



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) Número de Publicação: PT 745073 E

(51) Classificação Internacional: (Ed. 6)

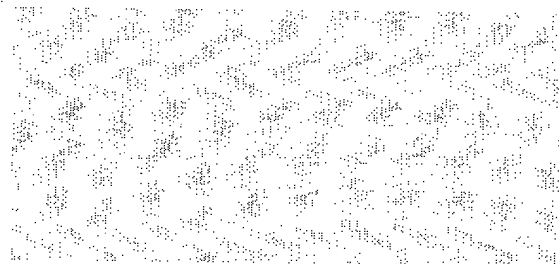
C07D307/88 A C07D413/06 B
C07D407/06 B C07D409/06 B
C07D405/06 B A61K031/365 B

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

<p>(22) Data de depósito: 1995.02.16</p> <p>(30) Prioridade: 1994.02.18 US 198749</p> <p>(43) Data de publicação do pedido: 1996.12.04</p> <p>(45) Data e BPI da concessão: 2000.07.12</p>	<p>(73) Titular(es): SYNTEX (U.S.A) INC. 3401 HILLVIEW AVENUE, PALO ALTO CALIFORNIA 94304 US</p> <p>(72) Inventor(es): PETER H. NELSON US JOHN C. ROHLOFF US JOHN W. PATTERSON US DEAN R. ARTIS US TODD R. ELWORTHY US</p> <p>(74) Mandatário(s): JOÃO MANUEL MAY PEREIRA DA CRUZ RUA DE VÍTOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA PT</p>
--	--

(54) Epígrafe: DERIVADOS 5-SUBSTITUÍDOS DE ÁCIDO MICOFENÓLICO

(57) Resumo:

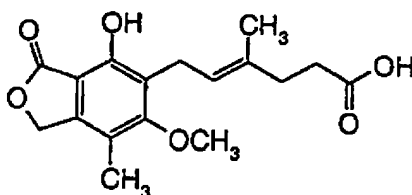


DESCRIÇÃO**"DERIVADOS 5-SUBSTITUÍDOS DE ÁCIDO MICOFENÓLICO"****CAMPO DA INVENÇÃO**

A presente invenção relaciona-se com derivados do ácido micofenólico, particularmente com uma série de compostos tendo novas cadeias laterais. A invenção é também dirigida para formulações e para o uso de tais compostos.

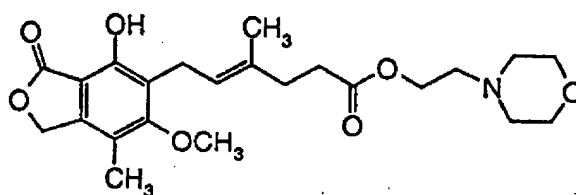
ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

O ácido micofenólico ("MPA") foi inicialmente descrito como um antibiótico fracamente activo encontrado no caldo de fermentação de *Penicillium brevicompactum*, tendo a seguinte estrutura.



Ácido Micofenólico

O MPA e certos compostos relacionados, tais como micofenolato de mofetilo (o éster morfolinoetílico de MPA), tendo a seguinte estrutura:



foram mais recentemente descritas como tendo propriedades particularmente vantajosas como fármacos imunossupressores.

Vários derivados de ácido micofenólico, a sua síntese e usos no tratamento de desordens autoimunes, psoríase, desordens inflamatórias, incluindo, em particular, artrite reumatóide, tumores, viroses, e para o tratamento de rejeição de homotransplante, são descritos nas Patentes U.S. Nos. 4,686,234; 4,725,622; 4,727,069; 4,748,173, 4,753,935; 4,786,637; 4,808,592; 4,861,776; 4,868,153; 4,948,793; 4,952,579; 4,959,387; 4,992,467; 5,247,083; e Pedido de Patente U.S. Nº de Série 07/927,260, completado em 7 de Agosto, 1992.

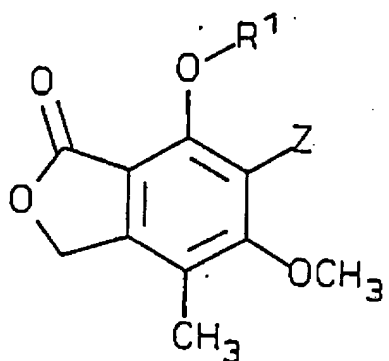
Como agentes imunossupressores, os ésteres previamente descritos e os derivados do ácido micofenólico são úteis no tratamento de desordens relacionados com o foro auto-imune, glomerulonefrite e hepatite, e na prevenção da rejeição de homotransplante. Como agentes anti-inflamatórios, são úteis no tratamento de artrite reumatóide. Como agentes anti-tumorais, são úteis no tratamento de tumores sólidos e formações malignas de origem linforeticular.

Consultem-se também as Patentes U.S. Nº 3,825,571 e 3,853,919; Patente Japonesa Nº J 01290667; *J. Med. Chem.*, **33** (2), 833-8 (1990); *Austr. J. Chem.*, **31** (2), 353-64 (1978); e *J. Antibiot.*, **29** (3), 275-85, 286-91 (1976). Os compostos revelados são descritos como tendo actividades anti-tumorais, imunossupressoras, anti-virais, anti-artríticas e/ou anti-psoriáticas. O artigo publicado por J. W. Patterson e G. Huang, *Chemical Communications*, 1579 (1991) descreve metodologia sintética de interesse com respeito a tais compostos.

As patentes acima citadas, publicações, e as publicações referenciadas aqui, são todas incorporadas por referência.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

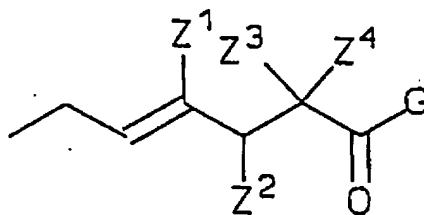
Um aspecto da presente invenção refere-se aos derivados do ácido micofenólico, i. é., os compostos de Fórmula I:



em que:

R^1 é H ou $C(O)R^{10}$, onde R^{10} é C_1 - C_6 -alquilo, arilo ou NH-arilo; e

Z é uma cadeia lateral seleccionada a partir das Fórmulas ZA, ZB, ZC, ZD, ZE, ZF, ZG e ZH:



Fórmula ZA

em que:

Z^1 é H, C_1 - C_6 -alquilo, halogénio ou CF_3 ;

Z^2 é H, OH, C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxilo, arilo, ou CH_2-Z^{13} , em que

Z^{13} é halogénio, CN, arilo ou heteroarilo;

Z^3 é H, OH, C_1 - C_6 -alquilo, C_2 - C_6 -alquenilo, C_1 - C_6 -alcoxilo, halogénio, fenilo, $P(O)(OCH_3)_2$, $P(O)(OH)(OCH_3)$, NHZ^{11} , SH ou $S(O)_mZ^{12}$, em que arilo,

ou $\text{CH}_2\text{-Z}^{13}$, em que

alquilssulfonilo,

Z^{11} é H, alquilo, acilo, ou $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$

Z^{12} é $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alquilo}$, e

m é 0, 1 ou 2;

Z^4 é H, OH, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alquilo}$, halogénio, ou fenilo,

com a condição de, contudo, Z^4 não seja OH ou halogénio quando Z^3 é OH, halogénio, $\text{P(O)(OCH}_3)_2$, $\text{P(O)(OH)(OCH}_3)$, NHZ^{11} , SZ^{12} ;

ou Z^3 e Z^4 considerados em conjunto com o carbono ao qual estão ligados formam um cicloalquilo de três a cinco átomos de carbono; e

G é OH, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alcoxilo}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-tioalquilo}$, NG^1G^2 , $\text{O-(CH}_2)_n\text{-NG}^1\text{G}^2$, ou $\text{O-(CH}_2)_n\text{-N=G}^3$, onde

N é um número inteiro desde 1 a 6,

G^1 é H ou $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alquilo}$,

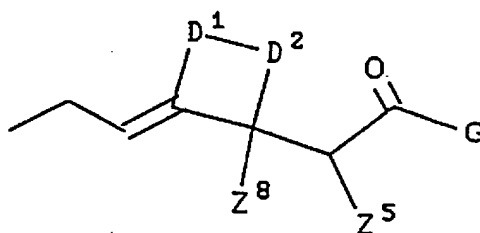
G^2 é H ou $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alquilo}$, e

$=G^3$ é alquileno de quatro a seis átomos de carbono, ou alquileno de três a cinco átomos de carbono e mais um membro que é $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, ou $-\text{N(G}^4)\text{-}$ onde G^4 é H ou $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alquilo}$;

desde que quando Z^1 é metilo, Z^2 , Z^3 e Z^4 não são todos H,

e

desde que quando R^1 , Z^3 e Z^4 são todos H e Z^1 é metilo, Z^2 não é H ou OH; ou



Fórmula ZB

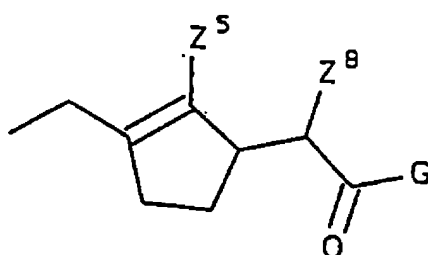
em que:

Z^5 é H ou C_1-C_6 -alquilo;

Z^8 é H ou C_1-C_6 -alquilo ou forma uma ligação dupla com D^2 ;

D^1 e D^2 em conjunto com os seus átomos de carbono adjacentes formam um anel heterocíclico ou carbocíclico opcionalmente substituído, saturado ou insaturado com 3 a 7 átomos; e

G é como definido acima; ou

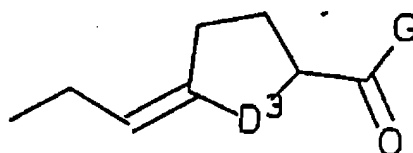


Fórmula ZC

em que:

Z^8 é H ou C_1-C_6 -alquilo; e

Z^5 e G são como definidos acima; ou

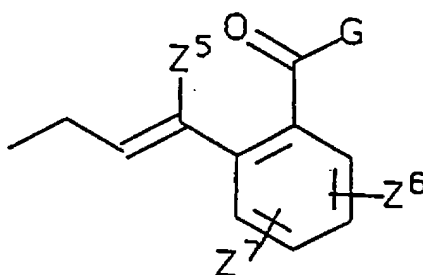


Fórmula ZD

em que:

D^3 é $-CH_2-$, ou $-CH_2-CH_2-$; e

G é como definido acima; ou



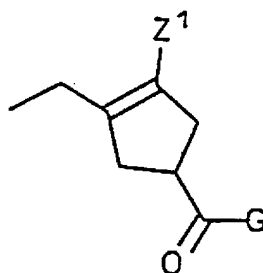
Fórmula ZE

em que:

Z^6 é H, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxilo, COOH, NH₂, azido ou halogénio;

Z^7 é H, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxilo ou halogénio; e

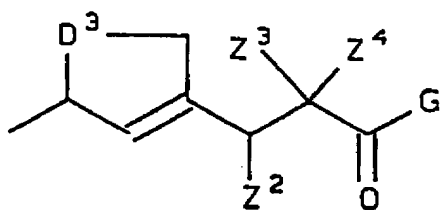
Z^5 e G são como definidos acima; ou



Fórmula ZF

em que:

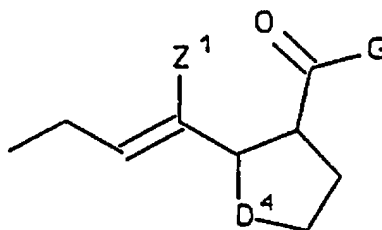
Z^1 e G são como definidos acima; ou



Fórmula ZG

em que:

D^3 , Z^2 , Z^3 , Z^4 e G são como definidos acima; ou



Fórmula ZH

em que:

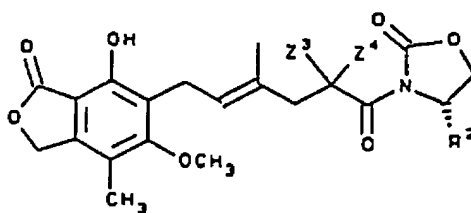
D^4 é $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, ou $-\text{O}-\text{CH}_2-$; e Z^1 e G são como definidos acima;

e os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Em outro aspecto, a invenção refere-se a composições farmacêuticas contendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável resultante misturado com pelo menos um excipiente farmacologicamente aceitável.

Em ainda outro aspecto, a invenção refere-se ao uso de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável resultante para o tratamento de distúrbios imunes, inflamatórios, tumorais, proliferativos, virais e psoriáticos.

Ainda outro aspecto da invenção refere-se a intermediários de Fórmula II:



em que:

R^2 é C_1-C_6 -alquilo ou benzilo; e

Z^1 e Z^4 são H ou C_1-C_6 -alquilo, com a condição de pelo menos um ser H.

Ainda outro aspecto da invenção refere-se ao processo de usar os intermediários de Fórmula II na síntese de ácido (E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-ilo)-2(S), 4-dimetil-4-hexenóico, por 2-

alquilação com um iodeto de alquilo, e hidrólise da oxazolidinona usando LiOH, para dar uma mistura de isómeros 2(R) e 2(S), opcionalmente seguida pela formação do sal (+)-á-metilbenzilamina e conversão do sal em ácido (E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-ilo)-2(S), 4-dimetil-4-hexenóico.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO

Definições e Parâmetros Gerais

As seguintes definições são estabelecidas para ilustrar e definir o significado e âmbito dos vários termos usados para descrever a presente invenção.

O termo "alquilo" refere-se a um radical monovalente completamente saturado contendo apenas carbono e hidrogénio, e que pode ser um radical cíclico, de cadeia ramificada ou linear. Este termo é ainda exemplificado por radicais tais como metilo, etilo, *t*-butilo, pentilo, pivalilo, heptilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-hexilmetilo, adamantilo, e outros.

O termo "alquilo inferior" refere-se a um radical alquílico monovalente cíclico, de cadeia ramificada ou linear de um a seis átomos de carbono. Este termo é ainda exemplificado por tais radicais como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *t*-butilo, *i*-butilo (ou 2-metilpropilo), ciclopropilmetilo, *i*-amilo, *n*-amilo, e hexilo.

O termo "alquileno" refere-se a um radical divalente completamente saturado contendo apenas carbono e hidrogénio, e que pode ser um radical de cadeia linear ou ramificada. O termo é ainda exemplificado por radicais tais como metileno, etileno, *n*-propileno, *t*-butileno, *i*-pentileno, e *n*-heptileno.

O termo "alquilenos inferiores" refere-se a um radical divalente completamente saturado de um a seis átomos de carbono. O termo é ainda exemplificado por radicais tais como metileno, etileno, *n*-propileno, *i*-propileno, *n*-butileno, *t*-butileno (ou 2-metilpropileno), isoamileno, pentileno, e *n*-hexileno.

O termo "alquilenos superiores" refere-se a um radical monovalente insaturado de dois a seis átomos de carbono. O termo é ainda exemplificado por radicais tais como vinilo, prop-2-enilo, pent-3-enilo, e hex-5-enilo.

O termo "alquilenos superiores" refere-se ao grupo $-C(O)-R'$, onde R' é alquilo inferior.

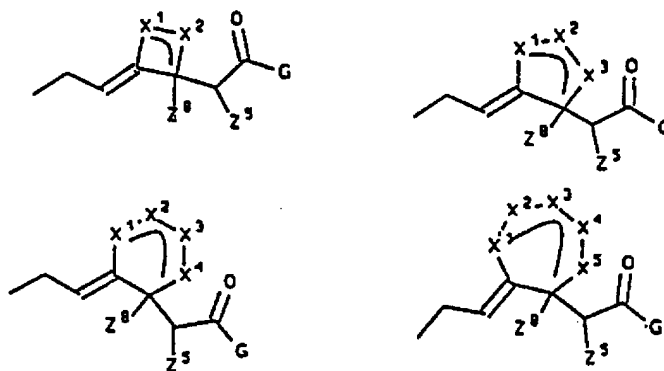
O termo "arilo" refere-se a um radical carbocíclico aromático insaturado monovalente tendo um único anel (e.g., fenilo) ou dois anéis condensados (e.g., naftilo), que pode ser opcionalmente mono-, di- ou tri-substituído, independentemente, com OH, COOH, alquilo inferior, alcóxido inferior, cloro, fluoro, trifluorometilo e/ou cianilo.

O termo "heteroátomo" refere-se a oxigênio, enxofre e azoto, a não ser que de outro modo especificado.

O termo "heteroarilo" refere-se a um radical carbocíclico aromático monovalente tendo pelo menos um heteroátomo dentro do anel, tal como quinolilo, benzofuranilo, piridilo, morfolinilo e indolilo, que pode opcionalmente ser mono-, di- ou tri-substituído, independentemente, com OH, COOH, alquilo inferior, alcóxido inferior, cloro, fluoro, trifluorometilo e/ou cianilo.

O termo "anel heterocíclico ou carbocíclico opcionalmente substi-

tuído, saturado ou insaturado, de 3 a 7 átomos" tal como usado com referência à cadeia lateral de Fórmula ZB engloba cadeias laterais das estruturas seguintes:



onde a linha dentro da cada anel respectivo indica a presença opcional de uma ligação dupla e X¹, X², X³, X⁴ e X⁵ podem independentemente ser -CHX^a-, -C(O)-, -C(N-X^b)-, -C(N-NX^dX^c)-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- ou -NX^c-, onde

X^a é H, C₁-C₆-alquilo ou forma uma ligação dupla;

X^b é acilo, carbamoilo ou ureido;

X³ é C₁-C₆-alquilo, C(O)X^d, S(O)₂X^d ou C(O)NX^dX^c; e

X^d e X^e são independentemente H ou C₁-C₆-alquilo;

desde que se mais que um heteroátomo estiver presente tais heteroátomos serão separados por pelo menos um átomo de carbono.

O termo "halogénio" refere-se a fluoro, bromo, cloro e iodo, a não ser que de outro modo especificado.

A definição "=G³" é um alquilenos inferior de quatro a seis átomos de carbono, ou alquilenos inferior de três a cinco átomos de carbono mais um membro que é -O-, como pirrolidinilo, piperidilo, hexametilenoiminilo, imidazolidino, tiazolidino, morfolino, tiomorfolino, piperazino, tiopentametilenoimino, e outros.

"Opcional" ou "opcionalmente" significa que a circunstância ou o acontecimento subsequentemente descrito pode ou não ocorrer, e que a descrição inclui instâncias em que o dito acontecimento ou circunstância ocorre e instâncias em que não ocorre.

Um "sal farmacologicamente aceitável" é um sal que retém a eficácia biológica e propriedades dos compostos de fórmula I e que não são indesejáveis do ponto de vista biológico. Os sais podem ser derivados de ácidos e bases. "Catião farmacologicamente aceitável" refere-se ao catião de sais de adição de base.

Os sais de adição de ácido são derivados de ácidos inorgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico (considerando sais de sulfato e bissulfato), ácido nítrico, ácido fosfórico e outros, e ácidos orgânicos tais como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido metanossulfónico, ácido etanossulfónico, ácido salicílico, ácido *p*-toluenossulfónico, e outros.

Os sais de adição de base podem ser derivados de bases inorgânicos, e inclui sódio, potássio, lítio, amónio, cálcio, sais de magnésio, e outros. Sais derivados de bases orgânicas incluem aqueles formados a partir de aminas primárias, secundárias e terciárias, aminas substituídas incluindo aminas substituídas de origem natural, e aminas cíclicas, incluindo isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, trometamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilenodiamina, glucosamina, N-alquilglucaminas,

teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, e outros. Bases orgânicas preferidas são isopropilamina, dietilamina, etanolamina, piperidina, trometamina, e colina.

O termo "tratamento" ou "tratando" significa qualquer tratamento de uma doença num mamífero, incluindo:

- (i) prevenindo a doença, isto é, causando o não desenvolvimento dos sintomas clínicos da doença;
- (ii) inibindo a doença, isto é, parando o desenvolvimento de sintomas clínicos; e/ou
- (iii) aliviando a doença, isto é, causando a regressão de sintomas clínicos.

O termo "quantidade eficaz" significa uma dosagem suficiente para providenciar o tratamento do estado de doença a ser tratado. Esta variará em função do paciente, da doença e do tratamento a ser efectuado.

"Isómeros" são compostos diferentes tendo a mesma fórmula molecular.

"Estereoisómeros" são isómeros que diferem apenas no modo como os átomos são arranjados no espaço.

"Enantiómeros" são um par de estereoisómeros que são imagens num espelho plano não-sobreponíveis entre si. Uma mistura 1:1 de um par de enantiómeros é uma mistura racémica. O termo "(+/-)" é usado para designar uma mistura racémica quando apropriado.

"Diastereoisómeros" são estereoisómeros que têm pelo menos dois átomos assimétricos, mas que não são imagens um do outro num espelho plano.

A estereoquímica absoluta é especificada de acordo com o sistema de Cahn-Ingold-Prelog. Quando o composto é um enantiómero puro, a estereoquímica em cada carbono quiral pode ser especificada quer por R ou S. Compostos resolvidos cuja configuração absoluta é desconhecida são designados (+) ou (-) dependendo da direcção (dextro- ou levorotatória) os quais rodam o plano da luz polarizada ao comprimento de onda da linha D do sódio.

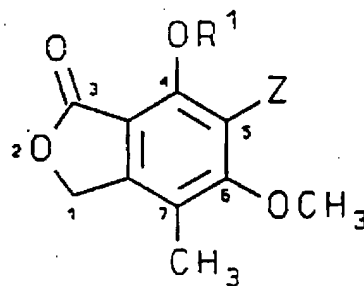
Os compostos da invenção podem possuir um ou mais centros assimétricos, e podem ser produzidos quer como mistura racémica ou como enantiómeros individuais ou diastereoisómeros. O número de estereoisómeros presente num qualquer composto determinado de Fórmula (I) depende do número de centros assimétricos presentes (há 2^n estereoisómeros possíveis em que n é o número de centros assimétricos). Os estereoisómeros individuais podem ser obtidos através da resolução de uma mistura racémica ou não-racémica de um intermediário em determinado estágio apropriado da síntese, ou por resolução do composto de Fórmula (I) por meios convencionais. Os estereoisómeros individuais (incluindo enantiómeros individuais e diastereoisómeros) bem como misturas racémicas ou não-racémicas de estereoisómeros são abrangidos no âmbito da presente invenção, pretendendo-se que todos possam ser representados pelas estruturas desta especificação a não ser que de outro modo seja especificamente indicado. Exemplos específicos da separação de isómeros são estabelecidos nos Exemplos.

"Estrutura de Fórmula I" refere-se à estrutura genérica dos compostos da invenção. As ligações químicas indicadas por uma ligação ondulada, por exemplo para Z^3 e Z^4 na Fórmula 105 abaixo, indicam uma mistura racémica.

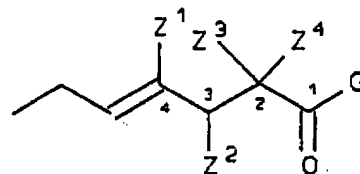
Nomenclatura

A designação e numeração dos compostos da presente invenção é ilustrada abaixo.

O núcleo de isobenzofuranilo dos compostos de Fórmula I é numerado como segue:



Cadeias laterais de Fórmula ZA são numeradas como mostrado abaixo:



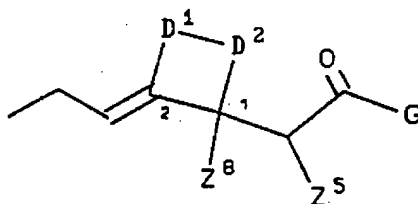
Compostos representativos de Fórmula I em que a cadeia lateral é ZA são como se segue:

No.	R'	Z ¹	Z ²	Z ³	Z ⁴	G	Isómero
1	H	Metilo	H	H	Metilo	OH	S
2	H	Metilo	H	H	Etilo	OH	S
3	C(O)C ₂ H ₅	CF ₃	OH	NHSO ₂ CH ₃	Fenilo	Metoxilo	RS
4	H	Cl	CH ₃	SO ₂ CH ₃	H	O(CH ₂) ₂ N=G ³	RS
5	C(O)Fenilo	H	CH ₃	OCH ₃	Cl	SCH ₃	(2)R

e são designados:

1. Ácido (E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2-(S),4-dimetil-4-hexenóico;
2. Ácido (E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2-(S)-etil-4-metil-4-hexenóico;
3. (E)-6-(1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxo-4-propioniloxi-isobenzofuran-5-il)-3-hidroxi-2-metilsulfonilamino-2-fenil-4-trifluorometil-4-hexenoato de metilo;
4. (E)-4-cloro-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-3-metil-2-metilssulfonil-4-hexenoato de 2-morfolinoetilo (onde G^3 é $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$);
5. (E)-2-(R)-cloro-6-(4-benzoiloxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2-metoxi-3-metil-4-hexenoato de tiometilo.

Cadeias laterais de Fórmula ZB em que D^1 e D^2 não contém um heteroátomo são numeradas como mostrado abaixo:



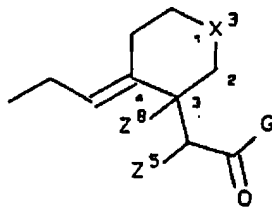
de que são representativos os compostos seguintes:

No.	R'	D^1-D^2	Z^5	Z^8	G	Isómero
1	H	$(CH_2)_3$	H	H	OH	S
2	H	$(CH_2)_4$	H	Etilo	OH	RS
3	$C(O)CH_3$	$(CH_2)_5$	Metilo	H	NG^1G^2	RS
4	H	$(CH_2)_2 C(O)CH_2$	H	H	OH	RS
5	H	$(CH_2)_2$	Hexilo	H	Tiometilo	(1)-R

e são designados:

1. Ácido (E)-2-{2-[1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il]etilideno]ciclopent-1-(S)-il}acético;
2. Ácido (E)-2-{2-[1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il]etilideno]-1-etilciclohex-1-il}acético;
3. Dimetilamida do ácido (E)-2-{2-[2-(4-acetoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il]etilideno]ciclo-hept-1-il}propiónico (onde G^1 e G^2 são ambos metilo);
4. Ácido (E)-2-{2-[2-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il]etilideno]-5-oxociclo-hex-1-il}acético, que pode também ser designado {4-[2-(4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxo-1,3-di-hidro-isobenzofuran-5-il)etilideno]-tetra-hidro-piran-3-il}-acético;
5. ((E)-2-{2-[2-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il]etilideno]ciclobut-1-(R)-il}octanoato.

Cadeias laterais de Fórmula ZB que incluem um heteroátomo na posição 1 do anel, por exemplo, como mostrado abaixo para um heterociclo de 6 átomos.



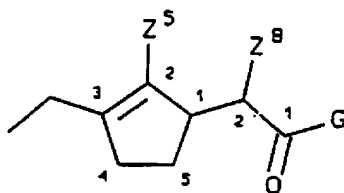
Compostos representativos de Fórmula I em que a cadeia lateral é ZB são como se segue:

No.	R ¹	D ¹ -D ²	Z ⁵	Z ⁸	G	Isómero
1	H	CH ₂ -O-CH ₂	H	H	OH	RS
2	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₂ -NH-CH ₂	Metilo	Metilo	O-Hexilo	(3)-S
3	H	(CH ₂) ₂ -S-CH ₂	Hexilo	H	NG ¹ G ²	RS

e são designados:

1. Ácido (E)-2-{4-[2-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)etilideno]tetra-hidrofuran-3-il} acético;
2. (E)-2-{4-[2-(4-acetoxi-1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)etilideno]-3-metilpiperidin-3(S)-il} propionato de hexilo;
3. Dimetilamida do ácido (E)-2-{4-[2-(1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)etilideno]tiepan-3-il} heptanóico (onde G¹ e G² são ambos metilo).

Cadeias laterais de Fórmula ZC são numeradas como mostrado abaixo:



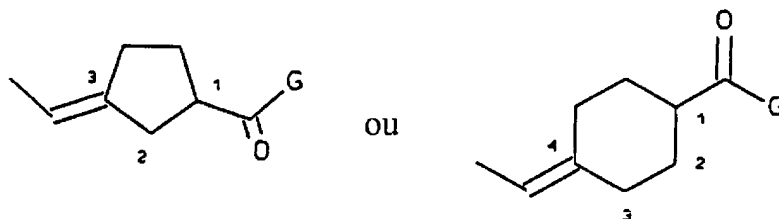
Compostos representativos de Fórmula I em que a cadeia lateral é ZC são como se segue:

No.	R ¹	D ¹ -D ²	Z ⁵	G	Isómero
1	H	Metilo	H	OH	S
2	C(O)CH ₃	H	H	O-Hexilo	RS
3	H	Metilo	i-Propilo	OH	2-S,1-S
4	H	Hexilo	H	O(CH ₂) ₂ NG ¹ G ²	RS

e são designados:

1. Ácido 3-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-ilmetil)-2-metilciclopent-2-enil-1-(S)-acético;
2. 3-(4-acetoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-ilmetil)ciclopent-2-enil-1-acetato de hexilo;
3. Ácido 2-(S)-[3-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-ilmetil)-2-metilciclopent-2-enil-1-(S)-il]-1-(S)-3-metilbutírico;
4. 3-(1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-ilmetil)-2-hexilciclopent-2-enil-1-acetato de (2-dimetilamino)etilo (onde G^1 e G^2 são ambos metilo).

Cadeias laterais de Fórmula ZD são numeradas como mostrado abaixo:



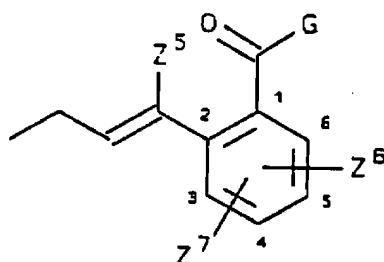
Compostos representativos de Fórmula I em que a cadeia lateral é ZD são como se segue:

No.	R^1	D^3	G	Isómero
1	H	CH_2	OH	R
2	$C(O)CH_3$	CH_2CH_2	O-Hexilo	RS
3	H	CH_2	S-Metilo	RS

são designados como se segue:

1. Ácido (E)-3-[2-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)etilideno]ciclopentano-1-(R)-carboxílico;
2. (E)-4-[2-(4-acetoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)etilideno]ciclo-hexano-1-carboxilato de hexilo;
3. (E)-3-[2-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)etilideno]ciclopentano-1-tiocarboxilato de metilo.

Cadeias laterais de fórmula ZE são numeradas como mostrado abaixo:



Compostos representativos de Fórmula I em que a cadeia lateral é ZE são como se segue:

No.	R ¹	Z ⁵	Z ⁶	Z ⁷	G
1	H	Metilo	H	H	OH
2	C(O)CH ₃	H	6-Metilo	H	NG ¹ G ²
3	H	Hexilo	6-Cloro	4-Metoxilo	O-Hexilo

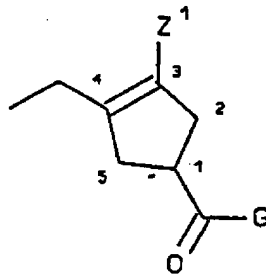
e são designados:

1. Ácido (E)-2-[3-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-1-metilprop-1-en-1-il]benzóico;
2. Dimetilamida do ácido (E)-2-[3-(4-acetoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-

3-oxoisobenzofuran-5-il)prop-1-en-1-il]-6-metilbenzóico;

3. (E)-6-cloro-2-[3-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-1-hexilprop-1-en-1-il]-4-metoxibenzoato de hexilo.

Cadeias laterais de fórmula ZF são numeradas como mostrado abaixo:



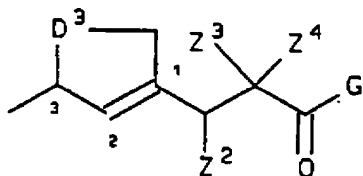
Compostos representativos de Fórmula I em que a cadeia lateral é ZD são como se segue:

No.	R ¹	Z ¹	G	Isómero
1	H	Metilo	OH	S
2	C(O)CH ₃	Hexilo	O-Etilo	RS
3	H	H	S-Metilo	RS

são designadas:

1. Ácido 4-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-ilmetil)-3-metilciclopent-3-eno-1-(S)-carboxílico;
2. 4-(4-acetoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-ilmetil)-3-hexilciclopent-3-eno-1-carboxilato de etilo;
3. 4-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-ilmetil)-ciclopent-3-eno-1-carboxilato de tiometilo.

Cadeias laterais de Fórmula ZG são numeradas como mostrado abaixo:



Compostos representativos de Fórmula I em que a cadeia lateral é ZG são como segue:

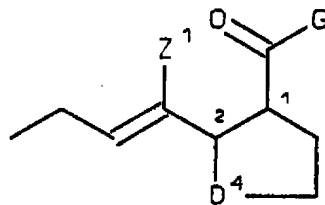
No.	R ¹	D ³	Z ²	Z ³	Z ⁴	G	Isómero
1	H	CH ₂	H	H	H	OH	(3)-S
2	H	CH ₂	OH	Metilo	Cloro	Metoxilo	(3)-R
3	C(O)C ₂ H ₅	CH ₂	Metilo	NHSO ₂ CH ₃	Fenilo	OH	RS
4	H	CH ₂	H	PO(CH ₃) ₂	H	S-Metilo	(3)-R
5	C(O)Fenilo	CH ₂ CH ₂	Metilo	O-Metilo	Metilo	OH	(2)-R

e são designados:

1. Ácido 3-[3-(S)-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)ciclopent-1-en-1-il]-propiónico;
2. Metil-3-[3-(R)-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)ciclopent-1-en-1-il]-2-cloro-2-metil-3-hidroxipropionato de metilo;
3. Ácido 3-[3-(1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxo-4-propioniloxiisobenzofuran-5-il)ciclopent-1-en-1-il]-3-metil-2-metilssulfonamida-2-fenil-propiónico;

4. 3-[3-(R)-(1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxo-4-propioniloxiisobenzofuran-5-il)ciclopent-1-en-1-il]-2-(dimetilfosfono)propionato de metilo;
5. Ácido 3-[3-[4-benziloxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)ciclohex-1-en-1-il]-2(R),3-dimetil-2} octa-metoxipropiónico.

Cadeias laterais de Fórmula ZH são numeradas como mostrado abaixo:



Compostos representativos de Fórmula I em que a cadeia lateral é ZH são como se segue:

No.	D ⁴	Z ¹	G	Isómero
1	CH ₂	Metilo	OH	RS
2	(CH ₂) ₂	Metilo	O-Etilo	1-R
3	(CH ₂) ₃	H	S-Metilo	RS

e são designados como segue:

1. Ácido (E)-2-[3-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-1-metilprop-1-en-1-il]ciclopentano-1-carboxílico;
2. (E)-2-[3-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-1-metilprop-1-en-1-il]-ciclo-hexano-1R-carboxilato de etilo;
3. (E)-2-[3-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)prop-1-en-1-il]-ciclo-heptano-1-carboxilato de tiometilo.

Compostos de Fórmula I em que a cadeia lateral é ZH, em que D⁴ é um heteroátomo, são numerados diferentemente. Por exemplo, o composto em que D⁴ é oxigênio, Z¹ é metilo, e G é hidroxilo, é numerado como segue:

4. Ácido (E)-2-[3-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-1-metilprop-1-en-1-il]furano-3-carboxílico.

Parâmetros da Reacção Sintética

Os termos "solvente," "solvente orgânico inerte" ou "solvente inerte" significam um solvente inerte sob as condições da reacção que está a ser descrita abrangidas em conjunto [incluindo, por exemplo, benzeno, tolueno, acetonitrilo, tetra-hidrofurano ("THF"), dimetilformamida ("DMF"), clorofórmio, cloreto de metileno (ou diclorometano), éter dietílico, metanol, piridina e outros]. A não ser que seja especificado o contrário, os solventes usados nas reacções da presente invenção são solventes inorgânicos inertes.

O termo "q.b." significa adicionar a quantidade suficiente para atingir uma função estabelecida, e.g., acertar uma solução a um volume desejado (por exemplo, q.b. para 100%).

A não ser que especificado de modo contrário, as reacções descritas aqui ocorrem à pressão atmosférica dentro de um intervalo de temperatura de 5°C a 100°C (preferencialmente desde 10°C a 50°C; mais preferencialmente à temperatura "ambiente" ou "de trabalho", e.g., 20°C). Além disso, a não ser que

de outro modo especificado, os tempos e condições de reacção devem ser entendidos como aproximados, e.g., ocorrendo a uma pressão próxima da pressão atmosférica dentro de um intervalo de temperaturas de cerca de 5°C a cerca de 100°C (preferencialmente desde 10°C a 50°C; mais preferencialmente à temperatura "ambiente" ou "de trabalho", e.g., 20°C) durante um período de cerca de 1 a cerca de 10 horas (preferencialmente cerca de 5 horas). Pretende-se que os parâmetros apresentados nos exemplos sejam considerados específicos, não aproximados.

O isolamento e purificação dos compostos e intermediários aqui descritos podem ser efectuados, se desejado, por um qualquer procedimento de separação ou purificação adequado tal como, por exemplo, filtração, extracção, cristalização, cromatografia em coluna, cromatografia em camada fina ou cromatografia em camada preparativa, ou uma combinação destes procedimentos. Ilustrações específicas dos procedimentos adequados de separação e isolamento podem ser adicionados por referência aos exemplos aqui descritos abaixo. Contudo, outros procedimentos de separação ou isolamento podem, obviamente, também ser usados. Excepto quando especificado o contrário, os compostos e intermediários são isolados e purificados por meios convencionais.

Tal como indicado acima, os compostos que têm um centro assimétrico podem existir como enantiómero R ou S ou como misturas resultantes. Se desejado, os enantiómeros R e S individuais podem ser separados por métodos conhecidos, ou podem ser sintetizados individualmente.

Por exemplo, um composto racémico ácido pode ser convertido

num sal, éster ou amida com uma base quiral, álcool ou amina. A mistura resultante ou diastereoisómeros pode ser separada por meios convencionais tais como cristalização, destilação ou cromatografia. Os compostos separados podem então ser submetidos a reacções convencionais tais como hidrólise, para produzir os enantiómeros individuais do ácido quiral. Um composto quiral que seja básico pode ser resolvido por procedimento análogo.

Alternativamente, um composto quiral pode ser separado em enantiómeros por reacção selectiva de um dos enantiómeros, ou de um derivado. Por exemplo, um éster ou amida de um composto racémico pode ser selectivamente hidrolisado por reacções químicas ou biológicas (e.g., enzimáticas) para produzir os enantiómeros individuais do composto racémico.

Compostos que têm dois centros assimétricos existem como dois diastereoisómeros. Os diastereoisómeros podem ser separados por métodos convencionais tais como cristalização, destilação ou cromatografia. Cada diastereoisómero separado existe como um par de enantiómeros que podem ser separados por métodos convencionais tais como aqueles descritos acima. Alternativamente, os diastereoisómeros ou enantiómeros podem ser preparados separadamente, por meio de reacções estereoespecíficas ou diastereoselectivas conhecidas daqueles peritos na arte.

Alternativamente, precursores quirais de compostos quirais desta invenção podem ser preparados usando procedimentos conhecidos tais como reacções estereoselectivas ou estereoespecíficas, após as quais o precursor quiral pode ser convertido no produto quiral.

Síntese dos Compostos de Fórmula I

Os compostos de Fórmula I podem ser preparados seguindo os procedimentos descritos em referência aos seguintes Esquemas Reaccionais. Tal como usado nos Esquemas Reaccionais, os substituintes (e.g., m, D¹, G, Z¹) têm o mesmo significado que o descrito no Resumo da Invenção a não ser que de outro modo especificado nalguma situação particular. Substituintes introduzidos para objectivos específicos de um esquema reaccional particular (e.g., R⁴ no Esquema Reaccional ZA-A) são definidos na descrição pormenorizada da síntese correspondente.

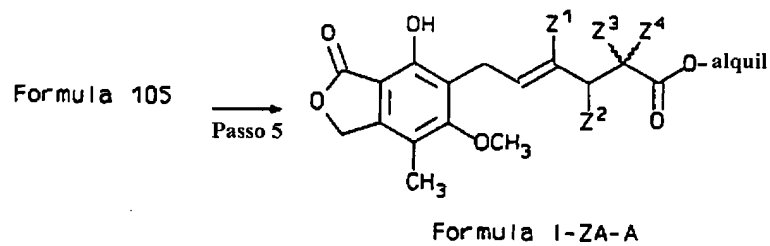
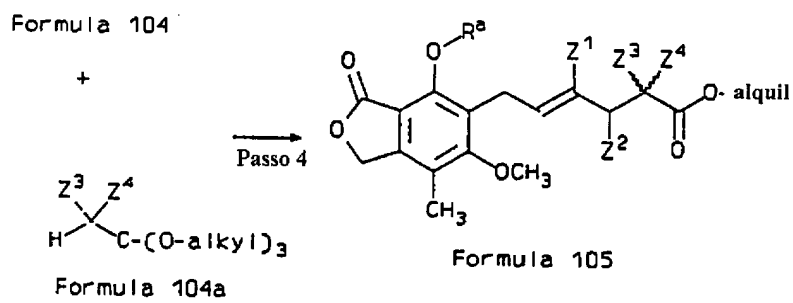
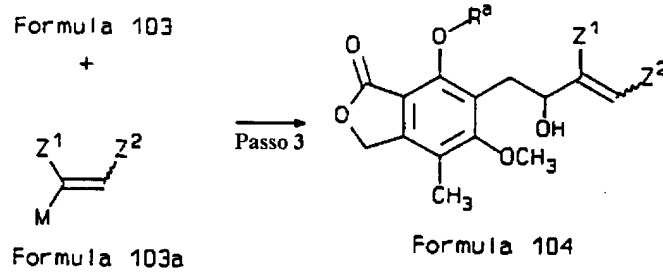
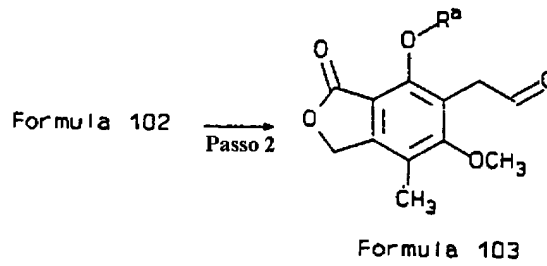
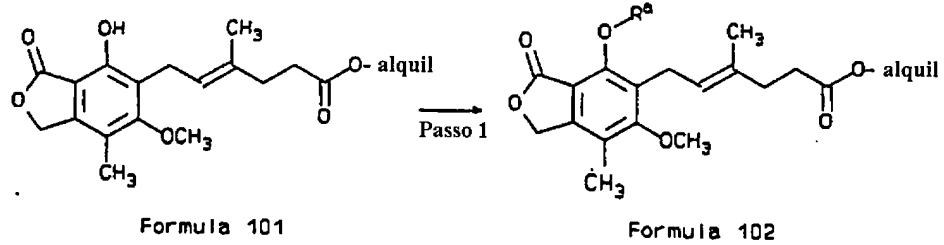
Materiais de Partida

O ácido micofenólico é comercialmente disponível, e.g., a partir da Companhia de Produtos Químicos SIGMA Chemical Company, St. Louis, MO. Os ésteres alquílicos baixos de ácido micofenólico de Fórmula I podem ser sintetizados, por exemplo, como descrito em Synthetic Organic Chemistry por Wagner e Zook (Wiley, New York) 1956, ver páginas 479-532. Outros reagentes, tais como cloreto de metoxietoximetilo, cloreto de t-butil-dimetilsililo, e vários ortoésteres são semelhantemente disponíveis comercialmente ou podem ser prontamente preparados por aqueles peritos na arte usando metodologia sintética empregue comumente.

Preparação de Compostos de Fórmula I-ZA

Um método de preparação de compostos de Fórmula I em que Z é uma cadeia lateral de Fórmula ZA, ilustrados como compostos de Fórmula I-ZA, é mostrado abaixo nos Esquemas Reaccionais ZA-A a ZA-M.

ESQUEMA REACIONAL ZA-A



Preparação de Fórmula 102

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZA-A, Passo 1, é protegido o grupo hidroxilo fenólico de um éster alquílico baixo de ácido micofenólico.

Um éster alquílico baixo de ácido micofenólico de Fórmula 101, num solvente (tal como éter, acetato de etilo, DMF ou preferencialmente diclorometano), faz-se reagir com uma quantidade equimolar de um grupo protector halogenado (tal como: cloreto de metoxietoximetilo; cloreto de sulfonilo, e.g., cloreto de tosilo, cloreto de mesilo; ou um cloreto de sililo, e.g., cloreto de trimetilsililo, cloreto de difenilmetilsililo, ou preferencialmente cloreto de terc-butildimetilsililo) na presença de uma quantidade equimolar de uma base orgânica (tal como diisopropiletilamina, trietilamina ou imidazole). A reacção ocorre a temperaturas entre -20 a 35°C (preferencialmente a 25°C) durante 1 a 24 horas (preferencialmente 16 horas) para dar o composto correspondente de Fórmula 102 (onde R^* é o grupo protector).

Preparação de Fórmula 103

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZA-A, Passo 2, a dupla ligação da cadeia lateral de um éster alquílico baixo de ácido micofenólico é ozonizada para produzir um aldeído.

Uma corrente de oxigénio ozonizado é passada através de uma solução de um composto protegido de Fórmula 102 num solvente (tal como um álcool, um halocarbonado, ou preferencialmente uma mistura de metanol e diclorometano). A reacção ocorre entre -100°C a -40°C (preferencialmente a -80°C), e continua até a presença de excesso de ozono ser detectada pelo

desenvolvimento de uma cor azul, indicando a formação de um intermediário alcoxi-hidroperóxido, que é reduzido sem posterior purificação, pela adição de um agente redutor (tal como zinco e ácido acético, sulfureto de dimetilo, ou preferencialmente tioureia). A reacção ocorre entre -80°C a -25°C (preferencialmente 0°C) durante um período de 12 a 24 horas (preferencialmente 16 horas), para dar o aldeído correspondente de Fórmula 103.

Preparação de Fórmula 104

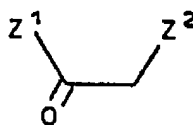
Tal como ilustrado no Esquema reaccional ZA-A, Passo 3, o aldeído é convertido num carbinol pela adição de um composto organometálico

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZA-A, Passo 3, o aldeído é convertido num carbinol por adição de um composto organometálico de Fórmula 103^a [em que M é MgBr ou lítio, preferencialmente MgBr (um reagente de Grignard); Z¹ é H, C₁-C₆-alquilo ou CF₃, e Z² é H ou C₁-C₆-alquilo].

Um reagente organolítio é formado por reacção de um composto halovinilo (preferencialmente bromovinilo) de Fórmula 103a (em que M é halogénio) com um alquillítio (preferencialmente n-butillítio) num solvente etéreo (tal como éter, ou preferencialmente tetra-hidrofurano). A reacção ocorre entre -100 a 0°C (preferencialmente -40°C) durante um período de 0,5 a 5 horas (preferencialmente 1 hora).

Alternativamente o composto halovinilo de Fórmula 103a reage com magnésio metálico num solvente etéreo (tal como éter, ou preferencialmente tetra-hidrofurano). A reacção ocorre entre 30 a 60°C (preferencialmente 40°C) durante um período de 1 a 6 horas (preferencialmente 2 horas).

O composto organometálico de Fórmula 103a em que M é zinco ou cádmio pode ser preparado por reacção de 103a em que M é Li ou MgBr com um halogeneto de zinco ou de cádmio, preferencialmente cloreto. O composto de Fórmula 103a em que M é estanho pode ser preparado por reacção de 103a em que M é Li ou MgBr com um trialquilcloroestanho, preferencialmente cloreto de tributilestanho. O composto de Fórmula 103a em que M é estanho pode também ser preparado por reacção de 103a em que M é trifluorometilssulfonato por reacção com um composto de Fórmula $(R_3Sn)_2$, onde R é alquilo, preferencialmente metilo, na presença de um catalisador de paládio, preferencialmente tetraquis(trifenilfosfina)paládio. O composto de Fórmula 103a em que M é trifluorometanossulfonato pode ser preparado a partir de uma cetona de fórmula:



por reacção com uma base forte (tal como hidreto de sódio ou hexametildissilazida), seguida por reacção do anião assim produzido com anidrido trifluorometanossulfónico. Alternativamente, o composto de Fórmula 103a em que M é estanho pode ser preparado por reacção de um hidreto de trialquilestanho (preferencialmente hidreto de tributilestanho) com um acetileno da Fórmula $Z^1-C\equiv C-Z^2$.

Um equivalente molar do reagente organometálico resultante é adicionado a uma solução de um aldeído de Fórmula 103 (no mesmo sistema de solvente usado para produzir o reagente organometálico). A reacção ocorre entre -80 a 20°C (preferencialmente 0°C) durante um período de 5 a 60 minutos (preferencialmente 10 minutos) para dar o carbinol correspondente de Fórmula 104.

Preparação de Fórmula 105

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZA-A, Passo 4, um

éster alquílico de Fórmula 105 é formado por uma reacção de rearranjo de Claisen de um ortoéster de um carbinol de Fórmula 104 e um ortoéster de Fórmula 104a (em que Z^3 é H, halogénio, C_1 - C_6 -alquilo, C_2 - C_6 -alqueno, fenilo, alcóxido ou $-tioC_1$ - C_6 -alquilo; e Z^4 é H ou C_1 - C_6 -alquilo; ou Z^3 e Z^4 considerados em conjunto com o carbono a que estão ligados formam um cicloalquilo).

Um carbinol de Fórmula 104 é aquecido a 50 a 140°C (preferencialmente cerca de 130°C) com cerca de 10 equivalentes molares de um ortoéster de Fórmula 104^a, na presença de desde 0,05 a 0,25 equivalentes molares (preferencialmente 0,10 equivalentes molares) de um catalisador ácido orgânico (tal como ácido propiónico, butírico, ou preferencialmente ácido trimetilacético). A reacção ocorre durante um período de 1 a 48 horas (preferencialmente 3 horas) para dar o éster alquílico correspondente de Fórmula 105.

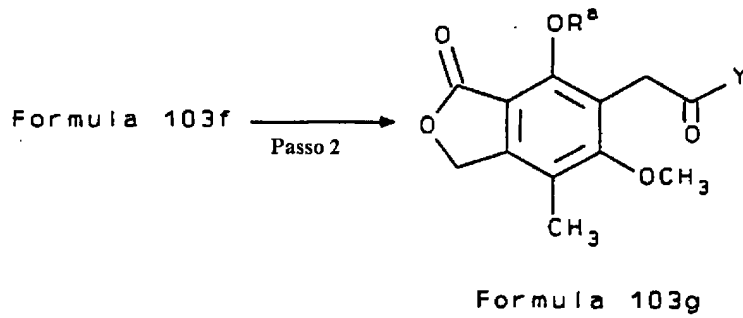
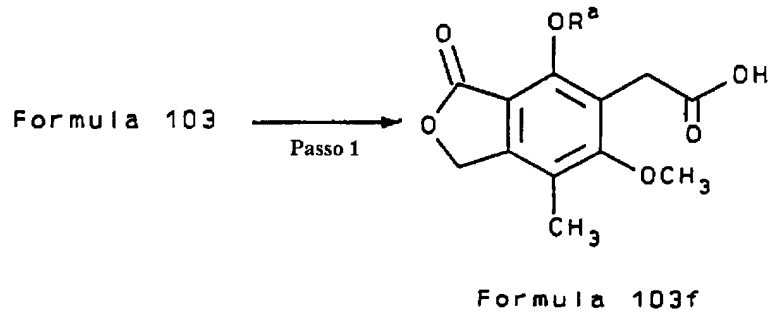
Preparação de Fórmula I-ZA-A

A Fórmula I-ZA-A é preparada como descrito abaixo com referência ao esquema Reaccional ZA-M, Passo 1 (em que o composto de Fórmula I-ZA-A é designado Fórmula I-ZA-M1). Os compostos de Fórmula I-ZA-A são também empregues como materiais de partida no Passo 1 do Esquema Reaccional ZA-K.

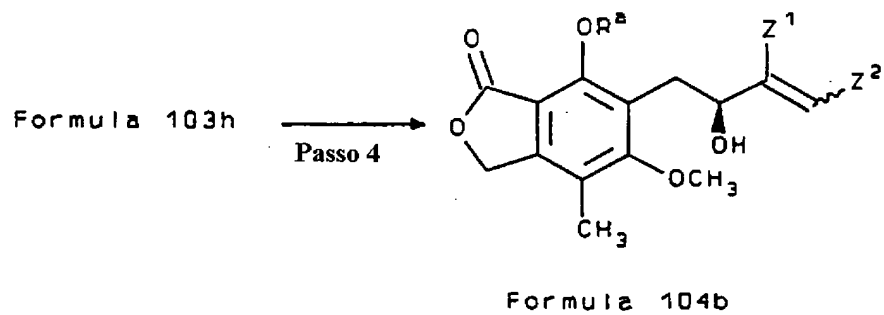
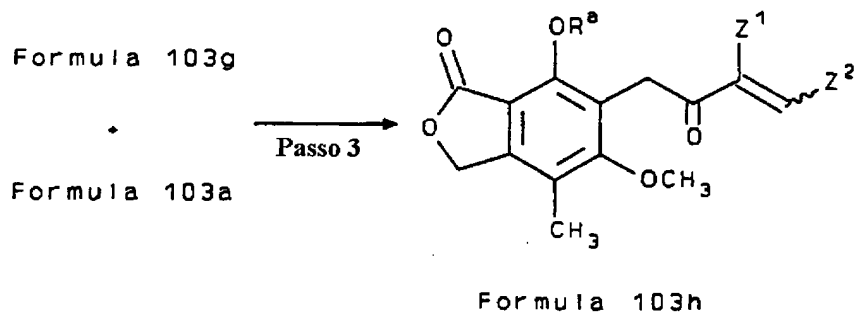
Preparação de Enantiómeros de Fórmula I-ZA em que Z^2 é C_1 - C_6 -Alquilo

Um método de preparação de enantiómeros individuais de compostos de Fórmula I onde Z é cadeia lateral ZA, ilustrados como compostos de Fórmula I-ZA, é a partir de compostos quirais de Fórmula 104b, cuja preparação é apresentada abaixo no Esquema Reaccional ZA-A-1.

ESQUEMA REACIONAL ZA-A-1



onde Y é cloro ou bromo.



Preparação de Fórmula 103f

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZA-A-1, Passo 1, um aldeído de Fórmula 103 é oxidado ao correspondente ácido carboxílico de Fórmula 103f.

Um aldeído de Fórmula 103 reage com cerca de 2 equivalentes molares de um agente oxidante (por exemplo, ácido crómico, óxido de prata, lixívia, ou preferencialmente periodato de sódio), num solvente inerte (tal como tolueno, ou preferencialmente acetato de etilo), na presença de água [e, quando se usa periodato de sódio ou lixívia como agente oxidante, uma quantidade catalítica (por exemplo, cerca de 0,01 equivalentes molares) de óxido de ruténio, ou preferencialmente tricloreto de ruténio). A reacção ocorre entre 0 a 40°C (preferencialmente 25°C) durante 30 minutos a 8 horas (preferencialmente 2 horas), para dar o ácido carboxílico correspondente de Fórmula 103f.

Preparação de Fórmula 103g

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZA-A-1, Passo 2, um ácido carboxílico de Fórmula 103f é convertido no correspondente halogeneto de acilo de Fórmula 103g.

Um ácido carboxílico de Fórmula 103f é feito reagir com cerca de um equivalente molar, preferencialmente 1,1 equivalentes molares, de um halogeneto de oxalilo ou tionilo (por exemplo, cloreto de tionilo, brometo de tionilo, ou preferencialmente cloreto de oxalilo), num solvente inerte (tal como diclorometano, ou preferencialmente acetato de etilo), na presença de uma quantidade catalítica (por exemplo, cerca de 0,05 equivalentes molares) de dimetilformamida. A reacção ocorre entre 0 a 40°C (preferencialmente 25°C)

durante 30 minutos a 8 horas (preferencialmente 2 horas), para dar o halogeneto de acilo correspondente de Fórmula 103g.

Preparação de Fórmula 103h

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZA-A-1, Passo 3, um halogeneto de acilo de Fórmula 103g é convertido na ceto-olefina correspondente de Fórmula 103h por adição de um composto organometálico de Fórmula 103a.

Um halogeneto de acilo de Fórmula 103g reage com cerca de um equivalente molar de um composto organometálico de Fórmula 103a (onde M é cádmio, zinco, estanho, ou a gosto, preparado como mostrado na preparação de compostos de Fórmula 104), num solvente inerte (tal como diclorometano, éter, ou preferencialmente tetra-hidrofurano), opcionalmente na presença de uma quantidade catalítica (por exemplo, cerca de 0,05 equivalentes molares) de um catalisador de paládio [preferencialmente tetraquis(trifenilfosfina)paládio]. A reacção ocorre entre -10 a 20°C (preferencialmente 4 horas), para dar a correspondente ceto-olefina de Fórmula 103h.

Preparação de Fórmula 104b

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZA-A-1, Passo 4, uma ceto-olefina de Fórmula 103h é reduzida estereoespecificamente no correspondente carbinol de Fórmula 104b por redução com sulfureto de metilborano na presença de uma quantidade catalítica de (R)-tetra-hidro-1-metil-3,3-difenil-1H,3H-pirrólo-[1,2-c] [1,3,2]oxazaborole.

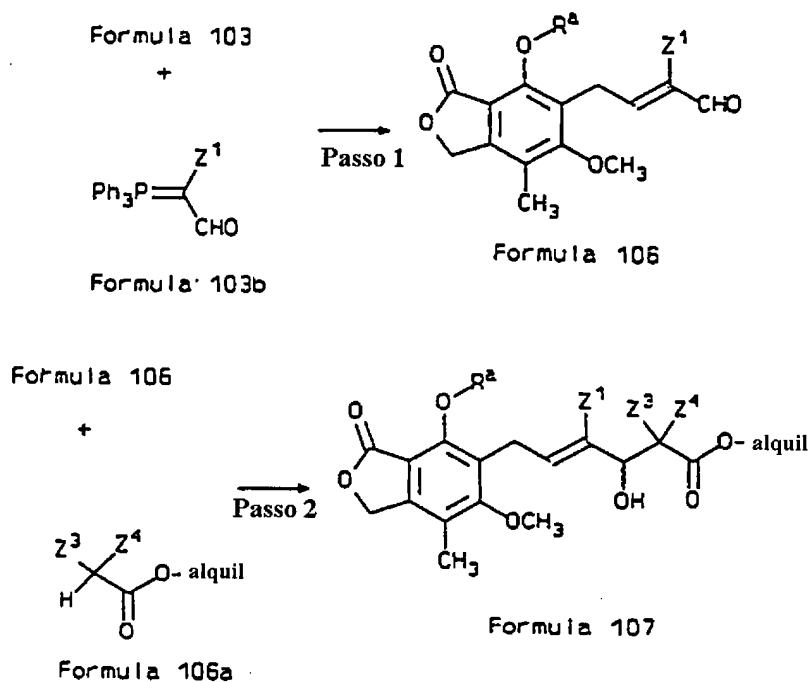
Uma ceto-olefina de Fórmula 103h é estereoespecificamente reduzida com cerca de um equivalente molar de sulfureto de metilborano na

presença de uma quantidade catalítica (0,05-0,3 equivalentes molares) de (R)-tetra-hidro-1-metil-3,3-difenil-1H,3H-pirrolo-[1,2-c][1,3,2]oxazarabole num solvente inerte (preferencialmente uma mistura de tolueno e diclorometano). A reacção ocorre entre -30 a 40°C (preferencialmente -20°C) durante 1-24 horas (preferencialmente 12 horas), para dar o carbinol correspondente de Fórmula 104b.

Preparação de Enantiómeros de Compostos de Fórmula I-ZA

Um carbinol quiral de Fórmula 104b é então convertido num enantiómero de um composto de Fórmula I-ZA da mesma maneira que a demonstrada no Esquema Reaccional ZA-A (conversão de compostos de Fórmula 104 a 105 para I-ZA).

ESQUEMA REACCIONAL ZA-B



Preparação de Fórmula 106

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZA-B, Passo 1, um aldeído de Fórmula 103 é transformado em aldeído insaturado de Fórmula 106 através de uma reacção de Wittig com um ilídeo de Fórmula 103b (em que Z^1 é H ou alquilo inferior).

Um aldeído de Fórmula 103 reage com um equivalente molar de um ilídeo de Fórmula 103b, num solvente orgânico (tal como diclorometano, dimetilformamida ou preferencialmente tolueno). A reacção ocorre entre 0 a 110°C (preferencialmente 80°C) durante 1 a 24 horas (preferencialmente 8 horas) para dar o aldeído insaturado correspondente de Fórmula 106.

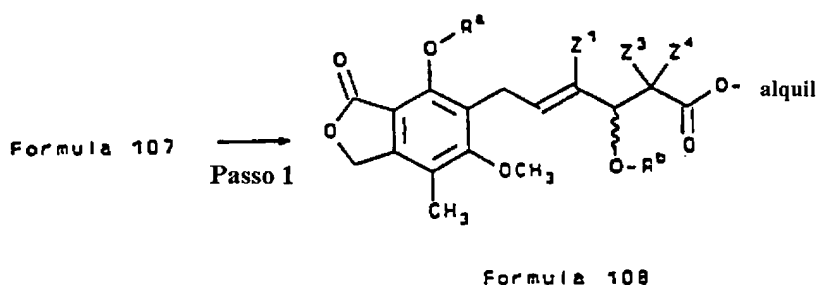
Preparação de Fórmula 107

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZA-B, Passo 2, um aldeído insaturado de Fórmula 106 é condensado com o anião de um éster de Fórmula 106a (em que Z^3 é H, C_1 - C_6 -alquenilo, ou fenilo e Z^1 é H, C_1 - C_6 -alquilo, ou fenilo) para dar um beta-hidroxiéster de Fórmula 107.

Um éster de Fórmula 106a é convertido num sal de metal alcalino através da reacção de uma solução do éster num solvente etéreo (tal como éter ou preferencialmente tetra-hidrofurano) com uma quantidade equimolar de um hidreto de metal alcalino, hexametildissilazida ou amida (preferencialmente diisopropilamida de lítio) a uma temperatura de -100 a 0°C (preferencialmente -80°C), durante 30 minutos a 2 horas (preferencialmente 30 minutos) para dar uma solução do correspondente éster anião. A solução de éster anião (1,0 a 1,5 equivalentes molares, preferencialmente 1,0 equivalentes molares) é adicionado

a uma solução de um aldeído insaturado de Fórmula 106 no mesmo solvente etéreo. A reacção de condensação ocorre a uma temperatura de -100°C a 0°C (preferencialmente -80°C) durante 1 a 6 horas (preferencialmente 2 horas) para dar o correspondente beta-hidroxiéster de Fórmula 107.

ESQUEMA REACCIONAL ZA-C

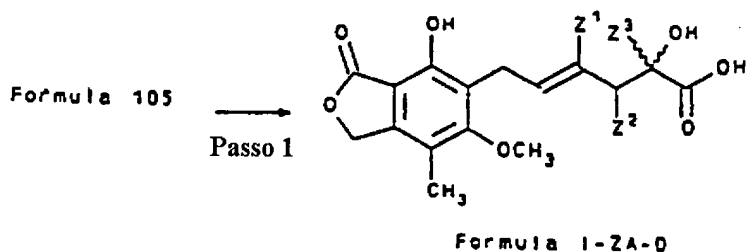


Preparação de Fórmula 108

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZA-C, Passo 1, o grupo beta-hidroxilo de um éster de Fórmula 107 é O-alkilado para dar o éster beta-alcoxilo correspondente (R^b) de Fórmula 108.

Um éster de Fórmula 107 reage com 1 a 3 (preferencialmente 1,5) equivalentes molares de um halogeneto de alquilo (preferencialmente um iodeto de alquilo, tal como um iodeto de metilo ou iodeto de n-butilo, preferencialmente iodeto de metilo) e 1 a 3 (preferencialmente 1,25) equivalentes molares de óxido de prata, num solvente orgânico polar (tal como dioxano, dimetilformamida ou preferencialmente acetonitrilo). A reacção ocorre entre a 25 a 100°C (preferencialmente 70°C) durante 1 a 24 horas (preferencialmente 4 horas) para dar o beta-alcoxiéster correspondente de Fórmula 108.

ESQUEMA REACCIONAL ZA-D



Preparação de Fórmula I-ZA-D

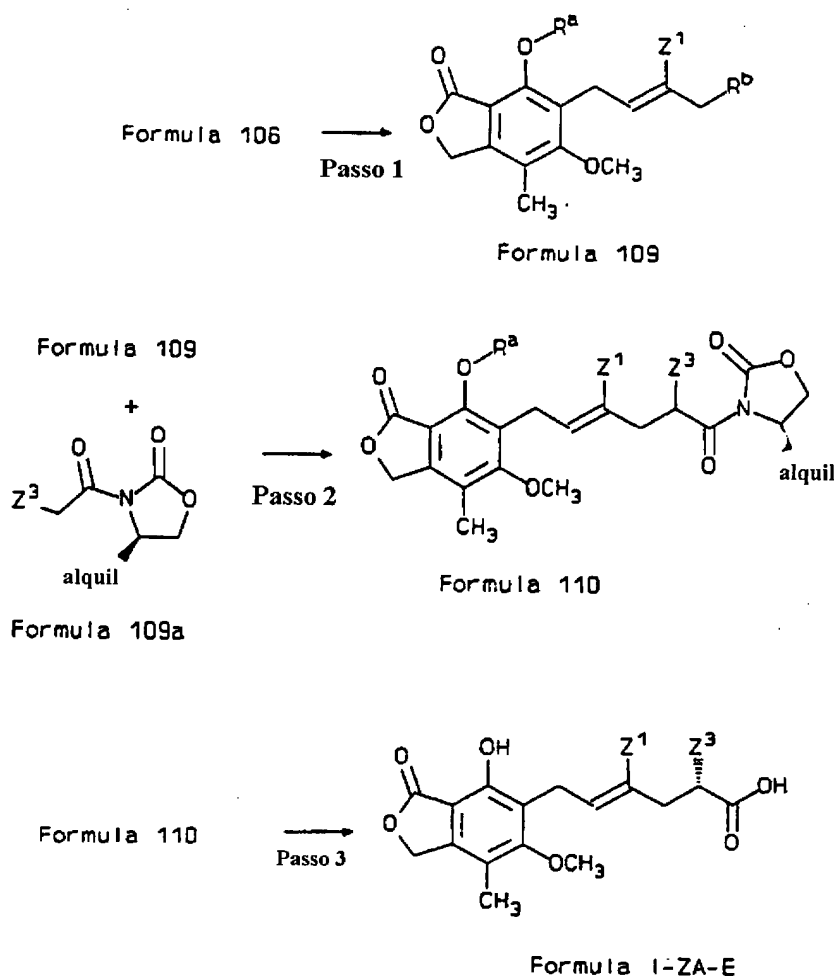
Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZA-D, Passo 1 um éster alfa-halo-alquílico de Fórmula 105 (em que Z^1 é H, C_1 - C_6 -alquílo ou CF_3 , Z^2 é H ou C_1 - C_6 -alquílo, Z^3 é H, C_1 - C_6 -alquílo, C_2 - C_6 -alquenilo, ou fenilo, e Z^4 é halogénio) é convertido num alfa-hidróxido ácido de Fórmula I-ZA-D1. A reacção ocorre por hidrólise de um intermediário alfa-alcanoiloxiéster, formado por deslocamento do grupo alfa-halogénio com um alcanoato de metal alcalino.

Um alfa-haloéster (preferencialmente cloro) de Fórmula 105 faz-se reagir com 1 a 5 (preferencialmente 3) equivalentes molares de um alcanoato de metal alcalino (o metal preferencialmente potássio e o alcanoato preferencialmente acetato) num solvente orgânico polar (tal como acetonitrilo ou preferencialmente dimetilformamida). A reacção ocorre entre 40 a 100°C (preferencialmente 75°C) durante 1 a 24 horas (preferencialmente 12 horas) para dar o correspondente alfa-alcanoiloxiéster intermediário (não mostrado), o qual é empregue sem isolamento ou posterior purificação.

O alfa-alcanoiloxiéster é então sujeito a hidrólise básica por reacção com 1 a 5 (preferencialmente 2) equivalentes molares de um hidróxido de metal alcalino (preferencialmente hidróxido de sódio) numa mistura de água e de

um solvente orgânico (tal como metanol, dimetoxietano ou preferencialmente tetra-hidrofurano). A reacção ocorre entre 0 a 60°C (preferencialmente 40°C) durante 1 a 12 horas (preferencialmente 4 horas), para produzir o alfa-hidroxiácido correspondente de Fórmula I-ZA-D1. Tal como ilustrado no Esquema reaccional ZA-D, onde R^a de Fórmula 105 é um grupo protector sililo, as condições de hidrólise são também eficazes para a desprotecção para restabelecer o grupo hidroxilo fenólico. Alternativamente, por exemplo quando R^a é metoximetileto, podem ser empregues os procedimentos de protecção e hidrólise descritos com referência ao Esquema Reaccional ZA-M.

ESQUEMA REACCIONAL ZA-E



Preparação de Fórmula 109

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZA-E, Passo 1, um aldeído insaturado de Fórmula 106 é reduzido e então convertido no correspondente composto de Fórmula 109 em que R^b é um grupo abandonante (um sulfonato ou halogeneto, preferencialmente um brometo).

Um aldeído insaturado de Fórmula 106 reage com desde 0,5 a 2 (preferencialmente 1) equivalentes molares de um agente redutor (tal como cianoboro-hidreto de sódio ou preferencialmente boro-hidreto de sódio) num solvente alcoólico (tal como etanol, isopropanol ou preferencialmente metanol). A reacção ocorre entre 0 a 50°C (preferencialmente 25°C) durante 1 a 12 horas (preferencialmente 2 horas) para dar o álcool alílico correspondente (não mostrado) que é de seguida isolado sem isolamento ou purificação prévia.

O álcool alílico reage com desde 1 a 1,5 (preferencialmente 1,25) equivalentes molares de um agente sulfonante (tal como cloreto de p-toluenosulfonilo) e uma base orgânica, ou preferencialmente reage com um reagente halogenante (tal como tetracloreto de carbono/trifenilfosfina ou preferencialmente N-bromosuccinimida/trifenilfosfina) num solvente orgânico inerte (tal como éter ou preferencialmente diclorometano). A reacção ocorre a uma temperatura de -40°C a 40°C (preferencialmente -10°C) durante 1 a 12 horas (preferencialmente 2 horas) para produzir o composto correspondente de Fórmula 109.

Preparação de Fórmula 110

Um halogeneto ou sulfonato alílico de Fórmula 109 é alquilado com uma 4-alkil-N-acil-oxazolidina quiral de Fórmula 109a para dar a correspondente aciloxazolidina substituída quiral de Fórmula 110.

Um de sal metal alcalino (preferencialmente lítio) de uma 4-alquil-N-aciloxazolidina quiral de Fórmula 109a (sendo o grupo alquilo preferencialmente 4-isopropilo) por reacção da N-aciloxazolidinona com 1 a 1,25 (preferencialmente 1,05) equivalentes molares de um hidreto de metal alcalino, hexametildissilazida ou dialquilamida (preferencialmente diisoprilamida de lítio) num solvente orgânico inerte (tal como éter ou preferencialmente tetra-hidrofurano). A reacção ocorre a -100 e -20°C (preferencialmente -80°C) durante 5 a 120 minutos (preferencialmente 30 minutos). A solução do composto alílico de Fórmula 109 no mesmo solvente é adicionada ao sal (1 a 3, preferencialmente 3 equivalentes molares). A reacção de alquilação ocorre a -100 a 0°C (preferencialmente a -10°C) durante 30 minutos a 6 horas (preferencialmente 1 hora) para produzir a aciloxazolidina substituída quiral correspondente de Fórmula 110.

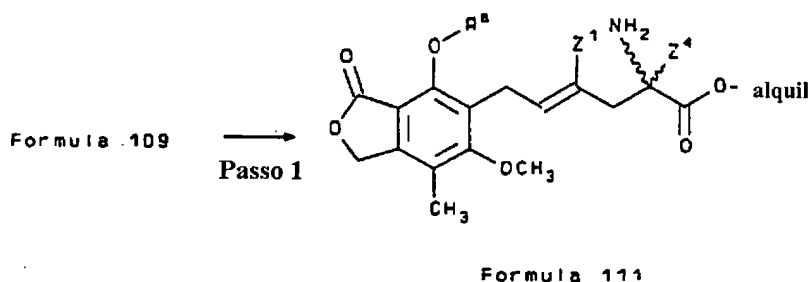
Preparação de Fórmula I-ZA-E

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZA-E, Passo 3, uma aciloxazolidina substituída quiral de Fórmula 110 é hidrolisada ao ácido quiral correspondente de Fórmula I-ZA-E. O uso de uma aciloxazolidina de Fórmula 109a tendo um substituinte 4-alquilo de configuração oposta no Esquema Reaccional ZA-E, Passo 2, seguida de hidrólise tal como descrito no Passo 3 resulta no ácido quiral correspondente em que Z^3 tem a configuração oposta.

Uma aciloxazolidinona de Fórmula 110 faz-se reagir com desde 1,25 a 3,5 (preferencialmente 3,0) equivalentes molares de hidróxido de lítio, numa mistura de água e solvente orgânico miscível em água (tal como dioxano ou preferencialmente tetra-hidrofurano) contendo desde 6 a 10 (preferencialmente 8) equivalentes molares de peróxido de hidrogénio aquoso a 30%. A

reação ocorre a -20 a -40°C (preferencialmente 20°C) durante 1 a 24 horas (preferencialmente 12 horas) para produzir o ácido quiral correspondente de Fórmula I-ZA-E.

ESQUEMA REACCIONAL ZA-F



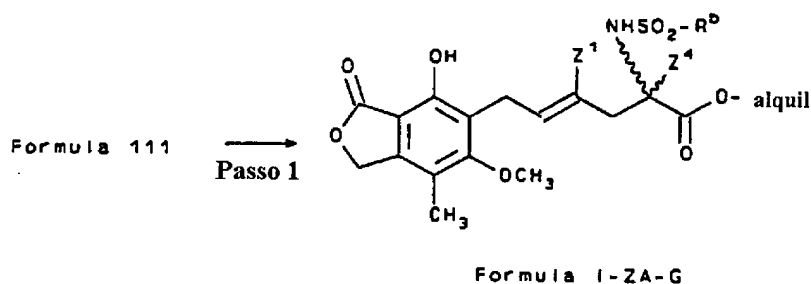
Preparação de Fórmula 111

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZA-F, Passo 1, um composto alílico de Fórmula 109 no qual R_b é um grande abandonante (um sulfonato ou halogeneto, preferencialmente um brometo) é convertido no correspondente aminoéster protegido de Fórmula 111.

Um sal de metal alcalino (tal como sódio, potássio ou preferencialmente sal de lítio) de um alquiléster de benzilidenoglicina (tal como o éster metílico ou preferencialmente o éster etílico) é preparado por reação do alquiléster de benzilidenoglicina com uma quantidade equimolar de um metal alcalino /tal como sódio, potássio ou preferencialmente lítio) dialquilamida (preferencialmente disopropilamida). A reação de formação de sal é realizada num solvente etéreo (tal como dietiléter ou preferencialmente tetra-hidrofurano) e ocorre a -80 a 0°C (preferencialmente -40°C) durante 15 minutos a 4 horas (preferencialmente 30 minutos).

O sal de metal alcalino assim obtido da alquilbenzilidenoglicina (1 a 1,5, preferencialmente 1,1 equivalentes molares) reage então (sem isolamento ou purificação posterior) com um composto alílico de Fórmula 109. A reação ocorre a -100 a 0°C (preferencialmente -80°C) de 30 minutos a 12 horas (preferencialmente 4 horas). O grupo protector benzilideno é removido por cromatografia sobre sílica gel para dar o composto aminoéster correspondente de Fórmula 111.

ESQUEMA REACCIONAL ZA-G



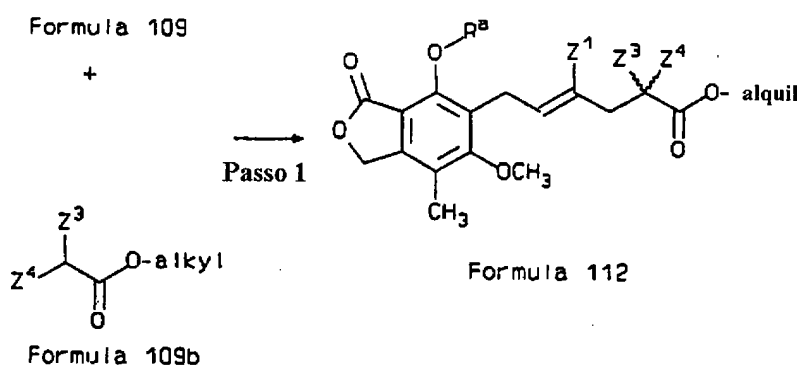
Preparação de Fórmula I-ZA-G

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZA-G, Passo 1, um aminoéster protegido de Fórmula 111 é convertido no correspondente C_1 - C_6 -alquilssulfonilaminoéster de Fórmula I-ZA-G (em que R^b é C_1 - C_6 -alquilo).

Um aminoéster protegido de Fórmula 111 faz-se reagir com 1,0 a 2 (preferencialmente 1,25) equivalentes molares de um cloreto de sulfonilo de um alquilo inferior (tal como etilo, isopropilo, ou preferencialmente metilo) na presença de 1,0 a 1,5 (preferencialmente 1,25) equivalentes molares de uma base orgânica terciária (tal como piridina, diisopropiletilamina ou preferencialmente trietilamina) num solvente inorgânico inerte (tal como um éter, clorofórmio ou

preferencialmente diclorometano). A reação ocorre entre -20 a 40°C (preferencialmente 0°C) durante 1 a 24 horas (preferencialmente 4 horas), para dar o sulfonilaminoéster protegido de alquilo inferior correspondente, o qual é desprotegido sem isolamento ou posterior purificação, por exemplo tal como descrito em referência ao Esquema reaccional ZA-M, Passo 1. A hidrólise é como descrita com referência ao Esquema Reaccional ZA-M, Passo 2.

ESQUEMA REACCIONAL ZA-H



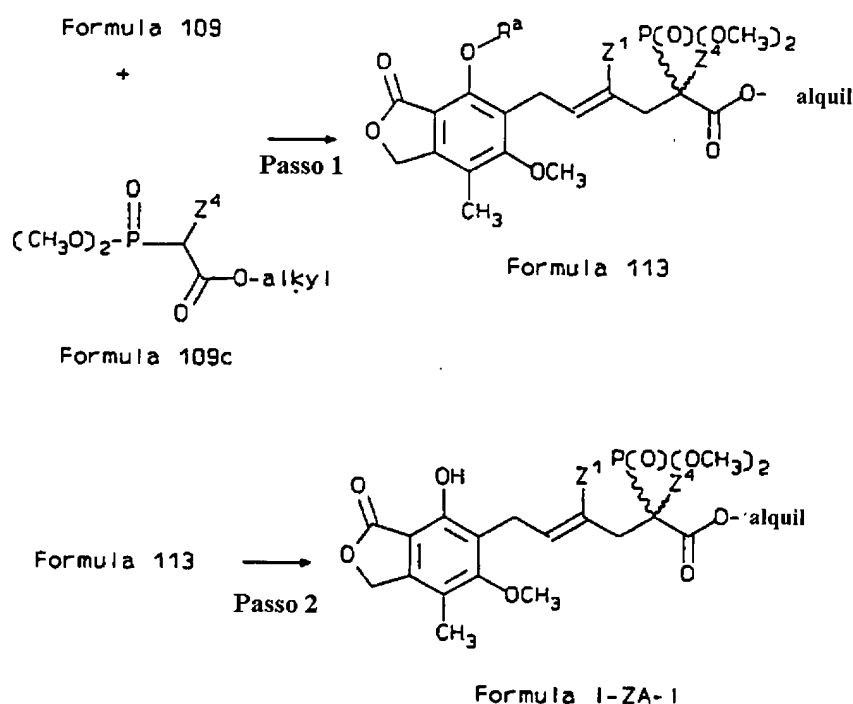
Preparação de Fórmula 112

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZA-H, Passo 1, um composto alílico de Fórmula 109 em que R^b é um grupo abandonante (um sulfonato ou halogeneto, preferencialmente um brometo) é condensado com um éster de Fórmula 109b para dar o éster mono- ou di-alquilo de Fórmula 112 (em que Z^3 é H, C_1 - C_6 -alquilo, ou C_2 - C_6 -alquenilo, ou fenilo e Z_4 é H, C_1 - C_6 -alquilo, ou fenilo).

Um éster de Fórmula 109b é convertido num sal de metal alcalino por reação com 1,05 a 1,25 (preferencialmente 1,1) equivalentes molares de uma

amida de metal alcalino (tal como hexametildissilazida de sódio, tetrametilpiperideto de sódio ou preferencialmente diisopropilamida de lítio) num solvente orgânico (tal como éter, dioxano ou preferencialmente tetra-hidrofurano). A reacção ocorre entre -40 a 30°C (preferencialmente 0°C) durante 15 minutos a 3 horas (preferencialmente 30 minutos). Sem isolamento ou posterior purificação, a solução resultante do sal de metal alcalino do éster de Fórmula 109b (1,2 a 1,6, preferencialmente cerca de 1,3 equivalentes molares) faz-se então reagir com um composto alílico de Fórmula 109, no mesmo solvente, opcionalmente na presença de desde 2% a 10% (preferencialmente cerca de 5%) por volume de triamida hexametilfosfórica. A reacção ocorre entre -100 a -40°C (preferencialmente -80°C) durante 30 minutos até 6 horas (preferencialmente 1 hora) para conduzir ao alquiléster correspondente de Fórmula 112.

ESQUEMA REACCIONAL ZA-I



Preparação de Fórmula 113

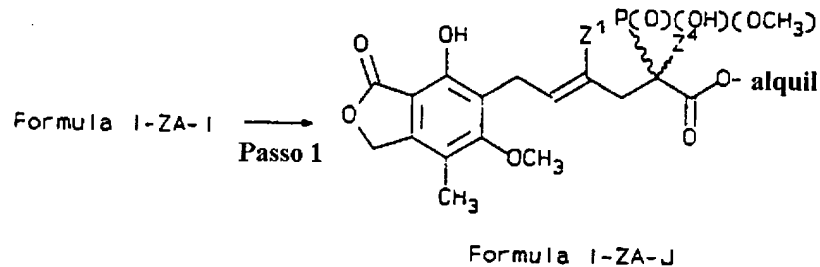
Tal como ilustrado Esquema Reaccional ZA-I, Passo 1, um composto alílico de Fórmula 109 em que R^b é um grupo abandonante (um sulfonato ou halogeneto, preferencialmente um brometo) é condensado com um éster de Fórmula 109c para dar o éster dimetilfosfónico de Fórmula 113 (em que Z⁴ é H, ou alquilo, ou baixo).

O sal de metal alcalino de um dimetilfosfonoacetato de Fórmula 109c é preparado por reacção do dimetilfosfonoacetato com desde 1,0 a 1,25 (preferencialmente 1,05) equivalentes molares de um alcóxido de metal alcalino, hexametildissilazida ou preferencialmente com hidreto de sódio, num solvente orgânico inerte (tal como tetra-hidrofurano ou preferencialmente dimetilformamida). A reacção ocorre entre -10 a 30°C (preferencialmente 0°C) durante 1 a 4 horas (preferencialmente 2 horas). O sal de metal alcalino obtido (1,05 a 1,5, preferencialmente cerca de 1,1 equivalentes molares) faz-se então reagir sem isolamento ou posterior purificação com um composto alílico de Fórmula 109, num solvente (tal como tetra-fidrofurano ou preferencialmente dimetilformamida). A reacção ocorre entre -20 a -25°C (preferencialmente 0°C) durante 1 a 8 horas (preferencialmente 2 horas) para conduzir ao dimetilfosfonoéster correspondente de Fórmula 113.

Preparação de Fórmula I-ZA-I

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZA-I, Passo 2, um dimetilfosfonoéster de Fórmula 113 é desprotegido para dar o correspondente éster de Fórmula I-ZA-I . A reacção de desprotecção ocorre tal como descrito com referência ao esquema reaccional ZA-M, Passo 1. A hidrólise é tal como descrita com referência ao esquema reaccional ZA-M, Passo 2.

ESQUEMA REACCIONAL ZA-J

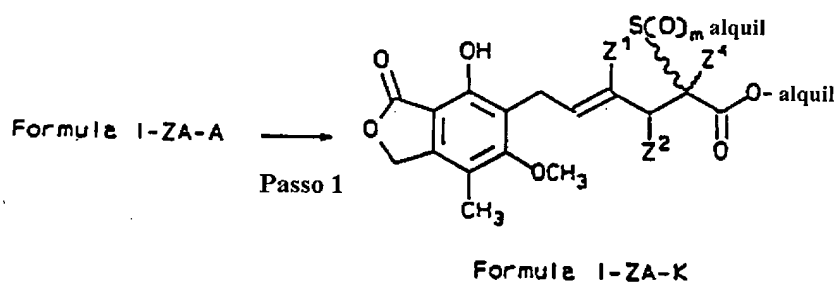


Preparação de Fórmula I-ZA-J

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZA-J, Passo 1, um dimetilfosfonoéster de Fórmula I-ZA-I (em que Z^4 é H ou C1-C6-alquilo) é convertido no correspondente fosfonometiléster de Fórmula I-ZA-J.

Um éster do ácido 2-(dimetilfosfono)-4-hexenóico de Fórmula I-ZA-I faz-se reagir com desde 1,0 a 3,0 (preferencialmente 1,5) equivalentes molares de um iodeto de metal alcalino (tal como lítio, potássio ou preferencialmente iodeto de sódio) num solvente orgânico (tal como piridina ou preferencialmente acetona). A reacção ocorre entre 0 a 150°C (preferencialmente 50°C) durante 1 a 16 horas (preferencialmente 6 horas) para dar o correspondente éster do ácido 2-(metilfosfono)-4-hexenóico de Fórmula I-ZA-I. A hidrólise é tal como descrita com referência ao Esquema Reaccional ZA-M, Passo 2.

ESQUEMA REACCIONAL ZA-K



Preparação de Fórmula I-ZA-K

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZA-K, Passo 1, um éster de ácido 2-(alquiltio)-4-hexenóico de Fórmula I-ZA-A (em que Z^3 é S-C₁-C₆-alquilo Z^4 é alquilo baixo) é oxidado para dar o correspondente éster de ácido 2-(alquilsulfinil)- ou 2-(alquilsulfonil)-4-hexenóico de Fórmula I-ZA-K (onde m é 1 ou 2). Alternativamente, a reacção pode se realizada com um ácido de Fórmula I-ZA-M2 em que Z^3 é S-C₁-C₆-alquilo, para dar o ácido correspondente em que Z^3 é 2-(alquilsulfinil)- ou 2-(alquilsulfonilo).

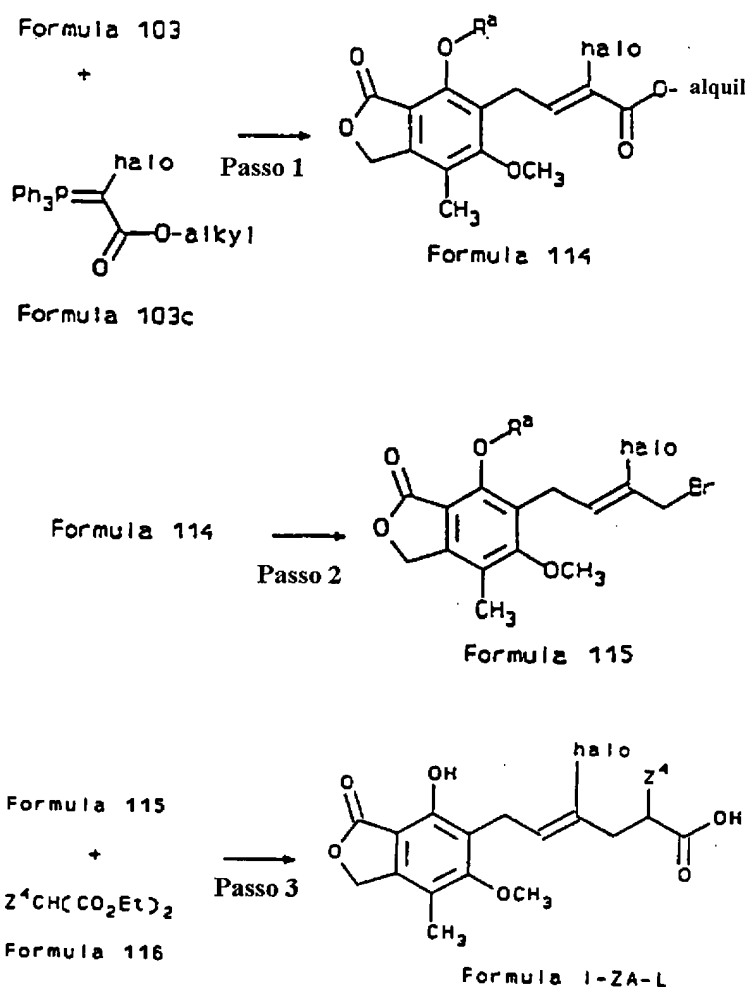
Um éster do ácido alquiltio-4-hexenóico de Fórmula I-ZA-A faz-se reagir com 1,0 a 1,25 (preferencialmente 1,05) equivalentes molares de um agente oxidante (tal como Oxone^R) opcionalmente na presença de um suporte inerte (tal como alumina), num solvente (tal como clorofórmio ou preferencialmente diclorometano). A reacção ocorre entre 0 a 55°C (preferencialmente 35°C) durante 1 a 10 horas (preferencialmente 2 horas) para originar o correspondente éster do ácido 2-(alquilsulfinil)-4-hexenóico de Fórmula I-ZA-K (em que m é 1).

Repetindo o procediemnto anterior nas mesmas condições (partindo do éster do ácido 2-(alquilsulfinil)-4-hexenóico então produzido), ou conduzindo a reacção com o material de partida éster do ácido 2-(alquiltio)-4-hexenóico [e usando 2,0 a 2,5 (preferencialmente 2,25) equivalentes molares de oxone] são produzidos os correspondentes ésteres do ácido 2-alquilssulfonil-4-hexenóico.

Um éster de ácido 2-(alquilsulfinil)- ou 2-(alquilsulfonil)-4-hexenóico de Fórmula I-ZA-K é hidrolisado para dar o correspondente ácido tal como descrito com referência ao esquema Reaccional ZA-M, Passo 2. Alternativamente, o ácido pode ser obtido por substituição do correspondente ácido 2-

(alquiltio)-4-hexenóico para o material de partida éster tal comom descrito no Esquema Reaccional ZA-K, Passo 1.

ESQUEMA REACCIONAL ZA-L



Preparação de Fórmula 114

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZA-L, Passo 1, um aldeído protegido de Fórmula 103 e um trifenilfosforanilidenoacetato de Fórmula 103c são combinados numa reacção de Wittig para dar o correspondente éster alquil-2-halo-butenoato de Fórmula 114.

Um aldeído de Fórmula 103 faz-se reagir com 1,0 a 1,5 (preferencialmente 1,1) equivalentes molares de um acetato de 2-halo-2-trifenilfosforanilidenoacetato de alquilo de Fórmula 103c (o grupo halogénio sendo preferencialmente cloro) num solvente orgânico (tal como acetonitrilo, ou preferencialmente dimetilformamida ou tolueno). A reacção ocorre entre 0 a 120°C (preferencialmente 110°C) durante 4 a 48 horas (preferencialmente 24 horas) para produzir o correspondente éster 2-halo-4-aryl-2-butenato de alquilo de Fórmula 114.

Preparação de Fórmula 115

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZA-L, Passo 2, um éster 2-halo-4-aryl-2-butenato de Fórmula 114 é convertido no correspondente brometo de Fórmula 115 via conversão no correspondente ácido (não mostrado) e redução para o correspondente álcool (não mostrado).

Um éster 2-halo-4-aryl-2-butenato de Fórmula 114 (preferencialmente um éster t-butilo) é convertido no correspondente ácido (preferencialmente por dissolução em ácido trifluoroacético à temperatura ambiente durante 1 a 2 horas). O ácido é isolado e purificado por meios convencionais, e de seguida feito reagir com 0,5 a 3 (preferencialmente 1,6) equivalentes molares de um agente redutor (tal como um cianoboro-hidreto de sódio, boro-hidreto de sódio, ou preferencialmente complexo de boranodimetildissulfureto) num solvente inerte (tal como metanol, etanol, isopropanol ou preferencialmente THF). A reacção ocorre entre 0 a 50°C (preferencialmente 25°C) durante 1 a 48 horas (preferencialmente 24 horas) para dar o correspondente álcool (não mostrado) o qual é usado após purificação.

O álcool alílico assim produzido faz-se reagir com 1 a 1,5

(preferencialmente 1,25) equivalentes molares de um agente sulfonante (tal como cloreto d e p-toluenossulfonilo) e uma base orgânica, ou faz-se preferencialmente reagir com um reagente halogenante (tal como tetracloreto de carbono/trifenilfosfina ou preferencialmente N-bromosuccinimida/trifenilfosfina) num solvente orgânico inerte (tal como éter ou preferencialmente diclorometano). A reacção ocorre a um atemperatura de -40 a 40°C (preferencialmente -10°C) durante 1 a 12 horas (preferencialmente 2 horas) para originar o correspondente composto 2-halo-4-aril-2-butenilbrometo de Fórmula 115.

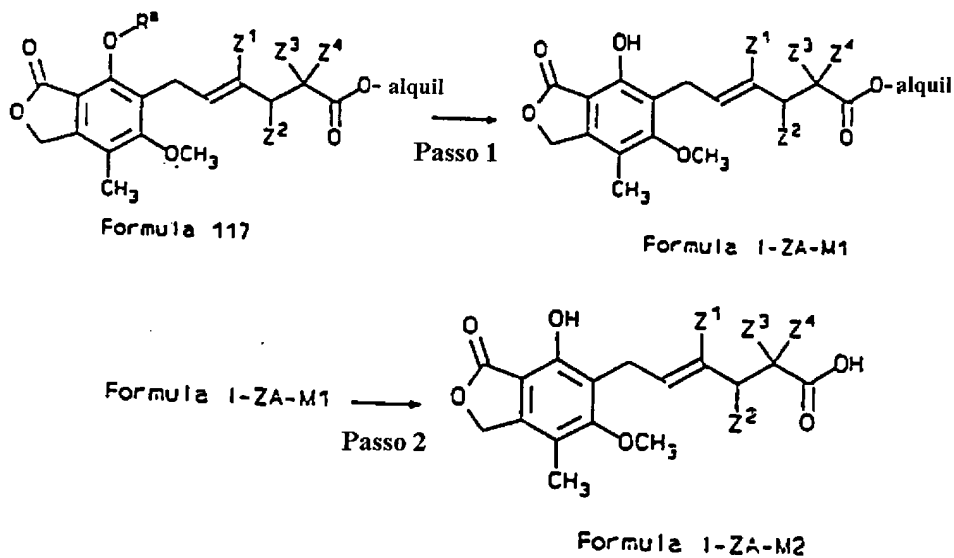
Preparação de Fórmula I-ZA-L

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZA-L, Passo 3, um composto 2-halo-4-aril-2-butenilbrometo protegido de Fórmula 115 é condensado com um dialquilmalonato de Fórmula 116, substituído por Z^4 (onde Z^4 é hidrogénio, C_1 - C_6 -alquilo, ou fenilo), o qual é hidrolisado e descarboxilado para dar o correspondente derivado de ácido 4-halo-4-hexenóico de Fórmula I-ZA-L.

Um éster de Fórmula 116 (em que Z^4 é H, C_1 - C_6 -alquilo, ou fenilo) é convertido num sal d ematela alcalino por reacção com 1,05 a 1,25 (preferencialmente 1,1) equivalentes molares de um hidreto de metal alcalino (preferencialmente hidreto de sódio) num solvente orgânico (tal como éter, dioxano ou preferencialmente tetra-hidrofurano). A reacção ocorre entre -40 a 30°C (preferencialmente 0°C) durante 15 minutos a 3 horas (preferencialmente 30 minutos). Sem isolamento ou posterior purificação, a solução resultante do sal de metal alcalino do éster de Fórmula 116 (1,2 a 1,6, preferencialmente cerca de 1,3 equivalentes molares) faz-se então reagir com um composto alílico bromado de Fórmula 115 no mesmo solvente. A reacção ocorre a -20 até 50°C (preferencialmente 25°C) durante 30 minutos a 6 horas (preferencialmente 2 horas) para produzir o correspondente derivado éster dialquilo.

O derivado éster dialquilo assim produzido é então hidrolisado convencionalmente, usando uma base forte, preferencialmente hidróxido de sódio aquoso, num solvente prótico, preferencialmente etanol, com aquecimento ao refluxo. O ácido dicarboxílico assim produzido é separado, e então descarboxilado por aquecimento, preferencialmente num solvente inerte de alto ponto de ebulição, mais preferencialmente 1,2-diclorobenzeno, para dar o correspondente derivado de ácido 4-halo-4-hexenóico de Fórmula I-ZA-L.

ESQUEMA REACCIONAL ZA-M



Preparação de Fórmula I-ZA-M1

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZA-M, Passo 1, um éster alquílico de Fórmula 117 (que pode ser qualquer dos ésteres protegidos correspondentes dos Esquemas Reaccionais ZA-A a ZA-L, tal como as Fórmulas 105, 107, 108, 111, 112, e 113), é desprotegido para dar o correspondente alquiléster de Fórmula I-ZA-M1.

Um éster alquilo de Fórmula 117 (tendo quer um grupo protector do tipo acetal ou do tipo sililo) é tratado com desde 0,05 a 0,2 equivalentes molares (preferencialmente 0,1 equivalentes molares) de um ácido aquoso mineral (tal como sulfúrico, perclórico, ou preferencialmente ácido clorídrico), num solvente miscível com água (tal como metanol, acetona, ou preferencialmente etanol). A reacção ocorre entre 0 a 50°C (preferencialmente 25°C) durante um período de 1 a 6 horas (preferencialmente 2 horas) para dar o correspondente fenol livre de Fórmula I-ZA-M1.

Alternativamente, para remover os grupos protectores do tipo acetal (tais como MEM) um composto de Fórmula 117 é tratado com 0,05 a 0,25 equivalentes molares (preferencialmente 0,1 equivalentes molares) de um ácido de Lewis (tal como cloreto de zinco ou preferencialmente brometo de zinco), num solvente (tal como benzeno, clorofórmio, ou preferencialmente diclorometano). A reacção ocorre entre 0 a 50°C (preferencialmente 25°C) durante um período de 1 a 12 horas (preferencialmente 3 horas) para dar o correspondente fenol livre de Fórmula I-ZA-M1.

Alternativamente, para remover os grupos protectores do tipo sililo (tais como t-butildimetilsililo) um composto de Fórmula 117 faz-se reagir com 1,0 a 1,5 (preferencialmente 1,25) moles de um fluoreto de tetra-alquilamónio (preferencialmente fluoreto de tetrabutylamónio) num solvente etéreo (tal como dioxano ou preferencialmente tetra-hidrofurano). A reacção ocorre a -10 a 25°C (preferencialmente 0°C) durante um período de 0,1 a 0,2 horas (preferencialmente 0,5 horas) para dar o correspondente fenol livre de Fórmula I-ZA-M1.

Preparação de Fórmula I-ZA-M2

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZA-M, Passo 2, um

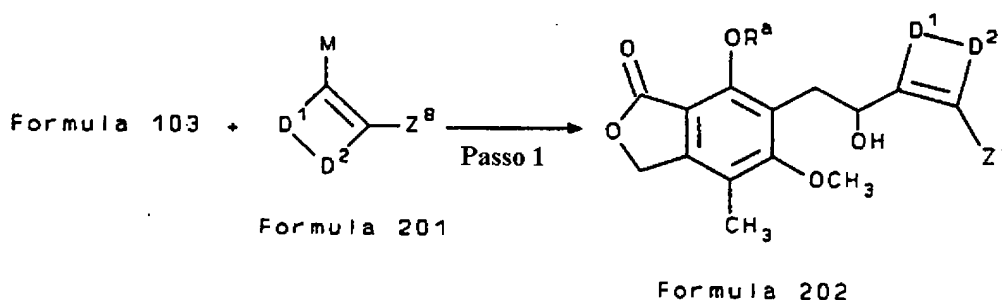
éster alquilo de Fórmula I-ZA-M1 (preparado tal como descrito acima, ou que pode ser qualquer dos ésteres protegidos previamente descritos, tais como Fórmulas I-ZA-A, I-ZA-G, I-ZA-I, I-ZA-J, e I-ZA-K) é hidrolisado para dar o ácido correspondente de Fórmula I-ZA-M2.

Um éster alquilo de Fórmula I-ZA-M1 é feito reagir com desde 1,5 a 4 molar equivalentes (preferencialmente 2 equivalentes molares) de um hidróxido inorgânico (tal como potássio, sódio, ou preferencialmente hidróxido de lítio) numa mistura de água e de um solvente orgânico (tal como tetra-hidrofurano, metanol, ou preferencialmente dimetoxietano). A reacção ocorre entre 0 a 60°C (preferencialmente 40°C) durante um período de 1 a 12 horas (preferencialmente 3 horas). O anião resultante é acidificado com um ácido mineral aquoso (tal como ácido clorídrico). A acidificação ocorre entre 0 a 40°C (preferencialmente 25°C) durante um período de 1 a 10 minutos (preferencialmente 2 minutos) para dar o correspondente ácido de Fórmula I-ZA-M2.

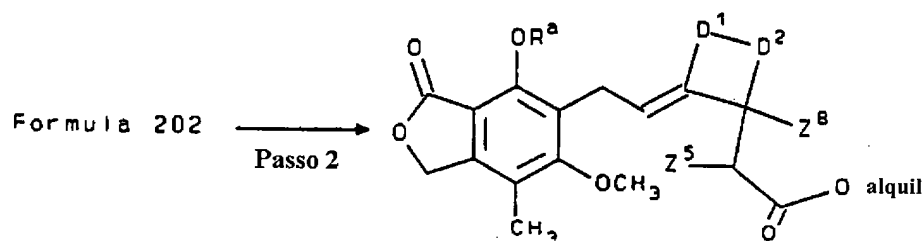
Preparação de Compostos de Fórmula I-ZB

Um método de preparação de compostos de Fórmula I onde Z é uma cadeia lateral de Fórmula ZB, ilustrada como compostos de Fórmula I-ZB, é mostrado abaixo nos Esquemas Reaccionais ZB-A até ZB-A-1.

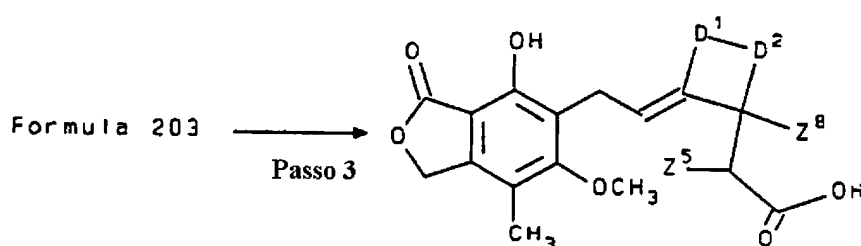
ESQUEMA REACCIONAL ZB-A



onde M é Li ou MgBr.



Formula. 203



Formula I-ZB-A

Preparação de Fórmula 202

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZB-A, Passo 1, o aldeído de Fórmula 103 é convertido num carbinol de Fórmula 202 por adição de um composto organometálico de Fórmula 201 onde M é Li ou MgBr, preparado por exemplo como descrito acima com referência ao Esquema reaccional ZA-A, Passo 3.

Um equivalente molar do reagente organometálico 201 é adicionado a uma solução de um aldeído de Fórmula 103 (no mesmo sistema de solvente usado para fazer o reagente organometálico). A reacção ocorre entre -80 a -20°C (preferencialmente -40°C) durante um periodo de 5 a 60 minutos (preferencialmente 15 minutos) para dar o carbinol correspondente de Fórmula 202.

Resolução de Fórmula 202

O composto racémico de Fórmula 202 pode ser separado nos seus enantiómeros por meios convencionais, por exemplo por conversão em dois diastereoisómeros que são então separados por cristalização, cromatografia, ou por alguma técnica de separação convencional. Preferencialmente, o carbinol faz-se reagir com um isocianato quirais para dar uma mistura de carbamatos diastereoisoméricos, que são separados por cromatografia e cindidos para dar enantiómeros puros.

Um carbinol de Fórmula 202 é aquecido entre 30 a 100°C (preferencialmente cerca de 60°C) com 2 a 6 equivalentes molares (preferencialmente 4 equivalentes molares) de um isocianato quirais na presença de 1 a 1,5 equivalentes molares (preferencialmente 1,2 equivalentes molares) de uma base orgânica forte, por exemplo 4-dimetilaminopiridina, numa amina terciária estereoquimicamente impedida (por exemplo diisopropiletilamina) como solvente. A reacção ocorre durante um período de 1 a 24 horas (preferencialmente 7 horas) para dar o correspondente carbamato como uma mistura de diastereoisómeros.

A mistura de carbamatos diastereoisómeros é separada por meios convencionais, preferencialmente cromatografia. Os diastereoisómeros individuais são então cindidos separadamente por tratamento com 1 a 1,5 equivalentes molares (preferencialmente 1,2 equivalentes molares) de um tri-halossilano, por exemplo triclorometilssilano, na presença de um excesso de uma amina terciária, por exemplo trietilamina, num solvente inerte, por exemplo tolueno. A reacção

ocorre a uma temperatura de 90-120°C (preferencialmente 110°C) durante um período de 5 minutos a 2 horas (preferencialmente 15 minutos) para dar o enantiómero correspondente do carbinol de Fórmula 202.

Preparação de Fórmula 203

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZB-A, passo 2, um éster alquílico de Fórmula 203 é formado por uma reacção de Claisen de ortoéster de um carbinol de Fórmula 201 (ou um enantiómero resultante) com um ortoéster apropriadamente substituído.

Um carbinol de Fórmula 202 é aquecido entre 50 a 140°C (preferencialmente 130°C) com um grande excesso de um ortoéster de Fórmula 104a (ver Esquema Reaccional ZA-A, passo 4), na presença de desde 0,05 a 0,25 equivalentes molares (preferencialmente 0,10 equivalentes molares) de um catalisador ácido orgânico (tal como ácido propiónico, butírico, ou trimetilacético). A reacção ocorre durante um período de 1 a 24 horas (preferencialmente 2,5 horas) para dar o correspondente éster alquílico de Fórmula 203.

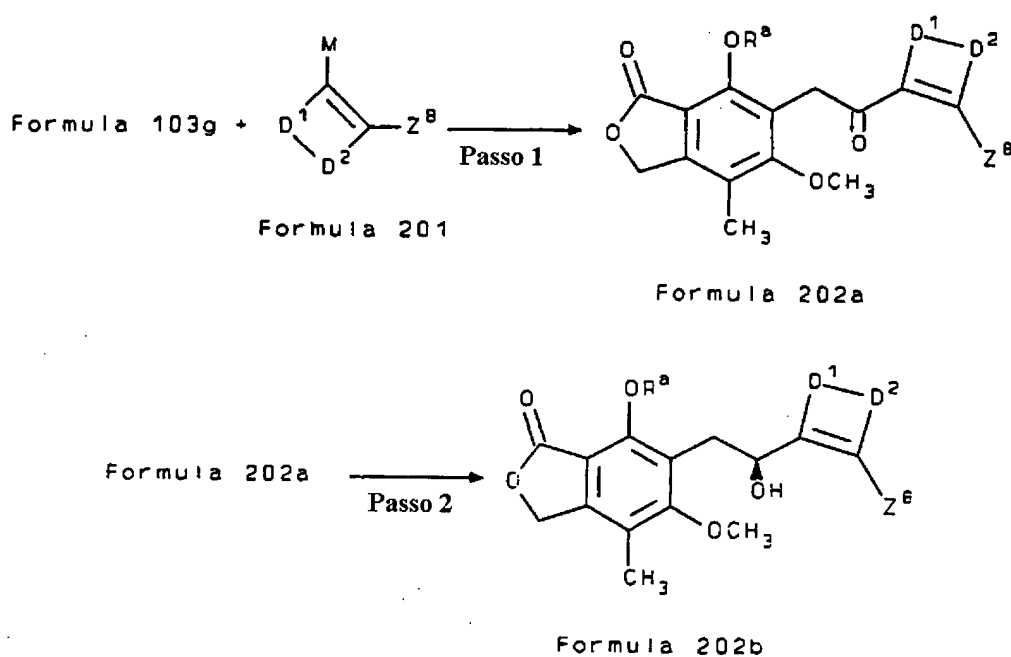
Preparação de Fórmula I-ZB-A

Compostos de Fórmula I-ZB-A são preparados como descrito acima com referência ao Esquema Reaccional ZA-M, Passo 1 (desprotecção para produzir o correspondente éster alquílico), e Passo 2 (hidrólise para produzir o ácido correspondente de Fórmula I-ZB-A).

Preparação Alternativa de Enantiômeros de Compostos de Fórmula I-ZB

Outro método de preparação de enantiômeros individuais de compostos de Fórmula I onde Z é a cadeia lateral ZB, ilustrada como compostos de Fórmula I-ZB, é de compostos quirais de Fórmula 202b, cuja preparação é mostrada abaixo no Esquema reaccional ZB-A-1.

ESQUEMA REACCIONAL ZB-A-1



Preparação de Fórmula 202a

Compostos de Fórmula 202a são preparados como descrito acima com referência ao Esquema Reaccional ZA-A-1, Passo 3 (conversão de 103g a 103h).

Preparação de Fórmula 202b

Compostos de Fórmula 202b são preparados como descrito acima com referência ao Esquema Reaccional ZA-A-1, Passo 4 (conversão de 103h a 104b).

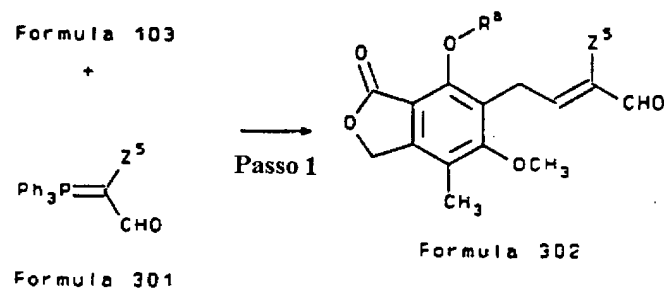
Preparação de Enantiômeros de Compostos de Fórmula I-ZB

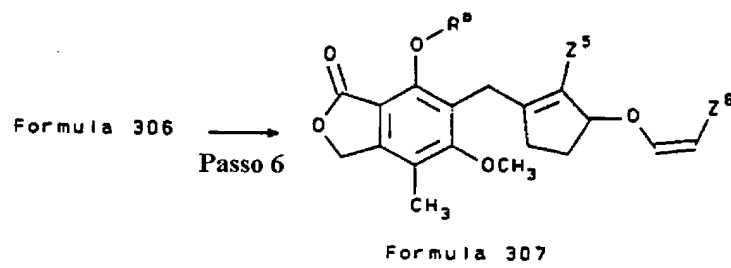
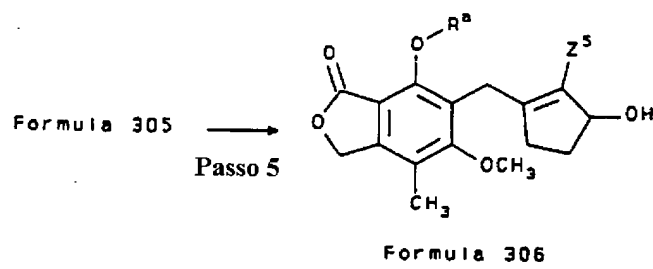
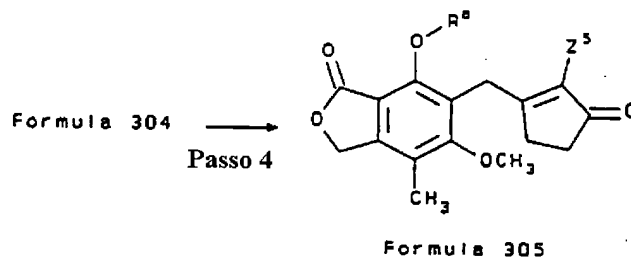
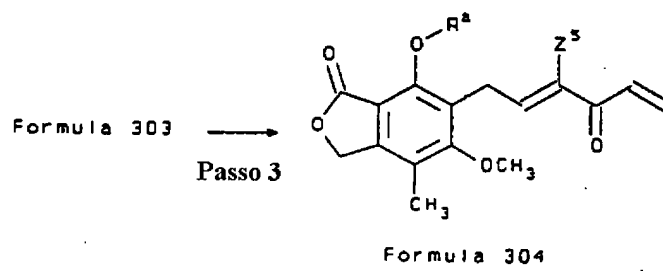
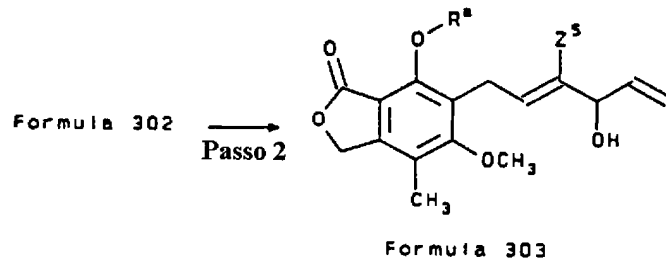
Um carbinol quiral de Fórmula 202b é então convertido num enantiômero de um composto de Fórmula I-ZB da mesma maneira que a mostrada acima no Esquema Reaccional ZB-A (conversão de compostos de Fórmula 202 a 203 para I-ZB-A).

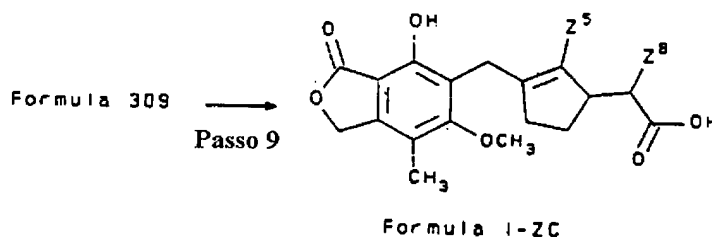
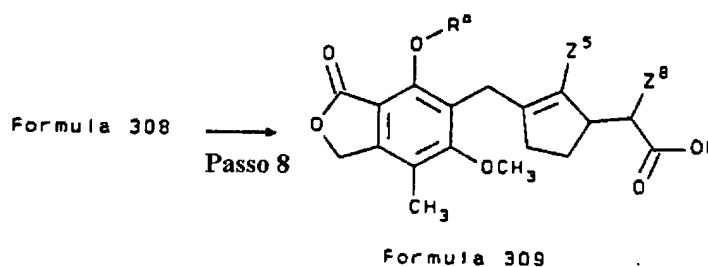
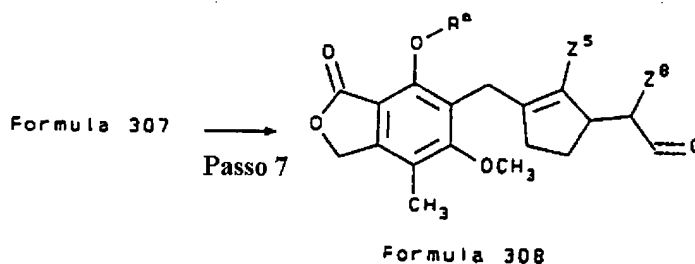
Preparação de Compostos de Fórmula I-ZC

Um método de preparação de compostos de Fórmula I onde Z é uma cadeia lateral de Fórmula ZC, ilustrada como compostos de Fórmula I-ZC, é mostrado abaixo no Esquema Reaccional ZC-A.

ESQUEMA REACCIONAL ZC-A







Preparação de Fórmula 302

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZC-A, Passo 1, um aldeído de Fórmula 103 (preparado, por exemplo como descrito acima com referência ao Esquema Reaccional ZA, Passos 1 e 2) é transformado num aldeído insaturado de Fórmula 302 através de uma reacção de Wittig com um ileto de Fórmula 301 (em que Z^5 é H ou alquilo inferior).

Um aldeído de Fórmula 103 faz-se reagir com um equivalente molar de um ileto de Fórmula 301, num solvente orgânico (tal como diclorometano, dimetilformamida ou preferencialmente tolueno). A reacção ocorre entre 0 a 110°C (preferencialmente 80°C) durante 1 a 24 horas (preferencialmente 8 horas) para dar o correspondente aldeído insaturado de

Fórmula 302.

Preparação de Fórmula 303

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZC-A, Passo 2, um aldeído insaturado de Fórmula 302 é convertido no correspondente vinilcarbinol de Fórmula 303.

Um aldeído de Fórmula 302 faz-se reagir com desde 1,0 a 1,25 (preferencialmente 1,1) equivalentes molares de um composto organovinilo (preferencialmente brometo de vinilmagnésio) num solvente (tal como éter ou preferencialmente tetra-hidrofurano). A reacção ocorre entre -30 a 20°C (preferencialmente a 0°C) durante 0,1 a 4 horas (preferencialmente 0,5 horas) para dar o correspondente vinilcarbinol de Fórmula 303.

Preparação de Fórmula 304

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZC-A, Passo 3, um vinilcarbinol de Fórmula 303 é oxidado para dar a correspondente dienona de Fórmula 304.

Um vinilcarbinol de Fórmula 303 faz-se reagir com 1,0 a 1,5 (preferencialmente 1,1) equivalentes molares de um agente oxidante (tal como dióxido de manganês, clorocromato de piridínio ou preferencialmente dicromato de piridínio) num solvente (tal como piridina ou preferencialmente diclorometano). A reacção ocorre entre 0 a 30°C (preferencialmente 25°C) durante 30 minutos até 4 horas (preferencialmente 1 hora) para dar a correspondente dienona de Fórmula 304.

Preparação de Fórmula 305

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZC-A, Passo 4, uma dienona de Fórmula 304 é ciclizada para dar a correspondente ciclopentanona de Fórmula 305.

Uma dienona de Fórmula 304 reagiu com 0,3 a 1,5 (preferencialmente 1,0) equivalentes molares de um ácido Lewis (tal como tricloreto de boro, cloreto de estanho (IV) ou preferencialmente eterato de trifluoreto de boro) num solvente (tal como tetracloroetano ou preferencialmente diclorometano). A reacção ocorre entre 0 a 30°C (preferencialmente 25°C) durante 1 a 6 horas (preferencialmente 2 horas) para dar a correspondente ciclopentanona de Fórmula 305.

Preparação de Fórmula 306

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZC-A, Passo 5, uma ciclopentanona de Fórmula 305 é reduzida para dar o correspondente ciclopentanol de Fórmula 306.

Uma ciclopentanona de Fórmula 305 faz-se reagir com 1,0 a 1,5 (preferencialmente 1,1) equivalentes molares de um agente redutor (tal como hidreto de tri-terc-butoxilalumínio e lítio ou preferencialmente boro-hidreto de sódio na presença de uma quantidade equimolar de tricloreto de cério) numa mistura de um solvente etéreo (preferencialmente tetra-hidrofurano) e de um álcool baixo (preferencialmente metanol). A reacção ocorre entre 0 a 40°C (preferencialmente a 25°C) durante 1 a 6 horas (preferencialmente 2 horas) para dar o ciclopentanol de Fórmula 306.

Preparação de Fórmula 307

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZC-A, Passo 6, um ciclopentenol de Fórmula 306 é transformado no correspondente viniléter de Fórmula 307.

Um ciclopentenol de fórmula 306 faz-se reagir com desde 10 a 100 (preferencialmente 50) equivalentes molares de 1-alquênoléter, opcionalmente na presença de um co-solvente (tal como éter ou tetra-hidrofurano), na presença de desde 0,1 a 0,5 (preferencialmente 0,3) equivalentes molares de um sal (II) de mercúrio (preferencialmente acetato de mercúrio (II)). A reacção ocorre entre 0 a 50°C (preferencialmente 25°C) durante 1 a 5 dias (preferencialmente 2 dias) para dar o correspondente viniléter de Fórmula 307.

Preparação de fórmula 308

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZC-A, Passo 7, um viniléter de Fórmula 307 é rearranjado ao correspondente acetaldeído de Fórmula 308.

Um léter vinílico de Fórmula 307 faz-se reagir com 10 a 100 (preferencialmente 50) equivalentes molares de um sal de lítio (tal como o tetrafluoroborato ou preferencialmente o perclorato) num solvente (tal como tetra-hidrofurano ou preferencialmente éter). A reacção ocorre entre 0 a 35°C (preferencialmente 25°C) durante 0,1 a 2 horas (preferencialmente 0,5 horas) para dar o correspondente acetaldeído de Fórmula 308.

Preparação de Fórmula 309

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZC-A, Passo 8, um

acetaldeído de Fórmula 308 é oxidado para dar o ácido correspondente de Fórmula 309.

Um acetaldeído de Fórmula 308 faz-se reagir com 1 a 3 (preferencialmente 1,5) equivalentes molares de um agente oxidante adequado [tal como óxido de prata, reagente de Jones ou clorito de sódio, preferencialmente clorito de sódio na presença de uma quantidade equimolar de um fenol (tal como o quinol ou preferencialmente resorcinol)]. A reacção é conduzida numa mistura de água e um solvente orgânico miscível com água (tal como tetra-hidrofurano ou preferencialmente dioxano) a um pH desde 4 a 6 (preferencialmente 5) a -10 a 25°C (preferencialmente 0°C) durante 10 minutos a 2 horas (preferencialmente 30 minutos) para dar o correspondente ácido de Fórmula 309.

Preparação de Fórmula I-ZC

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZC-A, Passo 9, um ácido de fórmula 309 é desprotegido para dar o correspondente ácido de Fórmula I-ZC.

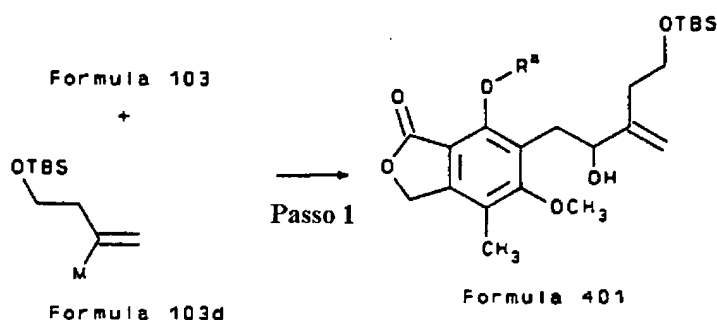
Um ácido de Fórmula 309 em que R^a é um grupo protector sulfoniloxi é hidrolisado em condições básicas, usando desde 1 a 5 (preferencialmente 3) equivalentes molares de um hidróxido de metal alcalino (preferencialmente hidróxido de lítio) numa mistura de água e de um solvente orgânico miscível com água (tal como dioxano ou preferencialmente metanol). A reacção ocorre entre 40 a 100°C (preferencialmente 60°C) durante 1 a 48 horas (preferencialmente 12 horas) para produzir o correspondente ácido ciclopenteno-carboxílico de Fórmula I-ZC.

Alternativamente, para outros grupos protectores, a reacção de

desprotecção ocorre tal como descrito acima com referência ao esquema reaccional ZA-M, Passo 1.

Preparação de Compostos de Fórmula I-ZD

Um método para preparação de compostos de Fórmula I em que Z é a cadeia lateral de Fórmula ZD, ilustrado com compostos de Fórmula I-ZD, é mostrado abaixo no Esquema Reaccional ZD-A.



Preparação de Fórmula 401

Tal comom ilustrado no esquema Reaccional ZD-A, Passo 1, um aldeído de Fórmula 103 (em que R^a é um grupo protector sililo) é convertido num carbinol por adição de um composto organometálico de Fórmula 103d (tal como um vinilorganolítio substituído, ou preferencialmente um reagente de Grignard em que: M é MgBr ou Li; Z^2 é H ou alquilo inferior; e TBS é um grupo protector terc-butildimetilsililo).

O aldeído de Fórmula 103 faz-se reagir com desde 1,1 a 1,5 (preferencialmente 1,25) equivalentes molares de um derivado organometálico, preferencialmente organolítio, de um 2-halo (2-bromo ou preferncialmente 2-iodo) but-1-en-4-ol protegido. A reacção é realizada a uma temperatura desde –

100 a -40°C (preferencialmente a -78°C) durante 30 minutos a 6 horas (preferencialmente 1 hora) para produzir o composto correspondente de Fórmula 401.

Preparação de Fórmula 402

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZD-A, Passo 2, um éster alquilo de Fórmula 402 é formado por uma reacção de rearranjo de ortoéster de Claisen de um carbinol de Fórmula 401 e um triálquilortoacetato de Fórmula 104a.

Um carbinol de fórmula 401 é aquecido entre 50 a 120°C (preferencialmente cerca de 100°C) com cerca de 10 equivalentes molares de um ortoéster de Fórmula 104a, na presença de desde 0,05 a 0,25 (preferencialmente 0,10) equivalentes molares de um catalisador orgânico ácido (tal como ácido propiónico, butírico, ou preferencialmente trimetilacético). A reacção ocorre durante um período de 1 a 48 horas (preferencialmente 8 horas) para dar o correspondente alquiléster de Fórmula 402.

Preparação de Fórmula 403

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZD-A, Passo 3, um alquiléster de Fórmula 402 faz-se reagir com um fluoreto de tetra-alquilamónio (preferencialmente de tetrabutílamónio), num solvente (tal como dioxano ou preferencialmente tetra-hidrofurano ou diclorometano) a temperaturas desde 0 a 25°C (preferencialmente 10°C), desde 30 minutos a 4 horas (preferencialmente 1 hora). O produto assim obtido faz-se reagir com 1,0 a 1,5 (preferencialmente 1,25) equivalentes molares de um agente halogenante (preferencialmente um agente bromante, tal como trifenilfosfina/tetrabrometo de carbono ou preferencialmente trifenilfosfina/N-bromosuccinimida) num solvente tal como

éter ou preferencialmente diclorometano. A reacção ocorre entre -40 a 0°C (preferencialmente -10°C) durante 1 a 6 horas (preferencialmente 4 horas) para dar o correspondente éster halogenado protegido de Fórmula 403.

Preparação de Fórmula I-ZD-A1

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZD-A, Passo 4, um éster halogenado de Fórmula 403 é ciclizado para dar um éster cicloalquilo protegido de fórmula I-ZD-A1.

Um composto de Fórmula 403 faz-se reagir com desde 2,0 a 2,5 (preferencialmente 2,25) equivalentes molares de uma base forte (tal como diisopropilamida de lítio, hidreto de sódio ou preferencialmente hexametildissilazida de sódio) num solvente etéreo (tal como éter, dioxano ou preferencialmente tetra-hidrofurano). A reacção ocorre a temperaturas desde -100 a -60°C (preferencialmente -78°C) durante 1 a 12 horas (preferencialmente 4 horas) para dar o éster cicloalquilo protegido de Fórmula I-ZD-A1.

Preparação de Fórmula I-ZD-A2

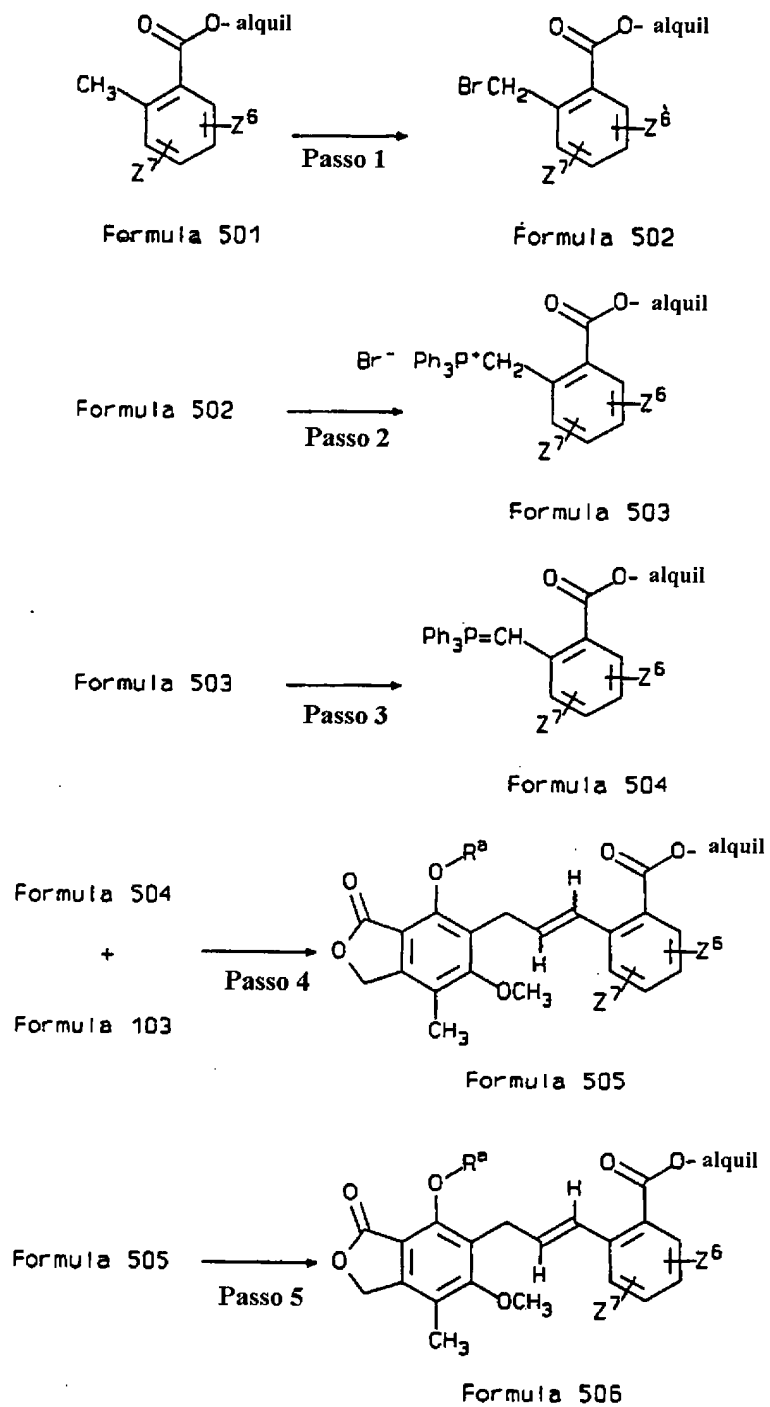
Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZD-A, Passo 6, um éster cicloalquilo de fórmula I-ZD-A1 é hidrolisado para dar o ácido correspondente de Fórmula I-ZE-D2. A reacção de hidrólise ocorre tal como descrito acima com referência ao esquema Reaccional ZA-M, Passo 2.

Preparação de Compostos de Fórmula I-ZE

Um método de preparação de compostos de Fórmula I em que Z é

uma cadeia lateral de Fórmula ZE, ilustrados como ncompostos de Fórmula I-ZE, é mostrado abaixo nos Esquemas Reaccionais ZE-QA a ZE-E.

ESQUEMA REACCIONAL ZE-A



Preparação de Fórmula 502

Tal como ilustrado no Esquema reaccional ZE-A, Passo 1, o grupo 2-metilo de um alquil-2-metilbenzoato de Fórmula 501 (em que Z^6 e Z^7 são seleccionados de H, C_1-C_6 -alquilo, C_1-C_6 -alcoxilo, C_1-C_6 -alcoxicarbonilo, halogénio e nitro) é bromado para dar o composto correspondente de Fórmula 502.

Um éster de Fórmula 501 faz-se reagir com 1,0 a 1,2 (preferencialmente 1,05) equivalenets molares de um agente bromante (tal como N-bromoacetamida ou preferencialmente N-bromosuccinimida), opcionalmente na presença de um iniciador (tal como luz do visível) ou desde 0,001 a 0,01 (preferencialmente 0,005) equivalenets molares de um iniciador químico (tal como azobisisobutironitrilo ou preferencialmente peróxido de benzoílo) num solvente (tal como formato de etilo ou preferencialmente tetracloreto de carbono). A reacção ocorre entre 40 a 80°C (preferencialmente 75°C) durante 30 minutos até 6 horas (preferencialmente 2 horas) para produzir o correspondente alquil-2-bromometilbenzoato de Fórmula 502, o qual pode ser purificado por meios convencionais ou preferencialmente ser usado directamente para o passo seguinte.

Preparação de Fórmula 503

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZE-A, Passo 2, um grupo 2-bromometilo de Fórmula 502 é convertido no correspondente sal de fosfónio de Fórmula 503.

Um 2-bromometilbenzoato de Fórmula 502 faz-se reagir com 1,0 a 1,25 (preferencialmente 1,05) equivalentes molares de uma triarilfosfina (preferencialmente trifenilfosfina) num solvente (tal como dimetilformamida ou preferencialmente acetonitrilo). A reacção ocorre entre 25 a 90°C (preferencialmente 50°C) durante 1 a 24 horas (preferencialmente 2 horas) para produzir o sal de fosfónio correspondente de Fórmula 503.

Preparação de Fórmula 504

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZE-A, Passo 2, um grupo 2-bromometilo de Fórmula 502 é convertido no correspondente sal de fosfónio de Fórmula 503.

Um 2-bromoetilbenzoato de Fórmula 502 faz-se reagir com 1,0 a 1,25 (preferencialmente 1,05) equivalentes molares de uma triarilfosfina (preferencialmente trifenilfosfina) num solvente (tal como dimetilformamida ou preferencialmente acetonitrilo). A reacção ocorre entre 25 a 90°C (preferencialmente 50°C) durante 1 a 24 horas (preferencialmente 2 horas) para produzir o sal de fosfónio correspondente de Fórmula 503.

Preparação de Fórmula 504

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZE-A, Passo 3, um sal de fosfónio de Fórmula 503 é convertido no correspondente íleto de benzilideno-trifenilfosforano substituído de Fórmula 504.

Um sal de fosfónio de Fórmula 503 é dissolvido ou suspenso num solvente (tal como dioxano, éter ou preferencialmente dimetilformamida) e feito reagir com 1,0 a 1,25 (preferencialmente 1,05) equivalentes molares de uma base (tal como hidreto de sódio, trietilamina ou preferencialmente 1,5-diazabicyclo-[4.3.0]non-5-eno). A reacção ocorre entre 0 a 60°C (preferencialmente 25°C) durante 1 a 6 horas (preferencialmente 2 horas) para produzir o correspondente ileto de Fórmula 504, o qual pode ser isolado por meios convencionais ou a sua solução pode ser usada directamente para o passo seguinte.

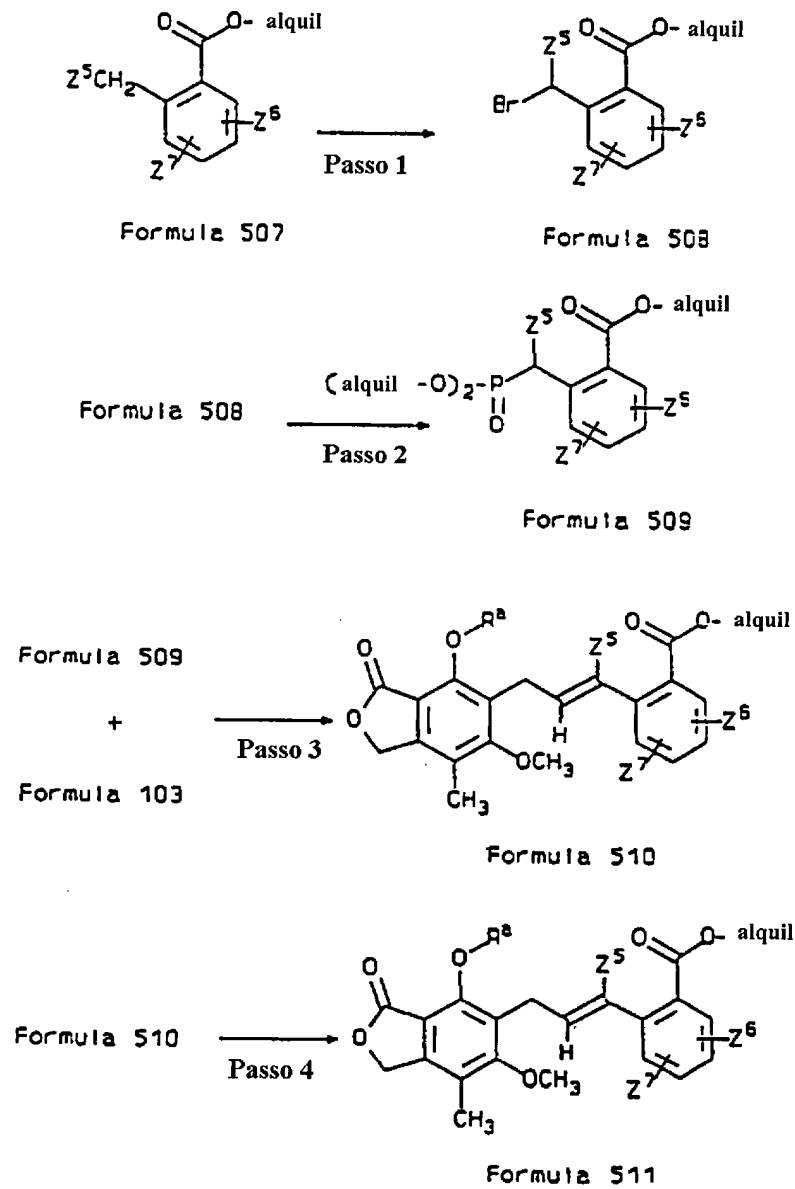
Preparação de Fórmulas 505 e 506

Tal como ilustrado co Esquema Reaccional ZE-A, Passo 4, um ileto de Fórmula 504 e um aldeído protegido de Fórmula 103 (preparado, por exemplo, como descrito em ligação com o Esquema Reaccional ZA-A, Passo 2), são empregues numa reacção de Wittig para dar o correspondente éster alquílico do ácido benzóico substituído de Fórmula 505 como uma mistura de isómeros E e Z, a partir dos quais o isómero desejado de Fórmula 506 é isolado, como ilustrado no Esquema Reaccional ZE-A, Passo 2.

Uma solução de 0,8 a 1,0 (preferencialmente 0,95) equivalentes molares de um aldeído protegido de Fórmula 103 num solvente (tal como éter, dioxano ou preferencialmente dimetilformamida) é adicionado a uma solução de um ileto de Fórmula 504 no mesmo solvente. A reacção ocorre entre 0 a 50°C (preferencialmente 25°C) durante 1 a 24 horas (preferencialmente 12 horas) para originar o correspondente éster alquílico de ácido benzóico substituído de

Fórmula 505 como uma mistura de isômeros E e Z, a partir da qual pode ser isolado o isômero E desejado de Fórmula 506 por meios convencionais (tal como destilação, cromatografia ou preferencialmente cristalização fracionada).

ESQUEMA REACCIONAL ZE-B



Preparação de Fórmula 508

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZE-B, Passo 1, o carbono alfa de um 2-alkilbenzoato de alquilo de Fórmula 507 (onde Z^5 é H ou C_1-C_6 -alquilo, e Z^4 e Z^5 são seleccionados de H, C_1-C_6 -alquilo, C_1-C_6 -alcoxilo, C_1-C_6 -alcoxycarbonilo, halogénio e nitro) é bromado para dar o correspondente composto de Fórmula 508. A reacção ocorre sob as condições descritas com referência ao Esquema reaccional ZE-A, Passo 1.

Preparação de Fórmula 509

Tal como ilustrado no Esquema reaccional ZE-B, Passo 2, um 2-bromo alkilbenzoato de alquilo de Fórmula 508 e um trialquilfosfito são combinados numa reacção de Arbuzov para dar o correspondente fosfonato de Fórmula 509.

Um composto de Fórmula 508 faz-se reagir com 5 a 20 (preferencialmente 10) equivalentes molares de um trialquilfosfito (preferencialmente trietilfosfito). A reacção ocorre entre 100 a 200°C (preferencialmente 150°C) durante 1 a 24 horas (preferencialmente 6 horas) para originar o correspondente fosfonato de Fórmula 509.

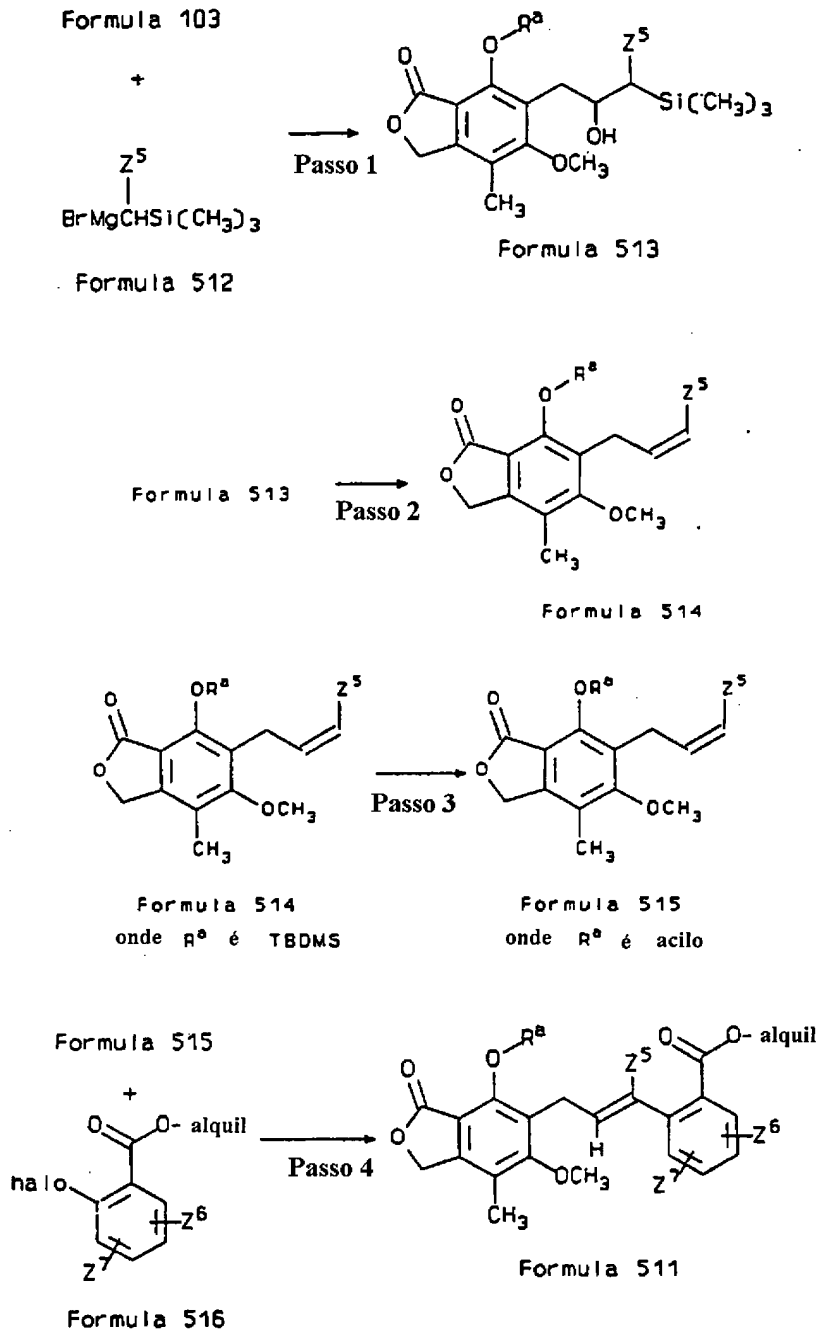
Preparação de Fórmulas 510 e 511

Tal como ilustrado no Esquema reaccional ZE-B, Passo 3, um fosfonato de Fórmula 509 e um aldeído protegido de Fórmula 103 (preparado,

por exemplo, como descrito em ligação com o Esquema reaccional ZA-A, Passo 2) são colocados a reagir para dar o correspondente éster alquílico do ácido benzóico substituído de Fórmula 510 como uma mistura de isómeros E e Z, dos quais o isómero desejado E de fórmula 511 é isolado, como ilustrado no Esquema reaccional ZE-B, Passo 4.

Um fosfonato de Fórmula 509 faz-se reagir com 1,0 a 1,5 (preferencialmente 1,1) equivalentes molares de uma base tal (como amida de sódio, terc-butóxido de potássio ou preferencialmente hidreto de sódio) durante 1 a 4 horas (preferencialmente 2 horas) entre 0 a 50°C (preferencialmente 25°C) num solvente (tal como dioxano, dimetilformamida ou preferencialmente dimetoxietano), para dar uma solução ou suspensão do correspondente sal de metal alcalino de fórmula 509, o qual é empregue sem isolamento ou posterior purificação. O sal de metal alcalino faz-se então reagir com desde 0,9 a 1,1 (preferencialmente 1,0) equivalentes molares de um aldeído protegido de Fórmula 103, dissolvido no mesmo solvente. A reacção ocorre entre 0 a 60°C (preferencialmente 40°C) durante 1 a 6 horas (preferencialmente 2 horas) para conduzir ao correspondente éster alquílico de ácido benzóico protegido opcionalmente substituído de Fórmula 510 como uma mistura de isómeros E e Z, a partir da qual o isómero desejado de Fórmula 511 pode ser isolado por meios convencionais (tais como destilação, cromatografia ou preferencialmente cristalização fraccionada).

ESQUEMA REACCIONAL ZE-C



Preparação de Fórmula 513

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZE-C, Passo 1, um

aldeído protegido de Fórmula 103 é convertido num trialquilsililcarbinol de Fórmula 513 por uma reacção de Grignard.

Um aldeído de Fórmula 103 faz-se reagir com desde 1,0 a 1,25 (preferencialmente 1,1) equivalentes molares de um brometo de trialquilsililalquilmagnésio (tal como brometo de trialquilsililpropilmagnésio, ou preferencialmente brometo de trimetilsililmetilmagnésio) de Fórmula 512, num solvente etéreo (tal como um éter, dimetoxietano ou preferencialmente tetra-hidrofurano). A reacção ocorre entre -40 a 40°C (preferencialmente 0°C) durante 30 minutos a 4 horas (preferencialmente 1 hora) para dar o correspondente trialquilsililcarbinol de fórmula 513.

Preparação de Fórmula 514

Tal como ilustrado no Esquema reaccional ZE-C, Passo 2, um trialquilsililcarbinol protegido de Fórmula 513 é desidratado para dar o correspondente alceno protegido como uma mistura de isómeros E e Z, a partir dos quais é isolado o isómero desejado de Fórmula 514.

Um carbinol de Fórmula 513 faz-se reagir com desde 1,0 a 1,5 (preferencialmente 1,05) equivalentes molares de um cloreto de sulfonilo (tal como cloreto de p-toluenossulfonilo ou preferencialmente cloreto de metanosulfonilo) na presença da mesma proporção molar de uma base orgânica terciária (tal como N-metilpirrolidina ou preferencialmente trietilamina). A reacção ocorre entre 0 a 40°C (preferencialmente 15°C) durante 30 minutos a 4 horas (preferencialmente 2 horas) para produzir o correspondente alceno protegido de Fórmula 514 como uma mistura de isómeros E e Z, a partir da qual o Z-isómero desejado de Fórmula 514 pode ser isolado por meios convencionais (tal como destilação, cromatografia ou preferencialmenet cristalização fraccionada).

Preparação de Fórmula 515

Tal como ilustrado no Esquema reaccional ZE-C, Passo 3, um alceno de Fórmula 514 onde R^4 é um grupo protector sililo é convertido num alceno de Fórmula 515 onde R^4 é um grupo acilo.

Um alceno de fórmula 514 é aquecido entre 50-130°C (preferencialmente cerca de 118°C) com um grande excesso de uma mistura (preferencialmente próximo de equimolar) de um ácido carboxílico de Fórmula R^aOH e um anidrido de Fórmula $(R^a)_2O$ (onde R^a é o grupo acilo desejado), preferencialmente uma mistura de ácido acético e anidrido acético. A reacção ocorre durante um período de 6 a 48 horas (preferencialmente 18 horas) para dar o correspondente alceno de Fórmula 515 onde R^a é o grupo acilo.

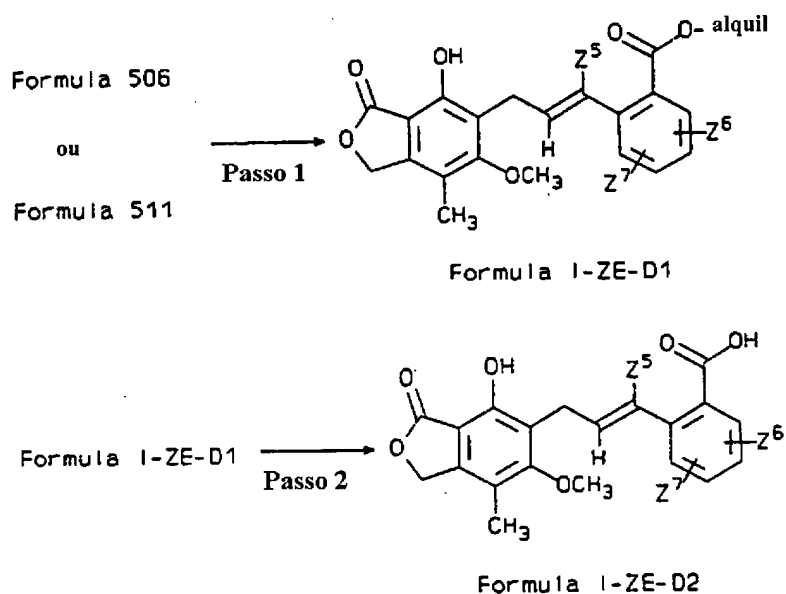
Preparação de Fórmula 511

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZE-C, Passo 4, um alceno protegido de Fórmula 515 é convertido num éster alquílico de ácido benzóico substituído opcionalmente protegido de Fórmula 511 numa reacção de Heck com um alquil-2-halo-benzoato de Fórmula 515.

Um alceno de Fórmula 515 faz-se reagir com 1,0 a 2,0 (preferencialmente 1,25) equivalentes molares de um 2-halobenzoato de alquilo (tal como um 2-bromobenzoato de alquilo ou preferencialmente 2-iodobenzoato). A reacção é conduzida na presença de desde 0,001 a 0,1 (preferencialmente 0,05) equivalentes molares de um catalisador de paládio [tal como tetraquis(tri-*o*-tolilfosfina)paládio, ou tetraquis(trifenilfosfina)paládio ou preferencialmente acetato de paládio (II)] opcionalmente na presença de desde 1,0 a 1,25

(preferencialmente 1,05) equivalentes molares de uma base (tal como carbonato de prata, bicarbonato de sódio ou preferencialmente trietilamina), num solvente (tal como acetonitrilo ou preferencialmente dimetilformamida). A reacção é conduzida a temperaturas desde 0 a 120°C (preferencialmente 60°C) durante 1 a 48 horas (preferencialmente 6 horas) para produzir os correspondentes ésteres alquílicos do ácido benzóico substituído opcionalmente protegido de Fórmula 511.

ESQUEMA REACCIONAL ZE-D



Preparação de fórmula I-ZE-D1

Tal como ilustrado no Esquema reaccional ZE-D, Etapa 1, um éster de ácido benzóico protegido opcionalmente substituído de Fórmula 506 ou Fórmula 511 é desprotegido para dar o correspondente éster de Fórmula I-ZE-D1. A reacção de desprotecção ocorre tal como descrito acima com referência ao Esquema Reaccional ZA-M, Passo 1.

Preparação de Fórmula I-ZE-D2

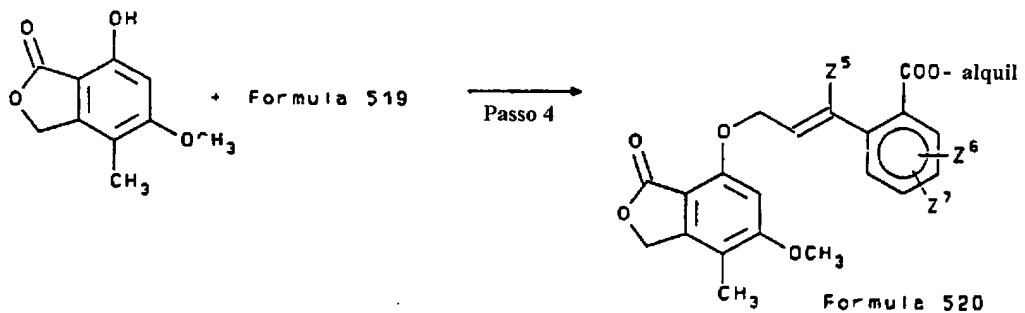
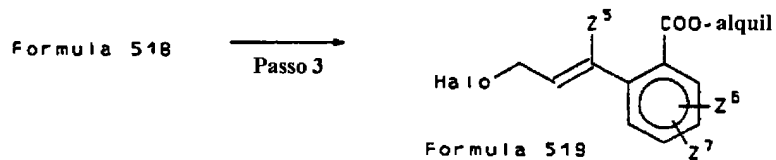
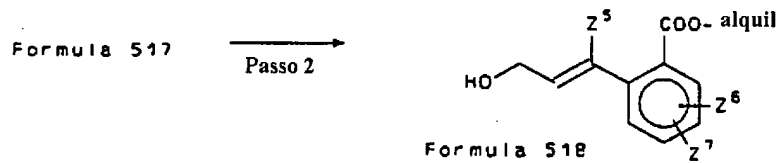
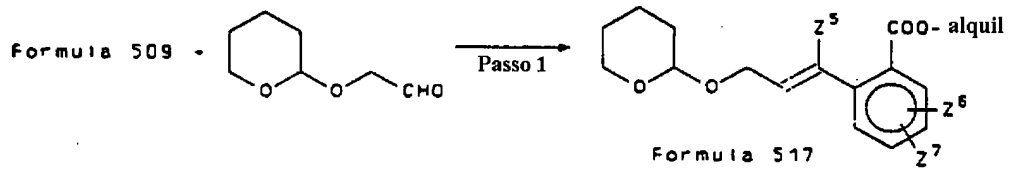
Tal como ilustrado no Esquema reaccional ZE-D, Passo 2, um éster de ácido benzóico protegido opcionalmente substituído de Fórmula I-ZE-D1 é hidrolisado para dar o ácido correspondente de Fórmula I-ZE-D2. A reacção de hidrólise ocorre tal como descrito acima com referência ao Esquema Reaccional ZA-M, Passo 2. Os compostos de Fórmula I-ZE-D2 onde Z^6 é nitro são empregues como precursores para os compostos correspondentes de Fórmula I-ZE-E onde Z^6 é amino (tal como ilustrado no Esquema reaccional ZE-E, Passo 1); os compostos nitro são também activos como inibidores de IMPDH quando testados como descrito abaixo.

Preparação de Fórmula I-ZE-E

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZE-E, Passo 1, um ácido benzóico de Fórmula I-ZE-D2A (um composto de Fórmula I-ZE-D2 onde Z^6 é NO_2) é reduzido ao correspondente ácido benzóico aminossubstituído de Fórmula I-ZE-E.

Um ácido nitrobenzóico de Fórmula I-ZE-D2a faz-se reagir com 1,0 a 3,0 (preferencialmente 2,0) proporções molares de um agente redutor (tal como hidrossulfito de sódio ou preferencialmente cloreto de estanho (II)) em solução de ácido clorídrico, opcionalmente na presença de um co-solvente miscível com água (tal como metanol ou preferencialmente ácido acético). A reacção ocorre entre 25 a 100°C (preferencialmente 75°C) durante 1 a 24 horas (preferencialmente 4 horas) para produzir o ácido benzóico correspondente aminossubstituído de Fórmula I-ZE-E.

ESQUEMA REACCIONAL ZE-F



Preparação de Fórmula 517

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZE-F, Passo 1, um fosfonato de Fórmula 509 participa numa condensação catalisada por base (e.g., usando 1 equivalente molar de hidreto de sódio) com tetra-hidropiraniloxiacetaldeído, num solvente tal como dimetilformamida. A reacção ocorre a 25°C durante um período de 1 a 4 horas, para dar uma mistura E/Z a partir da qual o produto desejado de Fórmula 517 pode ser isolado por meios convencionais, tal como cromatografia.

Preparação de Fórmula 518

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional Ze-F, Passo 2, o grupo hidroxipiraniloxi de um composto de fórmula 517 é hidrolisado na presença de uma quantidade catalítica de um ácido diluído (e.g. HCl) em tetra-hidrofurano aquoso. A reacção ocorre a 25°C durante um período de 1 a 4 horas, para dar o correspondente carbinol de Fórmula 518.

Preparação de Fórmula 519

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZE-F, Passo 3, um carbinol de Fórmula 518 é convertido no derivado com halogénio (e.g., cloro ou bromo) de Fórmula 519 usando 1 equivalente molar de trifetilfosfina e quer tetracloreto de carbono ou tetrabrometo de carbono, em diclorometano. A reacção ocorre a 25°C durante um período de 2 horas.

Preparação de Fórmula 520

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZE-F, Passo 5, um éter de Fórmula 520 é rearranjado para dar o correspondente éster de Fórmula I-ZE-D1 (mostrado no Esquema Reaccional ZE-D) por um rearranjo térmico catalisado por Florisil^R. O rearranjo ocorre em tolueno a 110°C durante um período de um a quatro dias.

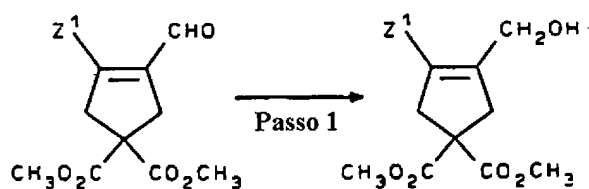
Tal como ilustrado no Esquema reaccional ZE-F, Passo 6, o éster assim produzido é hidrolisado ao correspondente ácido de Fórmula I-ZE-D2 tal como descrito com referência ao Esquema reaccional ZA-M, Passo 2.

Preparação de Compostos de Fórmula I-ZF

Um método para preparação de compostos de Fórmula I onde Z é a cadeia lateral de Fórmula ZF, ilustrado como compostos de Fórmula I-ZF, é

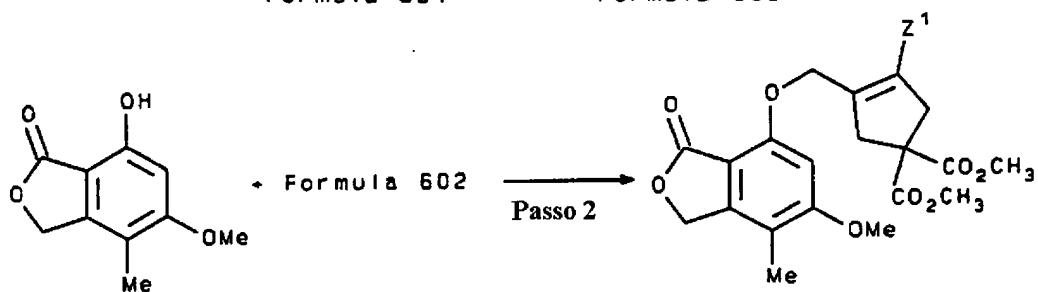
mostrado abaixo no Esquema Reaccional ZF-A.

ESQUEMA REACCIONAL ZF-A



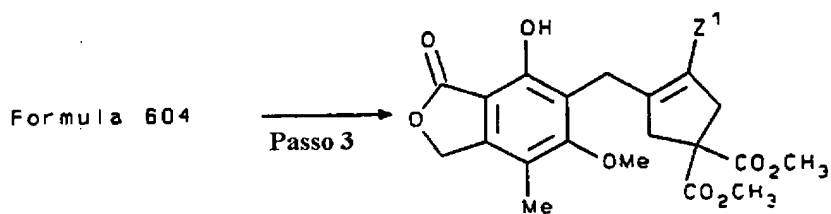
Formula 601

Formula 602



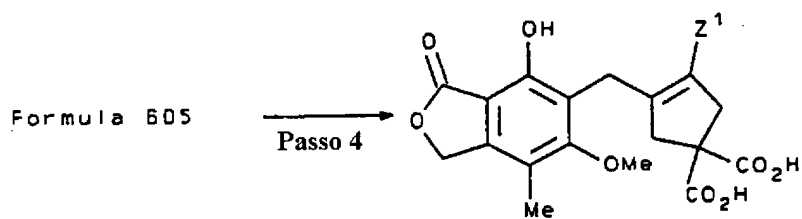
Formula 603

Formula 604



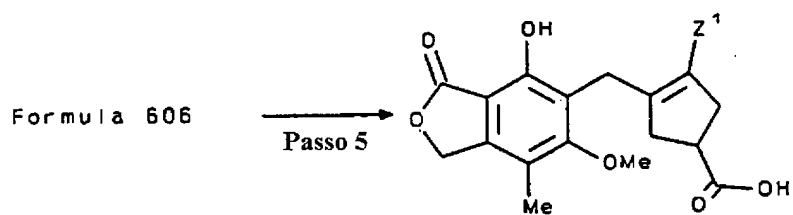
Formula 604

Formula 605



Formula 605

Formula 606



Formula 606

Formula I-ZF

Preparação de Fórmula 602

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZF-A, Passo 1, um aldeído de Fórmula 601, preparado por exemplo tal como mostrado em *J. Org. Chem.*, 1977, p3408, é reduzido a um carbinol de Fórmula 602.

Um aldeído de Fórmula 601 faz-se reagir com um agente redutor capaz de reduzir selectivamente um aldeído na presença de grupos éster, preferencialmente desde 1 até 2 (preferencialmente 1,5) equivalentes molares de boro-hidreto de sódio na presença de desde 1 até 2 (preferencialmente 1,5) equivalentes molares de tri-hidrato de cloreto de cério, numa mistura de solventes alcoólica/etérea (preferencialmente tetra-hidrofurano:metanol, 4:1). A reacção ocorre entre 0 a 40°C (preferencialmente 25°C) durante 10 minutos até 2 horas (preferencialmente 30 minutos) para dar o carbinol correspondente de fórmula 602.

Preparação de Fórmula 604

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZF-A, Passo 2, um fenol de Fórmula 603 é alquilado com um carbinol de Fórmula 602 por meio da reacção de Mitsunobu para dar um éter de Fórmula 604.

Um carbinol de Fórmula 602 faz-se reagir com uma quantidade equimolar de um fenol de Fórmula 603 na presença de desde 1 a 3 (preferencialmente 2) equivalentes molares de uma triarilfosfina, preferen-

cialmente trifenilfosfina, mais de 1 a 3 (preferencialmente 1,5) equivalentes molares de azidocarboxilato de etilo num solvente etéreo (preferencialmente tetra-hidrofurano). A reacção ocorre entre 0 a 40°C (preferencialmente 25°C) durante 1 a 10 horas (preferencialmente 3 horas) para dar o éter correspondente de Fórmula 604.

Preparação de Fórmula 605

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZF-A, Passo 3, um fenol de Fórmula 604 é rearranjado termicamente para dar um diéster de Fórmula 605.

Um éter de Fórmula 604 é aquecido num solvente inerte (preferencialmente tolueno) na presença de cerca de 10 partes em peso de um silicato de magnésio activado, preferencialmente Florisil^R. A reacção ocorre a uma temperatura de refluxo durante 1 a 10 dias (preferencialmente 4 dias) para dar o diéster correspondente de Fórmula 605.

Preparação de Fórmula 606

Tal como ilustrado no Esquema reaccional ZF-A, Passo 4, um diéster de Fórmula 605 é hidrolisado para dar um ácido dicarboxílico de Fórmula 606.

Um diéster de Fórmula 605 faz-se reagir com um excesso de uma base inorgânica, preferencialmente cerca de 50 equivalentes molares de hidróxido

de lítio, num solvente aquoso (preferencialmente metanol:água, 5:1). A reacção ocorre entre 0 a 40°C (preferencialmente 25°C) durante 1 a 10 dias (preferencialmente 2 dias) para dar o ácido dicarboxílico correspondente de Fórmula 606.

Preparação de Fórmula I-ZF

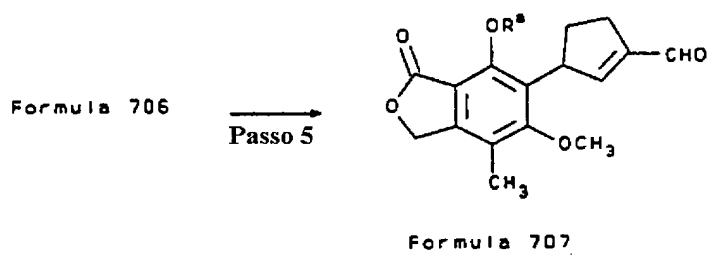
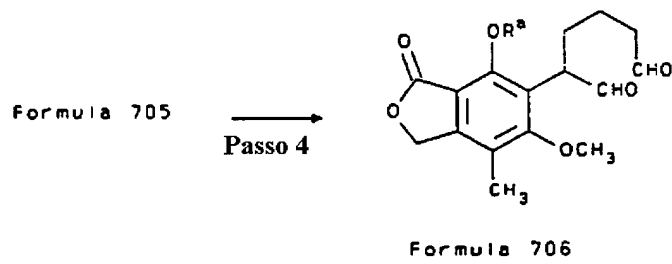
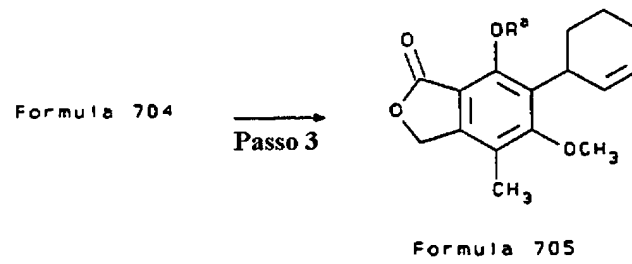
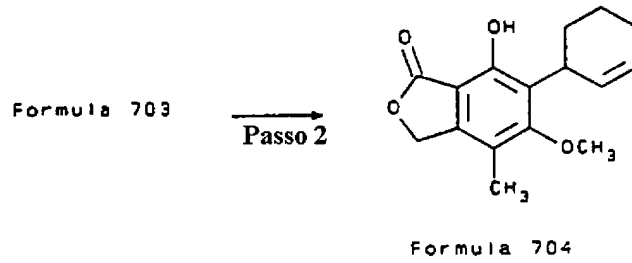
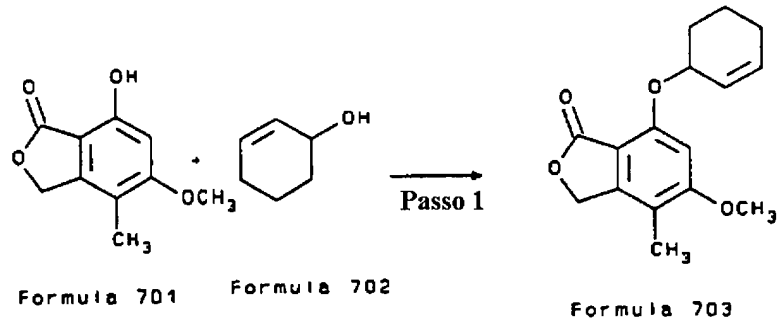
Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZF-A, Passo 5, um ácido dicarboxílico de Fórmula 606 é descarboxilado para dar um ácido monocarboxílico de Fórmula I-ZF.

Um ácido dicarboxílico de Fórmula 606 é aquecido (opcionalmente na presença de um solvente inerte de alto ponto de ebulição, por exemplo tetrametilbenzeno, mas preferencialmente na ausência de qualquer solvente). A reacção ocorre a 160 a 240°C (preferencialmente 195°C) durante cerca de 5 minutos para dar o ácido monocarboxílico correspondente de Fórmula I-ZF.

Preparação de Compostos de Fórmula I-ZG

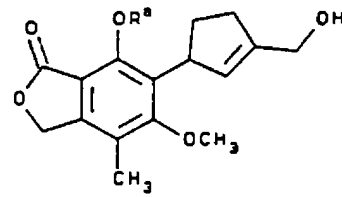
Um método de preparação de compostos de Fórmula I em que Z é uma cadeia lateral de Fórmula ZG, ilustrados como compostos de Fórmula I-ZG, é apresentado abaixo no Esquema Reaccional ZG-A.

ESQUEMA REACIONAL ZG-A



Formula 707

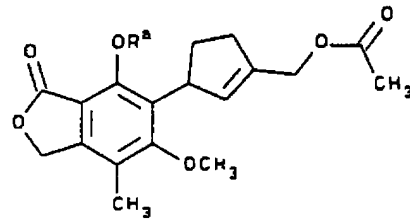
Passo 6



Formula 708

Formula 708

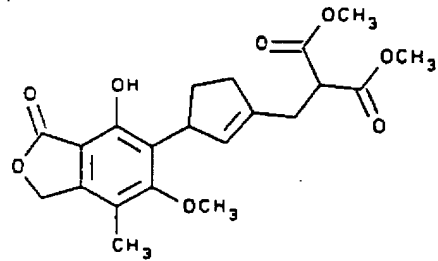
Passo 7



Formula 709

Formula 709

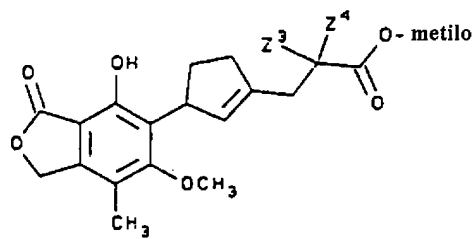
Passo 8



Formula 710

Formula 710

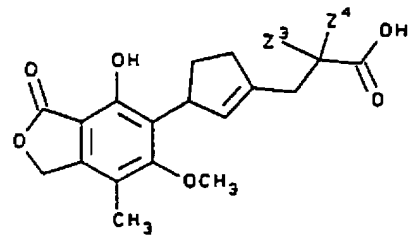
Passo 9



Formula 711

Formula 711

Passo 10



Formula 1-ZG-A

Preparação de Fórmula 703

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZG-A, Passo 1, o fenol de Fórmula 701 é aquilado com 3-hidroxiciclo-hexeno para dar o éter correspondente de Fórmula 703, por meio da reacção de Mitsunobu. A reacção de Mitsunobu ocorre como descrito com referência ao Esquema Reaccional ZF-A, Passo 2.

De modo semelhante, por substituição de 3-hidroxi-ciclo-hexeno com 3-hidroxi-ciclopenteno, e realizando os procedimentos do Esquema Reaccional ZG-A, são obtidos os compostos correspondentes em que Z é uma cadeia lateral de Fórmula ZG onde D₃ é -CH₂-CH₂-.

Preparação de Fórmula 704

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZG-A, passo 2, um rearranjo de Claisen do éter de Fórmula 703 dá o fenol alquilado de Fórmula 704. A reacção ocorre, e.g., a 200°C durante 12 a 16 horas na presença de N,N-dietilanilina.

Preparação de Fórmula 705

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZG-A, Passo 3, o fenol alquilado de Fórmula 704 é protegido para dar um fenol protegido de Fórmula 705 (em que R^a é sililo ou tosilo).

Um fenol alquilado de Fórmula 704 faz-se reagir com uma quantidade equimolar de cloreto de t-butildimetilsililo ou cloreto de p-toluenosulfonilo, na presença de uma quantidade equimolar, respectivamente, de imidazole ou 4-dimetilaminopiridina. A reacção ocorre em diclorometano a uma temperatura de 25°C durante 1 a 4 horas para dar o fenol protegido correspondente de Fórmula 705.

Preparação de Fórmula 706

Tal como ilustrado no Esquema reaccional ZG-A, Passo 4, um fenol protegido de fórmula 705 é convertido no correspondente dialdeído de Fórmula 706 por ozonólise. A reacção de ozonólise ocorre tal como descrito com referência ao Esquema reaccional ZA-A, Passo 2.

Preparação de Fórmula 707

Tal como ilustrado no Esquema reaccional Zg-A, Passo 5, uma reacção aldólica intramolecular catalisada por base com um dialdeído de fórmula 706 produz o correspondente formilciclopenteno de Fórmula 707. A reacção é conduzida com 0,1 moles de sal de trifluoroacetato com dibenzilamina ou de N-metilanilina em benzeno, ocorrendo a 50°C durante 30 minutos.

Preparação de Fórmula 708

Tal como ilustrado no Esquema reaccional ZG-A, Passo 6, um

formilciclopenteno de Fórmula 707 é reduzido ao correspondente carbinol. A reacção ocorre boro-hidreto de sódio/cloreto de cério, tal como descrito com referência ao Esquema Reaccional ZF-A, Passo 1.

Preparação de Fórmula 709

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZG-A, Passo 7, um carbinol de Fórmula 708 é convertido no acetato correspondente de Fórmula 709. A reacção é conduzida com quantidades equimolares de cloreto de acetilo e trietilamina, ocorrendo em cloreto de metileno a 0°C durante 1 hora.

Preparação de Fórmula 710

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZG-A, Passo 8, um acetato de Fórmula 709 é convertido no correspondente diéster de Fórmula 710. A reacção é conduzida tal como descrito *in: J. Am. Chem. Soc.*, 102:4730 (1980), com 4 moles de dimetilmalonato de sódio, 0,5 moles de trifetilfosfina e 0,25 moles de tetraquitrifenilfosfinapaládio a 50°C em THF.

Preparação de Fórmula 711

Tal como ilustrado no Esquema reaccional ZG-A, Passo 9, um diéster de Fórmula 710 é convertido para dar o éster correspondente de Fórmula 111, por reacção com acetato de cério em triamida hexametilfosfórica a 120°C durante 1 a 3 horas. De modo semelhante, através do uso no Passo 8 de uma alternativa para o dimetilmalonato de sódio adquadamente substituído para

introduzir Z^3 ou Z^4 , sendo o éster substituído correspondente de Fórmula 711 obtido no Passo 9.

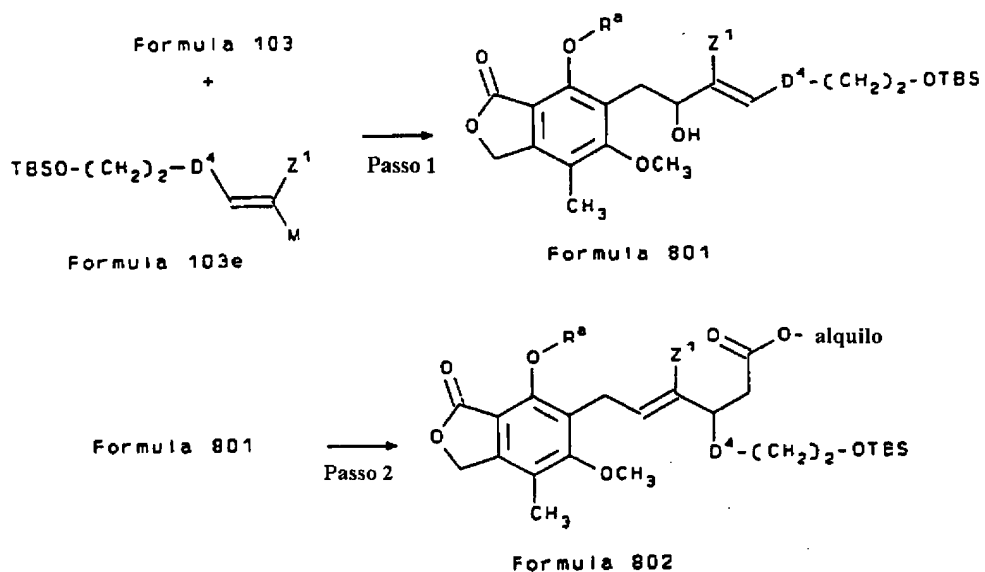
Preparação de Fórmula I-ZG-A

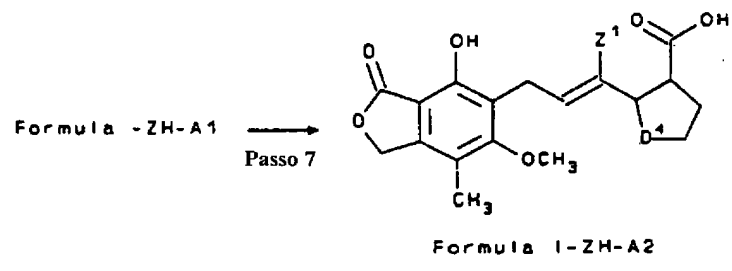
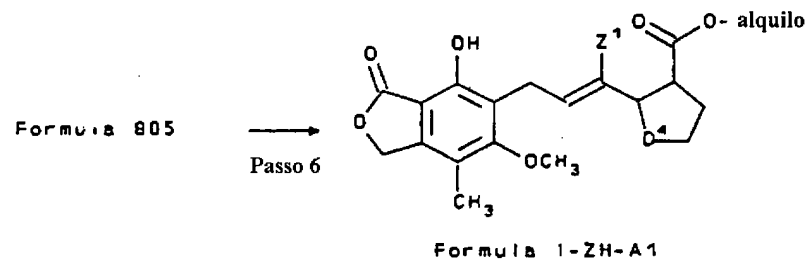
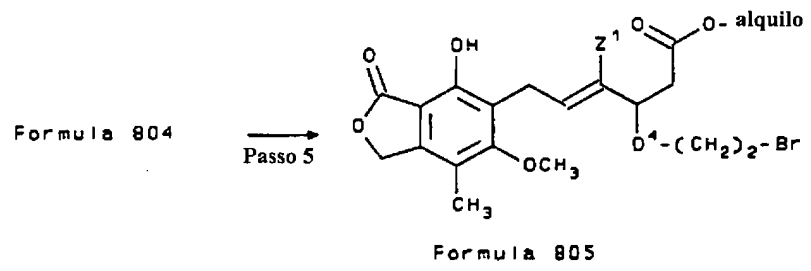
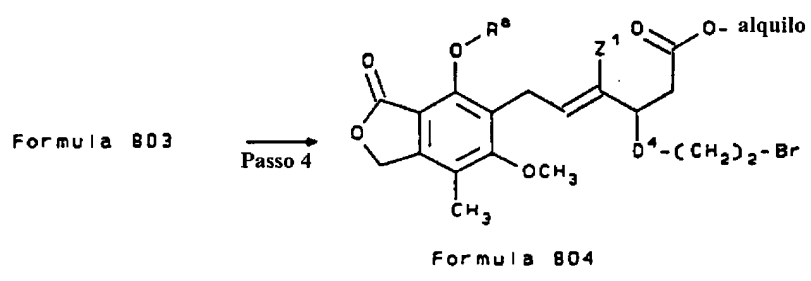
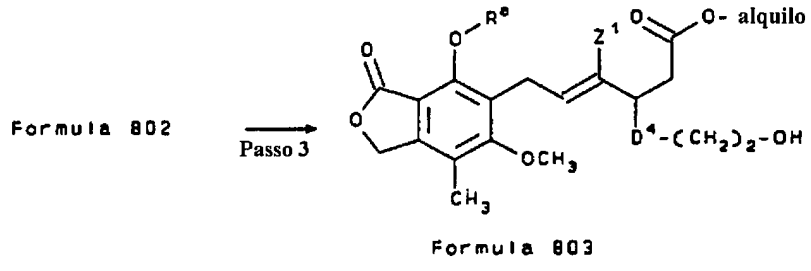
Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZG-A, Passo 10, um éster de Fórmula 711 é hidrolisado para dar o composto correspondente de Fórmula I-ZG-A. As reacções ocorrem tal como descrito com referência ao Esquema Reaccional ZA-M, Passos 1 e 2 respectivamente.

Preparação de Compostos de Fórmula I-ZH

Um método de preparação de compostos de Fórmula I onde Z é uma cadeia lateral de Fórmula ZH, ilustrado pelos compostos de Fórmula I-ZH, é apresentado abaixo no Esquema Reaccional ZH-A.

ESQUEMA REACCIONAL ZH-A





Preparação de Fórmula 801

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZH-A, Passo 1, um aldeído de Fórmula 103 é convertido num carbinol por adição de um composto organometálico de Fórmula 103e (tal como um vinilorganolítio, ou preferencialmente um reagente de Grignard onde: M é MgBr; TBS é um grupo protector butildimetilsililo; e D⁴ é preferencialmente C₁-C₆-alquilenos).

Um composto halovinilo (preferencialmente bromovinilo) de Fórmula 103e (em que M é halogénio) faz-se reagir com metal magnésio num solvente etéreo (tal como éter ou preferencialmente tetra-hidrofurano). A reacção ocorre entre 30 a 60°C (preferencialmente 40°C) durante um período de 1 a 6 horas (preferencialmente 2 horas). Um equivalente molar do reagente organometálico resultante é adicionado a uma solução de um aldeído de Fórmula 103 (no mesmo sistema de solventes usado para fazer o reagente organometálico). A reacção ocorre entre -80 a 20°C para dar o correspondente carbinol siliil-prottegido de Fórmula 801.

Preparação de Fórmula 802

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZH-A, Passo 2, um éster alquílico de Fórmula 802 é formado por uma reacção de rearranjo de ortoéster de Claisen de um carbinolm de Fórmula 801 e de um composto ortoéster de Fórmula 104a (tal como ilustrado no Esquema reaccional ZA-A, onde Z³ e Z⁴ são H).

Um carbinol silil-protégido de Fórmula 801 é aquecida entre 50 a 120°C (preferencialmente cerca de 100°C) com cerca de 10 equivalentes molares de um ortoéster de Fórmula 104a na presença de desde 0,05 a 0,25 equivalentes molares (preferencialmente 0,10 equivalentes molares) de um catalisador ácido orgânico (tal como ácido propiónico, butírico, ou preferencialmente trimetilacético). A reacção ocorre durante um período de 1 a 48 horas (preferencialmente 8 horas) para dar o correspondente éster alquílico de Fórmula 802.

Preparação de Fórmula 803

Tal como ilustrado no Esquema reaccional ZH-A, Passo 3, o carbinol silil-protégido de um éster alquílico de Fórmula 802 é desprotégido.

Um composto de Fórmula 803 faz-se reagir com desde 5 a 30 (preferencialmente 20) equivalentes molares de fluoreto de hidrogénio, numa mistura de água e um solvente orgânico miscível com água (preferencialmente acetonitrilo). A reacção ocorre entre -20 a 40°C (preferencialmente 25°C) durante 5 a 60 minutos (preferencialmente 30 minutos) para conduzir ao correspondente carbinol/éster alquílico desprotégido de Fórmula 803.

Preparação de Fórmula 804

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZH-A, Passo 4, um carbinol de Fórmula 803 é convertido num halogeneto (preferencialmente um

brometo) de Fórmula 804, por meio de um procedimento de um só passo ou de dois passos.

No procedimento de um só passo, um carbinol de Fórmula 803 faz-se reagir com desde 1,0 a 1,3 equivalentes molares (preferencialmente 1,1) de uma triaril (preferencialmente trifenil) fosfina, e desde 1,0 a 1,3 (preferencialmente 1,1) equivalentes molares de uma fonte de halogénio (tal como N-bromosuccinimida ou preferencialmente tetrabrometo de carbono). A reacção é conduzida num solvente inerte (tal como um éter ou preferencialmente tetra-hidrofurano). A reacção ocorre entre 0 a 50°C (preferencialmente 25°C) durante 1 a 12 horas (preferencialmente 3 horas) para conduzir ao correspondente halogeneto de Fórmula 804.

Alternativamente, no processo de 2 passos, que é o preferido, um carbinol de Fórmula 803 é convertido primeiro num éster sulfonato (tal como um p-toluenossulfonato ou preferencialmente um metanossulfonato) por reacção com desde 1,0 a 1,5 (preferencialmente 1,3) equivalentes molares de um halogeneto de sulfonilo (preferencialmente cloreto de metanossulfonilo) na presença de uma quantidade equimolar de uma base orgânica terciária (preferencialmente diisopropilamina) num solvente (tal como clorofórmio ou preferencialmente diclorometano). A reacção ocorre entre -20 a 30°C (preferencialmente 0°C) durante 10 a 60 minutos (preferencialmente 30 minutos). O éster sulfonato assim obtido faz-se então reagir com desde 5 a 20 (preferencialmente 20) equivalentes molares de um halogeneto de metal alcalino (preferencialmente brometo de lítio) num solvente (tal como 2-butanona ou preferencialmente acetona). A reacção ocorre entre 0 a 56°C (preferencialmente ao refluxo) durante 30 a 180 minutos (preferencialmente 90 minutos) para produzir o correspondente halogeneto de Fórmula 804.

Preparação de Fórmula 805

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZH-A, Passo 5, um carbinol/éster alquílico halogenado de Fórmula 805 é sujeito a uma reacção de ciclização induzida por base para originar o produto de Fórmula I-ZH-A1.

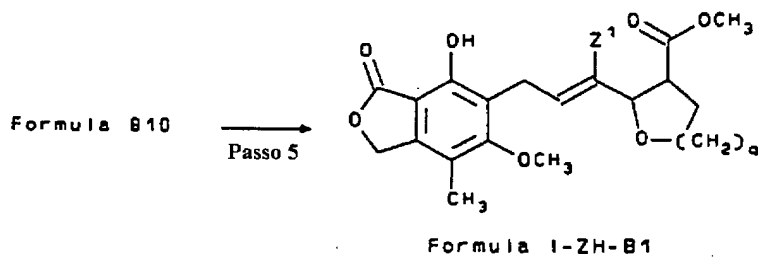
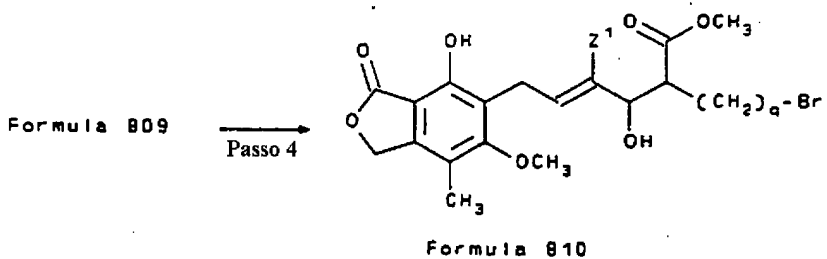
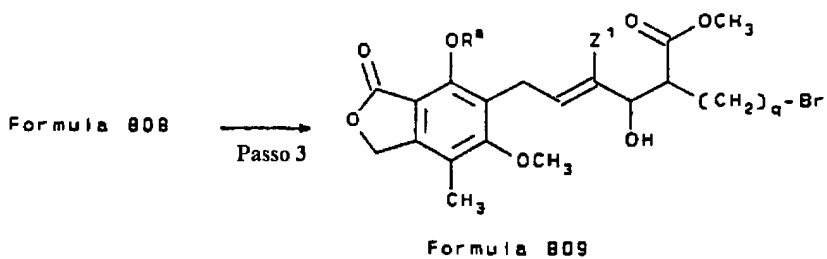
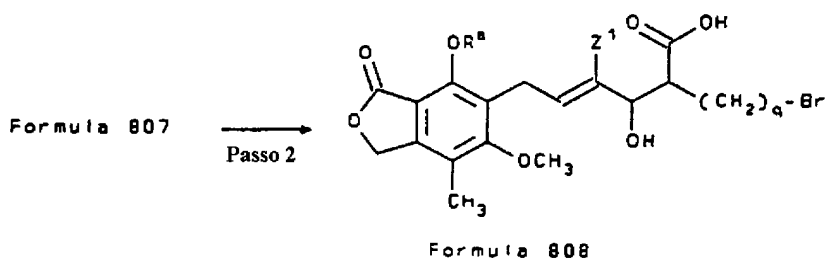
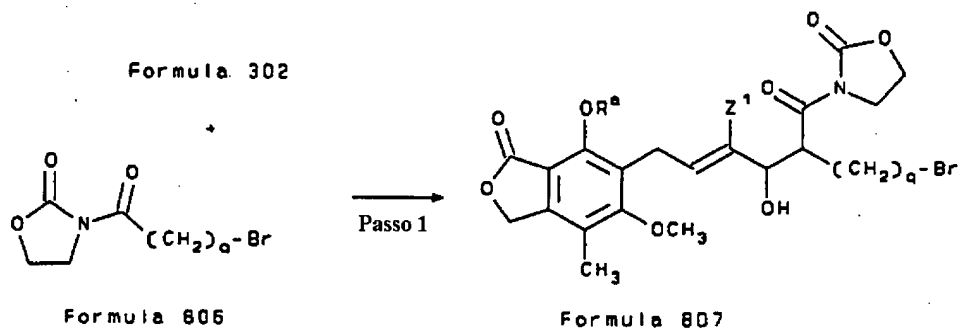
Um composto de Fórmula 805 faz-se reagir com desde 2,0 a 2,5 (preferencialmente 2,3) equivalentes molares de uma base forte (tal como diisopropilamida de lítio, hidreto de sódio ou preferencialmente hexametildisilazida de sódio) num solvente (tal como dioxano ou preferencialmente tetra-hidrofurano). A reacção ocorre entre -20 a 30°C (preferencialmente a 0°C) durante 5 a 60 minutos (preferencialmente 15 minutos) para produzir o cicloalquiléster correspondente de fórmula I-ZH-A1.

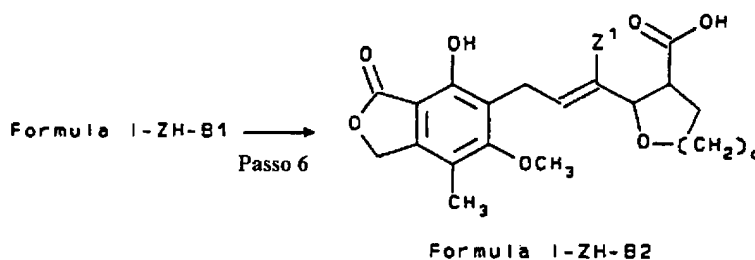
Preparação de Fórmula I-ZH-A2

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZH-A, Passo 7, um éster cicloalílico de Fórmula I-ZH-A1 é hidrolisado para dar o ácido correspondente de Fórmula I-ZH-A2. A hidrólise ocorre como descrito abaixo com referência ao Esquema Reaccional ZA-M, Passo 2.

Compostos de Fórmula I em que Z é uma cadeia lateral de Fórmula ZH na qual D^4 é O ou O-CH_3 são preferencialmente preparados como descrito abaixo no Esquema Reaccional ZH-B.

ESQUEMA REACIONAL ZH-B





Preparação de Fórmula 807

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZH-B, Passo 1, um aldeído de Fórmula 302 (em que Z^5 é metilo) participa numa reacção aldólica com oxazolidinas bromoalquílicas de Fórmula 806 (onde q é 1 ou 2), o qual pode ser preparado por analogia com as reacções descritas in: *J. Am. Chem. Soc.*, **103:2127** (1981), para dar a aciloxazolidinona de Fórmula 807.

Uma oxazolidina de Fórmula 806 faz-se reagir com uma quantidade equimolar de uma base (tal como diisopropilamida de lítio ou preferencialmente di-*n*-butilboriltrifluorometanossulfonato/trietilamina), e então com um aldeído de Fórmula 302. A reacção ocorre entre -78°C a 0°C (preferencialmente -40°C) durante 1 a 12 horas (preferencialmente 3 horas) para produzir a correspondente aciloxazolidinona de Fórmula 807.

Preparação de Fórmula 808

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZH-B, Passo 2, uma aciloxazolidinona de Fórmula 807 é hidrolisada ao ácido carboxílico de Fórmula 808.

Uma aciloxazolidinona de Fórmula 807 faz-se reagir com 1-5

(preferencialmente 3) equivalentes molares de hidróxido de lítio numa mistura de tetra-hidrofurano 3:1 contendo 5-20 (preferencialmente 12) equivalentes molares de peróxido de hidrogénio. A reacção ocorre entre -10°C a 25°C (preferencialmente 0°) durante 5 a 60 minutos (preferencialmente 30 minutos) para dar o ácido carboxílico correspondente de Fórmula 808.

Preparação de Fórmula 809

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZH-B, Passo 3, um ácido carboxílico de Fórmula 808 é desprotegido para dar o fenol correspondente de Fórmula 809, usando o método descrito com respeito ao Esquema Reaccional ZA-M, Passo 1.

Preparação de Fórmula 810

Um fenol de Fórmula 809 é esterificado para dar o éster correspondente de Fórmula 810.

Um fenol de Fórmula 809 é tratado com metanol na presença de 0,05 a 0,2 (preferencialmente 0,1) equivalentes molares de um catalisador ácido (preferencialmente ácido p-toluenossulfónico). A reacção ocorre entre 0 a 50°C (preferencialmente 25°C) durante 1 a 24 horas (preferencialmente 12 horas) para dar o correspondente éster metílico de Fórmula 810.

Preparação de Fórmula I-ZH-B1

Um éster metílico de Fórmula 810 participa numa reacção de ciclização intramolecular para dar o éster ciclizado correspondente de Fórmula I-ZH-B1.

Um éster metílico de Fórmula 810 é tratado com 1,9 a 2,5 (preferencialmente 2,0) equivalenets molares de uma base forte (tal como diisopropilamida de lítio ou preferencialmente hidreto de sódio) em tetra-hidrofurano (ou preferencialmente dimetilformamida). A reacção ocorre entre -10 a 25°C (preferencialmente 0°C) durante 1-12 horas (preferencialmente 2 horas) para dar o correspondente éster ciclizado de Fórmula I-ZH-B1.

Preparação de Fórmula I-ZH-B2

Tal como ilustrado no Esquema Reaccional ZH-B, Passo 6, um éster ciclizado de Fórmula I-ZH-B1 é hidrolisado para dar o correspondente ácido de Fórmula I-ZH-B2, usando o método descrito com respeito ao Esquema Reaccional ZA-M, Passo 2.

Preparação de Fórmula I onde R¹ é Acilo

Um composto de Fórmula I, e.g., preparado como descrito acima, faz-se reagir com 1,0 a 1,5 (preferencialmente 1,1) equivalentes molares de um agente acilante [tal como um halogeneto de acilo (e.g., cloreto de benzoílo) ou um acilanidrido (e.g., anidrido acético) num solvente (tal como éter, tetra-hidrofurano, ou preferencialmente piridina) opcionalmente na presença de desde 1,0 a 2,0 (preferencialmente 1,25) equivalenets molares de uma base orgânica ou inorgânica (tal como carbonato de sódio, carbonato de cézio ou dimetilamino-piridina). A reacção ocorre entre 0 a 60°C (preferencialmente 25°C) durante 1 a 12 horas (preferencialmente 2 horas) para conduzir ao composto correspondente de Fórmula I em que R¹ é acilo.

Preparação de Fórmula I em que R¹ é C(O)-NH-arilo

Os compostos de Fórmula I em que R¹ é C(O)-NH-arilo são preparados, e.g., como descrito na patente No. 3,853,919 dos EUA previamente incorporada.

Preparação de Ésteres de Fórmula I

Os ésteres de Fórmula I (compostos em que G não é H) podem ser preparados como descrito nas Patentes dos EUA Nos. 4,727,069 e 4,753,935, aqui incorporadas por referência, por desprotecção de um precursor (e.g., tal como descrito por referência ao Esquema Reaccional ZA-M, Passos 1) ou como descrito abaixo por ligação de um grupo abandonante e seu deslocamento pelo éster desejado.

Ligação de Grupo Abandonante

Um ácido carboxílico de Fórmula I faz-se reagir com desde 1,0 a 3,0, preferencialmente cerca de 1,5 equivalentes molares de cloreto de eoxalilo ou preferencialmente cloreto de tionilo, num solvente (tal como clorofórmio ou preferencialmente diclorometano) contendo opcionalmente desde 0,01 a 0,05 (preferencialmente 0,03) equivalentes molares de dimetilformamida. A reacção ocorre entre -10 a 30°C (preferencialmente 0°C) durante 1 a 12 horas (preferencialmente 2 horas) para dar o correspondente cloreto de acilo (em que o grupo abandonante é Cl).

Alternativamente, um ácido carboxílico de Fórmula I faz-se reagir com 1,0 a 1,5 (preferencialmente cerca de 1,25) equivalentes molares de carbonildiimidazole, num solvente (tal como tetra-hidrofurano ou preferencial-

mente diclorometano). A reacção ocorre entre 0 a 40°C (preferencialmente 25°C) durante 1 a 12 horas (preferencialmente 2 horas) para dar o correspondente acilimidazole (em que o grupo abandonante é 1-imidazolilo).

Esterificação

Um composto de Fórmula I onde G foi substituído por um halogeneto ou imidazolida é convertido no correspondente alquilo (em que G é O-alquilo), tioalquilo (onde G é S-alquilo), aminoalquilo (onde G é O-(CH₂)_n-NG¹G²) ou compostos aminoalquilo heterocíclico (onde G é O-(CH₂)_n-N=G³), ou nas correspondentes amidas (onde G é NG¹G²).

Um composto de Fórmula I onde G foi substituído por um halogeneto ou por uma imidazolida faz-se reagir com desde 1,0 a 5,0 (preferencialmente 2) equivalentes molares de um álcool, um tiol ou amoníaco, uma monoalquil- ou dialquil-amina, ou um aminoálcool heterocíclico, opcionalmente na presença de desde 1,0 a 1,5 (preferencialmente 1,25) equivalentes molares de uma base orgânica terciária (tal como 4-dimetilaminopiridina ou preferencialmente trietilamina) num solvente orgânico (tal como dioxano, tetra-hidrofurano ou preferencialmente diclorometano). A reacção ocorre entre -10 a 50°C (preferencialmente 25°C) durante 1 a 24 horas (preferencialmente 4 horas) para produzir os compostos correspondentes de Fórmula I onde G é outro diferente de OH.

Preparação de Sais de Fórmula I

Alguns dos compostos de Fórmula I podem ser convertidos nos correspondentes sais de adição de ácido. A conversão é conseguida por tratamento com uma quantidade estequiométrica de um ácido apropriado, tal como ácido clorídrico (e.g., 3 equivalentes molares para formar o sal tricloridrato). Tipica-

mente, a base livre é dissolvida num solvente orgânico polar, tal como metanol ou etanol, e o ácido é adicionado em água, metanol ou etanol. A temperatura é mantida entre 0°C a 50°C. O sal correspondente precipita espontaneamente ou pode ser separado da solução por acção de um solvente menos polar.

Os sais de adição de ácido dos compostos de Fórmula I podem ser decompostos para dar as bases livres correspondentes por tratamento com um excesso de uma base adequada, tal como amoníaco ou bicarbonato de sódio, tipicamente na presença de um solvente aquoso, e a uma temperatura entre 0°C e 50°C. A forma de base livre é isolada por meios convencionais, tais como extracção com um solvente orgânico.

Alguns dos compostos de Fórmula I podem ser convertidos nos correspondentes sais de adição de base. A conversão é conseguida por tratamento com uma quantidade estequiométrica de uma base apropriada, tal como carbonato de sódio, bicarbonato de potássio, hidróxido de lítio, etanolamina, trometamina, e semelhantes a gosto. Tipicamente, o ácido livre é dissolvido num solvente polar orgânico, tal como metanol ou etanol, e a base é adicionada em água, metanol ou etanol. A temperatura é mantida entre 0°C a 50°C. O sal correspondente precipita espontaneamente ou pode ser separado da solução através da utilização de um solvente menos polar, ou o sal pode ser isolado por evaporação de todos os solventes, e opcionalmente recristalizando o resíduo assim obtido a partir de um solvente adequado, ou de uma mistura de solventes, por exemplo, metanol, etanol, propanol, acetato de etilo, acetonitrilo, tetra-hidrofurano, éter dietílico, e outros.

Processos Preferidos e Últimos Passos

Um composto de Fórmula I onde R¹ é substituído por um grupo protector é desprotegido.

Um composto de Fórmula I em que G é C₁-C₆-alcoxilo é hidrolisado ao correspondente ácido em que G é OH.

Um composto de Fórmula I em que G é OH é esterificado para dar o composto correspondente em que G é C₁-C₆-alcoxilo, C₁-C₆-tioalquilo, NG¹G², O-(CH₂)_n-NG¹G², ou O-(CH₂)_n-N=G³.

Um composto de Fórmula I faz-se contactar com um ácido farmacêuticamente aceitável ou uma base para formar o ácido correspondente ou sal de adição de base.

Um sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável de Fórmula I faz-se contactar com uma base para formar a base livre correspondente de Fórmula I.

Compostos Preferidos

Geralmente preferidos são os compostos de Fórmula I em que R¹ é H, G é OH, e Z é uma cadeia lateral de Fórmulas ZA, ZB, ZE, ou ZH.

Dos compostos de Fórmula I em que Z é uma cadeia lateral de Fórmula ZA, são preferidos os compostos em que Z¹ é metilo, Z² é H ou metilo, Z³ é metilo ou etilo, e Z⁴ é H; particularmente os compostos em que Z² e Z³ são metilo, e em que Z² é H e Z³ é metilo ou etilo especialmente na configuração (S).

Dos compostos de Fórmula I em que Z é uma cadeia lateral de Fórmula ZB, são preferidos os compostos em que D¹-D² é -CH₂-CH₂-CH₂- ou -CH₂-CH₂-, e Z⁵ é H, metilo ou etilo; particularmente os compostos em que Z⁵ é metilo ou etilo, especialmente metilo.

Entre os compostos de Fórmula I em que Z é uma cadeia lateral de Fórmula ZE, são preferidos aqueles compostos em que Z⁵ é H ou C₁-C₆-alquilo (particularmente metilo), Z⁶ é H ou C₁-C₆-alquilo (particularmente 3-metilo), e Z⁷ é H.

Entre os compostos de fórmula I em que Z é uma cadeia lateral de Fórmula ZH, são preferidos aqueles compostos onde Z¹ é C₁-C₆-alquilo (particularmente metilo), e D⁴ é -CH₂-, CH₂-CH₂- ou -CH₂-O.

No presente, os compostos mais preferidos são:

Ácido (+) (E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2,3,4-trimetil-4-hexenóico;

Ácido (E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2(S),4-dimetil-4-hexenóico; ou

Ácido (+)-(E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2,3,4-trimetil-4-hexenóico

Ácido (E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2(S)-etil-4-metil-4-hexenóico.

Ácido (-)-2-{2-[-2-[1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il]etilideno]ciclo-hex-1(S)-il}2-metil-acético;

Ácido 2-{2-[-2-[1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il]etilideno]ciclopent-1(S)-il}acético;

Ácido 2-{2-[-2-[1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il]etilideno]ciclopent-1(S)-il}acético;

Ácido 2-{2-[-2-[4-hidroxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il]etilideno]ciclohex-1(S)-il}2(S)-metil-acético.

Ácido 2-{2-[-2-[1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il]etilideno]ciclopent-1(S)-il}2(S)-etil-acético;

Ácido (-) 2-{2-[2-[1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il]etilideno]ciclopent-1(S)-il}2-metil-acético, incluindo os isómeros ácido 2(R)-metilacético e 2(S)-metilacético ;

Ácido (-) 2-{4-[2-[1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il]etilideno]tetra-hidropiran-3-il}acético;

Ácido (E)-2-[3-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-1-metilprop-1-en-1-ilo]-tetra-hidropirano-1-carboxílico.

Ácido (E)-2(S)-{4-[2-[1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il]etilideno]tetra-hidropiran-3(S)-il}propiónico;

Ácido (E)-2-[3-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-1-metilprop-1-en-1-ilo]-ciclopentano-1-carboxílico;

Ácido (E)-2-[3-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-1-metilprop-1-en-1-ilo]-ciclo-hexano-1-carboxílico; mais particularmente:

Ácido (+) (E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2,3,4-trimetil-4-hexenóico (tendo um ponto de fusão de 146-148°C quando recristalizado de hexano/cloreto de metileno);

Ácido (E)-2(S)-{4-[2-[1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il]etilideno]tetra-hidropiran-3(S)-il}propiónico;

Ácido (-) 2-{2-[2-[1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il]etilideno]ciclopent-1(S)-il}-2-metil-acético, incluindo os isómeros ácido 2(R)-metilacético e 2(S)-metilacético.

Utilidade, Testes e Administração

Utilidade Geral

Os compostos da presente invenção, os sais farmacologicamente aceitáveis resultantes e as composições farmacêuticas aqui incluídas (colectivamente designados os "compostos" para objectivos da descrição seguinte) são úteis

como agentes imunossupressores, agentes anti-inflamatórios, agentes anti-tumorais, agentes anti-proliferativos, agentes anti-virais e agentes anti-psoríaticos em mamíferos, quer domésticos (gado, porcos, carneiros, cabras, cavalos), animais de estimação (gatos, cães), ou preferencialmente humanos. Os compostos são inibidores da desidrogenase do monofosfato de inosina (IMPDH) e por isso inibem a *síntese de novo* da purina; têm efeitos anti-proliferativos (e.g., contra as células do músculo liso e contra ambos os linfócitos B e T) e inibem a formação de anticorpos e a glicosilação das moléculas de adesão celular nos linfócitos e células endoteliais.

Como agentes imunossupressores, os compostos são úteis no tratamento de desordens relacionadas com doenças auto-imunes, por exemplo: Diabetes Mellitus Tipo I; Doença de Bowel Inflamatória (e.g., Doença de Crohn e Colite Ulcerativa); Lupus Eritematoso Sistémico; Hepatite Activa Crónica; Esclerose Múltipla; Doença de Grave; Tiroidite de Hashimoto; Síndrome de Behcet; Mistenia Gravis; Síndrome de Sjogren; Anemia Perniciosa; Insuficiência adrenal Idiopática; e Síndromas Autoimunes Poliglandulares Tipo I e Tipo II.

Os compostos são também úteis como agentes imunossupressores no tratamento de Asma, Anemia Imuno-hemolítica, Glomerulonefrite, e Hepatite. O uso preventivo dos compostos como agentes imunossupressores inclui o tratamento da rejeição de enxertos, por exemplo, nas doenças cardíaca, do pulmão, pancreática, renal, do fígado, da pele e enxertos da córnea, e prevenção de doenças resultantes de rejeição de transplantes pelo hospedeiro.

Os compostos são úteis como inibidores das respostas proliferativas em danos vasculares, por exemplo, estenose a seguir a uma lesão na parede de um vaso sanguíneo numa restenose pós-angioplástica, e numa restenose pós-cardíaca de cirurgia com "by-pass".

Os compostos são úteis como agentes anti-inflamatórios, por exemplo, no tratamento da Artrite Reumatóide, Artrite Reumatóide Juvenil e Uveíte.

Como agentes anti-tumorais, os compostos são úteis no tratamento de tumores sólidos e malignos de origem linforeticular. Por exemplo, a utilidade dos compostos para o tratamento de tumores sólidos inclui: cancro da cabeça e do pescoço, incluindo carcinoma celular escamoso; cancro do pulmão, incluindo carcinoma de pulmão de célula pequena e de célula não-pequena; tumores mediastenais; cancro esofágico, incluindo adenocarcinoma e carcinoma de célula escamosa; cancro pancreático; cancro do sistema hepatobiliar, incluindo carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma, carcinoma da parede da bexiga e carcinoma do tracto biliar; carcinoma do intestino delgado, incluindo adenocarcinoma, sarcoma, linfoma e carcinóides; cancro colorectal, incluindo carcinoma do cólon e carcinoma rectal; carcinoma metastático; cancros do sistema genitourinário, incluindo cancro ovariano, sarcoma uterino, e carcinoma da célula renal, ureteral, da bexiga, da próstata, uretral, peniana, testicular, vulvar, vaginal, cervical, endometrial, e da trompa de Falópio; cancro da mama; cancro do sistema endócrino; sarcoma de tecidos moles; mesoteliomas malignos; cancro da pele, incluindo carcinoma de célula escamosa, carcinoma e melanoma da célula basal; cancro do sistema nervoso central; tumores malignos do osso; e neoplasmas da célula plasmática.

Como agentes anti-tumorais para tratamento de malignidades de origem linforeticular, os compostos são úteis no tratamento, por exemplo: Linfomas e Leucemias, incluindo malignidades das linhas celulares B, T e promonocitos, Micoses Fungoides, Linfoma Não-Hodgkins, Malignidades das Células do Linfoma de Burkitt, e outros Linfomas resultantes de Linfocitos B

EBV-transformados, Linfomas resultantes de infecções virais Epstein-Barr em receptores de enxertos, Leucemia Crónica Linfocítica, Leucemia Linfocítica Aguda e Leucemia da Célula Pilosa.

Como agentes anti-virais, os compostos são úteis no tratamento de, por exemplo: retrovíroses, incluindo Víroses de T-leucemia Humana, tipos I e II (HTLV-1 e HTLV-2), Víroses de Imunodeficiência Humana, Tipos I e II (HIV-1 e HIV-2) e, Virus do Carcinoma Nasofaríngeo Humano (NPCV) e no tratamento de Víroses de vidas ao Virus Herpes, incluindo B-linfócitos infectados com EBV, Infecção CMV, Virus Herpes Tipo 6, herpes Simplex, Tipos 1 e 2, (HSV-1, HSV-2) e Herpes Zoster.

Como agentes anti-psoriáticos, os compostos são úteis no tratamento, por exemplo, da psoríase e artrite psoriática.

Testes

O teste da actividade é conduzido como descrito nas referências seguintes, e por modificações subsequentes.

A actividade geral anti-inflamatória, anti-viral, anti-tumoral, anti-psoriática, e/ou imunossupressora está associada à inibição da Desidrogenase do 5'-Monofosfato de Inosina ("IMPDH"). Ensaios *in vitro* medindo a inibição de IMPDH, por exemplo, através da determinação do nível de formação de NADH de acordo com o método de Anderson, J. H. E Sartorelli, A. C., *J. Biol. Chem.*, **243**:4762-4768 (1968) são preditivos de tal actividade.

Testes de avaliação preliminar em animais para determinar o potencial de actividade anti-inflamatória incluem o ensaio adjuvante de artrite,

e.g., de acordo com o método de Pearson, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **91**:95-101 (1956). Também, testes *in vitro*, por exemplo aqueles que usam **explantes** sinoviais de pacientes com artite reumatóide, Dayer, *et al.*, *J. Exp. Med.*, **145**:1399-1404 (1977), são úteis para determinar se os compostos exibem actividade anti-inflamatória.

A actividade auto-imune é determinada, por exemplo, utilizando encefalomielite alérgica experimental, por uma modificação de um procedimento inicialmente descrito por Crieg, *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **173**:85 (1970).

Ensaio clínico humano para determinar a eficácia no tratamento da asma são conduzidos, e.g., como descrito por Erzurum, Leff, Cochran, *et al.*, "Lack of benefit of methotrexate in severe, steroid-dependent asthma. A double-blind, placebo controlled study." *Ann. Int. Med.*, **114**:353-360 (1991).

A actividade para prevenir a rejeição de um órgão ou tecido de enxertos em modelos animais experimentais é determinada, por exemplo, como descrito por Hao, *et al.*, *J. Immunol.*, **139**:4022-4026 (1987). Além disso, a Patente US No. 4,707,443 e EP 226062, incorporada aqui por referência, também descreve ensaios para actividade na prevenção de rejeição de enxertia por detecção dos níveis de IL-2R. Ensaio clínico humano para estabelecer a eficácia na prevenção da rejeição de transplantes de órgãos sólidos (tal como renal) são conduzidos, e.g., como descrito por Lindholm, Albrechtsen, Tufveson, *et al.*, "A randomized trial of cyclosporin and prednisolone versus cyclosporin, azathioprine and prednisolone in primary cadaveric renal transplantation", *Transplantation*, **54**:624-631 (1992). Ensaio clínico humano para doença de rejeição hospedeiro vs. Enxerto são conduzidos, e.g., como descrito por Storb, Deeg, Whitehead, *et al.*, "Methotrexate and cyclosporin compared with

cyclosporin alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia.", *New England J. Med.*, 4314:729-735 (1986).

A actividade imunossupressora é determinada tanto por procedimentos *in vivo* como *in vitro*. A actividade *in vivo* é determinada, e.g., utilizando uma modificação do ensaio da placa hemolítica de Jerne, [Jerne, *et al.*, "The agar plaque technique for recognizing antibody producing cells," *Cell-bound Antibodies*, Amos, B. And Kaprowski, H., editores (Wistar Institute Press, Philadelphia) 1963, p. 109]. A actividade *in vitro* é determinada, e.g., por uma adaptação do procedimento descrito por Greaves, *et al.*, "Activation of human T and B lymphocytes by polyclonal mitogens," *Nature*, 248:698-701 (1974).

A actividade anti-viral é determinada, por exemplo, pelo procedimento descrito por Smee, *et al.* ["Anti-Herpesvirus Activity of the Acyclic Nucleoside 9-(1,3-Di-hydroxy-2-Propoxymethyl)Guanidine," *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 23(5):676-682(1983)], ou tal como descrito por Planterose ["Antiviral and cytotoxic effects of mycophenolic acid," *Journal of General Virology*, 4:629 (1969)].

A actividade anti-viral pode de modo semelhante ser determinada pela medida da actividade da transcriptase inversa, por exemplo, de acordo com o método descrito por Chen *et al.*, *Biochem. Pharm.*, 36:4361 (1987).

Ensaio clínico humano para determinação da eficácia anti-HIV (em conjunto com cenários de tratamento clínico) são descritos e citados, por exemplo, por Sande, *et al.*, "Antiretroviral Therapy for Adult HIV-Infected Patients," *JAMA*, 270 (21):2583-2589 (1993). Um ensaio clínico em grande escala pode ser conduzida, e.g., tal como descrito por Volberding, P.A., *et al.*, "Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection: a

controlled trial in persons with fewer than 500 CD4 positive cells per cubic millimeter," *New England J. Med.*, **322** (14):941-949 (1990). Um ensaio clínico de menor escala (Fase I) pode ser conduzida, e.g., como descrito por Browne, *et al.*, "2', 3'-Didehydro-3'-deoxythymidine (d4T) in Patients with AIDS or AIDS-Related Complex: A Phase I Trial," *J. Infectious Diseases*, **167**:21-29 (1993).

Testes para actividade sistémica em psoríase podem ser realizados, por exemplo, como descrito por Spatz, *et al.*, "Mycophenolic acid in psoriasis," *British Journal of Dermatology*, **98**:429 (1978).

Testes para actividade anti-tumoral podem ser realizados, por exemplo, como descrito por Carter, *et al.*, ["Mycophenolic Acid: an anticancer compound with unusual properties," *Nature*, **223**:848 (1969)].

A actividade *in vitro* para tratamento da estenose é demonstrada, por exemplo, pela inibição da proliferação das células do músculo liso, tal como estabelecido pelo seguinte ensaio de proliferação de células de músculo liso arterial humano. As células de músculo liso arterial humano são desenvolvidas em cultura. Um grupo teste é tratado com o composto teste adicionado a concentrações seleccionadas em meio fresco. Ambos os grupos recebem 2mCi de timidina tritiada ($^3\text{HTdR}$), um marcador isotópico. Após 24 horas, as células são recolhidas e a quantidade de marcador incorporada em ADN é contada por cintilação; esta é comparada entre o grupo teste e o grupo de controlo, sendo a quantidade proporcional à proliferação celular. A inibição da proliferação das células de músculo liso é estabelecida quando o grupo teste apresenta uma contagem de radioisótopo mais baixa que o grupo de controlo. São determinadas as concentrações do grupo teste requeridas para inibir a proliferação em 50% (a CI_{50}), e para inibir a proliferação em mais de 95%.

A actividade *in vivo* para tratamento de estenose é demonstrada, por exemplo, em modelos de rato e porco para estenose arterial. No modelo de rato, um grupo de teste é tratado com o melhor composto teste, começando 6 dias antes e continuando durante 14 dias após lesão na artéria carótida esquerda; o grupo teste é comparado com um grupo controlo recebendo excipiente (veículo) sem o composto teste. A lesão é conseguida através de uma perfusão suave de ar através de uma secção de 10 mm de comprimento da artéria esquerda. A artéria direita é deixada intacta. As secções transversais arteriais (10mm) são obtidas de ambas as artérias direita e esquerda de cada indivíduo, e é medida a área da parede do vaso (endotélio, camada intima, camada média). A quantidade de proliferação vascular é calculada através da subtracção da área média da zona intacta da artéria carótida direita em relação à área média da zona lesionada da artéria carótida esquerda. A redução na proliferação vascular é estabelecida quando o grupo teste mostra menos proliferação que o grupo controlo.

Ensaio clínico humano para restenose após angioplastia coronária são conduzidas, e. G., como descrito por Serruys, Rutsch, Heyndrickx, *et al.*, "prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty with thromboxane A₂-receptor blockade: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial." *Circulation*, **84**:1568-80 (1991).

Administração

Os compostos de Fórmula I são administrados a uma dose terapêuticamente eficaz, e.g., uma dosagem suficiente para providenciar o tratamento para os estados de doença previamente descritos. A administração dos compostos desta invenção ou dos sais farmacologicamente aceitáveis resultantes pode ser por via de qualquer dos modos aceites de administração para agentes que servem semelhantes finalidades. Os compostos podem ser usados tanto

profilacticamente (e.g., para prevenir a rejeição de enxertos) e terapêuticamente.

Enquanto os níveis de dosagem humana têm ainda de ser otimizados para os compostos desta invenção, geralmente, uma dose diária é desde cerca de 0,01 a 100,0 mg/kg de peso do corpo, preferencialmente cerca de 0,1 a 64,3 mg/kg de peso do corpo, e mais preferencialmente cerca de 0,3 a 43,0 mg/kg de peso corporal. Assim, para administração a uma pessoa de 70kg, o intervalo de dosagem seria entre cerca de 0,7 mg a 7 g por dia, preferencialmente cerca de 7,0 mg a 4,5 g por dia, e mais preferencialmente cerca de 21 mg a 3,0 g por dia. A quantidade de composto activo administrado será, com certeza, dependente do indivíduo e estado de doença a ser tratado, a severidade da aflicção, a maneira e calendário da administração (e.g., administração oral um dia antes de quimioterapia do cancro e administração intravenosa durante a quimioterapia do cancro) e o julgamento do médico que prescreve.

Ao empregar os compostos desta invenção para tratamento das condições acima descritas, qualquer modo farmacêuticamente aceitável de administração pode ser usado. Os compostos de Fórmula I podem ser administrados quer isolados ou em combinação com outros excipientes farmacêuticamente aceitáveis, incluindo formas de dosagem sólidas, semi-sólidas, líquidas ou aerossóis, tais como, por exemplo, comprimidos, cápsulas, pós, líquidos, injectáveis, suspensões, supositórios, aerossóis ou a gosto. Os compostos de Fórmula I podem também ser administrados em formas de dosagem de libertação controlada ou lenta, incluindo injeções "depot", bombas osmóticas, pilhas pílulas, pensos transdérmicos (incluindo electrotransporte), e outros, para a administração prolongada do composto a uma velocidade pré-determinada, preferencialmente em formas de dosagem unitária adequadas para uma administração única de dosagens precisas. As composições incluirão tipicamente um transportador farmacêutico convencional ou excipiente e um

composto de Fórmula I ou um sal derivado farmaceuticamente aceitável. Estas composições podem também incluir outros agentes medicinais, agentes farmacêuticos, veículos, adjuvantes, etc., tais como agentes modificadores da resistência múltipla a fármacos, esteróides, imunossuppressores tais como ciclosporina A, azatiopreno, rapamicina, FK-506, brequinar, leflunomida e vincristina.

Geralmente, dependendo do modo pretendido de administração, a composição farmaceuticamente aceitável conterá cerca de 0,1% a 90%, preferencialmente cerca de 0,5% a 50%, por peso de um composto ou sal de Fórmula I, sendo o restante constituído por excipientes farmaceuticamente adequados, veículos, etc.

Uma maneira preferida de administração para as condições pormenorizadas acima é oral, usando um regime de dosagem diária conveniente que pode ser ajustada de acordo com o grau da aflição. Para tal administração oral, uma composição farmaceuticamente aceitável é formada pela incorporação de qualquer dos excipientes normalmente empregues, tal como, por exemplo, manitol, lactose, amido, povidona, estearato de magnésio, sacarinato de sódio, talco, celulose, croscarmelose de sódio, glucose, gelatina, sacarose, carbonato de magnésio, e outros. Tais composições adquirem a forma de soluções, suspensões, comprimidos, comprimidos dispersíveis, pílulas, cápsulas, pós, formulações de libertação controlada e outros.

Preferencialmente as composições adquirirão a forma de uma pílula ou comprimido. Assim a composição conterá, em conjunto com o ingrediente activo, um diluente como lactose, sacarose, fosfato dicálcio, ou a gosto; um lubrificante tal como estearato de magnésio ou semelhante; um desintegrante tal como croscarmelose de sódio ou semelhante; e um ligante tal como amido, goma

acácia, polivinilpirrolidona, gelatina, celulose e derivados resultantes, e outros semelhantes.

Composições líquidas farmacologicamente administráveis podem, por exemplo, ser preparadas por dissolução, dispersão, etc., de um composto activo tal como definido acima e adjuvantes farmacológicos opcionais num veículo, tal como, por exemplo, água, solução salina, dextrose aquosa, glicerol, glicóis, etanol, e outros, para subseqüentemente formar uma solução ou suspensão. Se desejado, a composição farmacêutica a ser administrada pode também conter quantidades menores de substâncias auxiliares não tóxicas tais como agentes molhantes, agentes de suspensão, agentes emulsificantes, ou agentes solubilizantes, agentes tamponantes de pH e semelhantes, por exemplo, acetato de sódio, citrato de sódio, derivados de ciclodextrina, polioxietileno, monolaurato ou estearato de sorbitano, etc. São conhecidos métodos actuais para preparação de tais formas de dosagem, ou serão aparentes, para aqueles peritos nesta arte; por exemplo, ver *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 15th Edition, 1975. A composição ou formulação a ser administrada conterá, em qualquer circunstância, uma quantidade do composto activo numa quantidade eficaz para aliviar os sintomas do sujeito a ser tratado.

Podem ser preparadas formas de dosagem ou composições contendo ingrediente activo no intervalo de 0,005% a 95% com o balanço acertado com um veículo farmacologicamente aceitável.

Para administração oral, uma composição farmacêutica aceitável é formada pela incorporação de quaisquer dos excipientes normalmente empregues, tais como, por exemplo manitol de diversos graus farmacêuticos, lactose, amido, estearato de magnésio, talco, povidona, derivados de celulose, croscarmelose de

cálcio, glucose, sacarose, carbonato de magnésio, sacarinato de sódio, talco e outros semelhantes. Tais composições tomam a forma de soluções, suspensões, comprimidos, cápsulas, pós, formulações de libertação controlada e outros. Tais composições podem conter 0,01%-95% de ingrediente activo, preferencialmente 0,1-50%.

Para uma forma de dosagem sólida contendo um líquido, a solução ou suspensão, em por exemplo propilenocarbonato, óleos vegetais ou triglicéridos, é preferencialmente encapsulada numa cápsula de gelatina. Tais soluções de éster, e a preparação e encapsulação resultante, são reveladas nas Patentes Nos. 4,328,245; 4,409,239; e 4,410,545. Para uma forma de dosagem líquida, a solução, e.g., em polietilenoglicol, pode ser diluída com uma quantidade suficiente de um veículo líquido farmacologicamente aceitável, e.g., água, para ser facilmente medida para administração.

Alternativamente, formulações líquidas ou semi-sólidas ora podem ser preparadas por dissolução ou dispersão do composto activo ou sal em óleos vegetais, glicóis, triglicéridos, ésteres propilenoglicol (e.g. propilenocarbonato) e semelhantes, e encapsulando estas soluções ou suspensões em conchas de cápsulas de gelatina mole e dura.

Outras formulações úteis incluem aquelas estabelecidas nas Patentes U.S. Nos. Re. 28,819 e 4,358,603.

A administração parentérica é geralmente caracterizada por injeção, quer subcutaneamente, intramuscularmente ou intravenosamente. Injectáveis podem ser preparados em formas convencionais, quer como soluções líquidas ou suspensões, formas sólidas adequadas para solução ou suspensão num líquido prioritariamente à injeção, ou como emulsões. Excipientes adequados são, por

exemplo, água, solução salina, dextrose, glicerol, etanol ou a gosto. Além disso, se desejado, as composições farmacêuticas a ser administradas podem também conter quantidades menores de substâncias auxiliares não-tóxicas tais como agentes molhantes ou emulsionantes, agentes tamponantes de pH, estimulantes de solubilidade, e semelhantes, tais como por exemplo, acetato de sódio, polioxi-etileno, monolaurato de sorbitano, trietanolaminaoleato, ciclodextrinas, etc.

Uma estratégia mais recentemente desenvolvida para administração parentérica emprega a implantação de um sistema de libertação lenta ou sistema de libertação controlada, de tal modo que seja mantido um nível constante de dosagem. Ver, e.g., Patente U.S. No. 3,710, 795.

A percentagem de composto activo contida em tais composições parentéricas está altamente dependente da natureza específica resultante, bem como a actividade do composto e as necessidades do indivíduo. Contudo, percentagens de ingredientes activos desde 0,01% a 10% em solução são empregues, e serão superiores se a composição for sólida e que seja subsequentemente diluída nas percentagens acima descritas. Preferencialmente a composição compreenderá 0,2-2% do agente activo em solução.

Formulações do composto activo ou de um sal podem também ser administradas ao tracto respiratório como um aerossol ou solução para um nebulizador, ou como um pó microfino para insuflação, isolado ou em combinação com um veículo inerte tal como a lactose. Em tal caso, as partículas da formulação têm diâmetros de menos de 50 microns, preferencialmente menos de 10 microns.

EXEMPLOS

As seguintes preparações e exemplos são dados para permitir àqueles peritos na arte compreender melhor e praticar a presente invenção. Estas não devem ser consideradas como limitativas do âmbito da invenção, mas meramente como sendo portanto ilustrativas e representativas.

EXEMPLO ZA-1

ZA-1A. Fórmula 102 onde R^a é t-butildimetilsililo

Ao (E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-4-metil-4-hexenoato de metilo (*Tetrahedron*, **28**, 4395, 1972) (10,0 g) em dimetilformamida (75 mL) foi adicionado cloreto de t-butildimetilsililo (4,97 g) e imidazole (2,24g). A mistura foi aquecida a 50°C durante 1 horas, de seguida deixada à temperatura ambiente durante 24 horas, e despejada em água e extraída com acetato de etilo. O extracto foi lavado duas vezes com água, seco sobre sulfato de magnésio e evaporado sob vácuo para dar (E)-6-(4-t-butildimetilsililoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-4-metil-4-hexenoato de metilo sob a forma de um sólido de cor creme.

ZA-1B. Fórmula 102 Onde R^a é metoxietoximetoxilo

Ao (E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-4-metil-4-hexenoato de metilo (61,0 g) em cloreto de metileno (1000 mL) a 0°C foi adicionada diisopropiletilamina (30,4 g) e cloreto de metoxietoximetoxilo (29,2 g). Após 3 ½ horas a solução foi lavada com ácido clorídrico diluído, seca e evaporada para dar (E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-4-metoxietoximetoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-4-metil-4-hexenoato de metilo como um óleo.

ZA-1C. Fórmula 102 Variação do Éster Alquílico

Seguindo o procedimento da Parte A ou B e substituindo (E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-4-metil-4-hexenoato de metilo com outro éster alquílico, tal como (E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-4-metil-4-hexenoato de metilo, são obtidos os correspondentes ésteres protegidos *t*-butildimetilsilíco e metoxietoximetoxílico, tal como (E)-6-(4-*t*-butildimetilsililoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-4-metil-4-hexenoato de etilo.

EXEMPLO ZA-2

ZA-2A. Fórmula 103 Onde R^a é *t*-butildimetilsililo

Uma solução de (E)-6-(4-*t*-butildimetilsililoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-4-metil-4-hexenoato de metilo (11,0 g) em metanol (125 mL), diclorometano (125 mL) e piridina (2 mL) foi arrefecida a -78°C e submetida ao borbulhar de uma corrente de oxigénio ozonizado. Desenvolveu-se uma cor azul ao fim de 45 minutos indicando a presença de ozono por reagir. Foi então adicionado sulfureto de dimetilo (5 mL) e o banho de arrefecimento foi removido. Após 16 horas a solução foi lavada com ácido clorídrico diluído, solução aquosa de bicarbonato de sódio e de seguida água, e depois seca e evaporada. O resíduo foi cromatografada sobre silicagel, eluído com hexano:acetato de etilo 2:1, de modo a produzir 2-(4-*tert*-butildimetilsililoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-acetaldeído, p.f. 88-92°C (éter).

ZA-2B. Fórmula 103 Onde R^a é metoxietoximetoxilo

Ao (E)-6-(1,3-di-hidro-6-metoxi-4-metoxietoximetoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-4-metil-4-hexenoato de metilo (76,0 g) em metanol (300 mL) foi adicionado hidróxido de sódio aquoso 1N (300 mL). Após 1 ½ horas a

solução foi diluída com água, lavada duas vezes com éter, e então acidificada com ácido clorídrico diluído. A solução acidificada foi extraída com éter, e o extracto foi seco e evaporado para dar ácido (E)-6-(1,3-di-hidro-6-metoxi-4-metoxietoximetoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-4-metil-4-hexenóico, p.f. 77-82°C (éter-hexano).

Seguindo o procedimento da Parte A e substituindo (E)-6-(4-t-butildimetilsililoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-4-metil-4-hexenoato de metilo com ácido (E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-4-metoxietoximetoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-4-metil-4-hexenóico, foi obtido 2-(1,3-di-hidro-6-metoxi-4-metoxietoximetoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-acetaldeído, p.f. 61-63°C (hexano-acetato de etilo).

EXEMPLO ZA-3

ZA-3A. Fórmula 104 Onde R^a é t-Butildimetilsililo, Z¹ é Metilo, e Z² é Hidrogénio

A uma solução de 2-(4-t-butildimetilsililoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-acetaldeído (5,25 g) em THF (70 mL) a -70°C foi adicionado brometo de 2-propenilmagnésio 1N em THF (19 mL). A solução foi conservada a -40°C durante 15 minutos, e de seguida foi adicionada solução aquosa saturada de cloreto de amónio (80 mL). A mistura foi extraída com éter, e o extracto seco e evaporado, para dar 4-(4-terc-butildimetilsililoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-3-hidroxi-2-metilbut-1-eno, p.f. 133-4°C (éter terc-butilmetílico/hexano).

ZA-3B. Fórmula 104 Variando R^a, Z¹ e Z²

Seguindo o procedimento da parte A e substituindo brometo de 2-

propenilmagnésio 1N por compostos de Fórmula 103a identificados na tabela seguinte:

Fórmula 103a		
M	Z ¹	Z ²
MgBr	Etilo	H
MgBr	n-Propilo	H
MgBr	CF ₃	H
MgBr	H	H
MgBr	H	Metilo
MgBr	Metilo	Metilo
MgBr	Metilo	t-Butilo
MgBr	CF ₃	Metilo
Li	Metilo	H

São obtidos os compostos correspondentes de Fórmula 104 identificados na seguinte tabela (onde TBDMS significa t-butildimetilsililo).

Fórmula 104		
Ra	Z ¹	Z ²
TBDMS	Etilo	H
TBDMS	n-Propilo	H
TBDMS	CF ₃	H
TBDMS	H	H
TBDMS	H	Metilo
TBDMS	Metilo	Metilo
TBDMS	Metilo	t-Butilo
TBDMS	CF ₃	Metilo
TBDMS	Metilo	H

ZA-3C. Fórmula 104 Onde R^a é metoxietoximetoxilo

Seguindo o procedimento das Partes A ou B acima e substituindo pelos 4-*t*-butildimetilsilil-acetaldeídos os correspondentes 4-metoxietoximetoxi-acetaldeídos de Fórmula 103 (preparados, e.g., como descrito no Exemplo 2B) são obtidos os compostos correspondentemente protegidos de Fórmula 104, os quais podem sequencialmente ser empregues nos exemplos seguintes (a substituição dos grupos protectores não será especificamente descrita).

EXEMPLO ZA-4

ZA-4A. Fórmula 105 Onde R^a é *t*-Butildimetilsililo, Z¹ e Z⁴ são Metilo, Z² e Z³ são Hidrogénio, e Alquilo é Metilo

Uma solução de 4-(4-*t*-butildimetilsililoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-3-hidroxi-2-metilbut-1-eno (0,91 g) em trimetil-ortopropionato (25 mL) e ácido propiónico (0,08 mL) foi aquecida a 110°C durante 2,5 horas. Os solventes foram evaporados sob vácuo para produzir (E)-6-(4-*terc*-butildimetilsililoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2,4-dimetil-4-hexenoato como um óleo.

ZA-4B. Fórmula 105 Variando, Z¹ e Z²

Seguindo o procedimento da parte A e substituindo 4-(4-*terc*-butildimetilsililoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-3-hidroxi-2-metilbut-1-eno, e.g., com os compostos de Fórmula 104 preparados como descrito no Exemplo 3B, são obtidos os compostos de Fórmula 105 (onde alquilo é metilo) identificados na seguinte tabela.

Fórmula 105				
R ^a	Z ¹	Z ²	Z ³	Z ⁴
TBDMS	Etilo	H	H	Metilo
TBDMS	n-Propilo	H	H	Metilo
TBDMS	CF ₃	H	H	Metilo
TBDMS	H	H	H	Metilo
TBDMS	H	Metilo	H	Metilo
TBDMS	Metilo	Metilo	H	Metilo
TBDMS	Metilo	t-Butilo	H	Metilo
TBDMS	CF ₃	Metilo	H	Metilo
TBDMS	Metilo	H	H	Metilo

ZA-4C. Fórmula 105 onde Ra é t-Butildimetilsililo, Z¹ é Metilo, Z² é Hidrogénio, e Variando Z³, Z⁴ e Alquilo

Seguindo as Partes A e B e substituindo trimetilortopropionato com os compostos de Fórmula 104a identificados na tabela seguinte:

Fórmula 104a		
Alquilo	Z ³	Z ⁴
Metilo	H	Etilo
Metilo	H	n-Propilo
Metilo	Cl	H
Metilo	Cl	Metilo
Metilo	Fenilo	H
Metilo	Fenilo	Metilo
Metilo	Metoxilo	H
Metilo	Etoxilo	Etilo
Metilo	Metiltio	H
n-Propilo	Etiltio	Metilo

São obtidos os compostos correspondentes de Fórmula 105 (onde Ra é TBDMS) identificados na tabela seguinte.

Fórmula 105				
Alquilo	Z ¹	Z ²	Z ³	Z ⁴
Metilo	Metilo	H	H	Etilo
Metilo	Metilo	H	H	n-Propilo
Metilo	Metilo	H	Cl	H
Metilo	Metilo	H	Cl	Metilo
Metilo	Metilo	H	Fenilo	H
Metilo	Metilo	H	Fenilo	Metilo
Metilo	Metilo	H	Metoxilo	H
Metilo	Metilo	H	Etoxilo	Etilo
Metilo	Metilo	H	Metiltio	H
n-Propilo	Metilo	H	Etiltio	Metilo

ZA-5A. Fórmula I-ZA-A Onde Z¹ e Z⁴ são Metilo, Z² e Z³ são Hidrogénio, e Alquilo é Metilo

Ao (E)-6-(4-terc-butildimetilsililoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzo-furan-5-il)-2,4-dimetil-4-hexenoato de metilo (0,8 g) em tetra-hidrofurano (5 mL) foi adicionado fluoreto de tetra-n-butilamónio em tetra-hidrofurano (4 mL). Após 10 minutos a solução foi diluída com água gelada e extraída com acetato de etilo. O extracto foi seco e evaporado para dar (E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6--metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2,4-dimetil-4-hexenoato de metilo como um óleo.

ZA-5B. Outros compostos de Fórmula I-ZA-A

Seguindo o procedimento da parte A e substituindo (E)-6-(4-terc-butildimetilsililoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2,4-dimetil-4-hexenoato, e.g., com os compostos de Fórmula 105 preparados como descrito no Exemplo 4B e 4C, são obtidos os compostos de Fórmula I-ZA-A identificados na tabela seguinte.

Fórmula I-ZA-A				
Alquilo	Z ¹	Z ²	Z ³	Z ⁴
Metilo	Etilo	H	H	Metilo
Metilo	n-Propilo	H	H	Metilo
Metilo	CF ₃	H	H	Metilo
Metilo	H	H	H	Metilo
Metilo	H	Metilo	H	Metilo
Metilo	Metilo	Metilo	H	Metilo
Metilo	Metilo	t-Butilo	H	Metilo
Metilo	CF ₃	Metilo	H	Metilo
Metilo	Metilo	H	H	Metilo
Metilo	Metilo	H	H	Etilo
Metilo	Metilo	H	H	n-Propilo
Metilo	Metilo	H	Cl	H
Metilo	Metilo	H	Cl	Metilo
Metilo	Metilo	H	Fenilo	H
Metilo	Metilo	H	Fenilo	Metilo
Metilo	Metilo	H	Metoxilo	H
Metilo	Metilo	H	Etoxilo	Etilo
Metilo	Metilo	H	Metiltio	H
n-Propilo	Metilo	H	Etiltio	Metilo

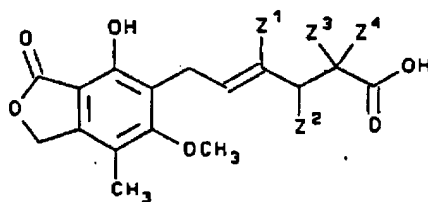
EXEMPLO ZA-6

ZA-6A. Fórmula I-ZA-M2 Onde Z^1 e Z^4 são Metilo, e Z^2 e Z^3 são Hidrogénio

Ao (E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2,4-dimetil-4-hexenoato de metilo (0,85 g) em metanol (10 mL) foi adicionada uma solução de hidróxido de lítio (0,4 g) em água (5 mL). Após 4 horas à temperatura ambiente, a solução foi despejada em água gelada, acidificada com ácido clorídrico aquoso a 10%, e extraída com acetato de etilo. O extracto foi seco e evaporador para dar ácido (E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2,4-dimetil-4-hexenóico, p.f. 120-3°C (éter terc-butilmetílico/hexano).

ZA-6B. Outros compostos de Fórmula I-ZA-M2

Seguindo o procedimento da parte A e substituindo (E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2,4-dimetil-4-hexenoato de metilo com outros compostos de Fórmula I-ZA-M1, e.g., preparados como descrito no Exemplo 5B, são obtidos os compostos de Fórmula I-ZA-M2 identificados na seguinte tabela.



Fórmula I-ZA-M2

Z ¹	Z ²	Z ³	Z ⁴	p.f.
Metilo	Metilo	H	Etilo	146-148°C cloreto de metileno/ hexano
Etilo	H	H	H	127-130°C acetato de etilo/hexano
Etilo	H	H	Metilo	
n-Propilo	H	H	Metilo	
CF ₃	H	H	Metilo	
CF ₃	H	H	H	171-175°C cloreto de metileno
H	H	H	H	129-132°C acetato de etilo/hexano
H	H	H	Metilo	
H	H	H	H	112-113°C acetato de etilo/hexano
Metilo	H	H	Metilo	
Metilo	H	H	Metilo	122-124°C hexano/cloreto de metileno Diastereoisómero A
Metilo	H	H	Metilo	183-185°C hexano/cloreto de metileno Diastereoisómero B

Metilo	H	H	Metilo	146-148°C hexano/cloreto de metileno (+) isómero único
Metilo	H	H	Metilo	120-123°C acetato de etilo/hexano
Metilo	H	H	Etilo	107-108°C metanol aquoso
Metilo	H	H	Vinilo	139-140°C acetato de etilo/hexano
Metilo	H	H	Alilo	73-74°C cloreto de metileno/hexano
Metilo	H	H	n-Propilo	100-102°C hexano/cloreto de metileno
Metilo	H	H	iso-Propilo	94-95°C hexano/cloreto de metileno
Metilo	H	H	Ciclopropilo	148-150°C acetato de etilo/hexano
Metilo	H	H	Metilciclopropilo	95-97°C hexano/cloreto de metileno
Metilo	H	H	n-Butilo	66-67°C hexano/éter

Metilo	H	H	sec-Butilo	130-132°C hexano/cloreto de metileno
Metilo	H	H	3-Metoxietilo	118-119°C hexano/cloreto de metileno
Metilo	H	Cl	H	140,5-146,4°C metanol/cloreto de metileno
Metilo	H	Cl	Metilo	
Metilo	H	F	H	140-142°C acetato de etilo/hexano
Metilo	H	Fenilo	H	163-166°C éter <i>terc</i> -butilmetílico/ hexano
Metilo	H	Fenilo	Metilo	
Metilo	H	Metoxilo	H	119-121°C hexano/cloreto de metileno
Metilo	H	Etoxilo	Etilo	
Metilo	H	Metiltio	H	132,9-135,4°C acetato de etilo/hexano
Metilo	H	Etiltio	Metilo	
Metilo	Metilo	H	H	102-104°C hexano/cloreto de metileno

EXEMPLO ZA-7

ZA-7A. Fórmula 106 onde R^a é metoxietoximetoxilo e Z¹ é Metilo

Uma solução de 2-(1,3-di-hidro-6-metoxi-4-metoxietoximetoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)acetaldeído (10,3 g) e 2-(trifenilfosforanilideno)-propionaldeído (11,6 g) em tolueno (250 mL) foi refluxada durante 7 horas. O solvente foi removido no vácuo e o resíduo foi cromatografado sobre silicagel, eluindo com hexano:acetato de etilo 9:1, para produzir (E)-4-(1,3-di-hidro-6-metoxi-4-metoxietoximetoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2-metilbut-2-enalaldeído, p.f. 67-68°C, (cloreto de metileno/hexano).

ZA-7B. Fórmula 106 Variando Z¹

Seguindo o procedimento da parte A e substituindo 2-(trifenilfosforanilideno)-propionaldeído com os compostos de Fórmula 103b identificados na seguinte tabela:

Fórmula 103b
Z ¹
Etilo
n-Propilo
H

São obtidos os compostos correspondentes de Fórmula 106 onde Ra é metoxietoxietoxilo.

EXEMPLO ZA-8

ZA-8A. Fórmula 107 onde R^a é Metoxietoximetoxilo e Z¹, Z³ e Z⁴ são todos Metilo, e Alquilo é Etilo

Diisopropilamina destilada recentemente (0,425 mL) foi dissolvida em THF anidro (10 mL) e arrefecida a 0°C. Foi adicionado lentamente n-BuLi (0,63 mL, 2,35 M) foi adicionado lentamente e a reacção foi agitada a 0°C durante 20 minutos e arrefecida a -78°C. Foi adicionado isobutirato de etilo (0,200 mL) e a solução resultante foi agitada a -78°C durante 40 minutos. Uma solução de (365 mg) em THF (10 mL) foi adicionada e a mistura resultante agitada durante 30 minutos. A mistura reaccional foi colocada numa solução concentrada de NH₄Cl, e extraída com acetato de etilo (3 x 30 mL), as camadas orgânicas foram secas sobre Na₂SO₄, e evaporada para dar 420 mg (87%) de (E)-6-(1,3-di-hidro-6-metoxi-4-metoxietoximetoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2,2,4-trimetil-3-hidroxi-4-hexenoato como um óleo.

ZA-8A. Fórmula 107 onde R^a é terc-Butildimetilsililo ou Metoxietoximetoxilo e Z¹, Z³ e Z⁴ são todos Metilo, e Alquilo

Diisopropilamina destilada recentemente (0,425 mL) foi dissolvida

em THF anidro (10 mL) e arrefecida a 0°C.. Seguindo o procedimento da parte A, substituindo (E)-4-(1,3-di-hidro-6-metoxi-4-metoxietoximetoxi-7-metil-3-oxoiso-benzofuran-5-il)-2-metilbut-2-enaldeído com os compostos de Fórmula 106 (preparados, e.g., como descrito no Exemplo ZA-7B), e fazendo-os reagir com isobutirato de etilo ou os compostos de Fórmula 106a tal como demonstrado na Tabela seguinte:

Fórmula 106a		
Z^3	Z^4	alquilo
H	H	Etilo
H	Cl	n-Propilo
H	Fenilo	Etilo
Metilo	H	Etilo
Etilo	Metilo	Etilo
Pentilo	H	t-Butilo
Metoxilo	H	Etilo
Metoxilo	Fenilo	Etilo

São obtidos os compostos correspondentes de Fórmula 107 (onde Ra metoxietoximetoxilo) identificados na tabela seguinte.

Fórmula 107			
Z¹	Z³	Z⁴	alquilo
Metilo Etilo n-Propilo H	H	H	Etilo
Metilo Etilo n-Propilo H	H	Cl	n-Propilo
Metilo Etilo n-Propilo H	H	Fenilo	Etilo
Metilo Etilo n-Propilo H	Metilo	H	Etilo
Metilo Etilo n-Propilo H	Etilo	Metilo	Etilo
Metilo Etilo n-Propilo H	Metilo	H	t-Butilo
Metilo Etilo n-Propilo H	Metoxilo	H	Etilo
Metilo Etilo n-Propilo H	Metoxilo	Fenilo	Etilo

Fórmula I-ZA-M2

Z ¹	Z ³	Z ⁴	p.f.
Metilo Etilo n-Propilo H	H	H	139-141°C (EtOAc/hexano)
Metilo Etilo n-Propilo H	H	Cl	
Metilo Etilo n-Propilo H	H	Fenilo	
Metilo Etilo n-Propilo H	Metilo	H	espuma
Metilo Etilo n-Propilo H	Etilo	Metilo	
Metilo Etilo n-Propilo H	Metilo	H	180-181°C (EtOAc/éter)
Metilo Etilo n-Propilo H	Metoxilo	H	
Metilo Etilo n-Propilo H	H	H	139-141°C (EtOAc/hexano)
Metilo Etilo n-Propilo H	Metoxilo	Fenilo	

EXEMPLO ZA-10

ZA-10A. Fórmula 108 onde R^a é t-Butildimetilsililo, R^b, e Z¹ são ambos Metilo, Z³ e Z⁴ são Hidrogénio, e Alquilo é Etilo

(E)-6-(1,3-di-hidro-4-terc-butildimetilsililoxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-3-hidroxi-4-metil-4-hexenoato de etilo (974 mg) foi dissolvido numa mistura 6:1 de iodeto de metilo em CH₃CN (25 mL). Foi então adicionado óxido de prata (5,1 g) e a mistura aquecida ao refluxo durante 24 horas. A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente e filtrada através de uma camada de celite. A celite foi lavada com CH₂Cl₂ (80 mL) e acetato de etilo (80 mL). As camadas orgânicas combinadas foram evaporadas à secura e o resíduo passado através de uma coluna "flash" (silica gel, hexanos-EtOAc 8:2) para originar 601 mg (60%) do produto (E)-6-(1,3-di-hidro-4-terc-butildimetilsililoxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-3-metoxi-4-metil-4-hexenoato de etilo como um óleo incolor.

ZA-10B. Fórmula 108 variando R^b, Z¹, Z³ e Z⁴, e Alquilo

Seguindo o procedimento da parte A e substituindo opcionalmente (E)-6-(1,3-di-hidro-4-terc-butildimetilsililoxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-3-metoxi-4-metil-4-hexenoato de etilo com outros compostos de Fórmula 107 preparados como descrito por exemplo no Exemplo ZA-9, e substituindo opcionalmente iodeto de metilo com outros halogenetos de alquilo inferior, são obtidos os compostos correspondentes de Fórmula 108 (onde o

grupo protector Ra é t-butildimetilsililo ou metoxietoximetoxilo tal como aqueles identificados na seguinte tabela:

Fórmula 108				
R^b	Z¹	Z³	Z⁴	Alquilo
Etilo	H	H	H	Etilo
Etilo	Metilo	Metilo	H	Etilo
Etilo	Metilo	H	H	Etilo
Etilo	Metilo	H	Cl	n-Propilo
Etilo	Metilo	H	Fenilo	Etilo
Etilo	Metilo	Metilo	Metoxilo	Etilo
Etilo	Metilo	Metoxilo	Fenilo	Etilo
Etilo	Metilo	H	Metilo	Etilo
Metilo	Metilo	H	Etilo	t-Butilo
	Etilo	H	H	Etilo
n-Propilo	CF ₃	H	H	Etilo
Etilo	Cloro	H	H	Etilo

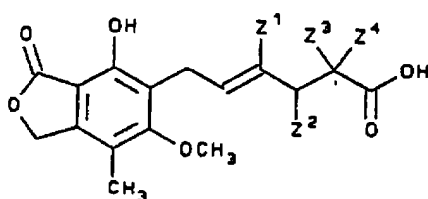
EXEMPLO ZA-11

ZA-11A. Fórmula I-ZA-M1 onde R^b e Z^1 são ambos Metilo, Z^3 e Z^4 são Hidrogénio, e Alquilo é Etilo

Seguindo o procedimento do Exemplo ZA-5^A e substituindo (E)-6-(terc-4-butildimetilsililoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2,4-dimetil-4-hexenoato de metilo com (E)-6-(1,3-di-hidro-4-terc-butildimetilsililoxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-3-metoxi-4-metil-4-hexenoato de etilo e os compostos de Fórmula 108 preparados, e.g., como descrito no Exemplo ZA-10B, são assim obtidos o (E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-3-metoxi-4-metil-4-hexenoato de etilo e os compostos correspondentes de Fórmula I-ZA-M1.

ZA-11B. Fórmula I-ZA-M2 onde Z^2 é Alcoxilo

Seguindo o procedimento do Exemplo ZA-6A e substituindo (E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2,4-dimetil-4-hexenoato de metilo com (E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-3-metoxi-4-metil-4-hexenoato de etilo e os correspondentes compostos de Fórmula I-ZA-M1 preparados como descrito na Parte A acima, são obtidos ácido (E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-3-metoxi-4-metil-4-hexenóico, p.f. 133-135°C (hexano/cloreto de metileno) e os compostos correspondentes de Fórmula I-ZA-M2 como identificados na Tabela seguinte.



Fórmula I-ZA-M2

Z ¹	Z ²	Z ³	Z ⁴
H	Etoxilo	H	H
Metilo	Etoxilo	Metilo	H
Metilo	Etoxilo	H	H
H	Etoxilo	H	H
Metilo	Etoxilo	H	Cl
Metilo	Etoxilo	H	Fenilo
Metilo	Etoxilo	Metilo	Metoxilo
Metilo	Etoxilo	Metoxilo	Fenilo
Metilo	Etoxilo	H	Metilo
Metilo	Etoxilo	H	Etilo
Etilo	Metoxilo	H	H
CF ₃	n-Propoxilo	H	H
Cloro	Etoxilo	H	H

EXEMPLO ZA-12

ZA-12A. Fórmula 109 onde R^a é metoxietoximetoxilo, R^b é OH e Z¹ é Metilo

A uma solução de (E)-4-(1,3-di-hidro-6-metoxi-4-metoxietoxi-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2-metilbut-2-enaldeído (4,6 g) em metanol (60 mL) foi adicionado hidreto de boro e sódio (0,528 g). Após uma hora a mistura reaccional foi adicionada a água (250 mL) e extraída com acetato de etilo (2x150 mL). O extracto foi seco e evaporado para dar (E)-4-(1,3-di-hidro-6-metoxi-4-metoxietoximetoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-6-il)-2-metilbut-2-en-1-ol.

ZA-12B. Fórmula 109 Onde R^a é metoxietoximetoxilo, R^b é bromo e Z¹ é Metilo

A uma solução de (E)-4-(1,3-di-hidro-6-metoxi-4-metoxietoximeto-xi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2-metilbut-2-en-1-ol (4,6 g) em cloreto de metileno (100 mL) a 0°C foi adicionada trifenilfosfina (3,64 g) e de seguida N-bromosuccinimida (2,48 g). Após 15 minutos a solução foi lavada com solução aquosa de bissulfito de sódio a 10%, água, solução aquosa de bicarbonato, e depois seca e evaporada. O resíduo foi cromatografado sobre sílica gel, eluído com hexano:acetato de etilo 4:1, para dar brometo de (E)-4-(1,3-di-hidro-6-metoxi-4-metoxietoximetoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2-metilbut-2-enilo, p.f. 74-75°C (hexano).

ZA-12C. Fórmula 109 Variação de Z¹

Seguindo o procedimento da Parte B e substituindo (E)-4-(1,3-di-hidro-6-metoxi-4-metoxietoximetoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2-metil-but-2-enaldeído com os compostos de Fórmula 106 identificados na seguinte tabela:

Fórmula 106
Z ¹
Etilo
n-Propilo
H

são obtidos os compostos correspondentes de Fórmula 109 em que R_a é metoxietoximetoxilo e R_b é bromo.

EXEMPLO ZA-13

ZA-13A. Fórmula 110 onde R^a é metoxietoximetoxilo, Z¹ e Z³ são metilo, e alquilo é isopropilo

Uma solução de n-butil-lítio 1,38 molar em hexano (11,8 mL) foi adicionada a diisopropilamina (2,45 mL) em tetra-hidrofurano (50 mL) a -10°C. Após 20 minutos, a solução foi arrefecida a -78°C, e adicionou-se uma solução de (R)-4-isopropil-3-propionil-2-oxazolidinona [preparada como descrito em *J. Am. Chem. Soc.*, **103**:2127 (1981)] (3,23 g) em tetra-hidrofurano (10 mL). Após 30 minutos foi adicionado brometo de (E)-4-(1,3-di-hidro-6-metoxi-4-metoxietoximetoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2-metilbut-2-enilo (2,54 g) em tetra-hidrofurano (12 mL). Deixou-se que a temperatura da mistura reaccional atingisse -10°C lentamente, e depois manteve-se essa temperatura durante 3 horas. A mistura reaccional foi tratada com solução aquosa de cloreto de amónio a 10% e de seguida extraída com acetato de etilo. O extracto foi lavado com solução com ácido clorídrico a 10%, solução aquosa de bicarbonato de sódio diluída e água, e depois seca e evaporada. O resíduo foi cromatografado sobre sílica gel, eluindo com hexano:acetona 2:1, para produzir (E)-3-[6-(1,3-di-hidro-6-metoxi-4-metoxietoximetoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2-(S),4-dimetilhexanoil)-4-(R)-isopropil-2-oxazolidinona como um óleo.

ZA-13B. Fórmula 110 onde R^a é H, Z¹ e Z³ são metilo, e alquilo é isopropilo

A uma solução de (E)-3-[6-(1,3-di-hidro-6-metoxi-4-metoxietoximetoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2-(S),4-dimetilhexanoil)-4-(R)-isopropil-2-oxazolidinona (1,3 g) e ácido *p*-toluenossulfónico (0,6 g) em metanol (25

mL) foi deixada à temperatura ambiente durante 24 horas. A solução foi diluída com cloreto de metileno e lavada com solução aquosa diluída de carbonato de sódio e água, e depois seca e evaporada. O resíduo foi cromatografado sobre sílica gel, eluindo com cloreto de metileno:metanol 99,2:0,8, para dar (E)-3-[6-(1,3-di-hidro-6-metoxi-4-hidroxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)]-2-(S),4-dimetil-hexanoil)-4-(R)-isopropil-2-oxazolidinona, p.f. 127-128°C (hexano/cloreto de metileno).

ZA-12C. Fórmula 110 variando Z^1 , Z^3 variando Z^1 e alquilo

Seguindo o procedimento de partes A e B e substituindo (R)-4-isopropil-3-propionil-2-oxazolidinona com os compostos de Fórmula 106 identificados na seguinte tabela:

Fórmula 109	
Alquilo	Z^3
(S)-4-isopropilo	metilo
(R)-4-n-butilo	metilo
(R)-4-isopropilo	etilo
(R)-4-isopropilo	t-butilo

e fazendo-os reagir com brometo de (E)-4-(1,3-di-hidro-6-metoxi-4-metoxietoximetoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2-metilbut-2-enilo ou com os compostos de Fórmula 109 preparados como descrito no Exemplo ZA-12C, são obtidos os compostos correspondentes de Fórmula 110 (onde R^a é MEM, o qual é então convertido em hidrogénio) identificado na tabela seguinte:

Fórmula 110		
Z ¹	Z ³	alquilo
metilo	2-(R)-metilo	4-(S)-isopropilo
metilo	2-(S)-metilo	4-(R)-n-butilo
metilo	2-(S)-etilo	4-(R)-isopropilo
metilo	2-(S)-t-butilo	4-(R)-isopropilo
etilo	2-(R)-metilo	4-(S)-isopropilo
etilo	2-(S)-metilo	4-(R)-n-butilo
etilo	2-(S)-etilo	4-(R)-isopropilo
etilo	2-(S)-t-butilo	4-(R)-isopropilo
n-propilo	2-(R)-metilo	4-(S)-isopropilo
n-propilo	2-(S)-metilo	4-(R)-n-butilo
n-propilo	2-(S)-etilo	4-(R)-isopropilo
n-propilo	2-(S)-t-butilo	4-(R)-isopropilo
H	2-(R)-metilo	4-(S)-isopropilo
H	2-(S)-metilo	4-(R)-n-butilo
H	2-(S)-etilo	4-(R)-isopropilo
H	2-(S)-t-butilo	4-(R)-isopropilo

EXEMPLO ZA-14

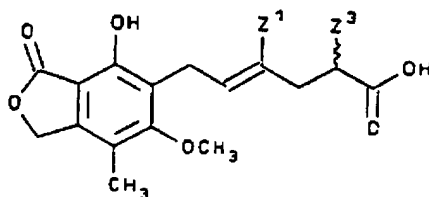
ZA-14A. Fórmula I-ZA-E, onde Z¹ e Z³ são metilo.

A. uma solução de (E)-3-[6-(1,3-di-hidro-6-metoxi-4-hidroxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)]-2-(S),4-dimetil-hexanoil)-4-(R)-isopropil-2-oxa-

zolidinona (0,8 g) em tetra-hidrofurano (14 mL) a 0°C foi adicionado peróxido de hidrogénio aquoso a 30% (0,8 mL) seguido de uma solução de hidróxido de lítio (0,086 g) em água (3 mL). Após 1,25 horas a 0°C, a mistura reaccional foi tratada por adição de tiosulfato de sódio aquoso a 10% (3 mL). Após 5 minutos os solventes foram removidos sob vácuo e o resíduo foi dissolvido em água (30 mL). O pH foi ajustado a 12 por adição de hidróxido de sódio aquoso, de seguida a solução foi lavada com cloreto de metileno. O pH da solução foi então ajustado a 1 por adição de ácido clorídrico, e de seguida extraído com acetato de etilo. O extracto foi seco e evaporado para dar ácido (E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2(S),4-dimetil-4-hexanóico, p.f. 114-115°C (hexano/cloreto de metileno).

ZA-14B. Fórmula I-ZA-E, variando Z^1 e Z^3

Seguindo o procedimento da parte A e substituindo (E)-3-[6-(1,3-di-hidro-6-metoxi-4-hidroxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)]-2-(S),4-dimetil-hexanoil)-4-(R)-isopropil-2-oxazolidinona com os compostos de Fórmula 110 preparados como descrito no exemplo ZA-13C são obtidos os compostos correspondentes de Fórmula I-ZA-E identificados na seguinte tabela:



Fórmula I-ZA-E

Z ¹	Z ³	p.f
metilo	2-(R)-metilo	114-115°C hexano/cloreto de metileno
metilo	2-(S)-metilo	114-115°C hexano/cloreto de metileno
metilo	2-(S)-etilo	108-109°C hexano/cloreto de metileno
metilo	2-(S)-t-butilo	
etilo	2-(R)-metilo	
etilo	2-(S)-metilo	
etilo	2-(S)-etilo	
etilo	2-(S)-t-butilo	
n-propilo	2-(R)-metilo	
n-propilo	2-(S)-metilo	
n-propilo	2-(S)-etilo	
n-propilo	2-(S)-t-butilo	
H	2-(R)-metilo	
H	2-(S)-metilo	
H	2-(S)-etilo	
H	2-(S)-t-butilo	

EXEMPLO ZA-15

ZA-15A. Fórmula 111, onde R^a é Metoxietoximetoxilo, Z¹ é Metilo, Z⁴ é Hidrogénio, e Alquilo é Etilo.

Dissolveu-se diisopropilamina destilada recentemente (0,435 mL) em tetra-hidrofurano (10 mL). A solução foi arrefecida a 0°C e adicionou-se n-butil-lítio (1,3 mL, 2,38 M). A mistura reaccional foi agitada a 0°C durante 20 minutos. O banho de gelo foi substituído por um banho de gelo seco e acetona e de seguida adicionou-se lentamente uma solução de glicinato de etilbenzilidina (0,445 g) em THF (2 mL) a -78°C. A solução vermelha resultante foi agitada a -78°C durante 40 minutos. Esta solução foi então transferida via cânula para uma solução de brometo de (E)-4-(1,3-di-hidro-6-metoxi-4-metoxietoximetoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2-metilbut-2-enilo (0,667 g) dissolvido em THF (20 mL) e HMPA (2 mL). Após agitação da mistura a -78°C durante 90 minutos, a mistura reaccional foi despejada numa solução saturada de NH₄Cl, extraída com acetato de etilo (3x30mL), e as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄ e evaporadas para dar um óleo escuro, que foi passado através de uma coluna (silica gel, acetato de etilo) dando 0,443 g (63%) do produto (E)-6-(4-metoxietoximetoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2-amino-4-metil-hexanoato de etilo como um óleo amarelo brilhante claro.

ZA-15B. Fórmula 111 onde R^a é t-Butildimetilsililo ou Metoxoetoximetoxilo, variando Z¹, Z⁴, e Alquilo

Seguindo o procedimento da parte A e substituindo opcionalmente brometo de (E)-4-1,3-di-hidro-6-metoxi-4-metoxietoximetoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2-metilbut-2-enilo com os compostos apropriados de Fórmula 109 preparados por exemplo como descrito no exemplo ZA-12C são obtidos os compostos correspondentes de Fórmula 111 em que R^a é t-Butildimetilsililo ou

metoxietoximetoxilo, identificados na seguinte tabela:

Fórmula 111			
Z ¹	Z ²	Z ⁴	Alquilo
H	H	H	Etilo
H	Metilo	H	Etilo
Metilo	H	H	Etilo
Metilo	H	Fenilo	Etilo
Metilo	Metoxilo	Fenilo	Etilo
Metilo	H	Metilo	Etilo
Metilo	H	Etilo	t-Butilo
Etilo	H	H	Etilo
CF ₃	H	H	Etilo
Cloro	H	H	Etilo

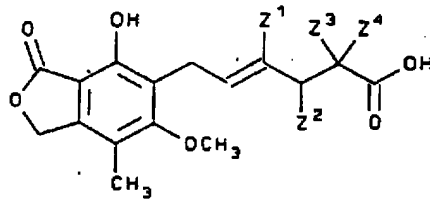
EXEMPLO ZA-16

ZA-16A. Fórmula I-ZA-M1, onde Z¹ é Metilo, Z³ é NH₂, Z² e Z⁴ são Hidrogénio, e Alquilo é Etilo.

Seguindo o procedimento do Exemplo ZA-5A e substituindo (E)-6-(4-terc-butildimetilsililoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2,4-dimetil-4-hexenoato de metilo com (E)-6-(4-terc-metoxietoximetoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2-amino-4-metil-4-hexenoato de etilo e os compostos de Fórmula 111 preparados, e.g., tal como descrito no Exemplo ZA-15B, são obtidos com (E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2-amino-4-metil-4-hexenoato de etilo e os compostos correspondentes de Fórmula I-ZA-M1.

ZA-16B. Fórmula I-ZA-M2 onde Z^3 é NH_2

Seguindo o procedimento do Exemplo ZA-6A e substituindo (E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2,4-dimetil-4-hexenoato de metilo com (E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2-amino-4-metil-4-hexenoato de etilo e os compostos correspondentes de Fórmula I-ZA-M1 preparados como descrito na Parte A acima, são obtidos os compostos ácido (E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2-amino-4-metil-4-hexenóico, p.f. 225-227°C (sob a forma de cloridrato) (etanol) e os compostos correspondentes de Fórmula I-ZA-M2 (onde Z^3 é NH_2 , tal como identificados na seguinte tabela:



Fórmula I-ZA-M2

Z^1	Z^2	Z^4
H	H	H
H	Metilo	H
Metilo	H	H
Metilo	H	Fenilo
Metilo	Metoxilo	Fenilo
Metilo	H	Metilo
Metilo	H	Etilo
Etilo	H	H
CF_3	H	H
Cloro	H	H

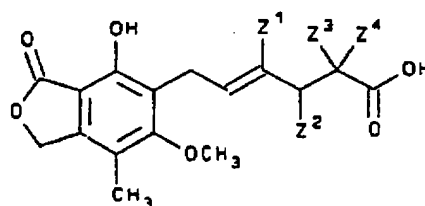
EXEMPLO ZA-17

ZA-17A. Fórmula I-ZA-G, onde R^b e Z^1 são ambos Metilo, Z^4 é Hidrogénio, e Alquila é Etilo.

Dissolveu-se (E)-6-(4-metoxietoximetoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2-amino-4-metil-4-hexenoato (373 mg) em diclorometano (10 mL), arrefecido a 0°C, e trietilamina (0, mL) e a esta mistura adicionou-se de seguida cloreto de metanossulfonilo (0,09 mL). A mistura resultante foi agitada a 0°C durante 1 hora e à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura reaccional foi diluída com diclorometano (10 mL), lavada com água (10 mL), seca sobre Na_2SO_4 , e evaporada à secura para dar um resíduo que foi passado através de uma coluna (silica gel, hexanos-acetato de etilo, 1:1) dando 368 mg (82%) do produto (E)-6-(4-hidroxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2-metilsulfonilamino-4-metil-4-hexenoato de etilo como um óleo incolor.

ZA-17B. Fórmula I-ZA-M2, onde Z^3 é $NHSO_2-R^b$, variando R^b , Z^1 e Z^4

Seguindo o procedimento do Exemplo ZA-6A e substituindo (E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2,4-dimetil-4-hexenoato de metilo com (E)-6-(4-hidroxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2-metilsulfonilamino-4-metil-4-hexenoato de etilo e compostos de Fórmula 111, preparados e.g., como descrito no Exemplo ZA-15 e convertidos nos compostos de Fórmula ZA-G tal como descrito na Parte A acima, são obtidos ácido (E)-6-(4-hidroxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2-metilsulfonilamino-4-metil-4-hexenóico (obtido como uma espuma) e os compostos correspondentes de Fórmula I-ZA-M2 (em que Z^3 é $NHSO_2-R^b$ como identificados na seguinte tabela:



Fórmula I-ZA-M2

Z ¹	Z ⁴	R ^b	p.f.
H	H	Metilo	
H	H	Etilo	
Metilo	H	Metilo	espuma
Metilo	H	n-Propilo	
Metilo	Fenilo	Metilo	
Metilo	Fenilo	Etilo	
Metilo	Metilo	Etilo	
Metilo	Etilo	t-Butilo	
Etilo	H	Etilo	
CF ₃	H	Etilo	
H	H	Metilo	
Cloro	H	Etilo	

EXEMPLO ZA-18

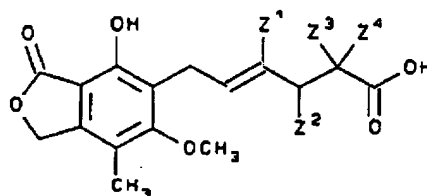
ZA-18A. Fórmula 112 onde R^a é Metoxietoximetoxilo, Z¹, Z² e Z⁴ são todos Metilo, e Alquila é Etilo.

Uma solução recentemente preparada de diisopropilamida de lítio (2,8 mmole/10 mL THf) foi arrefecida a -78°C e adicionou-se lentamente isobutirato de etilo (0,75 mL). A solução foi agitada a -78°C durante 40 minutos e então juntou-se via seringa uma solução de brometo de (E)-4-(1,3-di-hidro-6-metoxi-4-

metoxietoximetoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2-metilbut-2-enilo (0,6 g) em THF (2 mL), e HMPA (1,5 mL) a tal velocidade que a temperatura foi mantida abaixo de -60°C . Após agitação durante 30 minutos a -78°C a mistura foi despejada em 100 mL de uma solução de NH_4Cl . As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa foi extraída com acetato de etilo (2x50mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 , e evaporadas para dar um resíduo que foi passado através de uma coluna (silica gel, CH_2Cl_2 -EtOAc, 95:5) para originar 480 mg (74%) do produto (E)-6-(4-metoxietoximetoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2,2,4-trimetil-4-hexenoato de etilo como um óleo incolor.

ZA-18B. Fórmula I-ZA-M2, onde Z^1 é H ou Alquilo Inferior, e Z^3 e Z^4 são H, Alquilo Inferior ou Fenilo

Seguindo o procedimento do Exemplo ZA-6A e substituindo (E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2,4-dimetil-4-hexenoato de metilo com (E)-6-(4-hidroxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2,2,4-trimetil-4-hexenoato de etilo e compostos de Fórmula 109, preparados e.g., como descrito no Exemplo ZA-12 e convertidos nos compostos de Fórmula 112 tal como descrito na Parte A acima, são obtidos ácido (E)-6-(4-metoxietoximetoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2,2,4-trimetil-4-hexenóico, p.f. 163-165 (hexano/acetato de etilo) e os compostos correspondentes de Fórmula I-ZA-M2 tal como identificados na seguinte tabela:



Fórmula I-ZA-M2

Z ¹	Z ³	Z ⁴
H	H	H
H	Metilo	Metilo
H	H	H
Metilo	H	H
Metilo	H	Metilo
Metilo	H	Etilo
Metilo	Metilo	n-Propilo
Metilo	Metilo	n-Butilo
Etilo	Etilo	Metilo
Metilo	Metilo	Etilo
Etilo	Etilo	H
H	Fenilo	H
Metilo	Metilo	Fenilo

EXEMPLO ZA-19

ZA-19A. Fórmula 113 onde R^a é Metoxietoximetoxilo, Z¹ é Metilo, Z⁴ é Hidrogénio, e Alquilo é Etilo

A uma solução de dimetilfosfonoacetato de etilo (135 mg) em DMF (5 mL) a 0° foi adicionado NaH/óleo 50% (33 mg), e a mistura foi agitada durante 10 minutos. Adicionou-se de seguida à mesma temperatura brometo de (E)-4-(1,3-di-hidro-6-metoxi-4-metoxietoximetoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2-metilbut-2-enilo (600 mg) e deixou-se atingir a temperatura ambiente em 30 minutos. A mistura reaccional foi então despejada em água e extraída com

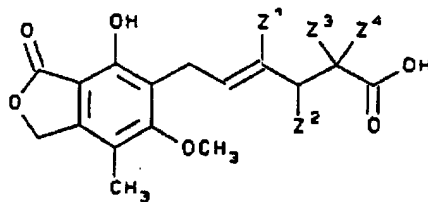
EtOAc. As camadas orgânicas foram lavadas com água, secas sobre sulfato de sódio, e evaporadas para dar o produto cru que foi purificado por cromatografia "flash" (CH₂Cl₂ seguido de EtOAc) para obter (E)-6-(4-metoxietoximetoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-6-il)-2-(dimetilfosfono)-4-metil-4-hexenoato de etilo como um óleo.

ZA-19B. Fórmula I-ZA-I onde Z¹ é Metilo, Z⁴ é H e Alquilo é Etilo

Seguindo o procedimento do Exemplo ZA-5A e substituindo (E)-6-(4-terc-butildimetilsililoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2,4-dimetil-4-hexenoato de metilo com (E)-6-(4-metoxietoximetoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2-(dimetilfosfono)-4-metil-4-hexenoato de etilo, é obtido (E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2-(dimetilfosfono)-4-metil-4-hexenoato de etilo.

ZA-19C. Fórmula I-ZA-M2 onde Z¹ é H ou Alquilo Inferior, Z³ é P(O)(OCH₃)₂ e Z⁴ é H ou Alquilo Inferior

Seguindo o procedimento do Exemplo ZA-6A e substituindo (E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2,4-dimetil-4-hexenoato de metilo com (E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2-(dimetilfosfono)-4-metil-4-hexenoato de etilo e compostos de Fórmula I-ZA-I (preparados, e.g., a partir dos compostos de Fórmula 109 como descrito no Exemplo ZA-12 e convertidos nos compostos de Fórmula de Fórmula I-ZA-I como descrito na Parte A acima), são obtidos o ácido (E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2-(dimetilfosfono)-4-metil-4-hexenóico, p. f. 187-189 (éter/cloreto de metileno) e os compostos correspondentes de Fórmula I-ZA-M2 [onde Z² é H e Z³ é P(O)(OCH₃)₂] como identificado na seguinte tabela:



Fórmula I-ZA-M2

Z ¹	Z ⁴
H	H
H	Metilo
Metilo	Metilo
Metilo	Etilo
Metilo	n-Propilo
Metilo	n-Butilo
Etilo	Metilo
Etilo	H
CF ₃	H
Cloro	H

EXEMPLO ZA-20

ZA-20A. Fórmula I-ZA-J, onde Z¹ é Metilo, Z⁴ é Hidrogénio, e Alquilo é Etilo.

1. Uma solução de (E)-6-(4-metoxietoximetoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2-(dimetilfosfonato)-4-metil-4-hexenoato de etilo (300 mg) e ácido p-toluenossulfónico (150 mg) em metanol (3 mL) foi refluxado durante 15 minutos, arrefecido à temperatura ambiente, evaporada à secura e diluída

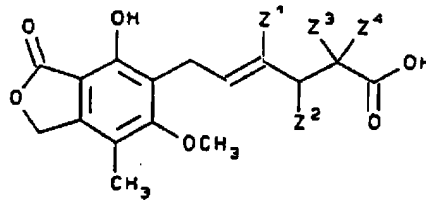
com EtOAc. A solução orgânica foi lavada com NaHCO₃ 10%, solução saturada de cloreto de sódio, e seca sobre Na₂SO₄ para dar o produto cru que foi purificado por cromatografia "flash" (EtOAc) para se obter (E)-6-(4-hidroxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2-(dimetilfosfono)-4-metil-4-hexenoato de etilo, um composto de Fórmula I-ZA-I, como um óleo.

2. Uma suspensão do fosfonato assim obtido (300 mg) e iodeto de sódio (900 mg) em acetona (10 mL) foi refluxada durante 3 horas. O solvente foi removido e o resíduo dissolvido em água, extraído com EtOAc, e a solução aquosa acidificada com HCl 10%. A solução aquosa foi saturada com cloreto de sódio, extraída com EtOAc, e a fase orgânica seca sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido e o produto cru purificado por cromatografia "flash" (CH₂Cl₂:MeOH, 4:1) para dar (E)-6-(4-hidroxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2-(metilfosfono)-4-metil-4-hexenoato de etilo como um óleo.

ZA-20B. Fórmula I-ZA-M2, onde Z¹ é H ou Alquilo Baixo, Z³ é P(O)(OH)(OCH₃) e Z⁴ é H ou Alquilo Inferior

Seguindo o procedimento do Exemplo ZA-6A e substituindo (E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2,4-dimetil-4-hexenoato de metilo com (E)-6-(4-hidroxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2-(metilfosfono)-4-metil-4-hexenoato de etilo e compostos de Fórmula I-ZA-I (preparados e.g., como descrito no Exemplo ZA-19 e convertidos nos compostos de Fórmula I-ZA-J tal como descrito na Parte A acima), são obtidos ácido (E)-6-(4-hidroxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofu-

ran-5-il)-2-(metilfosfono)-4-metil-4-hexenóico (obtido como uma espuma) e os compostos correspondentes de Fórmula I-ZA-M2 (em que Z^2 é $P(O)(OH)(OCH_3)$] tal como identificados na seguinte tabela:



Fórmula I-ZA-M2

Z^1	Z^4	p.f.
H	H	
H	Metilo	
Metilo	Metilo	
Metilo	H	espuma
Metilo	Etilo	
Metilo	n-Propilo	
Metilo	n-Butilo	
Etilo	Metilo	
Etilo	H	
CF ₃	H	
Cloro	H	

EXEMPLO ZA-21

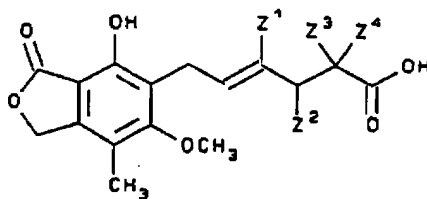
ZA-21A. Fórmula I-ZA-M2 em que Z^1 é Metilo, Z^2 e Z^3 são Hidrogénio, e Z^4 é $S(O)_m-Z^{12}$ onde m é 1 e Z^{12} é Metilo

Alumina (14,0 g) foi tratada com água (2,8 mL) e a pasta foi

agitada até se formar um pó deslizante. Uma solução de ácido (E)-7-(1,3-dihidro-4-hidroxi-6-metoxi-4-metoxietoximetoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-4-metil-2-metiltio-hexenóico (0,152 g) em diclorometano (3 mL) foi tratada com a alumina preparada como acima descrito (0,43 g) e oxone^(R) (monoperoxisulfato de potássio) (0,29 g). A mistura foi agitada vigorosamente ao refluxo durante duas horas e então arrefecida. O produto foi cromatografado sobre silicagel, eluindo com uma mistura 100:10:1 de diclorometano:metanol:ácido acético, para originar ácido (E)-7-(1,3-dihidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-4-metil-2-metilssulfinil-hexenóico, p.f. 60-75°C (metanol/cloreto de metileno).

ZA-212B. Fórmula I-ZA-M2 onde Z^3 é $S(O)_m-Z^{12}$ e m é 1, variando Z^1 , Z^2 , Z^4 e Z^{12}

Seguindo o procedimento da parte A e substituindo ácido (E)-7-(1,3-dihidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-4-metil-2-metiltio-hexenóico com compostos de Fórmula I-ZA-A onde Z^3 é tioalquilo inferior (preparado, e.g., como descrito no Exemplo ZA-6), são obtidos os compostos correspondentes de Fórmula I-ZA-M2 onde Z^3 é $S(O)_m-Z^{12}$ e m é 1, tal como identificado na seguinte tabela.



Fórmula I-ZA-M2

Z ¹	Z ²	Z ⁴	Z ¹²
Metilo	H	H	Etilo
Metilo	H	H	n-Propilo
H	H	H	Metilo
Metilo	H	Cl	Metilo
Metilo	OH	Fenilo	Metilo
Metilo	Metilo	Metoxilo	Metilo
Metilo	Metoxilo	Fenilo	Metilo
Metilo	H	Metilo	Etilo
Metilo	H	Etilo	t-Butilo
Etilo	H	H	Metilo
CF ₃	H	H	Metilo
Cloro	H	H	Metilo

ZA-21C. Fórmula I-ZA-M2 onde Z³ é S(O)_m-Z¹² e m é 2

Seguindo o procedimento da Parte A e substituindo ácido (E)-7-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-4-metil-2-metiltio-hexenóico com ácido (E)-7-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-4-metil-2-metilsulfinil-hexenóico e os compostos tal como preparados na Parte B acima, são obtidos ácido (E)-7-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-4-metil-2-metilsulfonil-hexenóico e os compostos correspondentes de Fórmula I-ZA-M2 onde Z³ é S(O)_m-Z¹² e m é 2.

EXEMPLO ZA-22

ZA-22A. Fórmula 114 onde R^a é Mesilo, Halogénio ou Cloro, e Alquilo é t-Butilo

2-(4-Metanossulfoniloxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoiso-

benzofuran-5-il)-acetaldeído (2,17 g) e acetato de 2-cloro-2-trifenil-fosforanilideno (5,7 g) foram dissolvidos em tolueno (50 mL), e a mistura aquecida ao refluxo durante 1 hora. Após arrefecimento à temperatura ambiente e remoção do solvente, o resíduo foi passado através de uma coluna "flash" (silica gel, hexanos-EtOAc, 6:4) para produzir 2,77 g de (E)-4-(1,3-di-hidro-4-metanossulfoniloxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2-clorobut-2-enoato de t-butilo como um óleo incolor.

ZA-22B. Fórmula 114 onde R^a é Mesilo e Halogénio é F

Seguindo o procedimento da parte A e substituindo acetato de 2-cloro-2-trifenilfosforanilideno com compostos de Fórmula 103c, são obtidos os compostos de Fórmula 114 onde halogénio é F.

EXEMPLO ZA-23

ZA-23A. Fórmula 115 onde R^a é Mesilo e Halogénio é Cloro

(E)-4-(1,3-di-hidro-4-metanossulfoniloxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2-clorobut-2-enoato de t-butilo (2,7 g) foi dissolvido em ácido trifluoroacético destilado na ocasião (25 mL) e agitado à temperatura ambiente durante 90 minutos. A mistura foi diluída com CH₂Cl₂ (25 mL) e evaporada à secura sendo o procedimento repetido até se obter um sólido creme. O sólido foi recristalizado de uma mistura 4:1 de hexanos- CH₂Cl₂ (25 mL) produzindo 2,11 g de ácido (E)-4-(1,3-di-hidro-4-metanossulfoniloxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2-clorobut-2-enóico como cristais brancos, p.f. 200-203°C (d).

A uma solução do ácido assim produzido (1,1 g) em THF (50 mL) foi adicionado complexo de BH₃.dimetilssulfureto (0,427 mL) à temperatura ambiente sob atmosfera de árgon. A mistura foi agitada à temperatura ambiente

durante 24 horas, arrefecida a 0°C e o excesso de borano destruído cuidadosamente com água (1 mL). A mistura foi evaporada à secura e o resíduo passado sobre uma coluna "flash" (silica gel, hexanos-acetato de etilo) produzindo 504 mg de (E)-4-(1,3-di-hidro-4-metanossulfoniloxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2-clorobut-2-en-1-ol como um óleo viscoso.

A uma solução do álcool assim produzido (500 mg) e trifenilfosfina (455 g) em CH₂Cl₂ (20 mL) a -10°C foi adicionada N-bromosuccinimida (283 mg) numa porção única. A mistura foi agitada a -10°C durante 25 minutos e então despejada numa solução concentrada de bissulfito de sódio (50 mL). As camadas orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄ e evaporadas à secura. O resíduo foi passado através de uma coluna "flash" (silica gel, hexanos-EtOAc, 6:4) para produzir 411 mg de (E)-4-(1,3-di-hidro-4-metanossulfoniloxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-1-bromo-2-clorobut-2-eno como cristais brancos, p.f. 146-148°C.

ZA-23B. Fórmula 114 onde R^a é Mesilo e Halogénio é F

Seguindo o procedimento da parte A e substituindo acetato de 2-cloro-2-trifenilfosforanilideno com compostos de Fórmula 103c, são obtidos os compostos de Fórmula 114 onde halogénio é flúor.

EXEMPLO ZA-24

ZA-24A. Fórmula I-ZA-L onde Halogénio é Cloro, e Z⁴ é Hidrogénio

Malonato de dietilo (113 mg) foi adicionado a uma suspensão de NaH 50% (35 mg) em THF (3 mL) a 0°C e a mistura foi agitada durante 30 minutos. A esta solução foi adicionado (E)-4-(1,3-di-hidro-4-metanossulfoniloxi-

6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-1-bromo-2-clorobut-2-eno (280 mg) em THF (10 mL). O banho de gelo foi removido e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura foi adicionada a água (30 mL), as fases aquosa e orgânica separadas, e a fase aquosa foi extraída de uma só vez com acetato de etilo (20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, evaporadas e o resíduo passado através de uma coluna curta (silica gel, hexanos-EtOAc, 8:2) originando 190 mg de (E)-6-(4-metanosulfoniloxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-4-cloro-2-etoxicarbonil-4-hexenoato como um óleo incolor.

A uma solução do diéster assim produzido (265 mg) em etanol (10 mL) foi adicionada uma solução 1M de NaOH (10,2 mL). A mistura foi aquecida ao refluxo durante 24 horas. A mistura foi depois arrefecida à temperatura ambiente e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (30 mL), lavado com acetato de etilo (10 mL), e a camada aquosa acidificada até ao pH 1 com HCl 10%. O produto foi extraído com acetato de etilo (3x30mL), e as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄ e evaporadas para dar um resíduo, que foi recristalizado de CH₂Cl₂-hexanos originando 127 mg do ácido 4-cloro-dicarboxílico como cristais brancos, p.f. 134-136°C.

Uma solução do ácido dicarboxílico assim produzido (192 mg) em 1,2-diclorobenzeno (15 mL) foi aquecida ao refluxo durante 2 horas. A solução foi arrefecida à temperatura ambiente e então despejada numa coluna de cromatografia "flash" (silica gel). A coluna foi eluída primeiro com hexanos-EtOAc-ácido acético (50:50:1) para dar 117 mg do produto, o qual foi recristalizado de CH₂Cl₂:hexanos para dar cristais brancos de (E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-4-cloro-2-hexenóico, p.f. 135-137°C.

ZA-24B. Fórmula I-ZA-L variando Halogénio e Z⁴

Seguindo o procedimento da parte A e substituindo opcionalmente (E)-4-(1,3-di-hidro-4-metanossulfoniloxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-1-bromo-2-clorobut-2-eno com compostos de Fórmula 115, e substituindo opcionalmente malonato de dietilo com compostos de Fórmula 116, são obtidos os compostos correspondentes de Fórmula I-ZA-L onde halogénio é cloro ou fluor e Z⁴ é alquilo baixo, por exemplo metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, t-butilo, pentilo, heptilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-hexil-metilo, e outros, ou fenilo.

EXEMPLO ZA-25

ZA-25A. Fórmula 117 onde R^a é TBDMS, Z¹ é Metilo, Z² é Hidrogénio, e Z³ e Z⁴ em conjunto com os seus átomos de carbono adjacentes são Ciclopropilo, e Alquilo é Metilo

1. Uma solução de 4-bromo-ortobutirato de trimetilo (20 mL) ácido propiónico (0,22 mL) e 4-(4-terc-butil-dimetilsililoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-3-hidroxi-2-metilbut-1-eno (3,18 g) foi aquecido a 110°C num balão de três tubuladuras com uma corrente lenta de azoto passando através da mistura reaccional. Após 1 h 40 m o excesso de ortoéster foi removido no vácuo a 55 °C. Cromatografia "flash" do resíduo sobre silicagel eluindo com 20-30% de acetato de etilo/hexano deu 2-(2-bromoetil)-6-(4-t-butildimetilsililoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxo-isobenzofuran-5-ol)-4-metil-hex-4-enoato de metilo (2,66 g).
2. Uma solução de diisopropilamida de lítio foi preparada a partir de diisopropilamina (2,24 mL) e n-butil-lítio (6,4 mL, 2,5 N) em THF (60

mL) e arrefecida a -70°C . Foi adicionado 2-(2-bromoetil)-6-(4-t-butildimetilsiloxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxo-isobenzofuran-5-ol)-4-metil-hex-4-enoato de metilo a (2,66 g) em THF (12 mL) à solução de LDA durante 2 minutos. A mistura reaccional foi agitada durante 50 minutos entre -65°C a -50°C e neutralizada em água. Extracção com acetato de etilo e cromatografia "flash" (silica gel, 20-30% de acetato de etilo/hexano) deu éster metílico do ácido 1-[4-(4-t-butildimetilsiloxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2-metil-but-2-enilo]-ciclopropanocarboxílico (1,34 g).

ZA-25B. Fórmula I-ZA-M1 e Fórmula I-ZA-M2 onde Z^1 é Metilo, Z^2 é Hidrogénio, e Z^3 e Z^4 em conjunto com os seus átomos de carbono adjacentes são Ciclopropilo

Seguindo os procedimentos do Exemplo ZA-5A e ZA-6A e substituindo (E)-6-(4-t-butildimetilsililoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2,4-dimetil-4-hexenoato de metilo com éster metílico do ácido 1-(4-(4-t-butildimetilsililoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2-metil-but-2-enilo]-ciclopropanocarboxílico, são obtidos, respectivamente, o éster metílico do ácido 1-[4-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2-metil-but-2-enilo]-ciclopropanocarboxílico e o ácido 1-[4-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2-metil-but-2-enilo]-ciclopropanocarboxílico, p.f. $184-189^{\circ}\text{C}$ (acetato de etilo/hexano).

EXEMPLO ZA-26

ZA-26A. Cloreto de (E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metil-7-metoxi-3-oxoisobenzofuran-5-il)-4-metil-4-hexenoilo

Uma solução de ácido micofenólico (320 g, 1 mole) e dimetil-

formamida (0,1 g) em diclorometano (3,2 L) ao refluxo foi tratada gota a gota com cloreto de tionilo (82 mL, 1,12 mole). Após uma hora de aquecimento adicional ao refluxo, os voláteis foram destilados a pressão reduzida deixando um resíduo sólido cinzento de cloreto de (E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-4-metil-4-hexenoilo que foi arrefecido e dissolvido em tetra-hidrofurano anidro (1 L).

ZA-26B. (S)-4-benzil-3-[(E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-4-metil-4-hexenoil]-2-oxazolidinona

Uma solução de (S)-4-benzil-oxazolidinona (177,4 g, 1 mole) e álcool t-butilico (74,1 g, 1 mole) em tetra-hidrofurano anidro (2 L) foi arrefecida a -78°C . Uma solução 1,6 M de n-butil-lítio em hexano (1280 mL, 2 mole) foi adicionada mantendo uma temperatura abaixo de -30°C . Após rearrefecimento a -78°C a solução de cloreto de (E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-4-metil-4-hexenoilo (1 mole) foi adicionada e a mistura foi deixada a aquecer até 0°C durante 2 horas. Adicionou-se então ácido clorídrico 2N (1,5 L) e acetato de etilo (1 L). A camada orgânica foi lavada sequencialmente com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (0,5 L), e solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1 L). Após secagem sobre sulfato de sódio, a camada orgânica foi evaporada a pressão reduzida para deixar a imida crua como um sólido castanho. Recristalização de acetato de etilo/hexano (2,5 L/2,5 L) deu (S)-4-benzil-3-[(E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-4-metil-4-hexenoil]-2-oxazolidinona como um sólido quase branco, placas brilhantes, p. f. $112-113^{\circ}\text{C}$.

ZA-26C. (S)-4-benzil-3-[(E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2,4-dimetil-4-hexenoil]-2-oxazolidinona

Uma solução 1 M de bis(trimetilsilil)amida em tetra-hidrofurano

(0,43 L, 0,43 mole) foi arrefecida a -78°C e tratada gota a gota com uma solução pré-arrefecida de (S)-4-benzil-[(E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-4-metil-4-hexenoil]-2-oxazolidinona (86 g, 0,179 mole) em tetra-hidrofurano (250 mL), mantendo uma temperatura abaixo de -65°C . Após 15 minutos de agitação, foi adicionado iodometano (56 mL, 0,9 mole) e a solução foi aquecida até -30°C . Após uma hora, a solução foi aquecida até 0°C e adicionou-se ácido clorídrico 2N (0,4 L). A camada orgânica foi lavada com sulfito de sódio 2% (0,2 L) e solução saturada de cloreto de sódio (0,2 L) e seca sobre sulfato de sódio. Após filtração, os voláteis foram destilados a pressão reduzida e o resíduo foi aplicado numa coluna de sílica gel (0,45 kg). Eluição com 40% acetato de etilo/hexano (4 L) seguida de concentração do eluente deu origem ao produto de alquilação (S)-4-benzil-3-(E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2,4-dimetil-4-hexenoil]-2-oxazolidinona como uma espuma branca. O produto consistia de uma mistura 85:13 de diastereoisómeros na posição 2-hexenoílo.

ZA-26D. Ácido (E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2,4-dimetil-4-hexenóico

Uma solução de mistura de (S)-4-benzil-3-[(E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2,4-dimetil-4-hexenoil]-2-oxazolidinona (106 g, 0,215 mole) em tetra-hidrofurano (1,6 L) foi arrefecida a 0°C . Adicionou-se solução aquosa de peróxido de hidrogénio a 30% (88,6 mL, 0,85 mole), seguida de uma solução de hidróxido de lítio (18,06 g, 0,43 mole) em água (360 mL). Após 40 minutos, a reacção foi neutralizada com uma solução de sulfito de sódio (114 g) em água (360 mL). A maior parte do tetra-hidrofurano foi removido por destilação a pressão reduzida. O resíduo aquoso foi extraído com diclorometano (2 x 0,4 L), acidificado com ácido clorídrico 37% (86 g) e extraído com acetato de etilo (2 x 0,4 L). Os extractos em acetato de etilo foram

secos sobre sulfato de magnésio, filtrados e evaporados para deixar um resíduo amarelo cristalino de ácido (E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2,4-dimetil-4-hexenóico, p. f. 110-114°C, como uma mistura 85:13 de enantiómeros na posição-2.

ZA-26E. Sal de (+)-a-Metilbenzilamina do ácido (E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2,4-dimetil-4-hexenóico

Uma solução de mistura ácida 85:13 de (E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2,4-dimetil-4-hexenóico (810 g, 2,4 mole) foi dissolvida em acetona (16 L) a 40°C e de seguida adicionou-se (+)-a-metilbenzilamina (800 g, 6,6 mole). Após arrefecimento, o sal cristalizou e foi recolhido por filtração. Recristalização de acetona (8 L) contendo (+)-a-metilbenzilamina (202 g) produziu após secagem o sal de (+)-a-metilbenzilamina do ácido (E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2,4-dimetil-4-hexenóico como agulhas quase brancas, p. f. 147-149°C.

ZA-26F. Ácido (S)-(E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2,4-dimetil-4-hexenóico

Uma suspensão do sal de (+)-a-metilbenzilamina do ácido (E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2,4-dimetil-4-hexenóico (380 g, 0,84 mole) em acetato de etilo (0,75 L) e hexano (0,1 L) foi lavada com ácido sulfúrico 2M (0,5 L, seguido de 2 x 0,25 L) e água (0,2 L). A camada orgânica limpida obtida foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e aquecida ao refluxo. Adicionou-se hexano (1,4 L) e após arrefecimento o produto cristalizou e foi recolhido por filtração e seco para produzir ácido (E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2,4-dimetil-4-hexenóico, p. f. 122-123°C.

ZA-26G. Outros compostos de Fórmula I

De modo semelhante, por substituição com materiais apropriados, as reacções dos Exemplos ZA-26^A através de F podem ser usadas para sintetizar compostos de Fórmula I onde Z³ ou Z⁴ é outro alquilo inferior além de metilo (por substituição de um haleto de alquilo inferior diferente de iodeto de metilo), dando origem ao intermediário resultante tal como:

(S)-4-benzil-3-[(E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2,4-dimetil-4-hexenoil]-2-oxazolidinona (um composto de Fórmula II em que R² é benzilo, Z³ é etilo e Z⁴ é hidrogénio);

ou para cadeias laterais diferentes das de Fórmula ZA.

ZA-26H. Outros compostos de Fórmula II

Substituindo de modo semelhante (S)-4-benzil-2-oxazolidinona por uma (S)-4-alquil-2-oxazolidinona mais baixa, são obtidos os compostos correspondentes de Fórmula II onde R² é alquilo inferior, tais como:

(S)-4-t-butil-3-[(E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2-propil-4-dimetil-4-hexenoil]-2-oxazolidinona;

(S)-4-metil-3-[(E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-4-metil-4-hexenoil]-2-oxazolidinona; e

(S)-4-etil-3-[(E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-4-metil-4-hexenoil]-2-oxazolidinona.

EXEMPLO ZB-1

ZB-1A. Fórmula 202 em que R^a é t-Butildimetilsililo, D¹-D² é -CH₂-CH₂-, e Z⁸ é Hidrogénio

Uma solução de 2-(terc-butildimetilsililoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-

7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-acetaldéido (8,0 g) em tetra-hidrofurano (200 mL) foi arrefecida a -78°C e tratada com brometo de ciclopent-1-enilmagnésio (26 mL de uma solução 0,96 M em tetra-hidrofurano, preparada a partir de brometo de ciclopentenilo (4,35 g) e Mg (0,7 g) em tetra-hidrofurano (30 mL) ao refluxo). Deixou-se aquecer a solução a -20°C durante 1 hora, e de seguida a reacção foi neutralizada pela adição de solução aquosa de cloreto de amónio saturada. A seguir a uma extracção do produto usando éter procedeu-se à lavagem da camada orgânica com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secagem sobre sulfato de magnésio. Após filtração e evaporação, fez-se a cromatografia do resíduo sobre silicagel eluindo com mistura 5:1 de hexanos:acetato de etilo originou um resíduo sólido (8 g). Recristalização de acetato de etilo:hexanos forneceu o produto 1-[2-(4-terc-butildimetilsililoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-1-hidroxiet-1-il]-ciclopent-1-eno (5,6 g), p.f. 138,8-140,5 $^{\circ}\text{C}$.

ZB-1B Separação de Enantiómeros de Fórmula 202 em que R^a é t-Butildimetilsililo, D¹-D² é -CH₂-CH₂-CH₂-, e Z⁸ é Hidrogénio

1. A uma solução de 1-[2-(4-terc-butildimetilsililoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxo-5-isobenzofuranil)-1-hidroxiet-1-il]-ciclopent-1-eno (15,0 g) em di-isopropiletilamina (145 mL) e dimetilaminopiridina (5,46 g) foi adicionado (R)-(+)-a-metilbenzil-isocianato (21,1 g) sob atmosfera de azoto. A reacção foi aquecida a 60 $^{\circ}\text{C}$ durante 7 horas e de seguida agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. A mistura reaccional foi então diluída com éter (700 mL) e filtrada para remover sólidos. A camada de éter foi lavada sequencialmente com ácido clorídrico diluído, solução aquosa diluída de bicarbonato de sódio, água, solução saturada de cloreto de sódio, e depois seca sobre sulfato de magnésio e evaporada para produzir a mistura diastereoisomérica de Fórmula 202 A. Os isómeros foram separados cromatograficamente em 1,2 kg de sílica gel

eluindo com mistura de 7% de acetato de etilo: tolueno para originar: 1-{2-[4-terc-butildimetilsilil-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il]-1-(S)-[N-(1-(R)-metilbenzil)carbamoiloxi]et-1-il}-ciclopent-1-eno como uma espuma, $[\alpha]_D = 57,55$ (CH₃OH).

2. A uma solução de 1-{2-[4-terc-butildimetilsililoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il]-1-(S)-[N-(1-(R)-metilbenzil)carbamoiloxi]et-1-il}-ciclopent-1-eno (9,0 g) e trietilamina (4,6 mL) em tolueno (60 mL) foi adicionado triclorossilano (2,5 mL) gota a gota em tolueno (20 mL). Após adição, a reacção foi submersa num banho de óleo pré-aquecido a 110°C e agitada durante 15 minutos, depois arrefecida à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi diluída com acetato de etilo (500 mL) e lavada sequencialmente com solução aquosa de cloreto de amónio, ácido clorídrico diluído, solução aquosa diluída de bicarbonato de sódio, água, solução saturada de cloreto de sódio, e depois seca sobre sulfato de magnésio e evaporada em 90 g de sílica gel. Esta foi colocada no topo de uma coluna de sílica gel e eluída com mistura 4:1 de hexano:acetato de etilo para originar o produto : 1-[2-(4-terc-butildimetilsililoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-1-(S)-hidroxiet-1-il]-ciclopent-1-eno, p.f. 112,0-112,7°C (acetato de etilo), $[\alpha]_D = 33,11$ (CH₃OH).

ZB-1C Preparação Alternativa de Enantiómeros de Fórmula 202 em que R^a é t-Butildimetilsililo, D¹-D² é -CH₂-CH₂-CH₂-, e Z⁸ é H

1. Anidrido trifluoroacético (1,6 mL) em cloreto de metileno (3,6 mL) foi adicionado gota a gota a dimetilsulfóxido (1,05 mL) CH₂Cl₂ (7,5 mL) sob azoto durante 5 minutos a -60°C e agitado durante 30 minutos. Após adição de (±)-2-(4-terc-butildimetilsililoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-1-ciclopentenil-1-hidroxietano (2 g) em cloreto de metileno (6 mL) durante 15 minutos, a mistura foi aquecida a -40°C durante 1 hora. Trietilamina

(10 mL) foi adicionada a -70°C , o banho de arrefecimento foi removido, e após alcançar a temperatura ambiente a solução foi diluída com acetato de etilo, lavada duas vezes com di-hidrogenofosfato de potássio aquoso saturado, solução saturada de cloreto de sódio, seca e evaporada. O resíduo sólido foi cromatografado sobre silicagel com hexano 7:1, eluindo com acetato de etilo para originar ciclopentenil-(4-terc-butildimetilsililoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-ilmetil)-metanona (1,65 g).

2. O composto (0,955 g) assim preparado foi dissolvido em tolueno (2 mL), e concentrado no vácuo (secagem azeotrópica) seguindo-se adição de uma solução 1M em tolueno de (R)-tetra-hidro-1-metil-3,3-difenil-1H,3H-pirrolo-[1,2-c][132]oxazaborole (0,706 mL) [*J. Am. Chem. Soc.*, 109:7925 (1987)]. O tolueno foi evaporado no vácuo e substituído por cloreto de metileno (2,3 mL) seguido por arrefecimento a -30°C . Borano/sulfureto de dimetilo (0,235 mL) foi adicionado gota a gota durante 5 minutos em três porções iguais a intervalos de 1 hora sob uma atmosfera de azoto estática. Após 12 horas, foi adicionado HCl metanólico anidro (1,05 mL) e a mistura foi aquecida até à temperatura ambiente. Tolueno (2 mL) foi adicionado e a mistura foi concentrada até 2 mL sob uma corrente de azoto. Filtração posterior originou (R)-difenil-2-pirrololidino-metanol.HCl (0,13 g). O filtrado foi diluído com acetato de etilo, lavado com di-hidrogenofosfato de potássio aquoso saturado, solução saturada de cloreto de sódio, seco e concentrado para originar um sólido incolor. Cromatografia sobre sílica gel, eluindo com mistura 3:1 de hexano:acetato de etilo, originou (S)-2-(4-terc-butildimetilsililoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-1-ciclopentenil-1-hidroxietano (0,90 g) de excesso enantiomérico de 98,8% (AGP, 1 mL/minuto, 84:16 pH 6 tampão fosfato: isopropanol, maioritário 3,6 minutos, minoritário 15,7 minutos).

ZB-1D. Fórmula 202 variando R^a, D¹-D², e Z⁸

Seguindo os procedimentos das Partes A e B ou C, e substituindo opcionalmente 2-(terc-butildimetilsililoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxo-isobenzofuran-5-il)-acetaldeído pelos compostos de Fórmula 103, preparados por exemplo, tal como demonstrado no Exemplo ZA-2, e substituindo opcionalmente brometo de ciclopent-1-enilmagnésio pelos compostos apropriados de Fórmula 201, são obtidos os compostos correspondentes/enantiômeros de Fórmula 202 identificados na tabela seguinte.

Fórmula 202		
R ^a	D ¹ -D ²	Z ⁸
TBDMS	(CH ₂) ₃	Metilo
TBDMS	(CH ₂) ₂	H
TBDMS	(CH ₂) ₃	H
TBDMS	(CH ₂) ₄	H
TBDMS	CH ₂ -O-CH ₂	Metilo
TBDMS	CH ₂ -S-CH ₂	H
TBDMS	CH ₂ -NH-CH ₂	H
TBDMS	(CH ₂) ₃ -O-CH ₂	H
TBDMS	(CH ₂) ₃ -O-CH ₂	H
MEM	(CH ₂) ₃	Metilo
MEM	(CH ₂) ₂	H
MEM	(CH ₂) ₃	H
MEM	(CH ₂) ₄	H
MEM	CH ₂ -O-CH ₂	Metilo
MEM	CH ₂ -S-CH ₂	H
MEM	CH ₂ -NH-CH ₂	H
MEM	(CH ₂) ₃ -O-CH ₂	H
MEM	(CH ₂) ₃ -O-CH ₂	H

onde TBDMS é t-butildiemtilsililo, e MEM é metoxietoximetoxilo.

EXEMPLO ZB-2

ZB-2A. Fórmula 203 em que R^a é t-Butildimetilsililo, D¹-D² é -CH₂-CH₂-CH₃-, Z⁵ e Z⁶ são Hidrogênio, e Alquilo é Etilo

Uma solução de 1-[2-(4-terc-butildimetilsililoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxo-5-isobenzofuranil)-1-hidroxiet-1-il]-ciclopent-1-eno (0,22 g) em trietilortoacetato (10 mL) foi tratada com ácido píválico (0,010g) e depois aquecida a 100°C, e mantendo a essa temperatura durante 18 horas. Após arrefecimento à temperatura ambiente, a solução foi diluída com mistura 1:1 de acetato de etilo:hexanos e lavada sequencialmente com água, bicarbonato de sódio aquoso saturado, e solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Secagem sobre sulfato de magnésio seguida de evaporação e depois cromatografia do resíduo sobre sílica gel (10% de acetato de etilo em hexanos) produziu acetato de (E)-2-[2-[2-[4-terc-butildimetilsililoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxo-5-isobenzofuranil]etilideno]-ciclopent-1-ilo]-etilo (0,11 g) como um óleo.

ZB-2B. Fórmula 203 em que R^a é TBDMS ou MEM, variando D¹-D², Z⁵ e Z⁸

Seguindo o procedimento da parte A e substituindo opcionalmente 1-[2-(4-terc-butildimetilsililoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxo-5-isobenzofuranil)-1-hidroxiet-1-il]-ciclopent-1-eno pelos compostos de Fórmula 202, preparados por exemplo, como mostrado no Exemplo 202, e substituindo opcionalmente trietilortoacetato pelos compostos de Fórmula 104a em que Z³ é

hidrogénio e Z^4 é hidrogénio ou alquilo inferior, são obtidos os compostos correspondentes de Fórmula 203 em que R^a é TMDMS ou MEM, identificados na tabela seguinte:

Fórmula 203			
D^1-D^2	Z^5	Z^8	Alquilo
$(CH_2)_3$	H	Metilo	Etilo
$(CH_2)_2$	H	H	Etilo
$(CH_2)_4$	H	H	Etilo
CH_2-O-CH_2	H	Metiloo	Etilo
CH_2-S-CH_2	H	H	Etilo
$CH_2-NH-CH_2$	H	H	Etilo
$(CH_2)_2-O-CH_2$	H	H	Etilo
$(CH_2)_3-O-CH_2$	H	H	Etilo
$(CH_2)_3$	Metilo	Metilo	Metilo
$(CH_2)_2$	Etilo	H	Etilo
$(CH_2)_3$	n-Propilo	H	Etilo
$(CH_2)_4$	Metilo	H	Etilo
CH_2-O-CH_2	Etilo	Metilo	Etilo
CH_2-S-CH_2	Etilo	H	n-Propilo
$CH_2-NH-CH_2$	Metilo	H	Isobutilo
$(CH_2)_2-O-CH_2$	H	H	n-Pentilo
$(CH_2)_3-O-CH_2$	n-Hexilo	H	n-Hexilo

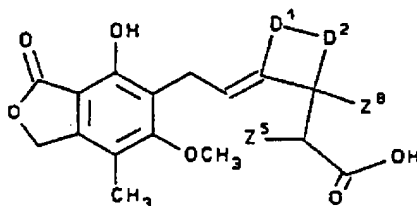
EXEMPLO ZB-3

ZB-3A. Fórmula I-ZB-A em que D^1-D^2 é $-(CH_2)-(CH_2)-(CH_2)-$ e Z^5 é Hidrogénio

A uma solução de acetato de (E)-2-[2-[2-[4-terc-butildimetilsililoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxo-5-isobenzofuranil]etilideno]-ciclopent-1-ilo] de etilo (0,11 g) em metanol (9 mL) e água (1 mL) foi adicionado mono-hidrato de hidróxido de lítio (0,050 g). Após agitar durante 3 dias, a mistura foi diluída com acetato de etilo, e as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de magnésio. Após filtração e evaporação, o resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica gel, eluindo com cloreto de metileno:hexanos:metanol, 4:2:1, para dar ácido (E)-2-[2-[2-[4-terc-butildimetilsililoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il]etilideno]-ciclopent-1-il]-acético como um sólido, p.f. 178-180°C (metanol/cloreto de metileno).

ZB-3B Fórmula I-ZB-A variando D^1-D^2 , Z^5 e Z^8

Seguindo o procedimento da Parte A e substituindo acetato de (E)-2-[2-[2-[4-terc-butildimetilsililoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il]etilideno]-ciclopent-1-il]-etilo por compostos de Fórmula 203, preparados por exemplo, tal como demonstrado no Exemplo ZB-2, são obtidos os compostos correspondentes de Fórmula I-ZB-A identificados na tabela seguinte.



Fórmula I-ZB-A

D ¹ -D ²	Z ⁵	Z ⁸	p.f.
(CH ₂) ₂	H	H	146-148°C Acetato de etilo/hexano
(CH ₂) ₄	H	H	175-179°C MeOH/cloreto de metileno
(CH ₂) ₂	H	H	146-148°C Acetato de etilo/hexano
(CH ₂) ₅	H	H	159-161°C Acetato de etilo/hexano
CH ₂ -O-CH ₂	H	H	-----
(CH ₂) ₂ -O-CH ₂	Metilo	H	159,8-161,8°C Acetato de etilo/hexano Isómero 1 (S), 2 (S)
(CH ₂) ₂ -O-CH ₂	Metilo	H	153,5-154,6°C Acetato de etilo/hexano Isómero 1 (S), 2 (S)
(CH ₂) ₂ -O-CH ₂	H	H	153,5-154,6°C Acetato de etilo/hexano (-) Isómero
(CH ₂) ₂ -O-CH ₂	H	H	153,5-154,6°C Acetato de etilo/hexano (+) Isómero
(CH ₂) ₂ -O-CH ₂	H	H	153,5-154,6°C Acetato de etilo/hexano (±) Isómero
CH ₂ -S-CH ₂	H	Metilo	-----
CH ₂ -NH-CH ₂	H	H	-----
(CH ₂) ₂ -S(O)-CH ₂	H	H	239-243°C MeOH/cloreto de metileno
(CH ₂) ₂ -O-CH ₂	H	Metilo	-----
(CH ₂) ₃ -O-CH ₂	H	H	-----

D ¹ -D ²	Z ⁵	Z ⁸	p.f.
(CH ₂) ₃	Metilo	H 1 (S)	239-243°C MeOH/cloreto de metileno Diastereoisómero A
(CH ₂) ₃	Metilo	H 1 (S)	113-114°C Hexano/éter Diastereoisómero B
(CH ₂) ₃	Etilo	H	99-100°C Acetato de etilo/hexano 1 (S), 2 (R) Isómero
(CH ₂) ₂	H	H	146-148°C Acetato de etilo/hexano
(CH ₂) ₃	Etilo	H	144-145°C Hexano/éter Isómero 1 (S), 2 (R)
(CH ₂) ₃	n-Propilo	H	-----
(CH ₂) ₄	Metilo	H	176-180°C t-BuOMe/hexano Diastereoisómero A
(CH ₂) ₄	Metilo	H	163-164°C t-BuOMe/hexano Isómero 1 (S), 2 (R)
(CH ₂) ₄	Metilo	H	178-182°C t-BuOMe/hexano Diastereoisómero B
(CH ₂) ₄	Metilo	H	151-154°C t-BuOMe/hexano Isómero 1 (S), 2 (R)
(CH ₂) ₄	Etilo		-----
(CH ₂) ₄	n-Hexilo		-----

EXEMPLO ZB-4

ZB-4A Fórmula 203 Onde R^a é TBDMS, D^1-D^2 é $(CH_2)_4$, Z^5 é Metilo e Z^8 é Hidrogénio

Uma amostra de 6-(2-ciclo-hex-1-enil-2S-hidroxi-7-(t-butildimetilsililoxi)-5-metoxi-4-metil-3H-isobenzofuran-1-ona (2,16 g, 5,00 mmole) foi dissolvida em ortopropionato de trietilo (85 mL) e de seguida foi adicionado ácido trimetilacético (103 mg, 1,00 mmole) em ortopropionato de trietilo (15 mL). A solução foi submersa num banho de óleo de 130°C durante 3h, após as quais foi arrefecida à temperatura ambiente, diluída com acetato de etilo, e lavada com $NaHSO_4$ 1M, e solução saturada de cloreto de sódio. Após secagem sobre Na_2SO_4 , a solução de EtOAc foi concentrada para dar um resíduo que foi submetido a cromatografia "flash" eluindo com mistura 3:97 de EtOAc/ $PhCH_3$ para dar 619 mg de éster etílico do ácido E-2R-{2-[2-(4-(t-butildimetilsililoxi)-6-metoxi-7-metil-3-oxo-1,3-di-hidroisobenzofuran-5-il)etilideno]-ciclo-hex-1S-il}-propiónico e 1,29 g de éster etílico do ácido E-2S-{2-[2-(4-(t-butildimetilsililoxi)-6-metoxi-7-metil-3-oxo-1,3-di-hidroisobenzofuran-5-il)etilideno]-ciclo-hex-1S-il}-propiónico.

ZB-4A Fórmula I-ZB-A Onde D^1-D^2 é $(CH_2)_4$, Z^5 é Metilo e Z^8 é Hidrogénio

Seguindo os procedimentos dos Exemplos ZA-5A e ZA-6A e substituindo (E)-6-(4-terc-butildimetilsililoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxo-isobenzofuran-5-il)-2,4-dimetil-4-hexenoato por éster etílico do ácido E-2R-{2-[2-(4-(t-butildimetilsililoxi)-6-metoxi-7-metil-3-oxo-1,3-di-hidroisobenzofuran-5-il)etilideno]-ciclo-hex-1S-il}propiónico e por éster etílico do ácido E-2S-{2-[2-

(4-(t-butildimetilsililoxi)-6-metoxi-7-metil-3-oxo-1,3-di-hidroisobenzofuran-5-il)etilideno]-ciclo-hex-1S-il}-propiónico, são obtidos o ácido E-2R-{2-[2-(4-(t-butildimetilsililoxi)-6-metoxi-7-metil-3-oxo-1,3-di-hidroisobenzofuran-5-il)etilideno]-ciclo-hex-1S-il}-propiónico e o ácido éster etílico do ácido E-2S-{2-[2-(4-(t-butildimetilsililoxi)-6-metoxi-7-metil-3-oxo-1,3-di-hidroisobenzofuran-5-il)etilideno]-ciclo-hex-1S-il}-propiónico.

EXEMPLO ZB-5

ZB-5A. Acetato de (E)-2-{2-[2-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)etilideno]-ciclopent-1S-il}-etilo

Seguindo o procedimento do Exemplo ZA-5A e substituindo (E)-6-(4-terc-butildimetilsililoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2,4-dimetil-4-hexenoato por acetato de E-2-{2-[2-(4-terc-butildimetilsililoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)etilideno]-ciclopent-1(S)-il}-etilo, obtem-se acetato de (E)-2-{2-[2-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)etilideno]-ciclopent-1-(S)-il}-etilo.

ZB-5B. Propionato de (E)-2-{2-[2-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)etilideno]-ciclopent-1-(S)-il}-etilo

A uma solução de bis(trimetilsilil)amida em tetra-hidrofurano (31,7 mL) e 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-pirimidinona (2,74 mL) a -78°C foi adicionado (E)-2-{2-[2-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)etilideno]-ciclopent-1-(S)-il}-acetato de etilo (3,39 g) em tetra-hidrofurano (35 mL), durante um período de 30 minutos. Após um período adicional de 30 minutos foi adicionado iodeto de metilo (2,25 mL). Após mais duas horas foi adicionado cloreto de amónio aquoso (10 mL) e acetato de etilo. A

solução orgânica foi seca e evaporada e o resíduo cromatografado sobre sílica gel, eluindo com acetato de etilo:hexano, 4:1, para originar um diastereoisómero de propionato de (E)-2-{2-[2-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)etilideno]-ciclopent-1-(S)-il}-etilo como um sólido de baixo ponto de fusão.

ZB-5C. Ácido (E)-2-{2-[2-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)etilideno]-ciclopent-1-(S)-il}-propiónico

Uma mistura de (E)-2-{2-[2-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)etilideno]ciclopent-1-(S)-il}-propionato de etilo (2,6 g), etanol (100 mL), água (50 mL) e hidróxido de lítio mono-hidratado (1,7 g) foi agitada à temperatura ambiente durante 62 horas. Depois adicionou-se solução aquosa de ácido clorídrico a 5% (250 mL). A solução foi extraída com acetato de etilo e o extracto foi seco e evaporado. O resíduo foi cromatografado sobre sílica gel, eluindo com uma mistura 80:20:1 de hexano:acetato de etilo:ácido acético, para originar um diastereoisómero de ácido (E)-2-{2-[2-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)etilideno]-ciclopent-1-(S)-il}-propiónico, p.f. 113-115°C.

EXEMPLO ZC-1

ZC-1 Fórmula 302 Onde R^a é Tosilo e Z⁵ é Metilo

Uma solução de 2-(1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxo-4-p-toluenossulfoniloxi-5-isobenzofuranil)-acetaldeído (10,0 g) e 2-trifenilfosforanilidino-propionaldeído (10,3 g) em tolueno (150 mL) foi aquecida sob atmosfera de azoto usando um banho de óleo a 80°C. Após um tempo de reacção de 16 horas, a

mistura foi arrefecida à temperatura ambiente e sujeita a cromatografia "flash" três vezes (hexanos/cloreto de metileno/metanol, 7/2/1; hexanos/cloreto de metileno/metanol, 6/3/1; hexanos/cloreto de metileno/éter, 1/1/1). O sólido residual (5,56 g) foi recristalizado de acetato de etilo (200 mL) para dar 4-(1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxo-4-p-toluenossulfoniloxi-5-isobenzofuranil)-2-metilbut-2-enaldeído (2,65 g), p.f. 168,3-173,2°C, impuro com o aldeído de partida.

ZC-1B Fórmula 303 Onde R^a Tosilo e Z⁵ é Metilo

A uma solução de 4-(1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxo-4-p-toluenossulfoniloxi-5-isobenzofuranil)-2-metilbut-2-enaldeído (0,90 g) em tetra-hidrofurano (40 mL) foi adicionado brometo de vinilmagnésio (4,5 mL de uma solução 1M em tetra-hidrofurano). Após agitação durante 0,5 horas, a reacção foi diluída com acetato de etilo e lavada sucessivamente com cloreto de amónio e solução saturada de cloreto de sódio. Secagem sobre sulfato de magnésio foi seguida de filtração e remoção do solvente para deixar um óleo residual, 6-(1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxo-4-p-tolueno-sulfoniloxi-5-isobenzofuranil)-3-hidroxi-4-metil-hexa-1,4-dieno, o qual foi utilizado sem posterior purificação.

ZC-1C Fórmula 304 Onde R^a é Tosilo e Z⁵ é Metilo

O produto na forma de óleo do Exemplo ZC-1B, 6-(1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxo-4-p-tolueno-sulfoniloxi-5-isobenzofuranil)-3-hidroxi-4-metil-hexa-1,4-dieno, foi dissolvido em cloreto de metileno (20 mL) e foi adicionado *molecular sieves* 4 A (2 g). Sob agitação vigorosa, adicionou-se dicromato de piridínio (2 g) e a reacção foi deixada em curso durante 3 horas. A

mistura foi então filtrada através de uma camada de celite sobre um funil de vidro sinterizado revestido com sílica gel. A remoção de solvente seguida de cromatografia "flash" (hexanos/cloreto de metileno/éter, 4/4/1) originou um produto sólido de 6-(1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxo-4-p-tolueno-sulfoniloxi-5-isobenzofuranil)-4-metil-hexa-1,4-dien-3-ona (0,45 g), que foi utilizado sem posterior purificação.

ZC-1D Fórmula 305 Onde R^a é Tosilo e Z⁵ é Metilo

O produto sólido preparado no Exemplo ZC-1C, 6-(1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxo-4-p-tolueno-sulfoniloxi-5-isobenzofuranil)-4-metil-hexa-1,4-dien-3-ona foi dissolvido em cloreto de metileno (15 mL) e tratado com trifluoroeterato de bromo (0,5 mL). Após 0,5 horas, a mistura reaccional foi diluída com acetato de etilo e lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e depois seca sobre sulfato de magnésio. Filtração, remoção de solvente e cromatografia (sílica gel, hexanos/cloreto de metileno/éter, 4/4/2) deu o produto, 3-(1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxo-4-p-tolueno-sulfoniloxi-5-isobenzofuranilmetil)-2-metilciclopent-2-en-1-ona (0,18 g) como um sólido incolor, p.f. 65,4-66,8°C.

ZC-1E Fórmula 306 Onde R^a é Tosilo e Z⁵ é Metilo

Uma mistura de 3-(1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxo-4-p-tolueno-sulfoniloxi-5-isobenzofuranilmetil)-2-metilciclopent-2-en-1-ona (0,17 g) e hepta-hidrato de cloreto de sódio (0,172 g) em tetra-hidrofurano/metanol (12 mL, 4/1) foi tratado com boro-hidreto de sódio (0,035 g). Após 0,5 horas, a mistura reaccional foi diluída com acetato de etilo e lavada com solução aquosa saturada

de cloreto de sódio. A secagem sobre sulfato de sódio foi de seguida de filtração e remoção de solvente. Purificação por cromatografia (hexanos/cloreto de metileno/éter, 1/1/1) deu origem ao produto 3-(1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxo-4-p-tolueno-sulfoniloxi-5-isobenzofuranilmetil)-2-metilciclopent-2-en-1-ol (0,088 g) como um sólido (p.f. 108,0-111,5°C).

ZC-1F **Fórmulas 307 e 308 Onde R^a é Tosilo, Z⁵ é Metilo e Z⁸ é H**

A uma solução de 3-(1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxo-4-p-tolueno-sulfoniloxi-5-isobenzofuranilmetil)-2-metilciclopent-2-en-1-ol (0,157 g) em éter etilvinílico (10 mL) foi adicionado acetato mercúrico (0,052 g). Após agitação durante 30 minutos à temperatura ambiente a mistura reaccional foi diluída com éter e passada rapidamente através de um funil de vidro sinterizado meio preenchido com celite e coberto com sílica gel. A esta solução etérea (contendo 3-(1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxo-4-p-tolueno-sulfoniloxi-5-isobenzofuranilmetil)-2-metil-1-viniloxi-ciclopent-2-eno, o qual não foi isolado ou caracterizado) e adicionou-se então perclorato de lítio (10 mL, solução 0,5 M em éter). Após 0,5 horas, a mistura reaccional foi diluída com solução de bicarbonato de sódio aquoso e lavada com solução aquosa de cloreto de sódio. Secagem sobre sulfato de magnésio foi seguida por filtração e remoção do solvente. O produto 3-(1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxo-4-p-tolueno-sulfoniloxi-5-isobenzofuranilmetil)-2-metilciclopent-2-en-1-ilacetaldéido (0,050 g) foi finalmente obtido após purificação por cromatografia (hexanos/acetato de etilo, 2/1).

ZC-1G **Fórmula 309 Onde R^a é Tosilo, Z⁵ é Metilo e Z⁸ é Hidrogénio**

O 3-(1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxo-4-p-tolueno-sulfoniloxi-

5-isobenzofuranilmetil)-2-metilciclopent-2-en-1-ilacetaldeído (0,050 g) foi dissolvido em dioxano (8 mL) e tampão de pH 5 (3 mL) e tratado com resorcinol (0,10 g). A esta mistura foi então adicionado clorito de sódio (0,080 g). Após 2 minutos, a mistura reaccional foi diluída com acetato de etilo e acertada a pH ácido com ácido clorídrico 5%. Após duas extracções com acetato de etilo, as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de magnésio. O resíduo, ácido 3-(1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxo-4-p-tolueno-sulfoniloxi-5-isobenzofuranilmetil)-2-metilciclopent-2-en-1-ilacético obtido após remoção de solvente foi utilizado de seguida sem posterior purificação.

ZC-1H Fórmula I-ZC Onde Z⁵ é Metilo e Z⁸ é Hidrogénio

O ácido 3-(1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxo-4-p-tolueno-sulfoniloxi-5-isobenzofuranilmetil)-2-metilciclopent-2-en-1-ilacético obtido no Exemplo ZC-1G foi dissolvido numa mistura de metanol (8 mL) e água (2 mL) e tratado com mono-hidrato de hidróxido de lítio (0,15 g). Após 4 horas, a mistura reaccional foi diluída com acetato de etilo e acidificada com ácido clorídrico 5%. Após duas extracções com acetato de etilo, o produto foi lavado das camadas orgânicas combinadas com NaOH 2 M. Acidificação das camadas básicas com ácido clorídrico 5% e extracção do produto com acetato de etilo foram seguidas por secagem da camada orgânica com sulfato de magnésio. A filtração e remoção do solvente foi seguida por duas purificações por cromatografia "flash" (hexanos/acetato de etilo, 4/1 com HOAc 1%; depois cloreto de metileno/metanol, 25/1) para originar ácido 3-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxo-5-isobenzofuranilmetil)-2-metilciclopent-2-en-1-ilacético (0,010 g), p.f. 153-159°C.

ZC-1I Fórmula I-ZC Variando Z⁵ e Z⁸

Seguindo os procedimentos dos Exemplos ZC-1^A através de Zc-1H e substituindo apropriadamente 2-trifenilfosforilidina-propionaldeído no Exemplo ZC-1A e éter etilvinílico no Exemplo ZC-1F, são obtidos os compostos correspondentes de Fórmula 1-ZC.

EXEMPLO ZD-1

ZD-1A. Fórmula 1-ZD-A2

Seguindo o procedimento do Exemplo ZA-6A e substituindo (E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2,4-dimetil-4-hexenoato de metilo com (E)-3-[2-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)etilideno]ciclopentano-1-carboxilato de etilo (preparado, e.g., como descrito com Referência ao Esquema Reaccional ZD-A, Passos 1 através de 4) é obtido ácido (E)-3-[2-3-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxo-5-isobenzofuranilmetil)-etilideno]-ciclopentano-1-carboxílico, p. f. 128-130°C (hexano-diclorometano).

EXEMPLO ZE-1

ZE-1A. Fórmula 515 onde R^a é Acetilo e Z⁸ é Hidrogénio

Uma solução de 5-alil-4-terc-butildimetilsililoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran [(J. W. Patterson and G. Huang, *Chemical Communications*, 1579 (1991)] (7,5 g) em ácido acético (95 mL) e anidrido acético (95 mL) foi refluxado durante 18 horas, depois arrefecido e despejado em água gelada. A solução foi extraída com acetato de etilo, e o extracto lavado com solução aquosa diluída de bicarbonato de sódio, seguida por água, e então seca e

evaporada. O resíduo foi cromatografado sobre sílica gel, eluindo com mistura de hexano:acetato de etilo, 7:3, para dar 4-acetoxi-5-alil-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofurano, p.f. 101-102°C.

ZE-1B. Fórmula 515 onde R^a é Acetilo, variando Z⁵

Seguindo o procedimento da parte A e substituindo 5-alil-4-terc-butildimetilsililoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofurano com os compostos de Fórmula 514 em que Z⁵ é metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo (preparado por exemplo, tal como mostrado no Esquema Reaccional ZE-C, Passo 2, são obtidos os compostos correspondentes de Fórmula 515 em que R^a é acetilo e Z⁵ é metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, e n-hexilo.

EXEMPLO ZE-2

ZE-2A. Fórmula 511 onde R^a é Acetilo e Z⁵ e Z⁷ são Hidrogénio, Z⁶ é 3-Metilo, e Alquilo é Metilo

4-Acetoxi-5-alil-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofurano (0,6 g), 2-bromo-3-metilbenzoato de metilo (0,92 g), carbonato de prata (1,3 g), acetato de paládio (0,1 g), trifenilfosfina (0,14 g) e dimetilformamida (70 mL) foram aquecidos sob agitação a 100°C durante 6 horas, e depois agitados à temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura foi despejada em água gelada e o pH ajustado a 3 por adição de ácido clorídrico 2N. A mistura foi extraída com acetato de etilo, e o extracto foi seco e evaporado. O resíduo foi cromatografado sobre sílica gel, eluindo com hexano:acetato de etilo, 7:3, para dar (E)-2-[3-(4-acetoxi-1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxo-5-etilideno]-isobenzofuranilmetil)-prop-1-en-il]-3-metilbenzoato de metilo, p.f. 104-11°C (acetato de etilo/hexano).

ZE-2B. Fórmula 511 onde R^a é Acetilo, Variando Z⁵, Z⁶, Z⁷, e Alquilo

Seguindo o procedimento da parte A e substituindo 4-acetoxi-5-alil-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofurano com os compostos de Fórmula 515, e.g., em que em que Z⁵ é H, metilo e n-propilo (preparado por exemplo, como apresentado nos Exemplos ZE-1^A e ZE-1B), e substituindo 2-bromo-3-metilbenzoato de metilo com os compostos de Fórmula 516 identificados na tabela seguinte:

Fórmula 516			
Alquilo	Z ⁶	Z ⁷	Halogénio
Metilo	H	H	Iodo
Metilo	3-Metilo	H	Iodo
Metilo	6-Metilo	H	Iodo
Metilo	5-t-Butilo	H	Iodo
Metilo	5-Metilo	6-Metilo	Iodo
Metilo	5-Metoxilo	H	Iodo
Metilo	4-COOH	H	Iodo
Metilo	4-Cloro	H	Iodo
Metilo	5-Cloro	H	Metilo
Metilo	5-Bromo	6-Bromo	Iodo
Metilo	5-Nitro	H	Iodo
Metilo	6-Nitro	H	Iodo

são obtidos os compostos correspondentes de Fórmula 511 em que R^a é acetilo, tal como identificado na tabela seguinte:

Fórmula 511			
Alquilo	Z ⁵	Z ⁶	Z ⁷
Metilo	H	H	H
Metilo	H	3-Metilo	H
Metilo	H	6-Metilo	H
Metilo	H	5-t-Butilo	H
Metilo	H	5-Metilo	6-Metilo
Metilo	H	5-Metoxilo	H
Metilo	H	4-COOH	H
Metilo	H	4-Cloro	H
Metilo	H	5-Cloro	H
Metilo	H	5-Bromo	6-Bromo
Metilo	H	5-Nitro	H
Metilo	H	6-Nitro	H
Metilo	Metilo	H	H
Metilo	Metilo	3-Metilo	H
Metilo	Metilo	6-Metilo	H
Metilo	Metilo	5-t-Butilo	H
Metilo	Metilo	5-Metilo	6-Metilo
Metilo	Metilo	5-Metoxilo	H
Metilo	Metilo	4-COOH	H
Metilo	Metilo	4-Cloro	H
Metilo	Metilo	5-Cloro	H
Metilo	Metilo	5-Bromo	6-Bromo
Metilo	Metilo	5-Nitro	H
Metilo	Metilo	6-Nitro	H
Metilo	n-Propilo	H	H
Metilo	n-Propilo	3-Metilo	H
Metilo	n-Propilo	6-Metilo	H
Metilo	n-Propilo	5-t-Butilo	H
Metilo	n-Propilo	5-Metilo	6-Metilo
Metilo	n-Propilo	5-Metoxilo	H
Metilo	n-Propilo	4-COOH	H
Metilo	n-Propilo	4-Cloro	H
Metilo	n-Propilo	5-Cloro	H
Metilo	n-Propilo	5-Bromo	6-Bromo
Metilo	n-Propilo	5-Nitro	H
Metilo	n-Propilo	6-Nitro	H

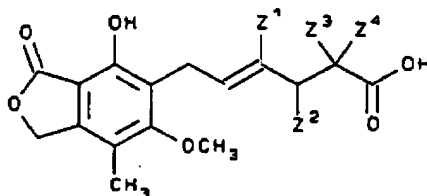
EXEMPLO ZE-3

ZE-3A. Fórmula I-ZE-D2 em que Z^5 e Z^7 são Hidrogénio, e Z^6 é 3-Metilo

Uma solução de (E)-2-[3(4-Acetoxi-5-alil-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-prop-1-en-1-il]-3-metilbenzoato (0,1 g) e hidróxido de lítio (0,06 g), em metanol (1 mL) e água (1 mL) foi aquecida a 70°C durante 48 horas. A solução foi arrefecida e despejada em água, de seguida acidificada com ácido clorídrico 2N e extraída com acetato de etilo. O extracto foi seco e evaporado para dar ácido (E)-2-[3-(4-acetoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-prop-1-en-1-il]-3-metilbenzóico, p.f. 180-183°C (acetato de etilo/ciclo-hexano).

ZE-3B. Fórmula I-ZE-D2 Variando Z^5 , Z^6 , Z^7

Seguindo o procedimento da parte A e substituindo (E)-2-[3-(4-acetoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-prop-1-en-1-il]-3-metilbenzoato com os compostos de Fórmula 511 preparados como descrito no Exemplo ZE-2B, são obtidos os compostos correspondentes de Fórmula I-ZE-D2 identificados na tabela seguinte :



Fórmula I-ZE-D2

Fórmula 516			
Alquilo	Z ⁶	Z ⁷	Halogénio
Metilo	H	H	Iodo
Metilo	3-Metilo	H	Iodo
Metilo	6-Metilo	H	Iodo
Metilo	5-t-Butilo	H	Iodo
Metilo	5-Metilo	6-Metilo	Iodo
Metilo	5-Metoxilo	H	Iodo
Metilo	4-COOH	H	Iodo
Metilo	4-Cloro	H	Iodo
Metilo	5-Cloro	H	Metilo
Metilo	5-Bromo	6-Bromo	Iodo
Metilo	5-Nitro	H	Iodo
Metilo	6-Nitro	H	Iodo

são obtidos os compostos correspondentes de Fórmula 511 em que R^a é acetilo, tal como identificado na tabela seguinte:

Z ⁵	Z ⁶	Z ⁷	p.f.
H	H	H	203-204°C isopropanol
H	3-Metilo	H	180-183°C Acetato de etilo/ Ciclo-hexano
H	6-Metilo	H	
H	5-t-Butilo	H	
H	5-Metilo	6-Metilo	
H	5-Metoxilo	H	194-197°C acetato de etilo/hexano
H	4-COOH	H	Ø 280°C ácido acético
H	4-Cloro	H	234,9-236,8°C acetato de etilo/hexano

Z ⁵	Z ⁶	Z ⁷	p.f.
H	5-Cloro	H	221,1-222,9°C acetato de etilo/hexano
H	5-Bromo	6-Bromo	
H	H	H	203-204°C isopropanol
H	5-Nitro	H	234-236°C acetato de etilo/hexano
H	6-Nitro	H	240-243°C acetato de etilo/hexano
H	6-Nitro	H	173-175°C hexano/cloreto de metileno
Metilo	3-Metilo	H	
Metilo	6-Metilo	H	
Metilo	5-t-butilo	H	
Metilo	5-Metilo	6-Metilo	
Metilo	5- Metoxilo	H	
Metilo	4-COOH	H	
Metilo	4-Cloro	H	
Metilo	5-Cloro	H	
Metilo	5-Bromo	H	
Metilo	6-Nitro	H	
n-Propilo	H	H	
n-Propilo	3-Metilo	H	
n-Propilo	6-Metilo	H	
n-Propilo	5-t-Butilo	H	
n-Propilo	5-Metilo	6-Metilo	
n-Propilo	5- Metoxilo	H	
n-Propilo	4-COOH	H	
n-Propilo	4-Cloro	H	
n-Propilo	5-Cloro	H	
n-Propilo	5-Bromo	6-Bromo	
n-Propilo	6-Nitro	H	

EXEMPLO ZF-1

ZF-1A. Fórmula I-ZE-D2 Onde Z¹ é Metilo

4-(1,3-Di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il-metil)-3-metilciclopent-3-eno-1,1-dicarboxílico (obtido como descrito com referência ao esquema Reaccional ZF-A, Passos 1 através de 4) é aquecido a 200°C durante 5 minutos sob atmosfera de azoto para dar ácido 4-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-ilmetil)-3-metilciclopent-3-eno-1-carboxílico, p.f. 208-211°C.

EXEMPLO ZG-1

ZG-1A. Fórmula I-ZG-A Onde Z³ e Z⁴ são H

Seguindo o procedimento do Exemplo ZA-6A e substituindo (E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2,4-dimetil-4-hexenoato de metilo com 3-[-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-ciclopent-3-eno-1-il]-propionato de etilo (preparado, e.g., como descrito com referência ao Esquema Reaccional ZG-A, Passos 1 até 10) é obtido ácido 3-[3-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-ciclopent-3-eno-1-il]-propiónico, p.f. 162-167°C.

EXEMPLO ZH-1

ZH-1A. Fórmula 801 Onde D⁴ é CH₂, R^a é TBDMS e R^a é Metilo

Uma solução de 2-bromo-6-t-butildimetilsililoxi-hex-2-eno (3,83 g)

em 100 mL de THF foi arrefecida a -78°C , e uma solução 1,7 M de terc-butillítio (16,1 mL) foi adicionada lentamente, para formar um composto de fórmula 103e onde M é lítio. A agitação foi continuada durante 1 hora a -78°C . Durante este tempo uma solução de brometo de magnésio foi preparada adicionando lentamente uma solução de brometo de etileno (1,24 mL) em benzeno (5 mL) a um balão, equipado com um condensador de água arrefecido, contendo magnésio (349 mg) e éter (5 mL) à temperatura ambiente. A solução de brometo de magnésio foi adicionada via cânula à solução de vinil-lítio de Fórmula 103e. A solução resultante foi agitada a -78°C durante 25 minutos, tempo a que foi adicionada uma solução de 2-(4-terc-butildimetilsililoxi-1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-acetaldeído (5,04 g) (Fórmula 103) em THF (40 mL). A mistura reaccional foi agitada a -78°C durante 20 minutos, de seguida deixada aquecer a 0°C durante 15 min., altura em que se adicionou NH_4Cl 1N (20 mL). A mistura foi diluída com éter (500 mL), lavada com NH_4Cl 1N (3 X), solução saturada de cloreto de sódio, e seca. O óleo resultante foi cromatografado sobre sílica gel (10% a 20% de acetato de etilo em hexanos) para dar 4,80 g de (E)-7-(4-terc-butildimetilsililoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-1-terc-butildimetilsililoxi-6-hidroxi-5-metil-hept-4-eno como um óleo, um composto de Fórmula 801.

ZH-1B. Fórmula 801 onde R^a é t-Butildimetilsililo, Variando D^4 e Z^1

Seguindo o procedimento da parte A e substituindo opcionalmente 2-(4-terc-butildimetilsililoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-acetaldeído com os compostos de Fórmula 103, e opcionalmente substituindo 2-bromo-6-t-butildimetilsililoxi-hex-2-eno com os compostos de Fórmula 103e, são obtidos os compostos correspondentes de Fórmula 801 identificados na tabela seguinte :

Fórmula 801	
D ⁴	Z ¹
CH ₃	Hidrogénio
CH ₃	Etilo
CH ₃	n-Propilo
(CH ₂) ₂	H
(CH ₂) ₂	Metilo
(CH ₂) ₂	Etilo
(CH ₂) ₃	H
(CH ₂) ₃	Metilo
CH ₂	CF ₃

EXEMPLO ZH-2

ZH-2A. Fórmula 802 Onde Alquilo é Etilo, D⁴ é CH₂, R^a é t-Butildimetilsililo e Z¹ é Metilo

(E)-7-(4-terc-butildimetilsililoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoiso-benzofuran-5-il)-1-terc-butildimetilsililoxi-6-hidroxi-5-metil-hept-4-eno (4,74 g) foi dissolvido em ortoacetato de trietilo (76 mL) e adicionou-se ácido piválico (171 mg). A solução foi colocada num banho de óleo pré-aquecido a 130°C, e agitada durante 2 ½ horas. Após arrefecimento, a mistura reaccional foi diluída com éter, lavada com NaHSO₄ 1 N (3 X), bicarbonato de sódio saturado, solução saturada de cloreto de sódio, e seca. O solvente foi evaporado e o óleo resultante cromatografado sobre sílica gel (20% de acetato de etilo em hexanos) para dar (E)-6-(4-terc-butildimetilsililoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzo-furan-5-il)-3-terc-butildimetilsililoxipropil-4-metil-hex-4-enoato de etilo (2,94 g), um composto de Fórmula 802.

ZH-2B. Fórmula 802 em que R^a é t-Butildimetilsililo, Alquilo é Etilo, Variando D⁴ e Z¹

Seguindo o procedimento da parte A e substituindo opcionalmente (E)-7-(4-terc-butildimetilsililoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoiso-benzofuran-5-il)-1-terc-butildimetilsililoxi-6-hidroxi-5-metil-hept-4-eno com os compostos de Fórmula 801, são obtidos os compostos correspondentes de Fórmula 802 identificados na tabela seguinte :

Fórmula 802	
D ⁴	Z ¹
CH ₂	Hidrogénio
CH ₂	Etilo
CH ₂	n-Propilo
(CH ₂) ₂	H
(CH ₂) ₂	Metilo
(CH ₂) ₂	Etilo
(CH ₂) ₃	H
(CH ₂) ₃	Metilo
CH ₂	CF ₃

EXEMPLO ZH-3

ZH-3A. Fórmula 803 em que Alquilo é Etilo, D⁴ é CH₂, R^a é t-Butildimetilsililo e Z¹ é Metilo

(E)-6-(4-terc-butildimetilsililoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoiso-benzo-furan-5-il)-3-(3-terc-butildimetilsililoxipropil)-4-metil-hex-4-enoato de etilo (2,92 g) foi dissolvido em acetonitrilo (50 mL). A esta foi

adicionada uma solução de HF aquoso 40% (5 mL) em acetonitrilo (45 mL), a a mistura reaccional agitada durante durante 10 minutos. A maior parte do acetonitrilo foi então evaporado, e a solução remanescente diluída com éter. O éter foi lavado com água, bicarbonato de sódio saturado (3X), solução saturada de cloreto de sódio, e secou-se a fase orgânica. Evaporação do solvente deu um óleo que foi cromatografado sobre sílica gel (40% de acetato de etilo em hexanos) para dar (E)-6-(4-terc-butildimetilsililoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoiso-benzo-furan-5-il)-3-(3-hidroxiopropil)-4-metil-hex-4-enoato de etilo (2,10 g), um composto de Fórmula 803, como um óleo.

ZH-3B. Fórmula 803 em que R^a é t-Butildimetilsililo, Alquila é Etilo, Variando D⁴ e Z¹

Seguindo o procedimento da parte A e substituindo opcionalmente (E)-6-(4-terc-butildimetilsililoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoiso-benzo-furan-5-il)-3-(3-terc-butildimetilsililoxipropil)-4-metil-hex-4-enoato de etilo com os compostos de Fórmula 802, são obtidos os compostos correspondentes de Fórmula 803 identificados na tabela seguinte :

Fórmula 803	
D ⁴	Z ¹
CH ₂	Hidrogénio
CH ₂	Etilo
CH ₂	n-Propilo
(CH ₂) ₂	H
(CH ₂) ₂	Metilo
(CH ₂) ₂	Etilo
(CH ₂) ₃	H
(CH ₂) ₃	Metilo
CH ₂	CF ₃

EXEMPLO ZH-4

ZH-4A. Fórmula 804 em que Alquilo é Etilo, D^4 é CH_2 , R^a é t-Butildimetilsililo e Z^1 é Metilo

(E)-6-(4-terc-butildimetilsililoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoiso-benzo-furan-5-il)-3-(3-hidroxi-propil)-4-metil-hex-4-enoato de etilo (0,82 g), foi dissolvido em cloreto de metileno (25 mL) e arrefecido a 0°C. Adicionou-se diisopropiletilamina (1,21 ml), seguida por cloreto de metanossulfonilo (351 ml). A solução foi agitada durante 30 minutos, diluída com cloreto de metileno, de seguida lavada com HCl 1N, depois com solução saturada de cloreto de sódio, e seca. O solvente foi evaporado e o resíduo dissolvido em acetona (50 mL). Adicionou-se de seguida brometo de lítio (3,0 g), e a mistura reaccional foi aquecida ao refluxo durante 1 1/2 horas. Após arrefecimento, o solvente foi evaporado e o óleo resultante cromatografado sobre sílica gel (10-15% de acetato de etilo em hexanos) para dar (E)-6-(4-terc-butildimetilsililoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoiso-benzo-furan-5-il)-3-(3-bromopropil)-4-metil-hex-4-enoato de etilo (1,75 g), um composto de Fórmula 804, como um óleo.

ZH-4B. Fórmula 804 em que R^a é t-Butildimetilsililo, Alquilo é Etilo, Variando D^4 e Z^1

Seguindo o procedimento da parte A e substituindo opcionalmente (E)-6-(4-terc-butildimetilsililoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoiso-benzo-furan-5-il)-3-(3-hidroxi-propil)-4-metil-hex-4-enoato de etilo com os compostos de Fórmula 803, são obtidos os compostos correspondentes de Fórmula 804 identificados na tabela seguinte :

Fórmula 804	
D ⁴	Z ¹
CH ₂	Hidrogénio
CH ₂	Etilo
CH ₂	n-Propilo
(CH ₂) ₂	H
(CH ₂) ₂	Metilo
(CH ₂) ₂	Etilo
(CH ₂) ₃	H
(CH ₂) ₃	Metilo
CH ₂	CF ₃

EXEMPLO ZH-5

ZH-5A. Fórmula 805 em que Alquilo é Etilo, D⁴ é CH₂, e Z¹ é Metilo

Uma solução de (E)-6-(4-terc-butildimetilsililoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-3-(3-bromopropil)-4-metil-hex-4-enoato de etilo (1,62 g), foi dissolvida em THF (25 mL), arrefecida a 0°C, e adicionou-se uma solução de fluoreto de tetrabutílamónio tri-hidratado (919 mg) em THF (5 mL). A mistura reaccional foi agitada durante 15 minutos, diluída com éter, lavada com água (2X), solução saturada de cloreto de sódio, e seca. O solvente foi evaporado e o óleo resultante cromatografado sobre sílica gel (10-15% de acetato de etilo em hexanos) para dar (E)-6-(4-terc-butildimetilsililoxi-1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-3-(3-bromopropil)-4-metil-hex-4-enoato de etilo (810 mg).

ZH-5B. Fórmula 805 em que Alquilo é Etilo, Variando D⁴ e Z¹

Seguindo o procedimento da parte A e substituindo opcionalmente (E)-6-(4-terc-butildimetilsililoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-3-(3-bromopropil)-4-metil-hex-4-enoato de etilo com os compostos de Fórmula 804, são obtidos os compostos correspondentes de Fórmula 805 identificados na tabela seguinte :

Fórmula 805	
D ⁴	Z ¹
CH ₂	Hidrogénio
CH ₂	Etilo
CH ₂	n-Propilo
(CH ₂) ₂	H
(CH ₂) ₂	Metilo
(CH ₂) ₂	Etilo
(CH ₂) ₃	H
(CH ₂) ₃	Metilo
CH ₂	CF ₃

EXEMPLO ZH-6

ZH-6A. Fórmula I-ZH-A1 em que Alquilo é Etilo, D⁴ é CH₂, e Z¹ é Metilo

Uma solução de (E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-3-(3-bromopropil)-4-metil-hex-4-enoato de etilo (420 mg), em THF (50 mL), foi arrefecida a -78°C, e adicionou-se lentamente uma solução de bis(trimetilsili)amida (1,88 mL) em THF. A mistura reaccional foi agitada durante 45 minutos a -78°C, e então deixada aquecer a 0°C durante 15 minutos, tempo a que foi adicionada uma solução de NH₄Cl 1N (5 mL). O THF foi evaporado, a camada aquosa extraída com éter, a camada de éter lavada com HCl 1N, solução saturada de cloreto de sódio, e seca. Evaporação do solvente

originou um óleo, que foi cromatografado sobre sílica gel (20-25% de acetato de etilo em hexanos) para dar (E)-2-[3-(4-hidroxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-1-metilpropenil]-ciclopentanocarboxilato de etilo (235 mg), um composto de Fórmula I-ZH-A1, como um óleo.

ZH-5B. Fórmula I-ZH-A1 em que Alquilo é Etilo, Variando D⁴ e Z¹

Seguindo o procedimento da parte A e substituindo opcionalmente (E)-6-(4-terc-butildimetilsililoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-3-(3-bromopropil)-4-metil-hex-4-enoato de etilo com os compostos de Fórmula 805, são obtidos os compostos correspondentes de Fórmula I-ZH-1A identificados na tabela seguinte :

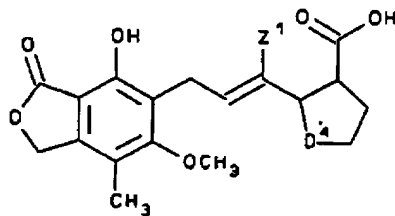
Fórmula I-ZH-A1	
D ⁴	Z ¹
CH ₂	Hidrogénio
CH ₂	Etilo
CH ₂	n-Propilo
(CH ₂) ₂	H
(CH ₂) ₂	Metilo
(CH ₂) ₂	Etilo
(CH ₂) ₃	H
(CH ₂) ₃	Metilo
CH ₂	CF ₃

EXEMPLO ZH-7

ZH-7A. Fórmula I-ZH-A2 em que D⁴ é CH₂ e Z¹ é Metilo

Seguindo o procedimento do Exemplo ZA-6A e substituindo (E)-6-

(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzo-furan-5-il)-3-(3-bromo-propil)-2,4-dimetil-4-hexenoato de metilo com (E)-2-[3-(4-hidroxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzo-furan-5-il)-1-metilpropenil]-ciclopentanocarboxilato de etilo e compostos de Fórmula I-ZH-A1, preparados e.g., como descrito no Exemplo ZH-6B, são obtidos o ácido (E)-2-[3-(4-hidroxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzo-furan-5-il)-1-metilpropenil]-ciclopentanocarboxílico, p.f. 157-158°C (hexano/acetato de etilo) e os compostos correspondentes de Fórmula I-ZH-A2 identificados na tabela seguinte :



Fórmula I-ZH-A2

D ⁴	Z ¹	p.f.
CH ₂	Hidrogénio	
OCH ₂	Metilo	
CH ₂	Etilo	
CH ₂	n-Propilo	
(CH ₂) ₂	H	
(CH ₂) ₂	Metilo	171-177°C hexano/acetato de etilo
(CH ₂) ₂	Etilo	
(CH ₂) ₃	H	
(CH ₂) ₃	Metilo	
CH ₂	CF ₃	

EXEMPLO 1-6

Estes exemplos ilustram a preparação de formulações farmacêuticas representativas contendo um Composto Activo de Fórmula I, e.g., ácido (E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzo-furan-5-il)-2(S),4-di-metil-4-hexenóico. Outros compostos de Fórmula I, tais como aqueles preparados de acordo com os Exemplos ZA até ZH, podem ser usados como Composto Activo na preparação das formulações destes exemplos.

EXEMPLO 1

Este exemplo ilustra a preparação de formulações farmacêuticas representativas para administração oral.

<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade por cápsula, mg</u>
Composto activo	200
Lactose, pulverizada	148
Estearato de magnésio	2

Os ingredientes acima listados são misturados e introduzidos numa cápsula de gelatina dura.

EXEMPLO 2

Este exemplo ilustra a preparação de outras formulações farmacêuticas representativas para administração oral.

<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade por comprimido, mg</u>
Composto activo	200
Amido de milho	50
Croscarmelose de sódio	25
Lactose, pulverizada	120
Estearato de magnésio	5

Os ingredientes acima listados são misturados intimamente e comprimidos em unidades individuais.

EXEMPLO 3

Uma suspensão para administração oral é preparada contendo a seguinte composição:

<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade</u>
Composto activo	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloreto de sódio	2,0 g
Metilparabeno	0,15 g
Propilparabeno	0,05 g
Açúcar granulado	25,5 g
Sorbitol (solução a 70%)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Aromatizante	0,035 mL
Corantes	0,5 mg
Água destilada	q.b. para 100 mL

EXEMPLO 4

Uma preparação injectável tamponada a um pH adequado é preparado tendo a seguinte composição:

<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade</u>
Composto activo	0,2 g
Solução Tampão de Acetato de Sódio (0,4 M)	2,0 mL
HCl (1N) ou NaOH (1N)	q.b.p. pH adequado
Água (destilada, estéril)	q.b. para 20 mL

EXEMPLO 5

Este exemplo ilustra a preparação de uma formulação farmacêutica representativa para aplicação tópica.

<u>Ingredientes</u>	<u>Gramas</u>
Composto activo	0,2-10
Span 60	2
Tween 60	2
Óleo mineral	5
Petrolato	10
Metilparabeno	0,15
Propilparabeno	0,05
BHA (hidroxianisole butilado)	0,01
Água destilada	q.b. para 100

Todos os ingredientes acima listados, excepto água, são combinados e aquecidos a 60°C-70°C com agitação. Uma quantidade suficiente de água a 60°C é então adicionada com agitação vigorosa para emulsificar os ingredientes, sendo adicionada então água q.b.p. 100 g.

EXEMPLO 6

Um suspositório totalizando 2,5 g é preparado contendo a composição seguinte:

<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade</u>
Composto activo	500 m g
Witepsol H-15*	balanço
Água destilada	q.b. para 100 mL

(* triglicéridos de ácidos gordos vegetais saturados; um produto de HULS, Inc., New Jersey).

EXEMPLO 7

Determinação *In Vitro* da Actividade Terapêutica (Como um Agente Anti-Inflamatório, Anti-Viral, Anti-Tumoral, Anti-Psoriático e/ou Imunosupressor)

Utilizando o Ensaio de Inibição da Desidrogenase IMP

Este ensaio é uma modificação do método de Anderson, J. H. e Sartorelli, A. C., *Jour. Biol. Chem.*, 243:4762-4768 (1968). Mede a formação de NADH ($\lambda_{\text{máx}} = 340 \text{ nm}$, e $340 = 6,2220 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) uma vez que o 5'-Monofosfato de Inosina ("IMP") é convertido em 5'- Monofosfato de Xantosina ("XMP") pela desidrogenase humana de IMP Tipo II. ("IMPDH").

Os compostos são dissolvidos e diluídos em DMSO, e soluções reacionais contendo compostos a 0, 0,01, 0,10, 1,0, 10, e 100 mM são preparados em microcovetes de plástico metacrílico de usar e deitar fora (plástico "transparente no UV", 1 cm de percurso óptico, 1,5 mL de capacidade). As soluções (0,5-1 mL) contêm o seguinte: Tris HCl 0,1 M, pH 8,0; KCl 0,1 M; EDTA 3,0 mM; BSA 100 mg/mL; IMP 0,05 mM; NAD 0,10 mM; 10% DMSO; 5-15 nM IMPDH (0,003-0,010 unidades/mL; uma unidade de enzima cataliza a formação de um mmole de NADH por minuto a 40°C a concentrações de saturação do substrato- 200 mM IMP e 400 mM NAD). As reacções são realizadas a 40°C e iniciadas pela adição de enzima. O ácido micofenólico (IC₅₀ ~0,02 mM) serve de controlo positivo. As reacções são monitorizadas a 340 nm durante 10 minutos num espectrofotómetro UV/VIS, e os dados da velocidade de reacção são registados.

O valor da inibição de 50% ("IC₅₀") é determinado ajustando as actividades das fracções em relação ao controlo para a seguinte equação num computador Macintosh pelo Programa Systat:

$$\text{Actividade fraccional} = \text{MAX} / (X/\text{IC}_{50})^n + 1).$$

X é a concentração do composto, e o termo n engloba desvios dos valores obtidos relativamente a um modelo de inibição competitiva simples.

Os compostos da presente invenção inibem o IMPDH quando testados por este método, indicando a sua actividade como anti-inflamatórios, anti-virais, anti-tumorais, anti-psoriático e/ou imunossupressores, tal como mostrado na tabela abaixo.

Compostos de Fórmula ZA

Z1	Z2	Z3	Z4	IC ₅₀ (mM)
Etilo	H	H	H	0,055
Metilo	H	H	(S) Metilo	0,015
Metilo	H	H	Metilo	0,041
Metilo	Metilo	H	H	0,035
H	H	H	H	0,136

Compostos de Fórmula ZB

D ¹ -D ²	Z ³	Z ⁴	IC ₅₀ (mM)
(CH ₂) ₄	H	H	0,03
(CH ₂) ₃	Metilo	H [1(S)]	0,008
(CH ₂)-O-CH ₂ H	Metilo	H	0,005

Compostos de Fórmula ZE

Z ⁵	Z ⁶	Z ⁷	IC ₅₀ (mM)
(CH ₂) ₄	4-COOH	H	0,281
H	H	H	0,094

EXEMPLO 8

Determinação *In Vitro* de Actividade Imunosupressora Utilizando Respostas de Linfocitos de Sangue Periférico Humano à Fitohemaglutinina (PHA)

Este procedimento é uma modificação do método inicialmente

descrito por Greaves *et al.*, ["Activação de Linfócitos humanos T e B por mitógenos policlonais," *Nature*, **248**:698-701 (1974)].

Células mononucleares humanas (PBL") são separadas de sangue total heparinizado por centrifugação de gradiente de densidade num mFicoll-Plaque (Pharmacia). Após lavagem, 2×10^5 células/poço são cultivadas em placas de microtitulação com meio RPMI suplementado com 5% de soro de vitela fetal, penicilina e estreptomicina. De seguida é então adicionado PHA (Sigma) a 10 mg/mL. Os materiais a testar são testados a concentrações entre 10^4 e 10^8 M, por adição à cultura ao tempo 0. As culturas são estabelecidas em quadruplicado e incubadas a 37°C numa atmosfera humidificada com 7% CO₂ durante 72 horas. Um pulso de 0,5 mCi/poço de ³H-Timidina é adicionada para as últimas 6 horas. As células são recolhidas em filtros de fibras de vidro com um colector automático e a radioactividade é medida por procesos de cintilação de referência. A concentração inibidora de 50% ("IC₅₀") para a estimulação mitogénica é determinada graficamente.

Para avaliar os efeitos diferenciais nos linfócitos T e B, são usados diferentes agentes mitogénicos: PWm (sigma) a 20 mg/mL e Proteína A de *Staphylococcus ligada a Sepharose* (SPA) (Sigma), 2 mg/mL ou 14 mg/mL de Proteína A.

Os compostos desta invenção mostram actividade immunosupressora quando testados por este método.

EXEMPLO 9

Determinação *In Vivo* de Actividade Imunosupressora Utilizando o Ensaio de Formação Celular da Placa Hemolítica (PHA)

Este procedimento é uma modificação do método "The agar plaque technique for recognizing antibody producing cells," um procedimento inicialmente descrito por Jerne *et al.*, [Cellbound Antibodies, Amos and Kaprowski editors (Wistar Institute Press, Philadelphia, 1963, p.109)].

Grupos de 5-6 ratinhos machos adultos foram sensibilizados com 1×10^8 células vermelhas de sangue de carneiro ("SRBC") e simultaneamente tratados com uma forma de dosagem oral do material a testar num veículo aquoso. Os animais num grupo de controlo receberam o mesmo volume de veículo. Quatro dias após inoculação de SRBC, os baços foram dispersos em homogenizadores ten Broeck. O número de células nucleadas ("WBC") é determinado e a suspensão de células do baço é misturada com SRBC, complemento de porco da guiné e solução de agar à concentração de 0,5%. Aliquotas da mistura acima referida (0,1 mL) são gotejadas em quatro quadrantes separados numa placa de Petri e são cobertas. Após 2 horas de incubação a 37°C, são contadas as áreas de hemólise à volta das células formadoras de placas ("PFC") usando um microscópio adequado (dissecting). Os valores totais WBC/baço, PFC/baço e PFC/106 WBC ("PPM") são calculados para cada baço de rato. As médias aritméticas de cada grupo de tratamento são então comparadas com as do grupo de controlo tratado com veículo.

Os compostos da presente invenção mostram actividade imunosupressora quando testados por este método, tal como mostrado na tabela abaixo.

Composto de Fórmula ZA em que Z^1 =metilo, Z^2 =H, Z^3 =H, e Z^4 =metilo

N	Dose Mg/kg/dia	vel.	PFC/Spl $\times 10^3$	% inibição	PPM	% inibição	WBC/Spl $\times 10^3$	% chg WBC
5	100,0	P.O.	0	100	0	100	86	-13
5	50,0	P.O.	2	97	16	98	113	+9
5	25,0	P.O.	23	75	201	77	111	+7
5	12,5	P.O.	91	2	680	20	119	+15

EXEMPLO 10

Toxicologia

Estudos toxicológicos de análise por telemetria (não GLP) foram conduzidos com um composto de Fórmula ZB em que D^1 - D^2 = $(CH_2)_3$, Z^3 =metilo, e Z^4 = H [1(S)] com uma única dosagem oral diária durante 2 semanas a doses de 5, 10, 20, e 40 mg/kg em cães e 5,10, e 30 mg/kg em ratos. Os tecidos alvo em ambas as espécies foram medula óssea, intestino, e tecido linfóide. Este composto não se mostrou mutagénico num ensaio preliminar de Ames.

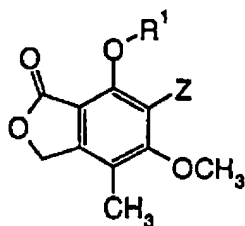
Lisboa, 22 de Setembro de 2000



JOÃO PEREIRA DA CRUZ
ENGENHEIRO
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 14 - 3º
1200 LISBOA

REIVINDICAÇÕES

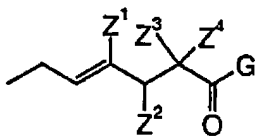
1. Um composto da fórmula:



onde:

R^1 é H ou $C(O)R^{10}$, onde R^{10} é C_1 - C_6 -alquilo, arilo ou NH-arilo; e

Z é uma cadeia lateral seleccionada a partir das Fórmulas ZA, ZB, ZC, ZD, ZE, ZF, ZG e ZH:



Fórmula ZA

em que:

Z^1 é H, C_1 - C_6 -alquilo, halogénio ou CF_3 ;

Z^2 é H, OH, C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxilo, arilo, ou CH_2-Z^{13} , em que

Z^{13} é halogénio, CN, arilo ou heteroarilo;

Z^3 é H, OH, C_1 - C_6 -alquilo, C_2 - C_6 -alquenilo, C_1 - C_6 -alcoxilo, halogénio, fenilo, $P(O)(OCH_3)_2$, $P(O)(OH)(OCH_3)$, NHZ^{11} , SH ou $S(O)_mZ^{12}$, em que arilo, ou CH_2-Z^{13} , em que

Z^{11} é H, alquilo, acilo, ou C_1 - C_6 -alquilssulfonilo,

Z^{12} é C_1 - C_6 -alquilo, e

m é 0, 1 ou 2;

Z^4 é H, OH, C_1 - C_6 -alquilo, halogénio, ou fenilo,

com a condição de, contudo, Z^4 não seja OH ou halogénio quando Z^3 é OH, halogénio, $P(O)(OCH_3)_2$, $P(O)(OH)(OCH_3)$, NHZ^{11} , SZ^{12} ;

ou Z^3 e Z^4 considerados em conjunto com o carbono ao qual estão ligados formam um cicloalquilo de três a cinco átomos de carbono; e

G é OH, C_1 - C_6 -alcoxilo, C_1 - C_6 -tioalquilo, NG^1G^2 , $O-(CH_2)_n-NG^1G^2$, ou $O-(CH_2)_n-N=G^3$, onde

n é um número inteiro desde 1 a 6,

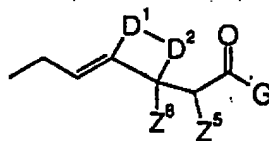
G^1 é H ou C_1 - C_6 -alquilo,

G^2 é H ou C_1 - C_6 -alquilo, e

$=G^3$ é alquileno de quatro a seis átomos de carbono, ou alquileno de três a cinco átomos de carbono e mais um membro que é $-O-$, $-S-$, ou $-N(G^4)-$ onde G^4 é H ou C_1 - C_6 -alquilo;

desde que quando Z^1 é metilo, Z^2 , Z^3 e Z^4 não sejam todos H, e

desde que quando R^1 , Z^3 e Z^4 são todos H e Z^1 é metilo, Z^2 não seja H ou OH; ou



Fórmula ZB

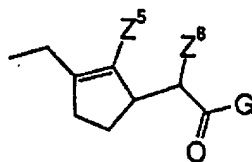
em que:

Z^5 é H ou C_1 - C_6 -alquilo;

Z^8 é H ou C_1 - C_6 -alquilo ou forma uma ligação dupla com D^2 ;

D^1 e D^2 em conjunto com os seus átomos de carbono adjacentes formam um anel heterocíclico ou carbocíclico opcionalmente substituído, saturado ou insaturado com 3 a 7 átomos; e

G é como definido acima; ou

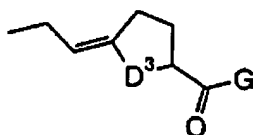


Fórmula ZC

em que:

Z^8 é H ou C_1 - C_6 -alquilo; e

Z^5 e G são como definidos acima; ou

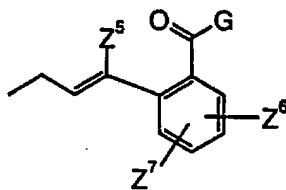


Fórmula ZD

em que:

D^3 é $-CH_2-$, ou $-CH_2-CH_2-$; e

G é como definido acima; ou



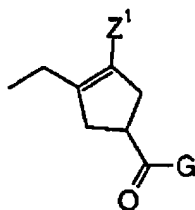
Fórmula ZE

em que:

Z^6 é H, C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxilo, COOH, NH_2 , azido ou halogênio;

Z^7 é H, C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxilo ou halogênio; e

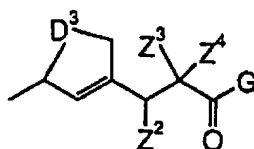
Z^5 e G são como definidos acima; ou



Fórmula ZF

em que:

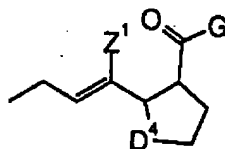
Z¹ e G são como definidos acima; ou



Fórmula ZG

em que:

D³, Z², Z³, Z⁴ e G são como definidos acima; ou



Fórmula ZH

em que:

D⁴ é -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -O-, ou -O-CH₂-; e
Z¹ e G são como definidos acima;

ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

2. O composto ou sal da Reivindicação 1, em que R¹ é H.
3. O composto ou sal da Reivindicação 2, em que G é OH.

4. O composto ou sal da Reivindicação 2, em que G é morfolinoetoxilo.
5. O composto ou sal da Reivindicação 1 compreendendo um único enantiômero, um diastereoisômero, uma mistura racêmica ou uma mistura não-racêmica.
6. O composto ou sal da Reivindicação 3, em que Z é uma cadeia lateral de Fórmula ZA.
7. O composto ou sal da Reivindicação 6, em que Z¹ é C₁-C₆-alquilo; Z² é H ou C₁-C₆-alquilo; Z₃ é H ou C₁-C₆-alquilo; e Z⁴ é H.
8. O composto ou sal da Reivindicação 7, nomeadamente
Ácido (+) (E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2,3,4-trimetil-4-hexenóico;
Ácido (E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2(S),4-dimetil-4-hexenóico; ou
Ácido (E)-6-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-2(S)-etil-4-metil-4-hexenóico.
9. O composto ou sal da Reivindicação 3, em que Z é uma cadeia lateral de Fórmula ZB.
10. O composto ou sal da Reivindicação 9, nomeadamente
Ácido 2-{2-[-2-[1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il]etilideno]ciclopent-1(S)-il}acético;
Ácido 2-{2-[-2-[1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il]etilideno]ciclohex-1(S)-il}acético;

Ácido (-) 2-{4-[-2-[1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il]etilideno]tetra-hidropiran-3-il}acético;

Ácido (E)-2(S)-{4-[-2-[1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il]etilideno]tetra-hidropiran-3(S)-il}propiónico;

Ácido (-) 2-{2-[-2-[1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il]etilideno]ciclopent-1(S)-il}2-metil-acético;

Ácido (-) 2-{2-[-2-[1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il]etilideno]ciclopent-1(S)-il}2(R)-metil-acético;

Ácido (-) 2-{2-[-2-[1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il]etilideno]ciclopent-1(S)-il}2(S)-metil-acético;

Ácido 2-{2-[-2-[1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il]etilideno]ciclopent-1(S)-il}2(S)-etil-acético;

Ácido 2-{2-[-2-[4-hidroxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il]etilideno]ciclohex-1(S)-il}2(S)-metil-acético.

11. O composto ou sal da Reivindicação 3, em que Z é uma cadeia lateral de Fórmula ZE.

12. O composto ou sal da Reivindicação 11, nomeadamente
Ácido (E) 2-[3-[4-acetoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il]etilideno]prop-1-en-1-ilo]-3-metil-benzóico; ou

Ácido (E) 2-[3-[4-acetoxi-1,3-di-hidro-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il]etilideno]prop-1-en-1-ilo]-3-metil-benzóico.

13. O composto ou sal da Reivindicação 4, em que Z é uma cadeia lateral de fórmula ZH.

14. O composto ou sal da Reivindicação 13, nomeadamente
Ácido (E)-2-[3-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-1-metilprop-1-en-1-ilo]-ciclopentano-1-carboxílico;

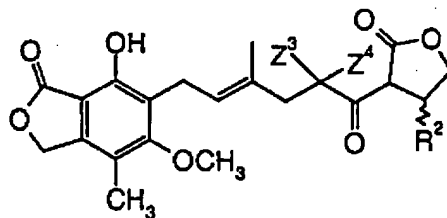
Ácido (E)-2-[3-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-1-metilprop-1-en-1-ilo]-ciclo-hexano-1-carboxílico; ou

Ácido (E)-2-[3-(1,3-di-hidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxoisobenzofuran-5-il)-1-metilprop-1-en-1-ilo]-tetra-hidropirano-1-carboxílico.

15. Uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto ou sal da Reivindicação 1 misturado com pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável.

16. Compostos de fórmula I de acordo com a reivindicação 1 para o tratamento de desordens imunes, inflamatórias, tumorais, proliferativas, virais ou psioráticas num mamífero.

17. Um composto de Fórmula

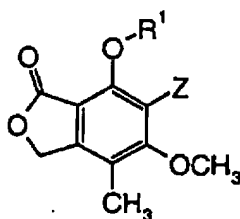


em que:

R^2 é C_1 - C_6 -alquilo ou benzilo; e

Z^3 e Z^4 são H ou C_1 - C_6 -alquilo, com a condição de pelo menos um ser H.

18. Um processo para preparação de um composto da Fórmula:

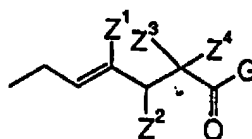


Fórmula I

em que:

R^1 é H ou $C(O)R^{10}$, onde R^{10} é C_1 - C_6 -alquilo, arilo ou NH-arilo; e

Z é uma cadeia lateral seleccionada a partir das Fórmulas ZA, ZB, ZC, ZD, ZE, ZF, ZG e ZH:



Fórmula ZA

em que:

Z^1 é H, C_1 - C_6 -alquilo, halogénio ou CF_3 ;

Z^2 é H, OH, C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxilo, arilo, ou CH_2-Z^{13} , em que

Z^{13} é halogénio, CN, arilo ou heteroarilo;

Z^3 é H, OH, C_1 - C_6 -alquilo, C_2 - C_6 -alquenilo, C_1 - C_6 -alcoxilo, halogénio, fenilo, $P(O)(OCH_3)_2$, $P(O)(OH)(OCH_3)$, NHZ^{11} , SH ou $S(O)_mZ^{12}$, em que arilo, ou CH_2-Z^{13} , em que

Z^{11} é H, alquilo, acilo, ou C_1 - C_6 -alquilssulfonilo,

Z^{12} é C_1 - C_6 -alquilo, e

m é 0, 1 ou 2;

Z^4 é H, OH, C_1 - C_6 -alquilo, halogénio, ou fenilo,

com a condição de, contudo, Z^4 não seja OH ou halogénio quando Z^3 é OH, halogénio, $P(O)(OCH_3)_2$, $P(O)(OH)(OCH_3)$, NHZ^{11} , SZ^{12} ;

ou Z^3 e Z^4 considerados em conjunto com o carbono ao qual estão ligados formam um cicloalquilo de três a cinco átomos de carbono; e

G é OH, C_1 - C_6 -alcoxilo, C_1 - C_6 -tioalquilo, NG^1G^2 , $O-(CH_2)_n-NG^1G^2$, ou $O-(CH_2)_n-N=G^3$, onde

N é um número inteiro desde 1 a 6,

G^1 é H ou C_1-C_6 -alquilo,

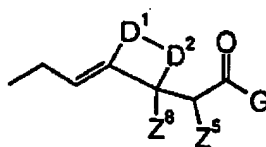
G^2 é H ou C_1-C_6 -alquilo, e

$=G^3$ é alquileno de quatro a seis átomos de carbono, ou alquileno de três a cinco átomos de carbono e mais um membro que é $-O-$, $-S-$, ou $-N(G^4)-$ onde G^4 é H ou C_1-C_6 -alquilo;

desde que quando Z^1 é metilo, Z^2 , Z^3 e Z^4 não são todos H,

e

desde que quando R^1 , Z^3 e Z^4 são todos H e Z^1 é metilo, Z^2 não é H ou OH; ou



Formula ZB

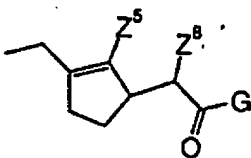
em que:

Z^5 é H ou C_1-C_6 -alquilo;

Z^8 é H ou C_1-C_6 -alquilo ou forma uma ligação dupla com D^2 ;

D^1 e D^2 em conjunto com os seus átomos de carbono adjacentes formam um anel heterocíclico ou carbocíclico opcionalmente substituído, saturado ou insaturado com 3 a 7 átomos; e

G é como definido acima; ou

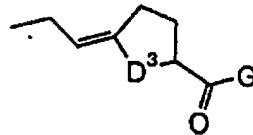


Fórmula ZC

em que:

Z^8 é H ou C_1-C_6 -alquilo; e

Z^5 e G são como definidos acima; ou

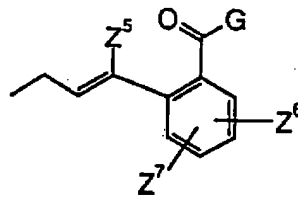


Fórmula ZD

em que:

D^3 é $-CH_2-$, ou $-CH_2-CH_2-$; e

G é como definido acima; ou



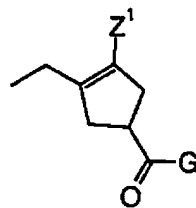
Fórmula ZE

em que:

Z^6 é H, C_1-C_6 -alquilo, C_1-C_6 -alcoxilo, COOH, NH_2 , azido ou halogénio;

Z^7 é H, C_1-C_6 -alquilo, C_1-C_6 -alcoxilo ou halogénio; e

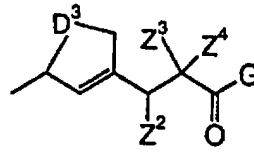
Z^5 e G são como definidos acima; ou



Fórmula ZF

em que:

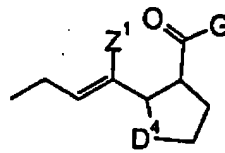
Z1 e G são como definidos acima; ou



Fórmula ZG

em que:

D³, Z², Z³, Z⁴ e G são como definidos acima; ou



Fórmula ZH

em que:

D⁴ é -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -O-, ou -O-CH₂-; e

Z¹ e G são como definidos acima;

ou um sal farmacologicamente aceitável resultante, que compreende

- desprotecção de um composto de Fórmula I para formar um composto não protegido de Fórmula I; ou
- hidrólise de um éster de um composto de Fórmula I para formar um ácido de um composto de Fórmula I; ou
- esterificação de um composto livre de Fórmula I para formar um éster de um composto de Fórmula I; ou
- oxidação de um grupo tio ou sulfinilo num composto de Fórmula I para formar um grupo sulfinilo ou sulfonilo de um composto de Fórmula I; ou
- redução de um grupo nitro num composto de Fórmula I para formar um grupo amino num composto de Fórmula I; ou
- descarboxilação de um diácido de um composto de Fórmula I para formar um monoácido de um composto de Fórmula I; ou
- reacção de um composto livre de Fórmula I para formar um sal

- farmacologicamente aceitável de um composto de Fórmula I, ou
- h) reacção de um sal farmacologicamente aceitável de um composto de Fórmula I para formar o composto livre correspondente de Fórmula I; ou
 - i) reacção de um sal farmacologicamente aceitável de um composto e Fórmula I para formar outro sal farmacologicamente aceitável de um composto de Fórmula I.

Lisboa, 22 de Setembro de 2000



JOÃO PEREIRA DA CRUZ
ENGENHEIRO
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 14 - 3º
1200 LISBOA