0, 22,6, 20,4, 15,8, 14,1, 9,6. ESI-EM m/z: Calculado para $\text{C}_{39}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$: 749,3. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 750,9.

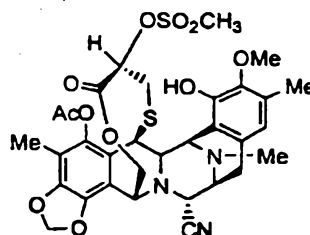


Composto 17f (a partir de 13f): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,48 (s, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,66 (s, 1H), 5,02-4,98 (m, 2H), 4,57 (bp, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,25 (dd, 1H), 4,17 (d, 1H), 4,10 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,44-3,40 (m, 2H), 2,87-2,85 (m, 2H), 2,37-1,98 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,62-1,55 (m, 2H), 1,35-1,26 (m, 24H), 0,88 (t, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,6, 168,6, 167,1, 147,2, 145,7, 142,8, 141,0, 140,6, 130,9, 128,7, 121,2, 120,7, 118,1, 117,9, 113,5, 113,1, 102,0, 71,4, 61,4, 60,3, 59,8, 58,8, 54,7, 54,6, 41,6, 33,8, 31,9, 31,6, 29,7, 29,5, 29,4, 29,3, 29,2, 24,6, 23,9, 22,7, 20,5, 15,9, 14,1, 9,6. ESI-EM m/z: Calculado para $\text{C}_{47}\text{H}_{63}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$: 861,4. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 862,3.

Handwritten signature

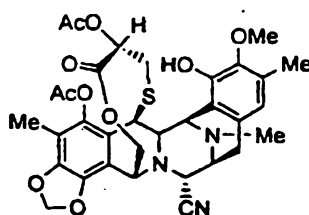


Composto 17h (a partir de 13h): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,64 (d, 1H), 7,55-7,52 (m, 2H), 7,43-7,40 (m, 3H), 6,51 (s, 1H), 6,28 (d, 1H), 6,05 (dd, 2H), 5,70 (s, 1H), 5,17 (bt, 1H), 5,04 (d, 1H), 4,58 (bp, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,20 (d, 1H), 4,14 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,45 (d, 1H), 3,42-3,39 (m, 1H), 2,92-2,80 (m, 2H), 2,42 (dd, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,09-2,04 (m, 1H), 2,04 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 168,5, 167,0, 165,6, 147,2, 145,8, 145,6, 142,9, 141,1, 140,6, 134,5, 131,1, 130,4, 128,9, 128,8, 128,1, 121,1, 120,8, 118,1, 118,0, 117,4, 113,6, 113,1, 102,0, 71,9, 61,5, 60,3, 59,9, 58,7, 54,7, 54,7, 41,7, 41,6, 31,8, 24,0, 20,4, 15,9, 9,6. ESI-EM m/z: Calculado para $\text{C}_{40}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$: 753,2. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 754,7.



Composto 17II (a partir de 13II): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,43 (s, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,70 (s, 1H), 5,00 (d, 1H), 4,94-4,90 (m, 1H), 4,59 (bp, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,24 (d, 1H), 4,17-4,11 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,46 (d, 1H), 3,45-3,39 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,94-2,78 (m, 2H), 2,50-2,42 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,08-2,03 (m, 1H), 2,03 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 168,8, 166,9, 147,8, 146,1, 143,2, 141,4, 140,8, 130,7, 129,4, 121,3, 120,5, 118,2, 113,6, 113,3, 102,3, 77,4, 61,4, 61,0, 60,5, 60,1, 59,6, 55,0, 54,8, 41,8, 41,7, 39,6, 33,0, 24,3, 20,6, 16,0, 9,8. ESI-EM m/z: Calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{S}_2$: 701,2. Encontrado ($\text{M}+\text{Na}^+$): 724,6.

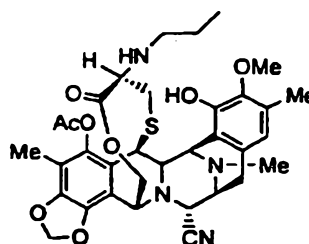
WV



- Composto 18a* (a partir de 14a*): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,49 (s, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,69 (s, 1H), 4,50-4,06 (m, 7H), 3,80 (s, 3H), 3,53 (d, 1H), 3,41-3,38 (m, 1H), 2,96-2,87 (m, 1H), 2,75 (d, 1H), 2,33-1,84 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,94 (s, 3H);
- 5 ESI-EM m/z: Calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$: 665,2. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 666,7.

Exemplo 8

- Método H: A uma solução de 1 equivalente de 5 em CH_3CN (0,05 M), sob Argônio, à temperatura ambiente, foram adicionados a amina e 3 equivalente de AcOH. Após 40 min, 1,5 equivalente de NaBH_3CN foi adicionado e a solução foi agitada por 40 min. Após este tempo, a mistura de reação foi diluída com CH_2Cl_2 , neutralizada com NaHCO_3 e extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi secada com Na_2SO_4 . A cromatografia flash dá os compostos puros.
- 10

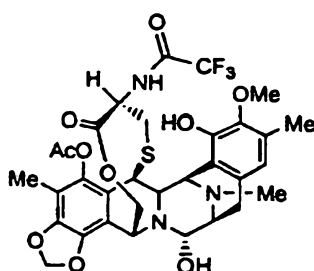


- Composto 3o (usando a propil amina): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,51 (s, 1H), 6,02 (dd, 2H), 5,71 (s, 1H), 5,01 (d, 1H), 4,53 (bp, 1H), 4,24-4,19 (m, 3H), 4,10 (dd, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,41-3,40 (m, 2H), 3,17-3,16 (m, 1H), 3,00-2,82 (m, 2H), 2,46-1,97 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,44-1,25 (m, 2H), 0,84 (t, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,5, 168,6, 147,6, 145,5, 142,9, 140,8, 140,4, 130,6, 129,1, 120,8, 120,7, 118,2, 113,7, 113,2, 101,9, 61,4, 60,1, 60,0, 59,5, 59,0, 54,7, 54,6, 49,2, 41,5, 32,9, 23,8, 20,6, 15,7, 11,7, 9,6. ESI-EM m/z: Calcu-
- 15
- 20

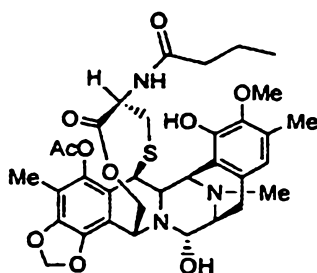
lado para $C_{34}H_{40}N_4O_8S$: 664,3. Encontrado ($M+H^+$): 665,3.

Exemplo 9

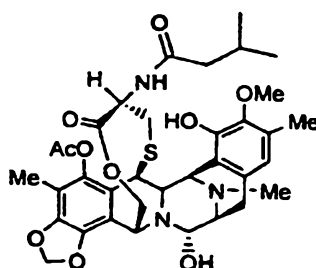
Método I: A uma solução de 1 equivalente de 3b-i, 3k-l, 3q, 3s, 3u-v, 3x-y ou 15, em CH_3CN/H_2O a 3:2 (0,009 M), foram adicionados 30
5 equivalente de $AgNO_3$. Após 24 h, a reação foi esfriada rapidamente com uma mistura a 1:1 de soluções saturadas de salmoura e $NaHCO_3$, agitada por 10 min e diluída e extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi secada com Na_2SO_4 . A cromatografia dá os compostos puros 4b-i, 4k-l, 4q, 4s, 4u-v, 4x-y ou 19.



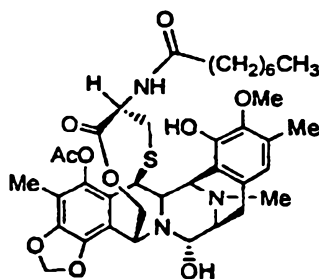
10 Composto 4b: $t_R = 48,2$ min [HPLC, Symmetry 300 C18, 5 μm , 250 x 4,6 mm, $\lambda = 285$ nm, fluxo = 1,2 ml/min, temperatura = 40°C, grad.: $CH_3CNaq.-NH_4OAc$ (10 mM), 1% de DEA, pH = 3,0, 10%-60% (90')]; ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,53 (s, 1H), 6,49 (bd, 1H), 6,02 (dd, 2H), 5,69 (bp, 1H), 5,17 (d, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,52-4,46 (m, 3H), 4,16-4,10 (m, 2H),
15 3,74 (s, 3H), 3,51-3,48 (m, 1H), 3,25-3,20 (m, 1H), 2,83-2,80 (m, 2H), 2,45-2,40 (m, 1H), 2,29-2,02 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,02 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 168,8, 168,6, 156,8, 156,3, 155,7, 147,4, 145,7, 142,9, 141,1, 140,9, 131,2, 129,7, 120,8, 120,7, 117,9, 114,9, 112,7, 101,9, 81,4, 62,0, 60,1, 57,7, 57,6, 56,0, 54,8, 52,9, 42,2, 41,3, 29,7,
20 23,6, 20,5, 15,6, 9,6. ESI-EM m/z: Calculado para $C_{32}H_{34}F_3N_3O_{10}S$: 709,2. Encontrado ($M-H_2O+H^+$): 692,2.



Composto 4c: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,56 (s, 1H), 6,01 (dd, 2H), 5,70 (s, 1H), 5,57 (bd, 1H), 5,15 (d, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,61-4,57 (m, 1H), 4,50-4,42 (m, 2H), 4,15-4,07 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,49-3,47 (m, 1H), 3,23-3,15 (m, 1H), 2,85-2,82 (m, 2H), 2,32-1,98 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,65-1,58 (m, 2H), 0,96 (t, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 171,8, 170,5, 147,9, 145,6, 143,0, 141,0, 140,8, 131,6, 128,8, 121,0, 120,7, 118,9, 115,3, 101,8, 81,5, 61,6, 60,3, 57,8, 57,6, 56,0, 55,0, 51,9, 42,0, 41,3, 38,3, 32,6, 23,7, 20,5, 18,9, 16,1, 13,8, 9,6. ESI-EM m/z : Calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$: 683,2. Encontrado ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 666,3.



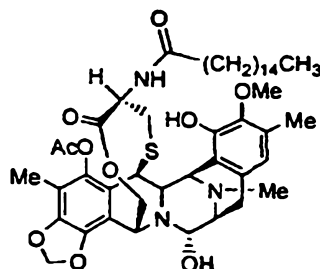
Composto 4d: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,56 (s, 1H), 6,02 (dd, 2H), 5,72 (bs, 1H), 5,55 (bd, 1H), 5,15 (d, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,64-4,60 (m, 1H), 4,48-4,42 (m, 2H), 4,17-4,12 (m, 1H), 4,09 (dd, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,53-3,48 (m, 1H), 3,27-3,20 (m, 1H), 2,90-2,75 (m, 2H), 2,34-1,91 (m, 5H), 2,34 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 0,98 (d, 3H), 0,93 (d, 3H); ESI-EM m/z : Calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$: 697,3. Encontrado ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 680,0.



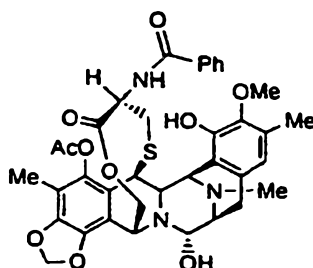
Composto 4e: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,56 (s, 1H), 6,02 (d, 2H), 5,70 (s, 1H), 5,55 (bd, 1H), 5,15 (d, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,61-4,55 (m, 1H), 4,50-4,42 (m, 2H), 4,17-4,14 (m, 1H), 4,08 (dd, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,51-3,48 (m, 1H), 3,26-3,19 (m, 1H), 2,86-2,79 (m, 2H), 2,32-1,98 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,65-1,58 (m, 2H), 1,37-1,22

Handwritten signature

(m, 8H), 0,89 (t, 3H); ESI-EM m/z: Calculado para $C_{38}H_{49}N_3O_{10}S$: 739,3. Encontrado ($M-H_2O+H^+$): 722,3.



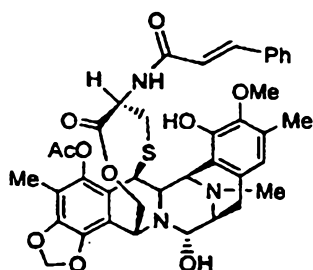
5 Composto 4f: ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,56 (s, 1H), 6,02 (dd, 2H), 5,70 (s, 1H), 5,57-5,53 (bd, 1H), 5,14 (d, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,58 (ddd, 1H), 4,47-4,43 (m, 2H), 4,18-4,13 (m, 1H), 4,08 (dd, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,50-3,46 (m, 1H), 3,25-3,19 (m, 1H), 2,88-2,82 (m, 1H), 2,32-1,95 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,40-1,20 (m, 26H), 0,88 (t, 3H); ESI-EM m/z: Calculado para $C_{46}H_{65}N_3O_{10}S$: 851,4. Encontrado ($M-H_2O+H^+$): 834,5.



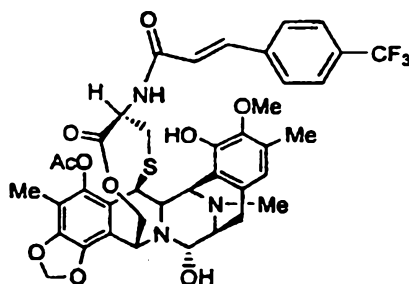
10 Composto 4g: ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,70-7,67 (m, 2H), 7,56-7,45 (m, 3H), 6,49 (s, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,03 (dd, 2H), 5,66 (s, 1H), 5,20 (d, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,73 (dt, 1H), 4,52-4,45 (m, 2H), 4,16-4,10 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,52 (bd, 1H), 3,27-3,22 (m, 1H), 2,90-2,85 (m, 2H), 2,62-2,56 (m, 1H), 2,28-1,92 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,92 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 170,4, 168,5, 166,4, 147,6, 145,7, 142,9, 141,1, 140,9, 134,4, 131,5, 129,3, 128,6, 127,0, 125,1, 121,2, 120,5, 115,1, 112,6, 101,8, 81,5, 61,6, 60,1, 57,9, 56,0, 55,0, 53,3, 42,1, 41,3, 32,7, 23,9, 20,4, 15,6, 9,6; ESI-EM m/z: Calculado para $C_{37}H_{39}N_3O_{10}S$: 717,2. Encontrado ($M-H_2O+H^+$): 699,9.

15

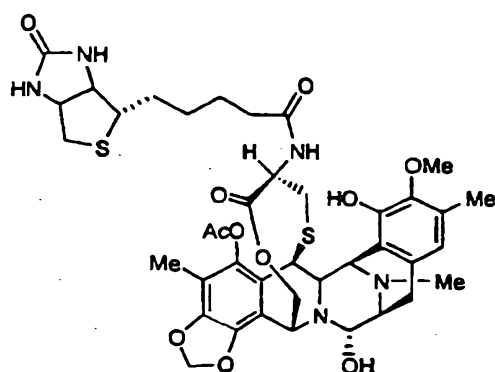
106



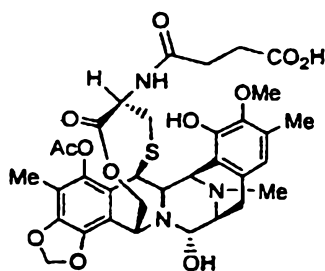
Composto 4h: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,60 (d, 1H), 7,55-7,51 (m, 2H), 7,44-7,38 (m, 3H), 6,65 (s, 1H), 6,25 (d, 1H), 6,02 (dd, 2H), 5,80 (d, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,18 (d, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,69 (ddd, 1H), 4,49-4,43 (m, 2H), 4,16-4,09 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,51-3,49 (m, 1H), 3,26-3,20 (m, 1H), 2,89-2,86 (m, 2H), 2,52-2,47 (m, 1H), 2,29-2,03 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 170,4, 168,5, 164,5, 147,9, 145,6, 143,0, 141,8, 141,5, 141,0, 140,8, 134,8, 131,6, 129,7, 129,0, 128,8, 127,9, 121,0, 120,5, 120,1, 118,7, 115,2, 112,7, 101,8, 81,6, 61,7, 60,2, 57,7, 57,6, 56,0, 54,9, 52,7, 42,0, 41,3, 32,5, 23,7, 20,5, 16,3, 9,6. ESI-EM m/z: Calculado para $\text{C}_{39}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$: 743,2. Encontrado ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 726,3.



Composto 4i: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,83 (s, 1H), 7,65-7,51 (m, 4H), 6,65 (s, 1H), 6,29 (d, 1H), 6,03 (dd, 2H), 5,81 (d, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,18 (d, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,71-4,67 (m, 1H), 4,49-4,47 (m, 2H), 4,16-4,09 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,51-3,49 (m, 1H), 3,23-3,20 (m, 1H), 2,88-2,86 (m, 2H), 2,47-2,33 (m, 1H), 2,30-2,02 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,02 (s, 3H); ESI-EM m/z: Calculado para $\text{C}_{40}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{F}_3\text{O}_{10}\text{S}$: 811,2. Encontrado ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 794,2.

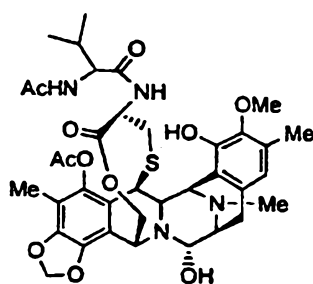


- Composto 4k: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,32 (bp, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,01 (dd, 2H), 5,48 (bd, 1H), 5,14 (d, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,68-4,63 (m, 1H), 4,55-4,45 (m, 3H), 4,33 (dd, 1H), 4,22 (bp, 1H), 4,05 (dd, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,53-3,45 (m, 1H), 3,22-3,13 (m, 1H), 3,10-3,02 (m, 1H), 2,94-2,84 (m, 3H), 2,66 (d, 1H), 2,34-1,91 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,10 (bs, 3H), 2,01 (bs, 3H), 1,75-1,22 (m, 6H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 171,0, 170,4, 163,7, 148,9, 145,5, 142,7, 141,1, 140,5, 131,8, 128,8, 122,2, 120,3, 112,6, 101,7, 82,0, 62,1, 60,1, 59,7, 57,2, 56,4, 55,7, 55,3, 51,2, 41,9, 41,2, 41,1, 34,3, 32,9, 27,8, 27,5, 24,8, 23,9, 20,7, 16,2, 9,6; ESI-EM m/z : Calculado para $\text{C}_{40}\text{H}_{49}\text{N}_5\text{O}_{11}\text{S}_2$: 840,0. Encontrado ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}^+$): 822,3.

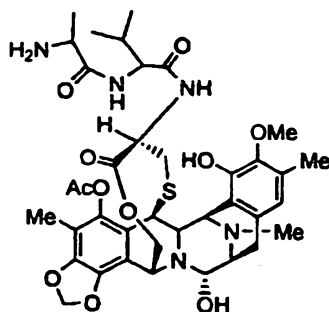


- Composto 4l: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,58 (s, 1H), 6,02 (dd, 2H), 5,82-5,72 (bm, 2H), 5,15 (d, 1H), 4,79 (bs, 1H), 4,57-4,45 (m, 3H), 4,22-4,15 (bp, 1H), 4,11 (dd, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,59-3,49 (bp, 1H), 3,30-3,23 (bp, 1H), 2,91-2,83 (m, 2H), 2,68-2,45 (m, 4H), 2,35-2,02 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,01 (s, 3H); ESI-EM m/z : Calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_{12}\text{S}$: 713,2. Encontrado ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 696,2.

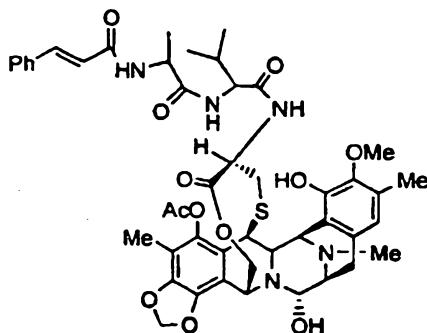
MS



Composto 4q: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,55 (s, 1H), 6,07 (d, 1H), 6,02 (d, 2H), 5,75 (s, 1H), 5,64 (d, 1H), 5,15 (d, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,67-4,62 (m, 1H), 4,50-4,45 (m, 2H), 4,14-4,09 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,51-3,47 (m, 1H), 3,25-3,20 (m, 1H), 2,85-2,82 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,29-1,98 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,06 (d, 3H), 0,97 (d, 3H); ESI-EM m/z : Calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$: 754,3. Encontrado ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 737,3.

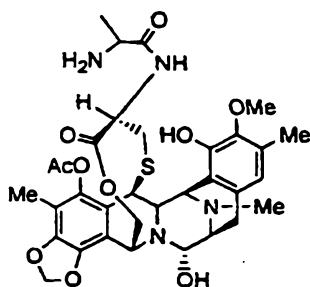


Composto 4s ESI-EM m/z : Calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{49}\text{N}_5\text{O}_{11}\text{S}$: 783,3.
10 Encontrado (M^+): 766,3.

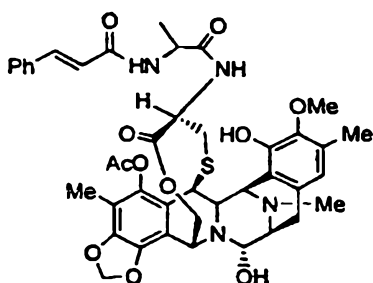


Composto 4u: ESI-EM m/z : Calculado para $\text{C}_{47}\text{H}_{55}\text{N}_5\text{O}_{12}\text{S}$: 914,0.
Encontrado ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 897,0.

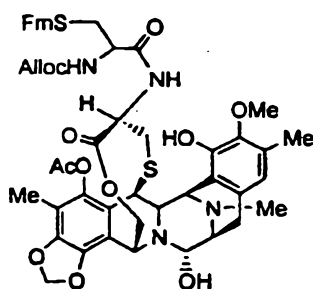
109



Composto 4v: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,70 (bp, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,02 (d, 2H), 5,16 (d, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,55-4,48 (m, 3H), 4,15-4,07 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,52-3,49 (m, 1H), 3,32-3,21 (m, 2H), 2,85-2,80 (m, 2H), 2,31-2,02 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,26 (d, 3H); ESI-EM m/z: Calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 684,2. Encontrado ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 667,2.

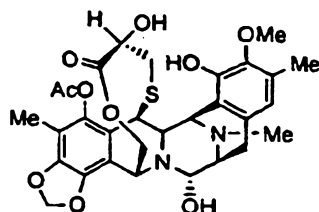


Composto 4x: ESI-EM m/z: Calculado para $\text{C}_{42}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$: 814,9. Encontrado ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 797,9.



Composto 4y: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,77-7,67 (m, 4H), 7,42-7,28 (m, 4H), 6,55 (s, 1H), 6,18-6,06 (bp, 1H), 6,02 (dd, 2H), 6,03-5,86 (m, 1H), 5,70 (bs, 1H), 5,58 (bd, 1H), 5,35-5,20 (m, 2H), 5,15 (d, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,60-4,55 (m, 3H), 4,46 (d, 1H), 4,20-4,11 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 3,49-3,47 (m, 1H), 3,21-3,15 (m, 2H), 3,06-2,70 (m, 6H), 2,38-2,11 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,02 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz,

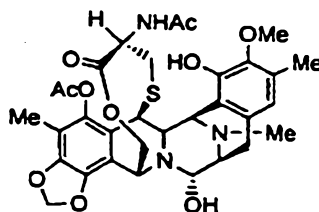
CDCl₃): δ 169,8, 168,9, 147,8, 145,8, 145,7, 143,0, 141,0, 140,8, 132,5, 131,4, 127,5, 127,1, 127,0, 125,0, 125,0, 120,6, 119,8, 117,9, 115,1, 101,8, 81,4, 65,8, 61,6, 60,3, 57,8, 55,9, 55,0, 54,4, 52,4, 47,0, 42,1, 41,3, 37,2, 36,5, 33,3, 23,6, 20,4, 16,1, 9,6. ESI-EM m/z: Calculado para C₅₁H₅₄N₄O₁₂S₂: 978,3. Encontrado (M-H₂O+H⁺): 961,3.



Composto 19: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,58 (s, 1H), 6,01 (dd, 2H), 5,71 (s, 1H), 5,16 (d, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,47-4,43 (m, 2H), 4,15-4,11 (m, 1H), 4,08 (dd, 1H), 4,01-3,96 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,49-3,45 (m, 1H), 3,21-3,17 (m, 1H), 2,88-2,83 (m, 2H), 2,35-2,02 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,02 (s, 3H); ESI-EM m/z: Calculado para C₃₀H₃₄N₂O₁₀S: 614,2. Encontrado (M-H₂O+H⁺): 597,1.

Exemplo 10

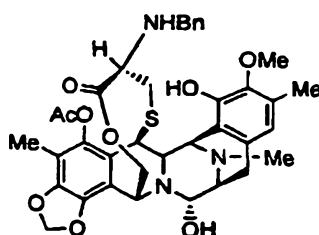
Método J: A uma solução de 1 equivalente de 3a, 3n-p, 3r, 3t, 17a, 17cc, 17e-f, 17h, 17ll ou 18a*, em THF/H₂O a 4:1 (0,03 M), foram adicionados 5 equivalente de CuBr. Após 24 h, a reação foi diluída com CH₂Cl₂, lavada com soluções saturadas de NaHCO₃ e salmoura, e a camada orgânica secada com Na₂SO₄. A cromatografia dá os compostos puros 4a, 4n-p, 4r, 4t, 21a, 21c, 21e-f, 21h, 21ll ou 22a*.



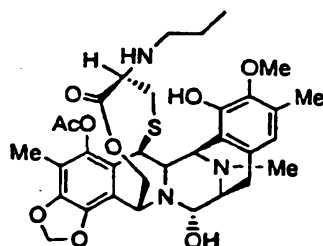
Composto 4a: t_R = 24,6 min [HPLC, Symmetry 300 C18, 5 μ m, 250 x 4,6 mm, λ = 285 nm, fluxo = 1,2 ml/min, temperatura = 40°C, grad.: CH₃CNaq.-NH₄OAc (10 mM), 1% de DEA, pH = 3,0, 10%-60% (90')]; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,57 (s, 1H), 6,02 (dd, 2H), 5,79 (bs, 1H), 5,60

MZ

(bd, 1H), 5,15 (d, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,56 (ddd, 1H), 4,46-4,43 (m, 2H), 4,15 (dd, 1H), 4,09 (dd, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,49-3,47 (m, 1H), 3,23-3,20 (m, 1H), 2,91-2,76 (m, 2H), 2,31-2,11 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,89 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 170,4, 168,8, 168,5, 148,0, 145,6, 143,0, 141,0, 140,7, 131,5, 128,8, 120,9, 120,6, 118,9, 115,2, 112,7, 101,8, 81,5, 61,6, 60,2, 57,7, 57,4, 55,9, 55,0, 52,1, 52,0, 41,3, 32,4, 23,6, 22,9, 20,5, 16,1, 9,5. ESI-EM m/z: Calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$: 655,2. Encontrado ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 638,1.

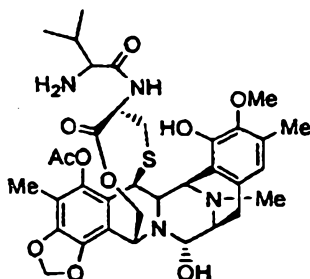


Composto 4n: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,29-7,21 (m, 5H), 6,39 (s, 1H), 5,99 (dd, 2H), 5,66 (s, 1H), 5,16 (d, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,52 (d, 1H), 4,44 (bp, 1H), 4,12 (d, 1H), 4,03 (dd, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,64 (dd, 2H), 3,48-3,47 (m, 1H), 3,21-3,17 (m, 2H), 2,95 (d, 1H), 2,84-2,75 (m, 1H), 2,35-2,30 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,07-2,01 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,93 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,6, 168,6, 147,6, 145,4, 142,8, 140,9, 140,8, 140,2, 131,3, 130,8, 129,1, 128,8, 128,2, 126,8, 121,4, 120,9, 117,9, 115,6, 112,4, 101,7, 81,8, 60,9, 60,1, 59,5, 57,8, 57,6, 56,1, 54,9, 51,4, 41,8, 41,3, 33,3, 23,6, 20,6, 15,2, 9,6. ESI-EM m/z: Calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_9\text{S}$: 703,3. Encontrado ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 686,7.

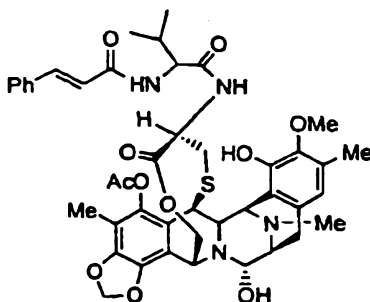


Composto 4o: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,53 (s, 1H), 6,00 (dd, 2H), 5,69 (bp, 1H), 5,14 (d, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,44-4,49 (m, 2H), 4,13 (bd, 1H), 4,04 (dd, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,49-3,47 (m, 1H), 3,22-3,16 (m, 2H), 2,96-2,75 (m, 2H), 2,51-2,02 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,15 (s, 3H),

2,02 (s, 3H), 1,42-1,25 (m, 2H), 0,86 (t, 3H); ESI-EM m/z: Calculado para $C_{33}H_{41}N_3O_9S$: 655,3. Encontrado (M-H₂O+H⁺): 638,3.

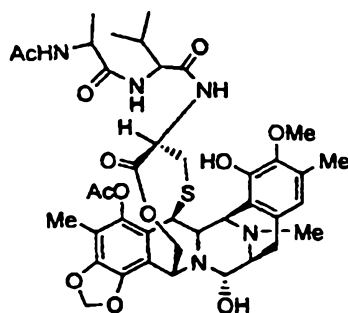


Composto 4p: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,67 (bp, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,02 (dd, 2H), 5,67 (bp, 1H), 5,16 (d, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,63-4,60 (m, 1H), 4,49 (d, 1H), 4,45 (bp, 1H), 4,16 (d, 1H), 4,08 (dd, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,52-3,9 (m, 1H), 3,25-3,20 (m, 1H), 3,00 (d, 1H), 2,85-2,82 (m, 2H), 2,32-2,02 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 0,99 (d, 3H), 0,81 (d, 3H); ESI-EM m/z: Calculado para $C_{35}H_{44}N_4O_{10}S$: 712,3. Encontrado (M-H₂O+H⁺): 695,2.

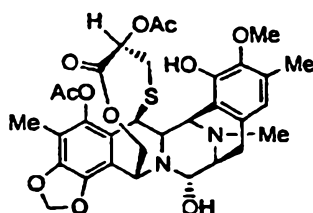


Composto 4r: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,59 (d, 1H), 7,49-7,46 (m, 2H), 7,36-7,34 (m, 3H), 6,58 (s, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,01 (dd, 2H), 5,79 (s, 1H), 5,69 (d, 1H), 5,15 (d, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,70-4,65 (m, 1H), 4,50-4,47 (m, 2H), 4,28 (dd, 1H), 4,15 (d, 1H), 4,10 (dd, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,49 (d, 1H), 3,25-3,22 (m, 1H), 2,85-2,83 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,28-2,14 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,10 (d, 3H), 1,01 (d, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 170,1, 170,0, 168,6, 165,2, 148,0, 145,7, 143,2, 141,12, 140,84, 134,8, 131,2, 129,9, 129,6, 128,8, 127,8, 120,8, 120,7, 120,6, 118,4, 115,3, 112,7, 101,8, 81,5, 61,7, 60,4, 57,8, 57,7, 57,5, 56,0, 55,0, 52,0, 42,2, 41,3, 32,7, 32,6, 23,7, 20,5, 19,2, 18,0, 16,4, 9,6. ESI-EM m/z: Calculado para $C_{44}H_{50}N_4O_{11}S$: 842,9. Encontrado (M-H₂O+H⁺): 825,3.

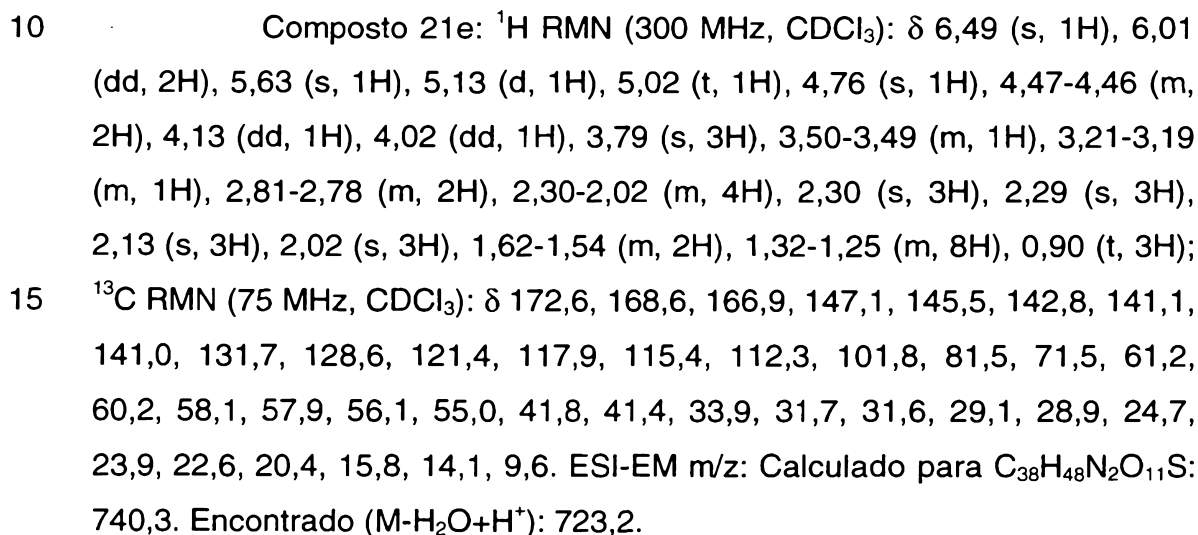
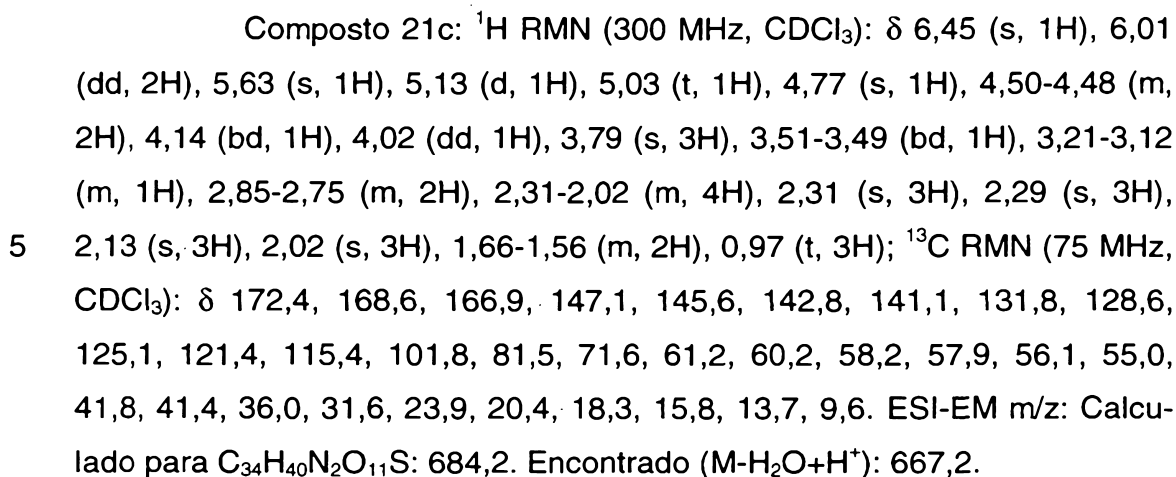
M3



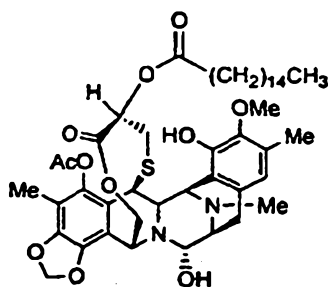
Composto 4t: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,54 (s, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,21-6,16 (m, 1H), 6,07-5,96 (m, 2H), 5,78 (s, 1H), 5,63 (bd, 1H), 5,14 (d, 1H), 4,81, 4,78 (2s, 1H), 4,64-4,60 (m, 1H), 4,53-4,08 (m, 6H), 3,78, 3,7s (2s, 3H), 3,65-3,45 (m, 1H), 3,33-3,22 (m, 1H), 2,90-2,66 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,28-1,99 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,16, 2,13 (2s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,37, 1,34 (2d, 3H), 1,08-1,03 (m, 3H), 0,96-0,93 (m, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 171,8, 170,1, 169,6, 169,5, 169,5, 168,7, 147,9, 145,7, 143,1, 141,0, 140,8, 131,3, 129,6, 120,7, 120,4, 118,5, 115,2, 112,6, 101,8, 81,4, 61,6, 60,4, 60,3, 57,7, 57,6, 57,5, 55,9, 54,9, 51,9, 48,9, 48,9, 42,2, 41,3, 32,5, 32,3, 23,6, 23,2, 20,5, 19,2, 19,1, 18,6, 17,7, 17,6, 16,3, 9,6. ESI-EM m/z : Calculado para $\text{C}_{40}\text{H}_{51}\text{N}_5\text{O}_{12}\text{S}$: 825,3. Encontrado ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 808,3.



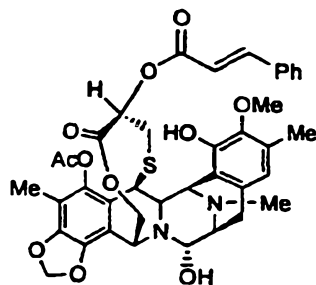
Composto 21a: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,52 (s, 1H), 6,01 (dd, 2H), 5,64 (s, 1H), 5,13 (d, 1H), 5,00 (t, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,48-4,45 (m, 2H), 4,15-4,12 (m, 1H), 4,02 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,50-3,47 (m, 1H), 3,22-3,17 (m, 1H), 2,82-2,79 (m, 2H), 2,30-1,98 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,98 (s, 3H); ESI-EM m/z : Calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{S}$: 656,2. Encontrado ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 639,2.



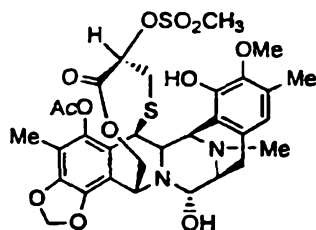
Handwritten signature



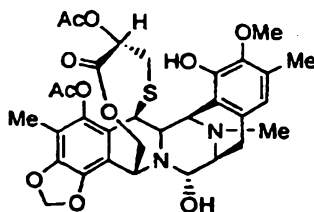
Composto 21f: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,50 (s, 1H), 6,01 (dd, 2H), 5,63 (s, 1H), 5,13 (d, 1H), 5,02 (t, 1H), 4,77 (bs, 1H), 4,50-4,48 (m, 2H), 4,16-4,12 (m, 1H), 4,02 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,51-3,49 (m, 1H), 3,22-3,19 (m, 1H), 2,82-2,77 (m, 2H), 2,37-2,02 (m, 7H), 2,30 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,65-1,59 (m, 2H), 1,40-1,16 (m, 24H), 0,88 (t, 3H); ESI-EM m/z: Calculado para $\text{C}_{46}\text{H}_{64}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}$: 852,4. Encontrado ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 835,4.



Composto 21h: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,64 (d, 1H), 7,55-7,52 (m, 2H), 7,42-7,40 (m, 3H), 6,54 (s, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,02 (dd, 2H), 5,65 (s, 1H), 5,19-5,16 (m, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,50-4,49 (m, 2H), 4,15 (d, 1H), 4,05 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,51 (d, 1H), 3,22-3,19 (m, 1H), 2,89-2,76 (m, 2H), 2,45-2,41 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,13-2,03 (m, 1H), 2,03 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 168,6, 166,9, 165,7, 147,1, 145,5, 145,4, 142,8, 141,1, 141,0, 134,6, 131,9, 130,3, 128,9, 128,1, 121,3, 117,6, 115,4, 112,3, 101,8, 81,5, 72,0, 61,2, 60,3, 58,2, 57,9, 56,1, 55,0, 41,9, 41,4, 31,8, 23,9, 20,4, 15,9, 9,6. ESI-EM m/z: Calculado para $\text{C}_{39}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{S}$: 744,2. Encontrado ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 727,2.



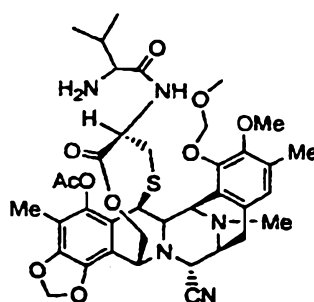
Composto 21II: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,45 (s, 1H), 6,01 (dd, 2H), 5,68 (s, 1H), 5,12 (dd, 1H), 4,92 (t, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,53-4,42 (m, 2H), 4,15-4,03 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,51-3,48 (m, 1H), 3,24-3,20 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,83-2,78 (m, 2H), 2,50-2,42 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,08-2,03 (m, 1H), 2,03 (s, 3H); ESI-EM m/z : Calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_{12}\text{S}_2$: 692,2. Encontrado ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 675,2.



Composto 22a*: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,50 (s, 1H), 6,02 (dd, 2H), 5,67 (s, 1H), 4,73 (bp, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,48-4,38 (m, 4H), 4,12-4,10 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,61-3,59 (m, 1H), 3,22-3,18 (m, 1H), 2,89-2,80 (m, 1H), 2,70 (d, 1H), 2,33-1,86 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,94 (s, 3H); ESI-EM m/z : Calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{S}$: 656,2. Encontrado ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 639,2.

Exemplo 11

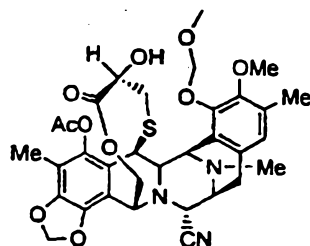
Método K: Uma solução de 7 em $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ a 2:1:4 (0,013 M) foi agitada por 15 min a TA. Então, a reação foi diluída com CH_2Cl_2 , neutralizada com uma solução saturada de NaHCO_3 e Na_2CO_3 e extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi secada com Na_2SO_4 . A cromatografia flash ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) dá 2p puro.



Composto 2p: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,93 (bp, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,05 (dd, 2H), 5,15 (dd, 2H), 5,03 (d, 1H), 4,66-4,63 (m, 1H), 4,54 (bp, 1H), 4,35 (d, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,23 (d, 1H), 4,17 (dd, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,49-3,42 (m, 2H), 3,04 (d, 1H), 2,93-2,90 (m, 2H), 2,28-2,03 (m, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,14 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 0,97 (d, 3H), 0,77 (d, 3H); ESI-EM m/z: Calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{47}\text{N}_5\text{O}_{10}\text{S}$: 765,3. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 766,3.

Exemplo 12

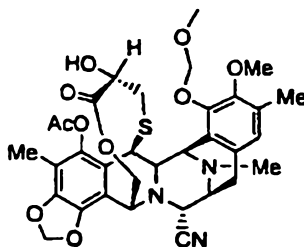
Método L: A uma solução de 10 em CH_3CN (0,03 M) foram adicionados 2 equivalente de NaCNBH_3 e 4 equivalente de AcOH . Após 4 h, a reação foi diluída com CH_2Cl_2 , neutralizada com uma solução saturada de NaHCO_3 e extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi secada com Na_2SO_4 . A cromatografia flash (Hex/EtOAc a 2:1) dá os compostos puros.



Composto 11: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,77 (s, 1H), 6,03 (dd, 2H), 5,17 (dd, 2H), 5,04 (d, 1H), 4,53 (bp, 1H), 4,34 (d, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,20 (d, 1H), 4,19 (dd, 1H), 4,01 (bdd, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,55-3,39 (m, 2H), 2,94-2,91 (m, 2H), 2,30-1,98 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,6, 168,6, 149,6, 148,3, 145,7, 141,0, 140,4, 131,6, 130,3, 124,8, 124,7, 120,5, 118,0, 113,3, 102,0, 99,1, 69,8, 61,4, 60,4, 59,6, 59,1, 59,0, 57,4, 54,9, 54,6, 41,4, 41,4, 35,0, 23,8, 20,3, 15,7, 9,6. ESI-EM m/z: Calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$:

MS

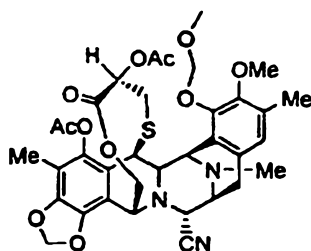
667,3. Encontrado ($M+H^+$): 668,2.



Composto 12*: ^1H RMN (300 MHz, 45°C, CDCl_3): δ 6,70 (s, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,17 (dd, 2H), 4,88 (bd, 1H), 4,49 (bs, 1H), 4,33 (bd, 1H), 4,27-4,24 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,08 (d, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,60-3,55 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,42-3,39 (m, 1H), 3,00-2,91 (m, 1H), 2,76 (d, 1H), 2,50-2,42 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,66 (dd, 1H); ESI-EM m/z : Calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$: 667,3. Encontrado ($M+H^+$): 668,2.

Exemplo 13

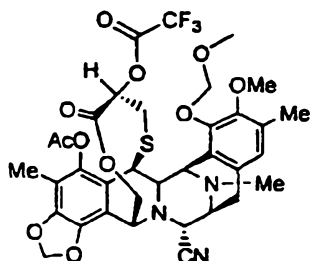
Método M: A uma solução de 1 equivalente de 11 para 13a-b ou 12* para 14a*, em CH_2Cl_2 (0,1 M), sob Argônio, foram adicionados 30 equivalente de pir. Então, a reação foi esfriada até 0°C e 20 equivalente do anidrido e 5 equivalente de DMAP foram adicionados. Após 5 min, a reação foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 24 h. Após este tempo, ela foi esfriada rapidamente com NaCl, extraída com CH_2Cl_2 e as camadas orgânicas secadas com Na_2SO_4 . A cromatografia flash dá os compostos puros.



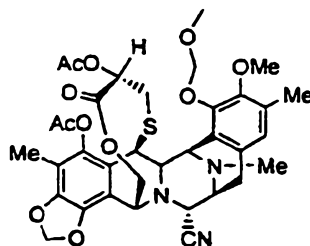
Composto 13a (usando Ac_2O): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,70 (s, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,17 (dd, 2H), 5,02-4,99 (m, 2H), 4,56 (bp, 1H), 4,34 (dd, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,18 (d, 1H), 4,14 (dd, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,46-3,39 (m, 2H), 2,90-2,87 (m, 2H), 2,30-1,96 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,99 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz,



CDCl₃): δ 169,7, 167,1, 148,9, 148,2, 145,9, 141,2, 140,6, 130,7, 130,7, 125,3, 124,6, 120,8, 118,1, 113,5, 113,1, 102,0, 99,2, 71,6, 61,4, 60,0, 59,9, 59,2, 58,7, 57,4, 55,0, 54,6, 41,5, 31,6, 23,9, 20,3, 20,2, 15,8, 9,6. ESI-EM m/z: Calculado para C₃₅H₃₉N₃O₁₁S: 709,6. Encontrado (M+H⁺): 710,2.

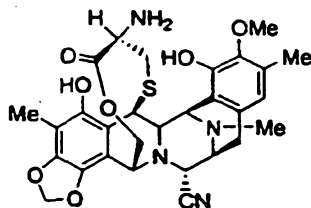


- 5 Composto 13b (usando (F₃CCO)₂O): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,67 (s, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,17 (dd, 2H), 5,10 (bt, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,62 (bp, 1H), 4,34-4,32 (m, 2H), 4,19-4,15 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,47 (d, 1H), 3,44-3,41 (m, 1H), 2,94-2,77 (m, 2H), 2,47-2,37 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,07-2,04 (m, 1H), 2,04 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 168,7, 164,9, 148,7, 148,2, 145,9, 141,2, 140,7, 131,6, 130,3, 125,7, 124,0, 120,6, 118,0, 113,3, 102,1, 99,2, 74,7, 61,4, 60,5, 60,0, 59,1, 59,2, 58,7, 57,4, 54,9, 54,6, 41,7, 41,5, 31,1, 23,9, 20,2, 15,5, 9,6. ESI-EM m/z: Calculado para C₃₅H₃₆F₃N₃O₁₁S: 763,2. Encontrado (M+H⁺): 764,2.

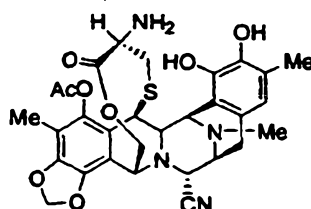


- 15 Composto 14a* (usando Ac₂O): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,71 (s, 1H), 6,05 (dd, 2H), 5,16 (dd, 2H), 4,65-4,10 (m, 7H), 3,79 (s, 3H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,43-3,40 (m, 1H), 2,97-2,88 (m, 1H), 2,78 (d, 1H), 2,33-1,82 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,94 (s, 3H); ESI-EM m/z: Calculado para C₃₅H₃₉N₃O₁₁S: 709,6. Encontrado (M+H⁺): 710,7.

Compostos 23 e 24:



Composto 23: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,52 (s, 1H), 5,95 (dd, 2H), 4,97 (d, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,28 (bs, 2H), 4,15 (d, 1H), 4,05 (dd, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,51-3,50 (m, 1H), 3,40-3,39 (m, 1H), 3,27 (t, 1H), 2,91-2,89 (m, 2H), 2,38-2,36 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,14 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 173,9, 148,1, 146,2, 146,1, 142,8, 136,2, 130,4, 129,5, 120,8, 118,2, 112,7, 112,7, 107,7, 101,3, 61,1, 60,9, 60,4, 59,4, 58,8, 54,6, 54,6, 53,5, 43,3, 41,4, 33,0, 23,9, 15,7, 8,7; ESI-EM m/z: Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$: 580,2. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 581,3.

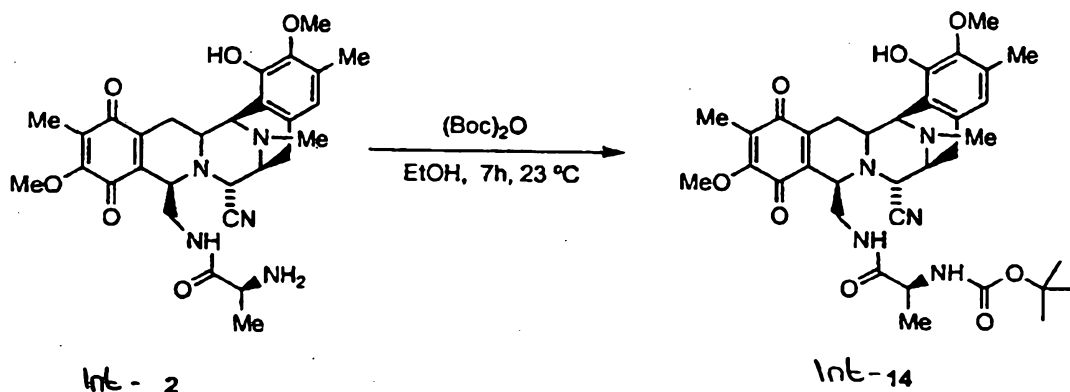


Composto 24: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,40 (s, 1H), 6,02 (d, 2H), 5,00 (d, 1H), 4,46 (bp, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,21-4,14 (m, 3H), 3,39-3,37 (m, 2H), 3,29 (t, 1H), 2,93-2,78 (m, 2H), 2,31-2,03 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,25 (bs, 3H), 2,14 (s, 6H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 173,6, 168,9, 145,6, 145,3, 140,9, 140,2, 139,3, 126,1, 123,9, 120,2, 119,7, 118,1, 117,7, 113,6, 113,3, 101,9, 61,3, 60,3, 59,1, 59,1, 54,7, 54,6, 53,3, 41,9, 41,4, 33,0, 23,5, 20,5, 16,8, 9,6; ESI-EM m/z: Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$: 608,2. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 609,3.

Handwritten signature

Exemplo 14

Composto Int-14



A uma solução de Int-2 (21,53 g, 39,17 ml) em etanol (200 ml), foi adicionado o *tert*-butoxicarbonil anidrido (7,7 g, 35,25 ml) e a mistura foi agitada por 7 h a 23°C. Então, a reação foi concentrada *in vacuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (SiO₂, hexano:acetato de etila a 6:4) para dar Int-14 (20,6 g, 81 %) como um sólido amarelo.

Rf: 0,52 (acetato de etila:CHCl₃ a 5:2).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,49 (s, 1H), 6,32 (bs, 1H), 5,26 (bs, 1H), 4,60 (bs, 1H), 4,14 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,05 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,81 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,34 (br d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,18-3,00 (m, 5H), 2,44 (d, *J* = 18,3 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,80-1,65 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 0,86 (d, *J* = 5,7 Hz, 3H)

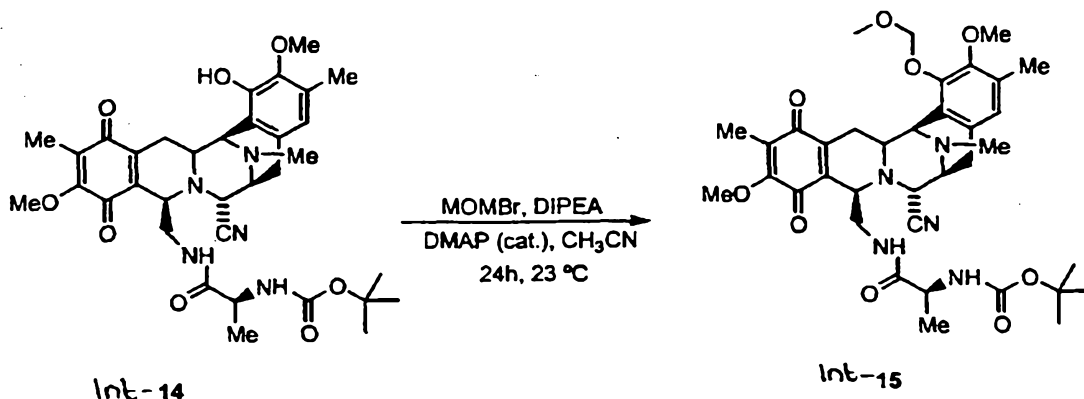
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 185,5, 180,8, 172,7, 155,9, 154,5, 147,3, 143,3, 141,5, 135,3, 130,4, 129,2, 127,5, 120,2, 117,4, 116,9, 80,2, 60,7, 60,3, 58,5, 55,9, 55,8, 54,9, 54,4, 50,0, 41,6, 40,3, 28,0, 25,3, 24,0, 18,1, 15,6, 8,5.

ESI-EM *m/z*: Calculado para C₃₄H₄₃N₅O₈: 649,7. Encontrado (M+H)⁺: 650,3.

Handwritten signature

Exemplo 15

Composto Int-15



A uma solução agitada de Int-14 (20,6 g, 31,75 ml) em CH₃CN (159 ml), foram adicionados a diisopropiletilamina (82,96 ml, 476,2 ml), o brometo de metoximetileno (25,9 ml, 317,5 ml) e a dimetilaminopiridina (155 mg, 1,27 ml) a 0°C. A mistura foi agitada à 23°C por 24 h. A reação foi esfriada rapidamente a 0°C com HCl a 0,1 N aquoso (750 ml) (pH = 5), e extraída com CH₂Cl₂ (2 x 400 ml). A fase orgânica foi secada (sulfato de sódio) e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (SiO₂, gradiente de hexano:acetato de etila a 4:1 até hexano:acetato de etila a 3:2) para dar Int-15 (17,6 g, 83 %) como um sólido amarelo.

Rf: 0,38 (hexano:acetato de etila a 3:7).

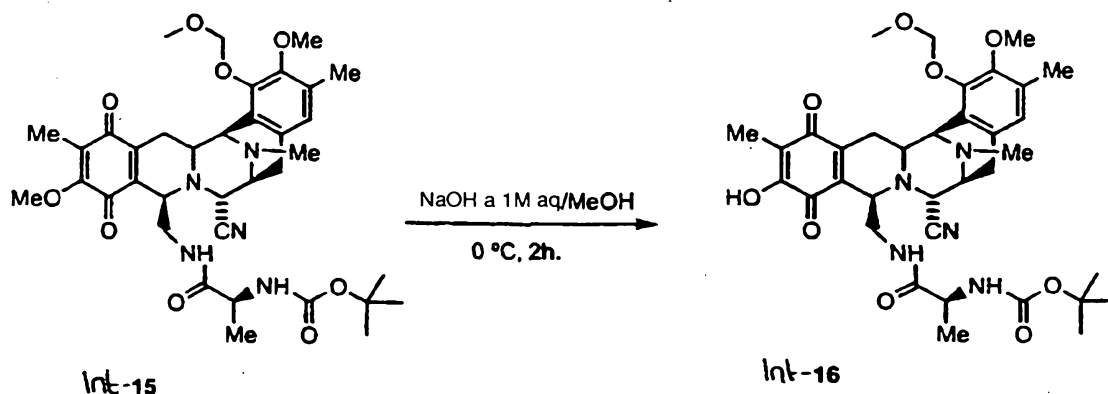
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,73 (s, 1H), 5,35 (bs, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,50 (bs, 1H), 4,25 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 4,03 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,84 (bs, 1H), 3,82-3,65 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,39-3,37 (m, 1H), 3,20-3,00 (m, 5H), 2,46 (d, *J* = 18 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,73-1,63 (m, 1H), 1,29 (s, 9H), 0,93 (d, *J* = 5,1 Hz, 3H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 185,4, 180,9, 172,4, 155,9, 154,5, 149,0, 148,4, 141,6, 135,1, 131,0, 129,9, 127,6, 124,4, 123,7, 117,3, 99,1, 79,3, 60,7, 59,7, 58,4, 57,5, 56,2, 55,9, 55,0, 54,2, 50,0, 41,5, 39,9, 28,0, 25,2, 24,0, 18,1, 15,6, 8,5.

ESI-EM *m/z*: Calculado para C₃₆H₄₇N₅O₉: 693,8. Encontrado (M+H)⁺: 694,3.

Exemplo 16

Composto Int-16



A um frasco contendo Int-15 (8 g, 1,5 ml) em metanol (1,6 l) foi adicionada uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 1M (3,2 l), a 0°C. A reação foi agitada por 2 h nesta temperatura e então, esfriada rapidamente com HCl a 6M até pH = 5. A mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 1 l) e as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (SiO₂, gradiente de CHCl₃ até CHCl₃:acetato de etila a 2:1) para proporcionar Int-16 (5,3 mg, 68 %).

Rf: 0,48 (CH₃CN:H₂O a 7:3, RP-C18).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,73 (s, 1H), 5,43 (bs, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,54 (bs, 1H), 4,26 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,04 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 3,84 (bs, 1H), 3,80-3,64 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,41-3,39 (m, 1H), 3,22-3,06 (m, 5H), 2,49 (d, *J* = 18,6 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,30-2,25 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,87 (s, 3H), 1,45-1,33 (m, 1H), 1,19 (s, 9H), 1,00 (br d, *J* = 6,6 Hz, 3H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 184,9, 180,9, 172,6, 154,7, 151,3, 149,1, 148,6, 144,7, 132,9, 131,3, 129,8, 124,5, 123,7, 117,3, 116,8, 99,1, 79,4, 59,8, 58,6, 57,7, 56,2, 55,6, 54,9, 54,5, 50,1, 41,6, 40,1, 28,0, 25,3, 24,4, 18,1, 15,7, 8,0.

ESI-EM *m/z*: Calculado para C₃₅H₄₅N₅O₉: 679,7. Encontrado (M+H)⁺: 680,3.

Composto Int-17



10

15

2,04 (s, 3H), 2,01-1,95 (m, 1H), 1,28 (s, 9H), 0,87 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H)

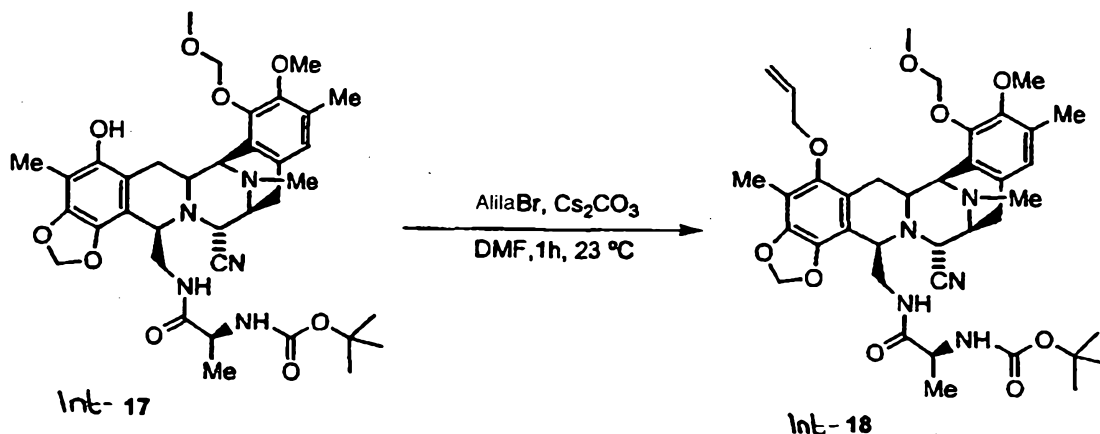
20

$(M+H)^+$: 694,3.

Handwritten signature

Exemplo 18

Composto Int-18



A um frasco contendo uma solução de Int-17 (1,83 g, 2,65 ml), em DMF (13 ml), foram adicionados o Cs₂CO₃ (2,6 g, 7,97 ml) e o brometo de alila (1,15 ml, 13,28 ml), a 0° C. A mistura resultante foi agitada a 23°C por 1 h. A reação foi filtrada através de um recheio de celite e lavada com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi secada e concentrada (sulfato de sódio). O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (SiO₂, CHCl₃:acetato de etila a 1:4) para proporcionar Int-18 (1,08 mg, 56 %) como um sólido branco.

Rf: 0,36 (CHCl₃:acetato de etila a 1:3).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,70 (s, 1H), 6,27-6,02 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,37 (dd, J₁ = 1,01 Hz, J₂ = 16,8 Hz, 1H), 5,40 (bs, 1H), 5,25 (dd, J₁ = 1,0 Hz, J₂ = 10,5 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,91 (bs, 1H), 4,25-4,22 (m, 1H), 4,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,14-4,10 (m, 1H), 4,08 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,00 (bs, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,56-3,35 (m, 2H), 3,26-3,20 (m, 2H), 3,05-2,96 (dd, J₁ = 8,1 Hz, J₂ = 18 Hz, 1H), 2,63 (d, J = 18 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,91-1,80 (m, 1H), 1,24 (s, 9H), 0,94 (d, J = 6,6 Hz, 3H)

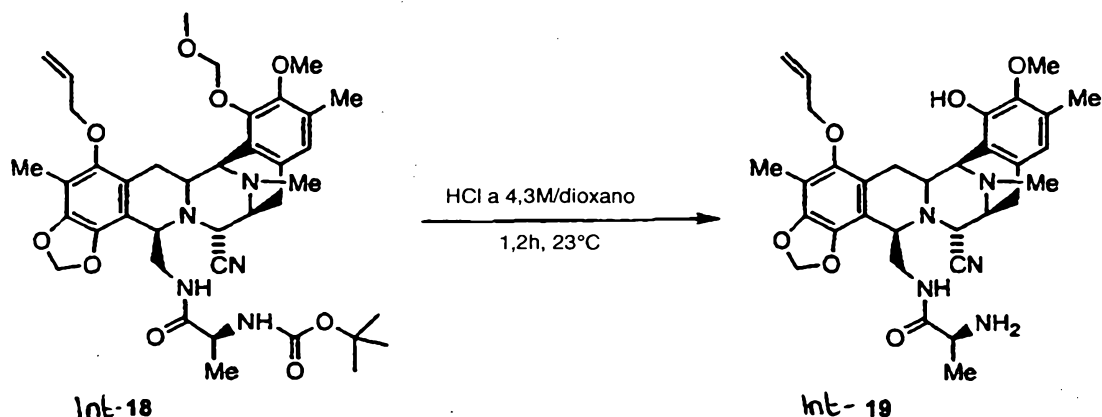
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 172,0, 154,8, 148,8, 148,6, 148,4, 144,4, 138,8, 133,7, 130,9, 130,3, 125,1, 124,0, 120,9, 117,8, 117,4, 112,8, 112,6, 101,1, 99,2, 73,9, 59,7, 59,3, 57,7, 56,9, 56,8, 56,2, 55,2, 40,1, 34,6, 31,5, 28,1, 26,4, 25,1, 22,6, 18,5, 15,7, 14,0, 9,2.

126

ESI-EM m/z: Calculado para $C_{39}H_{51}N_5O_9$: 733,4. Encontrado (M+H)⁺: 734,4.

Exemplo 19

Composto Int-19



5 A uma solução de Int-18 (0,1 g, 0,137 ml) em dioxano foi adicionado o HCl a 4,2M/dioxano (1,46 ml) e a mistura foi agitada por 1,2 h, a 23°C. A reação foi esfriada rapidamente à 0°C com bicarbonato de sódio Aquoso sat. (60 ml) e extraída com acetato de etila (2 x 70 ml). As camadas orgânicas foram secadas (sulfato de sódio) e concentradas *in vacuo* para
10 proporcionar Int-19 (267 mg, 95 %) como um sólido branco, que foi usado nas reações subseqüentes, sem nenhuma purificação adicional.

Rf: 0,17 (acetato de etila:metanol a 10:1, SiO₂)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,49 (s, 1H), 6,12-6,00 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,34 (dd, J = 1,0 Hz, J = 17,4 Hz, 1H), 5,25 (dd, J = 1,0 Hz, J = 10,2 Hz, 1H), 4,18-3,76 (m, 5H), 3,74 (s, 3H), 3,71-3,59 (m, 1H), 3,36-3,20 (m, 4H), 3,01-2,90 (m, 1H), 2,60 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,97-1,86 (m, 1H), 0,93 (d, J = 8,7 Hz, 3H)

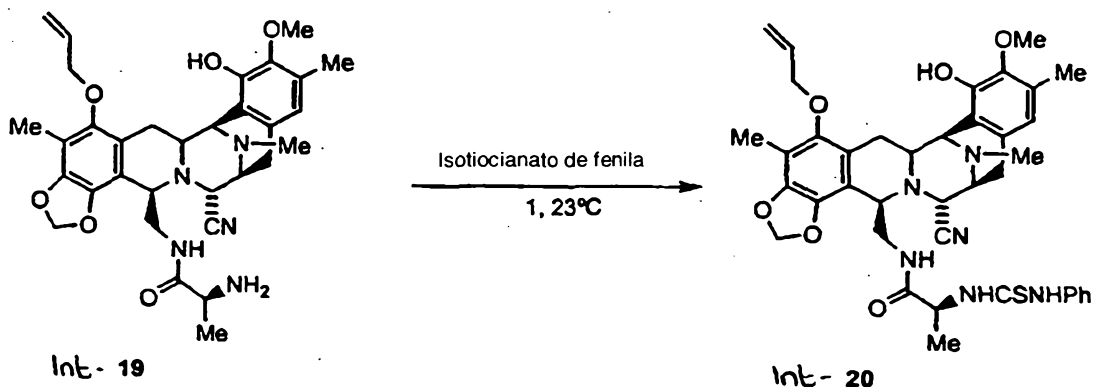
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 175,5, 148,4, 146,7, 144,4, 142,4, 138,9, 133,7, 131,3, 128,3, 120,8, 117,9, 117,4, 113,8, 112,4, 101,1, 74,2, 60,5, 59,1, 56,5, 56,1, 56,3, 56,0, 55,0, 50,5, 41,6, 39,5, 29,5, 26,4, 24,9, 21,1, 15,5, 9,33.

ESI-EM m/z: Calculado para $C_{32}H_{39}N_5O_6$: 589. Encontrado (M+H)⁺: 590.

[Handwritten signature]

Exemplo 20

Composto Int-20



A uma solução de Int-19 (250 mg, 0,42 ml) em CH_2Cl_2 (1,5 ml) foi adicionado o isotiocianato de fenila (0,3 ml, 2,51 ml) e a mistura foi agitada a 23° C por 1 h. A reação foi concentrada *in vacuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (SiO_2 , gradiente de Hexano até hexano:acetato de etila a 5:1) para proporcionar Int-20 (270 mg, 87%) como um sólido branco.

Rf: 0,56 (CHCl_3 :acetato de etila a 1:4).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,00 (bs, 1H), 7,45-6,97 (m, 4H), 6,10 (s, 1H), 6,08-6,00 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,40 (dd, $J = 1,5$ Hz, $J = 17,1$ Hz, 1H), 3,38 (bs, 1H), 5,23 (dd, $J = 1,5$ Hz, $J = 10,5$ Hz, 1H), 4,42-4,36 (m, 1H), 4,19-4,03 (m, 5H), 3,71 (s, 3H), 3,68-3,17 (m, 4H), 2,90 (dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 18,3$ Hz, 1H), 2,57 (d, $J = 18,3$ Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,90 (dd, $J = 12,3$ Hz, $J = 16,5$ Hz, 1H), 0,81 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

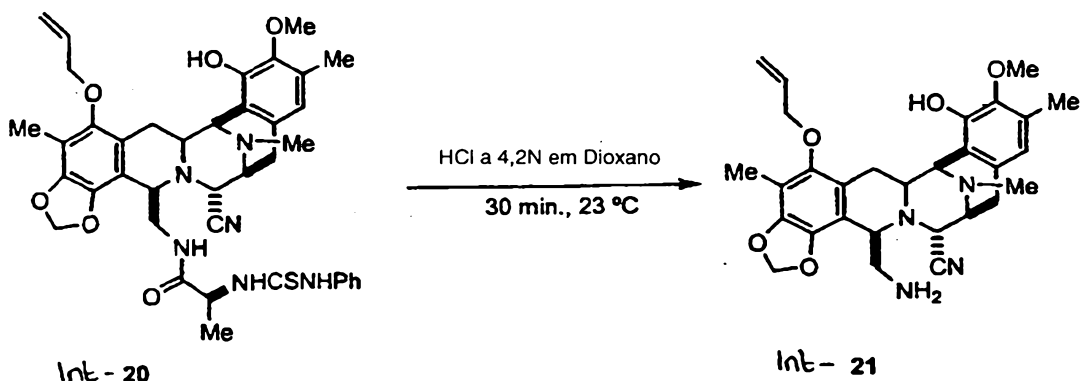
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 178,4, 171,6, 148,6, 146,8, 144,3, 142,7, 138,7, 136,2, 133,6, 130,7, 129,8, 126,6, 124,2, 124,1, 120,9, 120,5, 117,7, 117,4, 116,7, 112,6, 112,5, 101,0, 74,0, 60,6, 59,0, 57,0, 56,2, 56,1, 55,0, 53,3, 41,4, 39,7, 26,3, 24,8, 18,3, 15,5, 9,2.

ESI-EM m/z : Calculado para $\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$: 724,8. Encontrado ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 725,3.

178

Exemplo 21

Composto Int-21



A uma solução de Int-20 (270 mg, 0,37 ml), em dioxano (1 ml), foi adicionado o HCl a 4,2N/dioxano (3,5 ml) e a reação foi agitada a 23°C por 30 minutos. Então, o acetato de etila (20 ml) e a H₂O (20 ml) foram adicionados e a camada orgânica foi decantada. A fase aquosa foi basificada com bicarbonato de sódio aquoso saturado (60 ml) (pH = 8), a 0°C, e então, extraída com CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secados (sulfato de sódio), e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (SiO₂, acetato de etila:metanol a 5:1) para proporcionar o composto Int-21 (158 mg, 82%) como um sólido branco.

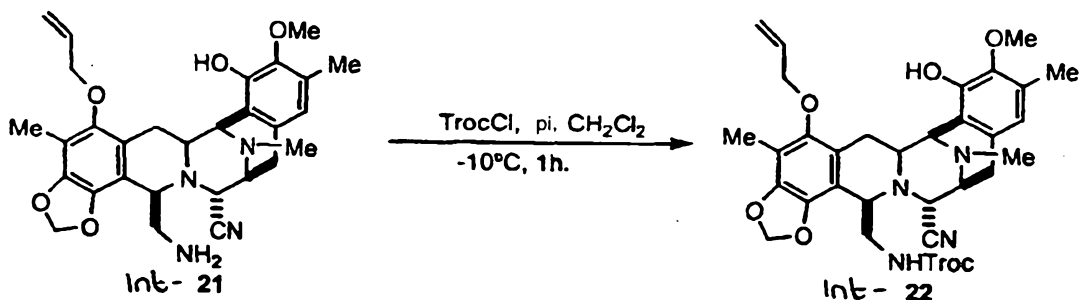
Rf: 0,3 (acetato de etila:metanol a 1:1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,45 (s, 1H), 6,12-6,03 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,38 (dd, *J*₁ = 1,2 Hz, *J*₂ = 17,1 Hz, 1H), 5,24 (dd, *J*₁ = 1,2 Hz, *J*₂ = 10,5 Hz, 1H), 4,23-4,09 (m, 4H), 3,98 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 3,90 (bs, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,36-3,02 (m, 5H), 2,72-2,71 (m, 2H), 2,48 (d, *J* = 18,0 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,85 (dd, *J*₁ = 11,7 Hz, *J*₂ = 15,6 Hz, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 148,4, 146,7, 144,4, 142,8, 138,8, 133,8, 130,5, 128,8, 121,5, 120,8, 118,0, 117,5, 116,9, 113,6, 112,2, 101,1, 74,3, 60,7, 59,9, 58,8, 56,6, 56,5, 55,3, 44,2, 41,8, 29,7, 26,5, 25,7, 15,7, 9,4.

ESI-EM *m/z*: Calculado para C₂₉H₃₄N₄O₅: 518,3. Encontrado

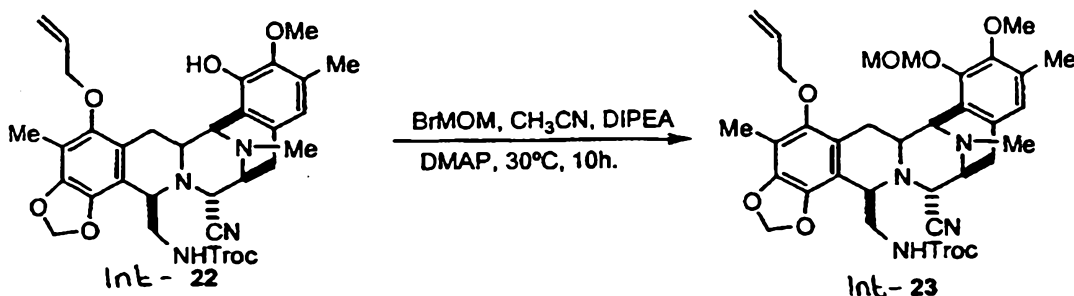
Composto Int-22



ESI-EM m/z: Calculado para $C_{32}H_{35}Cl_3N_4O_7$: 694,17. Encontrado
25 $(M+H)^+$: 695,2.

Exemplo 23

Composto Int-23



A uma solução de Int-22 (0,32 g, 0,46 ml) em CH₃CN (2,33 ml) foram adicionados a diisopropiletilamina (1,62 ml, 9,34 ml), o éter bromometil metílico (0,57 ml, 7,0 ml) e a dimetilaminopiridina (6 mg, 0,046 ml), a 0°C. A mistura foi aquecida à 30°C por 10 h. Então, a reação foi diluída com diclorometano (30 ml) e vertida em uma solução aquosa de HCl em pH = 5 (10 ml). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e o solvente foi eliminado sob pressão reduzida para dar um resíduo, o qual foi purificado por cromatografia em coluna flash (SiO₂, hexano:acetato de etila a 2:1) para proporcionar Int-23 (0,304 g, 88%) como um sólido de espuma branca.

Rf: 0,62 (hexano:acetato de etila a 1:3).

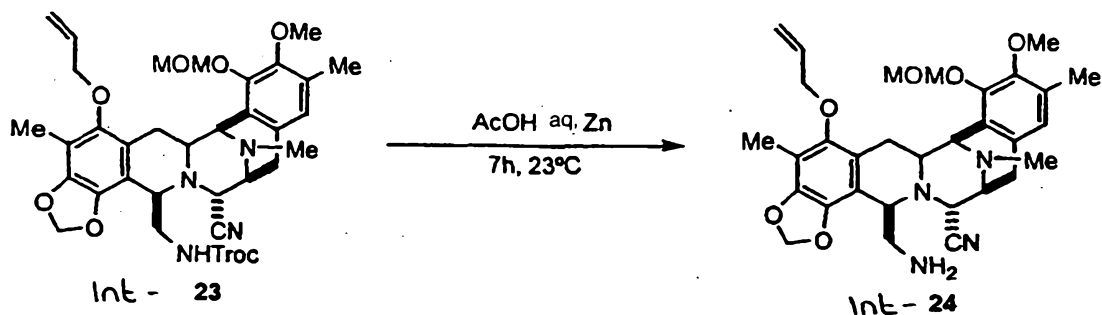
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,73 (s, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,94 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,88 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,39 (dq, J₁ = 1,5 Hz, J₂ = 17,1 Hz, 1H), 5,26 (dq, J₁ = 1,8 Hz, J₂ = 10,2 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,61 (d, J = 12 Hz, 1H), 4,55 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 12 Hz, 1H), 4,22-4,11 (m, 4H), 4,03 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,38-3,21 (m, 5H), 3,05 (dd, J₁ = 8,1 Hz, J₂ = 18 Hz, 1H), 2,65 (d, J = 18 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,79 (dd, J₁ = 12,3 Hz, J₂ = 15,9 Hz, 1H);

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 154,3, 148,6, 148,4, 144,5, 139,0, 133,6, 130,6, 130,1, 125,07, 124,7, 124,0, 121,1, 117,7, 112,6, 101,2, 99,2, 77,2, 74,4, 74,1, 59,8, 59,8, 57,7, 57,0, 56,8, 56,68, 55,3, 43,2, 41,5, 26,4, 25,2, 15,9, 9,3.

ESI-EM m/z: Calculado para C₃₄H₃₉Cl₃N₄O₈: 738,20. Encontrado (M+H)⁺: 739,0.

Exemplo 24

Composto Int-24



A uma suspensão de Int-23 (0,304 g, 0,41 ml) em ácido acético aquoso a 90% (4 ml) foi adicionado o zinco em pó (0,2 g, 6,17 ml) e a reação foi agitada por 7 horas, a 23°C. A mistura foi filtrada através de um recheio de celite, o qual foi lavado com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi lavada com uma solução sat. aquosa de bicarbonato de sódio (pH = 9) (15 ml) e secada sobre sulfato de sódio. O solvente foi eliminado sob pressão reduzida para dar Int-24 (0,191 g, 83%) como um sólido branco.

Rf: 0,3 (acetato de etila:metanol a 5:1).

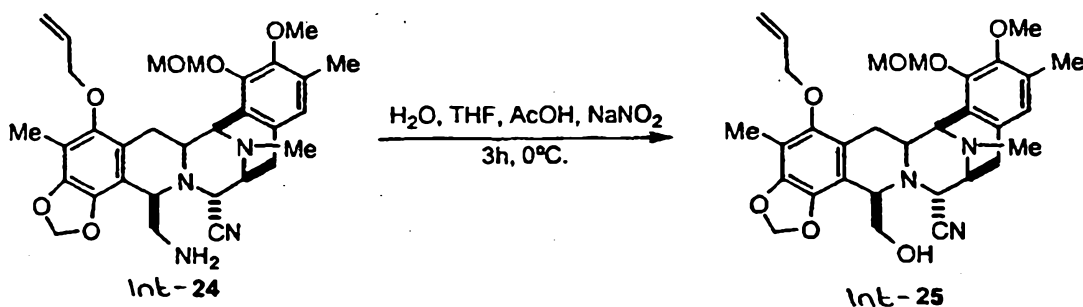
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,68 (s, 1H), 6,09 (m, 1H), 5,90 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,39 (dq, J₁ = 1,5 Hz, J₂ = 17,1 Hz, 1H), 5,25 (dq, J₁ = 1,5 Hz, J₂ = 10,2 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,22-4,09 (m, 3H), 3,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,37-3,17 (m, 3H), 3,07 (dd, J₁ = 8,1 Hz, J₂ = 18 Hz, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,48 (d, J = 18 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,80 (dd, J₁ = 12,3 Hz, J₂ = 15,9 Hz, 1H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 148,5, 148,2, 144,3, 138,7, 133,7, 130,7, 129,9, 125,0, 123,9, 121,3, 117,9, 117,5, 113,6, 112,0, 101,0, 99,2, 74,0, 59,8, 59,7, 58,8, 57,6, 57,0, 56,2, 55,2, 44,2, 41,5, 31,5, 26,4, 25,6, 22,5, 16,7, 14,0, 9,2.

ESI-EM m/z: Calculado para C₃₁H₃₈N₄O₆: 562,66. Encontrado (M+H)⁺: 563,1.

Exemplo 25

Composto Int-25



A uma solução de Int-24 (20 mg, 0,035 ml), em H_2O (0,7 ml) e THF (0,7 ml), foram adicionados o NaNO_2 (12 mg, 0,17 ml) e o AcOH aquoso a 90% (0,06 ml), a 0°C , e a mistura foi agitada a 0°C por 3 h. Após diluição com CH_2Cl_2 (5 ml), a camada orgânica foi lavada com água (1 ml), secada sobre sulfato de sódio e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (SiO_2 , hexano:acetato de etila a 2:1), para proporcionar Int-25 (9,8 mg, 50%) como um sólido branco.

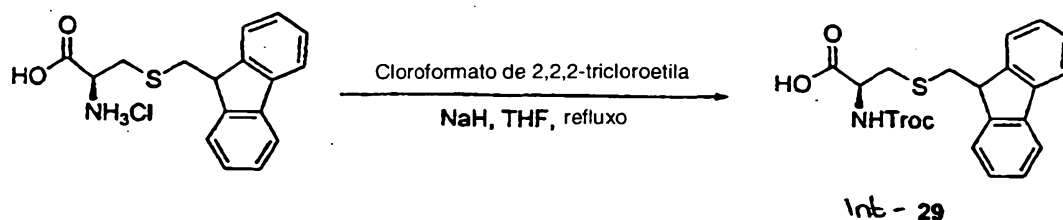
Rf: 0,34 (hexano:acetato de etila a 1:1).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,71 (s, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,92 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,87 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,42 (dq, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 17,1$ Hz, 1H), 5,28 (dq, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 10,2$ Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,26-4,09 (m, 3H), 4,05 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,97 (t, $J = 3,0$ Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,67-3,32 (m, 4H), 3,58 (s, 3H), 3,24 (dd, $J_1 = 2,7$ Hz, $J_2 = 15,9$ Hz, 1H), 3,12 (dd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 18,0$ Hz, 1H), 2,51 (d, $J = 18$ Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,83 (dd, $J_1 = 12,3$ Hz, $J_2 = 15,9$ Hz, 1H)

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 148,7, 148,4, 138,9, 133,7, 131,1, 129,4, 125,1, 123,9, 120,7, 117,6, 117,5, 113,2, 112,3, 101,1, 99,2, 74,0, 63,2, 59,8, 59,7, 57,9, 57,7, 57,0, 56,5, 55,2, 41,6, 29,6, 26,1, 25,6, 22,6, 15,7, 9,2.

ESI-EM m/z: Calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_7$: 563,64. Encontrado $(\text{M}+\text{H})^+$: 564,1.

Composto Int-29



O material de partida (2,0 g, 5,90 ml) foi adicionado a uma suspensão de hidreto de sódio (354 mg, 8,86 ml) em THF (40 ml), a 23°C, depois a suspensão foi tratada com cloroformato de alila (1,135 ml, 8,25 ml), a 23°C, e então refluxada por 3 horas. A suspensão foi esfriada, filtrada fora, o sólido lavado com acetato de etila (100 ml), e o filtrado foi concentrado. O óleo bruto foi triturado com hexano (100 ml) e mantido a 4°C durante a noite. Depois, o solvente foi decantado e a pasta fluida amarela clara foi tratada com CH₂Cl₂ (20 ml), e precipitada com hexano (100 ml). Após 10 minutos, o solvente foi decantado novamente. A operação foi repetida até o surgimento de um sólido branco. O sólido branco foi filtrado fora e secado para proporcionar o composto Int-29 (1,80 g, 65%) como um sólido branco.

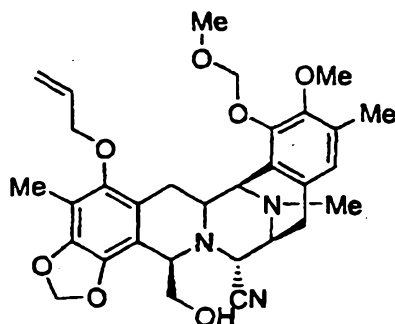
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,74 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,62 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 7,33 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,30 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 5,71 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,73 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 4,59 (m, 1H), 4,11 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,17 (dd, *J* = 6,0 Hz, *J* = 2,7 Hz, 2H), 3,20 (dd, *J* = 5,4 Hz, *J* = 2,1 Hz, 2H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 173,6, 152,7, 144,0, 139,7, 137,8, 126,0, 125,6, 123,4, 118,3, 73,4, 52,4, 45,5, 35,8, 33,7.

20 ESI-EM m/z: Calculado para C₂₀H₁₈Cl₃NO₄S: 474,8. Encontrado
(M+Na)⁺: 497,8

Exemplo 30

Composto Int-30



Uma mistura de composto Int-25 (585 mg, 1,03 ml) e composto Int-29 (1,47 mg, 3,11 ml) formou azeótropo com o tolueno anidro (3 x 10 ml).

- 5 A uma solução de Int-25 e Int-29 em CH_2Cl_2 anidro (40 ml) foram adicionados a DMAP (633 mg, 5,18 ml) e o EDC·HCl (994 mg, 5,18 ml), a 23°C. A mistura de reação foi agitada à 23°C por 3 horas. A mistura foi dividida com a solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (50 ml) e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi lavada com CH_2Cl_2 (50 ml). As ca-
- 10 madas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas. O bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (acetato de etila/hexano a 1:3) para obter Int-30 (1,00 g, 95%) como um sólido amarelo cremoso claro.

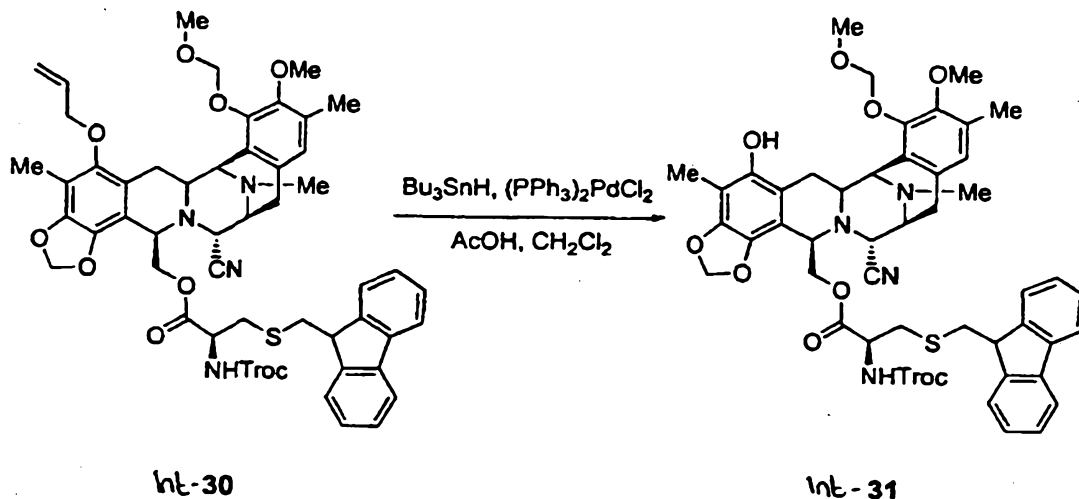
- 15 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,72 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,03 (m, 1H), 5,92 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,79 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,39 (m, 1H), 5,29 (dq, $J = 10,3$ Hz, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,73 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 4,66 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,36-3,96 (m, 9H), 3,89 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,33 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,94 (m, 3H), 2,59 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,23 (s,
- 20 3H), 2,02 (s, 3H), 1,83 (dd, $J = 16,0$ Hz, $J = 11,9$ Hz, 1H).

- ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 169,7, 154,0, 148,8, 148,4, 145,7, 144,5, 140,9, 139,0, 133,7, 130,9, 130,6, 127,6, 127,0, 124,8, 124,6, 124,1, 120,8, 119,9, 118,2, 117,7, 117,3, 112,7, 112,1, 101,3, 99,2, 74,7, 73,9, 64,4, 59,8, 57,7, 57,0, 56,8, 55,4, 53,3, 46,7, 41,4, 36,5, 34,7, 31,5, 26,4,
- 25 24,9, 22,6, 15,7, 14,0, 9,1.

ESI-EM m/z: Calculado para $C_{51}H_{53}Cl_3N_4O_{10}S$: 1020,4. Encontrado $(M+H)^+$: 1021,2

Exemplo 31

Composto Int-31



5 A uma solução de Int-30 (845 mg, 0,82 ml), ácido acético (500 mg, 8,28 ml) e $(PPh_3)_2PdCl_2$ (29 mg, 0,04 ml), em CH_2Cl_2 anidro (20 ml), a 23°C, foi adicionado, gota a gota, o Bu_3SnH (650 mg, 2,23 ml). A mistura de reação foi agitada nesta temperatura por 15 minutos, borbulhando gás. O

10 bruto foi esfriado rapidamente com água (50 ml) e extraído com CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). As camadas orgânicas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas. O bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (acetato de etila/hexano em gradiente de 1:5 até 1:3) para obter o composto

Int-31 (730 mg, 90%) como um sólido amarelo cremoso claro.

^1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,72 (m, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,36 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 5,32 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 5,20 (d, $J = 9,0$, 1H), 4,75 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,48 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 4,08 (m, 4H), 3,89 (m, 1H), 3,86 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,38 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,02-2,89 (m, 4H), 2,67 (s, 1H), 2,61 (s, 1H), 2,51 (dd, $J = 14,3$ Hz, $J = 4,5$ Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,83 (m, 1H).

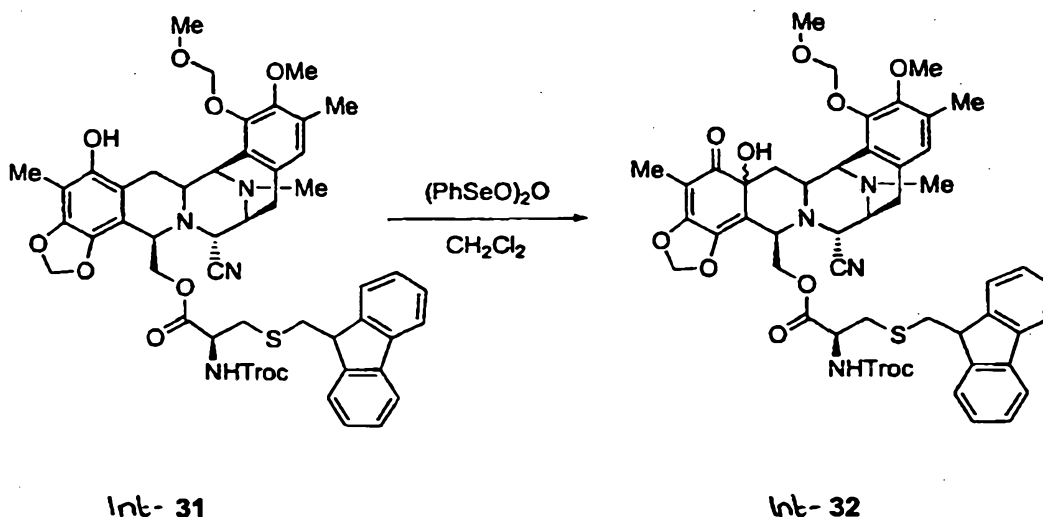
^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 168,2, 152,5, 148,1, 146,2, 144,4,

144,3, 143,3, 139,6, 134,6, 129,7, 129,6, 126,2, 125,6, 123,4, 123,3, 121,6, 118,5, 116,3, 110,7, 110,2, 105,1, 99,4, 98,5, 75,2, 73,3, 61,7, 58,4, 57,9, 56,3, 56,1, 55,1, 54,7, 53,9, 51,9, 45,2, 40,1, 35,6, 33,3, 24,8, 23,3, 14,5, 7,3.

5 ESI-EM m/z: Calculado para $C_{48}H_{49}Cl_3N_4O_{10}S$: 980,3. Encontrado (M+H)⁺: 981,2

Exemplo 32

Composto Int-32



10 A uma solução de Int-31 (310 mg, 0,32 ml), em CH_2Cl_2 anidro (15 ml), à $-10^\circ C$, foi adicionada uma solução de anidrido benzenosselenínico a 70 % (165 mg, 0,32 ml), em CH_2Cl_2 anidro (7 ml), *via* cânula, mantendo a temperatura a $-10^\circ C$. A mistura de reação foi agitada a $-10^\circ C$ por 5 minutos. Uma solução saturada de bicarbonato de sódio (30 ml) foi adicionada nesta temperatura. A camada aquosa foi lavada com mais CH_2Cl_2 (40 ml).

15 As camadas orgânicas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas. O bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (acetato de etila/hexano em gradiente de 1:5 até 1:1), para obter Int-32 (287 mg, 91%, HPLC: 91,3%) como um sólido amarelo cremoso claro e como uma mistura de dois isômeros (65:35), os quais foram usados na etapa seguinte.

20

^1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ (Mistura de isômeros) 7,76 (m, 4H), 7,65 (m, 4H), 7,39 (m, 4H), 7,29 (m, 4H), 6,62 (s, 1H), 6,55 (s, 1H),

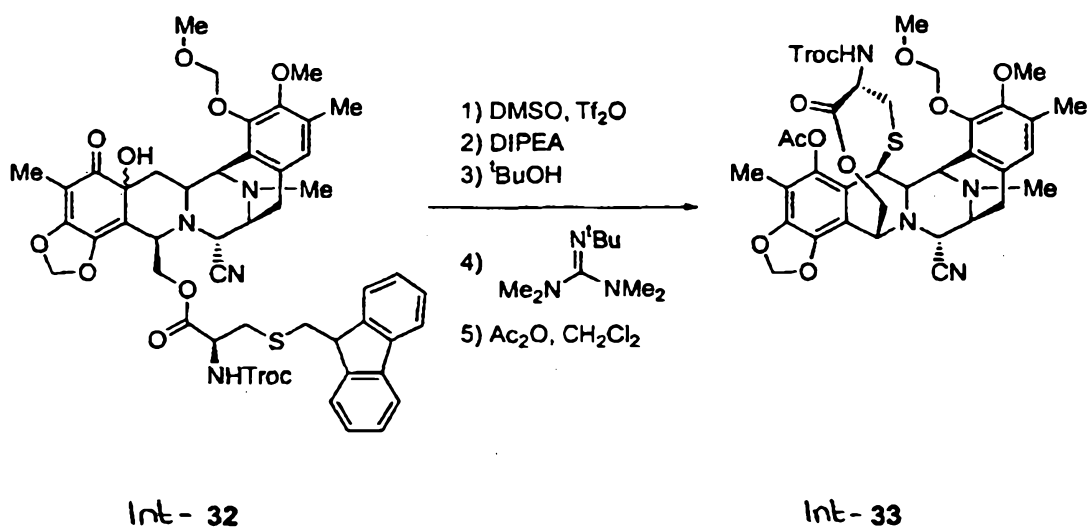
5,79-5,63 (m, 6H), 5,09 (s, 1H), 5,02 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,99 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,80-4,63 (m, 6H), 4,60 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,38 (d, $J = 12,8$ Hz, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,27 (dd, $J = 12,8$ Hz, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,16-3,90 (m, 10H), 3,84 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 3,33-2,83 (m, 14H), 2,45-2,18 (m, 2H), 2,21 (s, 6H), 2,17 (s, 6H), 1,77 (s, 6H), 1,67 (m, 2H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ (Mistura de isômeros) 168,6, 168,4, 158,6, 154,8, 152,8, 152,5, 147,3, 147,2, 146,8, 144,1, 144,0, 140,8, 139,7, 137,1, 129,8, 129,3, 128,4, 128,7, 126,5, 125,5, 123,7, 123,6, 123,5, 123,4, 122,2, 121,3, 118,3, 115,8, 115,5, 110,2, 106,9, 103,5, 103,2, 100,1, 99,6, 97,9, 97,7, 93,8, 73,4, 70,9, 69,2, 64,9, 62,5, 59,3, 58,9, 58,4, 56,7, 56,3, 56,2, 55,4, 55,2, 55,1, 54,9, 54,7, 54,3, 54,1, 53,8, 52,8, 45,5, 40,5, 40,0, 39,8, 35,8, 35,5, 33,9, 33,7, 30,1, 28,8, 24,2, 24,1, 21,2, 14,5, 14,4, 12,7, 6,0, 5,7.

ESI-EM m/z : Calculado para $\text{C}_{48}\text{H}_{49}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$: 996,3. Encontrado $(\text{M}+\text{H})^+$: 997,2

Exemplo 33

Composto Int-33



O frasco de reação foi inflamado duas vezes, purgado a vácuo/Argônio diversas vezes e mantido sob atmosfera de Argônio durante a reação. A uma solução de DMSO (39,1 ml, 0,55 ml, 5 equivalentes) em CH_2Cl_2 anidro (4,5 ml) foi adicionado, gota a gota, o anidrido trifílico (37,3 ml,

0,22 ml, 2 equivalentes), a -78°C . A mistura de reação foi agitada a -78°C por 20 minutos, então foi adicionada uma solução de Int-32 (110 mg, 0,11 ml, HPLC: 91,3%) em CH_2Cl_2 anidro (1 ml, para a adição principal e 0,5 ml para a lavagem), a -78°C , via cânula. Durante a adição, a temperatura foi mantida a -78°C em ambos os frascos e a cor alterou-se de amarela para marrom. A mistura de reação foi agitada a -40°C por 35 minutos. Durante este período de tempo, a solução foi tornada de amarela para verde escura. Após este tempo, o $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (153 ml, 0,88 ml, 8 equivalentes) foi adicionado, gota a gota, e a mistura de reação foi mantida a 0°C por 45 minutos, a cor da solução tornada marrom durante este tempo. Então, o t-butanol (41,6 ml, 0,44 ml, 4 equivalentes) e a 2- $^i\text{Butil}$ -1,1,3,3-tetrametilguanidina (132,8 ml, 0,77 ml, 7 equivalentes) foram adicionadas, gota a gota, e a mistura de reação foi agitada à 23°C por 40 minutos. Após este tempo, o anidrido acético (104,3 ml, 1,10 ml, 10 equivalentes) foi adicionado, gota a gota, e a mistura de reação foi mantida a 23°C por 1 hora a mais. Então, a mistura de reação foi diluída com CH_2Cl_2 (20 ml) e lavada com solução saturada aquosa de NH_4Cl (50 ml), bicarbonato de sódio (50 ml), e cloreto de sódio (50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (eluente: gradiente de acetato de etila/hexano de 1:3 até 1:2), para proporcionar o composto Int-33 (54 mg, 58%) como um sólido amarelo claro.

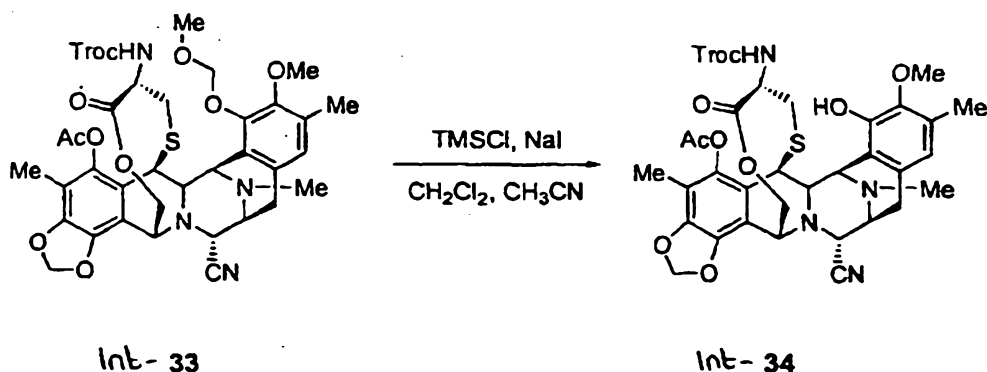
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,85 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,20 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 5,14 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H) 5,03 (m, 1H), 4,82 (d, $J = 12,2$, 1H), 4,63 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,35-4,17 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 2,03 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 168,5, 167,2, 152,7, 148,1, 147,1, 144,5, 139,6, 139,1, 130,5, 129,0, 123,7, 123,5, 123,3, 118,8, 116,5, 112,1, 100,6, 97,8, 73,3, 60,5, 59,4, 59,2, 58,3, 57,6, 57,4, 56,1, 53,3, 53,1, 40,6, 40,0, 31,0, 22,2, 18,9, 14,4, 8,1.

ESI-EM m/z: Calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$: 842,1. Encontrado $(\text{M}+\text{H})^+$: 843,1

Exemplo 34

Composto Int-34



A uma solução de Int-33 (12 mg, 0,014 ml) em diclorometano seco (1,2 ml) e acetonitrila de grau de HPLC (1,2 ml) foram adicionados, a 23°C, o iodeto de sódio (21 mg, 0,14 ml) e o cloreto de trimetilsilila recentemente destilado (sobre hidreto de cálcio na pressão atmosférica) (15,4 mg, 0,14 ml). A mistura de reação tornou-se de cor laranja. Após 15 minutos, a solução foi diluída com diclorometano (10 ml) e foi lavada com uma solução saturada aquosa recentemente de Na₂S₂O₄ (3 x 10 ml). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada. Foi obtido o composto Int-34 (13 mg, quantitativos) como um sólido amarelo claro, o qual foi usado sem purificação adicional.

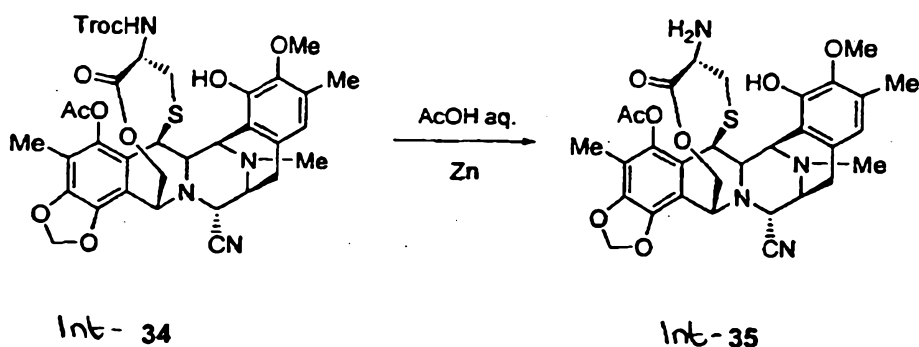
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,85 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,27 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,03 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 12,2, 1H), 4,63 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,27 (bs, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,44 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

ESI-EM m/z: Calculado para C₃₄H₃₅N₄O₁₀S: 798,1. Encontrado (M+H)⁺: 799,1.

Handwritten signature

Exemplo 35

Composto Int-35



A uma solução de Int-34 (13 mg, 0,016 ml) em uma mistura de ácido acético/H₂O (90:10, 1 ml) foi adicionado o Zinco em pó (5,3 mg, 0,081 ml), a 23°C. A mistura de reação foi aquecida a 70°C por 6 h. Após este tempo, foi esfriada até 23°C, diluída com CH₂Cl₂ (20 ml) e lavada com solução saturada aquosa de bicarbonato de sódio (15 ml) e solução aquosa de Et₃N (15 ml). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash com Sílica-NH₂ (eluente: gradiente de acetato de etila/hexano de 0:100 até 50:50), para proporcionar o composto Int-35 (6,8 mg, 77% para as duas etapas) como um sólido amarelo claro.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,51 (s, 1H), 6,03 (dd, *J* = 1,3 Hz, *J* = 26,5 Hz, 2H), 5,75 (bs, 1H), 5,02 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,18 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 4,12 (dd, *J* = 1,9 Hz, *J* = 11,5 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 3,26 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,88 (m, 2H), 2,30-2,10 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).

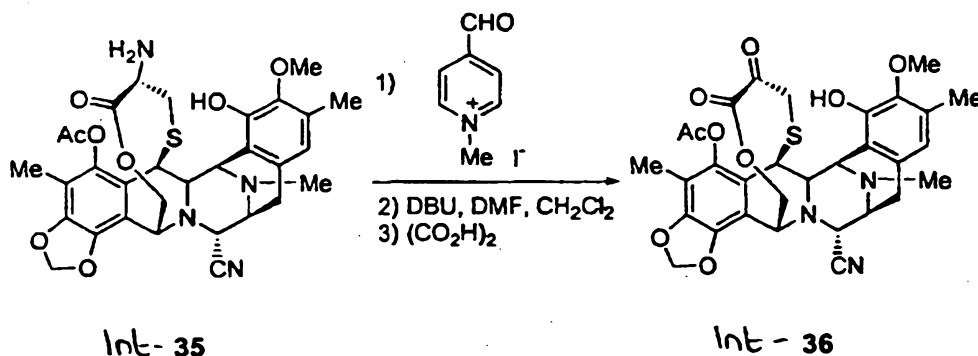
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 174,1, 168,4, 147,8, 145,4, 142,9, 140,8, 140,1, 131,7, 130,2, 129,1, 128,3, 120,4, 118,3, 117,9, 113,8, 111,7, 101,7, 61,2, 59,8, 59,2, 58,9, 54,4, 53,8, 54,4, 41,3, 41,5, 34,1, 23,6, 20,3, 15,5, 9,4.

ESI-EM *m/z*: Calculado para C₃₁H₃₄N₄O₈S: 622,7. Encontrado (M+H)⁺: 623,2.

Handwritten signature

Exemplo 36

Composto Int-36



- Uma solução de piridina-4-carboxaldeído iodeto de N-metila (378 mg, 1,5 mmol) em DMF anidra (5,8 ml) foi tratada com tolueno anidro (2 x 10 ml) para eliminar a quantidade de água, por remoção azeotrópica do tolueno. Uma solução de 35 (134 mg, 0,21 mmol), previamente tratada com tolueno anidro (2 x 10 ml), em CH₂Cl₂ anidro (destilado sobre CaH₂, 7,2 ml) foi adicionada, por meio de cânula, a 23 °C, a esta solução laranja. A mistura de reação foi agitada a 23°C por 4 horas. Após este tempo, o DBU (32,2 g, 0,21 mmol) foi adicionado, gota a gota, a 23°C, e foi agitado por 15 minutos a 23°C. Uma solução saturada aquosa recentemente de ácido oxálico (5,8 ml) foi adicionada à mistura de reação e foi agitada por 30 minutos, a 23°C. Então, a mistura de reação foi esfriada até 0°C e o NaHCO₃ foi adicionado, em porções, seguido por adição de solução saturada aquosa de NaHCO₃. A mistura foi extraída com Et₂O. O K₂CO₃ foi adicionado à camada aquosa e foi extraído com Et₂O. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO₄ e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (AcOEt/hexano de 1/3 até 1/1), para proporcionar o composto 36 (77 mg, 57%) como um sólido amarelo claro. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 6,48 (s, 1H), 6,11 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,70 (bs, 1H), 5,09 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,66 (bs, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,27 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,54 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,42 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 2,88-2,54 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,14 (s, 3H),

142

2,04 (s, 3H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): 186,7, 168,5, 160,5, 147,1, 146,4, 142,9, 141,6, 140,7, 130,4, 129,8, 121,7 (2C), 120,0, 117,8, 117,1, 113,5, 102,2, 61,7, 61,4, 60,3, 59,8, 58,9, 54,6, 41,6, 36,9, 29,7, 24,1, 20,3, 15,8, 14,1, 9,6. ESI-EM m/z: Calculado para C₃₁H₃₁N₃O₉S: 621,7. Encontrado (M+H)⁺: 622,2.

Referências Principais

Patente Européia 309.477.

Patente US 5.721.362.

Sakai, R., Jares-Erijman, E.A., Manzanares, I. Elipe, M.V.S., e

10 Rinehart, K.L. J. Am. Chem. Soc. (1996) 118, 9017-9023

Martinez, E.J., Owa, T., Schreiber, S.L. e Corey, E.J. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1999, 96,3496-3501.

Kokai Japonesa JP-A2 59/225189.

Kokai Japonesa JP-A2 60/084288.

15 Arai, T.; Kubo, A. Em The Alkaloids, Chemistry and Pharmacology, Brossi, A. Ed.; Academic: Nova York, 1983, Vol 21; págs. 56-110.

Remers, W. A.: Em The Chemistry of Antitumor Antibiotics; Vol. 2; Wiley; Nova York, 1988, págs. 93-118.

20 Gulavita N. K.; Scheuer, P. J.: Desilva, E. D. Abst. Indo-United States Symp. on Bioactive Compounds from Marine Organisms, Goa, Índia, 23-27 de fev. de 1989, pág. 28.

Arai, T.; Takahashi, K.; Kubo, A. J. Antibiot, 1977, 30, 1015-1018.

Arai, T.; Takahashi, K.; Nakahara, S.; Kubo, A. Experientia 1980, 36, 1025-1028.

25 Mikami, Y.; Takahashi, K.; Yazawa, K.; Hour-Young, C.; Arai, T.; Saito, N.; Kubo, A. J. Antibiot. 1988, 41, 734-740.

Arai, T.; Takahashi, K.; Ishiguro, K.; Yazawa, K. J. Antibiot. 1980, 33, 951-960.

30 Yazawa, K.; Takahashi, K.; Mikami, Y.; Arai, T.; Saito, N.; Kubo, A. J. Antibiot. 1986, 39, 1639-1650.

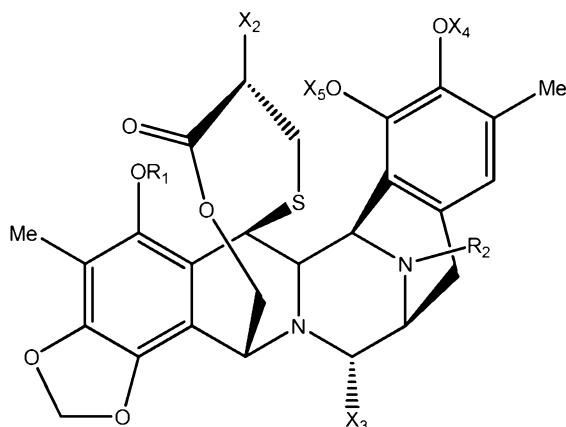
Arai, T.; Yazawa, K.; Takahashi, K.; Maeda, A.; Mikami, Y. Anti-microb. Agent Chemother. 1985, 28, 5-11.

MB
K

- Takahashi, K.; Yazawa, K.; Kishi, K.; Mikami, Y.; Arai, T.; Kubo, A. J. Antibiot. 1982, 35, 196-201.
- Yazawa, K.; Asaoka, T.; Takahashi, K.; Mikami, Y.; Arai, T. J. Antibiot. 1982, 35, 915-917.
- 5 Frincke, J. M.; Faulkner, D. J. J. Am. Chem. Soc. 1982, 104, 265-269.
- He, H.-Y.; Faulkner, D. J. J. Org. Chem. 1989, 54, 5822-5824.
- Kubo, A.; Saito, N.; Kitahara, Y.; Takahashi, K.; Tazawa, K.; Arai, T. Chem. Pharm. Bull. 1987, 35, 440-442.
- 10 Trowitzsch-Kienast, W.; Irschik, H.; Reichenback, H.; Wray, V.; Höfle, G. Liebigs Ann. Chem. 1988, 475-481.
- Ikeda, Y.; Idemoto, H.; Hirayama, F.; Yamamoto, K.; Iwao, K.; Asano, T.; Munakata, T. J. Antibiot. 1983, 36, 1279-1283.
- Asaoka, T.; Yazawa, K.; Mikami, Y. Arai, T.; Takahashi, K. J. Antibiot. 1982, 35, 1708-1710.
- 15 Lown, J. W.; Hanstock, C. C.; Joshua, A. V.; Arai, T.; Takahashi, K. J. Antibiot. 1983, 36, 1184-1194.
- Patente U.S. 4. 400. 752 de Munakata et al., 1984.
- Y. Ikeda et al. The Journal of Antibiotics VOL XXXVI, Nº 10, 1284, 1983.
- 20 R. Cooper, S. Unger, The Journal of Antibiotics, VOL XXXVIII, Nº 1, 1985.
- Patente U.S. 5, 721, 362 de Corey et al., 1998.
- Corey et al. J. Am. Chem. Soc. vol 118 págs. 9202-92034, 1996.
- 25 Proc. Natl. Acad. Sci. USA. Vol. 96, págs. 3496-3501, 1999.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula:



em que:

5 R_1 é H ou $C(=O)R'$, em que R' é C_1 - C_{12} alquila;

R_2 é H ou C_1 - C_4 alquila;

X_2 é OX_1 ou $N(X_1)_2$, em que o, ou cada, X_1 é independentemente H, $C(=O)R''$ e C_1 - C_{18} alquila não-substituída, em que R'' é selecionado do grupo consistindo em C_1 - C_{18} alquila, C_2 - C_{18} alquenila e fenila não-substituída, em que a alquila e a alquenila cada uma, independentemente, é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, C_1 - C_{12} alquila, C_1 - C_{12} alcóxi e fenila; ou dois grupos X_1 juntos formam um grupo ftalimido no átomo de nitrogênio; ou X_1 é SO_2CH_3 quando X_2 é OX_1 ; ou $N(X_1)_2$ é $NHCO(C_1-C_{12})$ alquilaCOOH, NH biotina, $NH(aa)_y$ em que aa é um aminoácido acila não substituído selecionado do grupo consistindo em alanina e valina, e y é 1, 2 ou 3, $NHCOCH(NHCOOCH_2CH=CH_2)CH_2S$ -9-fluorenilmetila, $NHCOCH(NH_2)CH_2S$ -9-fluorenilmetila, $NHCO(C_2-C_{12})$ alquenilfenila substituída com CF_3 , ou m -metóxicarbonilbenzoilNH; em que $N(X_1)_2$ é diferente de NH_2 ;

X_3 é OH ou CN;

X_4 é -H ou C_1 - C_{12} alquila; e

X_5 é selecionado de H e C_1 - C_{12} alquila.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R_1 é $C(=O)R'$ e em que R' é C_1 - C_4 alquila.

3. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que R_1 é acetila.

4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que R_2 é metila.

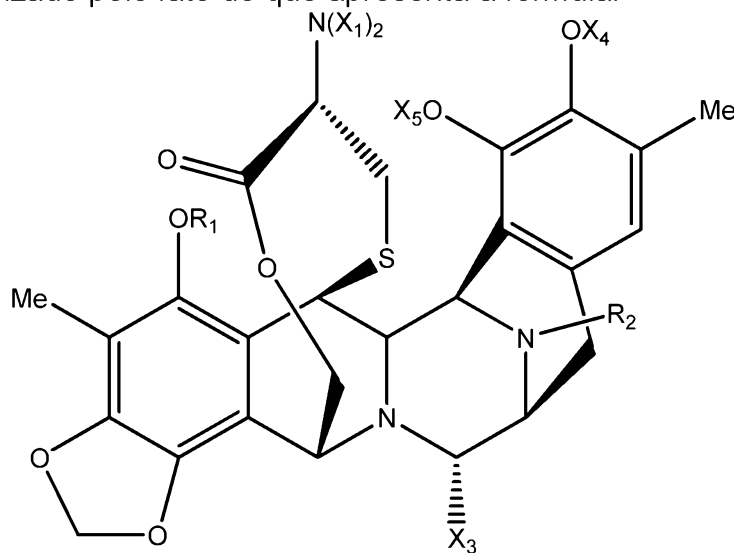
5 5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que X_3 é OH.

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que X_4 é H ou metila.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que X_5 é H ou alquila C_1 - C_4 .

8. Composto de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que X_5 é H.

9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula:



15 em que os grupos substituintes R_1 , R_2 , X_1 , X_3 , X_4 e X_5 são como definidos na reivindicação 1.

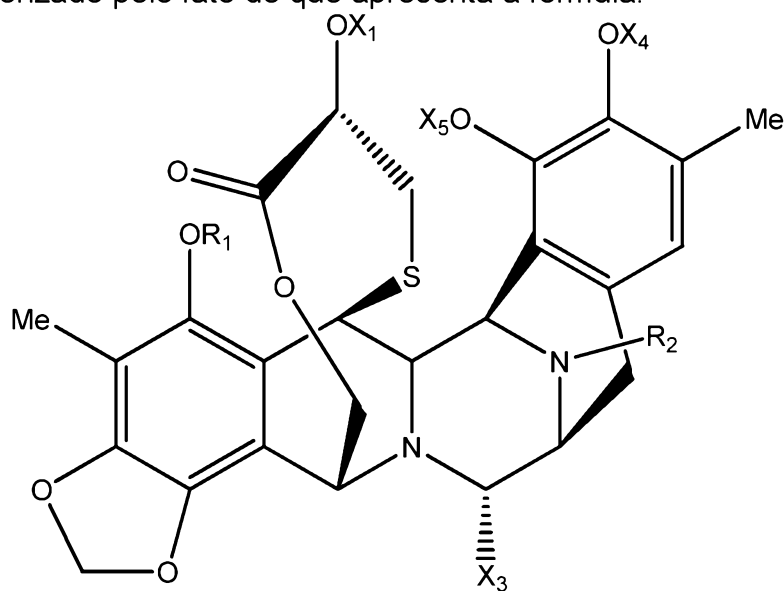
10. Composto de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que um dos X_1 é hidrogênio.

11. Composto de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que $N(X_1)_2$ é $-NHCO(C_1-C_{18})$ alquila, que é opcionalmente halosubstituída; $-NHCO(C_1-C_{12})$ alquilaCOOH; $-NH$ biotina; $-NH(aa)_y$, onde aa é um aminoácido acila não substituído selecionado do grupo consistindo em

alanina e valina, e y é 1, 2 ou 3; ftalimido formado a partir de dois grupos X_1 com o nitrogênio adjacente; $-NH(C_1-C_{12})$ alquila-não substituída, ou $-NHCO(C_2-C_{12})$ alquenilfenila substituída com 3-trifluormetila.

12. Composto de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que $N(X_1)_2$ é NHAc, $NHCO(CH_2)_2COOH$, $NHCOCH(NHCOOCH_2CH=CH_2)CH_2S$ -9-fluorenilmetila, $NHCO(CH_2)_{14}CH_3$, $NHCOCF_3$, $NHCO(CH_2)_2CH_3$, $NHCOCH_2CH(CH_3)_2$, $NHCO(CH_2)_6CH_3$, NHBiotina, $NHCOPh$, $NHCOCH=CHPh$, $NHCOCH=CH-(p-F_3C)-Ph$, $NHCOCH(NH_2)CH_2S$ -9-fluorenilmetila, ftalimido, $NH-COPh(m-CO_2Me)$ ou NMe_2 .

13. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula:

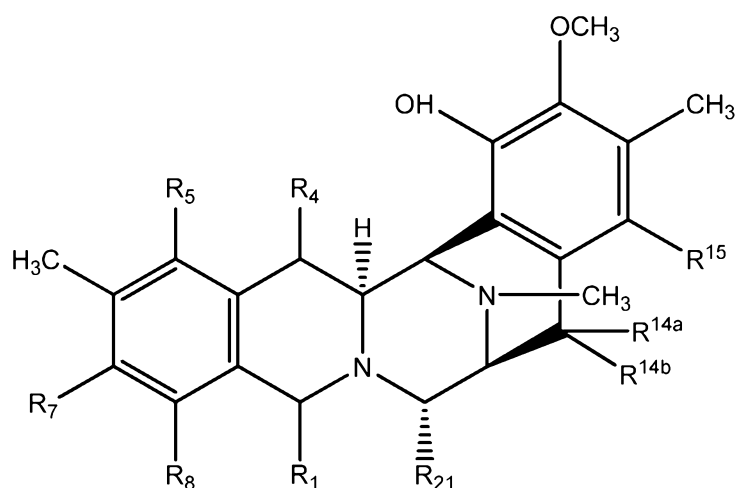


em que os grupos substituintes R_1 , R_2 , X_1 , X_3 , X_4 e X_5 são como definidos na reivindicação 1.

14. Composto de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que X_1 é H.

15. Composto de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que OX_1 é OH, OAc, $OCOCF_3$, $OCOCH_2CH_2CH_3$, $OCO(CH_2)_6CH_3$, $OCO(CH_2)_{14}CH_3$, $OCOCH=CHPh$ ou OSO_2CH_3 .

16. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula (XVIIb):



onde

R^5 é -OH ou acilóxi;

R^7 e R^8 juntos formam um grupo -O-CH₂-O-;

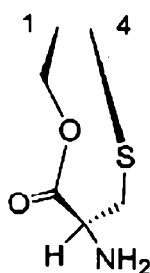
R^{14a} e R^{14b} são ambos -H;

5

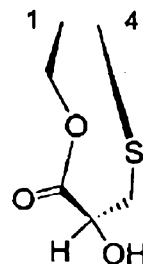
R^{15} é -H;

R^{21} é -OH ou -CN; e

R^1 e R^4 juntos formam um grupo de fórmula (VIa) ou (VIb):



VIa



VIb

em que o grupo -NH₂ no composto de fórmula (VIa) e o grupo -OH no composto de fórmula (VIb) são acilados com um grupo acila de fórmula -COR^a, em que R^a é selecionado dentre (C₁-C₁₂) alquila, C₂-C₁₂ alque-
 10 nila, fenil (C₁-C₁₂) alquila e fenil (C₂-C₁₂) alquenila, em que a alquila e a al-
 quenila cada uma, independentemente, é opcionalmente substituída com
 halogênio, C₁-C₁₂ alcóxi e C₁-C₁₂ alquila; ou COR^a é um aminoácido não
 substituído selecionado do grupo consistindo em alanina e valina; ou
 15 o grupo -NH₂ no composto de fórmula (VIa) e o grupo -OH no composto de
 fórmula (VIb) são derivatizados para fornecer compostos em que o grupo

-CHNH₂- da fórmula VIa é substituído por um grupo -CHNHX₁ ou -CHN(X₁)₂, e em que o grupo -CHOH da fórmula VIb é substituído por um grupo CHOX₁ onde X₁ é como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 15.

17. Composto de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que R⁵ é acilóxi de até 4 átomos de carbono.

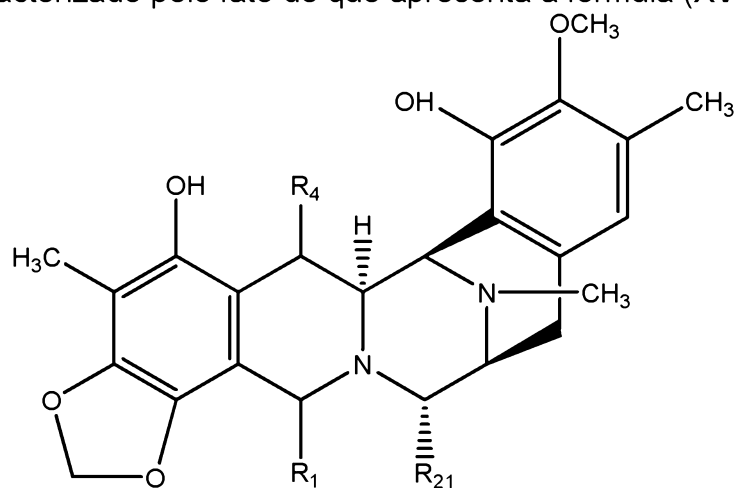
18. Composto de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que R⁵ é acetilóxi.

19. Composto de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que o grupo acila é de fórmula -CO-R^a, onde R^a é C₁-C₁₂ alquila, C₂-C₁₂ alquenila, fenil (C₁-C₁₂) alquila ou fenil (C₂-C₁₂) alquenila, cada um opcionalmente substituído com halogênio, C₁-C₁₂ alcóxi e C₁-C₁₂ alquila; ou COR^a é aminoácido não substituído selecionado dentre alanina e valina.

20. Composto de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que R^a-CO- é acetila, trifluoracetila, isovalerila, trans-3-(trifluormetil)cinamoil, heptafluorbutiril, decanoil, trans-cinamoil, butiril, 3-cloropropionil, cinamoil, 4-metilcinamoil, hidrocinaoíl, trans-hexenoil, alanila, valila ou ftalimido.

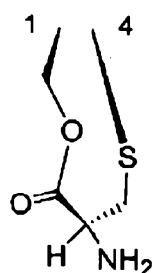
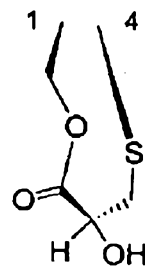
21. Composto de acordo com a reivindicação 19 ou 20, caracterizado pelo fato de que CO-R^a é derivado de um aminoácido não substituído selecionado do grupo consistindo em alanina e valina.

22. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 21, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula (XVIII):



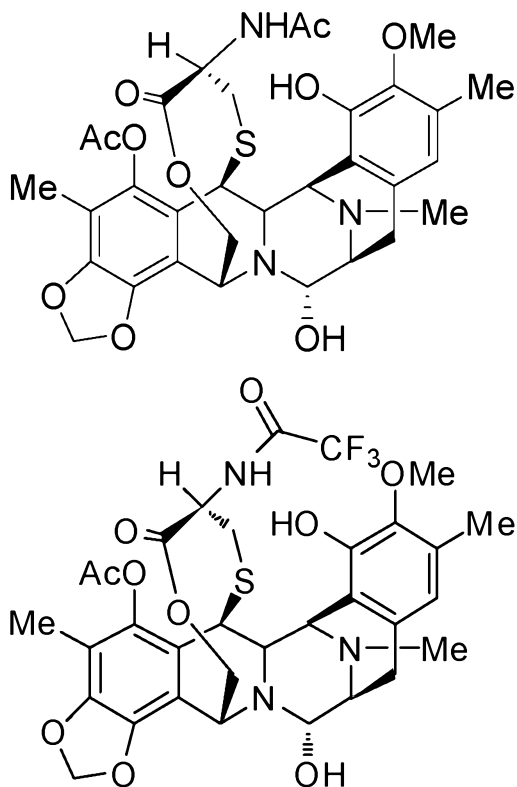
em que R₂₁ é -OH ou -CN; e

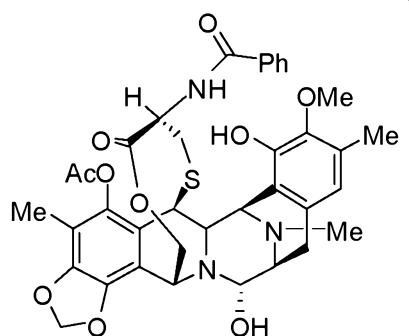
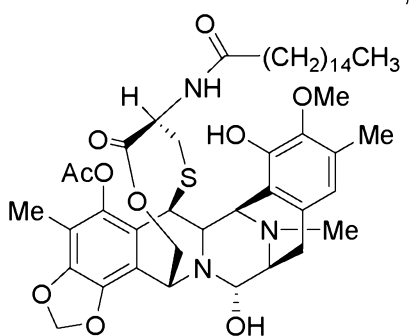
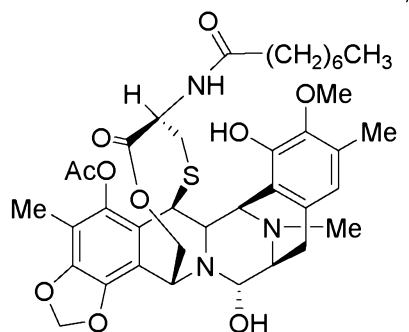
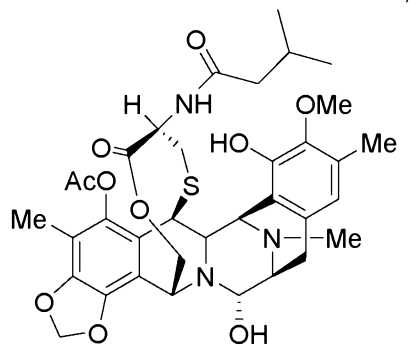
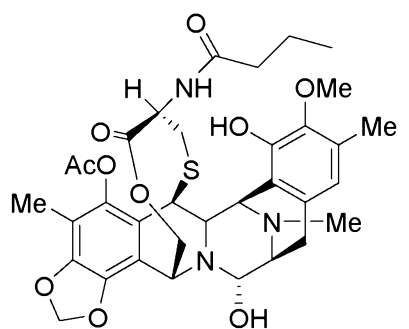
em que R₁ e R₄ formam um grupo de fórmula VIa ou VIb:

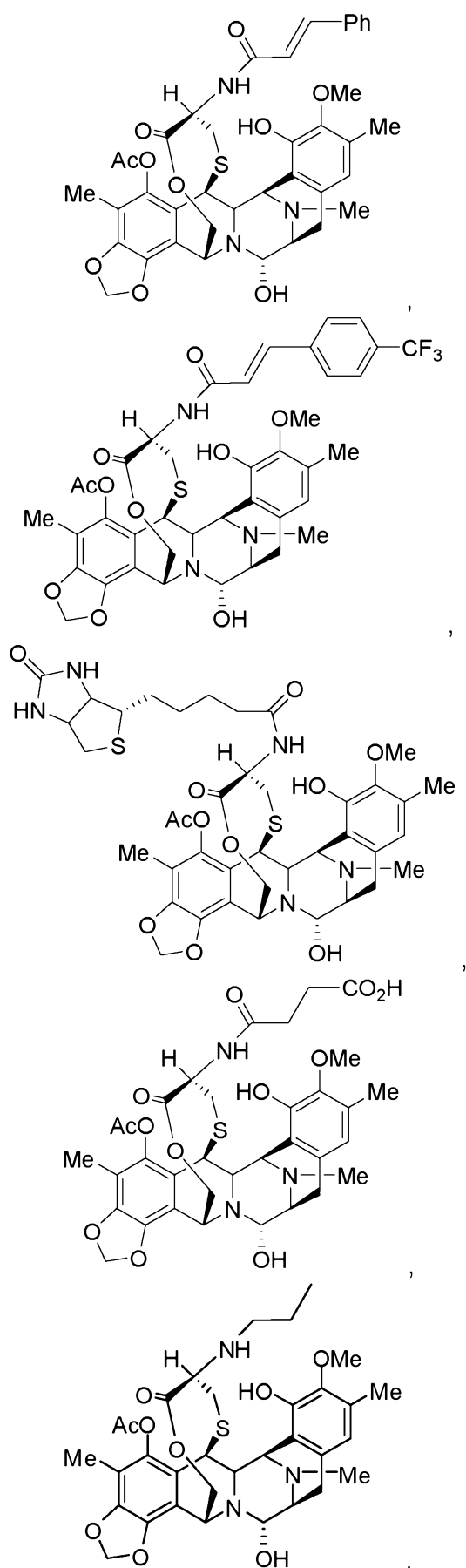
*VIa**VIb*

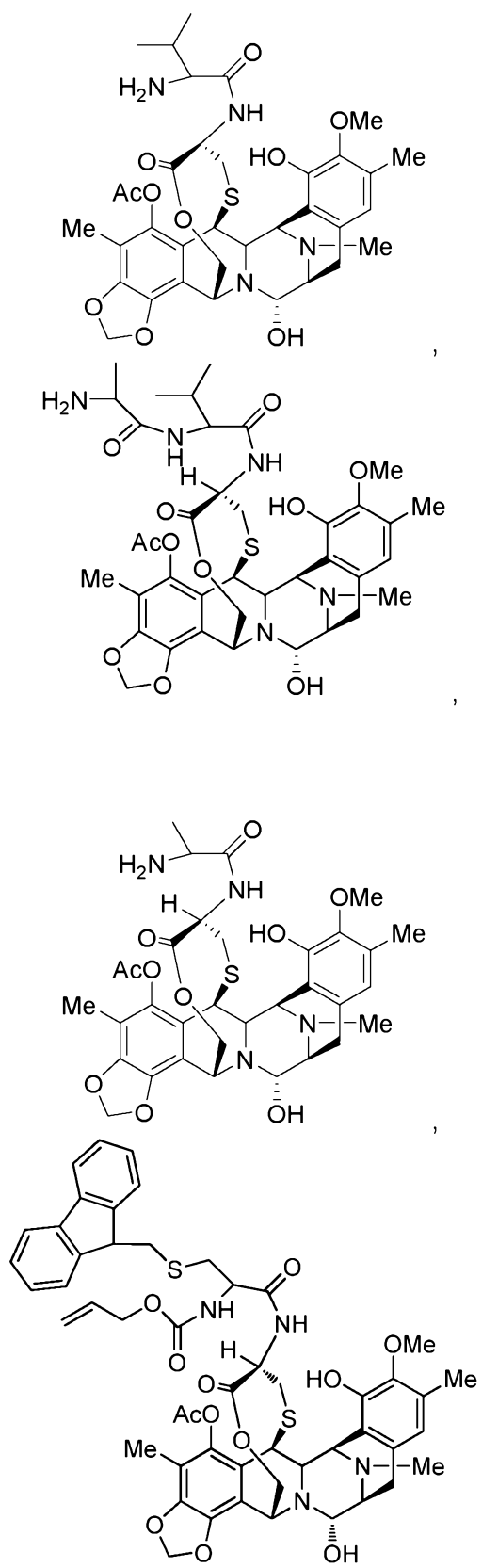
em que o grupo -NH₂ no composto de fórmula (VIa) e o grupo -OH no composto de fórmula (VIb) são acilados com um grupo acila de fórmula -COR^a, em que R^a é selecionado dentre (C₁-C₁₂) alquila, C₂-C₁₂ alquenila, fenil (C₁-C₁₂) alquila e fenil (C₂-C₁₂) alquenila, em que a alquila e a alquenila
 5 cada uma, independentemente, é opcionalmente substituída com halogênio, C₁-C₁₂ alcóxi e C₁-C₁₂ alquila; ou COR^a é um aminoácido não substituído selecionado dentre alanina e valina.

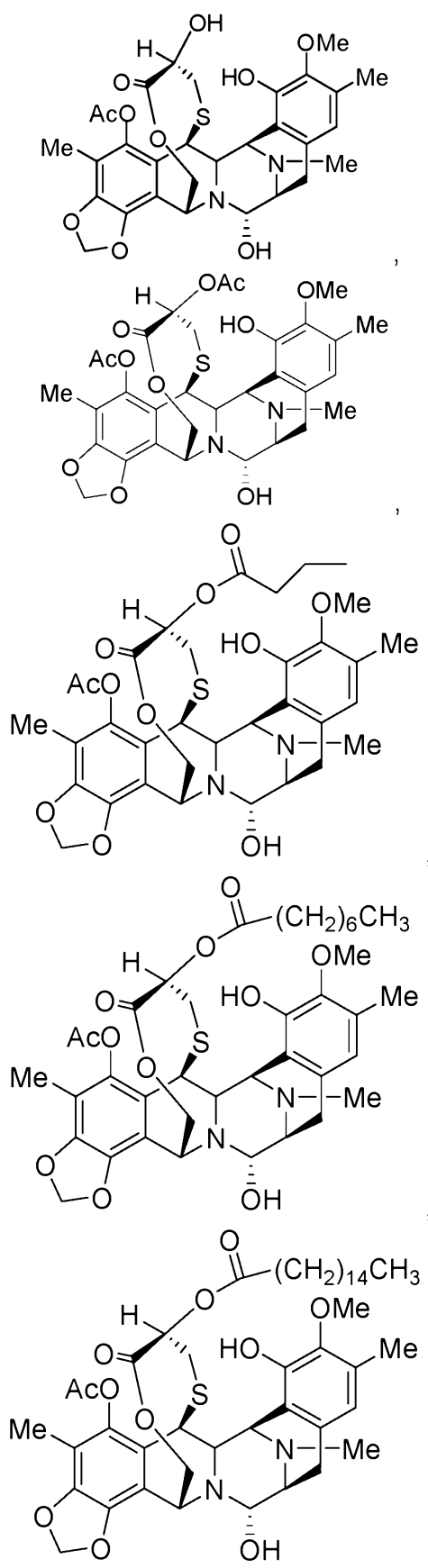
23. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula:

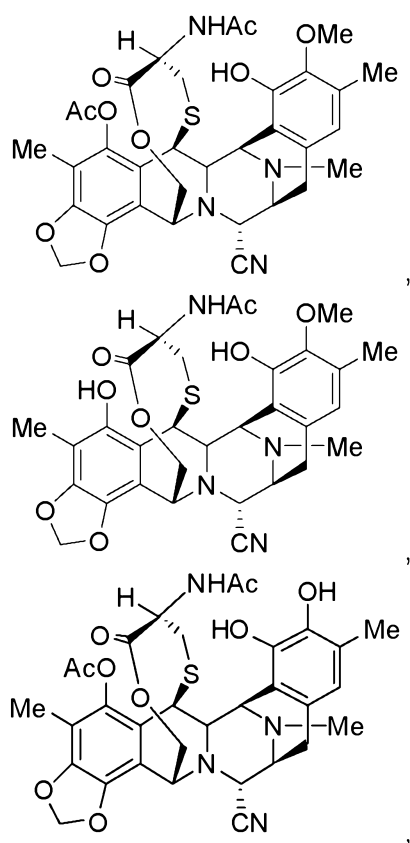
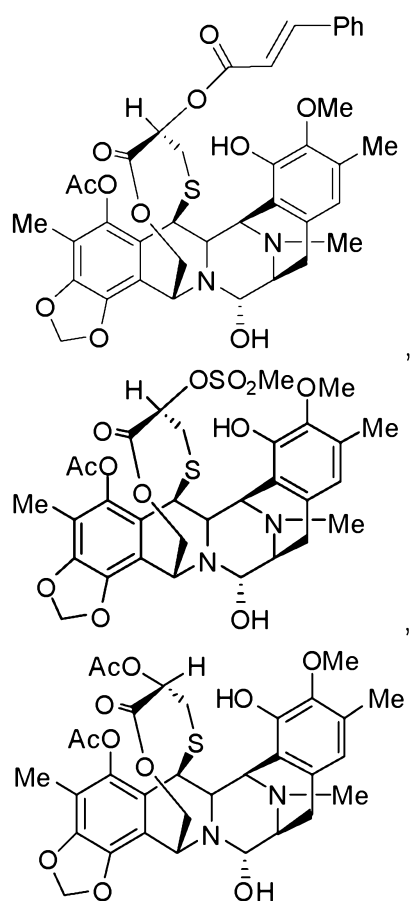


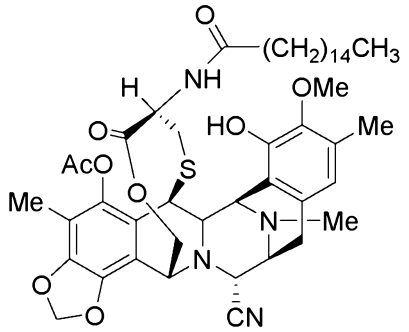
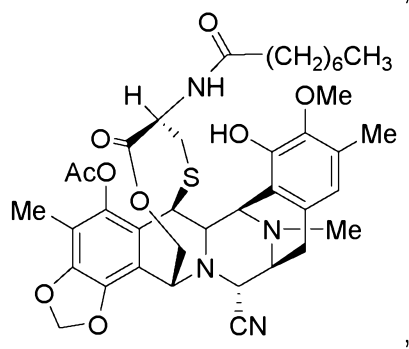
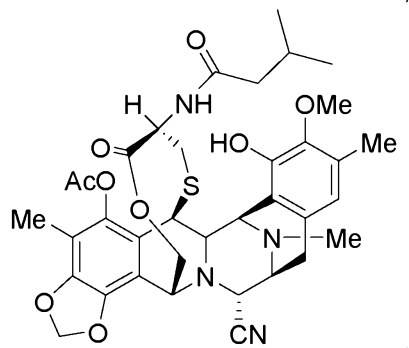
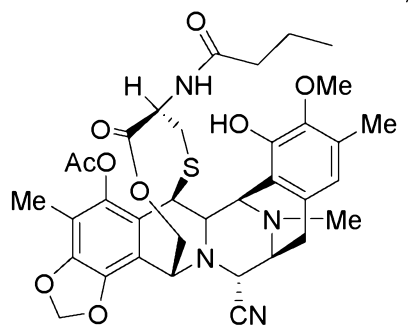
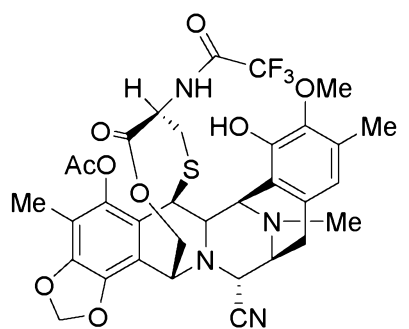


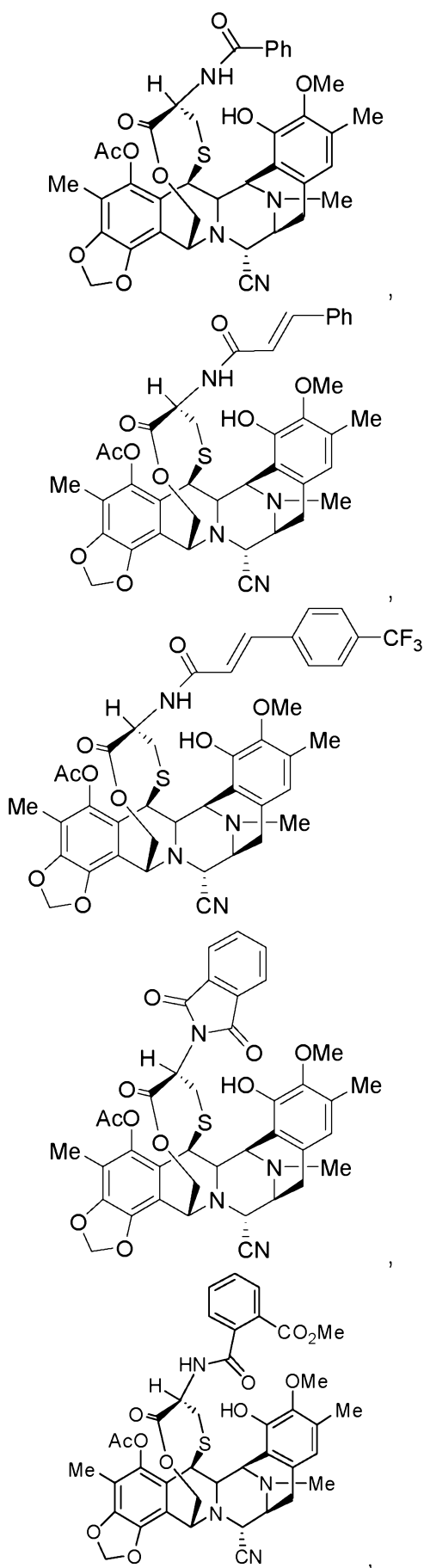


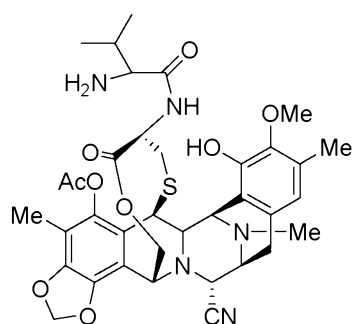
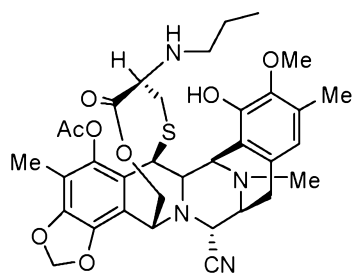
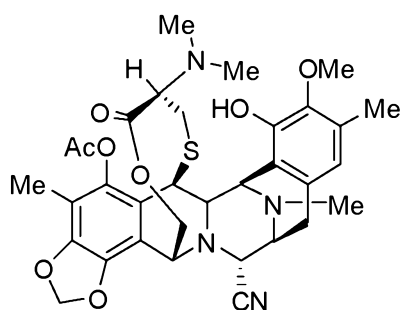
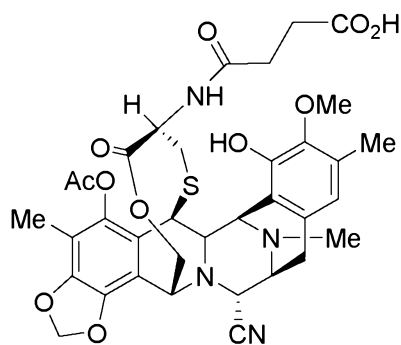
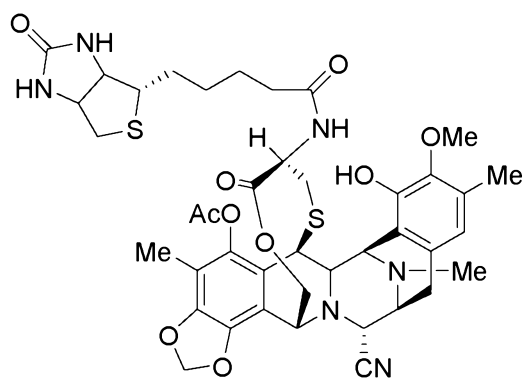


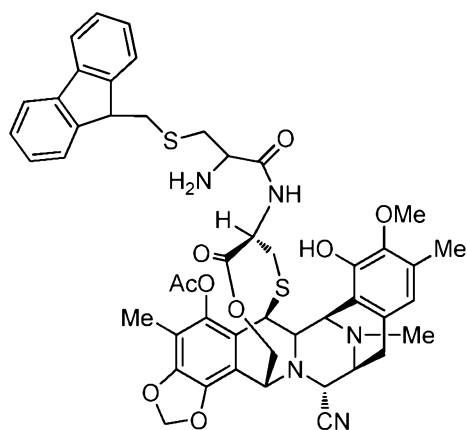
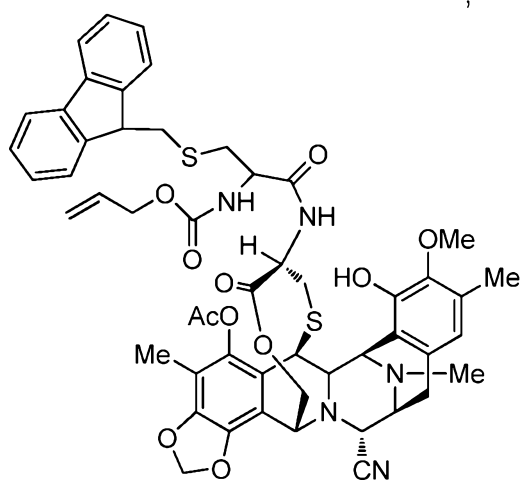
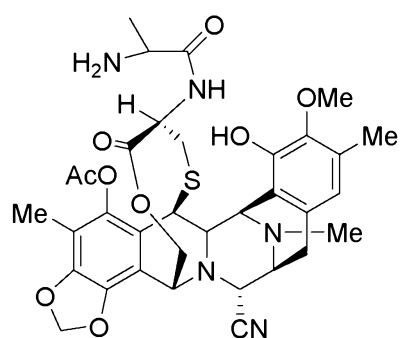
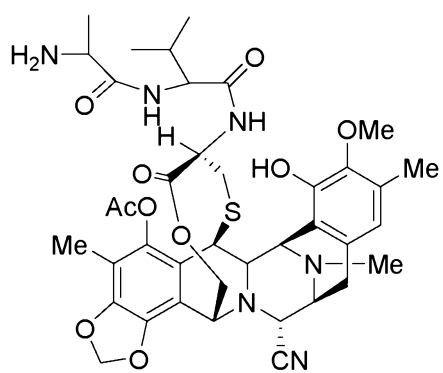


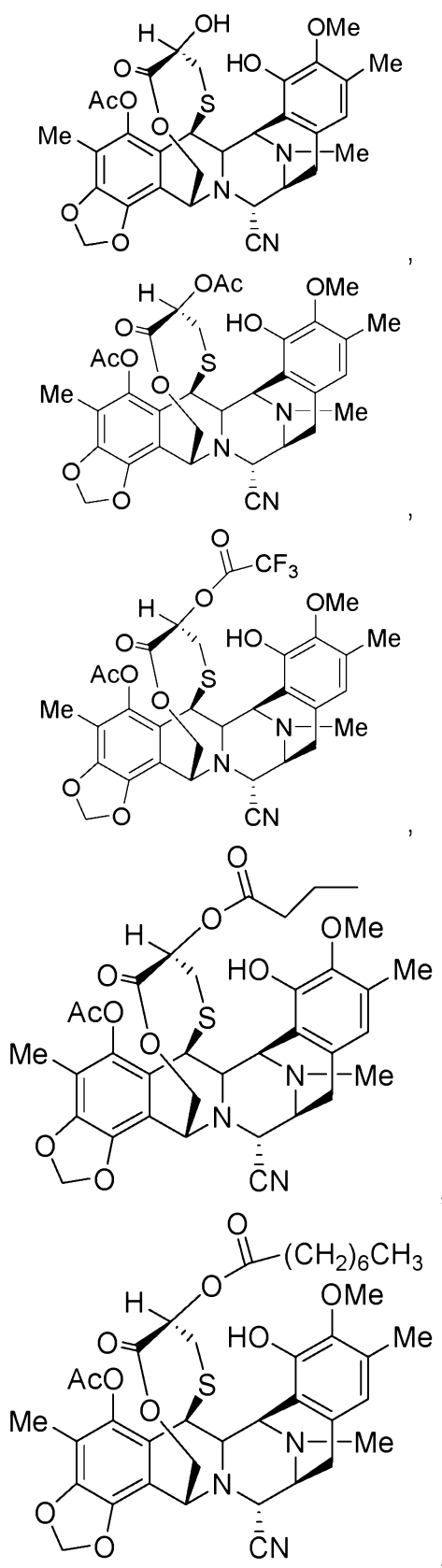


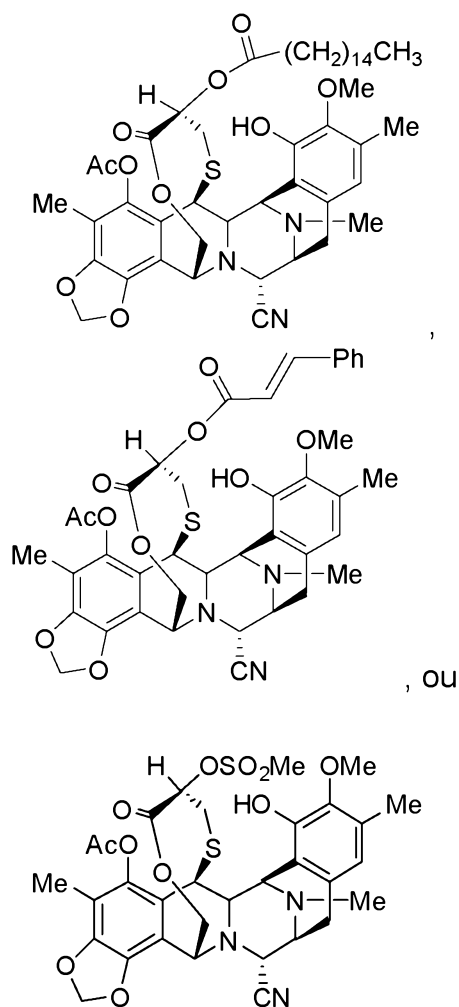




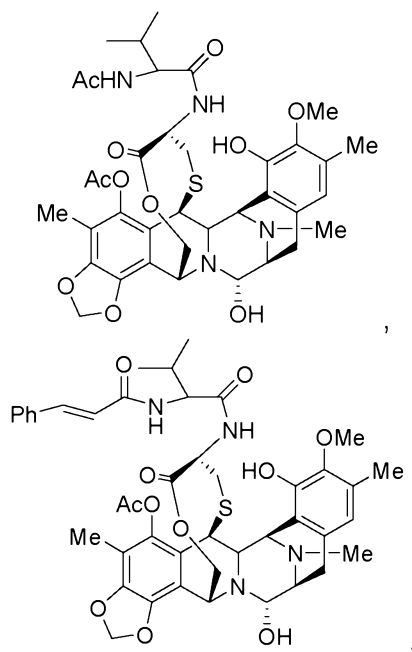


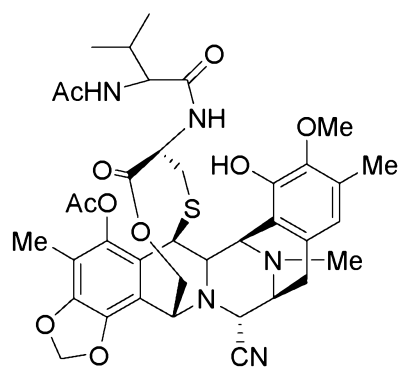
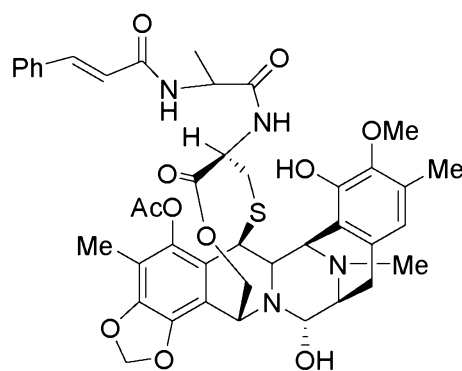
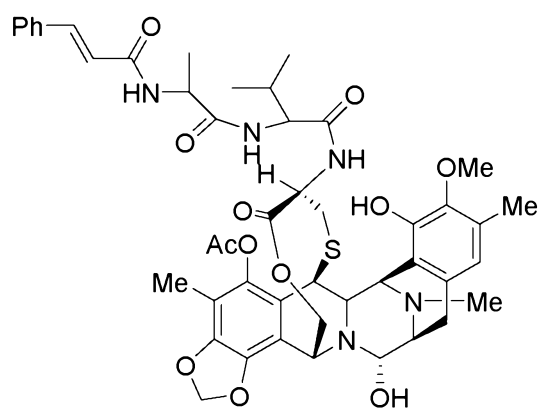
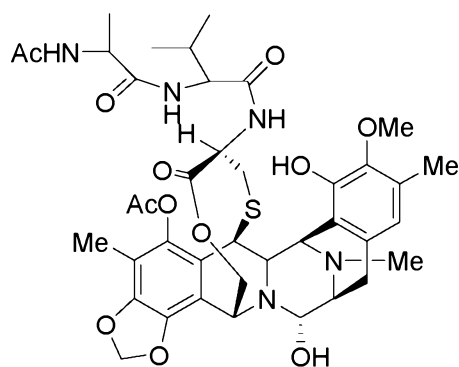


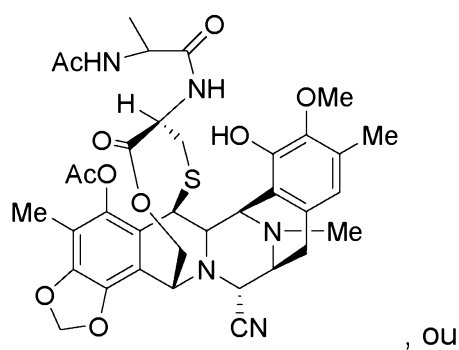
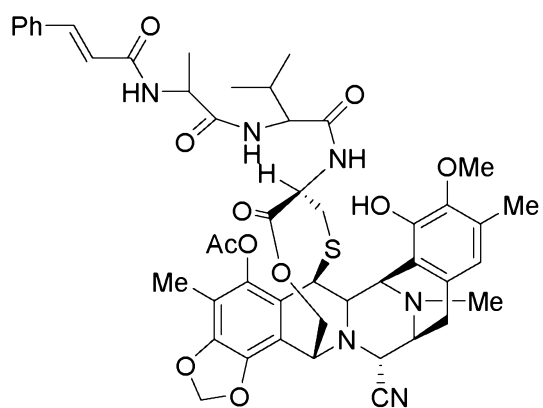
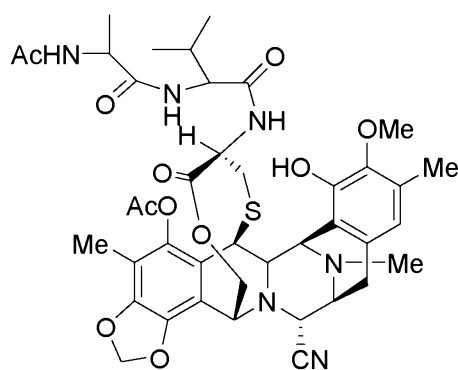
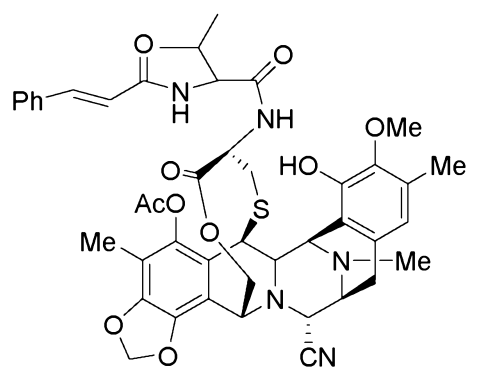


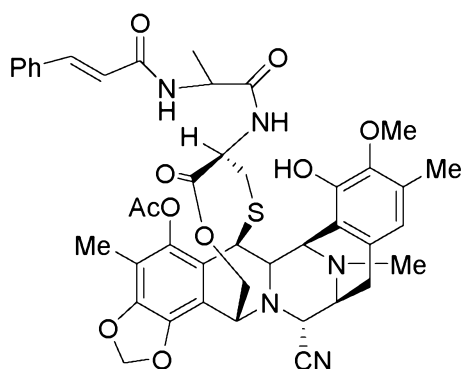


24. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula:

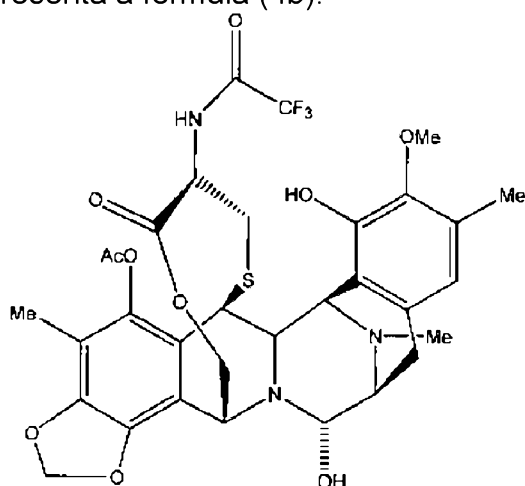




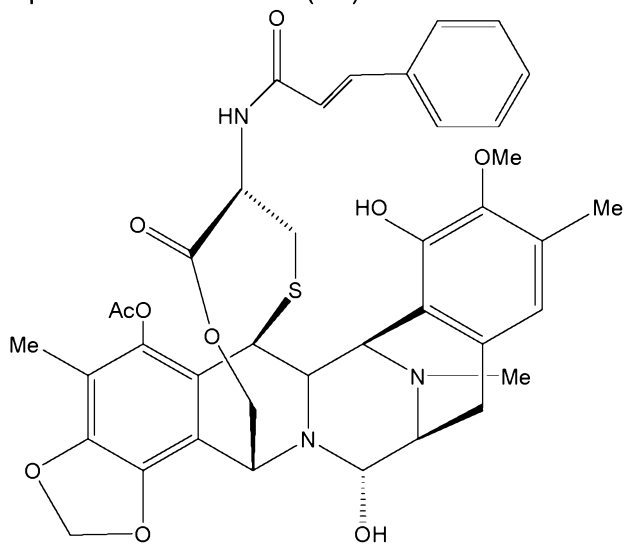




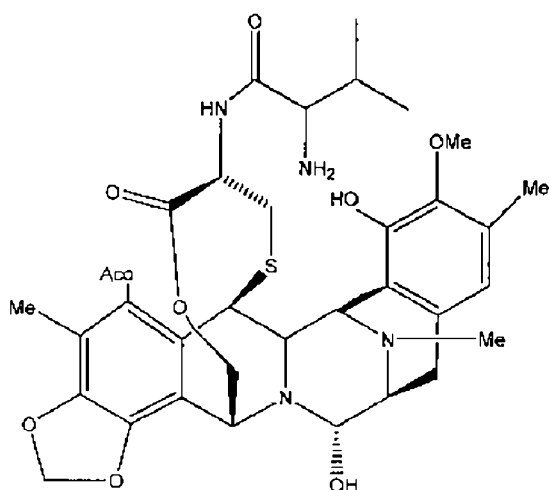
25. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula (4b):



26. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula (4h):



5 27. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula (4p):



28. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 27, juntamente com o veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável.

- 5 29. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 27, caracterizado pelo fato de ser para preparação de um medicamento para o tratamento de um tumor.