



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0308113-3 B1

(22) Data do Depósito: 07/03/2003

(45) Data de Concessão: 05/06/2018



(54) Título: COMPOSTOS MACROCÍCLICOS ÚTEIS COMO SUBSTÂNCIAS FARMACÊUTICAS

(51) Int.Cl.: C07D 313/00; A61K 31/335; A61P 29/00; C07D 225/06; C07D 407/12; C07D 491/04; C07D 267/00; C07D 493/04; A61K 31/36; A61K 31/395; A61P 11/06; A61P 17/06; A61P 17/16; A61P 19/04; A61P 35/00; A61P 37/06

(30) Prioridade Unionista: 08/03/2002 US 60/362,883, 14/05/2002 US 60/380,711

(73) Titular(es): EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.

(72) Inventor(es): KENICHI CHIBA; JESSE CHOW; HONG DU; YOSHIHITO EGUCHI; MASANORI FUJITA; MASAKI GOTO; FABIAN GUSOVSKY; JEAN-CHRISTOPHE HARMANGE; ATSUSHI INOUE; YIMIN JIANG; MEGUMI KAWADA; TAKATOSHI KAWAI; YOSHIYUKI KAWAKAMI; AKIFUMI KIMURA; MAKOTO KOTAKE; YOSHIKAZU KUBOI; CHARLES-ANDRÉ LEMELIN; XIANG-YI LI; TOMOHIRO MATSUSHIMA; YOSHIHARU MIZUI; KENZO MURAMOTO; HIDEKI SAKURAI; YONG-CHUN SHEN; HIROSHI SHIROTA; MARK SPYVEE; ISAO TANAKA; JOHN WANG; SATOSHI YAMAMOTO; NAOKI YONEDA; ROCH BOIVIN

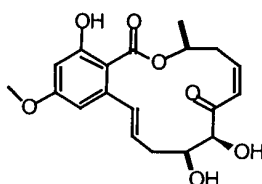
**COMPOSTOS MACROCÍCLICOS ÚTEIS COMO SUBSTÂNCIAS
FARMACÊUTICAS**

Reivindicação de Prioridade

Este Pedido está relacionado e reivindica prioridade
5 em relação aos Pedidos de Patente Provisórios US números
60/362.883, depositado em 8 de março de 2002 e 60/380.711
depositado em 14 de maio de 2002, cada um dos quais sendo
incorporado aqui como referência em sua totalidade.

Histórico da Invenção

10 F152 (LL-Z1640-2) (1) é um macrolido semelhante a
zearalenona, isolado de fermentação agitada de frasco, os
extratos brutos do qual inibiram o protozoário ciliado
Tetrahymena pyriformis (vide, McGahren e outros, *J. Org.*
Chem. **1978**, 43, 2339). Foi reportado que estudos biológicos
15 iniciais usando este produto natural não renderam quaisquer
atividades especificamente interessantes.



(1)

Após isolamento inicial e relato deste composto,
vários outros grupos exploraram a possibilidade de preparar
20 derivados adicionais e/ou exploração adicional de sua
atividade biológica. Por exemplo, os cientistas na Merck
reportaram que F152 e determinados isômeros do mesmo inibem
a enzima de fosforilação Mpa/Erk quinase (MEK) e assim são
úteis para o tratamento de determinados cânceres e outras
25 doenças caracterizadas pela formação de neoangiogênese
(vide, GB 323,845). Outros grupos também reportaram

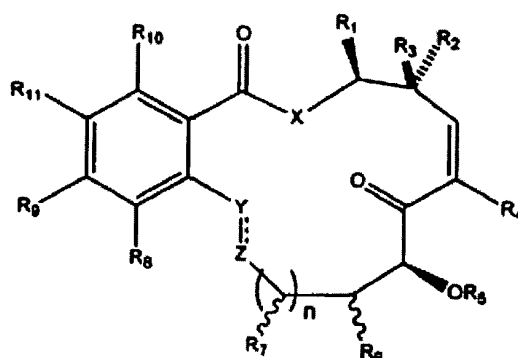
derivados de F152 possuindo atividade como inibidores de tirosina quinase, que são úteis, por exemplo, para o tratamento do câncer e distúrbios inflamatórios (vide, EP 606.044; WO 00/38674; JP 8-40893; WO 96/13259; 5.728.726; 5.674.892; 5.795.910). Cada um destes grupos, contudo, apenas foi capaz de obter F152 e derivados do mesmo por técnicas de fermentação e por modificações ao produto natural, respectivamente, e assim estavam limitados ao número e tipo de derivados que poderiam ser preparados e avaliados quanto a atividade biológica. Adicionalmente, embora F152 e determinados derivados dos mesmos tenham demonstrado atividades potentes *in vitro*, estes compostos são biologicamente instáveis (por exemplo, eles são suscetíveis a isomerização de enona no plasma de camundongos e seres humanos), desta forma limitando o desenvolvimento destes compostos como substâncias farmacêuticas para o tratamento de seres humanos ou outros animais.

De modo claro, permanece a necessidade de desenvolver-se metodologias sintéticas para acessar e examinar o efeito terapêutico de vários novos análogos de F152, especificamente aqueles que são inacessíveis por prover modificações ao produto natural. Também é de interesse específico o desenvolvimento de novos compostos que exibem um perfil terapêutico favorável *in vitro* (por exemplo são seguros e eficazes, enquanto mantendo estabilidade no meio biológico).

Sumário da Invenção

Conforme discutido acima, permanece a necessidade de desenvolver-se novos análogos de F152 e a avaliação de sua

atividade biológica. A presente invenção provê novos compostos da fórmula geral (I),



(I)

e composições farmacêuticas dos mesmos, conforme descrito de modo geral e nas subclasses aqui, os compostos sendo úteis como inibidores de ativação NF-κB, ativação de AP-1 e quinases de proteína (por exemplo, MEKK1, MEK1, VEGFr, PDGFr), exibindo atividade antiangiogênica e/ou possuindo um efeito antiinflamatório. Assim estes compostos são úteis, por exemplo, para o tratamento de vários distúrbios incluindo distúrbios inflamatórios ou autoimunes e distúrbios envolvendo malignidade ou angiogenese aumentada. Os compostos da invenção também encontram uso na prevenção de restenose dos vasos sanguíneos submetidos a traumas, tais como, angioplastia e colocação de stent.

15 Descrição de Determinadas Modalidades Preferidas da Invenção

No reconhecimento da necessidade de acessar e adicionalmente explorar a atividade biológica dos novos análogos de F152, e esta classe de macrociclos em geral, a presente invenção provê novos compostos macrocíclicos, conforme descrito em maiores detalhes aqui, que demonstram estabilidade aumentada e são inibidores mais potentes de ativação de NF-κB, ativação de AP-1 e quinases de proteína

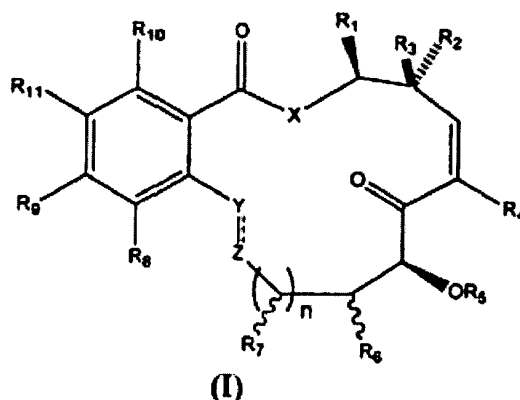
(por exemplo, MEKK, MEK1, PDGFr, VEGFr). Com base nestes mecanismos de ação, os compostos inibem a produção de várias citocinas pró-inflamatórias e/ou imunológicas, tais como, TNF α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-2 etc., e também inibem a produção de várias moléculas pró-inflamatórias sob a normalização da passagem de NF- κ B, tais como prostaglandinas produzidas de COX-2, ICAM-1 e MMP-1 e 3 etc. Também, os compostos possuem a capacidade de inibir a proliferação celular sob a normalização de passagem AP-1 através da inibição de MEK1. Além disto, os compostos possuem a capacidade de inibir angiogenese principalmente com base nas atividades inibidoras de quinases VEGFr e PDGFr. Assim, os compostos da invenção e composições farmacêuticas dos mesmos são úteis como agentes antiinflamatórios e/ou imunosupressores para o tratamento de várias doenças inflamatórias, e proliferação de células anormais ou como agentes antiangiogenese para o tratamento de câncer. Em determinadas concretizações, os compostos da presente invenção podem ser usados para o tratamento de doenças e distúrbios incluindo, porém não limitado a septicemia, artrite reumatóide, artrite psoriática, osteoartrite, doença inflamatória dos intestinos (doença de Crohn e colite ulcerativa), esclerose múltipla, dermatite atópica, psoríase, asma, osteoporose, rinite alérgica, inflamação ocular, hepatite, distúrbios autoimunes, lupus sistêmico eritematoso, rejeição aloenxerto/enxerto versus doença de hospedeiro, diabetes, AIDS, cânceres de tumor sólido, leucemia, linfomas, linfomas de célula B de não Hodgkin, leucemia linfocítica crônica (CLL), mieloma múltiplo, eczema, urticária, miastenia grave,

trombocitopenia púrpura idiopática, doença cardiovascular, (por exemplo, enfarto do miocárdio, aterosclerose), hepatite, glomerulonefropatia, nefrite produtiva, adenovírus, doenças/distúrbios do sistema nervoso central (por exemplo, apoplexia, doença de Alzheimer, epilepsia) e para o tratamento dos sintomas da malária, para denominar alguns. Os compostos da invenção encontram uso na prevenção de restenose dos vasos sanguíneos sujeitos a traumas tais como angioplastia e colocação de stent.

Além disto, foi mostrado que o fotoenvelhecimento da pele não danificada devido a exposição a irradiação UVB é inibido por administração de um agente que inibe um ou ambos os fatores de transcrição AP-1 e NF-κB em relação a pele antes de tal exposição (vide, por exemplo, Patente US número 5.837.224). Portanto, os compostos da invenção, e composições farmacêuticas dos mesmos são úteis no tratamento do fotoenvelhecimento relacionado aos distúrbios/condições.

1) Descrição Geral dos Compostos da Invenção

Em determinadas concretizações, os compostos da invenção incluem compostos da fórmula geral (I) como definido adicionalmente a seguir:



onde R_1 é hidrogênio, alifático, heteroalifático,

alícíclico, heteroalícíclico, arila ou heteroarila;

R_2 e R_3 são cada um independentemente hidrogênio, halogênio, hidroxila, hidroxila protegida, ou uma porção alifática, heteroalifática, alícíclica, heteroalícíclica, 5 arila ou heteroarila; ou

R_1 e R_2 , quando tomados em conjunto, podem formar um anel cíclico substituído ou não substituído, saturado ou insaturado de 3 a 8 átomos de carbono; ou

10 R_1 e R_3 , quando tomados em conjunto, podem formar um anel cíclico substituído ou não substituído, saturado ou insaturado de 3 a 8 átomos de carbono;

R_4 é hidrogênio ou halogênio;

R_5 é hidrogênio, um grupo de proteção oxigênio ou um promedicamento;

15 R_6 é hidrogênio, hidroxila, ou hidroxila protegida;

n é 0-2;

R_7 , em cada ocorrência, é independentemente hidrogênio, hidroxila, ou hidroxila protegida;

20 R_8 é hidrogênio, halogênio, hidroxila, hidroxila protegida, alquilóxi, ou uma porção alifática opcionalmente substituída com hidroxila, hidroxila protegida, SR_{12} , ou $NR_{12}R_{13}$;

25 R_9 é hidrogênio, halogênio, hidroxila, hidroxila protegida, OR_{12} , SR_{12} , $NR_{12}R_{13}$, $-X_1(CH_2)_pX_2-R_{14}$, ou é alquila inferior opcionalmente substituída com hidroxila, hidroxila protegida, halogênio, amino, amino protegido, ou $-X_1(CH_2)_pX_2-R_{14}$;

30 onde R_{12} e R_{13} are, independentemente em cada ocorrência, hidrogênio, alifático, heteroalifático, alícíclico, heteroalícíclico, arila ou heteroarila; ou um

grupo de proteção, ou R_{12} e R_{13} , tomados em conjunto podem formar um anel cíclico saturado ou insaturado contendo 1 a 4 átomos de carbono e 1 a 3 átomos de nitrogênio ou oxigênio, e cada um de R_{12} e R_{13} é opcional e adicionalmente
5 substituído com uma ou mais ocorrências de hidroxila, hidroxila protegida, alquilóxi, amino, amino protegido, alquilamino, aminoalquila, ou halogênio,

onde X_1 e X_2 estão independentemente ausentes, ou são oxigênio, NH, ou -N(alquila), ou onde X_2 - R_{14} em conjunto são
10 N_3 ou são uma porção heterocíclica saturada ou insaturada, p é 2-10, e

R_{14} é hidrogênio, ou uma porção arila, heteroarila, alquilarila, ou alquilheteroarila, ou é $-(C=O)NHR_{15}$ - $(C=O)OR_{15}$, ou $-(C=O)R_{15}$, onde em cada ocorrência R_{15} é
15 independentemente hidrogênio, alifático, heteroalifático, alicíclico, heteroalícíclico, arila ou heteroarila; ou R_{14} é $-SO_2(R_{16})$, onde R_{16} é uma porção alifática, onde um ou mais de R_{14} , R_{15} , ou R_{16} são opcionalmente substituídos com uma ou mais ocorrências de hidroxila, hidroxila protegida,
20 alquilóxi, amino, amino protegido, alquilamino, aminoalquila, ou halogênio; ou

R_8 e R_9 podem, quando tomados em conjunto, formar um anel cíclico saturado ou insaturado contendo 1 a 4 átomos de carbono e 1 a 3 átomos de nitrogênio ou oxigênio e é
25 opcionalmente substituído com hidroxila, hidroxila protegida, alquilóxi, amino, amino protegido, alquilamino, aminoalquila, ou halogênio;

R_{10} é hidrogênio, hidroxila, hidroxila protegida, amino, ou amino protegido;

30 R_{11} é hidrogênio, hidroxila ou hidroxila protegida;

X está ausente ou é O, NH, N-alquila, CH₂ ou S;

Y é CHR₁₇, O, C=O, CR₁₇ ou NR₁₇; e Z é CHR₁₈, O, C=O, CR₁₈ ou NR₁₈, onde em cada ocorrência R₁₇ e R₁₈ são independentemente hidrogênio ou alifático, ou R₁₇ e R₁₈ tomados em conjunto são -O-, -CH₂- ou -NR₁₉-, onde R₁₉ é hidrogênio ou alquila inferior, e Y e Z podem ser conectados por uma ligação simples ou dupla; e

derivados farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

Em determinadas concretizações dos compostos descritos diretamente acima e compostos conforme descritos em determinadas classes e subclasses aqui, os grupos que se seguem não ocorrem simultaneamente conforme definido:

X é oxigênio,

R₁ é metila com configuração S,

R₂ e R₃ são, cada um, hidrogênio,

R₄ é hidrogênio,

R₅ é hidrogênio, alquila inferior ou alcanóila inferior,

R₆ é OR', onde R' é hidrogênio, alquila inferior ou alcanóila inferior com configuração S,

R₇ é hidrogênio,

Y e Z em conjunto representam -CHR₁₇-CHR₁₈- ou -CR₁₇=CR₁₈-, onde R₁₇ e R₁₈ são independentemente hidrogênio, ou quando Y e Z são -CHR₁₇-CHR₁₈, R₁₇ e R₁₈ tomados em conjunto são -O-;

R₈ é hidrogênio ou OR', onde R' é hidrogênio, alquila inferior ou alcanóila inferior,

R₉ é OR', onde R' é hidrogênio, alquila inferior ou alcanóila inferior,

R₁₀ é OR'', onde R'' é hidrogênio, alquila inferior ou

alcanoila inferior; e

R^{11} é hidrogênio.

Em determinadas outras concretizações, compostos da fórmula (I) são definidos como se segue:

5 R_1 é hidrogênio, alquila inferior linear ou ramificada, heteroalquila inferior linear ou ramificada, ou arila,

10 onde os grupos alquila, heteroalquila e arila podem opcionalmente ser substituídos com uma ou mais ocorrências de halogênio, hidroxila ou hidroxila protegida;

R_2 e R_3 são cada um independentemente hidrogênio, halogênio, hidroxila, hidroxila protegida, alquila inferior linear ou ramificada, heteroalquila inferior linear ou ramificada, ou arila,

15 onde os grupos alquila, heteroalquila e arila podem opcionalmente ser substituídos com uma ou mais ocorrências de halogênio, hidroxila ou hidroxila protegida; ou

20 R_1 e R_2 , quando tomados em conjunto, podem formar um anel cíclico saturado ou insaturado de 3 a 8 átomos de carbono, opcionalmente substituído com uma ou mais ocorrências de halogênio; ou

25 R_1 e R_3 , quando tomados em conjunto, podem formar um anel cíclico saturado ou insaturado de 3 a 8 átomos de carbono, opcionalmente substituído com uma ou mais ocorrências de halogênio;

R_4 é hidrogênio ou halogênio;

R_5 é hidrogênio ou um grupo de proteção;

R_6 é hidrogênio, hidroxila, ou hidroxila protegida;

 n é 0-2;

30 R_7 , em cada ocorrência, é independentemente

hidrogênio, hidroxila, ou hidroxila protegida;

R_8 é hidrogênio, halogênio, hidroxila, hidroxila protegida, alquilóxi, ou alquila inferior opcionalmente substituído com hidroxila, hidroxila protegida, SR_{12} , ou

5 $NR_{12}R_{13}$;

R_9 é hidrogênio, halogênio, hidroxila, hidroxila protegida, OR_{12} , SR_{12} , $NR_{12}R_{13}$, $-X_1(CH_2)_pX_2-R_{14}$, ou é alquila inferior opcionalmente substituída com hidroxila, hidroxila protegida, halogênio, amino, amino protegido, ou -

10 $X_1(CH_2)_pX_2-R_{14}$;

onde R_{12} e R_{13} são, independentemente em cada ocorrência, hidrogênio, alquila inferior, arila, heteroarila, alquilarila, ou alquilheteroarila, ou um grupo de proteção, ou R_{12} e R_{13} , tomados em conjunto podem formar

15 um anel cíclico saturado ou insaturado contendo 1 a 4 átomos de carbono e 1 a 3 átomos de nitrogênio ou oxigênio, e cada um de R_{12} e R_{13} é opcional e adicionalmente substituído com uma ou mais ocorrências de hidroxila, hidroxila protegida, alquilóxi, amino, amino protegido,

20 alquilamino, aminoalquila, ou halogênio,

onde X_1 e X_2 estão independentemente ausentes, ou são oxigênio, NH, ou $-N(\text{alquila})$, ou onde X_2-R_{14} em conjunto são N_3 ou são uma porção heterocíclica saturada ou insaturada,

p é 2-10, e

R_{14} é hidrogênio, ou uma porção arila, heteroarila, alquilarila, ou alquilheteroarila, ou é $-(C=O)NHR_{15}$ - $(C=O)OR_{15}$, ou $-(C=O)R_{15}$, onde em cada ocorrência R_{15} é independentemente hidrogênio, alquila, heteroalquila, arila, heteroarila, alquilarila, ou alquilheteroarila, ou

25 R_{14} é $-SO_2(R_{16})$, onde R_{16} é uma porção alquila, onde um ou

30

mais de R_{14} , R_{15} , ou R_{16} são opcionalmente substituídos com uma ou mais ocorrências de hidroxila, hidroxila protegida, alquilóxi, amino, amino protegido, alquilamino, aminoalquila, ou halogênio; ou

5 R_8 e R_9 podem, quando tomados em conjunto, formar um anel cíclico saturado ou insaturado contendo 1 a 4 átomos de carbono e 1 a 3 átomos de nitrogênio ou oxigênio e é opcionalmente substituído com hidroxila, hidroxila protegida, alquilóxi, amino, amino protegido, alquilamino,
10 aminoalquila, ou halogênio;

R_{10} é hidrogênio, hidroxila, hidroxila protegida, amino, ou amino protegido;

R_{11} é hidrogênio, hidroxila ou hidroxila protegida;

X está ausente ou é O, NH, N-alquila, CH_2 ou S;

15 Y é CHR_{17} , O, $C=O$, CR_{17} ou NR_{17} ; e Z é CHR_{18} , O, $C=O$, CR_{18} ou NR_{18} , onde em cada ocorrência R_{17} e R_{18} é independentemente hidrogênio ou alquila inferior, ou R_{17} e R_{18} tomados em conjunto são $-O-$, $-CH_2-$ ou $-NR_{19}-$, onde R_{19} é hidrogênio ou alquila inferior, e Y e Z podem ser
20 conectados por uma ligação simples ou dupla; e

derivados farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

Em determinadas outras concretizações, compostos da fórmula (I) são definidos como se segue:

R_1 é hidrogênio, alquila inferior linear ou
25 ramificada, heteroalquila inferior linear ou ramificada, ou arila,

onde os grupos alquila, heteroalquila e arila podem opcionalmente ser substituídos com uma ou mais ocorrências de halogênio, hidroxila ou hidroxila protegida;

30 R_2 e R_3 são cada um independentemente hidrogênio,

halogênio, hidroxila, hidroxila protegida, alquila inferior linear ou ramificada, heteroalquila inferior linear ou ramificada, ou arila,

onde os grupos alquila, heteroalquila e arila podem
5 opcionalmente ser substituídos com uma ou mais ocorrências de halogênio, hidroxila ou hidroxila protegida; ou

R_1 e R_2 , quando tomados em conjunto, podem formar um
anel cíclico saturado ou insaturado de 3 a 8 átomos de
carbono, opcionalmente substituído com uma ou mais
10 ocorrências de halogênio;

R_4 é hidrogênio ou halogênio;

R_5 é hidrogênio ou um grupo de proteção;

R_6 é hidrogênio, hidroxila, ou hidroxila protegida;

n é 0-2;

15 R_7 , em cada ocorrência, é independentemente hidrogênio, hidroxila, ou hidroxila protegida;

R_8 é hidrogênio, halogênio, hidroxila, hidroxila protegida, alquilóxi, ou alquila inferior opcionalmente substituído com hidroxila ou hidroxila protegida;

20 R_9 é hidrogênio, halogênio, hidroxila, hidroxila protegida, OR_{12} , $NR_{12}R_{13}$, $-X_1(CH_2)_pX_2-R_{14}$, ou é alquila inferior opcionalmente substituído com hidroxila, hidroxila protegida, halogênio, amino, amino protegido, ou $-X_1(CH_2)_pX_2-R_{14}$;

25 onde R_{12} e R_{13} are, independentemente em cada ocorrência, hidrogênio, alquila inferior, arila, heteroarila, alquilarila, ou alquilheteroarila, ou um grupo de proteção, ou R_{12} e R_{13} , tomados em conjunto podem formar um anel cíclico saturado ou insaturado contendo 1 a 4
30 átomos de carbono e 1 a 3 átomos de nitrogênio ou oxigênio,

e cada um de R_{12} e R_{13} é opcional e adicionalmente substituído com uma ou mais ocorrências de hidroxila, hidroxila protegida, alquilóxi, amino, amino protegido, alquilamino, aminoalquila, ou halogênio,

5 onde X_1 e X_2 estão independentemente ausentes, ou são oxigênio, NH, ou

-N(alquila), ou onde X_2-R_{14} em conjunto são N_3 ou são uma porção heterocíclica saturada ou insaturada,

p é 2-10, e

10 R_{14} é hidrogênio, ou uma porção arila, heteroarila, alquilarila, ou alquilheteroarila, ou é - (C=O)NHR₁₅ - (C=O)OR₁₅, ou - (C=O)R₁₅, onde em cada ocorrência R_{15} é independentemente hidrogênio, alquila, heteroalquila, arila, heteroarila, alquilarila, ou alquilheteroarila, ou

15 R_{14} é -SO₂(R₁₆), onde R_{16} é uma porção alquila, onde um ou mais de R_{14} , R_{15} , ou R_{16} são opcionalmente substituídos com uma ou mais ocorrências de hidroxila, hidroxila protegida, alquilóxi, amino, amino protegido, alquilamino, aminoalquila, ou halogênio; ou

20 R_8 e R_9 podem, quando tomados em conjunto, formar um anel cíclico saturado ou insaturado contendo 1 a 4 átomos de carbono e 1 a 3 átomos de nitrogênio ou oxigênio e é opcionalmente substituído com hidroxila, hidroxila protegida, alquilóxi, amino, amino protegido, alquilamino, aminoalquila, ou halogênio;

R_{10} é hidrogênio, hidroxila, hidroxila protegida, amino, ou um grupo amino protegido;

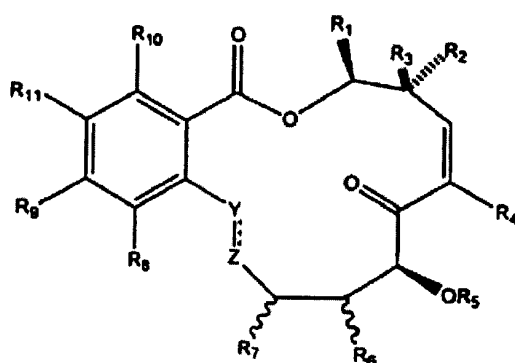
R_{11} é hidrogênio, hidroxila, ou hidroxila protegida;

X está ausente ou é O, NH, ou CH₂;

30 Y é -CHR₁₇, O, C=O, CR₁₇ ou NR₁₇, e Z é CHR₁₈, O, C=O,

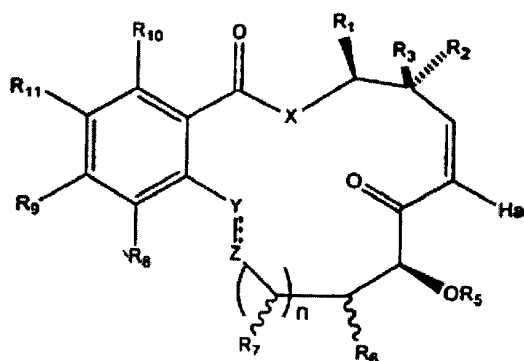
CR₁₈ ou NR₁₈, onde em cada ocorrência R₁₇ e R₁₈ é independentemente hidrogênio ou alquila inferior; e derivados farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

Em determinadas concretizações, a presente invenção define determinadas classes de compostos que são de interesse específico. Por exemplo, uma classe de compostos de interesse específico inclui aqueles compostos possuindo a estrutura da fórmula (I) na qual X é O, e n é 1 e o composto possui a estrutura:



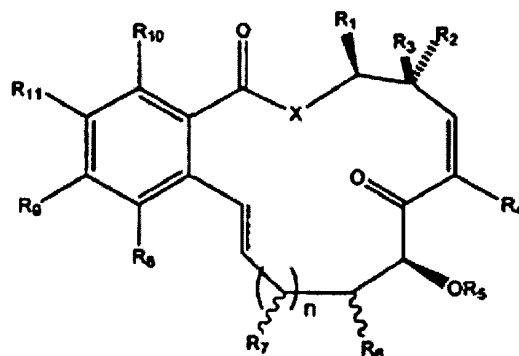
onde R₁-R₁₁, Y e Z são conforme definidos anteriormente.

Outra classe de compostos de interesse específico inclui compostos possuindo a estrutura da fórmula (I) na qual R₄ é halogênio (Hal), e o composto possui a estrutura:



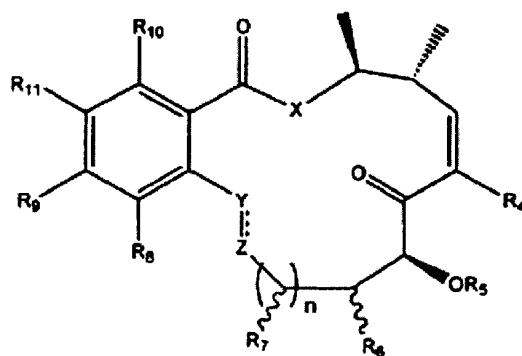
onde R₁-R₃, R₅-R₁₁, X, Y, Z e n são conforme definidos anteriormente, e onde Hal é um halogênio selecionado de flúor, bromo, cloro e iodo.

Outra classe de compostos de interesse específico inclui compostos possuindo a estrutura da fórmula (I) na qual Y e Z em conjunto representam $-\text{CH}=\text{CH}-$, e o composto possui a estrutura:



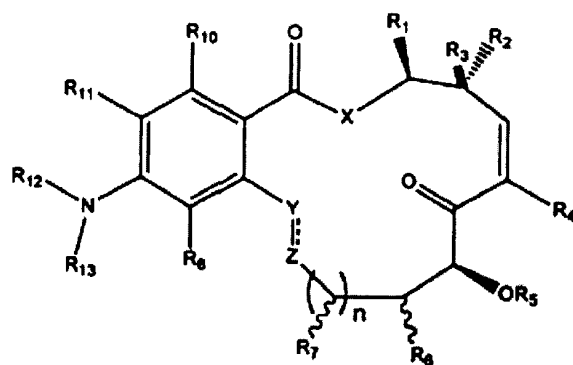
5 onde R_1 - R_{11} , X e n são conforme definidos anteriormente.

Outra classe de compostos de interesse específico inclui compostos possuindo a estrutura da fórmula (I) na qual R_1 e R_2 são cada um metila, e R_3 é hidrogênio e o
10 composto possui a estrutura:



onde R_4 - R_{11} , n , X , Y e Z são conforme definidos anteriormente.

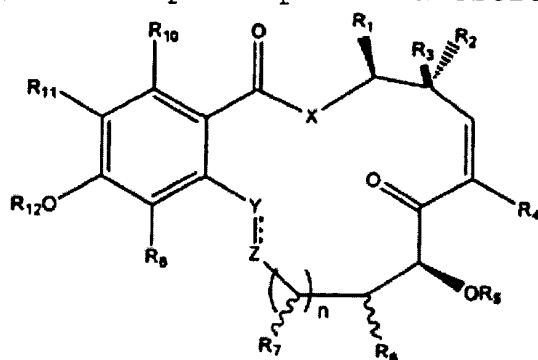
Outra classe de compostos de interesse específico inclui compostos possuindo a estrutura da fórmula (I) na
15 qual R_9 é $\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$, e o composto possui a estrutura:



onde R_1 - R_{13} , n , X , Y e Z são conforme definidos anteriormente,

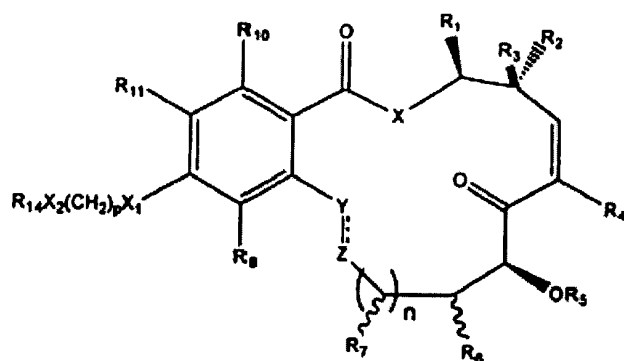
e R_{13} e R_8 podem adicionalmente, quando tomados em conjunto, formar um anel cíclico saturado ou insaturado contendo 1 a 4 átomos de carbono e 1 a 3 átomos de nitrogênio ou oxigênio e é opcionalmente substituído com hidroxila, hidroxila protegida, alquilóxi, amino, amino protegido, alquilamino, aminoalquila, e halogênio.

Outra classe de compostos de interesse específico inclui compostos possuindo a estrutura da fórmula (I) na qual R_9 é OR_{12} , e o composto possui a estrutura:



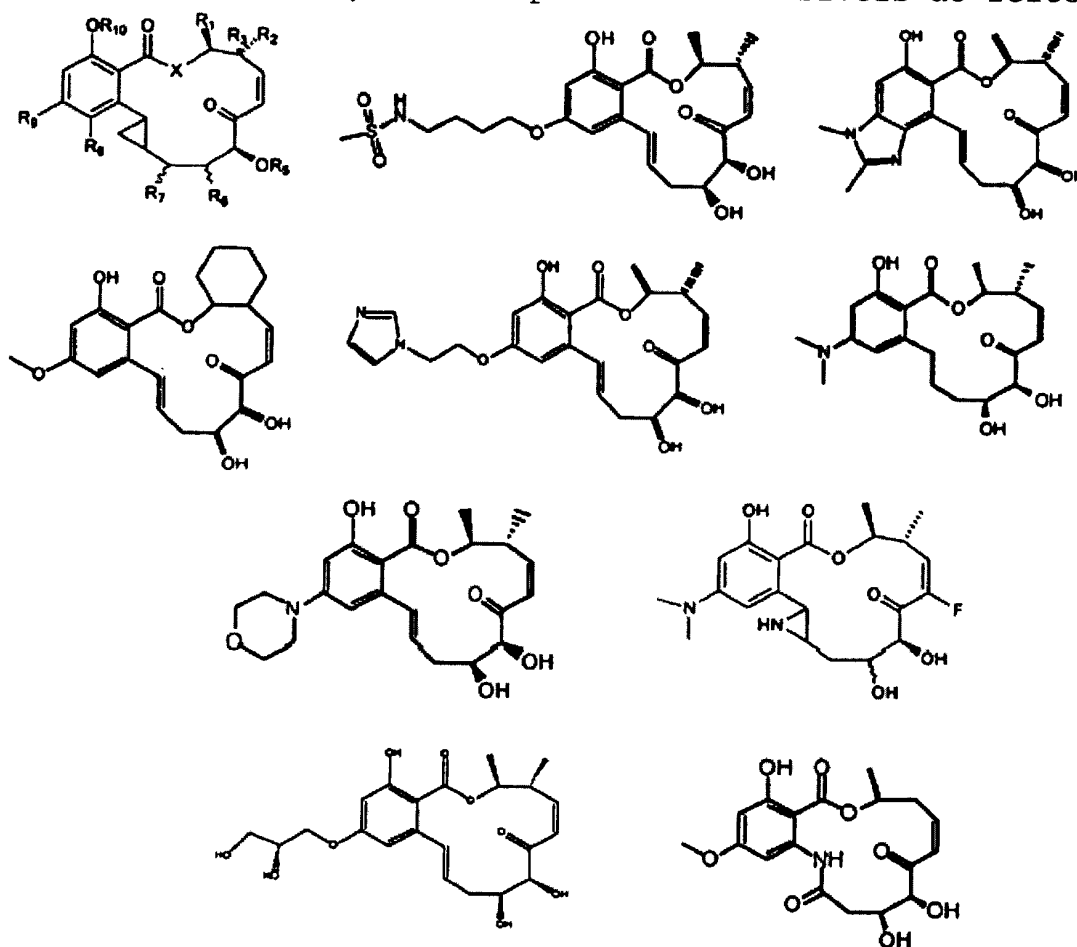
onde R_1 - R_{12} , n , X , Y e Z são conforme definidos anteriormente.

Outra classe de compostos de interesse específico inclui compostos possuindo a estrutura da fórmula (I) na qual R_9 é $-X_1(CH_2)_pX_2R_{14}$, e o composto possui a estrutura:



onde R_1 - R_{11} , R_{14} , X , Y , Z , n , X_1 , X_2 e p são conforme definidos acima.

As estruturas que se seguem ilustram vários tipos exemplares de compostos destas classes. Compostos 5 adicionais são descritos na Exemplificação aqui. Outros compostos da invenção serão prontamente visíveis ao leitor:



Várias subclasses importantes de cada uma das

classes precedentes merecem menção em separado; estas subclasses incluem subclasses das classes precedentes nas quais:

- i) R_1 é hidrogênio, arila ou alquila inferior;
- 5 ii) R_1 é hidrogênio, fenila, metila ou etila;
- iii) R_1 é metila;
- iv) R_2 é hidrogênio, halogênio ou alquila inferior;
- v) R_2 é hidrogênio, F, metila ou etila;
- vi) R_2 é metila;
- 10 vii) R_3 é hidrogênio;
- viii) R_1 e R_2 são cada um metila e R_3 é hidrogênio;
- ix) R_1 e R_2 , tomados em conjunto, formam uma porção cicloalquila de 5 a 6 elementos;
- x) R_1 e R_3 , tomados em conjunto, formam uma porção
- 15 cicloalquila de 5 a 6 elementos;
- xi) R_4 é um halogênio selecionado de flúor, cloro, bromo, e iodo;
- xii) R_4 é um hidrogênio;
- xiii) R_4 é flúor;
- 20 xiv) R_5 é um grupo de proteção, hidrogênio ou uma porção de promedicamento;
- xv) R_5 é um grupo de proteção oxigênio;
- xvi) R_5 é um grupo de proteção oxigênio selecionado de éter metílico, éter metílico substituído, éter etílico
- 25 substituído, éter benzílico substituído, éter silílico, éster, carbonato, acetal e cetal cíclicos;
- xvii) R_6 é hidrogênio, hidroxila ou hidroxila protegida;
- xviii) R_6 é hidroxila protegida e o grupo de proteção
- 30 é um grupo de proteção oxigênio;

xix) R_6 é hidroxila protegida e o grupo de proteção é um grupo de proteção oxigênio selecionado de éter metílico, éter metílico substituído, éter etílico substituído, éter benzílico substituído, éter silílico, éster, carbonato, acetal e cetal cíclicos;

xx) R_6 é hidroxila protegida e o grupo de proteção é uma porção de promedicamento;

xxi) n é 1;

xxii) R_7 é hidrogênio;

xxiii) R_7 é hidroxila;

xxiv) R_7 é hidroxila protegida e o grupo de proteção é um grupo de proteção oxigênio;

xxv) R_7 é uma hidroxila protegida e o grupo de proteção é um grupo de proteção oxigênio selecionado de éter metílico, éter metílico substituído, éter etílico substituído, éter benzílico substituído, éter silílico, éster, carbonato, acetal e cetal cíclicos;

xxvi) R_7 é hidroxila protegida e o grupo de proteção é uma porção de promedicamento;

xxvii) Y e Z em conjunto representam $-\text{CH}=\text{CH}-$;

xxviii) Y e Z em conjunto representam *trans* $-\text{CH}=\text{CH}$;

xxix) Y e Z em conjunto representam $-\text{CR}_{17}=\text{CR}_{18}-$;

xxx) Y e Z em conjunto representam *trans* $-\text{CR}_{17}=\text{CR}_{18}$;

xxxi) Y e Z em conjunto são um epóxido;

xxxii) Y e Z em conjunto são uma aziridina;

xxxiii) Y e Z em conjunto são ciclopropila;

xxxiv) Y e Z em conjunto são $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

xxxv) Z é O;

xxxvi) Y é O;

xxxvii) Z é $\text{C}=\text{O}$ e Y é CHR_{17} ;

xxxviii) Z é NR_{18} e Y é CHR_{17} ;

xxxix) Z é CHR_{18} and Y é C=O ;

xl) Z é CHR_{18} e Y é NR_{17} ;

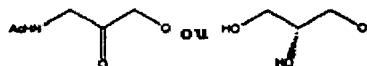
xli) X é O ou NH;

5 xlii) R_8 é hidrogênio;

xliiii) R_8 é halogênio, hidroxila, hidroxila protegida, alquilóxi, ou alquila inferior opcionalmente substituída quando uma ou mais são grupos hidroxila ou hidroxila protegida;

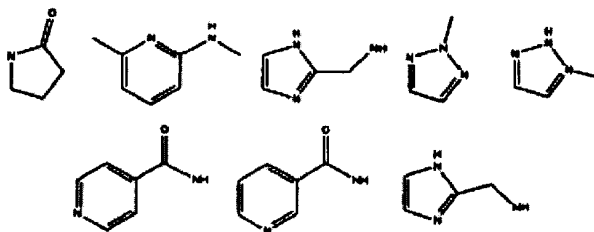
10 xliv) R_9 é hidrogênio;

xlv) R_9 é OR_{12} , onde R_{12} é metila, etila, propila, isopropila, butila, $-\text{CH}_2\text{COOMe}$, Bn, PMB (MPM), 3, 4-CIBn, ou R_9 é



xlvi) R_9 é $\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$, onde R_{12} é metila, etila, propila, isopropila, ou butila, opcionalmente substituído com uma ou mais ocorrências de hidroxila ou hidroxila protegida, e R_{13} é hidrogênio ou alquila inferior, ou $\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ em conjunto representa uma porção heterocíclica de 5 ou 6 elementos;

20 xlvii) R_9 é $\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{X}_2\text{R}_{14}$, onde X_2R_{14} em conjunto representam N_3 , NMe_2 , NHAc , NHSO_2Me , NHCONHMe , NHCONHPh , morfolina, imidazol, aminopiridina, ou qualquer um de:



25 xlviii) R_{10} é hidroxila ou hidroxila protegida;

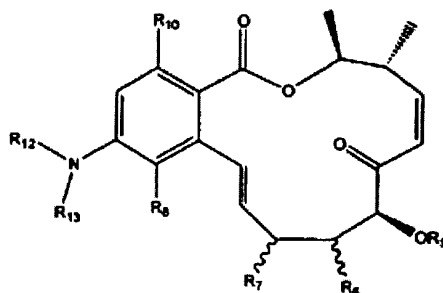
xlix) R_{10} é hidroxila; e/ou

l) R_{11} é hidrogênio.

Conforme o leitor poderá apreciar, os compostos de

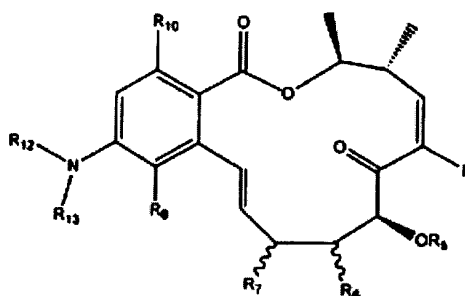
interesse comum incluem, entre outros, aqueles que compartilham atributos de uma ou mais das subclasses precedentes. Algumas destas subclasses são ilustradas pelas classificações que se seguem de compostos:

5 I) Compostos da fórmula (e derivados farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos):



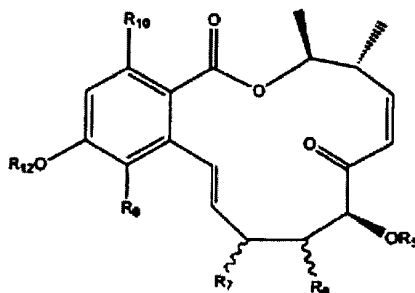
onde R₅-R₈, R₁₀-R₁₃ são conforme definido acima e nas subclasses aqui.

10 II) Compostos da fórmula (e derivados farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos):



onde R₅-R₈, R₁₀-R₁₃ são conforme definido acima e nas subclasses aqui.

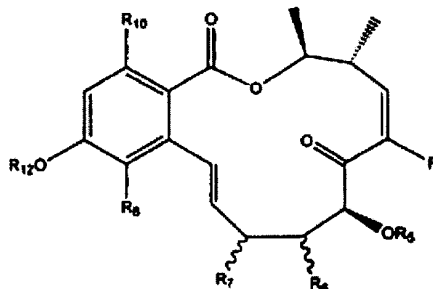
15 III) Compostos da fórmula (e derivados farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos):



onde R₅-R₈, R₁₀, e R₁₂ são conforme definido acima e

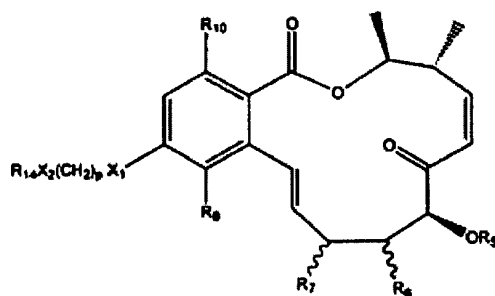
nas subclasses aqui.

IV) Compostos da fórmula (e derivados farmacologicamente aceitáveis dos mesmos):



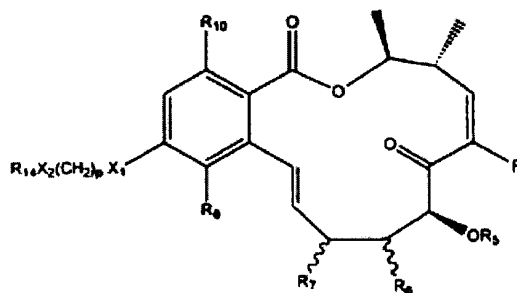
5 onde R₅-R₈, R₁₀ e R₁₂ são conforme definido acima e nas subclasses aqui.

V) Compostos da fórmula (e derivados farmacologicamente aceitáveis dos mesmos):



onde R₅-R₈, R₁₀, R₁₄, X₁, X₂ e p são conforme definido acima e nas subclasses aqui.

10 **VI) Compostos da fórmula (e derivados farmacologicamente aceitáveis dos mesmos):**



onde R₅-R₈, R₁₀, R₁₄, X₁, X₂ e p são conforme definido acima e nas subclasses aqui.

Será apreciado que, para cada um dos subgrupos I-VI

descritos acima, várias outras subclasses são de interesse específico, incluindo, porém não limitado aquelas classes descritas acima i)-1 e classes, subclasses e espécies de compostos descritos acima e nos exemplos aqui.

5 Alguns dos compostos precedentes podem compreender um ou mais centros assimétricos e assim podem existir em várias formas isoméricas, por exemplo, estereoisômeros e/ou diastereômeros. Assim, os compostos da invenção e composições farmacêuticas dos mesmos podem estar na forma
10 de um enantiômero individual, diastereômero ou isômero geométrico ou podem estar na forma de uma mistura de estereoisômeros. Em determinadas concretizações, os compostos da invenção são compostos enantiopuros. Em determinadas outras concretizações, misturas de
15 estereoisômeros ou diastereômeros são providas.

Adicionalmente, determinados compostos, conforme descritos aqui, podem ter uma ou mais ligações duplas que podem existir como isômero Z ou E, a menos que de outra forma indicado. A invenção engloba, adicionalmente, os
20 compostos como isômeros individuais substancialmente isentos de outros isômeros e alternativamente, como misturas de vários isômeros, por exemplo, misturas racêmicas de estereoisômeros. Além dos compostos mencionados acima, propriamente, esta invenção também
25 engloba derivados farmacêuticamente aceitáveis destes compostos e composições compreendendo um ou mais compostos da invenção e um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis ou aditivos.

Os compostos da invenção podem ser preparados por
30 cristalização do composto da fórmula (I) sob condições

diferentes e podem existir como um ou uma combinação de polimorfos do composto da fórmula geral (I) formando parte desta invenção. Por exemplo, polimorfos diferentes podem ser identificados e/ou preparados usando solventes diferentes, ou misturas diferentes de solventes para 5 recristalização, por realização de cristalizações em diferentes temperaturas ou por uso de vários modos de resfriamento, variando de resfriamento muito rápido a muito lento durante cristalizações. Polimorfos podem também ser 10 obtidos por aquecimento ou fusão do composto seguido por resfriamento gradual ou rápido. A presença de polimorfos pode ser determinada por espectroscopia NM de sonda, espectroscopia de IV, calorimetria diferencial de varredura, difractograma de raio-x de pó, e/ou outras 15 técnicas. Assim, a presente invenção engloba compostos da invenção, seus derivados, suas formas tautoméricas, seus estereoisômeros, seus polimorfos, seus sais farmacêuticamente aceitáveis, seus solvatos farmacêuticamente aceitáveis e composições 20 farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

2) Compostos e Definições

Conforme discutido acima, esta invenção provê novos compostos com uma faixa de propriedades biológicas. Os compostos desta invenção possuem atividades biológicas 25 relevantes para o tratamento de distúrbios inflamatórios e imunes, fotoenvelhecimento e câncer. Em determinadas concretizações, os compostos da invenção são úteis para o tratamento de artrite reumatóide, esclerose múltipla e asma. Em determinadas outras concretizações, os compostos 30 da invenção também encontram uso na prevenção de restenose

de vasos sangüíneos sujeitos a traumas tais como, angioplastia e colocação de stent.

Os compostos desta invenção incluem aqueles especificamente estabelecidos acima e descritos aqui e são
5 ilustrados em parte por várias classes, subgêneros e espécies revelados aqui em algum lugar.

Adicionalmente, a presente invenção provê derivados farmacêuticamente aceitáveis dos compostos da invenção e processos para tratamento de um indivíduo usando estes
10 compostos, composições farmacêuticas dos mesmos ou cada um destes em combinação com um ou mais agentes terapêuticos adicionais. A frase, "derivado farmacêuticamente aceitável" conforme usada aqui, indica qualquer sal farmacêuticamente aceitável, éster ou sal de tal éster, de tal composto ou
15 qualquer outro aduto ou derivado que, mediante administração ao paciente, seja capaz de prover (direta ou indiretamente) um composto conforme descrito aqui anteriormente ou um metabolito ou resíduo do mesmo. Derivados farmacêuticamente aceitáveis assim incluem entre
20 outros, promedicamentos. Um promedicamento é um derivado de um composto, geralmente com atividade farmacológica significativamente reduzida, que contém uma porção adicional, que é suscetível a remoção *in vivo*, rendendo a molécula de origem como a espécie farmacologicamente ativa.
25 Um exemplo de um promedicamento é um éster, que é clivado *in vivo* para render um composto de interesse. Os promedicamentos de uma variedade de compostos e materiais e processos para derivatização dos compostos de origem para criar os promedicamentos, são conhecidos e podem ser
30 adaptados a presente invenção Determinadas composições

farmacêuticas exemplares e derivados farmaceuticamente aceitáveis serão discutidos em maiores detalhes a seguir.

Determinados compostos da presente invenção e definições dos grupos funcionais específicos são também
5 descritos em maiores detalhes a seguir. Para fins desta invenção, os elementos químicos são identificados de acordo com a Tabela Periódica de Elementos, versão CAS, Handbook of Chemistry e Physics, 75th Ed., capa interna e grupos funcionais específicos são geralmente definidos conforme
10 descrito aqui. Adicionalmente, os princípios gerais da química orgânica, bem como porções funcionais específicas e reatividade, são descritos em "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, o conteúdo total sendo incorporado aqui como referência.
15 Adicionalmente, será apreciado por um versado na técnica que os processos sintéticos, conforme descritos aqui, utilizam uma variedade de grupos de proteção. O termo "grupo de proteção" usado aqui, significa que uma porção funcional específica, por exemplo, O, S ou N é
20 temporariamente bloqueada de modo que a reação pode ser realizada seletivamente em outro sítio reativo em um composto multifuncional. Nas concretizações preferidas, um grupo de proteção reage seletivamente com bom rendimento para fornecer um substrato protegido, que é estável as
25 reações projetadas; o grupo de proteção deve ser seletivamente removido em bom rendimento por reagentes prontamente disponíveis, preferivelmente não tóxicos que não ataquem os outros grupos funcionais; o grupo de proteção forma um derivado facilmente separável (mais
30 preferivelmente sem a geração de novos centros

estereogênicos); e o grupo de proteção possui um mínimo de funcionalidade adicional para evitar sítios adicionais de reação. Conforme descrito aqui, oxigênio, enxofre, nitrogênio e grupos de proteção de carbono podem ser utilizados. Por exemplo, em determinadas concretizações, conforme detalhado aqui, determinados grupos de proteção de oxigênio exemplares são utilizados. Estes grupos de proteção de oxigênio incluem, porém não estão limitados aos éteres metílicos, éteres metílicos substituídos (por exemplo, MOM (éter metoximetílico), MTM (éter metiltiometila), BOM (éter benziloximetílico), PMBM ou MPM (éter p-metoxibenziloximetílico) para denominar alguns), éteres etílicos substituídos, éteres benzílicos substituídos, éteres silílicos (por exemplo, TMS (éter trimetilsilílico), TES (éter trietilsilílico), TIPS (éter triisopropilsilílico), TBDMS (éter t-butildimetilsilílico), éter tribenzil silílico, TBDPS (éter t-butildifenil silílico), para denominar alguns), ésteres (por exemplo, formato, acetato, benzoato (Bz), trifluoracetato, dicloroacetato, para denominar alguns), carbonatos, acetais cíclicos e cetais. Em determinadas outras concretizações exemplares, grupos de proteção de nitrogênio são utilizados. Estes grupos de proteção de nitrogênio incluem, porém não são limitados aos carbamatos (incluindo metila, etila e carbamatos de etila substituídos (por exemplo, Troc), para denominar alguns) amidas, derivados imida cíclicos, N-alquila e N-arila aminas, derivados de imina e derivados de enamina para denominar alguns. Determinados outros grupos de proteção exemplares são detalhados aqui, contudo, será apreciado que a presente invenção não está

limitada aos grupos de proteção; ao invés disto, uma variedade de grupos de proteção equivalentes adicionais podem ser prontamente identificados usando os critérios acima e utilizados na presente invenção. Adicionalmente, uma variedade de grupos de proteção é descrita em "Protective Groups in Organic Synthesis" Third Ed. Greene, T.W. and Wuts, P.G., Eds., John Wiley & Sons, New York: 1999, todo o conteúdo sendo incorporado aqui como referência.

10 Será apreciado que os compostos, conforme descritos aqui, podem ser substituídos com qualquer número de substituintes ou porções funcionais. Em geral, o termo "substituído" se precedido pelo termo "opcionalmente" ou não, e substituintes contidos nas fórmulas desta invenção, se refere a substituição de radicais hidrogênio em uma dada estrutura com o radical de um substituinte especificado. Quando mais do que uma posição em uma dada estrutura pode ser substituída com mais do que um substituinte selecionado de um grupo específico, o substituinte pode ser o mesmo ou diferente em cada posição. Conforme usado aqui, o termo "substituído" é contemplado para incluir todos os substituintes possíveis de compostos orgânicos. Em um amplo aspecto, os substituintes possíveis incluem substituintes acíclicos e cíclicos, ramificados e não ramificados, carbocíclicos e heterocíclicos, aromáticos e não aromáticos dos compostos orgânicos. Para fins desta invenção, heteroátomos tais como nitrogênio podem ter substituintes hidrogênio e/ou quaisquer substituintes permitidos de compostos orgânicos descritos aqui, que satisfazem as valências dos heteroátomos. Adicionalmente, esta invenção

não está limitada de qualquer modo aos substituintes permitidos dos compostos orgânicos. Combinações de substituintes e variáveis previstos por esta invenção são preferivelmente aqueles que resultam na formação de compostos estáveis úteis no tratamento, por exemplo de distúrbios inflamatórios e proliferativos, incluindo, porém não limitado a artrite reumatóide, psoríase, asma e câncer. O termo "estável" conforme usado aqui, preferivelmente se refere aos compostos que possuem estabilidade suficiente para permitir fabricação e que mantêm a integridade do composto por um período de tempo suficiente a ser detectado e preferivelmente por um período de tempo suficiente para ser útil para os fins detalhados aqui.

O termo "alifático", conforme usado aqui, inclui ambos hidrocarbonetos saturados e insaturados, de cadeia linear ou ramificada (isto é, não ramificada), que são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos funcionais. Como será apreciado por um versado na técnica, "alifático" destina-se a incluir, porém não está limitado as porções alquila, alquenila, alquinila. Assim, conforme usado aqui, o termo "alquila" inclui grupos alquila lineares e ramificados. Uma convenção análoga aplica-se aos outros termos genéricos, tais como, "alquenila", "alquinila" e semelhantes. Adicionalmente, conforme usado aqui, os termos "alquila", "alquenila", "alquinila" e semelhantes englobam ambos grupos substituídos e não substituídos. Em determinadas concretizações, conforme usado aqui, "alquila inferior" é usada para indicar aqueles grupos alquila (cíclico, acíclico, substituído, não substituído, ramificado ou não ramificado) possuindo 1-6

átomos de carbono.

Em determinadas concretizações, os grupos alquila, alquenila e alquinila empregados na invenção contêm 1-20 átomos de carbono alifáticos. Em determinadas concretizações, os grupos alquila, alquenila e alquinila empregados na invenção contêm 1-10 átomos de carbono alifáticos. Ainda em outras concretizações, os grupos alquila, alquenila e alquinila empregados na invenção contêm 1-8 átomos de carbono alifático. Ainda em outras concretizações, os grupos alquila, alquenila e alquinila empregados na invenção contêm 1-6 átomos de carbono alifáticos. Ainda em outras concretizações, os grupos alquila, alquenila e alquinila empregados na invenção contêm 1-4 átomos de carbono. Grupos alifáticos ilustrativos assim incluem, porém não estão limitados, por exemplo, a porções metila, etila, n-propila, isopropila, alila, n-butila, sec-butila, isobutila, tert-butila, n-pentila, sec-pentila, isopentila, tert-pentila, n-hexila, sec-hexila e semelhantes, que novamente, podem conter um ou mais substituintes. Grupos alquenila incluem, porém não estão limitados a, por exemplo, etenila, propenila, butenila, 1-metil-2-buten-1-ila e semelhantes. Grupos alquinila representativos incluem, porém não estão limitados a etinila, 2-propinila (propargi 1), 1-propinil e semelhantes.

O termo "alícíclico" conforme usado aqui, se refere aos compostos que combinam as propriedades dos compostos alifáticos e cíclicos e incluem, porém não estão limitados aos compostos cíclicos ou hidrocarbonetos alifáticos policíclicos e compostos cicloalquila ligados em ponte, que

são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos funcionais. Conforme será apreciado por um versado na técnica, "alícíclico" inclui, aqui, porém não está limitado a, porções cicloalquila, cicloalquenila e cicloalquinila, 5 que são opcionalmente substituídas com um ou mais grupos funcionais. Grupos alícíclicos ilustrativos assim incluem, porém não estão limitados a, por exemplo, ciclopropila, -CH₂-ciclopropila, ciclobutila, -CH₂-ciclobutila, ciclopentila, -CH₂-ciclopentil-n, ciclohexila, -CH₂- 10 ciclohexila, ciclohexeniletila, ciclohexaniletila, porções norborbila e semelhantes, que novamente, podem portar um ou mais substituintes.

O termo "alcóxi" (ou "alquilóxi") ou "tioalquila" conforme usado aqui, se refere a um grupo alquila, conforme 15 definido anteriormente, anexado à porção molecular de origem através de um átomo de oxigênio ou através de um átomo de enxofre. Em determinadas concretizações, o grupo alquila contém 1-20 átomos de carbono alifático. Em determinadas outras concretizações, o grupo alquila contém 20 1-10 átomos de carbono alifáticos. Ainda em outras concretizações, os grupos alquila, alquenila e alquinila empregados na invenção contêm 1-8 átomos de carbono alifático. Ainda em outras concretizações, o grupo alquila contém 1-6 átomos de carbono alifáticos. Ainda em outras 25 concretizações, o grupo alquila contém 1-4 átomos de carbono alifático. Exemplos de alcóxi, incluem porém não estão limitados a, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, n-butóxi, tert-butóxi, neopentóxi e n-hexóxi. Exemplos de tioalquila incluem, porém não estão limitados a, metiltio, 30 etiltio, propiltio, isopropiltio, n-butiltio e semelhantes.

O termo "alquilamino" se refere a um grupo possuindo a estrutura $-NHR'$, onde R' é alquila, conforme definido aqui. O termo "aminoalquila" se refere a um grupo possuindo a estrutura $NH_2R'-$, onde R' é alila, conforme definido aqui. Em determinadas outras concretizações, o grupo alquila contém 1-10 átomos de carbono alifático. Ainda em outras concretizações, os grupos alquila, alquenila e alquinila empregados na invenção contém 1-8 átomos de carbono alifático. Ainda em outras concretizações, o grupo alquila contém 1-6 átomos de carbono alifático. Ainda em outras concretizações, o grupo alquila contém 1-4 átomos de carbono alifático. Exemplos de alcóxi, incluem porém não estão limitados a, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, n-butóxi, tert-butóxi, neopentóxi e n-hexóxi. Exemplos de tioalquila incluem, porém não estão limitados a, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, n-butiltio, e semelhantes.

O termo "alquilamino" se refere a um grupo possuindo a estrutura $-NHR'$ onde R' é alquila, conforme definido aqui. O termo "aminoalquila" se refere a um grupo possuindo a estrutura $NH_2R'-$, onde R' é alquila, conforme definido aqui. Em determinadas concretizações, o grupo alquila contém 1-20 átomos de carbono alifático. Em determinadas outras concretizações, o grupo alquila contém 1-10 átomos de carbono alifático. Ainda em outras concretizações, os grupos alquila, alquenila e alquinila empregados na invenção contém 1-8 átomos de carbono alifático. Ainda em outras concretizações, o grupo alquila contém 1-6 átomos de carbono alifático. Ainda em outras concretizações, o grupo alquila contém 1-4 átomos de carbono alifático. Exemplos de

alquilamino incluem, porém não estão limitados a, metilamino, etilamino, iso-propilamino e semelhantes.

Alguns exemplos de substituintes das porções alifáticas descritas acima (e outras) dos compostos da
5 invenção incluem, porém não estão limitados a alifático; heteroalifático; arila; heteroarila; alquilarila; alquilheteroarila; alcóxi; arilóxi; heteroalcóxi; heteroarilóxi; alquiltio; ariltio; heteroalquiltio; heteroariltio; F; Cl; Br; I; -OH; -NO₂; -CN; -CF₃; -CH₂CF₃;
10 -CHCl₂; -CH₂OH; -CH₂CH₂OH; -CH₂NH₂; -CH₂SO₂CH₃; -C(O)R_x; -CO₂(R_x); -CON(R_x)₂; -OC(O)R_x; -OCO₂R_x; -OCON(R_x)₂; -N(R_x)₂; -S(O)₂R_x; -NR_x(CO)R_x onde em cada ocorrência R_x independentemente inclui, porém não está limitado a, alifático, heteroalifático, arila, heteroarila,
15 alquilarila, ou alquilheteroarila, onde qualquer um dos substituintes alifático, heteroalifático, alquilarila, ou alquilheteroarila descritos acima e aqui podem ser substituídos ou não substituídos, ramificados ou não ramificados, cíclicos ou acíclicos, e onde qualquer um de
20 arila ou heteroarila substituintes descritos acima e aqui podem ser substituídos ou não substituídos. Exemplos adicionais de substituintes geralmente aplicáveis são ilustrados pelas concretizações específicas mostradas nos Exemplos que são descritos aqui.

25 Em geral, os termos "arila" e "heteroarila" conforme usados aqui, se referem as porções estáveis mono ou policíclicas, heterocíclicas, policíclicas e poliheterocíclicas insaturadas possuindo preferivelmente 3-14 átomos de carbono, cada um podendo ser substituído ou
30 não substituído. Será apreciado que as porções arila e

heteroarila, conforme definidas aqui, podem ser anexadas através de uma porção alifática, alicíclica, heteroalifática, heteroalícíclica, alquila ou heteroalquila e assim também incluem porções -(alifática)arila, -
5 (heteroalifática)arila, -(alifática)heteroarila, -
(heteroalifática)heteroarila, -(alquila)arila, -
(heteroalquil)arila, -(heteroalquil)arila, e -
(heteroalquil)heteroarila. Assim, conforme usado aqui, as
"arila ou heteroarila" e "arila, heteroarila, -
10 (alifática)arila, -(heteroalifática)arila, -
(alifática)heteroarila, -(heteroalifática)heteroarila, -
(alquila)arila, -(heteroalquil)arila, -(heteroalquil)arila,
e -(heteroalquil)heteroarila" são intercambiáveis. Os
substituintes incluem, porém não estão limitados a qualquer
15 substituinte mencionado anteriormente, isto é, os
substituintes citados para porções alifáticas, ou para
outras porções conforme revelado aqui, resultando na
formação de um composto estável. Em determinadas
concretizações da presente invenção, "arila" se refere a um
20 sistema de anel carbocíclico mono ou bicíclico possuindo um
ou dois anéis aromáticos incluindo, porém não limitados a
fenila, naftila, tetrahidronaftila, indanila, indenila e
semelhantes. Em determinadas concretizações da invenção, o
termo "heteroarila" conforme usado aqui, se refere a um
25 radical aromático cíclico possuindo de cinco a dez átomos
do anel dos quais um átomo do anel é selecionado de S, O e
N; zero, um ou dois átomos de anel são heteroátomos
adicionais, selecionados independentemente de S, O e N; e
os átomos de anel restante são carbono, o radical sendo
30 ligado ao resto da molécula através dos átomos do anel, tal

como, por exemplo, piridila, pirazinila, pirimidinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, tiazolila, oxazolila, isooxazolila, tiadiazolila, oxadiazolila, tiofenila, furanila, quinolinila, isoquinolinila, e semelhantes.

5 Deve ser apreciado que os grupos arila e heteroarila (incluindo grupos arila bicíclicos) podem ser substituídos ou não substituídos, uma substituição inclui substituição de um, dois ou três dos átomos de hidrogênio, independentemente com qualquer uma ou mais das porções que
10 se seguem incluindo, porém não limitado a: alifática; heteroalifática; arila; heteroarila; alquilarila; alquilheteroarila; alcóxi; arilóxi; heteroalcóxi; heteroarilóxi; alquiltio; ariltio; heteroalquiltio; heteroariltio; F; Cl; Br; I; -OH; -NO₂; -CN; -CF₃; -CH₂CF₃;
15 -CHCl₂; -CH₂OH; -CH₂CH₂OH; -CH₂NH₂; -CH₂SO₂CH₃; -C(O)R_x; -CO₂(R_x); -CON(R_x)₂; -OC(O)R_x; -OCO₂R_x; -OCON(R_x)₂; -N(R_x)₂; -S(O)₂R_x; -NR_x(CO)R_x onde em cada ocorrência R_x independentemente inclui, porém não está limitado aos substituintes alifático, heteroalifático, arila,
20 heteroarila, alquilarila, ou alquilheteroarila, onde qualquer um de alifático, heteroalifático, alquilarila, ou alquilheteroarila descritos acima e aqui podem ser substituídos ou não substituídos, ramificados ou não ramificados, cíclicos ou acíclicos, e onde qualquer um dos
25 substituintes arila ou heteroarila descritos acima e aqui podem ser substituídos ou não substituídos. Exemplos adicionais de substituintes geralmente aplicáveis são ilustrados pelas concretizações específicas mostradas nos Exemplos que são descritos aqui.

30 O termo "cicloalquila", conforme usado aqui, se

refere especificamente aos grupos possuindo três a sete, preferivelmente três a dez átomos de carbonos. Cicloalquilas apropriadas incluem, porém não estão limitadas a ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, 5 ciclohexila, cicloheptila e semelhantes, que, como no caso das porções alifática, heteroalifática ou heterocíclica, podem opcionalmente ser substituídas com substituintes incluindo, porém não limitados a alifático; heteroalifático; arila; heteroarila; alquilarila; 10 alquilheteroarila; alcóxi; arilóxi; heteroalcóxi; heteroarilóxi; alquiltio; ariltio; heteroalquiltio; heteroariltio; F; Cl; Br; I; -OH; -NO₂; -CN; -CF₃; -CH₂CF₃; -CHCl₂; -CH₂OH; -CH₂CH₂OH; -CH₂NH₂; -CH₂SO₂CH₃; -C(O)R_x; -CO₂(R_x); -CON(R_x)₂; -OC(O)R_x; -OCO₂R_x; -OCON(R_x)₂; -N(R_x)₂; - 15 S(O)₂R_x; -NR_x(CO)R_x onde em cada ocorrência R_x independentemente inclui, porém não está limitado aos substituintes alifático, heteroalifático, arila, heteroarila, alquilarila, ou alquilheteroarila, onde qualquer um de alifático, heteroalifático, alquilarila, ou 20 alquilheteroarila descritos acima e aqui podem ser substituídos ou não substituídos, ramificados ou não ramificados, cíclicos ou acíclicos, e onde qualquer um dos substituintes arila ou heteroarila descritos acima e aqui podem ser substituídos ou não substituídos. Exemplos 25 adicionais dos substituintes geralmente aplicáveis são ilustrados pelas concretizações específicas mostradas nos Exemplos que são descritos aqui.

O termo "heteroalifático", conforme usado aqui, se refere as porções alifáticas, nas quais um ou mais átomos 30 de carbono na cadeia principal foram substituídos com um

heteroátomo. Assim, um grupo heteroalifático se refere a uma cadeia alifática que contém um ou mais átomos de oxigênio, enxofre, nitrogênio, fósforo ou átomos de silicone, por exemplo, no lugar dos átomos de oxigênio.

- 5 Porções heteroalifáticas podem ser ramificadas ou não ramificadas lineares. Em determinadas concretizações, as porções heteroalifáticas são substituídas por substituição independente de um ou mais dos átomos de hidrogênio com uma ou mais porções incluindo, porém não limitadas a
- 10 alifáticas; alicíclica; heteroalifática; heteroalícíclica; arila; heteroarila; alquilarila; alquilheteroarila; alcóxi; arilóxi; heteroalcóxi; heteroarilóxi; alquiltio; ariltio; heteroalquiltio; heteroariltio; F; Cl; Br; I; -OH; -NO₂; -CN; -CF₃; -CH₂CF₃; -CHCl₂; -CH₂OH; -CH₂CH₂OH; -CH₂NH₂; -
- 15 CH₂SO₂CH₃; -C(O)R_x; -CO₂(R_x); -CON(R_x)₂; -OC(O)R_x; -OCO₂R_x; -OCON(R_x)₂; -N(R_x)₂; -S(O)₂R_x; -NR_x(CO)R_x onde em cada ocorrência R_x independentemente inclui, porém não está limitado a alifático, alicíclico, heteroalifático, heteroalícíclico, arila, heteroarila, alquilarila, ou
- 20 alquilheteroarila, onde qualquer um dos substituintes alifático, alicíclico, heteroalifático, heteroalícíclico, alquilarila, ou alquilheteroarila descritos acima e aqui podem ser substituídos ou não substituídos, ramificados ou não ramificados, cíclicos ou acíclicos, e onde qualquer um
- 25 dos substituintes arila ou heteroarila descritos acima e aqui podem ser substituídos ou não substituídos. Exemplos adicionais de substituintes geralmente aplicáveis são ilustrados pelas concretizações específicas mostradas nos Exemplos que são descritos aqui.

30 O termo "heteroalícíclico", conforme usado aqui, se

refere aos compostos que combinam as propriedades dos compostos heteroalifático e cíclico e incluem porém não estão limitados aos heterociclos mono ou policíclicos saturados e insaturados, tais como, morfolino, 5 pirrolidinila, furanila, tiofuranila, pirrolila etc., que são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos funcionais, conforme definido aqui.

Adicionalmente, será apreciado que qualquer uma das porções alicíclica ou heteroalícíclica descrita acima e 10 aqui pode compreender uma porção arila ou heteroarila, fundida à mesma. Exemplos adicionais de substituintes geralmente aplicáveis são ilustrados pelas concretizações específicas mostradas nos Exemplos que são descritos aqui.

O termos "halo" e "halogênio" conforme usados aqui 15 se referem a um átomo selecionado de flúor, cloro, bromo e iodo.

O termo "haloalquila" indica um grupo alquila, conforme definido acima, possuindo um, dois ou três átomos de halogênio anexados ao mesmo e é exemplificado por 20 grupos, tais como, clorometila, bromoetila, triflúormetila e semelhantes.

O termo "heterocicloalquila" ou "heterociclo" conforme usado aqui, se refere a um anel não aromático de 5, 6 ou 7 elementos ou um grupo policíclico, incluindo, 25 porém não limitado a um grupo bi ou tricíclico compreendendo de anéis de seis elementos fundidos, possuindo entre um e três heteroátomos independentemente selecionados de oxigênio, enxofre e nitrogênio, onde (i) cada anel de cinco elementos possui 0 a 1 ligação dupla e 30 cada anel de 6 elementos possui 0 a 2 ligações duplas, (ii)

os heteroátomos de nitrogênio e enxofre podem ser
opcionalmente oxidados, (iii) o heteroátomo de nitrogênio
pode ser opcionalmente quaternizado e (iv) qualquer um dos
anéis heterocíclicos acima pode ser fundido em um anel
5 arila ou heteroarila. Heterociclos representativos incluem,
porém não estão limitados a pirrolidinila, pirazolinila,
pirazolidinila, imidazolinila, imidazolidinila,
piperidinila, piperazinila, oxazolidinila, isoxazolidinila,
morfolinila, tiazolidinila, isotiazolidinila, e
10 tetrahydrofurila. Em determinadas concretizações, um grupo
"heterocicloalquila ou heterociclo substituído" é utilizado
e como usado aqui, se refere a um grupo heterocicloalquila
ou heterociclo, conforme definido acima, substituído pela
substituição independente de um, dois ou três dos átomos de
15 hidrogênio no mesmo com, porém não limitado a alifático;
heteroalifático; arila; heteroarila; alquilarila;
alquilheteroarila; alcóxi; arilóxi; heteroalcóxi;
heteroarilóxi; alquiltio; ariltio; heteroalquiltio;
heteroariltio; F; Cl; Br; I; -OH; -NO₂; -CN; -CF₃; -CH₂CF₃;
20 -CHCl₂; -CH₂OH; -CH₂CH₂OH; -CH₂NH₂; -CH₂SO₂CH₃; -C(O)R_x; -
CO₂(R_x); -CON(R_x)₂; -OC(O)R_x; -OCO₂R_x; -OCON(R_x)₂; -N(R_x)₂; -
S(O)₂R_x; -NR_x(CO)R_x onde em cada ocorrência R_x
independentemente inclui, porém não está limitado a,
alifático, heteroalifático, arila, heteroarila,
25 alquilarila, ou alquilheteroarila, onde qualquer um dos
substituintes alifático, heteroalifático, alquilarila, ou
alquilheteroarila descritos acima e aqui podem ser
substituídos ou não substituídos, ramificados ou não
ramificados, cíclicos ou acíclicos, e onde qualquer um dos
30 substituintes arila ou heteroarila descritos acima e aqui

podem ser substituídos ou não substituídos. Exemplos adicionais ou substituintes geralmente aplicáveis são ilustrados pelas concretizações específicas mostradas nos Exemplos, que são descritos aqui.

5 Conforme usado aqui, os termos "alifático", "heteroalifático", "alquila", "alquenila", "alquinila", "heteroalquila", "heteroalquenila", "heteroalquinila", e semelhantes englobam grupos substituídos ou não substituídos, saturados e insaturados e lineares e
10 ramificados. De modo semelhante, os termos "alícíclico", "heteroalícíclico", "heterocicloalquila", "heterociclo" e semelhantes englobam grupos substituídos ou não substituídos, saturados e insaturados. Adicionalmente, os termos "cicloalquila", "cicloalquenila", "cicloalquinila",
15 "heterocicloalquila", "heterocicloalquenila", "heterocicloalquinila", "arila", "heteroarila" e semelhantes englobam grupos substituídos e não substituídos.

3) Metodologia Sintética

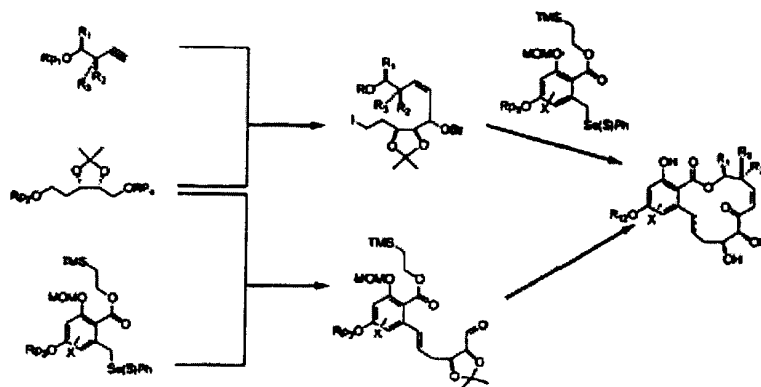
20 Conforme descrito acima, a presente invenção provê novos macrociclos possuindo a fórmula (I) conforme descrita acima e em determinadas classes e subclasses aqui. Uma vista geral de uma síntese exemplar dos compostos da invenção é provida a seguir, conforme detalhado nos
25 Esquemas 1-7, e na Exemplificação aqui. Será apreciado que os processos, conforme descritos aqui, podem ser aplicados a cada um dos compostos conforme revelados aqui e equivalentes dos mesmos. Adicionalmente, os reagentes e materiais de partida são bem conhecidos dos versados na
30 técnica. Embora os esquemas que se seguem descrevam

determinados compostos exemplares, será apreciado que o uso de materiais de partida alternados renderá outros análogos da invenção. Por exemplo, os compostos são descritos a seguir, onde X é O; contudo, será apreciado que os

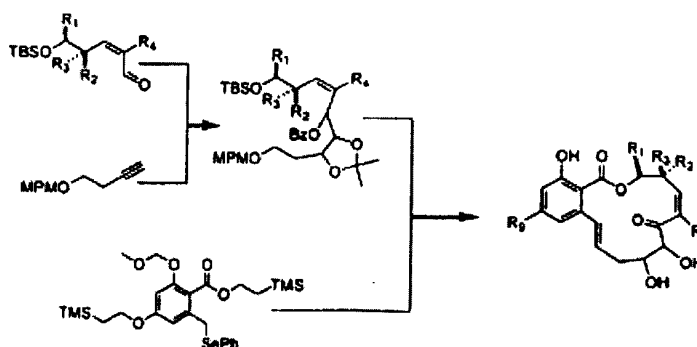
5 materiais de partida alternativos e/ou intermediários podem ser utilizados para gerar compostos onde X é NH, N-alquila, CH₂, etc.

Em geral, os compostos conforme providos aqui, especialmente modificação onde Y e Z em conjunto como CH-CH

10 ou CH₂CH₂ são preparados por montagem destes três segmentos em duas ordens diferentes, dependendo da posição das modificações no anel, conforme mostrado a seguir.



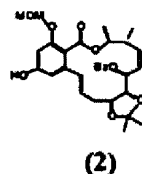
Para modificações de R₄, uma terceira via foi usada para incorporar R₄ como ilustrado a seguir:



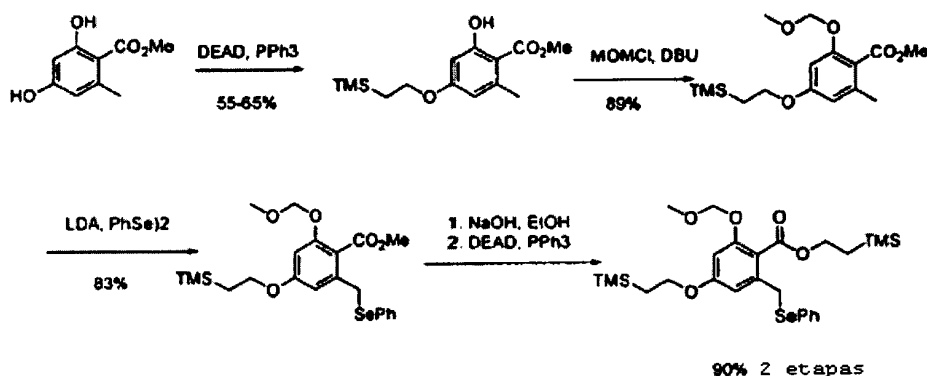
15 Para compostos com Y e Z sendo heteroátomos, tais como, N, O ou CO, um conjunto diferente de condições de reação foi usado para formar estas ligações, no lugar de

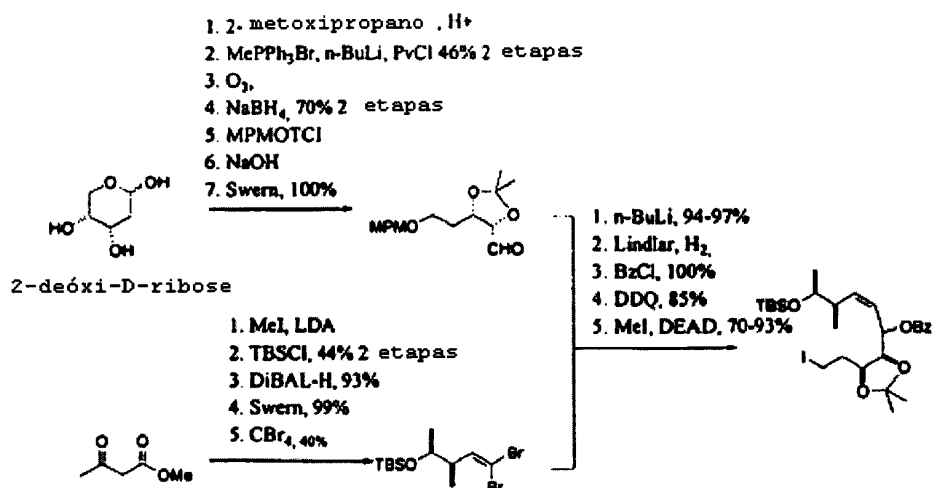
uma formação de ligação C-C. Determinados análogos foram preparados usando variações destes processos mostrados acima.

Para os análogos R₉, são providos os compostos 5 providos aqui, preparados de um intermediário de avanço geral adicionalmente aos processos gerais descritos acima, conforme ilustrado a seguir (2):

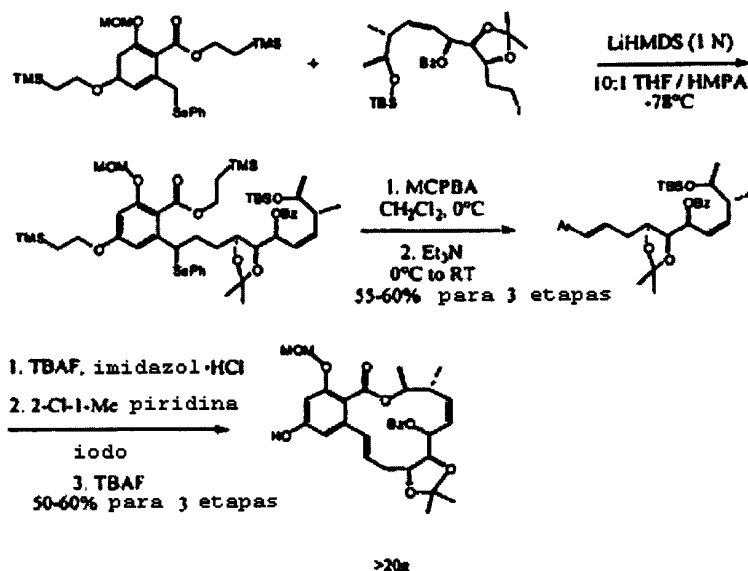


Em determinadas concretizações, este intermediário de avanço geral pode ser sintetizado de dois componentes, um componente aromático, a síntese dos quais é ilustrada no Esquema 1 e é conforme descrito em maiores detalhes nos exemplos aqui, e um componente diol protegido, a síntese do mesmo sendo ilustrada no Esquema 2 e é descrita em maiores detalhes nos exemplos aqui. Conforme ilustrado no Esquema 3, e conforme descrito em maiores detalhes nos exemplos aqui, estes dois componentes são acoplados, ocorrendo redução subsequente para gerar a ligação dupla. Finalmente, a macrociclicização é efetuada para gerar o intermediário de macrolactona.



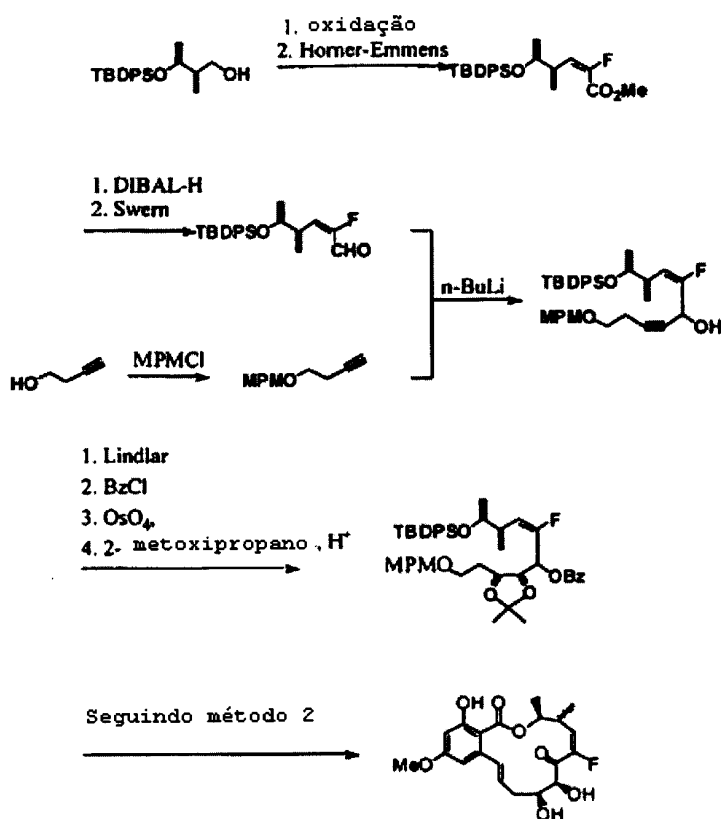


Esquema 2



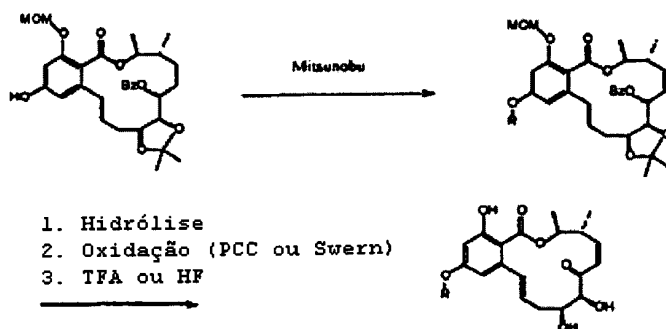
Esquema 3

Conforme ilustrado no Esquema 4, e conforme descrito nos exemplos aqui, uma via alternada ao intermediário diol protegido facilita o acesso aos compostos onde R_4 é halogênio. O acoplamento deste intermediário com o componente aromático descrito acima e aqui, provê estruturas adicionais onde R_4 é halogênio ou conforme ilustrado, F.



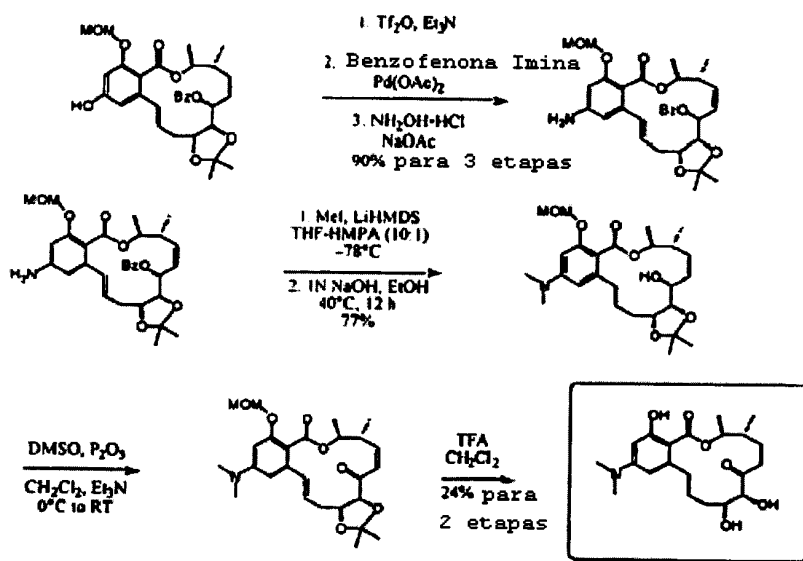
Esquema 4

Será apreciado que uma vez que as estruturas intermediárias do núcleo são construídas, vários outros análogos podem ser gerados. Exceto em um exemplo, análogos C14-O são providos (R_9 conforme descrito aqui). Por exemplo, o Esquema 5 ilustra a síntese destes análogos usando uma reação Mitsunobu para funcionalizar a porção hidroxila C14.



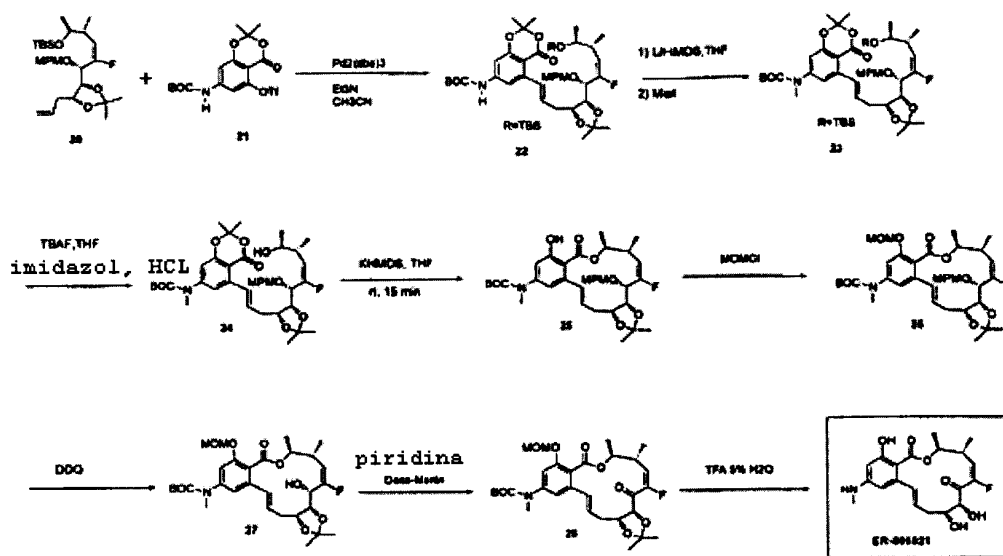
Esquema 5

Alternativamente, conforme ilustrado no Esquema 6, a funcionalidade de hidroxila no intermediário de avanço pode ser substituída com uma funcionalidade de amina. Esta amina pode ser adicionalmente substituída (por exemplo, com grupos metila, conforme ilustrado no Esquema 6) com uma variedade de grupos funcionais, conforme descrito aqui, usando os processos disponíveis a um versado na técnica comum.

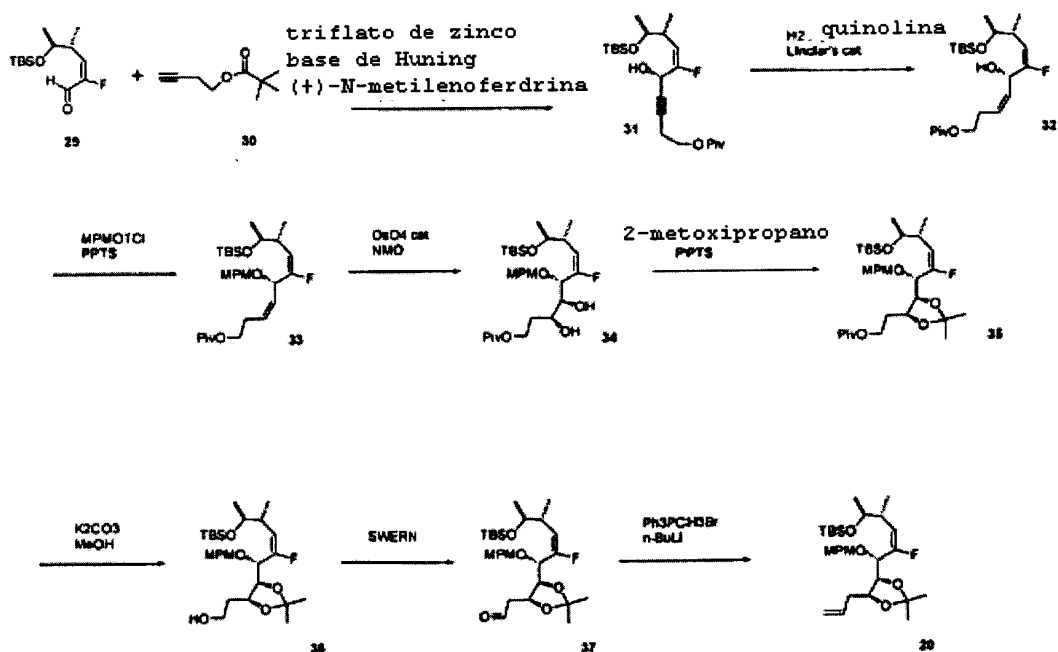


Esquema 6

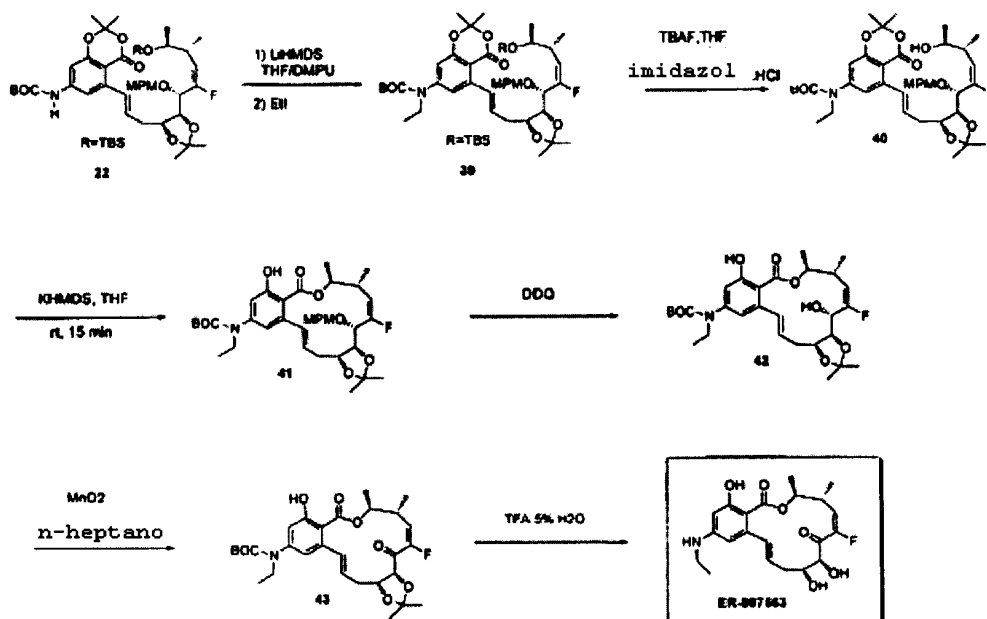
Alternativamente, conforme ilustrado nos Esquemas 7 e 9, a funcionalidade amina pode ser introduzida mais cedo na síntese. Esta amina pode ser adicionalmente substituída (por exemplo, com grupos metila ou etila, conforme ilustrado nos Esquemas 7 e 9) com uma variedade de grupos funcionais conforme descritos aqui, usando processos disponíveis a um versado na técnica. Uma síntese do intermediário acíclico 20 é ilustrada no Esquema 8.



Esquema 7



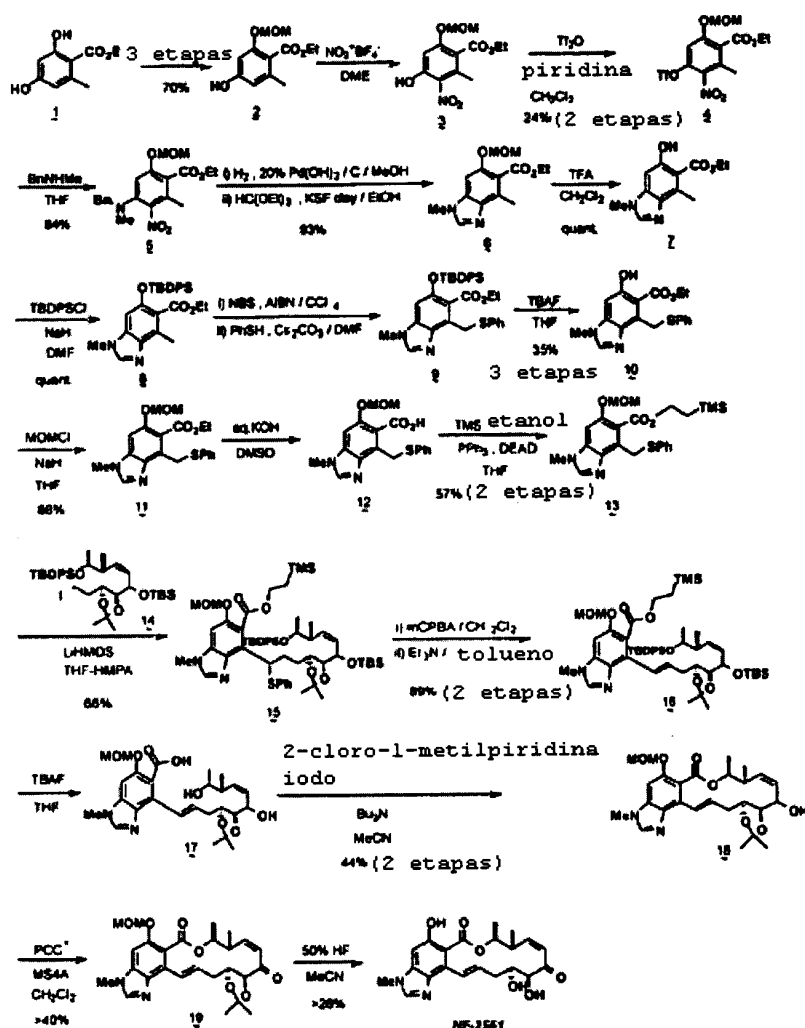
Esquema 8



Esquema 9

Para sistemas de anel fundido especiais no componente aromático, um segmento aromático é usado no lugar do fenol. Embora a síntese do fragmento aromático 5 requeira técnica sintéticas especiais, o fluxo total permanece, conforme ilustrado a seguir (Esquema 10).

Rota Sintética para NF-2561



Esquema 10

4) Usos de Pesquisa, Formulação e Administração

De acordo com a presente invenção, os compostos da invenção podem ser ensaiados em qualquer um dos ensaios disponíveis conhecidos na técnica para identificar os compostos possuindo atividade antiangiogênica, atividade antiinflamatória, atividade inibidora de quinase de proteína, atividade inibidora de ativação de NF- κ B e atividade inibidora de ativação de AP-1. Por exemplo, o ensaio pode ser celular ou não celular, *in vivo* ou *in vitro*, formato de rendimento superior ou inferior, etc.

Assim, em um aspecto, os compostos desta invenção que são de interesse específico incluem aqueles que:

- exibem atividade como inibidores de ativação NF- κ B, ativação de AP-1 e quinases de proteína (por exemplo, MEKK1, MEK1, VEGFr, PDGFr);
- exibem um efeito antiproliferativo ou antiangiogênico nos tumores sólidos;
- exibem um efeito antiinflamatório nas linhagens de célula apropriadas mantidas *in vitro* ou em estudos de animais usando um modelo cientificamente aceitável;
- são úteis para o tratamento de distúrbios relacionados ao fotoenvelhecimento/condições e/ou
- exibem um perfil terapêutico favorável (por exemplo, segurança, eficácia e estabilidade).

Os compostos conforme descritos aqui exibem atividade geralmente como inibidores de ativação NF- κ B, ativação AP-1 e quinases de proteína. Mais especificamente, os compostos da invenção demonstram atividade imunossupressiva e assim a invenção provê adicionalmente um processo para tratar um distúrbio inflamatório ou distúrbios autoimunes. Determinados compostos conforme descritos aqui também atuam como inibidores de crescimento de tumor e angiogênese. O processo envolve a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz do composto ou um derivado farmacêuticamente aceitável do mesmo a um indivíduo (incluindo, porém não limitado aos seres humanos ou animais) que precisem dele. Em determinadas concretizações, os compostos da invenção são úteis para o tratamento de septicemia, glomerulonefropatia, artrite reumatóide (incluindo espondilite anquilosante) artrite

psoriática, osteoartrite, osteoporose, rinite alérgica, inflamação ocular, doença inflamatória dos intestinos (doença de Crohn e colite ulcerativa), esclerose múltipla, dermatite atópica, psoríase, asma, doença inflamatória do pulmão, hepatite, distúrbios autoimunes, lupus sistêmico eritematoso, rejeição aloenxerto/enxerto versus doença de hospedeiro, diabetes, AIDS, cânceres de tumor sólido, leucemia, linfomas, linfomas de célula B de não Hodgkin, leucemia linfocítica crônica (CLL), mieloma múltiplo, eczema, urticária, miastenia grave, trombocitopenia púrpura idiopática, doença cardiovascular, (por exemplo, enfarto do miocárdio, aterosclerose), hepatite, glomerulonefropatia, nefrite produtiva, adenovírus, doenças/distúrbios do sistema nervoso central (por exemplo, apoplexia, doença de Alzheimer, epilepsia) e para o tratamento dos sintomas da malária, para denominar alguns.

Em determinadas outras concretizações, os compostos da invenção são úteis para reduzir dano por luz e, assim, a invenção adicionalmente provê um processo para tratamento de distúrbios/condições relacionadas ao fotoenvelhecimento. Em determinadas concretizações exemplares, os compostos da invenção são úteis para o tratamento e/ou prevenção de aspereza da pele, rugas, pigmentação matizada, lividez, flacidez, telangiectasia, sardas, equimose púrpura e branda, atrofia, áreas despigmentadas fibróticas e de forma final neoplasmos pré-malignos e malignos. Em determinadas outras concretizações exemplares, os compostos da invenção são úteis para o tratamento e/ou prevenção de rugas e/ou câncer de pele.

Composições Farmacêuticas

Conforme discutido aqui acima, esta invenção provê novos compostos que possuem propriedades biológicas úteis para o tratamento de distúrbios antiinflamatórios e distúrbios autoimunes, fotoenvelhecimento e câncer. Os compostos da invenção também encontram uso na prevenção de restenose dos vasos sanguíneos submetidos a traumas tais como, angioplastia e colocação de stent. Conseqüentemente, em outro aspecto da presente invenção, as composições farmacêuticas são providas, compreendendo qualquer um dos compostos descritos aqui (ou um promedicamento, sal farmacêuticamente aceitável ou outro derivado do mesmo) e opcionalmente compreende um veículo farmacêuticamente aceitável. Em determinadas concretizações, estas composições compreendem opcional e adicionalmente um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Alternativamente, um composto desta invenção pode ser administrado a um paciente que necessite do mesmo, em combinação com a administração de um ou mais outros agentes terapêuticos. Por exemplo, agentes terapêuticos adicionais para administração conjunta ou inclusão em uma composição farmacêutica com um composto desta invenção podem ser um agente imunomodulador (por exemplo, um agente para o tratamento de artrite reumatóide, psoríase, esclerose múltipla ou asma) ou agente antiangiogenese ou agente anticâncer, aprovado para tratamento do câncer, conforme discutido em maiores detalhes aqui, ou pode ser qualquer um de vários agentes que passam por aprovação da Food and Drug Administration que de forma final obtém aprovação para o tratamento de um distúrbio imune ou câncer. Será também apreciado que determinados compostos da presente invenção podem existir

na forma livre para tratamento ou onde apropriado, como um derivado farmaceuticamente aceitável do mesmo De acordo com a presente invenção, um derivado farmaceuticamente aceitável inclui, porém não está limitado aos sais
5 farmaceuticamente aceitáveis, ésteres, sais de tais ésteres ou um promedicamento ou outro aduto ou derivado de um composto desta invenção, que mediante administração a um paciente que precise, seja capaz de prover, direta ou indiretamente um composto conforme de outra forma descrito
10 aqui, ou um metabolito ou resíduo do mesmo.

Conforme discutido aqui, o termo "sal farmaceuticamente aceitável" se refere àqueles sais que são, dentro do escopo do julgamento do médico, apropriados para uso em contato com os tecidos dos seres humanos e
15 animais inferiores, sem toxicidade indevida, irritação, resposta alérgica e semelhantes, e são comensurados com uma razão de risco/benefício razoável. Sais farmaceuticamente aceitáveis de aminas, ácidos carboxílicos e outros tipos de compostos, são bem conhecidos na técnica. Por exemplo, S.M.
20 Berge e outros, descrevem sais farmaceuticamente aceitáveis em detalhes em *J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19 (1977), incorporado aqui como referência. Os sais podem ser preparados *in situ* durante o isolamento final e purificação dos compostos da invenção ou separadamente por reação de
25 uma base livre ou função de ácido livre com um reagente apropriado, conforme descrito geralmente a seguir. Por exemplo, uma função de base livre pode ser reagida com um ácido apropriado. Adicionalmente, onde os compostos da invenção portam uma fração ácida, sais farmaceuticamente
30 apropriados aceitáveis dos mesmos podem incluir sais

metálicos tais como, sais de metal alcalino, por exemplo, sais de sódio ou potássio e sais de metal alcalino terroso, por exemplo, sais de cálcio ou magnésio. Exemplos de sais de adição de ácido não tóxicos, farmacologicamente

5 aceitáveis são sais de um grupo amino formado com ácidos inorgânicos, tais como, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido fosfórico, ácidos sulfúrico e ácido perclórico ou com ácidos orgânicos, tais como, ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido

10 succínico ou ácido malônico ou por uso de outros processos usados na técnica tais como troca de íon. Outros sais farmacologicamente aceitáveis incluem adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzenossulfonato, benzoato, bissulfato, borato, butirato, canforato, canforssulfonato,

15 citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilssulfato, etanossulfonato, formato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hernissulfato, heptanoato, hexanoato, hidriodeto, 2-hidróxi-etanossulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril

20 sulfato, malato, maleato, malonato, metanossulfonato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-

25 toluenossulfonato, undecanoato, sais valerato e semelhantes. Sais de metal alcalino ou alcalino terroso incluem sódio, lítio, potássio, cálcio, magnésio e semelhantes. Sais farmacologicamente aceitáveis adicionais incluem, quando apropriado, amônio não tóxico, amônio

30 quaternário e cátions amina formados usando contra-íons,

tais como, haleto, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato alquila inferior e sulfonato arila.

Adicionalmente, conforme usado aqui, o termo "éster
5 farmacologicamente aceitável" se refere aos ésteres que hidrolizam *in vivo* e incluem aqueles que rompem prontamente no corpo humano para abandonar o composto de origem ou um sal do mesmo. Grupos de éster apropriados incluem, por exemplo, aqueles derivados de ácidos carboxílicos
10 alifáticos farmacologicamente aceitáveis, especificamente ácidos alcanóicos, alquenóicos, cicloalcanóicos e alcanodióicos, nos quais cada fração alquila ou alquenila possui vantajosamente não mais do que 6 átomos de carbono. Exemplos de ésteres específicos incluem formatos, acetatos,
15 propionatos, butiratos, acrilatos e etilsuccinatos.

Adicionalmente, o termo "promedicamentos farmacologicamente aceitáveis" como usados aqui se referem aqueles promedicamentos dos compostos da presente invenção que são, dentro do escopo do julgamento médico, apropriados
20 para uso em contato com os tecidos dos seres humanos e animais inferiores com toxicidade indevida, irritação, resposta alérgica, e semelhantes, comensurados com a razão de benefício/risco razoável e eficazes para seu uso pretendido, bem como formas dipolares, quando possível, dos
25 compostos da invenção. O termo "promedicamento" se refere aos compostos que são rapidamente transformados *in vivo* para render o composto de origem da fórmula acima, por exemplo, por hidrólise no sangue. Uma discussão completa é fornecida em T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel
30 Delivery Systems, Vol. 14 de The A.C.S. Symposium Series, e

em Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association e Pergamon Press, 1987, ambos incorporados aqui como referência.

Conforme descrito acima, as composições
5 farmacêuticas da presente invenção compreendem, adicionalmente, um veículo farmacêuticamente aceitável, que, quando usado aqui, inclui qualquer e todos os solventes, diluentes, ou outro veículo líquido, dispersão ou coadjuvantes de suspensão, agentes ativos de superfície,
10 agentes isotônicos, agentes de espessamento ou emulsionamento, preservantes, ligantes sólidos, lubrificantes e semelhantes, conforme apropriados para a forma de dosagem específica desejada. Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin
15 (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) revela vários veículos usados nas formulação das composições farmacêuticas e técnicas conhecidas para preparação das mesmas. Exceto, a medida que, qualquer meio de veículo convencional é incompatível com os compostos da invenção,
20 tais como, por produção de qualquer efeito biológico indesejável ou de outra forma interagindo de um modo prejudicial com qualquer outro componente(s) da composição farmacêutica, seu uso é contemplado como estando dentro do escopo desta invenção. Alguns exemplos de materiais que
25 podem servir como veículos farmacêuticamente aceitáveis incluem, porém não estão limitados aos açúcares, tais como, lactose, glicose e sacarose; amidos tais como, amido de milho e amido de batata; celulose e seus derivados, tais como, carboximetil celulose de sódio, etil celulose e
30 acetato de celulose; tragacanto em pó; malte; gelatina;

talco; excipientes, tais como, manteiga de cacau e ceras de supositório; óleos tais como óleo de amendoim, óleo de semente de algodão; óleo de açafrão, óleo de gergelim, óleo de oliva; óleo de milho e óleo de soja; glicóis, tais como, 5 propileno glicol; ésteres, tais como, oleato de etila e laurato de etila; ágar, agentes de tamponamento, tais como, hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio; ácido algínico, água isenta de pirogeno, salmoura isotônica, solução de Ringer, álcool etílico, e soluções de tampão 10 fosfato, bem como outros lubrificantes não tóxicos, tais como, lauril sulfato de sódio e estearato de magnésio, bem como agentes corantes, agentes de liberação, agentes de revestimento, adoçantes, aromatizantes e agentes de perfume, preservantes e antioxidantes, podem também estar 15 presentes na composição, de acordo com o julgamento do formulador.

Usos e Formulações dos Compostos da Invenção

Conforme descrito aqui em maiores detalhes, em geral, a presente invenção provê compostos úteis para o 20 tratamento de distúrbios inflamatórios ou imunes e o tratamento do câncer, especificamente tumores sólidos. Sem desejar estar ligado a qualquer teoria específica, mais genericamente, os compostos da invenção mostraram exibir atividade inibidora de NF- κ B e a identificação de NF- κ B 25 como agente principal na patogênese de inflamação sugere que medidas terapêuticas direcionadas a NF- κ B posam ser eficazes nos distúrbios inflamatórios e imunes (vide, de modo geral, NF- κ B in Defense e Disease, *J. Clin. Investig.* 2001, 107, 7). Adicionalmente, determinados compostos da 30 invenção também mostraram inibir a atividade de tirosina

quinase receptora, tal como, VEGFr e pDGFr *in vitro*, conforme descrito aqui em mais detalhes e são úteis para o tratamento do câncer, incluindo tumores sólidos (vide, Angiogenesis: Potentials for Pharmacologic Intervention in the Treatment of Cancer, Cardiovascular Diseases, e Chronic Inflammation, *Pharmacological Reviews*, 2000, 52, 237).

Conforme detalhado na exemplificação aqui, nos ensaios para determinar a capacidade dos compostos para inibir NF- κ B, determinados compostos da invenção exibiram valores IC_{50} inferiores a 10 μ M. Em determinadas outras concretizações, compostos da invenção exibem valores IC_{50} inferiores a 7,5 μ M. Em determinadas concretizações, compostos da invenção exibem valores IC_{50} inferiores a 5 μ M. Em determinadas outras concretizações, compostos da invenção exibem valores IC_{50} inferiores a 2,5 μ M. Em determinadas concretizações, compostos da invenção exibem valores IC_{50} inferiores a 1 μ M. Em determinadas concretizações, compostos da invenção exibem valores IC_{50} inferiores a 0,75 μ M. Em determinadas concretizações, compostos da invenção exibem valores IC_{50} inferiores a 0,5 μ M. Em determinadas concretizações, compostos da invenção exibem valores IC_{50} inferiores a 0,25 μ M. Em determinadas concretizações, compostos da invenção exibem valores IC_{50} inferiores a 0,1 μ M. Em determinadas outras concretizações, compostos da invenção exibem valores IC_{50} inferiores a 750 nM. Em determinadas outras concretizações, compostos da invenção exibem valores IC_{50} inferiores a 500 nM. Em determinadas outras concretizações, compostos da invenção exibem valores IC_{50} inferiores a 250 nM. Em determinadas outras concretizações, compostos da invenção exibem valores

IC₅₀ inferiores a 100 nM. Em outras concretizações, compostos exemplares exibiram valores IC₅₀ inferiores a 75 nM. Em outras concretizações, compostos exemplares exibiram valores IC₅₀ inferiores a 50 nM.

5 Ainda em outras concretizações, determinados compostos foram testados quanto a sua capacidade de inibir o desenvolvimento de linhagens de células de tumor *in vitro*. Determinados compostos exibiram valores IC₅₀ inferiores a 10 μ M. Em determinadas outras concretizações, compostos da invenção exibem valores IC₅₀ inferiores a 7,5 μ M. Em determinadas concretizações, compostos da invenção exibem valores IC₅₀ inferiores a 5 μ M. Em determinadas outras concretizações, compostos da invenção exibem valores IC₅₀ inferiores a 2,5 μ M. Em determinadas concretizações, compostos da invenção exibem valores IC₅₀ inferiores a 1 μ M. Em determinadas concretizações, compostos da invenção exibem valores IC₅₀ inferiores a 0,75 μ M. Em determinadas concretizações, compostos da invenção exibem valores IC₅₀ inferiores a 0,5 μ M. Em determinadas concretizações, compostos da invenção exibem valores IC₅₀ inferiores a 0,25 μ M. Em determinadas concretizações, compostos da invenção exibem valores IC₅₀ inferiores a 0,1 μ M. Em determinadas outras concretizações, compostos da invenção exibem valores IC₅₀ inferiores a 750 nM. Em determinadas outras concretizações, compostos da invenção exibem valores IC₅₀ inferiores a 500 nM. Em determinadas outras concretizações, compostos da invenção exibem valores IC₅₀ inferiores a 250 nM. Em determinadas outras concretizações, compostos da invenção exibem valores IC₅₀ inferiores a 100 nM. Em outras concretizações, compostos exemplares exibiram valores IC₅₀

inferiores a 75 nM. Em outras concretizações, compostos exemplares exibiram valores IC_{50} inferiores a 50 nM.

Conforme discutido acima, os compostos da invenção exibem atividade imunomoduladora e exibem atividade para a
5 inibição de angiogenese através da inibição de tirosina quinases de receptor. Como tal, os compostos da invenção são úteis para o tratamento de vários distúrbios, incluindo, porém não limitado a, septicemia, glomerulonefropatia, artrite reumatóide (incluindo
10 espondilite ancilosar) artrite psoriática, osteoartrite, osteoporose, rinite alérgica, inflamação ocular, doença inflamatória dos intestinos, dermatite atópica, psoríase, asma, doença de Crohn, colite ulcerativa, doença inflamatória do pulmão, hepatite, distúrbios autoimunes,
15 diabetes, AIDS, cânceres de tumor sólido, leucemia, linfomas, linfomas de célula B de não Hodgkin, leucemia linfocítica crônica (CLL), mieloma múltiplo, lúpus sistêmico eritematoso, rejeição aloenxerto/enxerto versus doença hospedeiro, eczema, urticária, miastenia grave,
20 trombocitopenia púrpura idiopática, doença cardiovascular, (por exemplo, enfarto do miocárdio, aterosclerose), hepatite, nefrite produtiva, adenovírus, doenças/distúrbios do sistema nervoso central (por exemplo, apoplexia, doença de Alzheimer, epilepsia) e para o tratamento dos sintomas
25 da malária, para denominar alguns. Em determinadas concretizações, os compostos da invenção são especificamente úteis para o tratamento de artrite reumatóide, psoríase, esclerose múltipla, asma e câncer.

Artrite reumatóide é uma síndrome crônica
30 caracterizada por inflamação não específica, geralmente

simétrica, das juntas periféricas, potencialmente resultando em destruição progressiva das estruturas articular e periarticular, com ou sem manifestações generalizadas (vide, por exemplo, The Merck Manual, 1999, 5 Seventeenth Ed. Merck & Co., o conteúdo total é incorporado aqui como referência). Estudos no passado estabeleceram que a presença de células inflamatórias e citocinas pró-inflamatórias, tais como, $\text{TNF}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$ são abundantes no sinóvio adoentado. Células de revestimento derivadas de 10 macrófago aumentadas são proeminentes juntamente com alguns linfócitos e alterações vasculares em doença precoce. Embora não exista uma cura, a redução das citocinas pró-inflamatórias circulatórias (por exemplo, $\text{TNF}\alpha$ e $\text{IL-1}\beta$) através da intervenção de agentes biológicos, tais como, 15 Enbrel, Remicade ou Anakinra demonstrou eficácia na redução dos sintomas e retardamento da progressão da doença em experiências clínicas. Assim, o desenvolvimento de um agente, tal como descrito nesta patente, na modulação de citocinas pró-inflamatórias através da inibição de NF-kB 20 traria benefício maior aos pacientes de RA.

A psoríase é um distúrbio para o qual não há terapia curativa, embora na maioria dos casos os ataques agudos possam ser controlados. A psoríase é uma doença crônica, recorrente, caracterizada por placas e pápulas de 25 esfoliação prateadas, bem circunscritas e secas de vários tamanhos e tradicionalmente é atribuída a proliferação de célula epidérmica aumentada e inflamação dérmica concomitante. A resposta da psoríase ao medicamento imunossupressivo ciclosporina, sugere que o fator patogênico 30 primário possa ser imunológico. A proliferação das células

epidérmicas também estava ligada a ativação de AP-1 através de estimulação a partir de dano, radiação ou tensão à pele (vide, P. Angel e outros, "Function e Regulation of AP-1 subunits in skin physiology e pathology", *Oncogene*, 2001, 20:2413-2423; e A. Grandjean-Laquerriere e outros, "Relative contribution of NF-kB and AP-1 in the modulation by Curcumin and pirrolidine ditiocarbamate de The UVB-induced cytokine expression by keratinocytes", *Cytokine*, 2002, 18(3): 168-177, cada um dos quais sendo incorporado em sua totalidade como referência. Os regimes de tratamento correntemente disponíveis para psoríase incluem o uso de lubrificantes, ceratolíticos, corticosteróides tópicos, luz solar, derivados tópicos de vitamina D, antralina e antimetabolitos sistêmicos (por exemplo, metotrexato), medicamentos imunossupressores (por exemplo, ciclosporina, tacrolimos, micofenolato e mofetil). Contudo, os medicamento imunossupressivos não estão ainda aprovados para tratamento da psoríase e outros medicamentos, incluindo corticosteróides, possuem graves efeitos colaterais, incluindo exacerbações ou lesões pustulares (vide, de modo geral, The Merck Manual, 1999, Seventeenth Ed. Merck & Co., o conteúdo total do mesmo sendo incorporado aqui como referência). Esta invenção certamente é aplicável a esta doença, bem como a um hospedeiro de outras doenças correlatas, tais como, artrite psoriática, espondilite ancilosar, apenas para denominar algumas.

Acredita-se também que a asma envolva anormalidades imunológicas e respostas inflamatórias aumentadas. De modo semelhante à psoríase, não existe terapia curativa. Assim, o desenvolvimento de novas terapias, tais como estas,

preferivelmente seguras e curativas, é desejável. Esta também é aplicada aos distúrbios imunológicos correlatos, tais como, rejeição a enxerto, SLE, etc.

5 A angiogenese, ou a formação de novos vasos sangüíneos fora dos capilares preexistentes, é uma seqüência de eventos que é fundamental para muitos processos fisiológicos e patológicos, tais como, câncer, doenças isquêmicas e inflamação crônica. Com a identificação de várias moléculas proangiogênicas, tais
10 como, fator de crescimento celular endotelial vascular (VEGF), os fatores de crescimento de fibroblasto (FGFs) (vide, *Angiogenesis: Potentials for Pharmacologic Intervention in the Treatment of Cancer, Cardiovascular Diseases, e chronic Inflammation, Pharmacological Reviews*,
15 2000, 52, 253). Assim, a inibição da atividade de tirosina quinase receptor (tal como, VEGFr) tem sido submetida a várias experiências clínicas em andamento. Determinados compostos desta invenção mostraram inibição potente de VEGFr. Assim, tal aplicação é esperada.

20 Conforme descrito acima, os compostos da invenção também encontram uso na prevenção de restenose de vasos sangüíneos sujeitos a traumas, tais como, angioplastia e colocação de stent. Por exemplo, é contemplado que os compostos da invenção serão úteis como um revestimento para
25 dispositivos médicos implantados, tais como, tubulações, derivações, cateteres, implantes artificiais, pinos, implantes elétricos, tais como, marca-passo, e especialmente para stents arteriais ou venosos, incluindo stents expansível por balão. Em determinadas
30 concretizações, os compostos da invenção podem ser ligados

a um dispositivo médico implantável, ou alternativamente, podem ser adsorvidos passivamente para a superfície do dispositivo implantável. Em determinadas outras concretizações, os compostos da invenção podem ser formulados para estarem contidos, ou adaptados para liberação por um dispositivo cirúrgico, médico ou implante, tal como, por exemplo, stents, suturas, cateteres de residência, próteses e semelhantes.

Em determinadas concretizações exemplares, os compostos da invenção podem ser usados como revestimentos para stents. Um stent é tipicamente uma estrutura tubular aberta que possui um padrão (ou padrões) de aberturas estendendo-se da superfície externa do stent para o lúmen. É conhecido fabricar-se stents de materiais metálicos biocompatíveis, com o padrão cortado na superfície com uma máquina a laser. O stent pode ser eletropolido para minimizar as irregularidades da superfície, uma vez que estas irregularidades podem disparar uma resposta biológica adversa. Contudo, os stents podem ainda estimular reações corpóreas estranhas que resultam em trombose ou restenose. Para evitar estas complicações, uma variedade de revestimentos e composições de stent foi proposta na literatura da técnica anterior, para reduzir a incidência destas complicações ou outras complicações e restaurar a função do tecido propriamente ou por liberação do composto terapêutico para o lúmen. Por exemplo, os medicamentos possuindo atividades antiproliferativas e antiinflamatórias foram avaliados como revestimentos para stent e mostraram ser promissores na prevenção da restenose (vide, por exemplo, Presbitero P. e outros, "Drug eluting stents do

they make the difference?", *Minerva Cardioangiol*, 2002, 50(5):431-442; Ruygrok P.N. e outros, "Rapamycin in cardiovascular medicine", *Intern. Med. J.*, 2003, 33(3):103-109; e Marx S.O. e outros, "Bench to bedside: the development of rapamycin and its application to stent restenosis", *Circulation*, 2001, 104(8):852-855, cada uma destas referências sendo incorporada aqui como referência em sua totalidade). Conseqüentemente, sem desejar estar ligado a qualquer teoria específica, o Depositante propõe que os compostos da invenção tenham efeitos antiinflamatórios e/ou antiproliferativos, podendo ser usados como revestimentos para stent e/ou nos dispositivos de liberação de medicamento para stent, entre outros, para a prevenção da restenose ou redução da razão de restenose. Várias composições e processos relacionados ao revestimento do stent e/ou liberação local de medicamento para o stent para prevenção da restenose são conhecidos na técnica, (vide, por exemplo, Patentes US números: 6.517.889; 6.273.913; 6.258.121; 6.251.136; 6.248.127; 6.231.600; 6.203.551; 6.153.252; 6.071.305; 5.891.507; 5.837.313 e pedido de patente US publicado número: US2001/0027340, cada um dos quais sendo incorporado aqui como referência em sua totalidade). Por exemplo, os stents podem ser revestidos com conjugados de polímero-medicamento, por imersão do stent na solução de polímero-medicamento ou aspersão do stent com tal solução. Em determinada concretização, os materiais apropriados para o dispositivo implantável incluem materiais biocompatíveis e não tóxicos e podem ser escolhidos de metais, tais como, ligas de níquel-titânio, aço ou polímeros biocompatíveis, hidrogéis, poliuretanos,

polietilenos, copolímeros de acetato de etilenovinila, etc. Em determinadas concretizações, o composto inativo é revestido no stent para inserção na artéria ou veia, seguindo angioplastia com balão.

5 A invenção pode ser descrita, portanto, em determinados aspectos amplos como um processo para inibir a restenose arterial ou oclusão arterial seguindo o trauma vascular compreendendo administração a um indivíduo que
10 invenção conjugado a um polímero apropriado ou material polimérico. Na prática do processo, o indivíduo com derivação coronária, cirurgia vascular, transplante de órgão ou coronário ou outro paciente de angioplastia arterial, por exemplo, e a composição pode ser administrada
15 direta, intravenosamente ou mesmo revestida em um stent para ser implantada no local do trauma vascular.

 Em outro aspecto, a invenção engloba implantes e dispositivos cirúrgicos ou médicos incluindo stents e enxertos, revestidos ou de outra forma construídos para
20 conter e/ou liberar qualquer composto da invenção revelado aqui. Em determinadas concretizações, os compostos possuem atividades antiinflamatórias e/ou antiproliferativas. Em determinadas outras concretizações, os compostos inibem a proliferação celular muscular lisa. Exemplos
25 representativos dos implantes da invenção e dispositivos médicos ou cirúrgicos incluem dispositivos cardiovasculares (por exemplo, cateteres venosos implantáveis, orifícios venosos, cateteres venosos com túneis, tubulações para infusão crônica ou orifícios, incluindo cateteres de
30 infusão da artéria hepática, fios para marca-passo,

desfibriladores implantáveis); dispositivos neurológicos/neurocirúrgicos (por exemplo, derivações peritoneais ventriculares, derivações atriais ventriculares, dispositivos estimuladores dos nervos, passagens durais e implantes para prevenir fibrose epidural pós-laminectomia, dispositivos para infusões subaracnóides contínuas); dispositivos gastrintestinais (por exemplo, cateteres de residência crônica, tubos de alimentação, derivações portosistêmicas, derivações para ascitos, implantes peritoneais para liberação de medicamento, cateteres de diálise peritoneal, telas implantáveis para hérnias, suspensões ou implantes sólidos para prevenir adesões cirúrgicas, incluindo telas); dispositivos genitourinários (por exemplo, implantes uterinos, incluindo dispositivos intra-uterinos (IUDs) e dispositivos para prevenir hiperplasia endometrial, implantes tubários falopianos, incluindo dispositivos para esterilização, stents tubários falopianos, esfíncteres artificiais e implantes periuretais para incontinência, stents uretéricos, cateteres residentes crônicos, aumentos da bexiga ou envoltórios ou talas para vasostomia); implantes oftalmológicos (por exemplo, implantes multino ou outros implantes para glaucoma neovascular, lentes de contato eluindo medicamento para fetos, tala ou dacrocistalrinostomia falida, lentes de contato eluindo medicamento para neovascularidade córnea, implantes para retinopatia diabética, lentes de contato eluindo medicamentos para transplantes córneos de alto risco); dispositivos para otolaringologia (por exemplo, implantes ossiculares, talas para trompa de Eustáquio ou stents para

ouvido colado ou otite crônica como uma alternativa para drenagens transtempânicas); implantes para cirurgia plástica (por exemplo, prevenção de contratura fibrosa em resposta a implantes de mama contendo gel ou salmoura no subpeitoral ou abordagens subglandulares ou após mastectomia ou implantes no queixo) e implantes ortopédicos (por exemplo, próteses ortopédicas cimentadas).

Implantes e outros dispositivos cirúrgicos ou médicos podem ser revestidos (ou de outra forma adaptados para liberação) com composições da presente invenção em uma variedade de modos incluindo por exemplo: (a) fixação direta ao implante ou dispositivo de um composto ou composição da invenção (por exemplo, tanto por aspersão do implante ou dispositivo com um polímero/película de medicamento ou por imersão do implante ou dispositivo em uma solução polimérica/de medicamento ou por outro dispositivo covalente ou não covalente); (b) por revestimento do implante ou dispositivo com um substrato tal como um hidrogel, que por sua vez absorverá o composto da invenção ou composição; (c) por entrelaçamento do composto da invenção- ou filamento revestido com a invenção (ou o polímero propriamente formado em um filamento) no implante ou dispositivo; (d) por inserção do implante ou dispositivo em uma luva ou malha que é compreendida ou revestida com um composto ou composição da invenção; (e) construção do implante ou dispositivo propriamente com um composto ou composição da invenção; ou (f) por adaptação do implante ou dispositivo para liberar o composto da invenção. Em determinadas concretizações, a composição aderiria firmemente ao implante ou dispositivo durante a

parada e na hora da inserção. O composto da invenção ou composição também não degradaria durante armazenamento, antes da inserção ou quando aquecido a temperatura corpórea, após inserção no corpo (se isto for necessário).

5 Além disto, deve-se preferivelmente revestir o implante ou dispositivo lentamente e de forma igual, com uma distribuição uniforme do composto da invenção, enquanto não se altera o contorno do stent. Dentro das concretizações preferidas da invenção, o implante ou dispositivo da
10 invenção forneceria uma liberação uniforme, previsível, e prolongada do composto ou composição da invenção, no tecido ao redor do implante ou dispositivo, uma vez que o mesmo tenha sido disposto. Para stents vasculares, além das propriedades acima, a composição tornaria o stent
15 trombogênico (causando formação de coágulos de sangue) ou uma turbulência significativa no fluxo do sangue (mais do que o stent propriamente causaria se não fosse revestido).

No caso dos stents, uma ampla variedade de stents pode ser desenvolvida para conter e/ou liberar os compostos
20 ou composições da invenção providos aqui, incluindo stents esofageanos, stents gastrintestinais, stents vasculares, stents biliares, stents colônicos, stents pancreáticos, stents uretéricos e uretrais, stents lacrimais, stents de trompa de Eustáquio, stents de tubo falopiano e stents
25 traqueanos/bronquianos (vide, por exemplo, Patente US número: 6.515.016 o conteúdo total sendo incorporado aqui como referência). Os stents podem ser prontamente obtidos de fontes comerciais ou construídos de acordo com técnicas bem conhecidas. Exemplos representativos de stents incluem
30 aqueles descritos na Patente US número 4.768.523.

intitulada "Hydrogel Adhesive"; Patente US número 4.776.337. intitulada "Expandable Intraluminal Graft. e Method and Apparatus for Implanting and Expandable Intraluminal Graft"; Patente US número 5.041.126 intitulada

5 "Endovascular Stent and Delivery System"; Patente US número 5.052.998 intitulada "Indwelling Stent and Method of Use"; Patente US número 5.064.435 intitulada "Self-Expanding Prosthesis Having Stable Axial Length"; Patente US número 5.089.606. intitulada "Water-insoluble Polysaccharide

10 Hydrogel Foam for Medical Applications"; Patente US número 5.147.370. intitulada "Nitinol Stent for Hollow Body Conduits"; Patente US número 5.176.626. intitulada "Indwelling Stent"; Patente US número 5.213.580. intitulada "Biodegradable Polymeric Endoluminal Sealing Process"; e

15 Patente US número 5.328.471. intitulada "Method and Apparatus for Treatment of Focal Disease in Hollow Tubular Organs e other Tissue Lumens."

Conforme discutido acima, o stent revestido com (ou de outra forma adaptado para liberar) composições da

20 presente invenção pode ser usado para eliminar uma obstrução vascular e impedir restenose ou reduzir a razão de restenose. Em outros aspectos da presente invenção, os stents revestidos com (ou de outra forma adaptados para liberar) composições da presente invenção são providos para

25 expandir o lúmen de uma passagem de corpo. Especificamente, um stent possuindo uma estrutura geralmente tubular e uma superfície revestida com (ou de outra forma adaptada para liberar) um composto ou composição da invenção pode ser inserido na passagem, tal que, a passagem é expandida. Em

30 determinadas concretizações, o stent revestido com (ou de

outra forma adaptado para liberar) as composições da presente invenção podem ser usados para eliminar uma obstrução biliar, gastrintestinal, esofageana, traqueana/bronquiana, uretral ou obstrução vascular.

5 Em outro aspecto da invenção, os processos para tratamento de distúrbios imunes e câncer são providos os quais compreendem administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da fórmula (I), conforme descrito aqui, a um indivíduo que precise do
10 mesmo. Em determinadas concretizações, os compostos da invenção são úteis para o tratamento de artrite reumatóide, psoríase, esclerose múltipla, asma e câncer. Será apreciado que os compostos e composições, de acordo com o processo da presente invenção, podem se administrados usando uma
15 quantidade e qualquer rota de administração eficaz para o tratamento de distúrbios inflamatórios, incluindo porém não limitado a artrite reumatóide, psoríase, esclerose múltipla, asma e câncer. Assim, a expressão "quantidade eficaz" conforme usada aqui, se refere a uma quantidade
20 suficiente de agente para inibir o desenvolvimento de células de tumor ou se refere a uma quantidade suficiente para reduzir os efeitos da artrite reumatóide, psoríase, asma e câncer (ou qualquer resposta inflamatória ou distúrbio). A quantidade exata variará de indivíduo para
25 indivíduo, dependendo da espécie, idade e condição geral do indivíduo, da gravidade das doenças, do agente anticâncer específico, seu modo de administração e semelhantes. Os compostos da invenção são preferivelmente formulados na forma de dosagem unitária para facilidade de administração
30 e uniformidade da dosagem. A expressão "forma de dosagem

unitária" conforme usada aqui, se refere a uma unidade fisicamente separada do agente terapêutico, apropriada para tratar o paciente. Será entendido contudo, que o uso diário total dos compostos e composições da presente invenção será
5 decidido pelo médico atendente dentro do escopo de seu julgamento. O nível de dose específico, terapeuticamente eficaz, para qualquer paciente ou organismo, dependerá de vários fatores, incluindo o distúrbio a ser tratado e a gravidade do distúrbio; a atividade do composto específico
10 empregado; a composição específica empregada, idade, peso corpóreo, saúde geral, sexo e dieta do paciente; tempo de administração, via de administração e razão de excreção do composto específico empregado; a duração do tratamento; medicamentos usados em combinação ou coincidentais com o
15 composto específico usado e fatores semelhantes bem conhecidos na técnica médica, (vide, por exemplo, Goodman and Gilman's, "The Pharmacological Basis de Therapeutics", Tenth Edition, A. Gilman, J. Hardman and L. Limbird, eds., McGraw-Hill Press, 155-173, 2001, que é incorporado aqui em
20 sua totalidade como referência).

Em determinadas outras concretizações, são providos processos usando os implantes da invenção e outros dispositivos cirúrgicos e médicos revestidos com (ou de outra forma adaptados para liberação) compostos e
25 composições da presente invenção. Em determinadas concretizações, são providos processos de prevenção de restenose, compreendendo inserção do stent em um vaso sangüíneo obstruído, o stent possuindo uma estrutura geralmente tubular, a superfície da estrutura sendo
30 revestida com (ou de outra forma adaptada para liberação)

um composto ou composição da invenção, tal que a obstrução é eliminada e o composto ou composição da invenção é liberada em quantidades eficazes para prevenir restenosis. Em outras concretizações, são providos processos de prevenção de restenose, compreendendo inserção do stent em um vaso sangüíneo obstruído, o stent possuindo uma estrutura geralmente tubular, a superfície da estrutura sendo revestida com (ou de outra forma adaptados para liberação) um composto ou composição da invenção, tal que a obstrução é eliminada e o composto ou composição da invenção é liberada em quantidades eficazes para inibir proliferação celular muscular lisa.

Dentro de outros aspectos da presente invenção, são providos processos para expansão do lúmen de uma passagem do corpo, compreendendo inserção do stent na passagem, o stent possuindo uma estrutura geralmente tubular, a superfície da estrutura sendo revestida com (ou de outra forma adaptada para liberação) um composto ou composição da invenção, tal que a passagem é expandida. Em determinadas concretizações, o lúmen da passagem de corpo é expandido a fim de eliminar uma obstrução biliar, gastrointestinal, esofageana, traqueana/bronquiana, uretral e/ou vascular.

Em determinadas concretizações, são providos processos eliminando obstruções biliares, compreendendo a inserção de um stent biliar dentro da passagem biliar, o stent possuindo uma estrutura geralmente tubular, a superfície da estrutura sendo revestida com (ou de outra forma adaptada para liberação) um composto ou composição da invenção, tal que a obstrução biliar é eliminada. Em resumo, o crescimento do tumor do duto biliar resulta em

icterícia colestática progressiva, que é incompatível com a vida. De modo geral, o sistema biliar que drena bile do fígado para o duodeno é mais freqüentemente obstruído por (1) um tumor composto de células do duto biliar (colangiocarcinoma), (2) um tumor que invade o duto biliar (por exemplo, carcinoma pancreático) ou (3) um tumor que exerce pressão extrínseca e comprime o duto biliar (por exemplo, nodos linfáticos aumentados). Os tumores biliares primários, bem como outros tumores que causam compressão da árvore biliar podem ser tratados utilizando implantes de stents e outros dispositivos cirúrgicos ou médicos podem ser revestidos com (ou de outra forma adaptados para liberação) composições da presente invenção. Um exemplo de tumores biliares primários são os adenocarcinomas (que são também denominados tumores Klatskin, quando encontrados na bifurcação do duto hepático comum). Estes tumores são também referidos como carcinomas biliares, coledocolangiocarcinomas ou adenocarcinomas do sistema biliar. Tumores benignos que afetam o duto biliar (por exemplo, adenoma do sistema biliar) e, em raros casos, os carcinomas de célula escamosa do duto biliar e adenocarcinomas da vesícula biliar, podem também causar compressão da árvore biliar e portanto, resultam em obstrução biliar. A compressão da árvore biliar é mais comumente devida aos tumores do fígado e pâncreas que comprimem e portanto obstruem os dutos. A maioria dos tumores dos pâncreas surgem de células dos dutos pancreáticos. Esta é uma forma altamente fatal de câncer (5% das mortes por câncer; 26.000 novos casos por ano nos Estados Unidos) com uma média de 6 meses de sobrevivência e

uma taxa de sobrevivência de um ano de apenas 10%. Quando estes tumores estão localizados na cabeça do pâncreas, eles freqüentemente causam obstrução biliar, e isto diminui significativamente a qualidade de vida do paciente. Embora
5 todos os tipos de tumores pancreáticos sejam geralmente referidos como "carcinoma do pâncreas" existem subtipos histológicos incluindo: adenocarcinoma, carcinoma adenoescamoso, cistadenocarcinoma e carcinoma celular acinar. Tumores hepáticos, tais como discutidos acima,
10 podem também causar compressão da árvore biliar e, portanto, causam obstrução dos dutos biliares.

Em determinadas concretizações, um stent biliar é primeiro inserido em uma passagem biliar em um dos vários modos: da extremidade superior por inserção de uma agulha
15 através da parede abdominal e através do fígado (um colangiograma transhepático percutâneo ou "PTC"), da extremidade inferior por canulação do duto biliar através de um endoscópio inserido através da boca, estômago e duodeno (um colangiograma retrogrado endoscópico ou
20 "ERCP"); ou por incisão direta durante um procedimento cirúrgico. Em determinadas concretizações, um exame de pré-inserção, PTC, ERCP ou visualização direta na hora da cirurgia é realizado para determinar a posição apropriada da inserção do stent. Um fio guia é então avançado através
25 da lesão e sobre a mesma é passado um cateter de liberação para permitir que o stent seja inserido em sua forma dobrada. Se o exame de diagnóstico foi um PTC, o fio guia e o cateter de liberação são inseridos através da parede abdominal, enquanto se o exame original foi um ERCP, o
30 stent pode ser colocado através da boca. O stent é então

posicionado sob controle visual radiológico, endoscópico ou direto, tomando-se cuidado para colocar o mesmo precisamente através do estreitamento no duto biliar. O cateter de liberação é então removido deixando que o stent
5 permaneça como um andaime que prende o duto biliar aberto. Um colangiograma adicional pode ser realizado para documentar se o stent está posicionado apropriadamente.

Em determinadas concretizações, são providos processos que eliminam obstruções esofageanas,
10 compreendendo inserção de um stent esofageano no esôfago, o stent possuindo uma estrutura geralmente tubular, uma superfície da estrutura sendo revestida com (ou de outra forma adaptada para liberação) um composto ou composição da invenção, tal que a obstrução esofageana seja eliminada. Em
15 resumo, o esôfago é o tubo oco que transporta alimento e líquidos da boca para o estômago. O câncer do esôfago ou invasão por câncer surgindo em órgãos adjacentes (por exemplo, câncer do estômago ou pulmão) resulta na incapacidade de intumescer alimento ou saliva. Em
20 determinadas concretizações, um exame de pré-inserção, geralmente uma degluição de bário ou endoscopia é realizada a fim de determinar a posição apropriada para a inserção do stent. Um cateter ou endoscópio pode então ser posicionado através da boca e um fio guia é avançado através da
25 obstrução. Um cateter de liberação de stent é passado sobre o fio guia sob controle radiológico ou endoscópico, e um stent é colocado precisamente através do estreitamento no esôfago. Um exame de pós inserção, geralmente um raio-x da degluição de bário, pode ser utilizado para confirmar o
30 posicionamento apropriado.

Em determinadas concretizações, são providos processos para eliminar obstruções colônicas, compreendendo a inserção de um stent colônico no cólon, o stent possuindo uma estrutura geralmente tubular, a superfície da estrutura sendo revestida com (ou de outra forma adaptada para liberação) um composto ou composição da invenção, tal que a obstrução colônica é eliminada. Em resumo, o cólon é o tubo oco que transporta alimento digerido e materiais residuais do intestino delgado para o ânus. O câncer do reto e/ou cólon ou invasão do câncer surgindo em órgãos adjacentes (por exemplo, câncer do útero, ovário, bexiga) resulta na incapacidade de eliminar fezes do intestino. Em determinadas concretizações, o exame de pré-inserção, geralmente um enema de bário ou colonoscopia é realizado a fim de determinar a posição apropriada para inserção do stent. Um cateter ou endoscópio pode então ser posicionado através do ânus e um fio guia é avançado através da obstrução. Um cateter de liberação de stent é passado sobre o fio guia sob controle radiológico ou endoscópico, e um stent é colocado precisamente através do estreitamento no cólon ou reto. Um exame pós inserção, geralmente um raio-x de enema de bário, pode ser utilizado para confirmar posicionamento apropriado.

Em determinadas concretizações, são providos processos para eliminar obstruções traqueanas/bronquianas, compreendendo a inserção de um stent traqueano/bronquiano dentro da traquéia ou brônquio, o stent possuindo uma estrutura geralmente tubular, a superfície da estrutura sendo revestida com (ou de outra forma adaptada para liberação) um composto ou composição da invenção, tal que a

obstrução traqueana/bronquiana é eliminada. Em resumo, a traquéia e os brônquios são tubos que transportam ar da boca e nariz para os pulmões. O bloqueio da traquéia pelo câncer, invasão por câncer surgindo em órgãos adjacentes (por exemplo, câncer de pulmão) ou fechamento da traquéia ou brônquios devido a condromalacia (enfraquecimento dos anéis da cartilagem) resulta na incapacidade de respirar. Em determinadas concretizações, exame de pré-inserção, geralmente uma endoscopia, é realizado a fim de determinar a posição apropriada para inserção do stent. Um cateter ou endoscópio é então posicionado através da boca e o fio guia avançado através do bloqueio. O cateter de liberação é então passado sobre o fio guia a fim de permitir que o stent dobrado seja inserido. O stent é colocado sob controle radiológico ou endoscópico a fim de colocar o mesmo precisamente através do estreitamento. O cateter de liberação pode então ser removido deixando o stent permanecer como um andaime propriamente. Um exame pós inserção, geralmente uma broncoscopia pode ser utilizada para confirmar posicionamento apropriado.

Em determinadas concretizações, são providos processos eliminando obstruções da uretra, compreendendo a inserção de um stent uretral na uretra, o stent possuindo uma estrutura geralmente tubular, a superfície da estrutura sendo revestida com (ou de outra forma adaptada para liberação) um composto ou composição da invenção, tal que a obstrução da uretra é eliminada. Em resumo, a uretra é o tubo que drena a bexiga através do pênis. O estreitamento extrínseco da uretra conforme ela passa através da próstata, devido a hipertrofia da próstata, ocorre

virtualmente em cada homem com idade superior a 60 anos e causa dificuldade progressiva de urinar. Em determinadas concretizações, a exame de pré-inserção, geralmente uma endoscopia ou uretograma é realizado primeiro a fim de
5 determinar a posição apropriada para inserção do stent, que está acima do esfíncter urinário externo na extremidade inferior e próximo ao fluxo com a parte prolongada da bexiga na extremidade superior. Um endoscópio ou cateter é então provido através da abertura do pênis e um fio guia
10 avançado dentro da bexiga. Um cateter de liberação é então passado sobre o fio guia, a fim de permitir a inserção do stent. O cateter de liberação é então removido e o stent expandido no lugar. Um exame de pós-inserção, geralmente endoscopia ou uretrograma retrógrado pode ser utilizado
15 para confirmar a posição apropriada.

Em determinadas concretizações, são providos processos para eliminar obstruções vasculares, compreendendo a inserção de um stent vascular no vaso sangüíneo, o stent possuindo uma estrutura geralmente
20 tubular, a superfície da estrutura sendo revestida com (ou de outra forma adaptada para liberação) um composto ou composição da invenção, tal que a obstrução vascular é eliminada. Em resumo, stents podem ser colocados em uma fileira ampla de vasos sangüíneos, artérias e veias, para
25 impedir estenose recorrente no sítio de angioplastias com falhas, para tratar estreitamentos que provavelmente falhariam se tratados com angioplastia, e para tratar estreitamentos pós-cirúrgicos (por exemplo, estenose de enxerto de diálise). Sítios apropriados incluem, porém não
30 estão limitados as artérias ilíaca, renal, coronárias, a

veia cava superior e em enxertos de diálise. Em determinadas concretizações, a angiografia é primeiro realizada, a fim de localizar o sítio para colocação do stent. Isto é tipicamente realizado por injeção de
5 contraste de radiopaque através de um cateter inserido na artéria ou veia conforme um raio-x é realizado. Um cateter pode ser então inserido percutaneamente ou por cirurgia na artéria femoral, artéria braquial, veia femoral ou veia braquial e avança no vaso sangüíneo apropriado por
10 direcionamento do mesmo através do sistema vascular sob diretriz fluoroscópica. Um stent pode então ser posicionado através da estenose vascular. Um angiograma de pós-inserção pode também ser utilizado a fim de confirmar o posicionamento apropriado.

15 Em determinadas outras concretizações, os compostos da invenção são úteis para reduzir dano causado por luz, e assim, a invenção adicionalmente provê um processo para tratamento de distúrbios/condições relacionadas ao fotoenvelhecimento. O fotoenvelhecimento é um termo usado
20 para descrever as alterações na aparência e função da pele como resultado de exposição repetida a luz solar. O componente ultravioleta (UV) da luz solar, especialmente UV médio (denominado UVB, 290-320 nm de comprimento) é o principal agente causador do fotoenvelhecimento. A extensão
25 da exposição de UVB necessária para causar o fotoenvelhecimento não é correntemente conhecida. A exposição repetida a UVB em níveis que causam eritema e bronzeamento, contudo, está associada ao fotoenvelhecimento. Clinicamente, o fotoenvelhecimento é
30 caracterizado por aspereza, rugas, pigmentação matizada,

lividez, flacidez, telangiectasia, sardas, equimose púrpura e branca, atrofia, áreas de despigmentação fibrótica e de forma final neoplasmos pré-malignos e malignos. O fotoenvelhecimento geralmente ocorre na pele que é
5 habitualmente exposta aos raios solares, tais como, face, orelhas, áreas com calvície no couro cabeludo, pescoço e mãos.

Procedimentos para prevenir o fotoenvelhecimento da pele não envelhecida e tratamento da pele já
10 fotoenvelhecida estão disponíveis. Os filtros solares são geralmente usados para prevenir o fotoenvelhecimento das áreas de pele que são habitualmente expostas a luz do sol. Os filtros solares são preparações tópicas que absorvem, refletem ou difundem UV. Alguns tem como base materiais em
15 partículas opacas, tais como, óxido de zinco, óxido de titânio, argilas e cloreto férrico. Uma vez que tais preparações são visíveis e oclusivas, muitas pessoas consideram suas formulações opacas cosmeticamente inaceitáveis. Outros filtros solares contêm substâncias
20 químicas, tais como, ácido p-aminobenzóico (PABA), oxibenzona, dioxibenzona, etilhexilmetóxi cinamida e butilmetoxidibenzoilmetano que não são opacos e são incolores, porque elas não absorvem luz de comprimentos de onda visíveis. Enquanto estes filtros solares não opacos
25 podem ser mais aceitáveis cosmeticamente, eles ainda possuem vida útil curta e são suscetíveis a remoção por água ou transpiração. Adicionalmente, todos os filtros solares reduzem a produção de vitamina D.

Sabe-se que os fatores de transcrição AP-1 e NF-kB
30 são ativados nas células de mamíferos expostas a luz UV.

Foi também mostrado que a inibição de quinase MAP/quinase ERK (MEK-1) inibiu significativamente a ativação de ERK induzida por UVB (Vide, Chen e outros, "Activation de P38 MAP kinase and ERK are required for ultraviolet-B induced c-fos gene expression in human keratinocytes", *Oncogene*, 18:7469-7476, 1999; o conteúdo total sendo incorporado aqui como referência). Conseqüentemente, sem desejar estar ligado a qualquer teoria específica, o Depositante propõe que os compostos da invenção possam encontrar uso no tratamento de danos a pele causados por exposição UVB. Para referências adicionais com relação a quinases MAP e fotoenvelhecimento, vide Li e outros, "Rays and arrays: the transcriptional program in the response of human epidermal keratotinocutes to UVB illumination", *The FASEB Journal* express article 10,1096/fj,01-01172fje, published online 17 de setembro de 2001; Patente US número: 5.837.224 and Pedido de Patente US número: 20020106339, cada um dos quais incorporado aqui como referência, em sua totalidade.

Assim, a invenção provê composições para prevenir ou tratar danos por luz induzida por UVB compreendendo um composto da invenção e um veículo farmaceuticamente aceitável. Em determinadas concretizações, o composto da invenção está presente em uma quantidade eficaz para inibir quinase MAP/ERK. Em determinadas outras concretizações, as composições da invenção compreendem adicionalmente um ingrediente cosmético. Em determinadas concretizações exemplares, o ingrediente cosmético é uma fragrância. Em determinadas outras concretizações exemplares, o ingrediente cosmético é um filtro solar. Em determinadas concretizações, as composições da invenção existem como

formulações tópicas farmacologicamente aceitáveis.

A presente invenção engloba, adicionalmente, processos para provisão de proteção contra dano causado por luz induzido por UVB de longo prazo a um indivíduo, o

5 processo compreendendo: administração ao indivíduo que precise de uma composição compreendendo um composto da invenção e um veículo ou diluente farmacologicamente aceitável. Em determinadas concretizações, a composição é administrada topicamente. A presente invenção engloba,

10 adicionalmente, processos para prover proteção contra dano causado por luz induzido por UVB de longo prazo a um indivíduo, o processo compreendendo: provisão do indivíduo com uma composição compreendendo um composto da invenção e provisão do indivíduo com instruções para uso da composição

15 de modo a prevenir danos por luz. Em determinadas concretizações, a composição é formulada de modo que ela pode ser administrada topicamente. Em determinadas concretizações, o composto da invenção está presente em uma quantidade eficaz para inibir quinase MAP/ERK. Em

20 determinadas concretizações, as instruções compreendem instruções para aplicação da composição a pele antes da exposição solar. Em determinadas concretizações exemplares, a composição compreende, adicionalmente, um ingrediente cosmético. Em determinadas outras concretizações, o

25 ingrediente cosmético é uma fragrância. Em determinadas outras concretizações exemplares, o ingrediente cosmético é um filtro solar. Em determinada concretização, o processo é provido para tratar e/ou prevenir aspereza da pele, rugas, pigmentação matizada, lividez, flacidez, telangiectasia,

30 sardas, equimose púrpura e branda, atrofia, áreas

despigmentadas fibróticas e de forma final, neoplasmas pré-malignos e malignos. Em determinadas concretizações exemplares, a presente invenção provê um processo para tratamento e/ou prevenção de rugas e/ou câncer de pele.

5 Em determinadas concretizações, a presente invenção provê kits para prevenir dano por luz induzido por UVB de longo prazo em um indivíduo, o kit compreendendo: composição compreendendo um composto da invenção; e instruções para uso da composição para impedir dano causado
10 por luz. Em determinadas concretizações, a composição é formulada para administração tópica. Em determinadas concretizações, o composto da invenção está presente em uma quantidade eficaz para inibir quinase MAP/ERK. Em determinadas concretizações, as instruções compreendem
15 instruções para aplicar a composição à pele, antes da exposição a luz solar. Em determinadas concretizações exemplares, a composição compreende um ingrediente cosmético. Em determinadas concretizações exemplares, o ingrediente cosmético é uma fragrância. Em determinadas
20 outras concretizações, o ingrediente cosmético é um filtro solar.

Adicionalmente, após a formulação com um veículo farmacêuticamente aceitável em uma dosagem desejada, as composições farmacêuticas desta invenção podem ser
25 administradas aos seres humanos e outros animais de forma oral, retal, parenteral, intracisterna, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como por pós, ungüentos, cremes ou gotas), bucalmente, como um spray oral ou nasal ou semelhante, dependendo da gravidade da infecção sendo
30 tratada. Em determinadas concretizações, os compostos da

invenção podem ser administrados em níveis de dosagem de cerca de 0,001 mg/kg a cerca de 50 mg/kg, de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 25 mg/kg, ou de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 10 mg/kg do peso corpóreo do indivíduo por dia, uma ou
5 mais vezes ao dia, para obter o efeito terapêutico desejado. Será também apreciado que dosagens menores do que 0,001 mg/kg ou maiores do que 50 mg/kg (por exemplo 50-100 mg/kg) podem ser administradas ao indivíduo. Em determinadas concretizações, os compostos são administrados
10 oral ou parenteralmente.

Formas de dosagem líquida para administração oral incluem, porém não estão limitadas as emulsões farmacêuticamente aceitáveis, microemulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires. Além dos compostos ativos,
15 as formulações de dosagem líquida podem conter diluentes inertes, geralmente usados na técnica, tais como, por exemplo, água ou outros solventes, agentes solubilizantes e emulsificantes, tais como, álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etila, acetato de etila, álcool
20 benzílico, benzoato de benzilo, propileno glicol, 1,3-butileno glicol, dimetilformamida, óleos (especificamente, de semente de algodão, amendoim, milho, germe, oliva, óleos de mamona e gergelim), glicerol, álcool tetraidrofurfurílico, polietileno glicóis e ésteres de
25 ácido graxo de sorbitano e misturas dos mesmos. Além dos diluentes inertes, as composições orais podem também incluir coadjuvantes tais como, agentes umectantes, emulsionantes e agentes de suspensão, adoçantes, aromatizantes e agentes de perfume.

30 Preparações injetáveis, por exemplo, suspensões

aquosas injetáveis estéreis ou oleaginosas podem ser formuladas de acordo com a técnica conhecida usando agentes de dispersão ou umectação apropriados e agentes de suspensão. A preparação injetável estéril pode ser também
5 uma solução injetável estéril, suspensão ou emulsão em um diluente ou solvente parenteralmente aceitável, não tóxico, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol. Entre os veículos aceitáveis e solventes que podem ser empregados estão água, solução de Ringer, U.S.P e solução de cloreto
10 de sódio isotônica. Além disto, óleos fixos, estéreis, são convencionalmente empregados como um solvente ou meio de suspensão. Para esta finalidade, qualquer óleo fixo leve pode ser empregado incluindo mono ou diglicerídeos sintéticos. Além disto, ácidos graxos tais como, ácido
15 oleico são usados na preparação dos injetáveis.

As formulações injetáveis podem ser esterilizadas, por exemplo, por filtração através de um filtro de retenção de bactérias, ou por incorporação de agentes esterilizantes na forma de composições sólidas estéreis que podem ser
20 dissolvidas ou dispersas em água estéril ou outro meio injetável estéril antes do uso.

A fim de prolongar o efeito de um medicamento, é freqüentemente desejável tornar lenta a absorção do medicamento a partir da injeção subcutânea ou
25 intramuscular. Isto pode ser realizado por uso de uma suspensão líquida ou material cristalino ou amorfo com fraca solubilidade em água. A razão de absorção do medicamento então depende de sua razão de dissolução que, por sua vez, pode depender do tamanho do cristal e
30 formulação cristalina. Alternativamente, a absorção

retardada da formulação de medicamento administrada parenteralmente é realizada por dissolução ou suspensão do medicamento em um veículo oleoso. Formulações de depósito injetáveis são feitas por formação de matrizes microencapsulantes do medicamento em polímeros biodegradáveis, tais como, polilactídeo-poliglicolídeo. Dependendo da razão de medicamento para polímero e da natureza do polímero específico empregado, a razão de liberação do medicamento pode ser controlada. Exemplos de outros polímeros biodegradáveis incluem (poli(ortoésteres) e poli(anidridos). Formulações injetáveis de depósito são também preparadas por aprisionamento do medicamento nos lipossomas ou microemulsões, que são compatíveis com os tecidos corpóreos.

As composições para administração retal ou vaginal são preferivelmente supositórios que podem ser preparados por mistura dos compostos desta invenção com excipientes não irritantes apropriados ou veículos, tais como, manteiga de cacau, polietileno glicol ou uma cera de supositório que são sólidos em temperatura ambiente, porém líquidos na temperatura do corpo e portanto fundem no reto ou cavidade vaginal e liberam o composto ativo.

Formas de dosagem sólida para administração oral incluem cápsulas, comprimidos, pílulas, pós e grânulos. Em tais formas de dosagem sólida, o composto ativo é misturado com pelo menos um excipiente ou veículo inerte, farmacologicamente aceitável, tal como, citrato de sódio ou fosfato de dicálcio e/ou a) cargas ou extensoras, tais como, amidos, lactose, sacarose, glicose, manitol e ácido silílico, b) ligantes, tais como, por exemplo,

carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarose e acácia, c) umectantes, tais como, glicerol, d) agentes de desintegração, tais como, ágar-ágar, carbonato de cálcio, amido de batata ou
5 tapioca, ácido algínico, determinados silicatos e carbonato de sódio, e) agentes retardantes de solução, tais como, parafina, f) aceleradores de absorção, tais como, compostos de amônio quaternário, g) agentes umectantes, tais como, por exemplo, álcool cetílico e monoestearato de glicerol,
10 h) absorventes, tais como, caulim e argila bentonita e i) lubrificantes, tais como, talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, polietileno glicóis sólidos, lauril sulfato de sódio e misturas dos mesmos. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, a formulação de dosagem
15 pode também compreender agentes de tamponamento.

Composições sólidas de um tipo semelhante podem também ser empregadas como cargas em cápsulas de gelatina cheias macias e duras usando excipientes, tais como, lactose ou açúcar do leite bem como polietileno glicóis de
20 peso molecular superior e semelhantes. As formulações de dosagem sólida de comprimidos, drágeas, cápsulas, pílulas e grânulos podem ser preparadas com revestimentos e blindagens, tais como, revestimentos entéricos e outros revestimentos bem conhecidos na arte de formulação
25 farmacêutica. Elas podem conter opcionalmente agentes opacificantes e podem também ser de uma composição, de modo que elas liberam apenas ingrediente(s) ativo(s), ou preferivelmente, em uma determinada parte do trato intestinal, opcionalmente em uma maneira retardada.
30 Exemplos de composições de embebedimento que podem ser usadas

incluem substâncias poliméricas e ceras. As composições sólidas de um tipo semelhante podem também ser empregadas como cargas em cápsulas de gelatina cheias macias e duras usando excipientes, tais como, lactose ou açúcar do leite bem como polietileno glicóis de peso molecular alto e semelhantes.

Os compostos ativos podem também estar na forma microencapsulada com um ou mais excipientes conforme observado acima. As formas de dosagem sólida de comprimidos, drágeas, cápsulas, pílulas e grânulos podem ser preparadas com revestimentos e blindagens tais como, revestimentos entéricos, revestimentos de controle de liberação e outros revestimentos bem conhecidos na arte de formulação farmacêutica. Em tais formulações de dosagem sólida, o composto ativo pode ser misturado com pelo menos um diluente inerte, tal como sacarose, lactose e amido. Tais formulações de dosagem podem também compreender, como na prática normal, substâncias adicionais, que não diluentes inertes, por exemplo, lubrificantes prensados ou outros coadjuvantes prensados, tais como, estearato de magnésio e celulose microcristalina. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, as formulações de dosagem podem também compreender agentes de tamponamento. Eles podem conter opcionalmente agentes opacificantes e podem também ser de uma composição, de modo que eles liberam apenas o(s) ingrediente(s) ativo(s) ou preferivelmente, em uma determinada parte do trato intestinal, opcionalmente em uma maneira retardada. Exemplos de composições de embebedimento, que podem ser usadas, incluem substâncias poliméricas e ceras.

A presente invenção engloba formulações tópicas farmacêuticamente aceitáveis de compostos da invenção. O termo "formulação tópica farmacêuticamente aceitável", conforme usado aqui, significa qualquer formulação que é farmacêuticamente aceitável para administração intradérmica de um composto da invenção, por aplicação da formulação à epiderme. Em determinadas concretizações da invenção, a formulação tópica compreende um sistema veículo. Veículos farmacêuticamente eficazes incluem, porém não estão limitados aos solventes (por exemplo, álcoois, poliálcoois, água), cremes, loções, ungüentos, óleos, emplastros, lipossomas, pós, emulsões, microemulsões e soluções tamponadas (por exemplo, salmoura hipotônica ou tamponada) ou qualquer outro veículo conhecido na técnica para administração tópica de substâncias farmacêuticas. Uma listagem mais completa dos veículos conhecidos na técnica é provida por textos de referência que são padrão na técnica, por exemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ª Edição, 1980 e 17ª Edição, 1985, ambas publicadas por Mack Publishing Company, Easton, Pa., as revelações das quais são incorporadas aqui como referência em sua totalidade. Em determinadas outras concretizações, as formulações tópicas da invenção podem compreender excipientes. Qualquer excipiente farmacêuticamente aceitável conhecido na técnica pode ser usado para preparar as formulações tópicas farmacêuticamente aceitáveis da invenção. Exemplos de excipientes que podem ser incluídos nas formulações tópicas da invenção incluem, porém não estão limitados aos preservantes, antioxidantes, umectantes, emolientes, agentes de tamponamento, agentes de solubilização, outros

agentes de penetração, protetores de pele, tensoativos e propelentes e/ou agentes terapêuticos adicionais usados em combinação com o composto da invenção. Preservantes apropriados incluem, porém não estão limitados aos álcoois, 5 aminas quaternárias, ácidos orgânicos, parabenos e fenóis. Antioxidantes apropriados incluem, porém não estão limitados ao ácido ascórbico e seus ésteres, bissulfito de sódio, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, tocoferóis e agentes quelantes como EDTA e ácido cítrico. 10 Umectantes apropriados incluem, porém não estão limitados a glicerina, sorbitol, polietileno glicóis, uréia e propileno glicol. Agentes de tamponamento apropriados para uso com a invenção incluem, porém não estão limitados aos tampões de ácido cítrico, clorídrico e láctico. Agentes solubilizantes 15 apropriados incluem, porém não estão limitados aos cloretos de amônio quaternário, ciclodextrinas, benzoato de benzilo, lecitina e polissorbatos. Protetores de pele apropriados que podem ser usados nas formulações tópicas da invenção incluem, porém não estão limitados ao óleo de vitamina E, 20 alatoína, dimeticona, glicerina, petrolato e óxido de zinco.

Em determinadas concretizações, as formulações tópicas farmacêuticamente aceitáveis da invenção compreendem, pelo menos, um composto da invenção e um 25 agente de melhoramento de penetração. A escolha da formulação tópica dependerá de vários fatores, incluindo a condição a ser tratada, as características físico-químicas do composto da invenção e outros excipientes presentes, sua estabilidade na formulação, equipamento de fabricação 30 disponível e limitações de custo. Conforme usado aqui, o

termo "agente de melhora de penetração" significa um agente capaz de transportar um composto farmacologicamente ativo através do stratum corneum e para dentro da epiderme ou derme, preferivelmente, com pouca ou nenhuma absorção sistêmica. Uma ampla variedade de compostos foi avaliada quanto a sua eficácia na melhora da razão de penetração dos medicamentos através da pele. Vide, por exemplo, Percutaneous Penetration Enhancers, Maibach H. I. and Smith H. E. (eds.), CRC Press, Inc., Boca Raton, Fla. (1995), que inspeciona o uso e teste de vários melhoradores de penetração na pele, e Buyuktimkin e outros, Chemical Means de Transdermal Drug Permeation Enhancement in Transdermal and Topical Drug Delivery Systems, Gosh T. K., Pfister W. R., Yum S. I. (Eds.), Interpharm Press Inc., Buffalo Grove, Ill. (1997). Em determinadas concretizações exemplares, os agentes de penetração para uso com a invenção incluem, porém não estão limitados aos triglicerídeos (por exemplo, óleo de soja), composições aloe (por exemplo, gel aloe-vera), álcool etílico, álcool isopropílico, octolilfenilpolietileno glicol, ácido oleico, polietileno glicol 400, propileno glicol, N-decilmetilssulfóxido, ésteres de ácido graxo (por exemplo, miristato de isopropila, laurato de metila, monooleato de glicerol e monooleato de propileno glicol) e N-metil pirrolidona.

Em determinadas concretizações, as composições podem estar na forma de ungüentos, pastas, cremes, loções, géis, pós, soluções, aspersões, inalantes ou emplastros. Em determinadas concretizações, formulações das composições de acordo com a invenção são cremes, que podem adicionalmente conter ácidos graxos saturados ou insaturados, tais como,

ácido esteárico, ácido palmítico, ácido oleico, ácido palmito-oleico, ou álcoois oleila, ácido esteárico sendo especificamente preferido. Os cremes da invenção podem também conter um tensoativo não iônico, por exemplo, 5 polióxi-40-estearato. Em determinadas concretizações, o componente ativo é misturado sob condições estéreis com um veículo farmacêuticamente eficaz e quaisquer preservantes necessários ou tampões conforme possa ser requerido. A formulação oftálmica, gotas para ouvido e colírios são 10 também contemplados como estando dentro do escopo desta invenção. Adicionalmente, a presente invenção contempla o uso de emplastros transdérmicos, que possuem a vantagem de prover liberação controlada de um composto para o corpo. Tais formulações de dosagem são feitas por dissolução ou 15 dispensa do composto no meio apropriado. Conforme discutido acima, os agentes de melhoramento de penetração podem também ser usados para aumentar o fluxo do composto através da pele. A razão pode ser controlada tanto pela provisão de uma membrana de controle de razão quanto por dispersão do 20 composto em uma matriz polimérica ou gel.

Em determinadas concretizações, após aplicação da formulação tópica à epiderme, a área pode ser revestida com uma atadura. O termo "atadura" conforme usado aqui, significa um revestimento designado para proteger uma 25 formulação de medicamento aplicada topicamente. "Atadura" inclui revestimentos tais como, bandagem, que podem ser porosos ou não porosos e vários revestimentos inertes, por exemplo, um envoltório de película plástica ou outra película não absorvente. O termo "atadura" também engloba 30 revestimentos tramados ou não tramados, especificamente

revestimentos elastoméricos, que permitem o transporte de calor e vapor. Estas ataduras permitem resfriar a área tratada, o que provê maior conforto.

Em determinadas concretizações exemplares, 5 formulações tópicas farmaceuticamente aceitáveis da invenção estão contidas em um emplastro que é aplicado adjacente a área da pele a ser tratada. Conforme usado aqui, "emplastro" compreende pelo menos uma formulação tópica e uma camada de revestimento, tal como, o emplastro 10 pode ser colocado sobre a área da pele a ser tratada. Preferível, porém não necessariamente, o emplastro é projetado para maximizar a liberação de medicamento através do stratum corneum e para a epiderme ou derme, reduzir o tempo de defasagem, promover absorção uniforme, e/ou 15 reduzir atrito mecânico. Em determinadas concretizações, quando o uso pretendido compreende o tratamento de uma condição da pele (por exemplo, psoríase), o emplastro é designado para minimizar a absorção no sistema circulatório. Preferivelmente, os componentes de emplastro 20 comparam-se as propriedades viscoelásticas da pele e conformam-se a pele durante o movimento para impedir cisalhamento indevido e delaminação. Vantagens de um emplastro compreendendo a formulação tópica da invenção em relação aos processos de administração convencionais 25 incluem: (i) a dosagem é controlada pela área de superfície do emplastro, (ii) a razão de administração é constante, (iii) duração da ação mais longa (a capacidade de aderir a pele por 1, 3, 7 dias ou mais), (iv) adequação aperfeiçoada ao paciente, (v) dosagem não invasiva, e (vi) ação 30 reversível (isto é, o emplastro pode ser removido

facilmente).

Em determinadas concretizações, um emplastro apropriado para uso com a invenção contém, pelo menos: (1) uma camada de revestimento e (2) um veículo formulado com um composto da invenção. Exemplos de sistemas de emplastro apropriados para prática da invenção incluem, porém não são limitados aos emplastos do tipo matriz; emplastos do tipo reservatório; emplastos do tipo medicamento multi-laminado em adesivo; e emplastro do tipo medicamento monolítico em adesivo. Vide, por exemplo, Ghosh, T. K.; Pfister, W. R.; Yum, S. I. Transdermal and Topical Drug Delivery Systems, Interpharm Press, Inc. p. 249-297, que é incorporado aqui como referência em sua totalidade. Estes emplastos são bem conhecidos na técnica e geralmente são disponíveis comercialmente.

O emplastro de matriz compreende matriz contendo um composto da invenção, uma sobreposição de película de revestimento adesiva e, preferível, porém não necessariamente, um forro liberável. Em alguns casos, pode ser necessário incluir uma camada impermeável para minimizar a migração do medicamento para a película de revestimento (por exemplo, Patente US número 4.336.243, incorporada aqui como referência). Em determinadas concretizações, a matriz contendo o composto da invenção é mantida contra a pele por sobreposição adesiva. Exemplos de materiais de matriz apropriados incluem, porém não estão limitados aos polímeros lipófilos, tais como, cloreto de polivinila, polidimetilssiloxano e polímeros hidrófilos como polivinilpirrolidona, álcool polivinílico, hidrogéis a base de gelatina, ou misturas de óxido de

polivinilpirrolidona/polietileno. Forros de liberação apropriados incluem, porém não estão limitados a películas de poliéster oclusivas, opacas ou claras com um revestimento fino de forro de liberação sensível a pressão
5 (por exemplo, polímeros a base de perfluorcarbono e silicone-fluorsilicone).

O projeto do emplastro do tipo reservatório é caracterizado por uma película de revestimento envolta com um adesivo e um compartimento de reservatório compreendendo
10 uma formulação de medicamento, preferivelmente, na forma de uma solução ou suspensão, que é separada da pele por uma membrana semipermeável (por exemplo, Patente US número 4.615.699 incorporada aqui como referência). A camada de revestimento envolta com adesivo estende-se ao redor dos
15 limites do reservatório para prover uma vedação concêntrica com a pele e manter o reservatório adjacente à pele.

O projeto de emplastro medicamento em adesivo monolítico é caracterizado por inclusão da formulação de medicamento na camada adesiva em contato com a pele, uma
20 película de revestimento e preferivelmente, um forro de liberação. O adesivo funciona para liberar o composto e aderir a matriz do composto a pele. O sistema de medicamento no adesivo não requer uma sobreposição do adesivo e assim o tamanho do emplastro é minimizado.
25 Também, os emplastros do tipo medicamento no adesivo são finos e confortáveis (por exemplo, Patente US número 4.751,087 incorporada aqui como referência).

O projeto do emplastro de medicamento no adesivo multilaminado incorpora uma membrana semi-permeável
30 adicional entre duas camadas distintas de medicamento no

adesivo ou múltiplas camadas de medicamento no adesivo sob uma película de revestimento simples (Peterson, T. A. e Dreyer, S. J. Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 21: 477-478, incorporado aqui como referência).

- 5 Membranas semi-permeáveis, úteis como reservatório ou emplastro de multilaminado inclui películas de acetato de vinil etileno não porosas ou películas microporosas finas de polietileno empregadas nos emplastos de reservatório de estado sólido microlaminados.
- 10 Adesivos para uso com os emplastos do tipo de medicamento no adesivo são bem conhecidos na técnica e um praticante com conhecimento na técnica saberia como selecionar um adesivo apropriado para o uso pretendido. Exemplos de adesivos incluem, porém não estão limitados aos
- 15 poliisobutilenos, silicones e acrílicos. Preferivelmente, os adesivos podem funcionar sob uma ampla faixa de condições, tais como, umidade alta e baixa, banho, transpiração, etc. Preferivelmente, o adesivo é uma composição a base de borracha natural ou sintética; um
- 20 poliacrilato, tal como, polibutilacrilato, polimetilacrilato, poli-2-etilhexil acrilato; polivinilacetato; polidimetilsiloxano; adesivos acrílicos sensíveis a pressão, por exemplo, adesivos Durotak.RTM (por exemplo, Durotak.RMT. 2052, National Starch and Chemicals)
- 25 ou hidrogéis (por exemplo, polivinilpirrolidona de peso molecular alto e óxido polietileno oligomérico). O adesivo pode conter um espessante, tal como um espessante sílica (por exemplo, Aerosil, Degussa, Ridgefield Park, N.J.) ou um reticulador, tal como, acetilacetato de alumínio.
- 30 Películas de revestimento podem ser oclusivas ou

permeáveis e podem ser derivadas de polímeros sintéticos, como o poliéster de óleos de poliolefina, polietileno, cloreto de polivinilidina e poliuretano ou de materiais naturais como algodão, lã, etc. Películas de revestimento oclusivas tais como, poliésteres sintéticos, resultam na hidratação das camadas externas do stratum corneum enquanto os revestimentos não oclusivos permitem que a área respire (isto é, promovem a transmissão do vapor de água da superfície da pele).

10 A seleção da dosagem apropriada para o local de aplicação é uma consideração importante. A razão de administração intradérmica do composto da formulação tópica ou emplastro é uma função da permeabilidade da pele, e a permeabilidade da pele mostrou variar entre sítios
15 anatômicos, dependendo da espessura do stratum corneum. Por exemplo, a permeabilidade, em geral, aumenta na ordem da arcada do pé, tornozelo lateral, palma, antebraço ventral, antebraço dorsal, costas, peito, coxa, abdômen, couro cabeludo, axilas, testa, e escroto (Wester, R. C. and
20 Maibach, H. I. (1989) Regional variation in Percutaneous Absorption: In Percutaneous Absorption, Mechanism, Methodology, Drug Delivery, 2^a ed., Eds. R. L. Bronaugh and H. I. Maibach, Marcel Dekker, Inc., New York, pp. 111-119 (incorporado aqui como referência)). Tipicamente, as
25 dosagens e frequência de dosagens serão determinadas por um médico treinado.

Será apreciado que os compostos e composições farmacêuticas da presente invenção podem ser formulados e empregados em terapias de combinação, isto é, os compostos
30 e composições farmacêuticas podem ser formulados ou

administrados concorrentemente antes ou após um ou mais procedimentos terapêuticos ou médicos desejados. A combinação específica de terapias (terapêuticas ou procedimentos) para empregar em um regime de combinação
5 levará em consideração a compatibilidade dos terapêuticos e/ou procedimentos e ao efeito terapêutico desejado de ser obtido. Será apreciado também que as terapias envolvidas podem obter um efeito desejado para o mesmo distúrbio (por exemplo, um composto da invenção pode ser administrado
10 concorrentemente com outro agente imunomodulador, agente anticâncer ou agente útil para o tratamento da psoríase) ou ele pode obter efeitos diferentes (por exemplo, controle de qualquer efeito adverso).

Por exemplo, outras terapias ou agentes anticâncer
15 que podem se usados em combinação com os compostos da invenção da presente invenção incluem cirurgia, radioterapia (em alguns exemplos, radiação γ , radioterapia com feixe de nêutrons, radioterapia de feixe de elétrons, terapia de prótons, braquiterapia e isótopos radioativos
20 sistêmicos, para denominar alguns), terapia endócrina, modificadores de resposta biológica (interferons, interleucinas e fator de necrose de tumor (TNF) para denominar alguns), hipertermia e crioterapia, agentes para atenuar efeitos adversos (por exemplo, antieméticos) e
25 outros medicamentos quimioterapêuticos aprovados incluindo, porém não limitado aos medicamentos de alquilação (mecloretamina, clorambucil, Ciclofosfamida, melfalan, Ifosfamida), antimetabólitos (Metotrexato), antagonistas de purina e antagonistas de pirimidina (6-Mercaptopurina, 5-
30 Fluoruracil, Citarabine, Gencitabina), venenos "spindle"

(Vinblastina, Vincristina, Vinorelbina, Paclitaxel),
podofilotoxinas (Etoposido, Irinotecan, Topotecan),
antibióticos (Doxorubicina, Bleomicina, Mitomicina),
nitrosouréias (Carmustina, Lomustina), íons inorgânicos
5 (Cisplatina, Carboplatina), enzimas (Asparaginase), e
hormônios (Tamoxifen, Leuprolido, Flutamida, e Megestrol)
para denominar alguns. Para uma discussão mais abrangente
das terapias de câncer atualizadas vide, The Merck Manual,
Seventeenth Ed. 1999, o conteúdo total do mesmo sendo
10 incorporado aqui como referência. Vide também o site do
National Cancer Institute (NCI) (www.nci.nih.gov) e o site
da Food and Drug Administration (FDA) para uma lista de
medicamentos para oncologia aprovados pela FDA
(www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe - Vide Anexo A).

15 Em determinadas concretizações, as composições
farmacêuticas da presente invenção compreendem,
adicionalmente, um ou mais ingredientes terapêuticamente
ativos adicionais (por exemplo, quimioterapêutico e/ou
paliativo). Para fins da invenção, o termo "Paliativo" se
20 refere ao tratamento que está focado no alívio dos sintomas
de uma doença e/ou efeitos colaterais do regime
terapêutico, porém não é curativo. Por exemplo, o
tratamento paliativo engloba os exterminadores de dor,
medicações antináusea e medicamentos antidoença. Além
25 disto, a quimioterapia, radioterapia e cirurgia podem
também ser usadas paliativamente (isto é, para reduzir os
sintomas sem chegar a cura; por exemplo, para encolhimento
de tumores e redução de pressão, sangramento, dor e outros
sintomas do câncer).

30 Em determinadas concretizações, os compostos da

invenção são úteis para o tratamento da psoríase e composições farmacêuticas contendo os mesmos podem ser administradas em combinação com qualquer terapia antipsoriática ou agentes terapêuticos conhecidos na técnica. Por exemplo, terapias ou agentes antipsoriáticos que podem ser usados em combinação com os compostos da invenção da presente invenção incluem tratamento com luz ultravioleta (por exemplo, luz do sol), lubrificantes, queratolíticos, emolientes (por exemplo, Aqueous Cream, E45 e unguento emulsionante), mercúrio amoniado, análogos tópicos da vitamina D (por exemplo, Calcipotriol (Dovonex), Tacalcitol (Curatoderm)), ditranol (por exemplo, Ditrocream e Miconal), alcatrão (por exemplo, Alfosil, antralina), esteróides tópicos (por exemplo, corticosteróides, halobetasol), retinóides tópicos (por exemplo, zorac, Tazaroteno), antimetabólitos sistêmicos (por exemplo, metotrexato oral), medicamentos imunossupressivos (por exemplo, ciclosporina oral, tacrolimus, micofenolato e mofetil) e retinóides orais (por exemplo, acitretina).

20 KITS DE TRATAMENTO

Em outras concretizações, a presente invenção se refere a um kit para realizar convencional e eficazmente os processos de acordo com a presente invenção. Em geral, o kit ou pacote farmacêutico compreende um ou mais recipientes, enchidos com um ou mais dos ingredientes das composições farmacêuticas da invenção. Tais kits são especialmente apropriados para a liberação de formas orais sólidas, tais como, comprimidos ou cápsulas. Tal kit inclui, preferivelmente, várias dosagens unitárias e pode também incluir um cartão possuindo as dosagens orientadas

na ordem de seu uso pretendido. Caso desejado, um coadjuvante de memória pode ser provido, por exemplo, na forma de números, letras ou outras marcações ou com uma inserção de calendário, designando os dias na programação de tratamento, nos quais as dosagens devem ser administradas. Alternativamente, dosagens de placebo ou suplementos de dieta de cálcio, tanto em uma forma semelhante ou distinta das dosagens das composições farmacêuticas, podem ser incluídas para prover um kit onde uma dosagem é ingerida a cada dia. Opcionalmente, associada a tal(is) recipiente(s) pode haver um aviso na forma prescrita por uma agência governamental que regula a fabricação, uso ou venda de produtos farmacêuticos, o aviso demonstrando a aprovação da fabricação, uso ou venda para administração humana pela agência.

EQUIVALENTES

Os exemplos representativos que se seguem destinam-se a ajudar a ilustrar a invenção e não se destinam ou devem ser tidos como limitando o escopo da invenção. Na realidade, várias modificações da invenção e muitas concretizações adicionais da mesma, além do mostrado e descrito, ficarão claras aos versados na técnica a partir do conteúdo pleno deste documento, incluindo os exemplos que se seguem e as referências a literatura específica e de patentes citadas aqui. Deve ser apreciado também que o conteúdo das referências citadas é incorporado aqui para ajudar a ilustrar o estado da técnica.

Os exemplos que se seguem contêm informações adicionais importantes, exemplificação e diretrizes que podem se adaptadas para a prática desta invenção em suas

várias concretizações e equivalentes.

EXEMPLIFICAÇÃO

Os compostos desta invenção e sua preparação podem ser entendidos adicionalmente pelos exemplos que ilustram
5 alguns dos processos pelos quais estes compostos são preparados ou usados. Será apreciado, contudo, que estes exemplos não limitam a invenção. Variações da invenção, agora conhecidas ou desenvolvidas, são consideradas como estando dentro do escopo da presente invenção, conforme
10 descrito aqui e reivindicado a seguir.

1) Descrição Geral dos Processos Sintéticos:

O praticante tem uma literatura bem estabelecida da química de macrolido para seguir, em combinação com as informações contidas aqui, para guiar as estratégias
15 sintéticas, grupos de proteção e outros materiais e processos úteis para a síntese dos compostos desta invenção.

As várias referências citadas aqui fornecem informações de base úteis na preparação dos compostos
20 semelhantes aos compostos da invenção descritos aqui e intermediários relevantes, bem como informações sobre formulações, usos e administração de tais compostos que podem ser de interesse.

Além disto, o praticante é guiado pela diretriz
25 específica e exemplos providos neste documento, com relação aos vários compostos exemplares e intermediários dos mesmos.

Os compostos desta invenção e sua preparação podem ser entendidos adicionalmente pelos exemplos que ilustram
30 alguns dos processos pelos quais estes compostos são

preparados ou usados. Será apreciado, contudo, que estes exemplos não limitam a invenção. Variações da invenção, agora conhecidas ou a serem desenvolvidas, são consideradas como estando dentro do escopo da presente invenção,
5 conforme descrita aqui e reivindicada a seguir.

De acordo com a presente invenção, quaisquer técnicas disponíveis podem ser usadas para fabricar ou preparar os compostos da invenção ou composições incluindo os mesmos. Por exemplo, uma variedade de processos
10 sintéticos de fase de solução, tais como aqueles discutidos em detalhes abaixo podem se usados. Alternativa ou adicionalmente, os compostos da invenção podem ser preparados usando qualquer uma das várias técnicas de combinação, síntese paralela e/ou processos sintéticos de
15 fase sólida conhecidos na arte.

Será apreciado conforme descrito a seguir, que uma variedade de compostos da invenção pode ser sintetizada de acordo com os processos descritos aqui. Os materiais de partida e os reagentes usados na preparação destes
20 compostos são tanto disponíveis de fornecedores comerciais, tais como, Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI), Bachem (Torrance, CA), Sigma (St. Louis, MO), ou são preparados pelos processos bem conhecidos do versado na técnica, seguindo os procedimentos descritos em referências, tais
25 como, Fieser and Fieser 1991, "Reagents for Organic Synthesis", vols 1-17, John Wiley and Sons, New York, NY, 1991; Rodd 1989 "Chemistry of Carbon Compostos", vols. 1-5 and supps, Elsevier Science Publishers, 1989; "Organic Reactions", vols 1-40, John Wiley and Sons, New York, NY,
30 1991; March 2001, "Advanced Organic Chemistry", 5th ed.

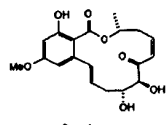
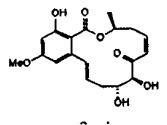
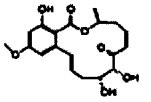
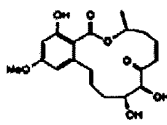
John Wiley and Sons, New York, NY; e Larock 1990, "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations", 2nd ed. VCH Publishers. Estes esquemas são meramente ilustrativos de alguns

5 processos pelos quais os compostos desta invenção podem ser sintetizados e várias modificações a estes esquemas podem ser feitas e serão sugeridas a um versado na técnica comum com relação a esta descrição.

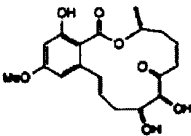
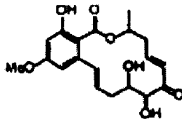
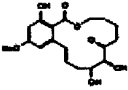
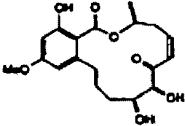
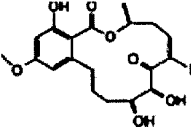
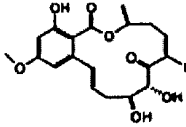
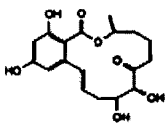
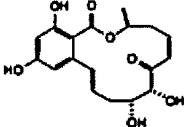
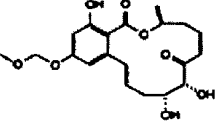
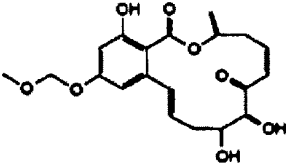
Os materiais de partida, intermediários e compostos

10 desta invenção podem ser isolados e purificados usando técnicas convencionais, incluindo filtração, destilação, cristalização, cromatografia e semelhantes. Eles podem ser caracterizados usando processos convencionais incluindo constantes físicas e dados espectrais.

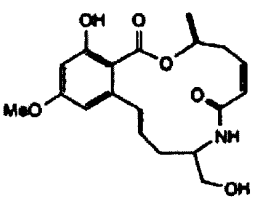
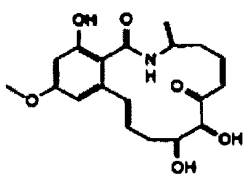
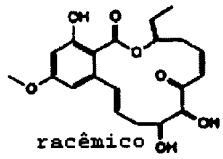
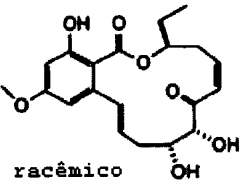
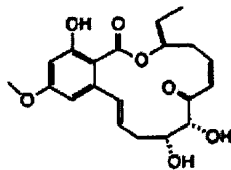
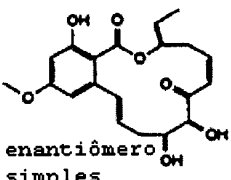
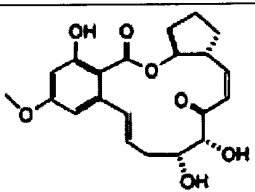
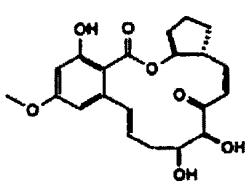
15 Determinados compostos exemplares da invenção são listados a seguir e são referidos pelo número do composto, conforme indicado.

B2193	 racêmico
B2194	 racêmico
B2215	
B2292	

105/476

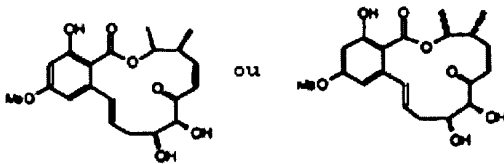
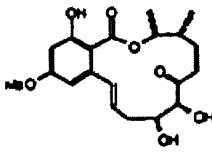
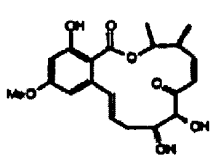
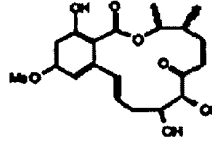
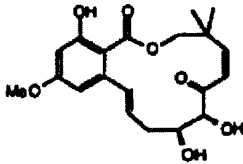
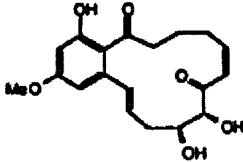
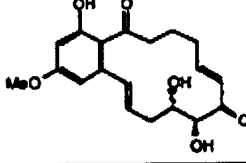
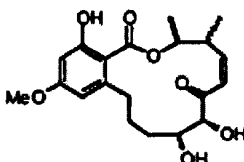
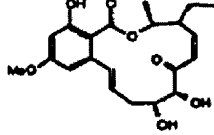
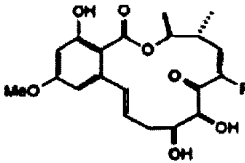
B2293	
B2297	
B2329	 racémico
B2331	
B2337	
B2338	
B2356	
B2357	
B2358	
B2359	

106/476

B2366&B2365	
B2395	
B2396	 racémico
B2397	 racémico
B2500	 racémico
B2501	 enantiômero simples
B2522	 racémico
B2526	 racémico

107/476

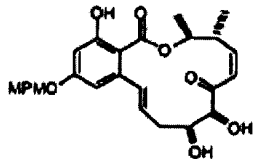
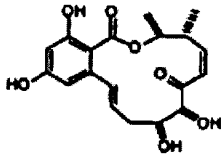
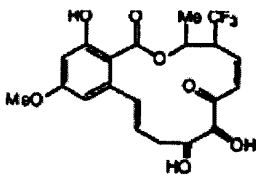
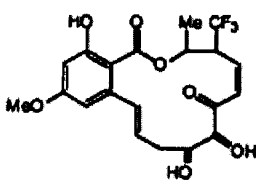
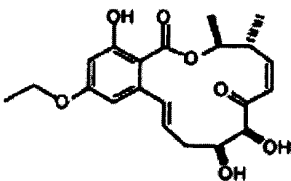
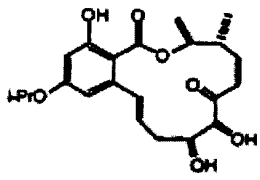
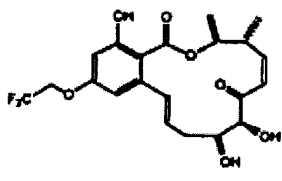
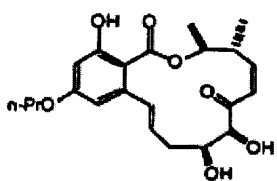
B2538	
B2543	diastereômero racêmico 1
B2544	diastereômero racêmico 2
B2545	isômero racêmico 1
ER803026	
ER803029	
ER803030	
ER803064	

ER803591	 ou  diastereômero de ER803593
ER803593	 ou  diastereômero de ER803591
ER803604	
ER803734	
ER803758	
ER803829	
ER803882	 estereoquímica em c4 necesita confirmação
ER803916	

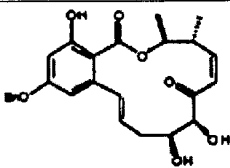
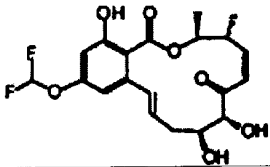
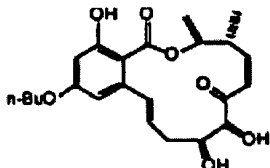
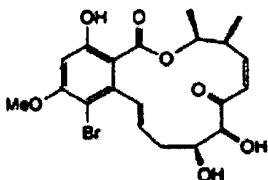
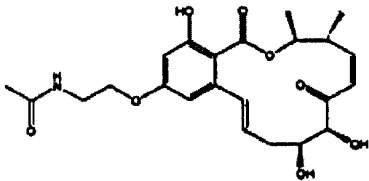
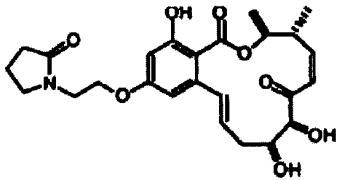
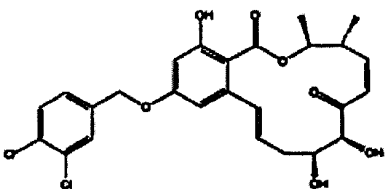
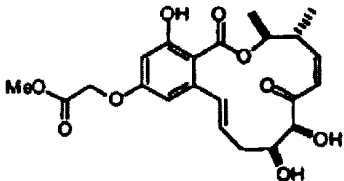
109/476

ER803918	 mistura de produtos
ER803924	
ER804003	
ER804018	
ER804019	
ER804022	
ER804035	
ER804060	
ER804103	

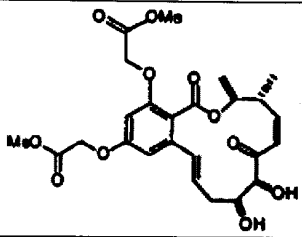
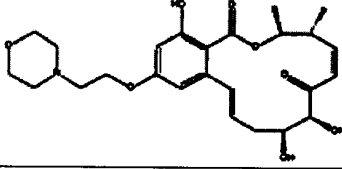
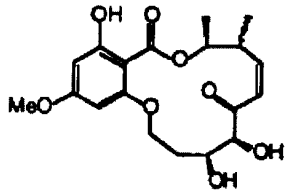
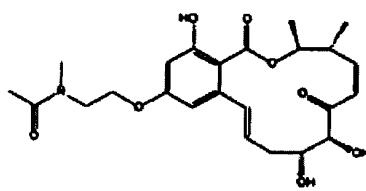
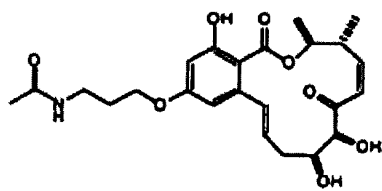
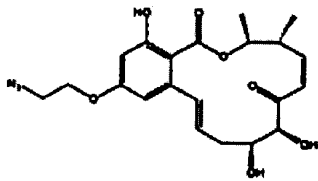
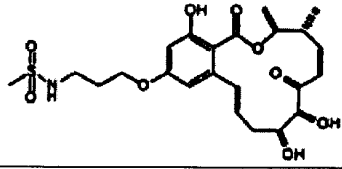
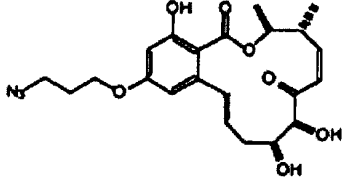
110/476

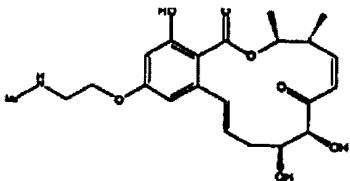
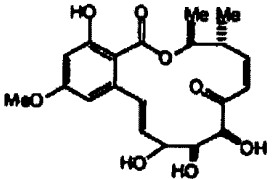
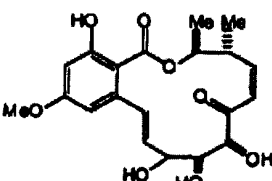
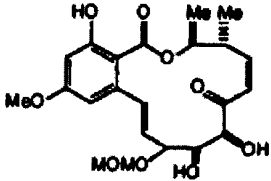
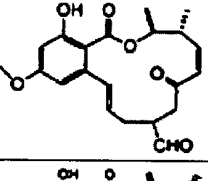
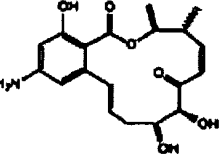
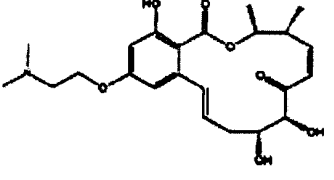
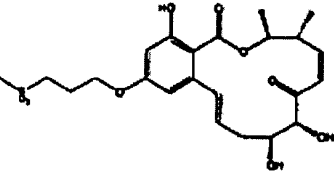
ER804104	
ER804131	
ER804142	
ER804143	
ER804168	
ER804189	
ER804387	
ER804401	

111/476

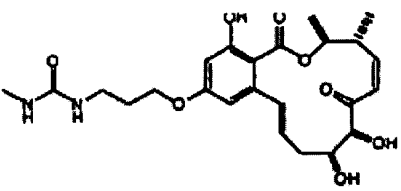
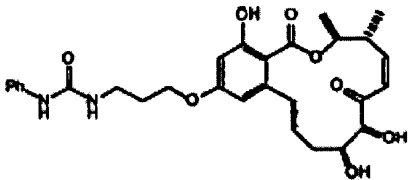
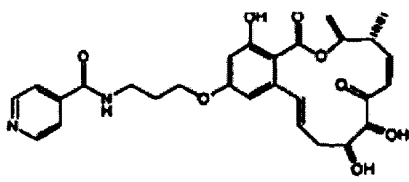
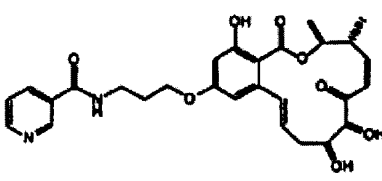
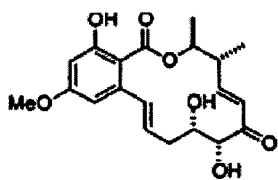
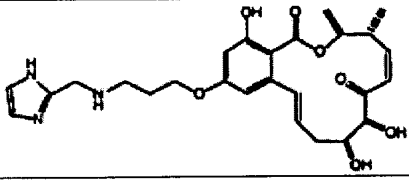
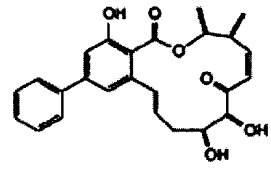
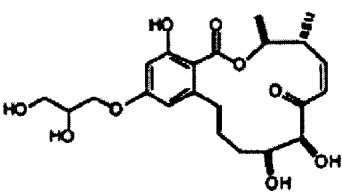
ER804428	
ER804446	
ER804504	
ER804505	
ER804555	
ER804556	
ER804567	
ER804584	

112/476

ER804595	
ER804606	
ER804622	
ER804630	
ER804710	
ER804730	
ER804731	
ER804734	

ER804744	
ER804745	
ER804746	
ER804747	
ER804755 & ER804756	
ER804758	
ER804759	
ER804778	

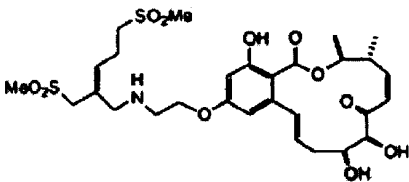
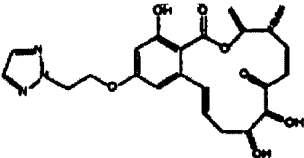
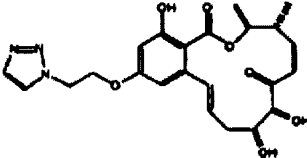
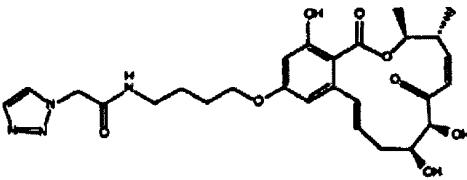
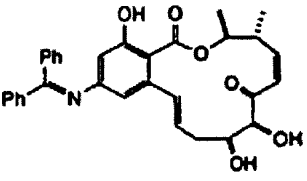
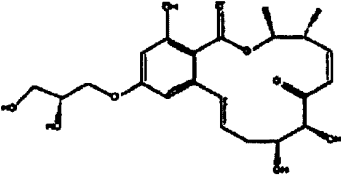
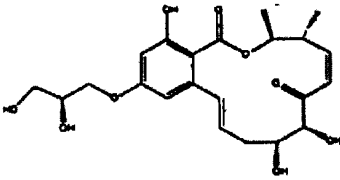
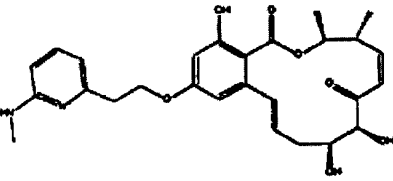
114/476

ER804779	
ER804784	
ER804793	
ER804863	
ER804986	
ER805023	
ER805053	
ER805125	

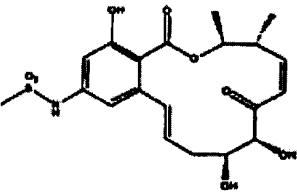
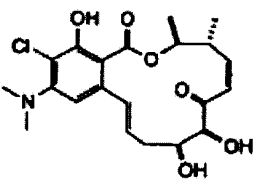
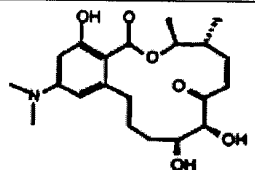
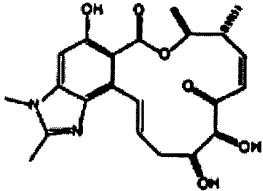
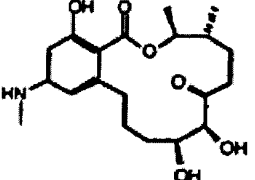
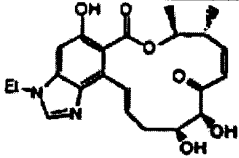
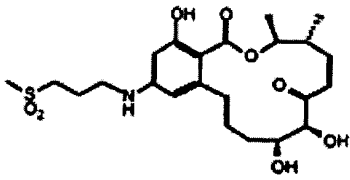
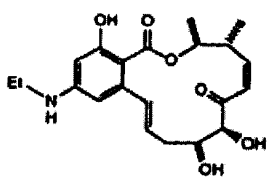
115/476

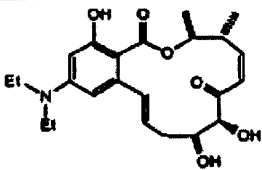
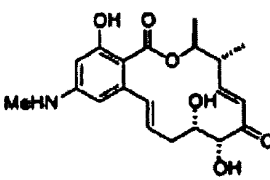
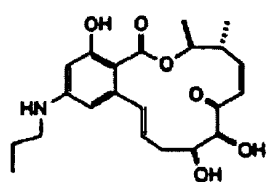
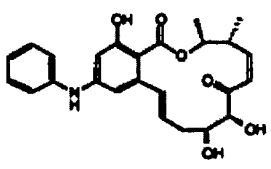
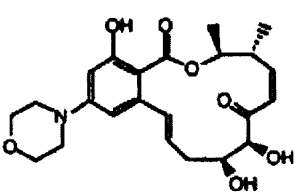
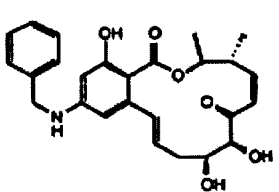
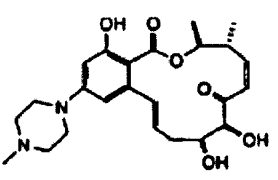
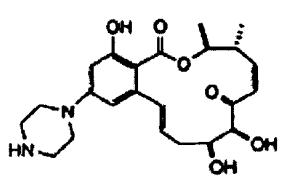
ER805135	
ER805146	
ER805149	
ER805189	
ER805190	
ER805192	
ER805215	
ER805216	
ER805217	

116/476

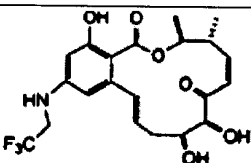
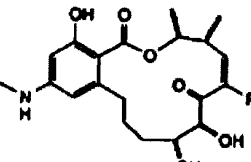
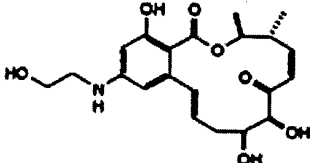
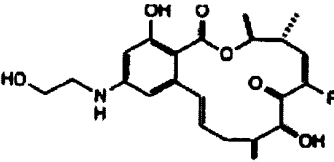
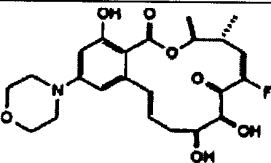
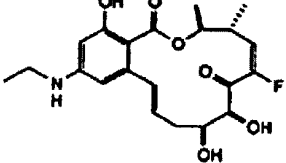
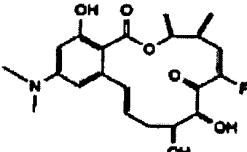
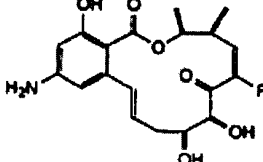
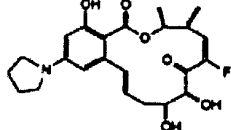
ER805218	
ER805221	
ER805223	
ER805227	
ER805228	
ER805229	
ER805232	
ER805233	

117/476

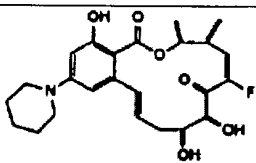
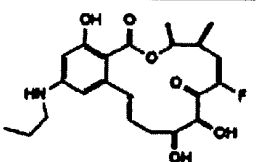
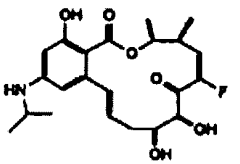
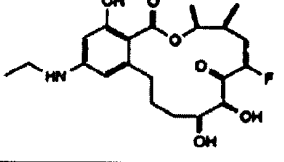
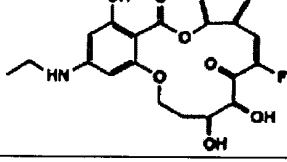
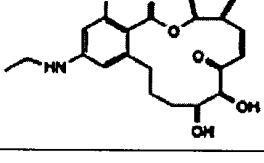
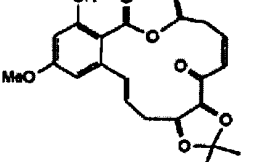
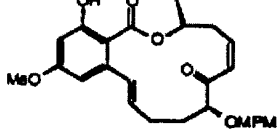
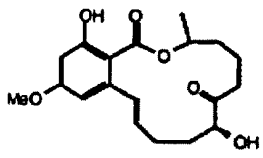
ER805709	
ER805855	
ER805882	
ER805911	
ER805940	
ER805977	
ER805998	
ER806201	

ER806203	
ER806204	
ER806328	
ER806563	
ER806621	
ER806624	
ER806752	
ER806776	

119/476

ER806795	
ER806821	
ER806907	
ER807209	
ER807551	
ER807563	
ER808064	
ER808129	
ER890003	

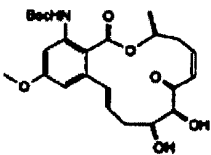
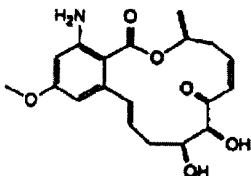
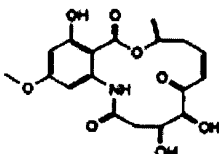
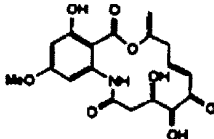
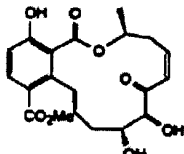
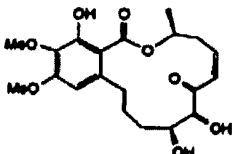
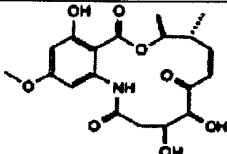
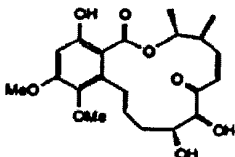
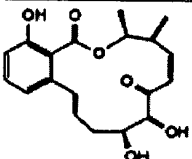
120/476

ER890004	
ER890005	
ER890006	
ER890007	
ER890008	
ER890009	
F152acet onita	
NF0530	
NF0531	

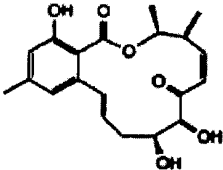
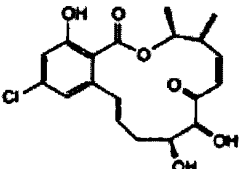
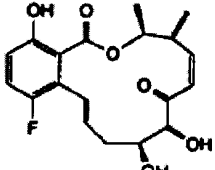
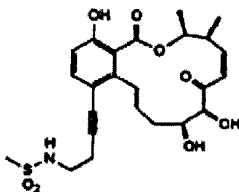
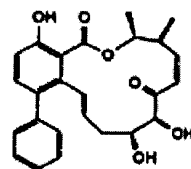
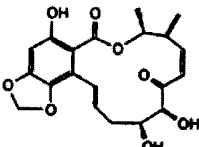
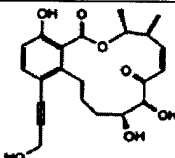
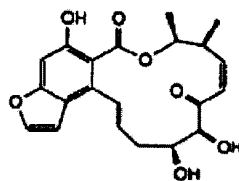
121/476

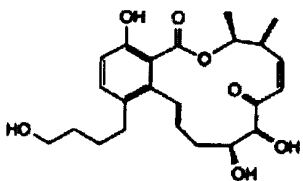
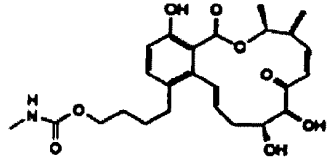
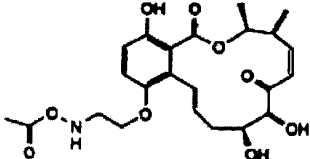
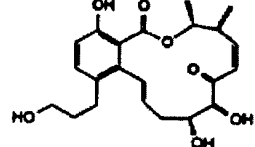
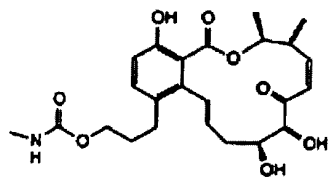
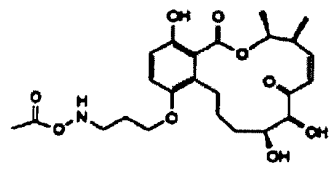
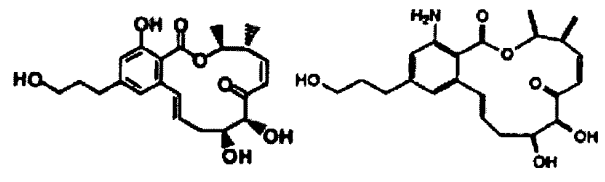
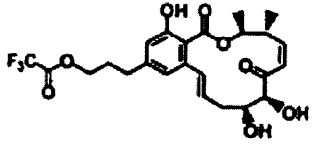
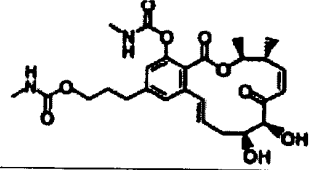
NF0552	
NF0675	
NF0761	C10 estereoquímica não definida
NF0879	
NF0880	
NF0887	
NF0905	
NF0934	
NF1226 e NF1227	

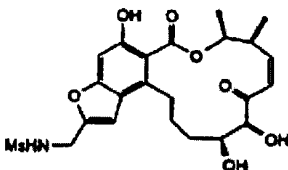
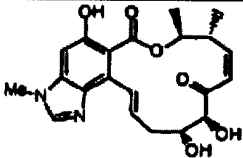
122/476

NF1418	
NF1419	
NF1535	
NF1537	 <i>cis/trans, 1:10</i>
NF1774	
NF1872	
NF2306	
NF2432	
NF2433	

123/476

NF2435	
NF2436	
NF2544	
NF2545	
NF2546	
NF2547	
NF2548	
NF2550	

NF2551	
NF2552	
NF2553	
NF2554	
NF2555	
NF2556	
NF2557	
NF2558	
NF2559	

NF2560	
NF2561	

Procedimentos Gerais de Reação:

A menos que de outra forma especificamente mencionado, as misturas de reação foram agitadas usando barra agitadora acionada magneticamente. Uma atmosfera
 5 inerte se refere tanto ao argônio seco ou nitrogênio seco. As reações foram monitoradas tanto por cromatografia de camada fina, por ressonância magnética nuclear de próton (NMR) ou por cromatografia líquida em pressão alta (HPLC), de uma amostra apropriadamente trabalhável da mistura de
 10 reação.

Abaixo estão listadas as abreviaturas para alguns reagentes orgânicos comuns referidos aqui:

- m*-CPBA: ácido *meta*-cloroperbenzóico
- DDQ: 2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
- 15 DEAD: Azodicarboxilato de dietila
- DIBAL-H: Hidreto de diisobutil alumínio
- DMAP: *N,N*-Dimetilaminopiridina
- DMF: *N,N*-Dimetilformamida
- HMPA: Hexametilfosforamida
- 20 LDA: Diisopropil amida de lítio
- LiHMDS: Amida de lítio bis (trimetilsilil)
- PCC: Clorocromato de piridínio
- TBAF: Fluoreto de tetrabutylamônio

THF: Tetraidrofurano

Procedimentos Gerais de Operação:

A menos que especificamente mencionado, as misturas de reação foram resfriadas para temperatura ambiente ou
5 abaixo, então saturadas, quando necessário, com água ou solução aquosa saturada de cloreto de amônio. Os produtos desejados foram extraídos por divisão entre água e um solvente imiscível em água apropriado (por exemplo, acetato de etila, diclorometano, éter dietílico). Os extratos
10 contendo o produto desejado foram lavados apropriadamente com água, seguido por uma solução saturada de salmoura. Em ocasiões onde o extrato contendo produto parecia conter oxidantes residuais, o extrato foi lavado com uma solução a 10% de sulfito de sódio em solução de bicarbonato de sódio,
15 antes do procedimento de lavagem mencionado anteriormente. Em ocasiões onde o extrato contendo produto parecia conter ácidos residuais, o extrato foi lavado com solução de bicarbonato de sódio aquoso, saturado, antes do procedimento de lavagem mencionado anteriormente (exceto
20 naqueles casos onde o produto desejado, propriamente, tinha caráter ácido). Em ocasiões onde o extrato contendo produto parecia conter bases residuais, o extrato foi lavado com solução de ácido cítrico aquoso a 10%, antes do procedimento de lavagem mencionado anteriormente (exceto
25 naqueles casos onde o produto desejado propriamente possui caráter básico). Após a lavagem, os extratos contendo produto desejado foram secos sobre sulfato de magnésio anidro e então filtrados. Os produtos brutos foram então isolados por remoção do(s) solvente(s) por evaporação
30 giratória sob pressão reduzida, em uma temperatura

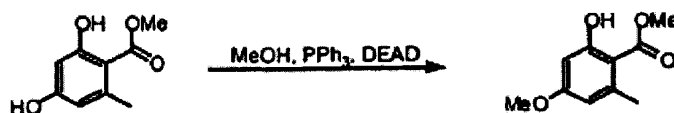
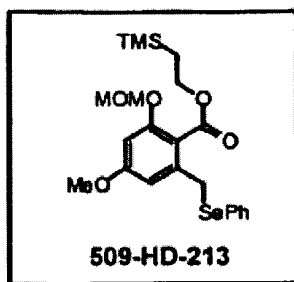
apropriada (geralmente menos que 45°C).

Em ocasiões onde o óxido de trifenilfosfina era um subproduto maior da reação, a mistura de reação foi adicionada diretamente a um grande volume de hexano agitado em poço. O precipitado resultante de óxido trifenilfosfina foi removido por filtração e o filtrado processado da maneira comum.

Procedimentos Gerais de Purificação:

A menos que especificamente mencionado, a purificação cromatográfica se refere a cromatografia de cintilação de coluna sobre sílica, usando um solvente simples ou solvente misturado como eluente. Os eluatos contendo o produto desejado apropriadamente purificado foram combinados e concentrados sob pressão reduzida em uma temperatura apropriada (geralmente inferior a 45°C) para massa constante. Os compostos finais foram dissolvidos em acetonitrila aquosa a 50%, filtrados e transferidos para ampolas, então secos por congelamento sob vácuo alto antes da sujeição ao teste biológico.

Síntese para Intermediários Usados Comumente:

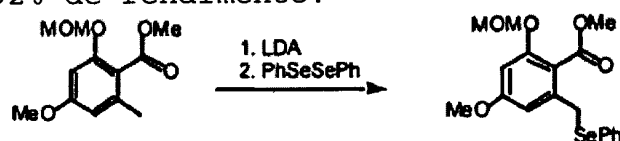


Material de partida (50,0 g, 0,27 mol) foi dissolvido em 650 ml de THF a 0°C. Trifenilfosfina (93,6 g,

0,35 mol) foi adicionada, seguido por metanol (12,2 ml, 0,30 mol) e azodicarboxilato de dietila (56,2 ml, 0,35 mol). Após agitação a 0°C por 1 hora e meia, a mistura de reação foi concentrada, redissolvida em éter dietílico, lavada com solução de hidróxido de sódio 1N. A camada aquosa foi acidificada com ácido clorídrico concentrado e extraída com éter dietílico. Após purificação sob coluna de sílica gel, 42,0 g de **509-HD-207** foi obtido como um sólido amarelo pálido em 78% de rendimento.

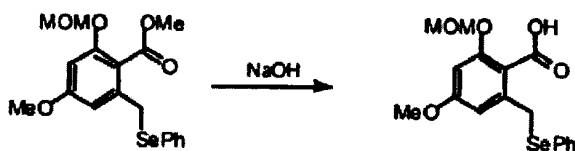


A um frasco de reação contendo NaH (95%, 14,5 g, 0,57 mol) em 1L de THF a 0°C foi adicionado **509-HD-207** (75,0 g, 0,38 mol) em 0,5 L de THF. Após agitação por meia hora, éter metílico clorometila (43,6 ml, 0,57 mol) foi adicionado. Após agitação a 0°C por 1 hora, o mesmo foi aquecido a temperatura ambiente. A reação foi saturada com água e extraída com pentano. Após purificação sob coluna de sílica gel, 83 g de **509-HD-209** foram obtidos como óleo incolor em 92% de rendimento.

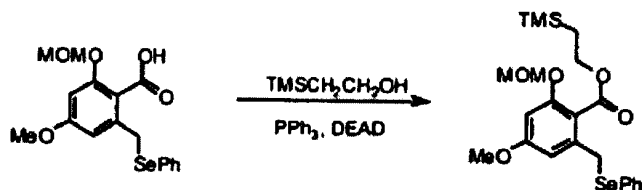


Diisopropil amina (68,1 ml, 486 mol) foi dissolvida em 1L de THF a 0°C. *n*-BuLi (2,5 M, 207 ml) foi adicionado. A solução foi agitada por 20 minutos, e então resfriada para -78°C. A solução de **509-HD-209** (77,8 g, 324 mol) em 250 ml de THF foi adicionada lentamente. Uma hora mais tarde a solução de disselenido de difenila (85,9 g, 275 mol) em 250 ml de THF foi adicionada. Após agitação a -78°C por 1 hora, a reação foi saturada com solução de cloreto de

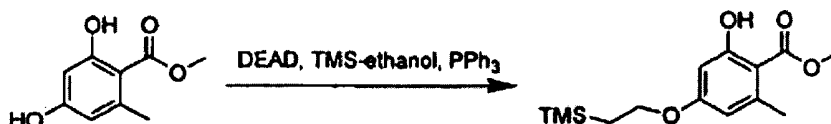
amônio saturado, e extraída com éter dietílico. Após purificação sob coluna de sílica gel, 90,2 g de 509-HD-211 foi obtido como um óleo amarelo pálido em 68% de rendimento.



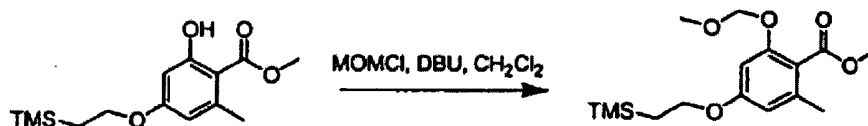
5 509-HD-211 (90,2 g, 228 mmol) foi dissolvido em 500 ml de etanol. Solução de hidróxido de sódio (1N, 456 ml) foi adicionada. A solução resultante foi aquecida sob refluxo por 12 horas. A mistura de reação foi acidificada com 1N ácido clorídrico, extraída com éter dietílico e
10 concentrada, fornecendo 84,6 g de 509-HD-212 como um sólido amarelo pálido com 97% de rendimento.



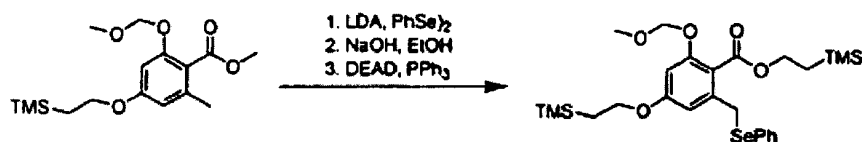
509-HD-212 (84,6 g, 222 mmol) e trifenilfosfina (75,7 g, 289 mmol) foi dissolvido em uma mistura de 500 ml de éter dietílico e 125 ml de tolueno a 0°C. 2-(trimetilsilil) etanol (38,2 ml, 266 mmol) e azodicarboxilato de dietila (45,4 ml, 289 mmol) foram adicionados respectivamente. Após agitação por 10 minutos, os mesmos foram aquecidos a temperatura ambiente. Grande quantidade de pentano foi adicionada para precipitar o
15 sólido. Após filtração, o produto bruto foi purificado sob coluna de sílica gel e 80,0 g de 509-HD-213 foi obtido como um óleo amarelo pálido em 75% de rendimento.



A uma solução de material de partida (157 g, 0,86 mol) em 1,6 L de tolueno (ligeiramente nebulosa), TMS-etanol (150 g, 1,27 mol, 1,48 equivalentes), e PPh_3 (440g, 1,68 mol, 1,95 equivalentes) foram adicionados. Após resfriada para 0°C , DEAD (725 ml de solução a 40%, 1,29 mol, 1,5 equivalentes.) foi lentamente adicionado por funil de gotejamento enquanto mantendo a temperatura interna abaixo de 10°C em três horas. Após agitação a temperatura ambiente por 48 horas, o mesmo foi derramado na solução rápida agitada de hexanos (12 L). O sólido foi filtrado através de uma almofada de celite e a almofada foi lavada com 1L de hexanos. Os filtrados foram combinados e concentrados para fornecer o produto bruto como um óleo marrom. O óleo foi purificado sob sílica gel com Hexanos/ EtOAc (15:1, 10:1, 6:1) para fornecer 140 g do produto como um sólido esbranquiçado.



O fenol (140 g, 0,49 mol) foi dissolvido em 400 ml de CH_2Cl_2 , DBU (135,5 ml, 0,91 mol, 1,85 equivalentes) foi adicionado. Após resfriado para 0°C , MOMCl (66 ml, 0,87 mol, 1,78 equivalentes) foi adicionado. Após agitação a temperatura ambiente por 24 horas, o mesmo foi saturado com NH_4Cl saturado, extraído com EtOAc . A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca e concentrada a securo. O produto bruto foi purificado sobre coluna com Hexanos/ EtOAc , 10:1, 6:1 para fornecer 132 g do produto desejado (82% de rendimento).

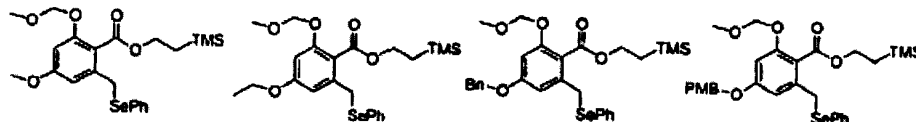


A uma solução de diisopropilamina (143,6 ml, 1,02 mol, 2,3 equivalentes) em 320 ml de THF, *n*-BuLi (422,6 ml, 2,5 M) foi adicionado a 0°C por funil de adição, enquanto controlando a temperatura interna em torno de 5°C. Após 5 minutos naquela temperatura, a reação foi resfriada para -78°C. Uma solução do material de partida (145 g, 0,44 mol) em 475 ml de THF foi adicionada por funil de adição enquanto a temperatura interna foi controlada em ou abaixo de -70°C. Após adição, a mesma foi agitada a -70°C por 30 minutos. Então naquela temperatura, uma solução de PhSe₂ (140 g, 0,45 mol, 1 equivalente) em 400 ml de THF foi adicionada por funil de adição. Após adição, a mesma foi agitada a -78°C por 45 minutos. A reação foi saturada com NH₄Cl saturado, diluída com EtOAc. Ela foi aquecida para temperatura ambiente. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca e concentrada a securo. O produto bruto foi usado sem purificação na próxima etapa.

O produto bruto da última etapa foi dissolvido em 300 ml de EtOH. Então 300 ml de 1N NaOH foram adicionados. A reação foi aquecida a 80°C por toda a noite. Após resfriada, a mesma foi transferida para um funil separador e lavada com Hexanos. A camada aquosa foi acidificada a 0°C com HCl 1N para pH=3. Então foi extraída com EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas e concentradas a securo. O ácido cru foi usado na próxima etapa sem purificação.

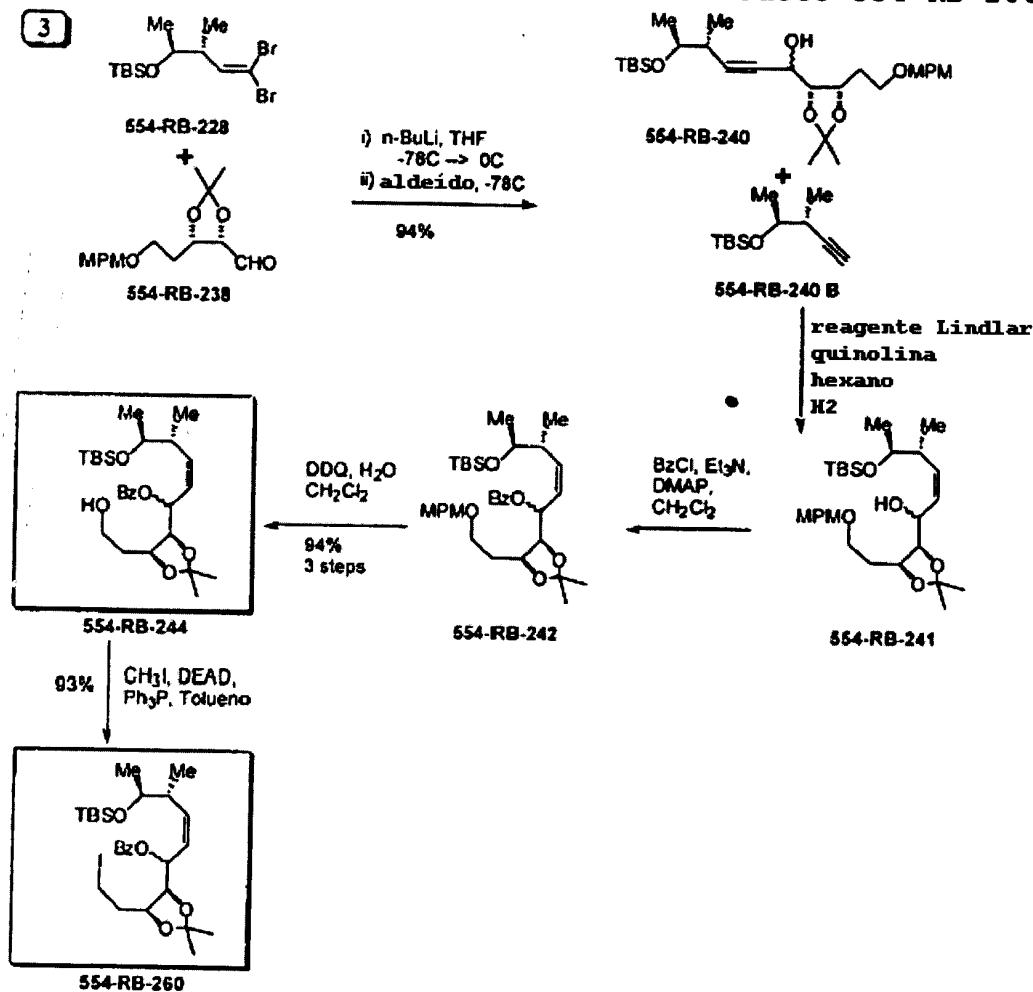
A esterificação foi realizada de acordo com a

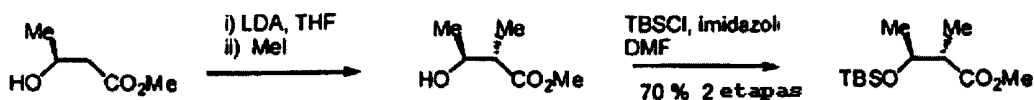
primeira etapa usando DEAD (200g), PPh_3 (330 g) e TMS-etanol (150 g) em 1,4 L de tolueno para fornecer 145 g de produto após cromatografia de coluna.



Outras peças aromáticas de substituições C-14 tais como metila, etila, benzila, PMB (MPM) etc. foram feitas de modo análogo por substituição da primeira etapa com álcoois correspondentes, tais como metanol, etanol, álcool benzílico, ou álcool de PMB etc.

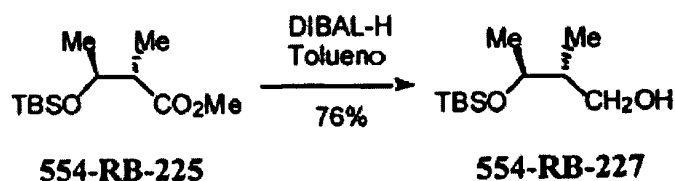
Síntese do álcool 554-RB-244 e iodeto 554-RB-260



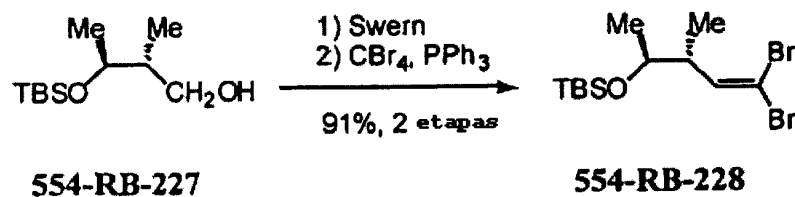
**3-hidroxibutirato de metila 554-RB-224****554-RB-225**

A uma solução agitada de diisopropilamina (2 equivalentes, 366 mmol, 51,3 ml) em THF seco (200 ml) a -78°C foi adicionada lentamente uma solução 1,6M de n-BuLi (2 equivalentes, 366 mmol, 230 ml) por um período de 20 minutos. A mistura de reação foi aquecida a 0°C e deixada agitar por 45 minutos após o que a solução foi resfriada de volta para -78°C. Então, uma solução de 3-hidroxibutirato de metila (21,6 g, 183 mmol) em THF seco (100 ml) foi adicionada lentamente por um período de 20 minutos após o que MeI puro (5 equivalentes, 915 mmol, 57 ml) foi adicionada por um período de 5 minutos. A mistura de reação foi deixada agitar por 10 minutos a -78°C então aquecida para temperatura ambiente, e agitada por 2 horas. A reação foi saturada com uma solução saturada de NH₄Cl (350 ml), extraída com Et₂O (3 x 400 ml), os extratos orgânicos combinados foram lavados com uma solução saturada de NH₄Cl (350 ml), água (2 x 450 ml), salmoura (450 ml), secos com K₂CO₃, filtrados e concentrados. O álcool bruto 555-RB-224 foi dissolvido em DMF seco (100 ml), imidazol (2,5 equivalentes, 363 mmol, 24,7 g) foi adicionado e a mistura foi resfriada para 0°C em banho de gelo/água. Então TBSCl (1,2 equivalentes, 33,0 mmol, 5 g) foi adicionada, a mistura foi deixada aquecer lentamente para temperatura ambiente e foi agitada por 16 horas, após o que uma solução saturada de NaHCO₃ (250 ml) foi adicionada. A mistura foi extraída com Et₂O (3 x 250 ml) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com uma solução saturada de NaHCO₃

(350 ml), água (3 x 350 ml), salmoura (350 ml), secos com Na_2SO_4 , filtrados e concentrados. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel usando 5% EtOAc/hexano para fornecer 31,7 g (129 mmol, 70% 2 etapas) do composto protegido **554-RB-225**.

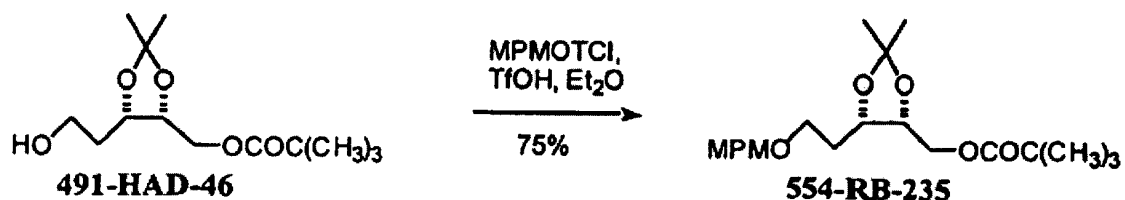


Em um frasco de 5 L de três gargalos equipado com agitação mecânica foi colocado **554-RB-225** (221 mmol, 54,5 g) dissolvido em tolueno (750 ml). A mistura foi resfriada para -78°C e DIBAL-H (1M em tolueno, 2,5 equivalentes, 553 mmol, 553 ml) foi adicionado lentamente. A mistura foi deixada agitar a -78°C por 15 minutos após o que foi aquecida para 0°C e agitada por 2 horas. A reação foi saturada com MeOH (10 equivalentes, 2,2 mol, 89 ml) a -78°C e deixada aquecer para temperatura ambiente, Et_2O (2,5 L) e uma solução saturada de Na_2SO_4 (1 L) foram adicionados e a solução foi agitada por toda a noite. Mistura foi filtrada através de celite e o sólido foi lavado com Et_2O (2 x 1L). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia sob sílica gel usando 10-15% EtOAc/hexano para fornecer 40,6 g (186 mmol, 76%) de álcool **554-RB-227**.



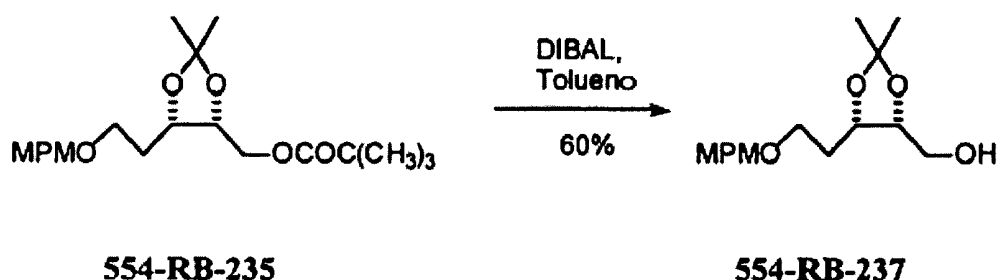
A uma solução de cloreto de oxalila (2 equivalentes, 372 mmol, 33,0 ml) em CH_2Cl_2 (800 ml), DMSO (4

equivalentes, 744 mmol, 53,0 ml) foi adicionado a -78°C . Após 30 minutos a -78°C , uma solução de álcool **554-RB-227** (186 mmol, 40,6 g) em CH_2Cl_2 (200 ml) foi adicionada por um período de 15 minutos. Após 50 minutos a -78°C , Et_3N (4
5 equivalentes, 744 mmol, 104 ml) foi adicionado e a reação foi aquecida para 0°C e agitada por 45 minutos. A mesma foi saturada com uma solução saturada de NH_4Cl (500 ml), extraída com EtOAc (1 x 2 L, 2 x 400 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas com Na_2SO_4 , filtradas e
10 concentradas. O aldeído produto bruto foi filtrado através de uma coluna pequena de sílica gel com 10% EtOAc /hexano. A uma solução de PPh_3 (3 equivalentes, 558 mmol, 146 g) em CH_2Cl_2 (2 L), CBr_4 (1,5 equivalentes, 279 mmol, 92,5 g) foi adicionado a 0°C . Então, uma solução de aldeído e Et_3N (1
15 equivalentes, 186 mmol, 26 ml) em CH_2Cl_2 (200 ml) foi adicionada. A solução foi agitada sob nitrogênio, a temperatura ambiente por uma hora, após o que a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 , derramado em hexano (2,5 L) e agitado. O
20 precipitado foi filtrado através de celite e o filtrado foi concentrado. Purificação por cromatografia sob sílica gel usando CH_2Cl_2 como eluente forneceu 62,9 g (169 mmol, 91% 2 etapas) de **554-RB-228**.



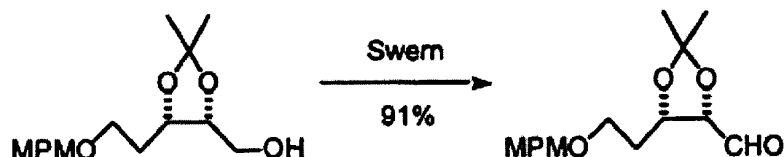
Um frasco de 5 litros, três gargalos foi equipado
25 com agitação mecânica, banho de resfriamento e fluxado com nitrogênio. Então, uma solução de álcool **491-HAD-46** (202

mmol, 52,5 g) e MPMOTCI (2 equivalentes, 404 mmol, 115,5 g) em Et₂O (1 L) foi adicionada ao frasco e resfriada para 0°C. Uma solução de TfOH (1,5 ml) em Et₂O (120 ml) foi adicionada lentamente com uma bomba de seringa por um
5 período de 50 minutos. Então, uma solução saturada de NaHCO₃ (500 ml) foi adicionada, a mistura foi extraída com Et₂O (2 x 700 ml); os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (2 x 1 L), secos sobre Na₂SO₄ e concentrados. O resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂, derramado
10 hexano (2,5 L), o precipitado foi filtrado através de celite e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel usando 5-10% EtOAc/hexano como eluente para fornecer 57,3 g (151 mmol, 75%) do álcool protegido **554-RB-235**.

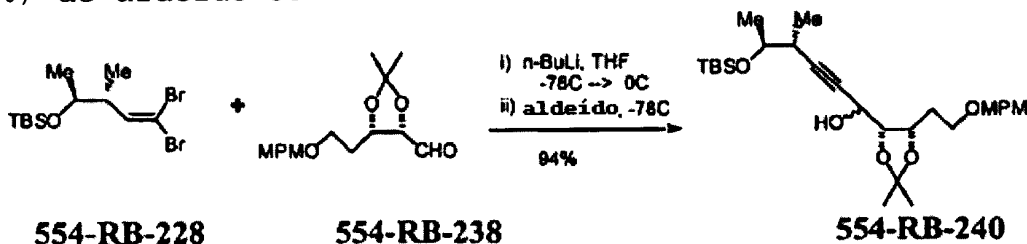


15 Em um frasco de 3 litros, três gargalos equipado com agitação mecânica foi colocado **554-RB-235** (151 mmol, 57,3 g) dissolvido em tolueno (750 ml). A mistura foi resfriada para -78°C e DIBAL-H (1M em tolueno, 2,65 equivalentes, 400 mmol, 400 ml) foi adicionado lentamente. A mistura foi
20 deixada agitar a -78°C por 10 minutos, após o que foi aquecida para 0°C e agitada por 20 minutos. A reação foi saturada com MeOH (10 equivalentes, 1,5 mol, 61 ml) a -78°C e deixada aquecer para temperatura ambiente. Et₂O (2,5 L) e uma solução saturada de Na₂SO₄ (1L) foram adicionados e a

solução foi agitada por toda a noite. Mistura foi filtrada através de celite e o sólido foi lavado com Et₂O (2 x 1L). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia sob sílica gel usando 20-40% EtOAc/hexano para fornecer 27 g (91 mmol, 60%) de álcool **554-RB-237**.

**554-RB-237****554-RB-238**

A uma solução de cloreto de oxalila (2 equivalentes, 202 mmol, 18 ml) em CH₂Cl₂ (650 ml), DMSO (4 equivalentes, 404 mmol, 29 ml) foi adicionado a -78°C. Após 30 minutos a -78°C, uma solução de álcool **554-RB-237** (101 mmol, 30 g) em CH₂Cl₂ (100 ml) foi adicionada por um período de 30 minutos. Após 45 minutos a -78°C, Et₃N (4 equivalentes, 404 mmol, 56 ml) foi adicionado e a reação foi aquecida para 0°C e agitada por 45 minutos. A mesma foi saturada com uma solução saturada de NH₄Cl (250 ml), extraída com EtOAc (1 x 2 L, 2 x 250 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas com Na₂SO₄, filtradas e concentradas. O aldeído produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel com 10% EtOAc/hexano para fornecer 27 g (91,7 mmol, 91%) de aldeído **554-RB-238**.

**554-RB-228****554-RB-238****554-RB-240**

Dibromolefina **554-RB-228** (1,5 equivalentes, 138

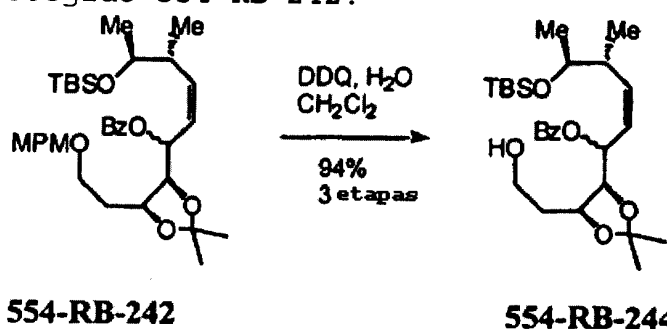
15



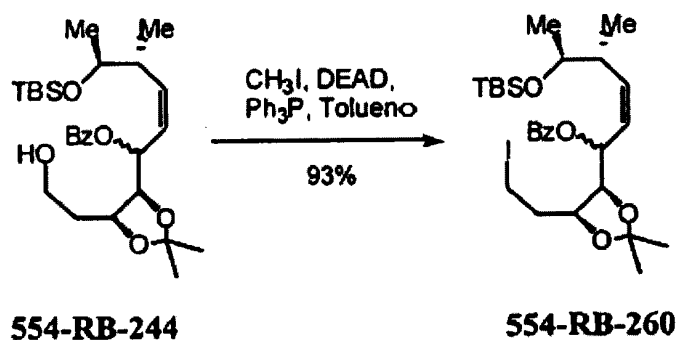
20

25

(3 equivalentes, 258 mmol, 30 ml) e DMAP (0,075 equivalentes, 6,45 mmol, 788 mg) foram adicionados e a mistura foi agitada por 96 horas a temperatura ambiente sob nitrogênio. A mistura foi diluída com EtOAc (2L) e uma
5 solução 0,1N de NaOH (800 ml). Camada orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 500 ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com uma solução 0,2N de NaOH (5 x 500 ml), salmoura, secos com Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O composto produto bruto foi
10 filtrado através de uma coluna de sílica gel com 5% EtOAc/hexano para fornecer um rendimento quantitativo do composto protegido 554-RB-242.

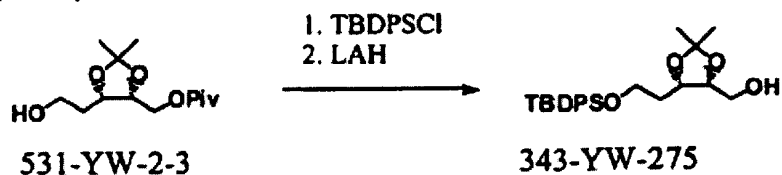


554-RB-242 foi dissolvido em CH₂Cl₂ (500 ml), H₂O (250 ml) e DDQ (1,1 equivalentes, 94,6 mmol, 21,3 g) foram
15 adicionados e a mistura foi agitada vigorosamente a temperatura ambiente por 4 horas. A mistura foi saturada com uma solução 0,2N de NaOH (500 ml) e diluída com EtOAc (2L). A camada orgânica foi separada e a fase aquosa foi retro extraída com EtOAc (2 x 500 ml). As camadas orgânicas
20 combinadas foram lavadas com uma solução 0,2N de NaOH (3 x 700 ml), salmoura (700 ml), secas com Na₂SO₄, filtradas e concentradas. O resíduo produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel usando 10% EtOAc/hexano para fornecer 39,9 g (81 mmol, 94% 3 etapas de acetileno) de
25 álcool livre 554-RB-244.



A uma solução de **554-RB-244** (6,09 mmol, 3,0 g) em tolueno (100 ml), Ph_3P (1,7 equivalentes, 10,4 mmol, 2,71 g) foi adicionado a temperatura ambiente. Então, CH_3I (1,3 equivalentes, 7,92 mmol, 0,49 ml) e DEAD (1,1 equivalentes, 6,70 mmol, 1,45 ml) foram adicionados ao mesmo tempo. A mistura foi agitada por 1 hora e meia a temperatura ambiente após o que a mesma foi derramada em hexano e agitada por 10 minutos. O precipitado foi filtrado e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia sob sílica gel usando 5% EtOAc/hexano para fornecer 3,40 g (5,64 mmol, 93%) de iodeto **554-RB-260**.

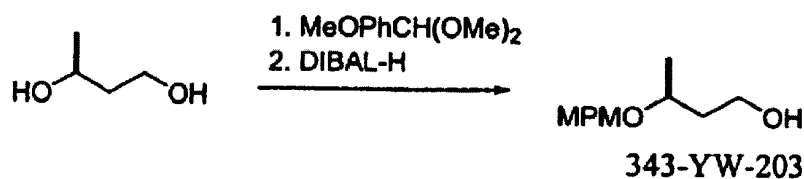
Preparação de segmento acíclico da série C4-H:



A uma solução de **531-YW-2-3** (7,5 g) em 20 ml de DMF, imidazol (5 g) e TBDPSCl (8,4 g) foram adicionados. Durante a adição foi observado exoterma. Após 3 horas, a mesma foi diluída com EtOAc, lavada com NH₄Cl aquoso, saturado e salmoura. Após secagem e filtração concentrada. O produto bruto foi purificado sob sílica gel com Hexanos/EtOAc, 20:1, e 10:1 para fornecer 11,0 g do produto desejado.

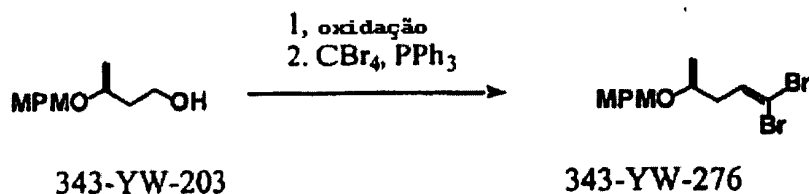
20 O produto foi dissolvido em 200 ml de THF. LAH (1,4

g) foi adicionado a 0°C. Após 10 minutos a 0°C, o mesmo foi saturado com água, 1N NaOH. A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 1 hora. Então foi filtrada. Os filtrados combinados foram concentrados a secura. O produto
5 bruto foi purificado sob sílica gel com Hexanos/EtOAc, 10:1, 4:1, e 2:1 para fornecer 9,0 g do produto desejado com espectros ¹H NMR satisfatórios, 343-YW-275.



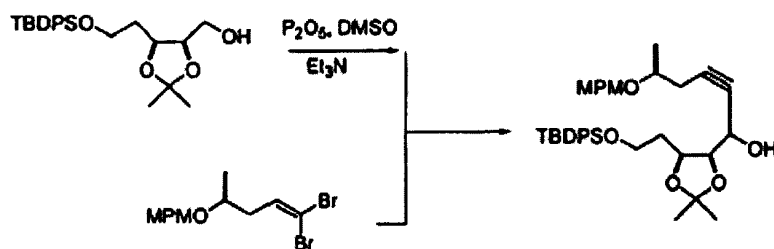
A uma solução de (s)-3-hidróxi butanol disponível comercialmente (10 g, Aldrich) em 50 ml de DMF, TsOH (20
10 mg, catalítico) e MeOPhCH(OMe)₂ (24 g) foram adicionados. Após 3 horas a 35°C em um rotoevaporador com vácuo leve, a mesma foi resfriada e saturada com NaHCO₃ aquoso, saturado. A mistura foi extraída com EtOAc (3x). As camadas orgânicas foram lavadas com salmoura (2 vezes), secas e concentradas.
15 O produto bruto foi evaporado com tolueno (3 vezes).

O produto bruto foi dissolvido em 700 ml de CH₂Cl₂. A 0°C, solução de DIBAL-H (200 ml, 1,0 M, excesso) foi adicionada. A reação foi aquecida para temperatura ambiente por toda a noite. Então foi saturada com metanol (50 ml),
20 Na₂SO₄ saturado a 0°C. A mistura foi diluída com Et₂O (1,5L). Após agitação por 5 horas, ela foi filtrada através de uma almofada de Celite. O filtrado foi concentrado para fornecer um óleo. O óleo foi purificado sob sílica gel com Hexanos/EtOAc, 10:1, 6:1, 3:1, e 1:1 para fornecer 24 g do
25 produto desejado, 343-YW-203.



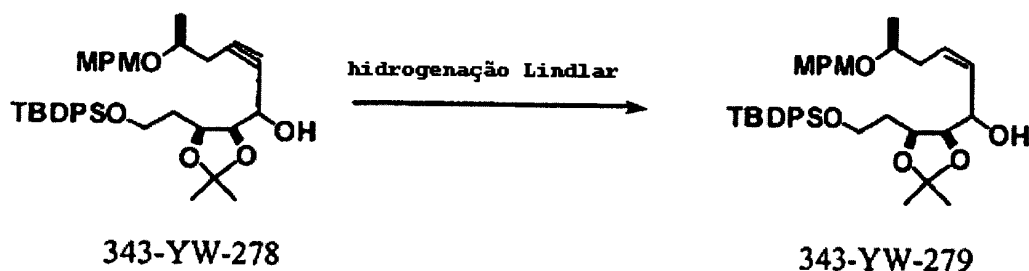
A uma solução de DMSO (3,7 ml) em 150 ml de CH_2Cl_2 , uma solução de 343-YW-203 (3,6g) em 50 ml de CH_2Cl_2 foi adicionada. A 0°C , P_2O_5 sólido (6,06 g) foi adicionado. A reação foi aquecida para temperatura ambiente. Após 5 agitação a temperatura ambiente por 1 hora, a reação ficou rosa claro e foi resfriada para 0°C . Et_3N (12 ml) foi adicionado. Após 15 minutos a 0°C , ela foi aquecida para temperatura ambiente. Após 10 minutos, a mesma foi saturada com NH_4Cl saturado, e extraída com CH_2Cl_2 (2 vezes). As 10 camadas orgânicas foram secas e concentradas. O produto bruto foi suspenso em Et_2O e filtrado. Os filtrados foram concentrados a secura.

A uma solução de PPh_3 (11,6g) em 30 ml de CH_2Cl_2 , CBr_4 (7,4 g) foi adicionado a 0°C . A temperatura interna foi 15 controlada abaixo de 10°C . Após 10 minutos, uma solução de aldeído em 20 ml de CH_2Cl_2 foi adicionada. A temperatura interna foi para 20°C . Ela foi aquecida para temperatura ambiente e agitada por 1 hora. Então foi derramada em uma solução de pentano com agitação rápida. Os filtrados foram 20 concentrados. O produto bruto foi purificado sob coluna de sílica gel com Hexanos/ EtOAc , 20:1, 15:1, 10:1 para fornecer 4,4 g de O produto desejado, 343-YW-276.

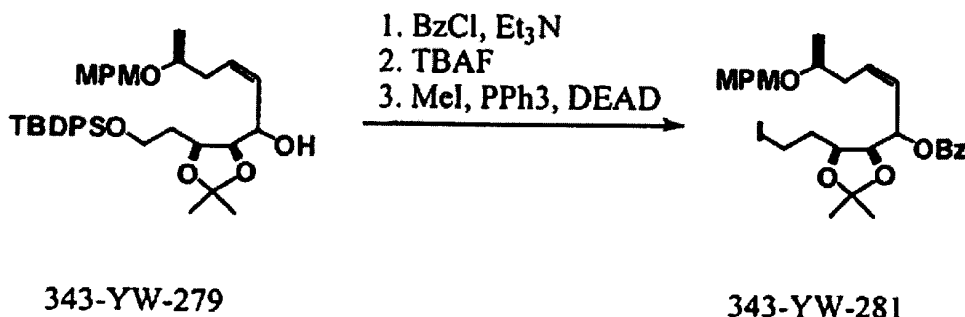


Oxidação de álcool: A uma solução de 343-YW-275 (3,6 g) em 25 ml de CH_2Cl_2 , DMSO (1,84 ml) foi adicionado seguido por P_2O_5 (3,65 g) sólido a 0 °C. Então ela foi aquecida para temperatura ambiente por 1 hora. Após resfriada para 0°C, Et_3N (5,94 ml) foi adicionada. Após agitação a 0°C por 30 minutos, foi aquecida para temperatura ambiente. Após agitação a temperatura ambiente por 3 horas, a mesma foi saturada com NH_4Cl saturado, e extraída com CH_2Cl_2 (2 vezes). As camadas orgânicas foram lavadas com salmoura, secas e concentradas. O produto bruto foi purificado sob sílica gel com Hexanos/ $EtOAc$, 10:1, 6:1, e 4:1 para fornecer 2,5 g de aldeído, **343-YW-277**.

Acoplamento: A uma solução de 343-YW-276 (4,5 g, 12,36 mmol, 2 equivalentes) em 35 ml de THF, $n-BuLi$ (5,4 ml, 2,5M, 2,2 equivalentes) foi adicionado a -78°C. Após 10 minutos a -78°C, a mesma foi aquecida para temperatura ambiente por 30 minutos. Após resfriada de volta para -78°C, uma solução de **343-YW-277** (2,5 g, 6,06 mmol, 1 equivalente) em 10 ml de THF foi adicionada. A mesma foi então aquecida a 0°C, após 30 minutos. Após 4 horas a 0°C, foi saturada com NH_4Cl aquoso, saturado, extraída com $EtOAc$ (2x). As camadas orgânicas foram lavadas com salmoura, secas e concentradas. O produto bruto foi purificado sob sílica gel com Hexanos/ $EtOAc$, 20:1, 15:1, 10:1, 6:1 para fornecer 2,5 g do produto desejado, **343-YW-278** juntamente com **343-YW-276** recuperado.



A uma solução de 343-YW-278 (2,50 g) em 100 ml de hexanos, catalisador Lindlar (330 mg, catalítico) e quinolina (50 μ L, catalítica) foram adicionados. Após ser desgaseificada sob vácuo e reenchida com H_2 por várias vezes, a mesma foi agitada sob balão de hidrogênio por 3 horas. Então o catalisador foi filtrado e catalisador fresco foi adicionado. Após desgaseificação, o mesmo foi agitado sob hidrogênio por toda a noite. A reação foi filtrada através de celite. Os filtrados foram combinados e concentrados a secura para fornecer 2,4 g do produto desejado, 343-YW-279.



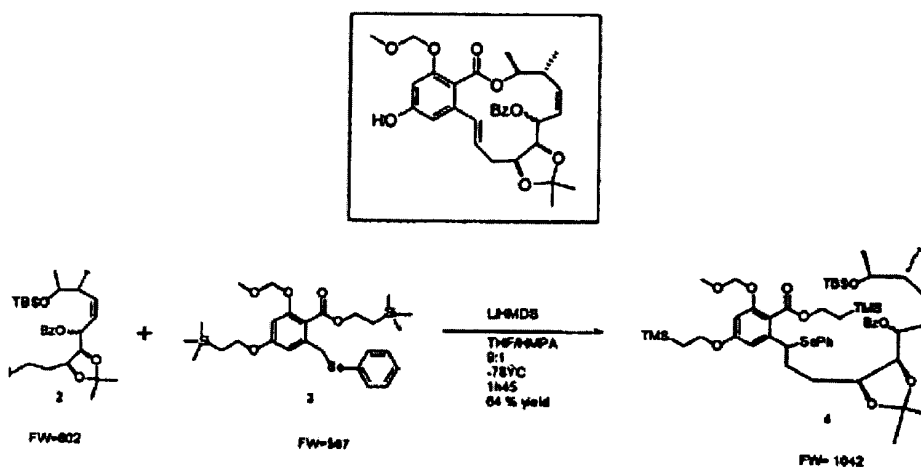
A uma solução de 343-YW-279 (2,4 g) em 15 ml de CH_2Cl_2 , BzCl (0,9 ml), Et_3N (2 ml) e DMAP (50 mg) foram adicionados. Após 18 horas, outros 200 μ L de BzCl foram adicionados. Após um total de 24 horas, a mesma foi saturada com NH_4Cl aquoso, saturada e extraída com EtOAc (2x). As camadas orgânicas foram lavadas com salmoura, secas e concentradas. O produto bruto foi purificado sob sílica gel com Hexanos/EtOAc, 20:1, 10:1, e 6:1 para

fornecer 2,2 g do éster desejado.

A uma solução do éster da última etapa em 10 ml de THF, TBAF sólido foi adicionado. Após 18 horas, o mesmo foi saturado com NH_4Cl saturado e extraído com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca e concentrada. O produto bruto foi purificado sob sílica gel com Hexanos/EtOAc, 10:1, 6:1, 4:1, e 2:1 para fornecer 1,45 g de álcool.

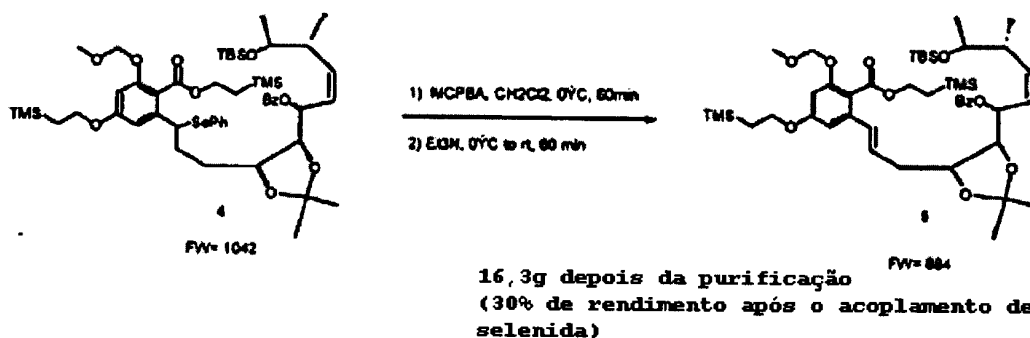
A uma solução do álcool da última etapa e PPh_3 (1,3 g) em 20 ml de tolueno, DEAD (750 μL) e MeI (250 μL) foram adicionados simultaneamente a temperatura ambiente. Após 30 minutos, ela foi diluída com CH_2Cl_2 para uma solução clara. Então foi derramada em pentanos com agitação rápida. A precipitação foi filtrada através de uma almofada de celite. O filtrado foi concentrado. O produto bruto foi purificado sob sílica gel com Hexanos/EtOAc, 20:1, 10:1, 8:1 para fornecer 1,5 g do produto desejado, 343-YW-281. ^1H NMR satisfatório foi obtido.

Preparação Adiantada de Intermediário de Fenol para Síntese de Análogo C14:



Iodeto 2 (4,94 g, 8,2 mmol, 1,0 equivalentes) e selenido 3 (7,00 g, 12,3 mmol, 1,5 equivalentes) foram

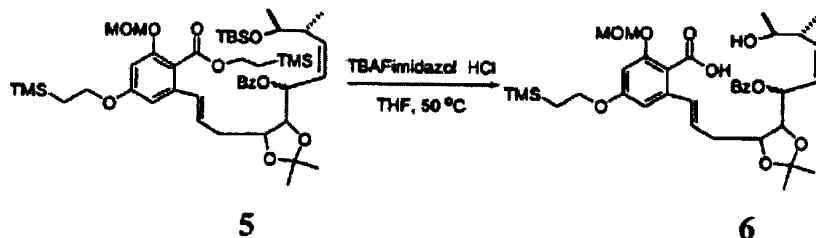
dissolvidos em HMPA (10,0 ml) e THF (90 ml). A mistura resultante foi magneticamente agitada a -78°C e LiHMDS lentamente adicionado por mais de 50 minutos (18,0 ml, 9,0 mmol, 1,1 equivalentes, LiHMDS 0,5M em THF, taxa de adição de 0,32 ml/min). A mistura de reação foi agitada 1 hora e 45 minutos a -78°C , saturada com NH_4Cl saturado (200 ml), diluída com H_2O , e acetato de etila adicionado (500 ml). As camadas foram separadas e a aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 500 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com H_2O (2 x 300 ml), secas com Na_2SO_4 , filtradas, e concentrada sob pressão reduzida. O óleo produto bruto foi purificado em uma coluna SiO_2 (malha de sílica 230-400). O produtos foram dissolvidos em hexano antes de serem carregados na coluna. Eluição: 3%, então 5% acetato de etila/hexano. O produto desejado 4 (5,43 g, 64% de rendimento) foi isolado como óleo amarronzado viscoso.



O substrato bruto 4 (mistura de selenida 3 e material acoplado 4, <58,9 mmol) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (750 ml), resfriado para 0°C e adicionado em pequenas porções MCPBA (Aldrich 57-86%, 43,5 g, > 144 mmol, 2,4 equivalentes).

As primeiras porções são exotérmicas e em direção ao final da adição, não há exoterma, T_{max} foi 4°C . Agitada por 45 minutos a 0°C , trietilamina (50 ml, 357 mmol, 6

equivalentes) foi adicionada LENTAMENTE! EXOTÉRMICA! $T_{max}=10^{\circ}\text{C}$. Uma vez que o exoterma cessou, a mistura de reação foi aquecida para temperatura ambiente. Agitada por 60 minutos naquela temperatura, uma solução de NaS_2O_3 (51,5 g) foi preparada usando NaHCO_3 saturado e água destilada. Camadas foram separadas; a aquosa foi extraída duas vezes com CH_2Cl_2 . As camadas orgânicas combinadas foram secas com Na_2SO_4 , filtradas, concentradas, adicionado material bruto de uma operação em escala menor anterior, purificado em uma coluna SiO_2 (1,25 kg de malha 230-400 de sílica da Silicycle). O material bruto foi carregado na coluna como uma pasta preparada com 3% acetato de etila/hexano e malha 230-400 de sílica. Eluição: 3% (8L), 7,5% (8L) e 10% (6L) acetato de etila/hexano. O material desejado 5 (16,3 g, 30% de rendimento combinado desde o acoplamento de selenida) é um óleo viscoso.



Substrato 5 foi dissolvido em THF (43 ml), adicionada uma solução de TBAF tamponada imidazol.HCl (60,5 ml, 60,5 mmol de TBAF, 3,4 equivalentes de TBAF 1 M em THF e 45 mmol de imidazol.HCl, 2,5 equivalentes de imidazol HCl). A solução tamponada foi preparada como se segue: imidazol.HCl foi dissolvido em uma solução comercial 1 M de TBAF/THF para fornecer uma molaridade de imidazol.HCl resultante de 0,75 M. A mistura de reação resultante foi agitada 2 minutos a temperatura ambiente então foi adicionada, gota a gota, uma solução TBAF regular (76 ml,

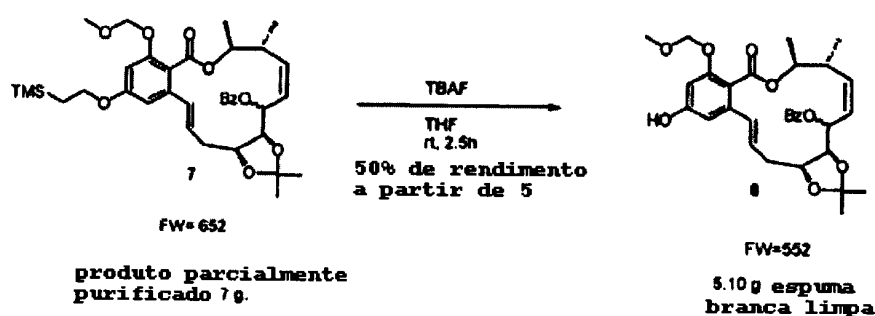
5



15

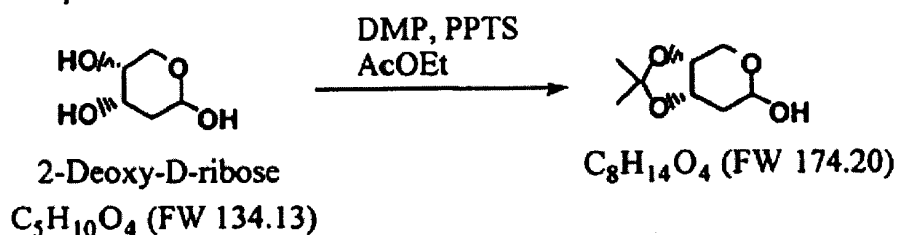
20

combinadas foram lavadas com salmoura, secas com Na_2SO_4 e concentradas sob pressão reduzida, purificadas sobre uma coluna de SiO_2 (250 g de malha 230-400 sílica da Silicycle). O material bruto foi dissolvido em CH_2Cl_2 antes de ser carregado na coluna. Eluição: 15%, 25 %, 35% acetato de etila/hexano. O macrociclo desejado 7 (7 g) ainda estava ligeiramente contaminado e foi usado diretamente na próxima etapa.



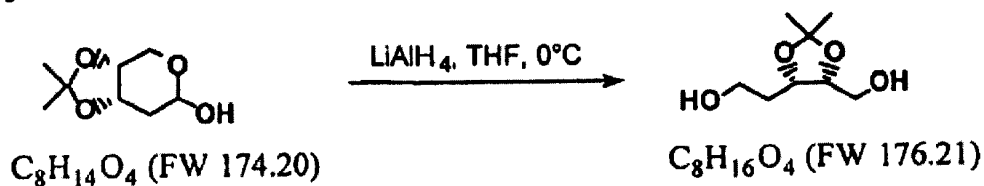
A uma solução de 7 (7 g, <18 mmol, 1,0 equivalentes) em THF (40 ml) a temperatura ambiente, foi adicionado, gota a gota, TBAF (85 ml, 85 mmol, 4,7 equivalentes, TBAF 1 M em THF). A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente por 3 horas, e então saturada com NH_4Cl saturado (250 ml) e Et_2O (250 ml). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com Et_2O (2 x 150 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 x 100 ml), secas com Na_2SO_4 e concentradas sob pressão reduzida, purificadas sobre uma coluna de SiO_2 (75 g de malha 230-400 sílica da Silicycle). O material bruto foi dissolvido em CH_2Cl_2 (15-20 ml) antes de ser carregado na coluna. A coluna foi preparada usando 25% acetato de etila/hexano. Eluição: 25%, 35%, 50% acetato de etila/hexano. O material desejado 8 (5,10 g, 50% de rendimento combinado a partir de 5) é uma espuma branca.

Preparação do Intermediário para Série de
Modificação C3-C4:



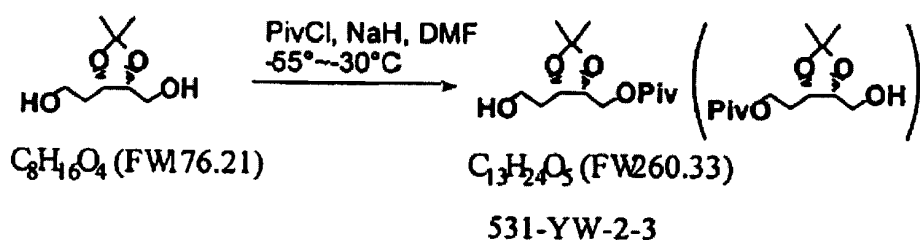
A suspensão agitada de 2-deóxi-D-ribose (100,8 g, 0,75 mol, comercialmente disponível da TCI) em EtOAc (800 ml), foram adicionados 2-metoxipropeno (94 ml, 0,98 mol, 1,3 equivalentes, Aldrich) e pPTS (4,16 g, 17 mmol, 2 mol%, Aldrich) a temperatura ambiente sob N_2 . A mistura foi agitada vigorosamente por 3 horas.

Então o resíduo insolúvel (SM restante) foi filtrado e TEA (4,6 ml, 2 equivalentes para PPTS) foi adicionado ao filtrado. O filtrado resultante foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash de sílica gel (sílica gel 4 kg, hexano-EtOAc 9:1 para 1:1 como eluente) para fornecer 68 g do composto desejado como óleo incolor (52%).



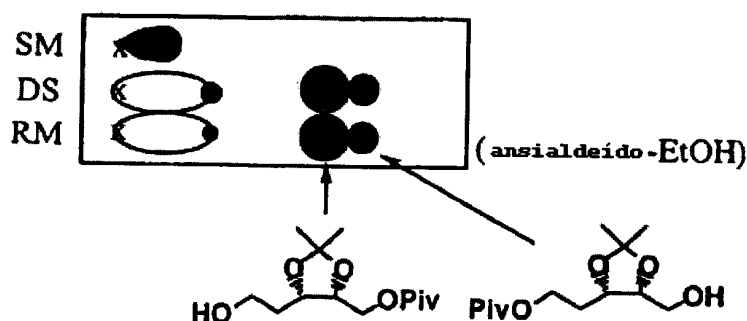
A suspensão agitada de $LiAlH_4$ (9,26 g, 0,244 mol, 1,25 equivalente, Wako) em THF (200 ml) resfriada um banho de gelo/salmoura, foi adicionado, gota a gota, SM (68 g, 0,39 mol) em THF (600 ml +100 ml enxágüe) sob N_2 (em cerca de uma hora e meia). Então a mistura foi agitada por um adicional de 15 minutos. Após saturação por adição cuidadosa de MeOH, 9,26 ml de água, 9,26 ml de 10% NaOH aquoso, 27,78 ml de água foram adicionados sucessivamente e

a mistura foi agitada vigorosamente por 1 hora. Então, o material insolúvel foi filtrado usando Celite e lavado com EtOAc (500 ml x 4), e o filtrado resultante foi concentrado sob pressão reduzida, seco *in vacuo* para fornecer 62,23 g do produto bruto como um óleo amarelo claro (90,5%).



A suspensão agitada de NaH (8,09 g, 60% dispersão de óleo, 202 mmol, 2,2 equivalentes, Wako) em DMF (200 ml) resfriada em um banho de gelo/salmoura, foi adicionada gota a gota (16,2 g, 91,9 mmol) em DMF (500 ml+100 ml enxágüe) sob N₂. A mistura resultante foi agitada por 75 minutos a temperatura ambiente. Então a mistura foi resfriada para -55°C (temperatura interna)**, PivCl (12,5 ml, 102 mmol, 1,1 equivalentes, TCI) foi adicionada gota a gota (em cerca de 10 minutos). Após adição, a mistura foi deixada aquecer para -30°C.

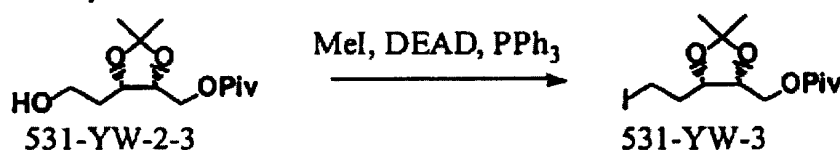
TLC (hexano-AcOEt2:3)



Saturação foi realizada por adição cuidadosa de NH₄Cl aquoso, saturado, então a mistura foi extraída com EtOAc (1L). Após re-extração da camada aquosa com EtOAc (500 ml), a fase orgânica combinada foi lavada com água (0,6 L x 3),

salmoura (0,3 L) e seca sobre Na_2SO_4 anidro. Após filtração do agente de secagem, o filtrado foi concentrado e o óleo marrom residual (25,43 g) foi purificado por cromatografia de coluna flash de sílica gel (sílica gel 2,8 kg, hexano-EtOAc 2:1 para 1:1 como eluente) para fornecer 3,73 g do mono-ol protegido, indesejado, menos polar, **531-YW-2-2** (16%) e 13,14 g de Produto desejado polar, **531-YW-2-3** (55%), respectivamente como óleo incolor.

Formação do Iodeto:

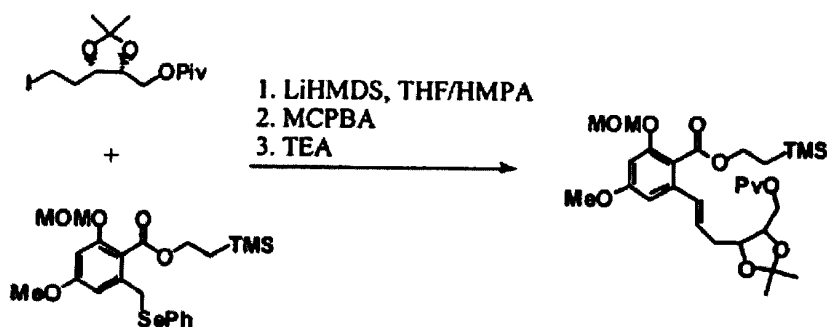


10 A uma solução de **531-YW-2-3** (9,5 g, 36,5 mmol) em 400 ml de tolueno, PPh_3 (18,3 g, 62,1 mmol, 1,9 equivalentes) foi adicionado. Então MeI (2,94 ml, 47 mmol, 1,3 equivalentes) e DEAD (6,29 ml) foram adicionados simultaneamente por duas bombas de seringa em 20 minutos.

15 Após agitação a temperatura ambiente por 20 minutos, o mesmo foi derramado em uma solução de pentano rápida agitada. O sólido foi dissolvido por uma pequena quantidade de CH_2Cl_2 e adicionado no pentano. A precipitação foi filtrada através de celite, a almofada foi lavada com

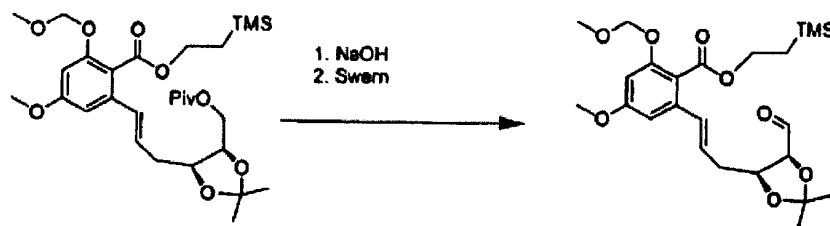
20 pentano. Os filtrados combinados foram concentrados. O óleo produto bruto foi purificado rapidamente em uma coluna curta de sílica gel com 20:1, 10:1, 6:1 Hex/EtOAc. Isto forneceu 11,6 g do iodeto **531-YW-3**.

Acoplamento:

**531-YW-4**

A uma solução de iodeto (531-YW-3, 11,6 g, 31,3 mmol) e selenido (509-HD-213, 24,5 g, 50,9 mmol, 1,6 equivalentes) em um solvente misturado de THF e HMPA (130 ml, razão 10:1), uma solução de LiHMDS (94 ml, 0,5 M) foi adicionada por uma bomba de seringa em uma hora e meia a -78°C. Após 20 minutos a -78°C, a mesma foi aquecida para 0°C. Após resfriada de volta para -10°C, a mesma foi saturada com NH₄Cl aquoso, saturado e extraída com EtOAc (2x). As camadas orgânicas foram lavadas com salmoura, secas e concentradas. O produto bruto foi purificado sob sílica gel com Hexanos/EtOAc, 20:1, 10:1, 6:1, 4:1, e 2:1 para fornecer 16,0 g.

O produto do acima (16 g) foi dissolvido em CH₂Cl₂ (200 ml), MCPBA (16 g, 50,9 mmol, 1,6 equivalentes, 55%) foi adicionado a 0°C. Após 15 minutos a 0°C, trietilamina (20 ml, excesso) foi adicionada. Após 30 minutos, o mesmo foi saturado com Na₂S₂O₃ aquoso, saturado. Após agitação por 20 minutos, ele foi extraído com EtOAc (2x). As camadas orgânicas foram lavadas com Na₂S₂O₃ saturado, NaHCO₃ saturado, salmoura, secas e concentradas. O produto bruto foi purificado sob sílica gel com Hexanos/EtOAc, 20:1, 10:1, 3:1, fornecendo 12,5 g do produto desejado, **531-YW-4** (83% em três etapas).

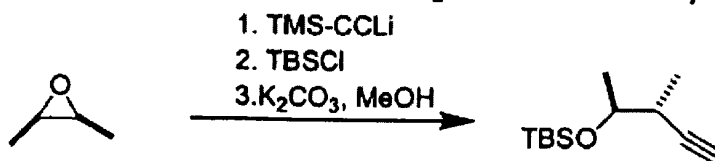


A uma solução de éster (5,66 g, 10 mmol) em EtOH (100 ml), 50 ml de 1N NaOH foram adicionados. A reação foi agitada a temperatura ambiente por toda a noite. A reação foi então diluída com água, extraída com EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas e concentradas. Ela foi purificada sob coluna de sílica gel para fornecer 4,42 g do produto desejado como um óleo (92%).

A uma solução de $(\text{COCl})_2$ (2,2 ml, 3 equivalentes) em 50 ml de CH_2Cl_2 , DMSO foi adicionado lentamente a -78°C . Após 15 minutos a -78°C , uma solução de álcool (4,1 g, 3,5 mmol) foi adicionada na reação a -78°C . Após 30 minutos naquela temperatura, TEA (10,7 ml, 9 equivalentes) foi adicionado. A reação foi aquecida para temperatura ambiente. A mesma foi saturada com NH_4Cl saturado, extraída com EtOAc (2x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas e concentradas a securo. O mesmo foi usado na próxima reação sem purificação.

O aldeído foi usado como um intermediário geral para a síntese de modificação C3-C4 por acoplamento com acetileno apropriado ou equivalente.

Preparação do Acetilenos para Modificações C3-C4:



A uma solução de TMS-acetileno (38,8 ml) em 1L de

THF a -60°C , $n\text{-BuLi}$ (110 ml, 2,5 M) foi adicionado. A reação foi aquecida para 0°C brevemente, então resfriada de volta para -60°C . $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (33,8 ml) foi então lentamente adicionado, seguido pelo epóxido (15 ml) via bomba de
5 seringa. Após agitação a -60°C por uma hora e meia, a mesma foi aquecida para temperatura ambiente, saturada por NH_4Cl saturado, extraída com EtOAc (2x). As camadas orgânicas foram secas e concentradas. O produto bruto foi purificado por coluna de sílica gel com 4:1 Hexanos/ EtOAc para
10 fornecer 13,9 g do produto desejado como um óleo.

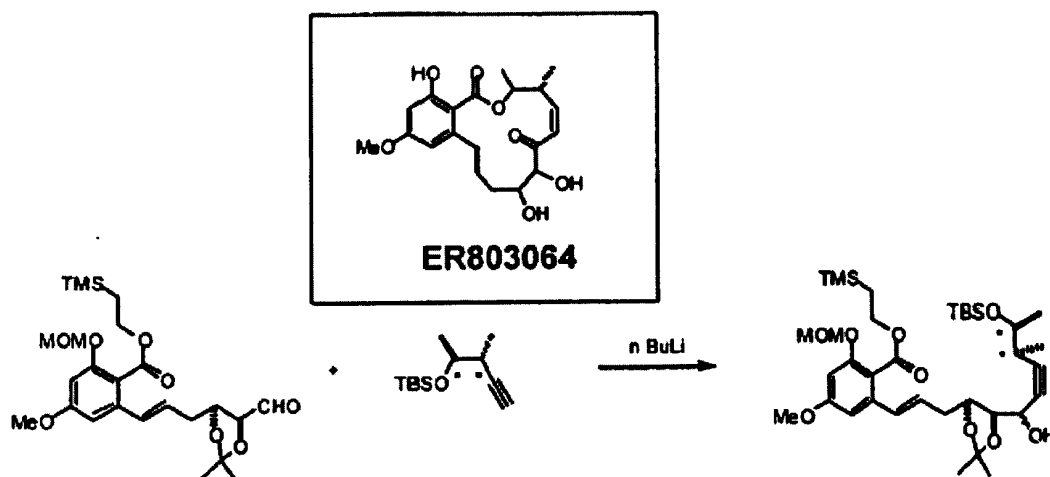
O álcool foi sililado sob condição padrão com TBSCl e Imidazol em cloreto de metileno.

Uma mistura de TMS-acetileno protegido por TBS (8,7 g) e K_2CO_3 (8 g) em metanol (120 ml) foi agitada por 5
15 horas a temperatura ambiente. Ela foi extraída com EtOAc (2x). As camadas orgânicas foram secas e concentradas. O produto bruto foi purificado sob sílica gel com Hexanos para fornecer 6,17 g de óleo incolor (95%)

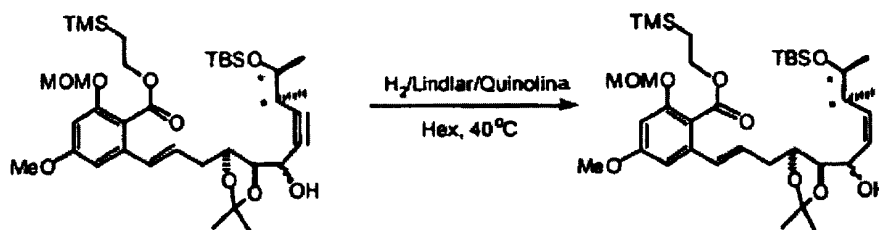
Os acetilenos que se seguem foram preparados
20 analogamente à preparação descrita:



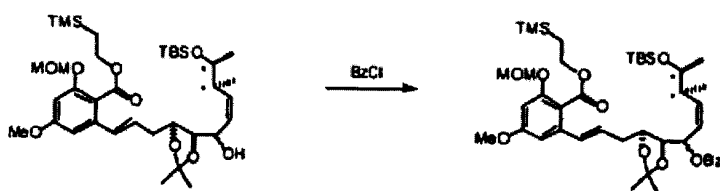
Preparação de ER803064:



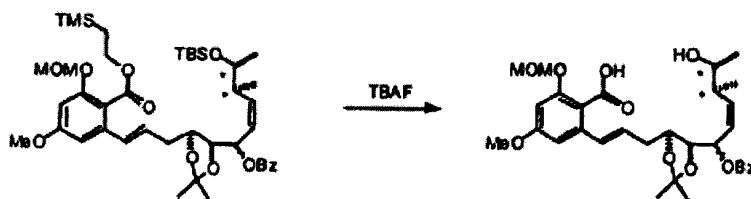
Acetileno (2,65 g, 12,5 mmol) foi dissolvido em 30 ml de THF e resfriado para -78°C . $n\text{-BuLi}$ (2,5 N, 6,24 ml) em hexano foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a -78°C por 10 minutos, e então uma solução de aldeído (3,0 g, 6,24 mmol) em 30 ml de THF foi adicionada via canula. A mistura de reação foi agitada a -78°C por 30 minutos e aquecida gradualmente para temperatura ambiente. A mesma foi saturada com água e extraída com EtOAc. Após purificação sob coluna de sílica gel, 3,7 g de 509-HD-108 foram obtidos como um sólido amarelo pálido em 78% de rendimento.



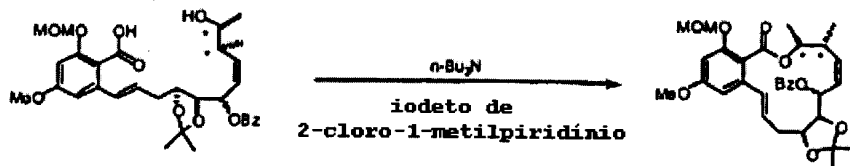
509-HD-108 (3,4 g, 4,91 mmol) foi dissolvido em 200 ml de hexano. Quinolina (200 μL) e catalisador Lindlar (500 mg) foram adicionados. A mistura de reação foi agitada a 40°C sob atmosfera de balão de H_2 por um total de 18 horas. Então o catalisador foi filtrado. Quantidade quantitativa de 509-HD-112 foi obtida como um sólido amarelo pálido.



509-HD-112 (3,4 g, 4,9 mmol) foi dissolvido em 60 ml de diclorometano a temperatura ambiente. Trietilamina (1,71 ml, 9,8 mmol), cloreto de benzoila (1,14 ml, 12,2 mmol) e quantidade catalítica de DAMP foram adicionados, respectivamente. Após agitação por 12 horas, 0,1 N solução de hidróxido de sódio foi adicionada e a mistura de reação foi extraída com EtOAc. O produto bruto foi purificado sob coluna de sílica gel, fornecendo 509-HD-115 como um óleo incolor com 94% de rendimento.

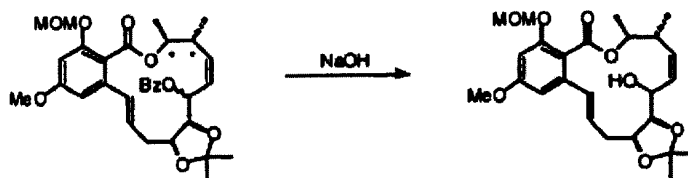


509-HD-115 (3,7 g, 4,64 mmol) foi dissolvido em 50 ml de THF. A solução de THF de TBAF (1N, 25 ml) foi adicionada. A mistura de reação foi aquecida a 50°C por 24 horas. A mesma foi diluída com Et₂O e lavada com H₂O. Após purificação sob coluna de sílica gel, 509-HD-116 foi obtido como uma espuma amarelo pálido em 68% de rendimento.

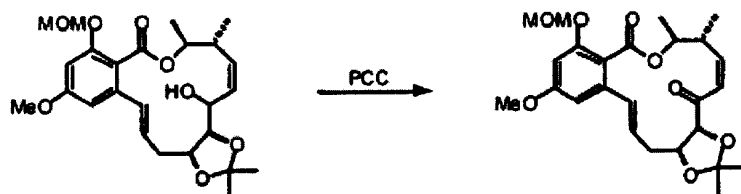


Iodeto de 2-cloro-1-metilpiridínio (2,4 g, 9,5 mmol) e n-Bu₃N (2,3 ml, 9,5 mmol) foram dissolvidos em 180 ml de diclorometano e aquecidos ao refluxo. A solução de 509-HD-116 (1,85 g, 3,2 mmol) em 50 ml de THF foi adicionada lentamente. A mistura de reação foi aquecida por 30

minutos. A mesma foi lavada com 0,02 N ácido clorídrico, solução de bicarbonato de sódio saturado e salmoura, respectivamente. Após purificação sob coluna de sílica gel, **509-HD-118** foi obtido como uma espuma amarelo pálido em 62% de rendimento.



509-HD-118 (1,22 g, 2,2 mol) foi dissolvido em 30 ml de etanol. Solução de hidróxido de sódio (1N, 21,5 ml) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada por 48 horas a temperatura ambiente. A mesma foi diluída com H₂O, extraída com EtOAc. Após purificação sob coluna de sílica gel, 346 mg do maior isômero simples desejado **509-HD-119B** foram obtido como um óleo incolor.

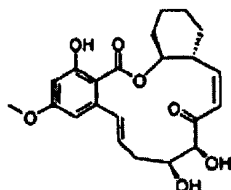


509-HD-119B (155 mg, 0,34 mmol) foi dissolvido em 9 ml de diclorometano. Crivo molecular (4A, 360 mg) e PCC (360 mg, 1,7 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi agitada por 1 hora a temperatura ambiente. Após passagem através de celite, **509-HD-125** foi obtido como óleo incolor em rendimento quantitativo.



509-HD-125 foi dissolvido em 2,5 ml de diclorometano. Então ácido fluorídrico (6 N, 10 ml) foi

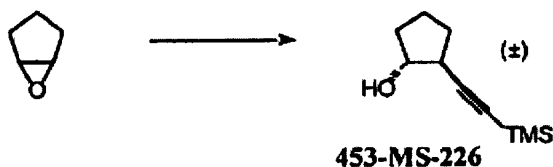
adicionado. A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente por 30 minutos. Ela foi diluída com mais diclorometano, lavada com água e solução de bicarbonato de sódio saturado. Após purificação em um tampão de sílica gel, **ER803064** foi obtido como um sólido branco com 86% de rendimento.

**ER805149**

ER805149 foi sintetizado de modo semelhante partindo do acetileno correspondente.

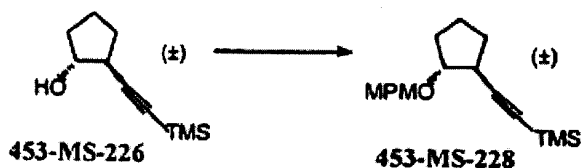
Preparação de B2526 (trans ciclopentano com a configuração diol desejada)

Etapa 1



A uma solução de (trimetilsilil) acetileno (8,8 ml, 62 mmol) em THF seco (100 ml), a -78°C sob uma atmosfera inerte, foram adicionados uma solução 2,5 M de *n*-butilítio (24,9 ml, 62 mmol) e eterato de boro triflúor dietila (7,66 ml, 62 mmol). A mistura de reação foi então tratada gota a gota com uma solução de óxido de ciclopenteno (2,71 ml, 31 mmol). A mistura de reação foi agitada a -78°C por 1 hora então aquecida a temperatura ambiente. O trabalho habitual forneceu o composto **453-MS-226** (3,92g; 69%).

Etapa 2

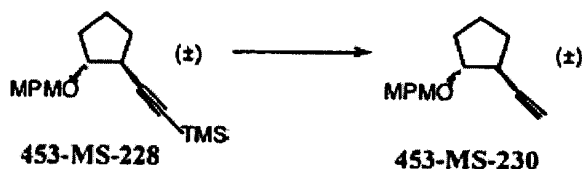


A uma solução agitada de **453-MS-226** (3,77 g, 20,67 mmol) e 4-metoxibenzil 2,2,2-tricloroacetimidato (7 g, 24,8 mmol) em éter dietílico (80 ml), a temperatura ambiente sob uma atmosfera inerte, foi adicionada uma solução 1 M de

5 ácido trifluormetano sulfônico em éter dietílico (0,62 ml) gota a gota por aproximadamente 15 minutos. Duas alíquotas extras (1 ml cada) da solução 1M de ácido trifluormetano sulfônico foram adicionadas a 10 minutos e a 60 minutos. O

10 trabalho habitual, com purificação parcial subsequente por cromatografia, forneceu o composto impuro **453-MS-228** (3,37 g, aproximadamente 54%), que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional.

Etapa 3

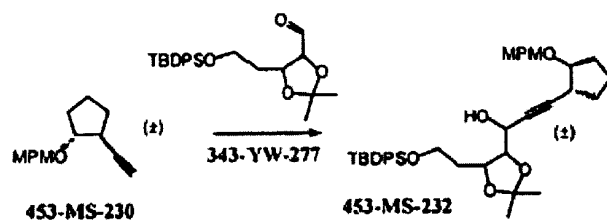


Uma solução de **435-MS-228** impuro (3,37 g, aproximadamente 0,011 mol) em metanol (33 ml) foi tratada

15 com carbonato de potássio (3,075 g, 0,022 mol) e agitada por 3,5 horas. O trabalho habitual, seguido por purificação cromatográfica, forneceu o composto **453-MS-230** (2,22 g, aproximadamente 88%).

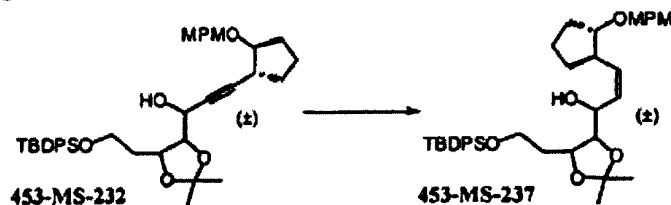
20

Etapa 4



A uma solução de **453-MS-230** (1 g, 4,37 mmol) em THF seco (10 ml), a -78°C sob uma atmosfera inerte, foi adicionada gota a gota uma solução 1,6 M de *n*-butilítio (2,73 ml, 4,37 mmol). A mistura de reação foi agitada a -78°C por 10 minutos, então aquecida momentaneamente para 0°C , e resfriada para -78°C . Uma solução de **343-YW-277** (1,5 g, 3,63 mmol) em THF seco (15 ml) foi adicionada gota a gota. A mistura de reação foi agitada a -78°C por 30 minutos então aquecida a temperatura ambiente. O trabalho habitual, seguido por purificação cromatográfica, forneceu o composto **453-MS-232** (1,90 g, 82%).

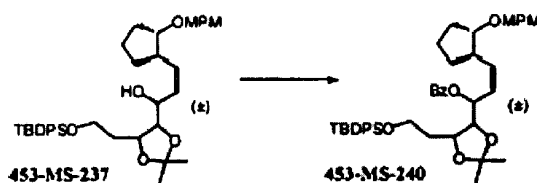
Etapa 5



Uma solução do composto **453-MS-232** (1,68 g, 2,61 mmol) em hexano (30 ml) foi hidrogenada, a temperatura e pressão ambientes, em presença do catalisador de Lindlar (168 mg) e quinolina (30 μL) por 20 horas. Filtração e concentração *in vacuo* forneceu o composto **453-MS-237** (1,68 g, quantitativo presumido) que foi usado no próximo estágio sem purificação.

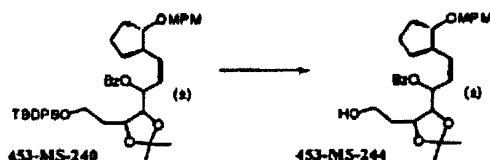
20

Etapa 6



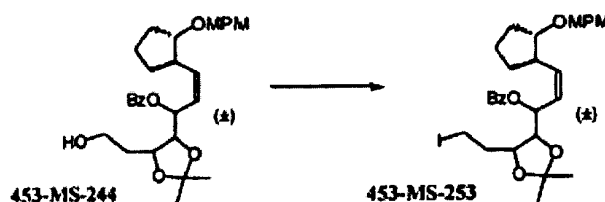
A uma solução do composto **453-MS-237** (1,61 g, 2,5 mmol) em diclorometano seco (20 ml) foram adicionados trietilamina (2,09 ml, 15 mmol), DMAP (30 mg, 0,25 mmol), e cloreto de benzoila (0,58 ml, 5 mmol). A mistura de reação
5 foi agitada a temperatura ambiente por 3 dias então trabalhada da maneira comum. Purificação cromatográfica forneceu o composto **453-MS-240** (1,29 g, 69%).

Etapa 7



A uma solução do composto **453-MS-240** (300 mg, 0,4 mmol) em THF (6 ml) foi adicionado TBAF (210 mg, 0,8 mmol). A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente por duas horas e meia então trabalhada da maneira comum para fornecer composto **453-MS-244** (145 mg, 71%) (m/z : 533,2516 medido $[M+23]$, 533,2510 calculado).

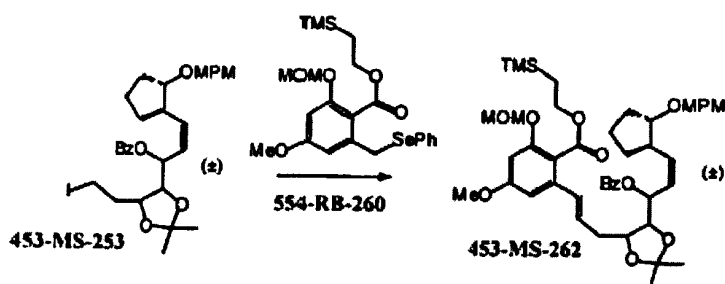
15 Etapa 8



Uma solução misturada do composto **453-MS-244** (737 mg, 1,44 mmol) e trifetilfosfina (682 mg, 2,6 mmol) em tolueno seco (10 ml) foi resfriada para 0°C sob uma atmosfera inerte. Uma solução de azidodicarboxilato
20 dibenzila (1,033 g, 3,46 mmol) em tolueno (5 ml), e iodeto de metila (117 µL; 1,88 mmol) foram adicionados, separada e

simultaneamente, a uma mistura de reação por aproximadamente 15 segundos. A mistura de reação foi agitada a 0°C por 15 minutos então deixada aquecer para temperatura ambiente. Após 30 minutos a temperatura ambiente a mistura de reação foi trabalhada da maneira comum. Purificação cromatográfica forneceu o composto **453-MS-253** (550 mg, 61%).

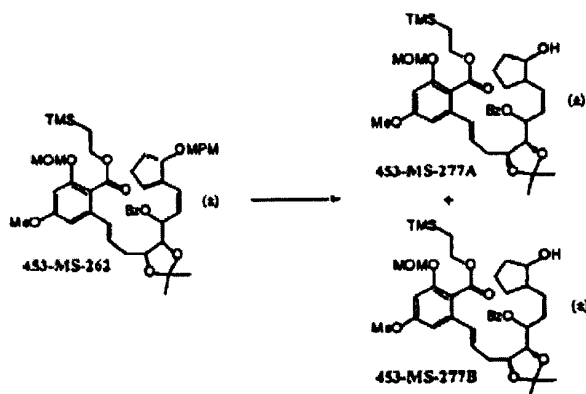
Etapa 9



Uma mistura de composto **453-MS-253** (475 mg, 0,765 mmol) e composto **554-RB-260** (519 mg, 0,86 mmol) foi dissolvida em uma solução de 10% HMPA em THF (6 ml) e resfriada para -78°C sob uma atmosfera inerte. Uma solução 0,5 M de LiHMDS em THF (1,83 ml, 0,916 mmol) foi então adicionada gota a gota por aproximadamente 30 minutos. A mistura de reação foi agitada a -78°C por 1 hora então tratada com uma solução 1 M de LiHMDS em THF (0,916 ml; 0,916 mmol). Após 20 minutos a mistura de reação foi aquecida a 0°C. O produto bruto intermediário foi trabalhado da maneira comum e purificado parcialmente por cromatografia. O intermediário foi dissolvido em diclorometano (8 ml) e resfriado para 0°C. Uma solução de aproximadamente 65% ácido meta-cloroperbenzóico (249 mg) em diclorometano (2 ml) foi adicionada em porções. Após 30 minutos trietilamina (0,65 ml) foi adicionada e o trabalho habitual, seguido por purificação cromatográfica, forneceu

o composto **453-MS-262** (348 mg, 47%).

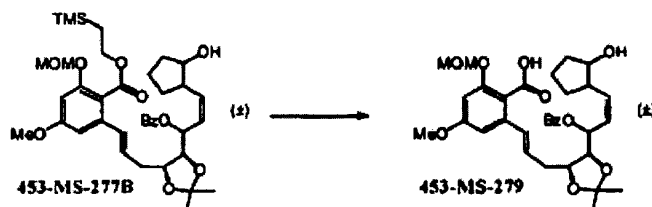
Etapa 10



A uma mistura bifásica vigorosamente agitada do composto **453-MS-262** (440 mg, 0,538 mmol), diclorometano (20 ml) e água (10 ml), foi adicionada gota a gota uma solução de DDQ (147 mg, 0,646 mmol) em diclorometano (15 ml). Após 1 hora a temperatura ambiente a mistura de reação foi trabalhada da maneira comum. Purificação cromatográfica forneceu duas frações de diastereoisômeros parcialmente decompostos: Fração A (menos polar): uma mistura de 3 diastereoisômeros coeluídos - composto **453-MS-277A** (190 mg); Fração B (mais polar): um diastereoisômero simples - composto **453-MS-277B** (122 mg); (rendimento total: 312 mg, 83%).

15

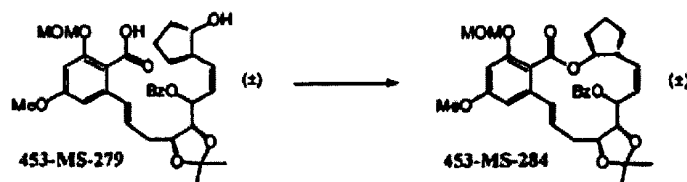
Etapa 11



Uma solução do composto **453-MS-277B** (122 mg, 0,175 mmol) em tetraidrofurano (5 ml) foi tratada com uma solução de TBAF (92 mg, 0,35 mmol) em THF (1 ml). A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente por 6 horas então

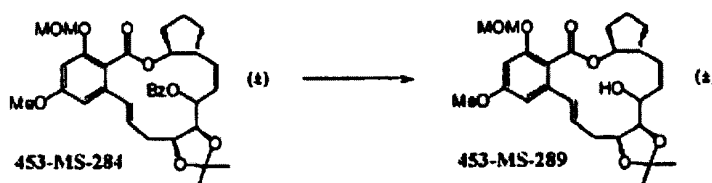
trabalhada da maneira comum para fornecer composto impuro **453-MS-279** (104 mg), que foi usado no próximo estágio sem purificação.

Etapa 12



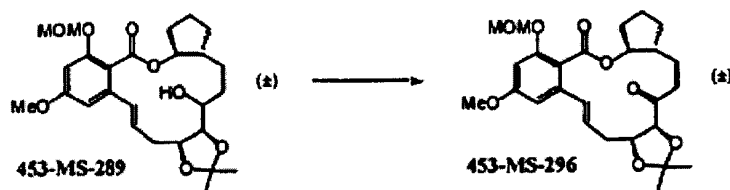
5 Uma solução de composto bruto **453-MS-279** (80 mg, presumindo-se que contenha 0,134 mmol) em diclorometano (30 ml) foi tratada com iodeto de 2-cloro-1-metilpiridínio (45 mg, 0,174 mmol) e tri-n-butilamina (42 μ L, 0,174 mmol). A mistura de reação foi aquecida sob refluxo por 25 minutos
10 então resfriada para temperatura ambiente. O trabalho habitual e purificação cromatográfica forneceram o composto **453-MS-284** (30 mg, 39% do composto 453-MS-277B).

Etapa 13



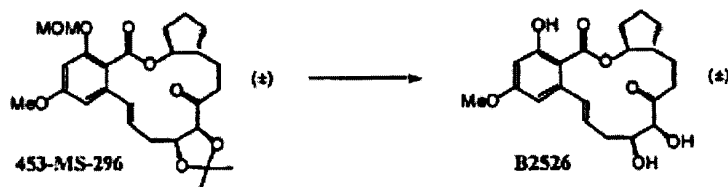
Uma solução do composto **453-MS-284** (30 mg, 51 μ mol) em uma mistura de etanol (1 ml) e tetraidrofurano (0,5 ml) foi tratada com 1M hidróxido de sódio aquoso (518 μ L) e agitada por aproximadamente 3 dias a temperatura ambiente. O trabalho habitual, seguido por purificação cromatográfica, forneceu o composto **453-MS-289** (16 mg,
20 65%).

Etapa 14



Uma solução do composto **453-MS-289** (15 mg, 31,6 μmol) em diclorometano (1,5 ml) foi tratada com PCC (81 mg, 0,375 mmol) em presença de crivos moleculares pulverizados de 4Å (81 mg). A mistura de reação foi agitada
5 vigorosamente por 70 minutos a temperatura ambiente. Basificação com excesso de trietilamina, seguido por purificação cromatográfica parcial forneceu o composto impuro **453-MS-296** (aproximadamente 7 mg), que foi usado no próximo estágio sem purificação adicional.

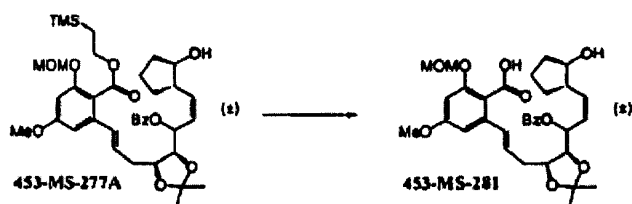
10 Etapa 15



Uma solução de composto impuro **453-MS-296** (aproximadamente 7 mg) em uma mistura de acetonitrila (1.600 μL) e diclorometano (400 μL) foi tratada com ácido fluorídrico a 48% aquoso (400 μL). Após 25 minutos o
15 trabalho habitual seguido por purificação cromatográfica forneceu o composto **B2526** (1,1 mg, aproximadamente 6% do composto **453-MS-289**).

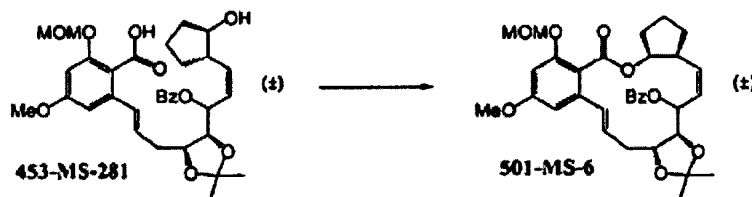
Preparação de B2538 (cis ciclopentano com a configuração diol desejada)

20 Etapa 1



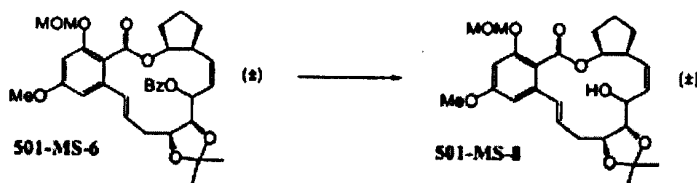
A uma solução do composto **453-MS-277A** (190 mg, 0,273 mmol) em tetraidrofurano (7 ml) foi adicionada uma solução de TBAF (143 mg, 0,545 mmol) em THF (2 ml). Após 1 hora a temperatura ambiente a mistura de reação foi tratada com 5 TBAF adicional (20 mg, 0,076 mmol). Após um adicional de 3 horas a mistura de reação foi trabalhada da maneira comum para fornecer composto impuro **453-MS-281** (186 mg), que foi usado no próximo estágio sem purificação.

Etapa 2



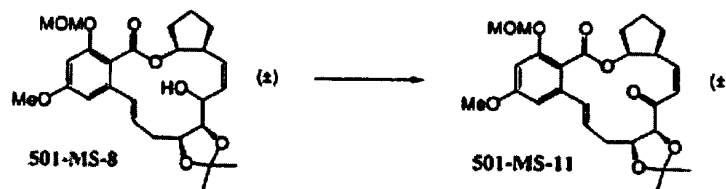
10 A uma solução de trifenilfosfina (31,5 mg, 0,12 mmol) em tetraidrofurano seco (2,5 ml) foi adicionado azidodicarboxilato de dietila (19 ml; 0,12 μ mol), a temperatura ambiente sob uma atmosfera inerte. Uma solução de composto impuro **453-MS-281** (36 mg, 0,06 mmol) em 15 tetraidrofurano seco (2,5 ml) foi adicionada. Após 90 minutos trifenilfosfina adicional (31,5 mg, 0,12 mmol) e azidodicarboxilato de dietila (19 ml, 0,12 μ mol) foram adicionados. Após um adicional de 30 minutos a mistura de reação foi trabalhada da maneira comum. Purificação 20 cromatográfica forneceu o composto **501-MS-6** (19 mg, 54% do composto **453-MS-277A**).

Etapa 3



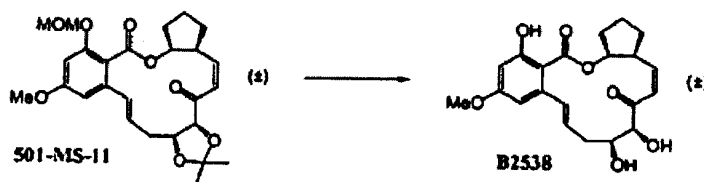
Uma solução do composto **501-MS-6** (19 mg, 32,8 μmol) em uma mistura de etanol (1 ml) e THF (0,5 ml) foi tratada com NaOH 1 M aquoso (380 μL) e agitada por aproximadamente 17 horas a temperatura ambiente. A mistura de reação foi então aquecida para 100°C por aproximadamente 30 minutos. O trabalho habitual forneceu o composto **501-MS-8** (15,5 mg, quantitativo).

Etapa 4



Uma solução do composto **501-MS-8** (15,5 mg, 32 μmol) em diclorometano (3,2 ml) foi tratada com PCC (85 mg, 0,39 mmol) em presença de crivos moleculares pulverizados de 4Å (85 mg). A mistura de reação foi agitada vigorosamente por 2 horas a temperatura ambiente. Basificação com excesso de trietilamina, seguido por purificação cromatográfica forneceu o composto **501-MS-11** (12,5 mg, 83%).

Etapa 5



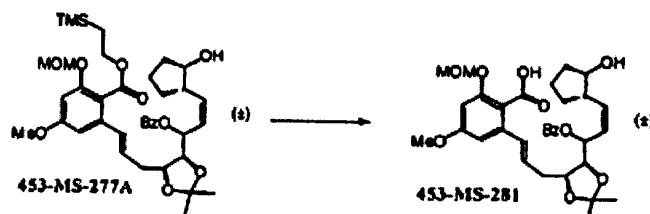
Uma solução do composto **501-MS-11** (12 mg, 25 μmol) em uma mistura de acetonitrila (2.400 μL) e diclorometano (600 μL) foi tratada com ácido fluorídrico a 48% aquoso (600 μL). Após 1 hora o trabalho habitual seguido por

purificação cromatográfica forneceu o composto **B2538** (4 mg, 41%) (m/z : 411,1 [M+23, 100%], 412,1 [35%]).

Preparação do B2522 (trans ciclopentano com configuração diol indesejada)

5

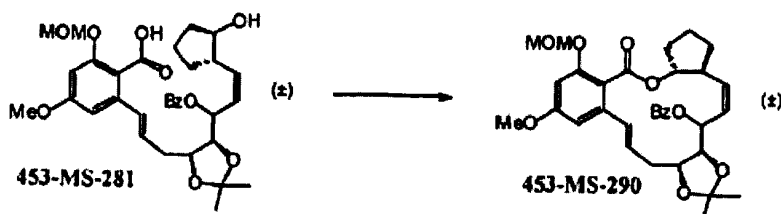
Etapa 1



10

Uma solução do composto **453-MS-277A** (190 mg, 0,273 mmol) em THF (7 ml) foi tratada com uma solução de TBAF (143 mg, 0,545 mmol) em THF (2 ml). A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente por 6 horas então trabalhada da maneira comum para fornecer composto impuro **453-MS-281** (186 mg), que foi usado no próximo estágio sem purificação.

Etapa 2

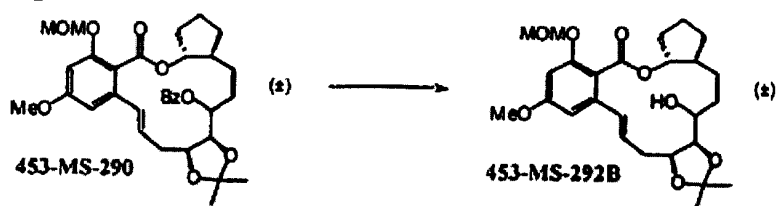


15

Uma solução de composto bruto **453-MS-281** (150 mg, presumindo-se que contenha 0,251 mmol) em diclorometano (15 ml) foi tratada com iodeto de 2-cloro-1-metilpiridínio (84 mg, 0,327 mmol) e tri-*n*-butilamina (78 μ L, 0,327 mmol). A mistura de reação foi aquecida sob refluxo por 40 minutos então tratada com iodeto de 2-cloro-1-metilpiridínio adicional (84 mg, 0,327 mmol) e tri-*n*-butilamina (78 μ L, 0,327 mmol). A mistura de reação foi aquecida sob refluxo por um adicional de 1 hora, então resfriada para temperatura ambiente. O trabalho habitual e purificação cromatográfica forneceram o composto **453-MS-290** (72 mg, 50%

20

Etapa 3



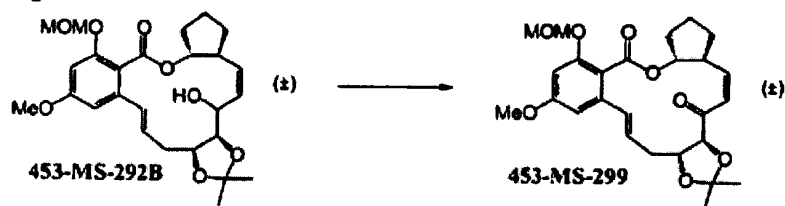
10 Fração A (menos polar): uma mistura indeterminada de diastereoisômeros (10 mg);

Fração B (mais polar): uma mistura de 2 diastereoisômeros - composto **453-MS-292B** (46 mg);

Fração C (a mais polar): diastereoisômero simples do
15 material de partida **453-MS-290** (2 mg);

(rendimento total: 56 mg; 95%)

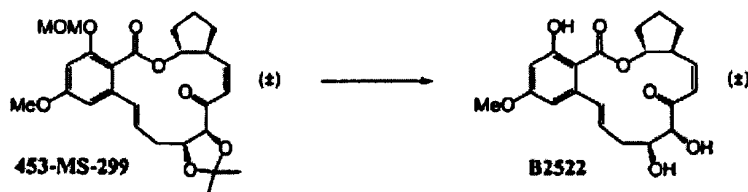
Etapa 4



Uma solução do composto **453-MS-292B** (20 mg, 42 μ mol) em diclorometano (2 ml) foi tratada com PCC (109 mg, 0,505 mmol) em presença de crivos moleculares pulverizados de 4Å (109 mg). A mistura de reação foi agitada vigorosamente por 55 minutos a temperatura ambiente. Basificação com excesso de trietilamina, seguido por purificação cromatográfica,

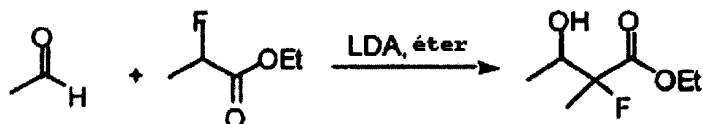
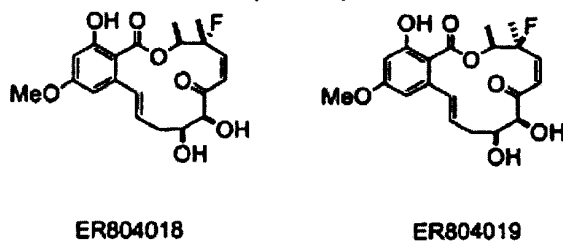
forneceu o composto **453-MS-299** (17 mg, 86%).

Etapa 5

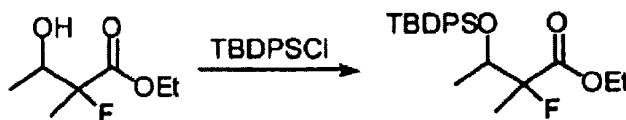


Uma solução do composto **453-MS-299** (19 mg, 0,04 mmol) em uma mistura de acetonitrila (4 ml) e diclorometano (1 ml) foi tratada com ácido fluorídrico a 48% aquoso (1 ml). Após 35 minutos o trabalho habitual seguido por purificação cromatográfica forneceu o composto **B2522** (9 mg, 58%) (m/z : 411,1443 medido $[M+23]$, 411,1420 calculado).

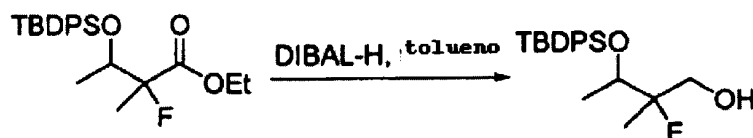
ER804018 e ER804019 (C4-F):



LDA (2,0 M, 36 ml) foi adicionado a solução de 2-fluorpropanato de etila (7,23 g) e acetaldeído (13,5 ml) em éter (100 ml) a -78°C . Após a adição haver terminado um frasco de reação foi mantido em banho de gelo e gradualmente aquecido para temperatura ambiente. A reação foi saturada com cloreto de amônio aquoso após passar toda a noite em agitação. A fase aquosa foi extraída com éter e a fase orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio. O solvente foi separado e o resíduo foi destilado in vacuo para fornecer **541-YJ-97** (4,22 g).



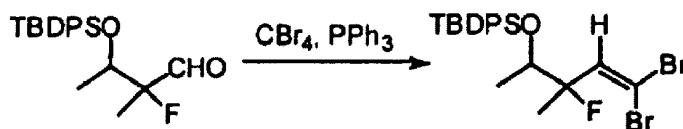
Cloro-t-butildifenilsilano foi adicionado a uma mistura de **541-YJ-97** (4,22 g) e imidazol (3,5 g) em cloreto de metileno (50 ml) e agitado por toda a noite. Bicarbonato de sódio aquoso foi adicionado a uma mistura de reação. A fase aquosa foi extraída com éter e a fase orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio. O solvente foi separado e o resíduo foi purificado com cromatografia de cintilação (hexano/acetato 50/1) para fornecer **541-YJ-99** (7,55 g).



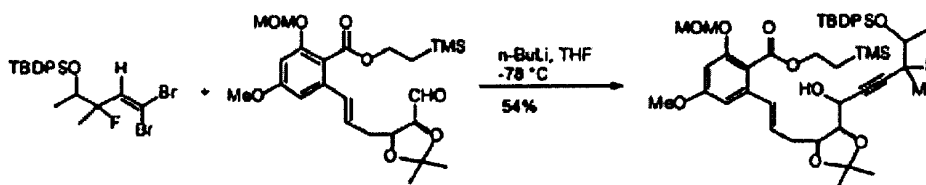
DIBAL-H em tolueno (1,0 M, 25 ml) foi adicionado a **541-YJ-99** em tolueno (85 ml) a 0°C. A reação foi saturada em uma hora com metanol/água e filtrada através de celite. O resíduo foi purificado por cromatografia de cintilação para render **541-YJ-101** (536 mg).



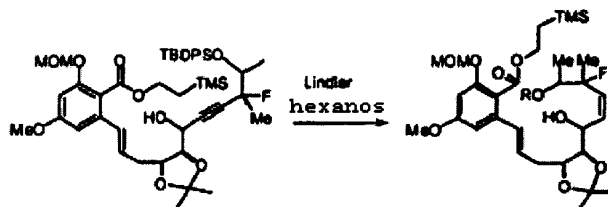
Periodinano Dess-Martin foi adicionado a **541-YJ-101** (511 mg) em cloreto de metileno (15 ml) a temperatura ambiente. A mistura foi diluída com éter em 40 minutos e filtrada através de celite. O filtrado foi concentrado, e o resíduo foi purificado por TLC de preparação (hex/acetato 7/1) para fornecer **541-Yj-105** (355 mg, 70 %).



Trifenilfosfina (2,08 g) foi adicionada ao tetrabrometo de carbono (1,31 g) em cloreto de metileno a temperatura ambiente. Após agitação por 40 minutos **541-YJ-105** foi adicionado e agitado por 2 horas. A mistura foi concentrada e filtrada através de sílica gel (hexano/acetato 7/1) para produzir **541-YJ-106** (452 mg, 89 %).

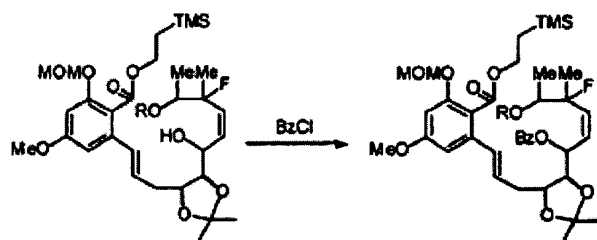


n-Butilítio (2,5 M, 0,74 ml) foi adicionado a **541-YJ-106** (450 mg) em THF (10 ml) a -78°C. Após uma hora **541-YJ-108** foi adicionada. A reação foi mantida a 0°C por uma hora e aquecida a temperatura ambiente antes da mesma ser saturada com cloreto de amônio aquoso. A fase aquosa foi extraída com éter e a fase orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio. O solvente foi separado e o resíduo foi purificado com TLC (hexano/acetato 4/1) para **541-YJ-109** (394 mg, 54 %).

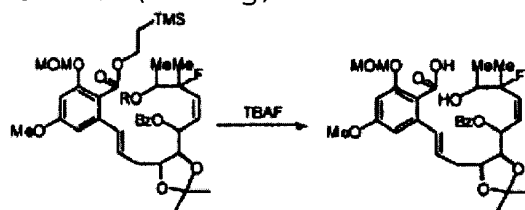


A suspensão de catalisador Lindlar (420 mg) e **541-YJ-109** (390 mg) em hexano (8 ml) foi carregada com hidrogênio e agitada por toda a noite. A suspensão foi filtrada através de celite e enxaguada com acetato. O

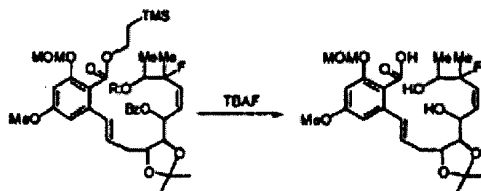
filtrado foi concentrado para fornecer **541-YJ-111** (378 mg).



Cloreto de benzoila (254 mg) e DMAP (quantidade catalítica) foram adicionados a solução de **541-YJ-111** (378 mg) e trietilamina (0,5 ml) em cloreto de metileno (7 ml) a temperatura ambiente. A mistura foi mantida em agitação por toda a noite e saturada com bicarbonato de sódio aquoso. A fase aquosa foi extraída com éter e a fase orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio. O solvente foi separado e o resíduo foi purificado com TLC (hexano/acetato 7/1) para **541-YJ-115** (419 mg).

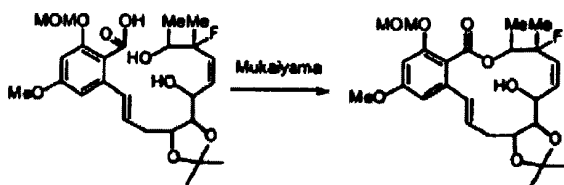


A solução de **541-YJ-115** (419 mg) e TBAF (1,0 M, 2,2 ml) em THF (8 ml) foi mantida em agitação por toda a noite, e então diluída com água. A fase aquosa foi extraída com éter e concentrada. O resíduo foi purificado com TLC (cloreto de metileno/metanol 10/1) para fornecer **541-YJ-116** (194 mg).

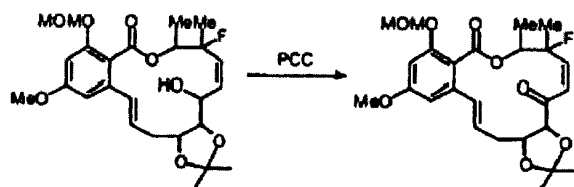


A solução de **541-YJ-115** (419 mg) e TBAF (1,0 M, 2,2 ml) em THF (8 ml) foi mantida em agitação por toda a noite, e então diluída com água. A fase aquosa foi extraída com

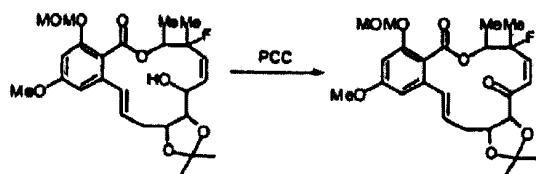
éter e concentrada. O resíduo foi purificado com TLC (cloreto de metileno/metanol 10/1) para fornecer **541-YJ-116'** (21 mg).



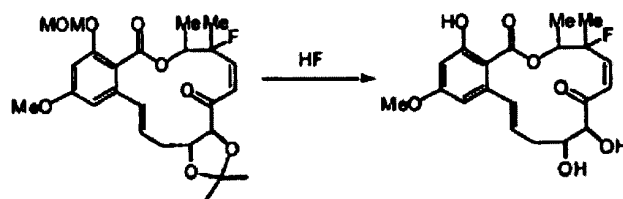
541-YJ-116 (21 mg) foi adicionada ao refluxo de
5 iodeto de 2-cloro-1-metilpiridíio (32 mg) e tributilamina (23 mg) em cloreto de metileno (4 ml). Após 2 horas de refluxo a mistura foi agitada por toda a noite. A mistura foi diluída com éter e lavada com HCl (1,0 N) e água. O resíduo foi purificado com TLC (hexano/acetato 1/1) para
10 fornecer **541-YJ-118-1** (7,7 mg) e **541-YJ-118-2** (8,4 mg).



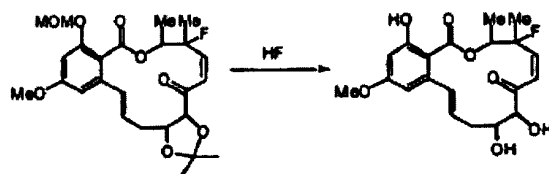
PCC foi adicionado a **541-YJ-118-1** (7,7 mg) e suspensão MS 4A em cloreto de metileno (2 ml) a temperatura ambiente. A mistura foi agitada por 3 horas e filtrada através de sílica gel. A sílica gel foi eluída com acetato
15 e concentrada para fornecer **541-YJ-119** (3,3 mg).



PCC foi adicionado a **541-YJ-118-2** (8,4 mg) e suspensão MS 4A em cloreto de metileno (2 ml) a temperatura ambiente. A mistura foi agitada por 3 horas e filtrada através de sílica gel. A sílica gel foi eluída com acetato
20 e concentrada para fornecer **541-YJ-120** (3,0 mg).

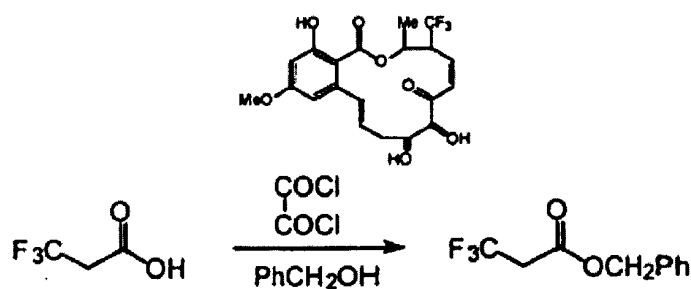


Ácido fluorídrico (49%, 1 ml) foi adicionado a **541-YJ-119** (8,0 mg) em acetonitrila (3 ml) e agitado por 15 minutos. A mistura foi diluída com água e extraída com cloreto de metileno. A fase orgânica foi concentrada e purificada com uma almofada curta de sílica gel para produzir **541-YJ-126** (5,1 mg, ER-804018).



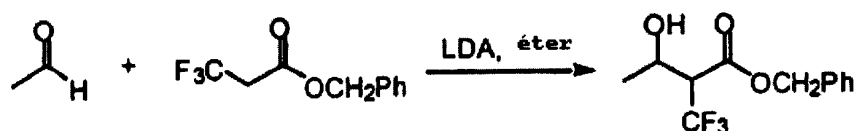
Ácido fluorídrico (49%, 1 ml) foi adicionado a **541-YJ-120** (6,0 mg) em acetonitrila (3 ml) e agitado por 15 minutos. A mistura foi diluída com água e extraída com cloreto de metileno. A fase orgânica foi concentrada e purificada com uma almofada curta de sílica gel para produzir **541-YJ-126** (3,1 mg, ER-804019).

Preparação do ER804142 e ER804143, análogo C4-CF₃:

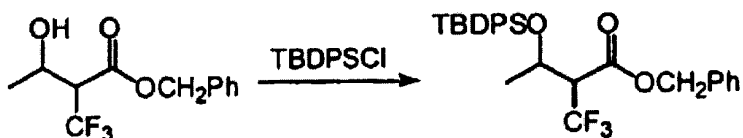


Ao ácido trifluoropropânico puro (10,0 g) foi adicionado cloreto de oxalila (7,5 ml) a temperatura ambiente e a mistura mantida a 50°C por toda a noite. Então álcool benzílico foi adicionado e mantido em agitação por 10 horas. A reação foi saturada com bicarbonato de sódio

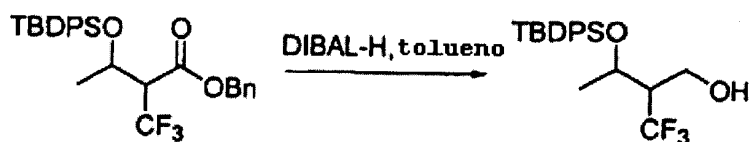
aquoso e extraída com clorofórmio. O solvente foi separado e o resíduo foi purificado com cromatografia de cintilação (hexano/acetato 20/1) para fornecer **541-YJ-139** (16,05 g, 94%).



5 LDA (1,5 M, 53,9 ml) foi adicionado a solução de **541-YJ-139** (7,23 g) e acetaldeído (20,6 ml) em THF (180 ml) a -78°C. Após a adição haver terminado um frasco de reação foi mantido em banho de gelo e gradualmente aquecido para temperatura ambiente. A reação foi saturada com cloreto de amônio aquoso após agitação por toda a noite. A fase aquosa
10 foi extraída com éter e a fase orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio. O solvente foi separado e o resíduo foi purificado com cromatografia de cintilação (hexano/acetato 20/1 para 10/1) para fornecer **541-YJ-141**
15 (10,26 g, 53%).



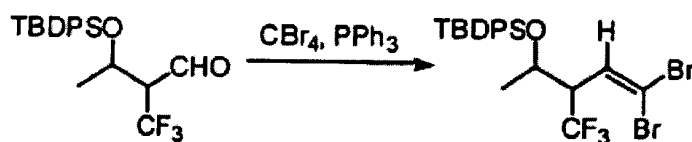
Cloro-t-butildifenilsilano (12,2 ml) foi adicionado a uma mistura de **541-YJ-141** (10,26 g) e imidazol (10,7 g) em cloreto de metileno (200 ml) e agitado por toda a noite. Bicarbonato de sódio aquoso foi adicionado a uma mistura de
20 reação. A fase aquosa foi extraída com clorofórmio e a fase orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio. O solvente foi separado e o resíduo foi purificado com cromatografia de cintilação (hexano/acetato 40/1) para fornecer **541-YJ-143** (14,94 g, 76%).



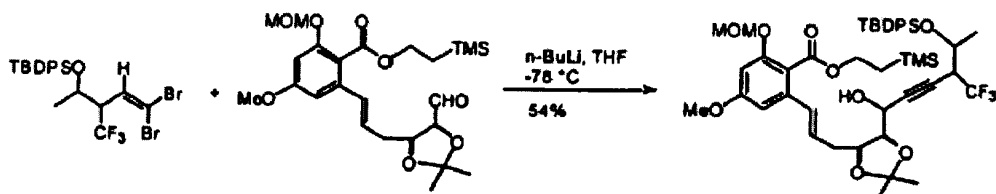
DIBAL-H em tolueno (1,0 M, 89,4 ml) foi adicionado a **541-YJ-143** em tolueno (300 ml) a 0°C. A reação foi saturada em uma hora e meia com metanol/água (70 ml/45 ml) e filtrada através de celite. O resíduo foi purificado por cromatografia de cintilação (hexano/acetato 10/1) para render **541-YJ-144** (7,38 g, 62%).



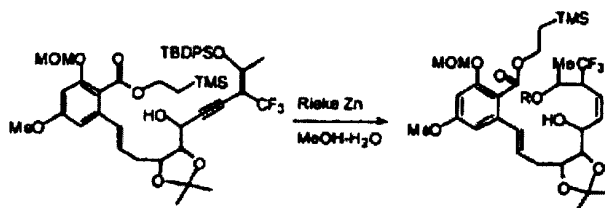
Periodinano Dess-Martin (9,47 g) foi adicionado a **541-YJ-144** (7,38 g) em cloreto de metileno (150 ml) a temperatura ambiente. A mistura foi diluída com éter em uma hora e filtrada através de celite. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por cromatografia de cintilação (hexano/acetato 10/1) para render **541-YJ-145** (7,37 g).



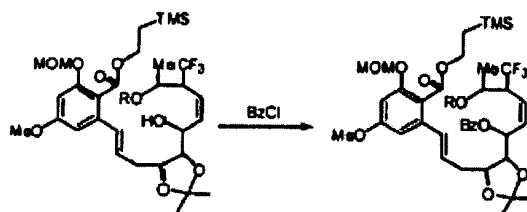
Trifenilfosfina (39,2 g) foi adicionada ao
15 tetrabrometo de carbono (24,74 g) em cloreto de metileno a
temperatura ambiente. Após agitação por 45 minutos **541-YJ-**
145 (7,37 g) foi adicionado e agitado por 3 horas. A
mistura foi concentrada e purificada por cromatografia de
cintilação (cloreto de metileno) para render **541-YJ-146**
20 (8,74 g, 85%).



n-Butilítio (2,5 M, 3,47 ml) foi adicionado a **541-YJ-106** (2,39 g) em THF (20 ml) a -78°C . Após uma hora **343-YW-277** (0,98 g) foi adicionado a -78°C . A reação foi mantida a 0°C por uma hora e então aquecida a temperatura ambiente antes da mesma ser saturada com cloreto de amônio aquoso. A fase aquosa foi extraída com éter e a fase orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio. O solvente foi separado e o resíduo foi purificado com cromatografia de cintilação (hexano/acetato, 3/1) a **541-YJ-148** (1,40 g, 65 %).

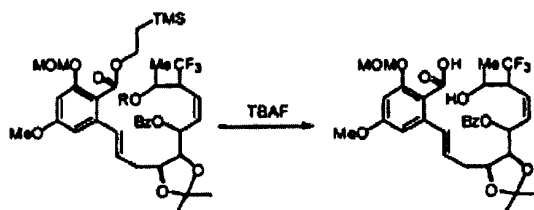


A suspensão de zinco Rieke (9,0 ml) foi cuidadosamente adicionada a **541-YJ-148** (390 mg) em metanol-água (20 ml/2 ml) a temperatura ambiente. A suspensão foi aquecida a 70°C por uma hora e meia. A mistura foi filtrada através de celite e enxaguada com acetato. O filtrado foi concentrado para fornecer **541-YJ-151** (1,09 g) sem purificação.

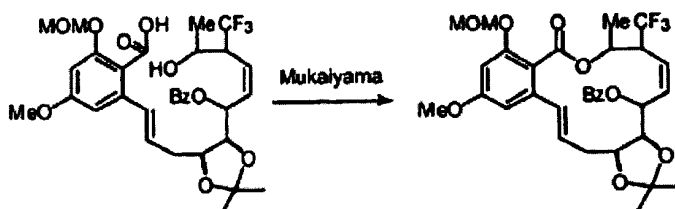


Cloreto de benzoila (0,52 ml) e DMAP (quantidade catalítica) foram adicionados a solução de **541-YJ-151** (0,97

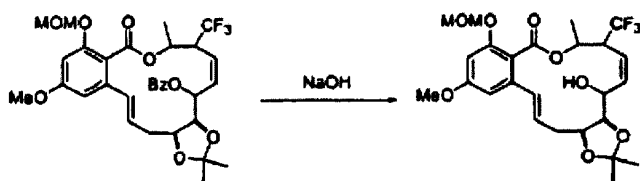
g) e trietilamina (1,24 ml) em cloreto de metileno (15 ml) a temperatura ambiente. A mistura foi mantida em agitação por toda a noite e saturada com bicarbonato de sódio aquoso. A fase aquosa foi extraída com clorofórmio e a fase orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio. O solvente foi separado e o resíduo foi purificado com cromatografia de cintilação (hexano/acetato 5/1) para **541-YJ-158** (0,96 g, 88%).



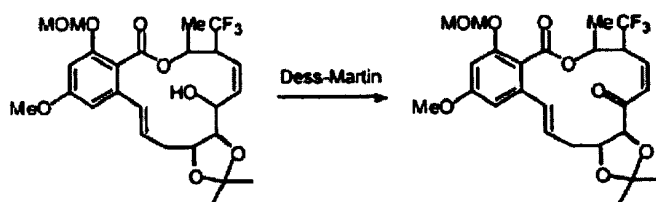
A solução de **541-YJ-158** (0,96 g) e TBAF (1,0 M, 4,9 ml) em THF (20 ml) foi mantida a 50°C por toda a noite e então diluída com água. A fase aquosa foi extraída com éter e concentrada. O resíduo foi purificado com cromatografia de cintilação (acetato) para fornecer **541-YJ-159** (186 mg, 30%).



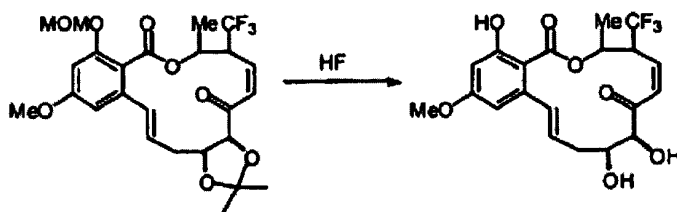
541-YJ-159 (186 mg) foi adicionado ao refluxo de iodeto de 2-cloro-1-metilpiridíio (223 mg) e tributilamina (162 mg) em cloreto de metileno (25 ml). Após 2 horas de refluxo a mistura foi resfriada. A mistura foi diluída com éter e lavada com HCl (1,0 N) e água. O resíduo foi purificado com TLC (hexano/acetato 1/1) para fornecer **541-YJ-160** (169 mg).



A solução de **593-YJ-160** (169 mg) e hidróxido de sódio (1,0 N, 0,5 ml) em etanol (5 ml) foi mantida a 75°C por toda a noite. A mistura foi concentrada e diluída com cloreto de amônio aquoso. A fase aquosa foi extraída com éter e a fase orgânica combinada foi concentrada. O resíduo foi purificado por TLC (hexano/acetato, 1/1) para render **593-YJ-161** (39 mg, 28%).



Periodinano Dess-Martin (50 mg) foi adicionado a **541-YJ-161** (39 mg) em cloreto de metileno (2 ml) a temperatura ambiente. A mistura foi agitada por 3 horas e diluída com éter. A mistura foi filtrada através de celite e purificada com TLC (hexano/acetato, 2/1) para fornecer **541-YJ-168-1** (6,7 mg) e **541-YJ-168-2** (5,3 mg).

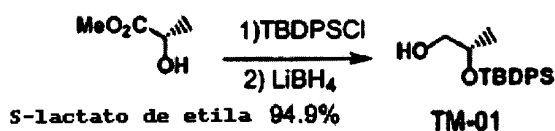


Ácido fluorídrico (49%, 1 ml) foi adicionado a **541-YJ-168-1** (6,7 mg) ou **541-YJ-168-2** (5,3 mg) em acetonitrila (3 ml) e agitado por 15 minutos. A mistura foi diluída com água e extraída com clorofórmio. A fase orgânica foi concentrada e purificada com TLC (hexano/acetato 1/4) para produzir **541-YJ-174** (1,5 mg, ER-804142) ou **541-YJ-175** (0,5

mg, ER-804143).

Preparação de análogos de C4-oxo NF0675, NF0879, NF0880, e NF0905

Procedimento sintético para NF0675



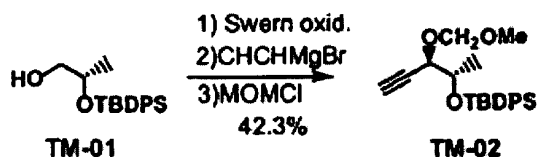
5 S-lactato de metila (20,8g, 0,2 mol) foi dissolvido em THF seco (500 ml), imidazol (17,7 g, 0,26 mol) foi adicionado e a mistura foi resfriada para 0°C em banho de gelo/água. Então TBDPSCl (60,5 g, 0,22 mol) foi adicionado, a mistura foi deixada aquecer lentamente para temperatura ambiente e agitada por toda a noite após o que uma solução

10 saturada de NaHCO₃ foi adicionada. A mistura foi extraída com EtOAc e o extrato orgânico foi lavado com uma solução saturada de NaHCO₃, água, salmoura, seco com Na₂SO₄ anidro, filtrado e concentrado.

15 O produto bruto (74,59 g) foi dissolvido em Et₂O seco (300 ml) e a solução foi resfriada para 0°C em banho de gelo/água. Então LiBH₄ (4,36 g, 0,2 mol) foi adicionado em porções, a mistura foi deixada aquecer lentamente para temperatura ambiente e agitada por 2 dias após o que uma

20 solução saturada de NH₄Cl foi adicionada lentamente. A mistura foi extraída com EtOAc e o extrato orgânico foi lavado com uma solução saturada de NH₄Cl, água, salmoura, seco com Na₂SO₄ anidro, filtrado e concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel

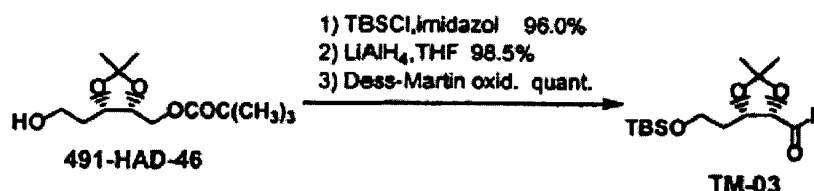
25 usando 20% EtOAc/hexano para fornecer 59,67 g (0,19 mol, 95% 2 etapas) do composto protegido TM-01.



A uma solução de cloreto de oxalila (2,5 equivalentes, 75 mmol, 6,54 ml) em CH_2Cl_2 (60 ml), DMSO (5 equivalentes, 150 mmol, 10,6 ml) foi adicionado a -78°C . Após 15 minutos a -78°C , uma solução de álcool **TM-01** (30 mmol, 9,44 g) em CH_2Cl_2 (100 ml) foi adicionada por um período de 40 minutos. Após 30 minutos a -78°C , Et_3N (6,5 equivalentes, 195 mmol, 27,2 ml) foi adicionado e a reação foi aquecida para -50°C e agitada por 30 minutos. A mesma foi saturada com uma solução saturada de NH_4Cl (100 ml), extraída com EtOAc . A camada orgânica foi seca com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O aldeído bruto (9,55 g) foi dissolvido em THF seco (100 ml) e resfriado para -78°C . Então solução 0,5 M de brometo de propargil magnésio em THF seco (1,7 equivalentes, 50 mmol, 100 ml) foi adicionada gota a gota, por um período de 30 minutos e a reação foi aquecida para -10°C . A mesma foi saturada com uma solução saturada de NH_4Cl , extraída com EtOAc . A camada orgânica foi seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O álcool bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel usando 5% EtOAc /hexano para fornecer 5,125 g (15,1 mmol, 50% 2 etapas) do álcool desejado.

O álcool (5,124 g, 15,1 mmol) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (55 ml), diisopropiletilamina (15,84 ml, 90,8 mmol) foi adicionada e a mistura foi resfriada para 0°C em banho de gelo/água. Então éter metílico clorometila (3,45 ml, 45,4 mmol) foi adicionado e a mistura foi deixada aquecer para temperatura ambiente. Após 2 dias, o mesmo foi

saturado com uma solução saturada de NH_4Cl , extraído com EtOAc . A camada orgânica foi seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel usando 5% EtOAc /hexano para
5 fornecer 4,866 g (12,7 mmol, 84%) de **TM-02**.

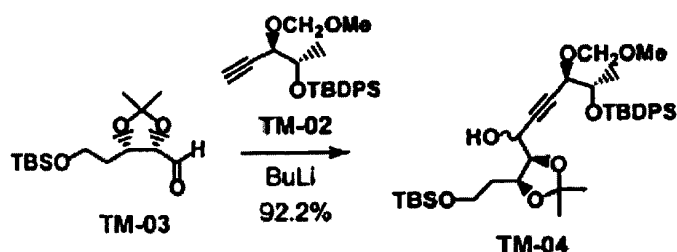


491-HAD-46 (620 mg, 2,4 mmol) foi dissolvido em DMF seco (10 ml), imidazol (243 mg, 3,6 mmol) foi adicionado e a mistura foi resfriada para 0°C em banho de gelo/água. Então TBSCl (430 mg, 2,9 mmol) foi adicionado, a mistura
10 foi deixada aquecer lentamente para temperatura ambiente e agitada por 30 minutos após o que uma solução saturada de NaHCO_3 foi adicionada. A mistura foi extraída com EtOAc e o extrato orgânico foi lavado com uma solução saturada de NaHCO_3 , água, salmoura, seco com Na_2SO_4 anidro, filtrado e
15 concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel usando 5% EtOAc /hexano para fornecer 856 mg (2,3 mmol, 96%) de éter silílico.

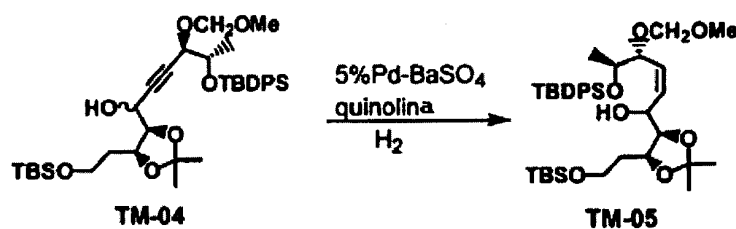
A uma suspensão de LiAlH_4 (65 mg, 1,7 mmol) em THF seco (7 ml) foi adicionada uma solução de éter silílico
20 (856 mg, 2,3 mmol) em THF seco (13,5 ml) a 0°C . A mistura foi deixada aquecer lentamente para temperatura ambiente e agitada por 50 minutos, após o que EtOAc e HCl 1N foram adicionados. A mistura foi extraída com EtOAc e o extrato orgânico foi lavado com água, uma solução saturada de
25 NH_4Cl , água, salmoura, seco com Na_2SO_4 anidro, filtrado e concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel usando 25% EtOAc /hexano para

fornecer 654 mg (2,3 mmol, 99%) do álcool.

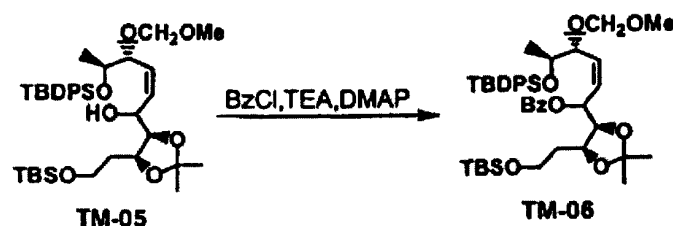
O álcool (654 mg, 2,3 mmol) foi dissolvido em CH_2Cl_2 seco (25 ml). Então periodinano Dess-Martin (1,67 g, 3,94 mmol) foi adicionado e agitado por 4 horas, após o que uma
5 solução saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ e uma solução saturada de NaHCO_3 foram adicionadas. A mistura foi extraída com EtOAc e o extrato orgânico foi lavado com uma solução saturada de NaHCO_3 , água, salmoura, seco com Na_2SO_4 anidro, filtrado e concentrado para fornecer 648 mg (2,3 mmol, quantitativo)
10 de **TM-03**.



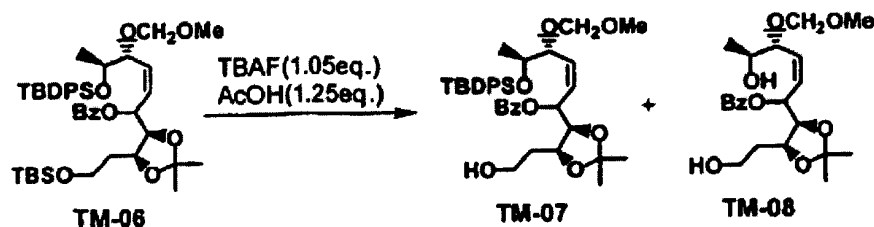
TM-02 (2,2 equivalentes, 5,0 mmol, 1,89 g) foi dissolvido em THF (20 ml) e resfriado para -78°C , sob nitrogênio. Então, $n\text{-BuLi}$ (1,6 M/hexano, 2,0 equivalentes, 4,5 mmol, 2,8 ml) foi adicionado e a reação foi agitada a
15 -78°C por 60 minutos. Aldeído **TM-03** (2,3 mmol, 648 mg) dissolvida em THF (8 ml) foi adicionada a solução e agitada por 60 minutos a -78°C . A solução foi deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada por uma hora e meia. A
20 mistura foi saturada com água, extraída com EtOAc e o extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia sob sílica gel usando 15% EtOAc/hexano para fornecer 1,393 g (2,1 mmol, 92%) de **TM-04**.



TM-04 (2,1 mmol, 1,39 g) foi dissolvido em hexano (40 ml). Então, quinolina (27 mg) e Pd-BaSO₄ a 5% sobre carbono (88 mg) foram adicionados. Balão de H₂ foi montado e a mistura foi purgada 5 vezes com H₂. A reação foi agitada sob hidrogênio. Após 27 horas, a reação foi parada, o catalisador foi filtrado através de celite e a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel usando 15% EtOAc/hexano para fornecer 957 mg (1,4 mmol, 69%) de **TM-05** como isômero principal e 267 mg (0,4 mmol, 19%) do diastereômero da posição hidróxi alílica.

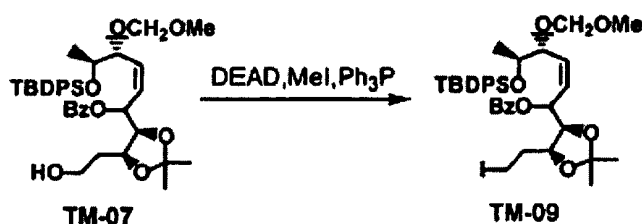


Usando o mesmo procedimento para 554-RB-242, **TM-05** (954 mg, 1,4 mmol) foi convertido em **TM-06** (913 mg, 1,2 mmol, 83%).

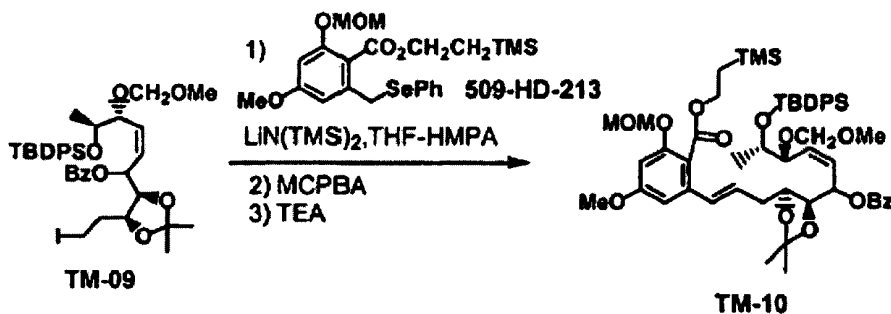


TM-06 (912 mg, 1,2 mmol) foi dissolvido em THF (23 ml). Então, ácido acético (0,084 ml, 1,5 mmol) e solução 1,0 M de fluoreto de tetrabutylamônio em THF (1,23 ml, 1,23 mmol) foram adicionados a temperatura ambiente. A mistura

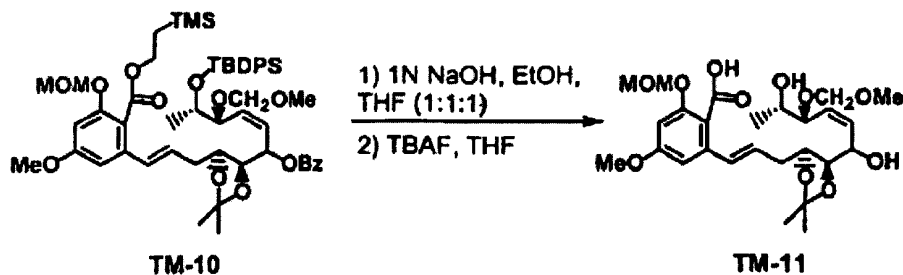
foi agitada por toda a noite, após o que uma solução saturada de NH_4Cl foi adicionada. A mistura foi extraída com EtOAc e o extrato orgânico foi lavado com uma solução saturada de NaHCO_3 , água, salmoura, seco com Na_2SO_4 anidro, filtrado e concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel usando 30% EtOAc/hexano para EtOAc como eluentes para fornecer 362 mg (0,55 mmol, 47%) de **TM-07** e 212 mg (0,50 mmol, 43%) de **TM-08**.



Usando o mesmo procedimento para **554-RB-260**, **TM-07** (359 mg, 0,54 mmol) foi convertido em **TM-09** (374 mg, 0,48 mmol, 89%).



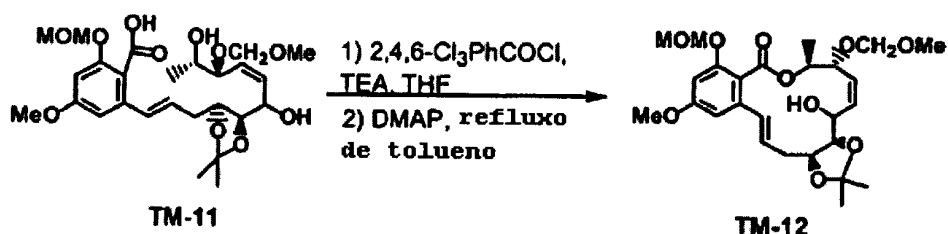
Usando o mesmo procedimento para **5**, **TM-09** (372 mg, 0,48 mmol) foi convertido em **TM-10** (339 mg, 0,35 mmol, 72%).



A uma solução agitada de **TM-10** (172 mg, 0,18 mmol) em THF (2 ml) e EtOH (2 ml) foi adicionado NaOH 1 N aquoso

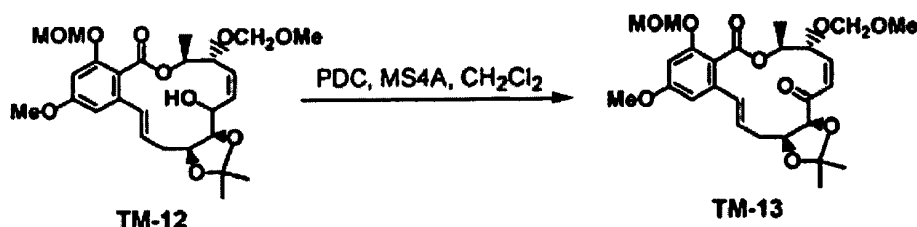
(2 ml) a temperatura ambiente. Após duas horas e meia, a mesma foi saturada por HCl 1N e extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com água, salmoura, seco com Na₂SO₄ anidro, filtrado e concentrado. O produto bruto foi
5 purificado por cromatografia sob sílica gel usando 30% EtOAc/hexano para fornecer 143 mg (0,16 mmol, 93%) do álcool alílico.

O álcool alílico (143 mg, 0,16 mmol) foi dissolvido em THF (3 ml). Então, solução 1,0 M de fluoreto de tetrabutilamônio em THF (0,49 ml, 0,49 mmol) foi adicionada
10 a temperatura ambiente. A mistura foi agitada por 3 horas após o que HCl 1N foi adicionado. A mistura foi extraída com EtOAc e o extrato orgânico foi lavado com água, salmoura, seco com Na₂SO₄ anidro, filtrado e concentrado. O
15 produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel usando 10% MeOH/EtOAc para fornecer 87 mg (0,16 mmol, quantitativo) de TM-11.

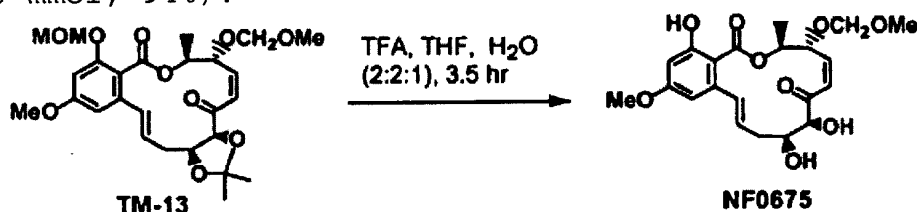


A uma solução agitada de TM-11 (87 mg, 0,16 mmol) em THF (3 ml) foram adicionados trietilamina (0,029 ml, 0,2
20 mmol) e 2,4,6-triclorocloreto de benzoila (0,032 ml, 0,2 mmol) a temperatura ambiente. Após 16 horas, a mistura de reação foi diluída com tolueno (80 ml) e adicionada gota a gota, a uma solução de N,N-dimetilaminopiridina (498 mg, 4,1 mmol) em tolueno (80 ml) por um período de 8 horas sob
25 refluxo. A mistura resultante foi agitada por 15 horas sob refluxo. Após concentração sob pressão reduzida, o resíduo

5 fornecer 53 mg (0,10 mmol, 64%) de **TM-12**.

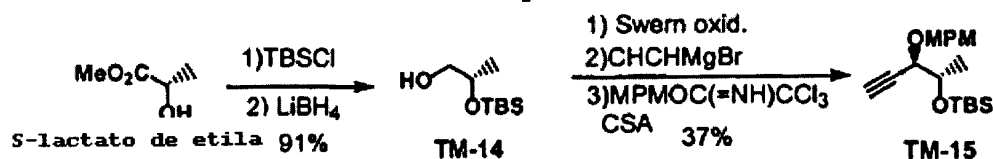


12 (39,4 mg, 0,078 mmol) foi convertido em **TM-13** (36,8 mg, 0,073 mmol, 94%).



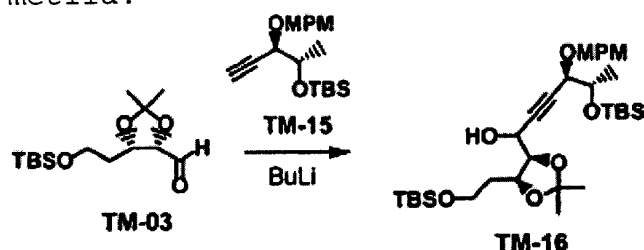
em THF (1 ml) - H₂O (0,5 ml) foi adicionado ácido trifluoracético (1 ml) a 0°C. A mistura foi então deixada aquecer para temperatura ambiente. Após três horas e meia, a mistura foi derramada em uma solução saturada de NaHCO₃ e extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com água, salmoura e seco sobre Na₂SO₄ anidro, filtrado e concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel usando 30% EtOAc/hexano para fornecer 1,2 mg (0,0028 mmol, 12%) de **NF0675**.

Procedimento sintético para NF0879 e NF0880

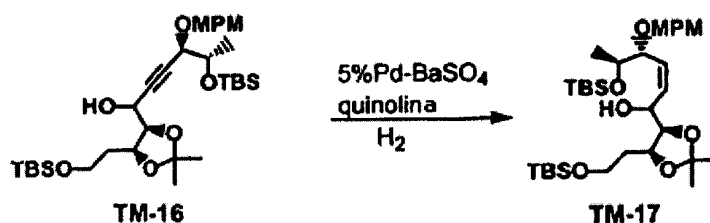


20 Usando procedimiento modificado para **TM-02, TM-15**

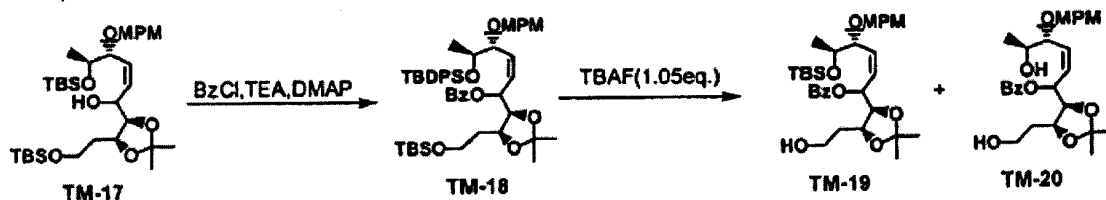
(10,56 g, 31,6 mmol) foi obtido de 10,4 g (0,1 mol) de *S*-lactato de metila.



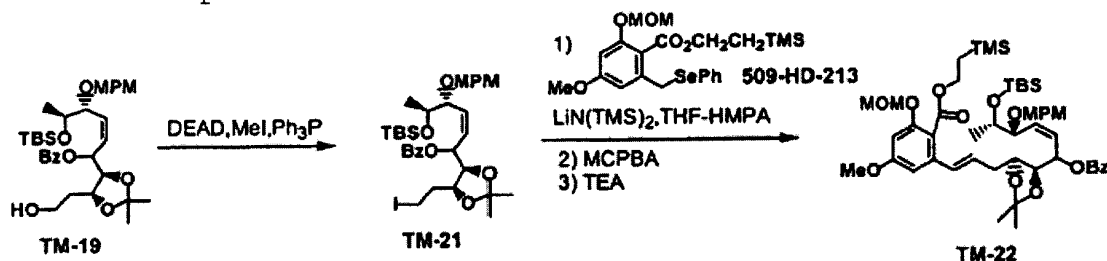
Usando o mesmo procedimento para TM-04, TM-03 (3,64 g, 12 mmol) foi convertido em TM-16 (5,29 g, 8,5 mmol, 69%).



Usando o mesmo procedimento para TM-05, TM-16 (5,28 g, 8,5 mmol) foi convertido em TM-17 (4,91 g, 7,9 mmol, 93%).

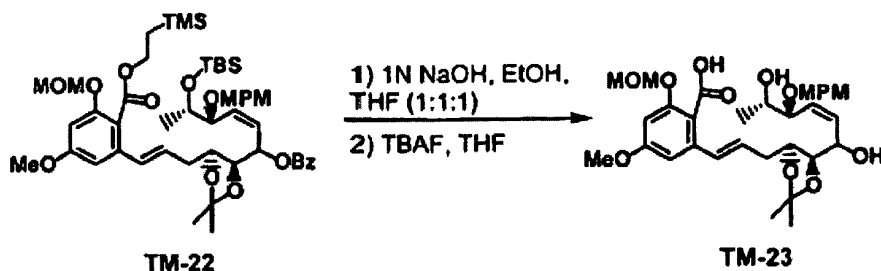


A partir de 4,904 g (7,8 mmol) de TM-17, TM-19 (1,120 g, 1,8 mmol, 23% 2 etapas) e TM-20 (2,218 g, 4,4 mmol, 57% 2 etapas) foram obtidos por procedimento semelhante para TM-07.

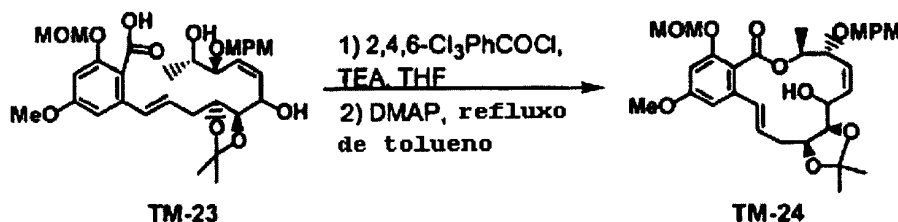


Usando procedimento semelhante para TM-10, 1,104 g (1,8 mmol) de TM-19 foram convertidos em TM-22 (955 mg,

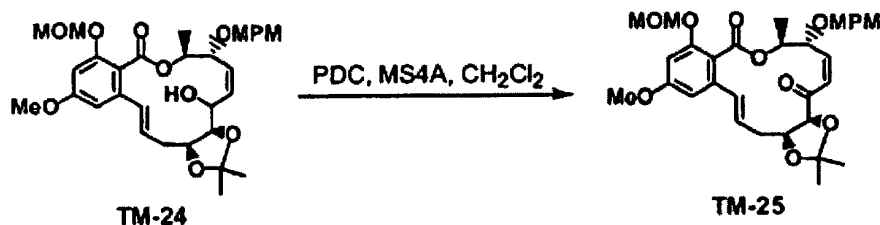
1,03 mmol, 58% 4 etapas).



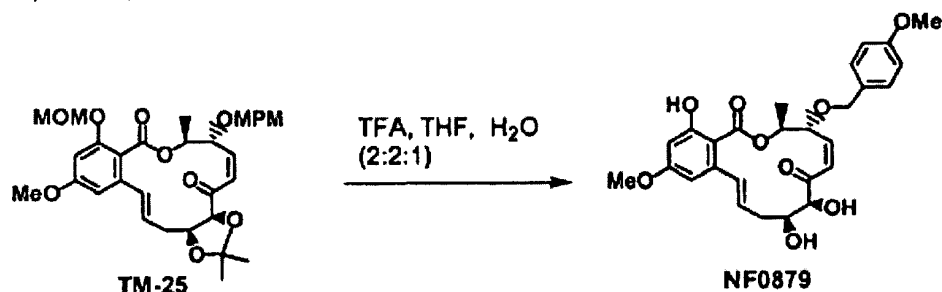
Usando procedimento semelhante para TM-11, 955 mg (1,03 mmol) de TM-22 foram convertidos em TM-23 (593 mg, 0,98 mmol, 95% 2 etapas).



5 Usando procedimento semelhante para TM-12, 590 mg (0,98 mmol) de TM-23 foram convertidos em TM-24 (438 mg, 0,75 mmol, 77%).

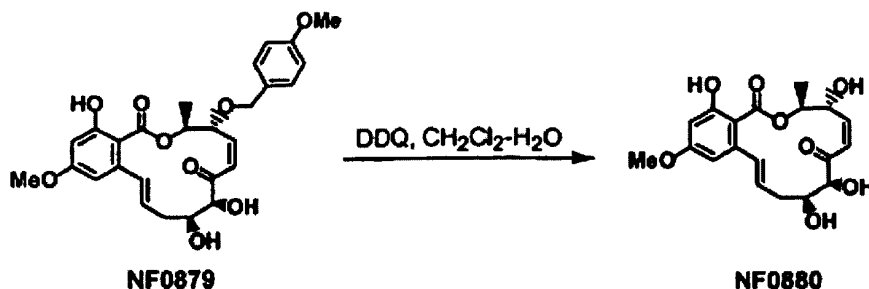


Usando procedimento semelhante para TM-13, 209 mg (0,36 mmol) de TM-24 foram convertidos em TM-25 (186 mg, 0,32 mmol, 89%).



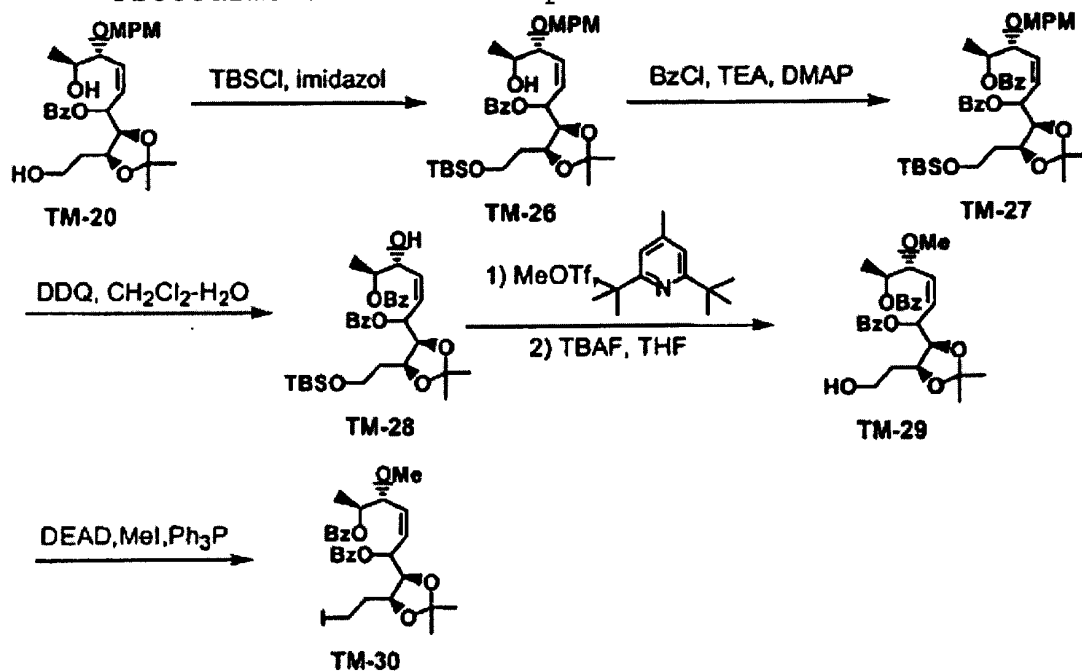
Usando procedimento semelhante para NF0675, 186 mg (0,32 mmol) de TM-25 foram convertidos em NF0879 (72 mg,

0,14 mmol, 45%).



NF0879 (16 mg, 0,032 mmol) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (3 ml), H_2O (0,3 ml) e DDQ (2 equivalentes, 0,064 mmol, 14,9 mg) foram adicionados e a mistura foi agitada vigorosamente a temperatura ambiente por 3 horas. A mistura foi saturada com uma solução saturada de NaHCO_3 e diluída com EtOAc. A camada orgânica foi separada e lavada com uma solução saturada de NaHCO_3 , salmoura, seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O resíduo produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel usando 5% MeOH/ CHCl_3 para fornecer 5 mg (0,013 mmol, 41%) de NF0880.

Procedimento sintético para NF0905



TM-20 (2,218 g, 4,4 mmol) foi dissolvido em CH_2Cl_2

(45 ml), imidazol (520 mg, 7,6 mmol) foi adicionado e a mistura foi resfriada para 0°C em banho de gelo/água. Então TBSCl (768 mg, 5,1 mmol) foi adicionado, a mistura foi deixada aquecer lentamente para temperatura ambiente e
5 agitada por uma hora e meia após o que uma solução saturada de NaHCO₃ foi adicionada. A mistura foi extraída com EtOAc e o extrato orgânico foi lavado com uma solução saturada de NaHCO₃, água, salmoura, seco com Na₂SO₄ anidro, filtrado e concentrado para fornecer 2,79 g de **TM-26** como produto
10 bruto.

TM-26 (2,79 g) foi dissolvido em CH₂Cl₂ (45 ml), trietilamina (1,85 ml, 13,3 mmol) e N,N-dimetilaminopiridina (54 mg, 0,44 mmol) foram adicionadas e a mistura foi resfriada para 0°C em banho de gelo/água.
15 Então cloreto de benzoila (1,03 ml, 8,9 mmol) foi adicionado, a mistura foi deixada aquecer lentamente para temperatura ambiente e agitada por toda a noite, após o que uma solução saturada de NaHCO₃ foi adicionada. A mistura foi extraída com EtOAc e o extrato orgânico foi lavado com
20 uma solução saturada de NH₄Cl, ácido cítrico aquoso a 5%, água, e salmoura, seco com Na₂SO₄ anidro, filtrado e concentrado para fornecer 4,33 g de **TM-27** como produto bruto.

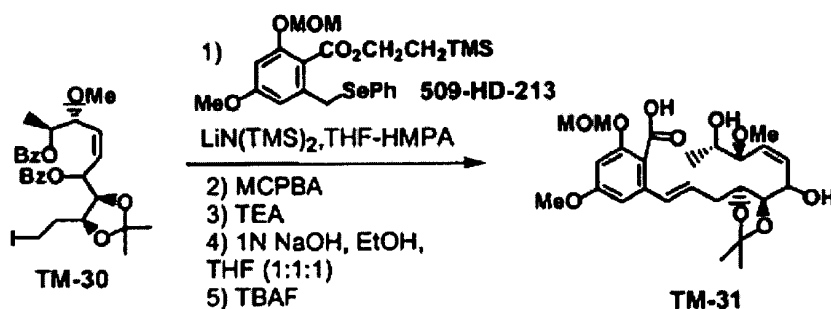
TM-27 (4,33 g) foi dissolvido em CH₂Cl₂ (50 ml), H₂O
25 (5 ml) e DDQ (1,28 g, 5,5 mmol) foram adicionados e a mistura foi agitada vigorosamente a temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi saturada com uma solução saturada de NaHCO₃ e diluída com EtOAc. A camada orgânica foi separada e lavada com uma solução saturada de NaHCO₃,
30 salmoura, seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O

resíduo produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel usando 20% EtOAc/hexano para fornecer 2,99 g de **TM-28** com quantidade pequena de impurezas.

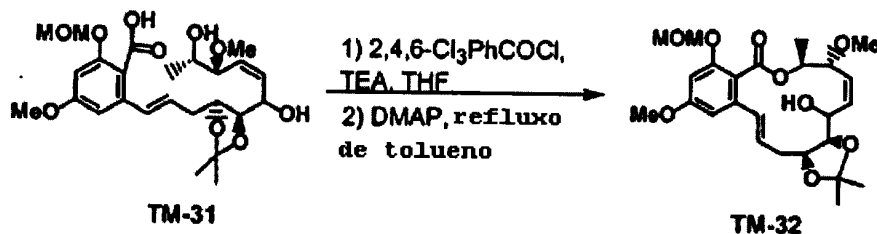
TM-28 (2,99 g) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (60 ml), 2,6-di-tert-butil-4-metil-piridina (3,34 g, 16 mmol) e triflato de metila (1,5 ml, 13 mmol) foram adicionados e a mistura foi agitada sob refluxo por toda a noite. A mistura foi saturada com uma solução saturada de NaHCO_3 e diluída com EtOAc. A camada orgânica foi separada e lavada com uma
10 solução saturada de NaHCO_3 , salmoura, seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada.

O resíduo bruto (6,25 g) foi dissolvido em THF (60 ml). Então, solução 1,0 M de fluoreto de tetrabutilamônio em THF (5,5 ml, 5,5 mmol) foi adicionada a temperatura
15 ambiente. A mistura foi agitada por 1 hora e meia após o que uma solução saturada de NH_4Cl foi adicionada. A mistura foi extraída com EtOAc e o extrato orgânico foi lavado com água, salmoura, seco com Na_2SO_4 anidro, filtrado e concentrado. O produto bruto foi purificado por
20 cromatografia sob sílica gel usando 30% EtOAc/hexano para fornecer 362 mg (0,73 mmol, 16% 5 etapas) de **TM-29**.

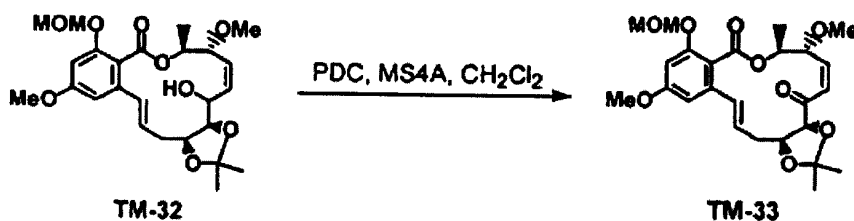
Usando procedimento semelhante para **TM-09**, 359 mg (0,72 mmol) de **TM-29** foram convertidos em **TM-30** (376 mg, 0,62 mmol, 86%).



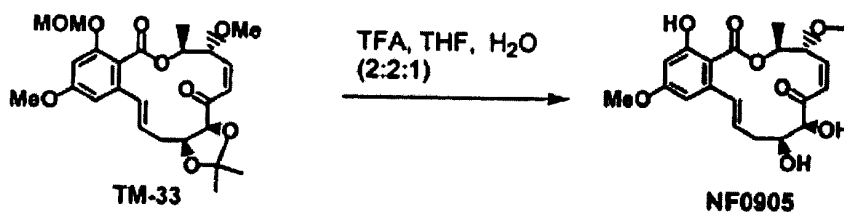
Usando procedimento semelhante para **TM-23**, 371 mg (0,61 mmol) de **TM-30** foram convertidos em **TM-31** (207 mg, 0,42 mmol, 69% 5 etapas).



Usando procedimento semelhante para **TM-12**, 207 mg (0,42 mmol) de **TM-31** foram convertidos em **TM-32** (206 mg, 0,42 mmol, quantitativo).

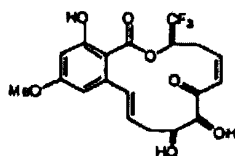


Usando procedimento semelhante para **TM-13**, 206 mg (0,42 mmol) de **TM-32** foram convertidos em **TM-33** (170 mg, 0,36 mmol, 83%).

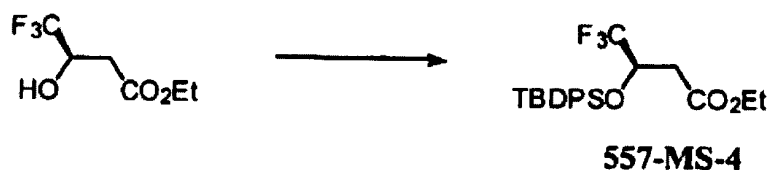


Usando procedimento semelhante para **NF0675**, 170 mg (0,36 mmol) de **TM-33** foram convertidos em **NF0905** (50 mg, 0,13 mmol, 35%).

Preparação do composto ER-804003 (C3 trifluorometil)

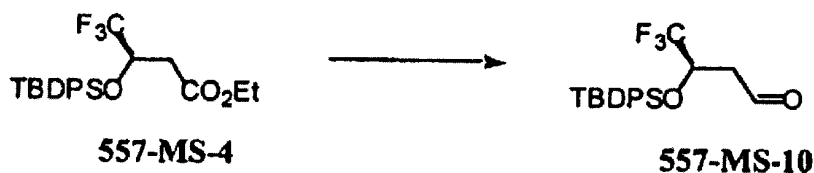


Etapa 1



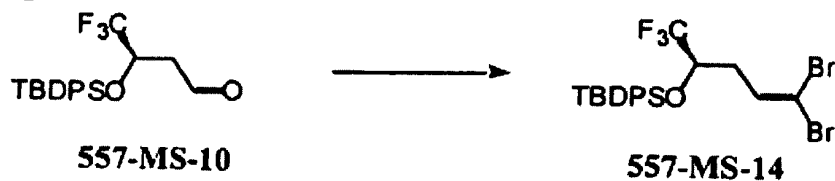
Uma solução de (R)-3-hidróxi-4,4,4-trifluorobutanoato de etila (2 g, 10,7 mmol) em DMF (20 ml) foi tratada com cloreto de tert-butildifenilsilila (8,34 ml, 32,1 mmol) e imidazol (3,28 g, 35,3 mmol). A mistura de
 5 reação foi aquecida a 70°C sob uma atmosfera inerte por 16 horas. O trabalho habitual seguido por purificação parcial por cromatografia forneceu o composto impuro **557-MS-4** (1 g, aproximadamente 22%).

Etapa 2



10 Uma solução de composto impuro **557-MS-4** (380 mg, presumindo-se que contenha 0,89 mmol) em diclorometano (5 ml) foi resfriada para -78°C e tratada com uma solução 1 M de hidreto de diisobutilalumínio em diclorometano (1,79 ml, 1,79 mmol). A mistura de reação foi deixada aquecer para
 15 temperatura ambiente e trabalhada da maneira comum. Purificação parcial por cromatografia forneceu o composto impuro **557-MS-10** (que foi usado no próximo estágio sem purificação adicional).

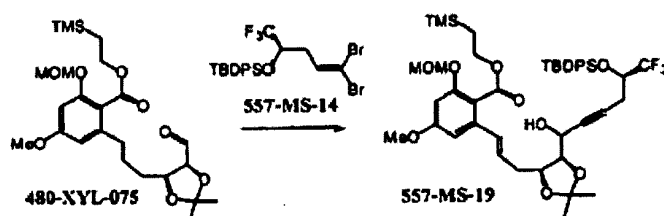
Etapa 3



20 A uma solução de trifenilfosfina (910 mg, 3,47 mmol) em diclorometano seco (6 ml), a 0°C sob uma atmosfera

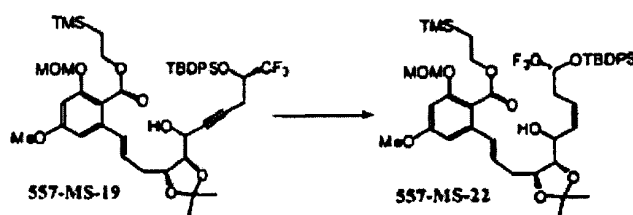
inerte, foi adicionada gota a gota uma solução de tetrabrometo de carbono (575 mg, 1,73 mmol) em diclorometano seco (3 ml). Após 10 minutos uma solução misturada do composto impuro **557-MS-10** (presumindo-se que
5 contenha 0,86 mmol) mais trietilamina (0,181 ml, 1,3 mmol) em diclorometano seco (3 ml) foi adicionada gota a gota. A mistura de reação foi trabalhada da maneira comum para fornecer composto **557-MS-14** (331 mg, 72% a partir de **557-MS-4**).

10 Etapa 4



A uma solução do composto **557-MS-14** (331 mg, 0,61 mmol) em THF seco (2,5 ml), a -78°C sob uma atmosfera inerte, foi adicionada gota a gota uma solução 1,6 M de *n*-butilítio em hexanos (0,771 ml, 1,23 mmol). A mistura de
15 reação foi aquecida momentaneamente para 0°C então resfriada para -78°C . Uma solução do composto **480-XIL-075** (247 mg, 0,51 mmol) em tetraidrofurano seco (2,5 ml) foi adicionada gota a gota. Aquecimento para 0°C seguido pelo trabalho habitual e purificação cromatográfica forneceram
20 o composto **557-MS-19** (300 mg, 57%).

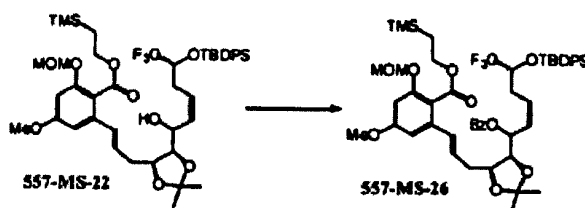
Etapa 5



Uma solução do composto **557-MS-19** (300 mg, 0,35

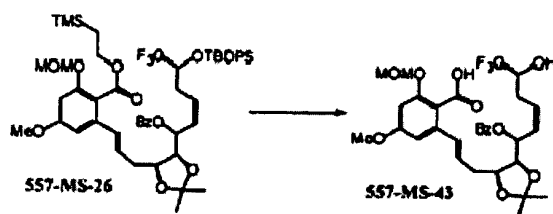
mmol) em hexano (10 ml) foi hidrogenada, a temperatura ambiente e pressão de 1 atmosfera, em presença do catalisador de Lindlar (60 mg) e quinolina (4 μ L) por 40 horas (catalisador Lindlar fresco (120 mg) adicionado após 5 2 horas). Filtração e concentração *in vacuo* forneceu o composto **557-MS-22** (302 mg) que foi usado no próximo estágio sem purificação.

Etapa 6



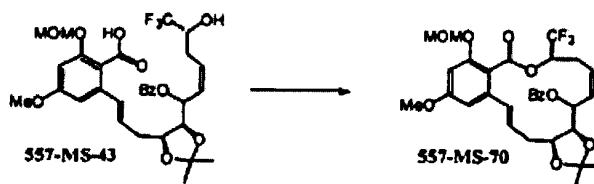
Uma solução de composto bruto **557-MS-22** (presumindo-se que contenha 0,35 mmol) em 1,2-dicloroetano (10 ml) foi tratada com cloreto de benzoila (0,122 ml, 1,05 mmol), trietilamina (0,293 ml, 2,1 mmol) e *N,N*-4-dimetilaminopiridina (21 mg, 0,175 mmol). O trabalho habitual seguido por purificação cromatográfica forneceu o 15 composto **557-MS-26** (177 mg, 53% do composto **557-MS-19**).

Etapa 7



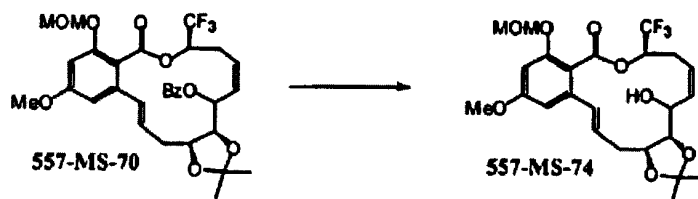
Uma solução do composto **557-MS-26** (177 mg, 0,183 mmol) em THF (3 ml) foi tratada com uma solução 1 M TBAF em THF (1,83 ml). O trabalho habitual forneceu o composto 20 bruto **557-MS-43**, que foi usado no próximo estágio sem purificação adicional (*m/z*: 623,3 [M-1, 24%], 249,1 [100%]).

Etapa 8



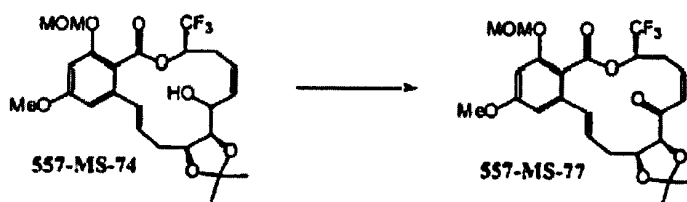
Uma solução de composto bruto **557-MS-43** (84 mg, 0,13 mmol) em 1,2-dicloroetano (90 ml) foi adicionada lentamente a uma solução aquecida (80°C) de iodeto de 2-cloro-1-metilpiridínio (210 mg, 0,81 mmol) e tri-n-butilamina (0,192 ml, 0,81 mmol) em diclorometano (90 ml). O trabalho habitual e purificação cromatográfica forneceram o composto **557-MS-70** (15,7 mg, 20% do composto **557-MS-26**).

Etapa 9



Uma solução do composto **557-MS-70** (15,7 mg, 25 μ mol) em uma mistura de etanol (1,8 ml) e THF (0,9 ml) foi tratada com NaOH 1 M aquoso (0,3 ml) e agitada por aproximadamente 16 horas a temperatura ambiente. O trabalho habitual forneceu o composto **557-MS-74** (6 mg, 46%).

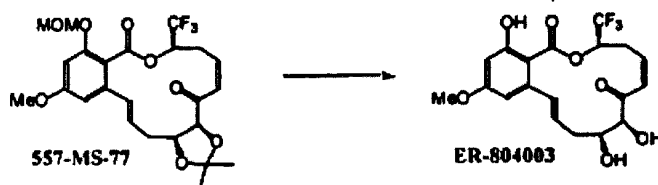
Etapa 10



Uma solução do composto **557-MS-74** (9 mg, 18 μ mol) em diclorometano (3 ml) foi tratada com PCC (58 mg, 0,269 mmol) em presença de crivos moleculares pulverizados de 4Å (58 mg). A mistura de reação foi agitada vigorosamente por 90 minutos a temperatura ambiente. Basificação com excesso

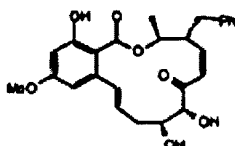
de trietilamina, seguido por purificação cromatográfica parcial forneceu o composto impuro **557-MS-77**, que foi usado no próximo estágio sem purificação adicional (m/z : 523,1 [$M+23$, 100%], 365,1 [22%]).

5 Etapa 11

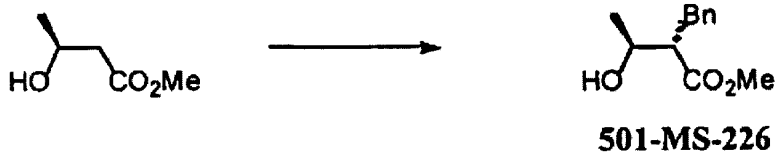


Uma solução de composto impuro **557-MS-77** (1 mg, presumindo-se que contenha 2 μmol) em uma mistura de acetonitrila (200 μl) e diclorometano (50 μl) foi tratada com ácido fluorídrico a 48% aquoso (50 μl). Após 25 minutos o trabalho habitual seguido por purificação cromatográfica forneceu o composto **ER-804003** (0,3 mg, aproximadamente 4% do composto **557-MS-74**).

Preparação do composto ER-803924 (C4 benzilo)



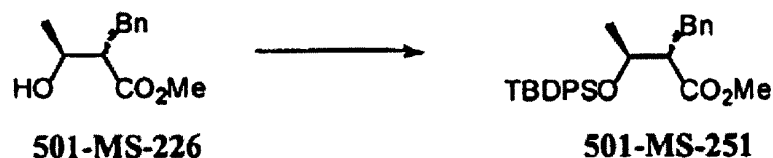
Etapa 1



15 A uma solução de LDA preparado recentemente (0,053 mmol) em THF seco (30 ml), a -78°C sob uma atmosfera inerte, foi adicionada gota a gota uma solução de (S)-3-hidroxibutanoato de metila (3g, 0,025 mol) em THF seco (30 ml). Após 2 horas a -78°C a mistura de reação foi tratada gota a gota com brometo de benzilo (9,06 ml, 0,076 mol),

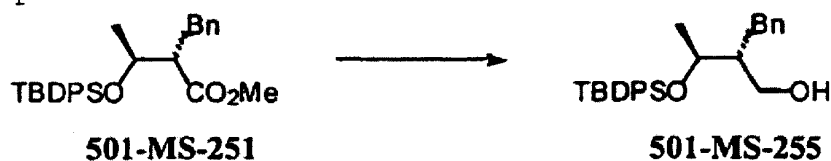
então aquecida a temperatura ambiente. O trabalho habitual seguido por purificação cromatográfica forneceu o composto **501-MS-226** (1,28 g, 24%).

Etapa 2



5 Uma solução do composto **501-MS-226** (1,28 g, 6,14 mmol) em DMF (10 ml) foi tratada com cloreto de tert-butildifenilsilila (1,76 ml, 6,75 mmol) e imidazol (461 mg, 6,75 mmol) então aquecida a 50°C por 4 horas. O trabalho habitual seguido por purificação cromatográfica forneceu o
10 composto **501-MS-251** (1,87 g, 68%).

Etapa 3



A uma solução do composto **501-MS-251** (1,37 g, 3,06 mmol) em diclorometano seco (50 ml), a -78°C sob uma atmosfera inerte, foi adicionada uma solução 1,5 M de
15 DIBAL-H em tolueno (5,11 ml, 7,66 mmol). A mistura de reação foi então aquecida e agitada a 0°C por 2 horas. O trabalho habitual seguido por purificação cromatográfica forneceu o composto **501-MS-255** (1,06 g, 83%).

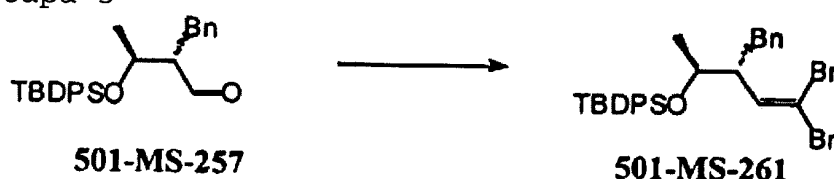
Etapa 4



20 A uma solução de cloreto de oxalila (0,314 ml, 3,6 mmol) em diclorometano seco (8 ml), a -78°C sob uma atmosfera inerte, foi adicionada gota a gota uma solução de

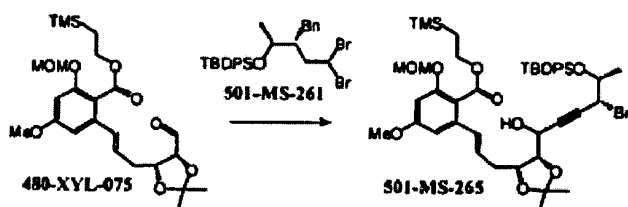
dimetilsulfóxido (0,51 ml, 7,2 mmol) em diclorometano seco (4 ml). Após 30 minutos uma solução do composto **501-MS-255** (1,369g, 3,27 mmol) em diclorometano seco (8 ml) foi adicionada gota a gota. A mistura de reação foi agitada a -78°C por 1 hora então tratada com trietilamina (2,28 ml, 16,35 mmol) então aquecida lentamente para temperatura ambiente. O trabalho habitual forneceu o composto **501-MS-257** (1,24 g, 91%).

Etapa 5



A uma solução de trifenilfosfina (2,57 g, 9,81 mmol) em diclorometano seco (16 ml), a 0°C sob uma atmosfera inerte, foi adicionada gota a gota uma solução de tetrabrometo de carbono (1,63 g, 4,91 mmol) em diclorometano seco (8 ml). Uma solução misturada do composto **501-MS-257** (1,24 g, 2,97 mmol) e trietilamina (0,501 ml, 3,6 mmol) foi adicionada gota a gota e a mistura de reação aquecida a temperatura ambiente. O trabalho habitual seguido por purificação cromatográfica forneceu o composto **501-MS-261** (1,47 g, 79% a partir de **501-MS-255**).

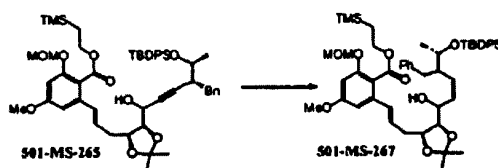
20 Etapa 6



A uma solução do composto **501-MS-261** (1,47 g, 2,57 mmol) em THF seco (10 ml), a -78°C sob uma atmosfera inerte, foi adicionada gota a gota uma solução 1,6 M de n-

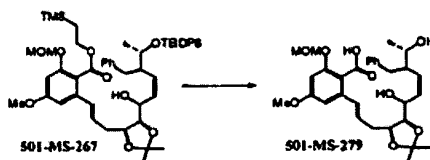
butilítio em hexanos (3,21 ml, 5,14 mmol). A mistura de reação foi aquecida momentaneamente para 15°C então re-resfriada para -78°C. Uma solução do composto **480-XIL-075** (950 mg, 1,976 mmol) em THF seco (10 ml) foi adicionada 5 gota a gota. Aquecimento para 0°C seguido por o trabalho habitual e purificação cromatográfica forneceram o composto **501-MS-265** (1,11 g, 63%).

Etapa 7



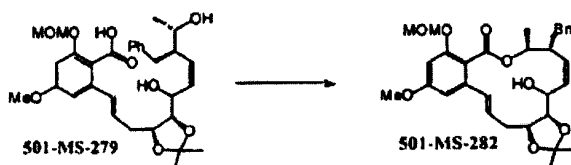
Uma solução do composto **501-MS-265** (1,11 g, 1,24 mmol) em hexano (70 ml) foi hidrogenada, a temperatura ambiente e pressão de 1 atmosfera, em presença do catalisador de Lindlar (350 mg) e quinolina (70 μ L), por 5 horas. Filtração e concentração *in vacuo* forneceram o composto **501-MS-267** (1,13 g, quantitativo presumido), que 15 foi usado no próximo estágio sem purificação.

Etapa 8



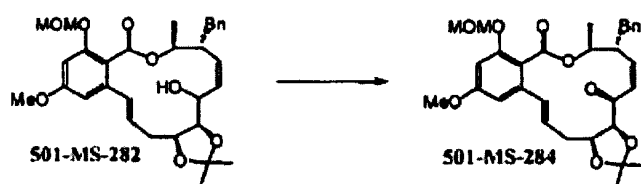
Uma solução do composto **501-MS-267** (160 mg, 0,178 mmol) em THF (1 ml) foi tratada com uma solução 1 M de TBAF em THF (0,89 ml). Após aproximadamente 15 horas o trabalho habitual forneceu o composto bruto **501-MS-279** (81 mg, aproximadamente 82%).

Etapa 9



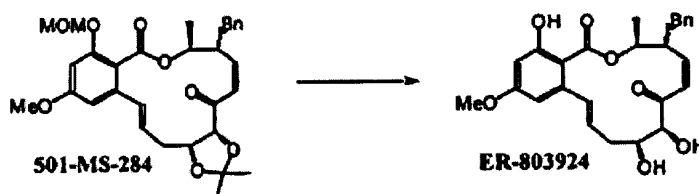
Uma solução do composto **501-MS-279** (81 mg, 0,146 mmol) em 1,2-dicloroetano (100 ml) foi adicionada lentamente a uma solução aquecida (85°C) de iodeto de 2-cloro-1-metilpiridínio (223 mg, 0,87 mmol) e tri-*n*-butilamina (0,207 ml, 0,87 mmol) em diclorometano (100 ml). O trabalho habitual e purificação cromatográfica forneceram o composto **501-MS-282** (15 mg, 19%) (*m/z*: 555,4 [M-1; 100%], 511,4 [28%]).

Etapa 10



Uma solução do composto **501-MS-282** (15 mg, 0,027 mmol) em diclorometano (3 ml) foi tratada com PCC (72 mg, 0,334 mmol) em presença de crivos moleculares pulverizados de 4Å (72 mg). A mistura de reação foi agitada vigorosamente por 90 minutos a temperatura ambiente. Basificação com excesso de trietilamina, seguido por purificação cromatográfica forneceu o composto **501-MS-284** (12 mg, 80%).

Etapa 11

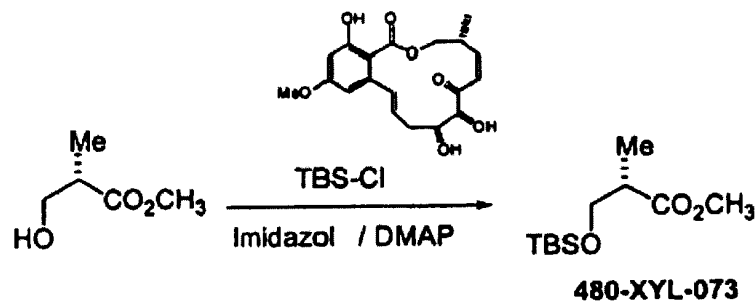


Uma solução do composto **501-MS-284** (9 mg, aproximadamente 0,016 mmol) em uma mistura de acetonitrila (1,2 ml) e diclorometano (300 µL) foi tratada com ácido fluorídrico a 48%, aquoso (300 µL). Após 20 minutos o trabalho habitual seguido por purificação cromatográfica

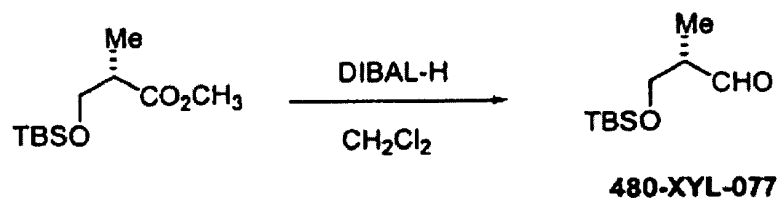
forneceu o composto **ER-803924** (7,5 mg, quantitativo).

Preparação do C3-hidrogênio com análogos C4-metila

Síntese de **ER-804035**:

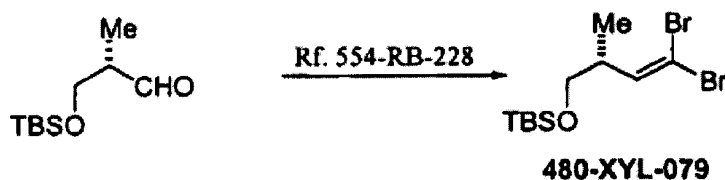


Ao (S)-(+)-3-hidróxi-2-metilpropionato de metila
 5 (14,4 g, 0,121 mol) em DMF (26 ml) a 0°C foram adicionados
 4-dimetilaminopiridina (0,79 g, 0,006 mol), imidazol (14,3
 g, 0,210 mol) e t-butildimetilclorosilano (23,8 g, 0,158
 mol). A mistura foi agitada a 0°C por 10 minutos então a
 temperatura ambiente por toda a noite. A mistura foi
 10 dividida entre éter e solução de bicarbonato de sódio
 saturado. As duas camadas foram separadas e a camada aquosa
 foi extraída com éter três vezes. Os extratos de éter foram
 combinados, secos com sulfato de sódio e concentrados. A
 amostra bruta foi cromatografada em uma coluna de sílica
 15 gel eluindo com 5% acetato de etila em hexanos para obter
 29,6 g (98%) de produto, **480-XIL-073** com dados $^1\text{H-NMR}$
 satisfatórios.

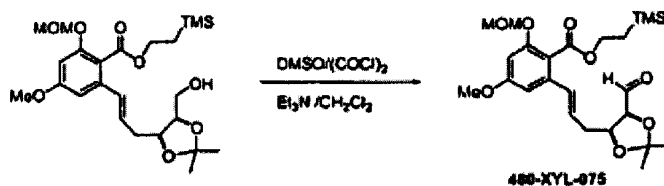


O composto **480-XIL-073** (5,04 g, 21,7 mmol) foi
 dissolvido em cloreto de metileno (216 ml) e resfriado para
 20 -78°C. Ao mesmo foi adicionada solução de hidreto de
 diisobutilalumínio em cloreto de metileno (1,0 M, 22 ml) a

uma razão de 13,3 ml por hora via bomba de seringa para a parede interna da parede do frasco. Após término da adição, a mistura foi agitada por mais 30 minutos. A reação foi saturada lentamente com metanol na parede e adicionado um pouco de solução aquosa saturada de tartrato de sódio potássio. A mistura foi aquecida para temperatura ambiente, adicionada mais solução de tartrato de sódio potássio e agitada vigorosamente por 1 hora. As camadas foram separadas e camada aquosa foi extraída duas vezes com cloreto de metileno. As camadas orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas para obter 4,36 g de material bruto, **480-XIL-077**. A análise de dados $^1\text{H-NMR}$ mostrou o produto desejado aldeído : material de partida : sobre álcool reduzido, a razão sendo de 3:1,33:1. Esta mistura foi diretamente usada para a síntese de **480-XIL-079**.

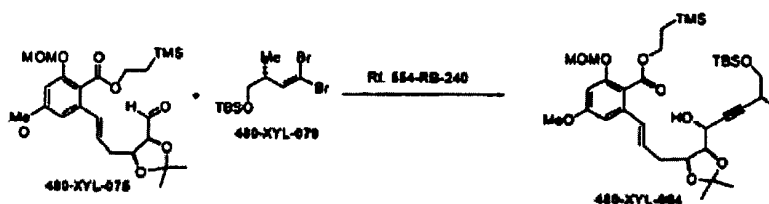


O composto **480-XIL-079** foi sintetizado seguindo o mesmo procedimento que a síntese de **554-RB-228**.

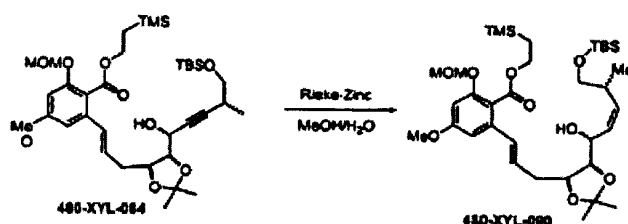


DMSO (0,5 ml) em cloreto de metileno (24 ml) foi resfriado para -78°C . Ao mesmo, foi adicionada solução de cloreto de oxalila em cloreto de metileno (2,0M, 1,7 ml) e a mistura foi agitada por 10 minutos a -78°C . O composto **531-YW-005** (1,4 g, 2,9 mmol) em uma solução de cloreto de

metileno (3 ml e enxaguado, 2x2 ml) foi adicionado via a canula, e a mistura foi agitada por 10 minutos a -78°C . A mesma, foi adicionada trietilamina (2,5 ml) gota a gota e a mistura foi agitada por 1 hora a -78°C , sendo aquecida para 0°C . A reação foi diluída com grande quantidade de éter e lavada uma vez com solução de cloreto de amônio saturado e água (1:1), e com água (3x). A camada de éter foi concentrada *in vacuo* e redissolvida em grande quantidade de éter. Esta foi lavada duas vezes com água e uma vez com salmoura. A camada de éter foi concentrada, azeotropada com acetato de etila e tolueno e seca sob alto vácuo para obter 1,36 g (98%), **480-XIL-075** que mostrou boa pureza por espectro de $^1\text{H-NMR}$. Este material foi imediatamente usado para a síntese de **480-XIL-081**.



A síntese de **480-XIL-084** seguiu o mesmo procedimento que a síntese de **554-RB-240**.

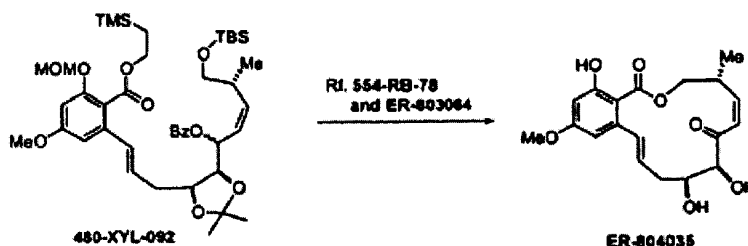


O composto **480-XIL-084** (855 mg, 1,21 mmol) foi dissolvido em uma mistura de metanol e água (5:1, 60 ml). Uma solução de pasta de zinco Riecke em THF (8 ml) foi adicionada e a mistura foi aquecida ao refluxo com agitação por três horas. A mistura foi filtrada através de um tampão de celite e sílica gel, enxaguando com acetato de etila. O filtrado foi concentrado, redissolvido em cloreto de

metileno e lavado com solução de cloreto de amônio saturado e então com solução de bicarbonato de sódio saturado. A fase aquosa foi retro-extraída duas vezes com cloreto de metileno e uma vez com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio e concentradas para obter 944 mg de material bruto, **480-XIL-075**, que mostrou pureza satisfatória por espectro $^1\text{H-NMR}$ e diretamente usado para a síntese de **480-XIL-092**.

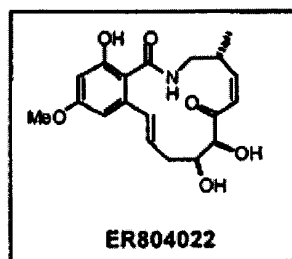


A síntese de **480-XIL-092** foi a mesma que o procedimento da síntese de **554-RB-242**.

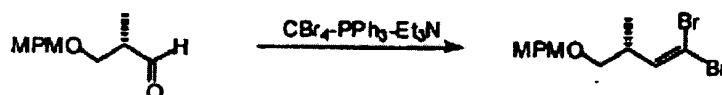


ER-804035 A síntese de **ER-804035** de **480-XIL-092** seguiu o mesmo procedimento que para a síntese de **ER-803064**.

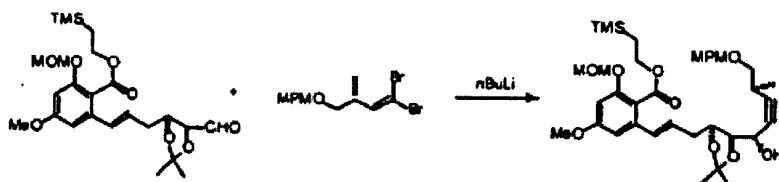
Preparação de **ER804022**:



Cloreto de oxalila (6,5 ml, 74,1 mmol) foi dissolvido em 150 ml de diclorometano a -78°C . Sulfóxido de metila (10,5 ml, 148,2 mmol) foi adicionado. Após 20 minutos, a solução de material de partida (5,2 g, 24,7 mmol) em 50 ml de diclorometano foi adicionada a -78°C . Após agitação por 1 hora a -78°C , trietilamina (31,0 ml, 222 mmol) foi adicionada e a mistura de reação foi aquecida a temperatura ambiente. A mesma foi saturada com cloreto de amônio saturado e extraída com acetato de etila. Após purificação sob coluna de sílica gel, 509-HD-183 foi obtido em 79% de rendimento.

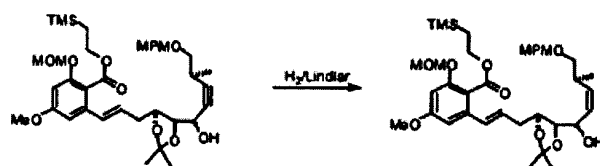


Trifenilfosfina (13,4 g, 51,2 mmol) foi dissolvida em 100 ml de diclorometano a 0°C . Tetrabrometo de carbono (8,5 g, 25,6 mmol) foi adicionado. Após 15 minutos, a solução de 509-HD-183 (4,1 g, 19,7 mmol) e trietilamina (2,8 ml, 19,7 mmol) em 50 ml de diclorometano foi adicionada. Após agitação por 30 minutos, a mistura de reação foi triturada com pentano. Após purificação sob coluna de sílica gel, 509-HD-184 foi obtido com 88% de rendimento.

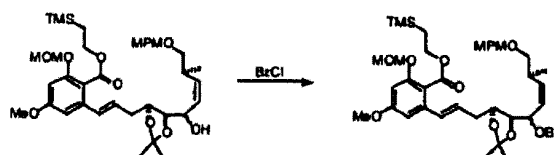


509-HD-184 (553 mg, 1,52 mmol) foi dissolvido em 10 ml de THF a -78°C . A solução de *n*-butil lítio (2,5M, 1,33 ml) em hexano foi adicionada. Após 15 minutos a -78°C , a solução de 531-HYW-5 em 5 ml de THF foi adicionada. Após

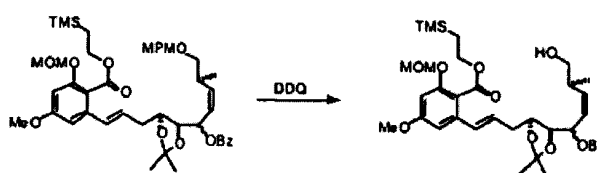
agitação por 30 minutos a -78°C , a mistura de reação foi aquecida a temperatura ambiente. A mesma foi saturada com água e extraída com acetato de etila. Após purificação sob coluna de sílica gel, **509-HD-185** foi obtido em 95% de rendimento.



509-HD-185 (750 mg, 1,09 mmol) foi dissolvido em 40 ml de hexano. Quinolina (50 μL) e catalisador Lindlar (120 mg) foram adicionados. A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente sob atmosfera de balão de H_2 por 5 horas. Então o catalisador foi filtrado. Quantidade quantitativa de **509-HD-186** foi obtida.



509-HD-186 (861 mg, 1,09 mmol) foi dissolvido em 15 ml de diclorometano a temperatura ambiente. Trietilamina (380 μL , 2,73 mmol), cloreto de benzoila (253 μL , 2,18 mmol) e quantidade catalítica de DAMP foram adicionados, respectivamente. Após agitação por 20 horas, solução 0,1 N de hidróxido de sódio foi adicionada e a mistura de reação foi extraída com acetato de etila. O produto bruto foi purificado sob coluna de sílica gel, fornecendo **509-HD-187** com 95% de rendimento.



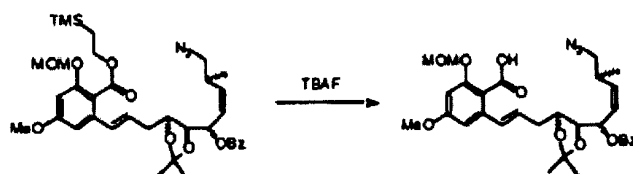
509-HD-187 (813 mg, 1,03 mmol) foi dissolvido em uma mistura de 10 ml de diclorometano e 5 ml de água. DDQ (234 mg, 1,03 mmol) foi adicionado. Após agitação a temperatura ambiente por 1 hora, a mistura de reação foi saturada com solução de bicarbonato de sódio saturado e extraída com acetato de etila. Após purificação sob coluna de sílica gel, 509-HD-188 foi obtido com 48% de rendimento.



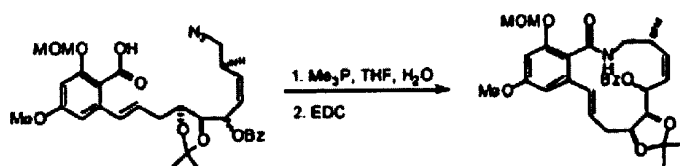
509-HD-188 (313 mg, 0,47 mmol) foi dissolvido em 15 ml de diclorometano a 0°C. Trietilamina (130 µL, 0,94 mmol) e cloreto de metanossulfonila (54 µL, 0,71 mmol) foram adicionados. Após agitação por 20 minutos, a mistura de reação foi saturada com bicarbonato de sódio saturado e extraída com diclorometano. Após purificação sob coluna de sílica gel, 509-HD-189 foi obtido com 93% de rendimento.



509-HD-189 (327 mg, 0,44 mmol) foi dissolvido em 10 ml de DMF. Azida de sódio (85 mg, 1,32 mmol) e quantidade catalítica de iodeto de tetrabutylamônio foram adicionados. Após agitação a 85°C por 2 horas, a mistura de reação foi diluída com acetato de etila e lavada com água. Após purificação sob coluna de sílica gel, 509-HD-190 foi obtido com 93% de rendimento.



509-HD-190 (297 mg, 0,43 mmol) foi dissolvido em 10 ml de THF. A solução de TBAF (1N, 1,3 ml) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente por 1 hora. A mesma foi diluída com Et₂O e lavada com H₂O. Após purificação sob coluna de sílica gel, 509-HD-191 (215 mg) foi obtido com rendimento quantitativo.



Trimetilfosfina (1N, 1,5 ml) foi dissolvida em uma mistura de 15 ml de THF e 5 ml de água a temperatura ambiente. 509-HD-191 (215 mg, 0,31 mmol) foi adicionado. Após agitação por 12 horas, a mesma foi concentrada e azeotropada com tolueno. O resíduo foi redissolvido em 50 ml diclorometano. EDC (593 mg, 3,1 mmol) foi adicionado. Após agitação por 2 horas, ele foi diluído com água e extraído com diclorometano. Após purificação em HPTLC, 509-HD-197 foi obtido em 30% de rendimento.

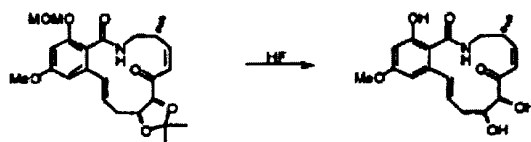


509-HD-197 (51 mg, 0,092 mmol) foi dissolvido em 5 ml de etanol. Solução de hidróxido de sódio (1N, 0,92 ml) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada por 48 horas a temperatura ambiente. A mesma foi diluída com H₂O, extraída com EtOAc. Após purificação em HPTLC, 11,5 mg do

isômero simples principal desejado **509-HD-198** foi obtido como óleo incolor.

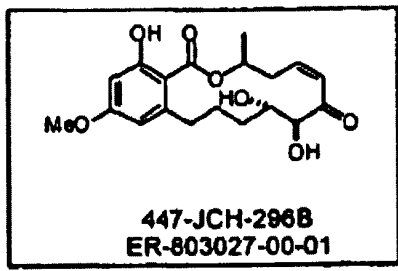


509-HD-198 (10,0 mg, 0,022 mmol) foi dissolvido em 3 ml de diclorometano. Crivo molecular (4A, 48 mg) e PCC (48 mg, 0,22 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi agitada por 48 horas a temperatura ambiente. Após purificação em TLC de preparação, **509-HD-200** foi obtido em 35% de rendimento.

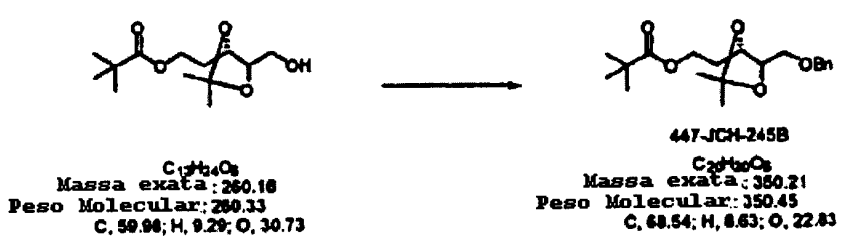


509-HD-200 (13 mg, 0,0079 mmol) foi dissolvido em 0,25 ml de diclorometano. Então ácido fluorídrico (6N, 1 ml) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente por 1 hora. Ela foi diluída com mais diclorometano, lavada com água e solução de bicarbonato de sódio saturado. Após purificação em um tampão de sílica gel, **ER804022** foi obtido como um sólido branco em rendimento quantitativo.

Preparação de ER-803027-00-01



447-JCH-245B



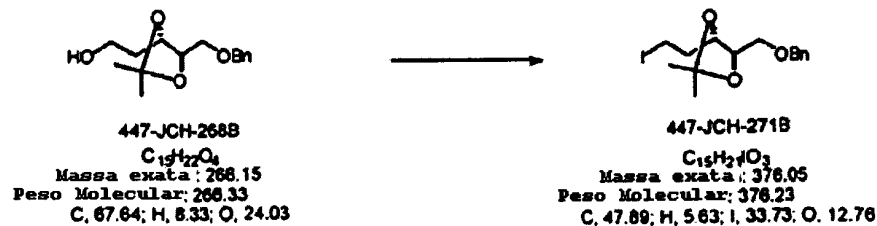
A uma solução magneticamente agitada de 531-YW-2-2 (3,5 g, 13,4 mmol) em 15 ml de DMF seco resfriada para -0°C (gelo/água; termômetro externo) foi introduzido NaH (0,39 g, 16 mmol) seguido por brometo de benzilo (0,34 g, 20 mmol). Após 18 horas de agitação a temperatura ambiente a mistura de reação foi resfriada a 0°C e água foi adicionada. A mistura de reação foi diluída com água e extraída com éter etílico. O produto bruto foi purificado sob sílica gel (Hexano/EtOAc: 90/10) para fornecer 447-JCH-245B (0,93 g, 20% de rendimento).

447-JCH-268B

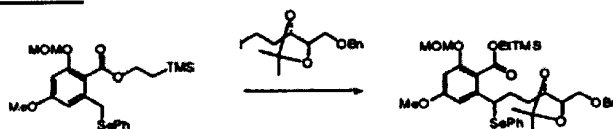


A uma solução magneticamente agitada de 447-JCH-245B (0,93 g, 2,7 mmol) em 8 ml de etanol, solução 1 M de NaOH

aquoso (4 ml) foi adicionada. Após 18 horas de agitação a temperatura ambiente a mistura de reação foi diluída com água e extraída com éter etílico. O produto bruto foi purificado sob sílica gel (Hexano/EtOAc: 60/40) para
5 fornecer **447-JCH-268B** (0,47 g, 67% de rendimento).

447-JCH-271B

Usando um procedimento análogo àquele descrito para a síntese do intermediário 531-YW-3, **447-JCH-268B** (0,450g, 1,69 mmol) foi reagido com trifenilfosfina (0,887 g, 3,38
10 mmol), DEAD (0,32 ml, 2 mmol) e iodeto de metila (0,158 ml, 2,54 mmol) em tolueno (16,9 ml) para fornecer **447-JCH-271B** (0,553 g, 86% de rendimento).

447-JCH-273B

A uma solução magneticamente agitada de **509-HD-213** (0,553 g, 1,47 mmol) e **447-JCH-271B** (1,06 g, 2,2 mmol) em 6
15 ml de uma razão 10:1 de mistura de HMPA/THF a -78 °C (gelo seco/acetona; termômetro interno) foi lentamente (bomba de seringa) introduzida uma solução 1 M de LiHMDS em THF (2,2 ml, 2,2 mmol) diluída com 2,2 ml da mesma mistura. Após 30
20 minutos a -78°C, a mistura de reação foi aquecida até 0°C. A reação foi então saturada por adição de a solução aquosa saturada de cloreto de amônio. A mistura de reação foi diluída com água e extraída com éter etílico. O produto bruto foi purificado sob sílica gel (Hexano/EtOAc: 90/10

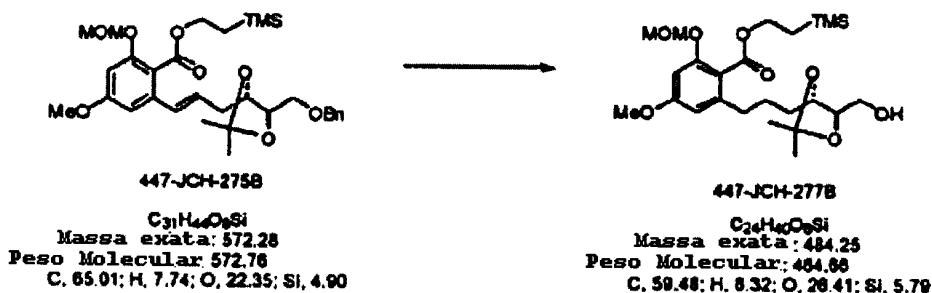
para fornecer 447-JCH-273B (0,910g, 84% de rendimento).

447-JCH-275B



A uma solução magneticamente agitada de 447-JCH-273B (0,910 g, 1,25 mmol) em 24 ml de diclorometano a 0°C (gelo/água; termômetro externo), MCPBA (0,66 g, 3,8 mmol) foi adicionado. Após 15 minutos em agitação a 0°C, trietilamina foi adicionada (1,5 ml) e a mistura de reação foi aquecida até a temperatura ambiente. Após 45 minutos de agitação a temperatura ambiente uma solução a 10% de tiosulfato de sódio em uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio foi adicionada e a mistura foi agitada por 30 minutos. A mistura de reação foi diluída com água e extraída com éter etílico. O produto bruto foi purificado sob sílica gel (Hexano/EtOAc: 80/20 para fornecer 447-JCH-275B (0,70 g, 98% de rendimento).

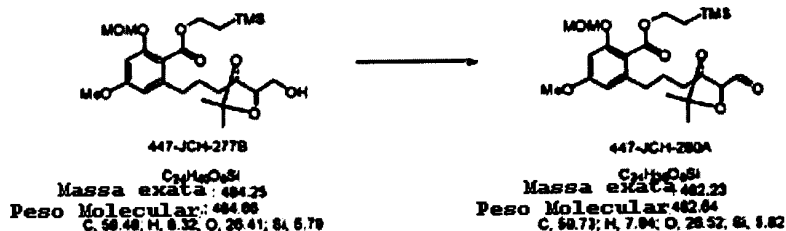
447-JCH-277B



A uma solução magneticamente agitada de 447-JCH-275B (0,71 g, 1,2 mmol) em 15 ml de metanol a temperatura ambiente foi introduzida uma quantidade catalítica de Pd 10% sobre carbono. A mistura de reação foi agitada 18 horas a temperatura ambiente e então filtrada através de uma

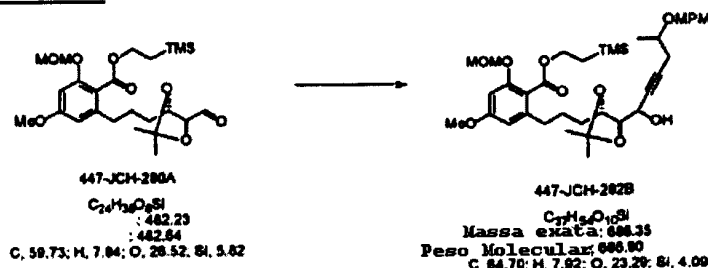
almofada de celite. O produto bruto foi purificado sob sílica gel (Hexano/EtOAc: 70/30) para fornecer **447-JCH-277B** (0,58 g, 99% de rendimento).

447-JCH-280A



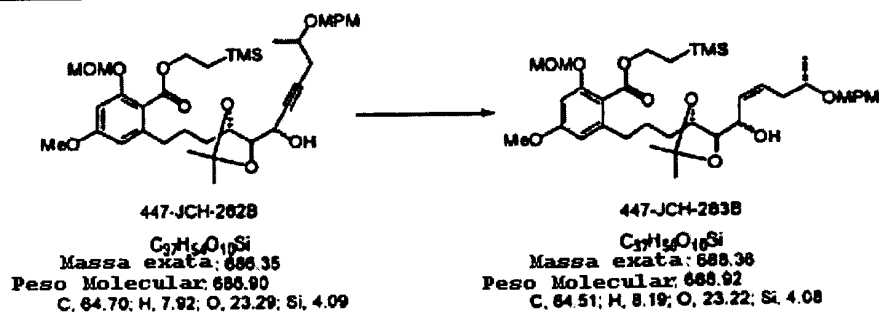
- 5 Usando um procedimento análogo aquele descrito para a síntese do intermediário **480-XIL-075**, **447-JCH-277B** (0,6 g, 1,2 mmol) foi reagido com reagente Dess-Martin (0,763 g, 1,8 mmol), e bicarbonato de sódio (0,38 g) em diclorometano (48 ml) para fornecer **447-JCH-280A** (0,602 g).

10 447-JCH-282B



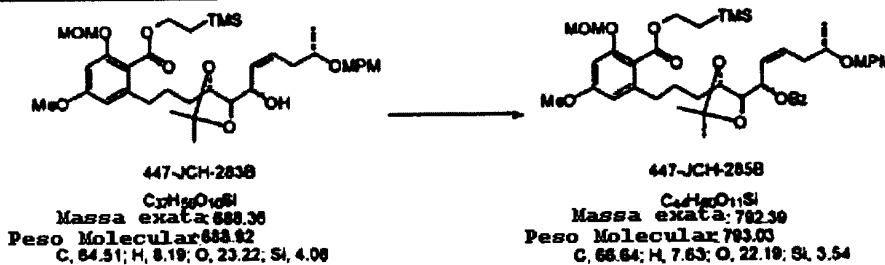
- Usando um procedimento análogo aquele descrito para a síntese de **ER-803064** (estágio 509-HD-108), **447-JCH-280A** (0,6 g,) foi reagido com intermediário **343-YW-276** (0,32 g, 1,56 mmol) em THF (18 ml) para fornecer **447-JCH-282B** (0,6 g, 70% de rendimento de **447-JCH-277B**).

447-JCH-283B



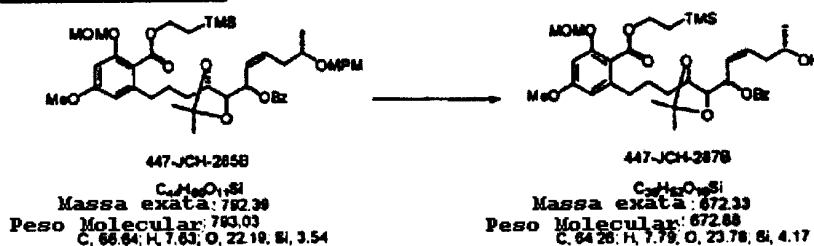
Usando um procedimento análogo aquele descrito para a síntese de **ER-803064** (estágio 509-HD-112), **447-JCH-282B** (0,6 g,) hidrogenado usando catalisador Lindlar para fornecer **447-JCH-283B** (0,61 g).

5

447-JCH-285B

Usando um procedimento análogo aquele descrito para a síntese de **ER-803064** (estágio 509-HD-115), **447-JCH-283A** (0,72 g) foi reagido com cloreto de benzoila (0,37 ml, 2,63 mmol) para fornecer **447-JCH-285B** (0,78 g, 93%).

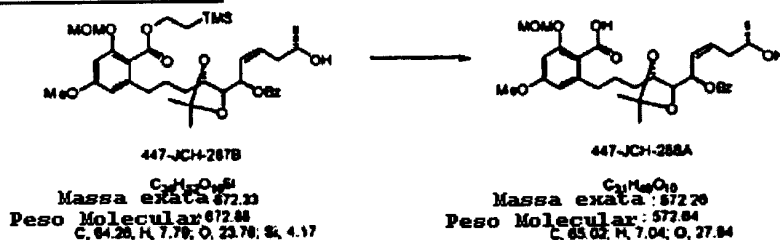
10

447-JCH-287B

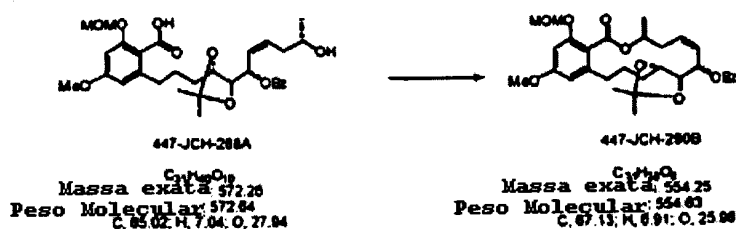
A uma solução magneticamente agitada de **447-JCH-285B** (0,68 g, 0,86 mmol) em uma mistura 2/1 diclorometano/água (26 ml) a temperatura ambiente, DDQ (0,17 g) foi adicionado. Após 40 minutos de agitação a temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com acetato de etila lavada uma vez com uma solução aquosa de hidróxido de sódio (0,1N) e duas vezes com água. O produto bruto foi purificado por cromatografia de cintilação eluindo com hexano/acetato de etila: (60/40) para fornecer **447-JCH-287B**

20

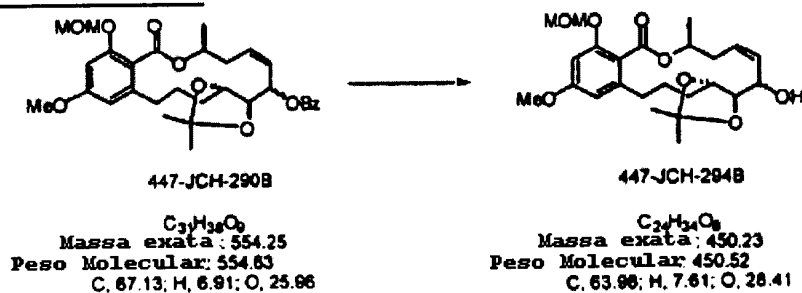
(0,52 g, 88%).

447-JCH-288A

Usando um procedimento análogo aquele descrito para a síntese de **ER-803064** (estágio 509-HD-116), 447-JCH-287B (0,58 g, 0,86 mmol) foi reagido com TBAF (0,68 g, 2,6 mmol) em THF (2,6 ml) para fornecer 447-JCH-288A (0,47 g).

447-JCH-290B

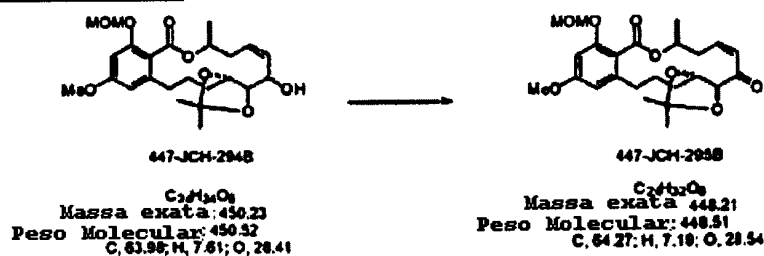
A uma solução magneticamente agitada de 447-JCH-288A (0,31 g, 0,54 mmol) e trifenilfosfina (0,34 g, 2,17 mmol) em THF (43 ml) a temperatura ambiente, DEAD (0,57 g, 2,17 mmol) foi adicionado. Após 1 hora de agitação a temperatura ambiente, a mistura de reação foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia de cintilação eluindo com hexano/acetato de etila: (70/30) para fornecer 447-JCH-290B (0,21 g, 70%).

447-JCH-294B

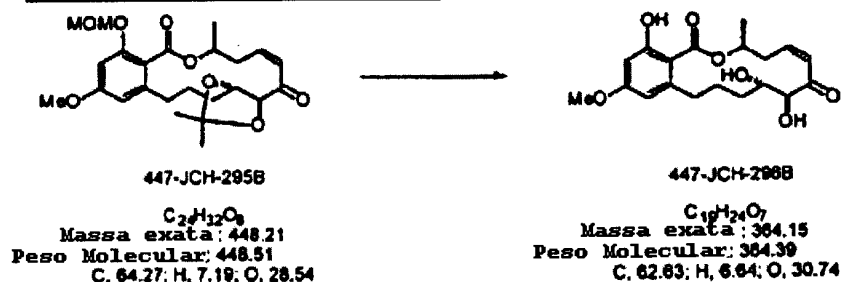
Usando um procedimento análogo aquele descrito para

a síntese de **ER-803064** (estágio 509-HD-119), **447-JCH-290B** (0,21 g, 0,38 mmol) foi reagido com hidróxido de sódio (solução 1M, 1,9 ml, 1,9 mmol) em etanol (5,7 ml) para fornecer **447-JCH-294B** (0,128 g, 73%).

5

447-JCH-295B

A uma solução magneticamente agitada de **447-JCH-294B** (0,07 g, 0,155 mmol) em diclorometano (15 ml) a temperatura ambiente, foram adicionados bicarbonato de sódio (0,08 g) e reagente Dess-Martin (165 mg, 0,388 mmol). Após 45 minutos de agitação a temperatura ambiente, uma solução 10% (p/p) de tiosulfato em solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio foi adicionada. A mistura de reação foi diluída com água e extraída com éter etílico. O produto bruto foi purificado por cromatografia de cintilação eluindo com n-hexano/acetato de etila: (60/40) **447-JCH-295B** (0,06 g, 88%).

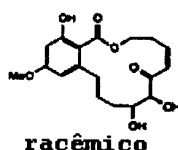
447-JCH-296B/ER-803027

Usando um procedimento análogo aquele descrito para a síntese de **ER-803064** (estágio 509-HD-125), **447-JCH-295B** (0,017 g, 0,038 mmol) foi reagido com HF (48%) (0,85 ml) em acetonitrila (3,4 ml) para fornecer **447-JCH-296B/ER-803027**

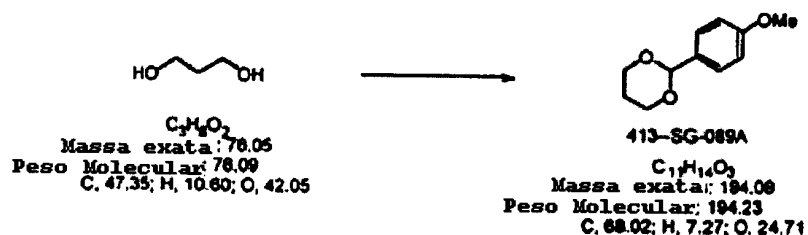
20

(0,006 g, 97%).

Preparação do B2329:

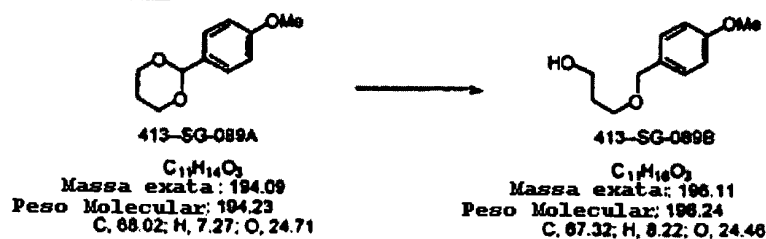


447-SG-089A



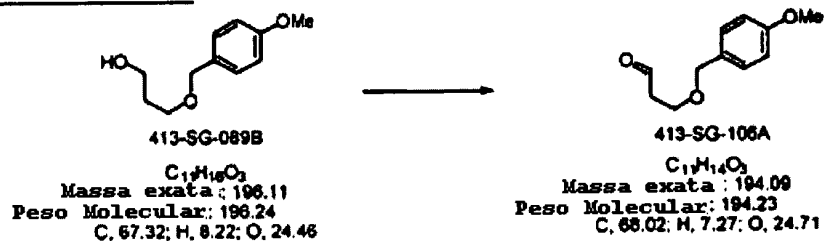
Uma mistura de 1,3-propanediol (15 g, 197 mmol), *p*-
 5 anisaldeído dimetilacetal (37 ml, 217 mmol) e ácido *p*-
 tolueno sulfônico (35 mg) foi agitada sob leve vácuo por 6
 horas a 35°C em DMF (35,5 ml). A mistura de reação foi
 resfriada para temperatura ambiente, e então a solução
 aquosa saturada de bicarbonato de sódio foi adicionada. A
 10 mistura de reação foi diluída com água e extraída com
 acetato de etila para fornecer **447-SG-089A** (35,8 g). O
 produto bruto foi usado diretamente na próxima etapa sem
 purificação.

447-SG-89B

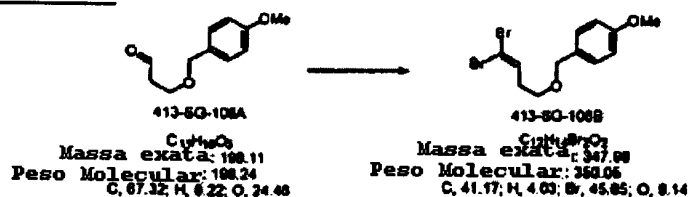


15 A uma solução magneticamente agitada de **413-SG-89A**
 (12,95 g, 66,67 mmol) em diclorometano (225 ml) resfriada
 para -5°C (gelo/sal, termômetro interno), solução 1 M de
 DIBAL-H em tolueno (100 ml, 100 mmol) foi adicionada. Após
 2 horas de agitação a temperatura ambiente, a reação foi

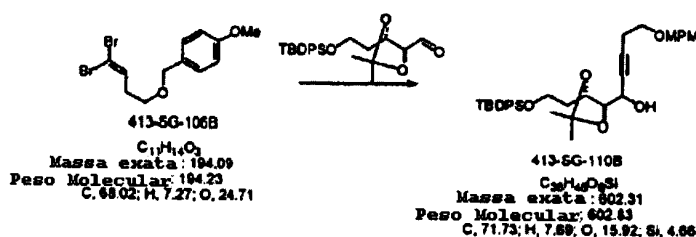
saturada por adição de metanol (100 ml). Após 2 horas de agitação vigorosa, 100 ml da solução aquosa saturada de sulfato de sódio foi adicionado. Após 1 hora de agitação, a mistura de reação foi diluída com 100 ml de éter etílico e agitada a temperatura ambiente por meia hora. A mistura de reação foi filtrada através de um tampão de celite e o solvente foi removido por evaporação. O produto bruto foi purificado por cromatografia de cintilação eluindo com hexano/acetato de etila (2:1 então 1/1) para fornecer **447-SG-89B** (11,45 88% de rendimento).

413-SG-106A

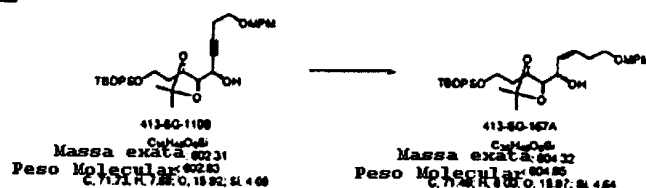
A uma solução magneticamente agitada de **413-SG-89B** (2 g, 10,9 mmol) em diclorometano (225 ml) resfriada para 0°C (gelo/água, termômetro externo) DMSO (2,5 ml, 35,67 mmol) foi adicionado, seguido por P_2O_5 (5,06 g, 35,67 mmol). Após 1 hora de agitação a temperatura ambiente a reação foi resfriada para 0°C e trietilamina (7,1 ml, 50,95 ml) foi adicionada. Após 45 minutos de agitação a temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com água e extraída com diclorometano. O solvente foi removido por evaporação. O resíduo foi triturado com éter e o sólido foi filtrado e lavado com éter. O solvente foi removido por evaporação para fornecer **413-SG-106A** (2,1 g), o produto bruto foi usado diretamente na próxima etapa sem purificação.

413-SG-106B

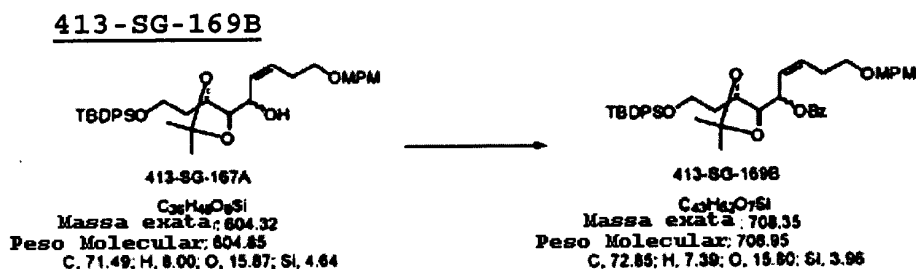
Usando um procedimento análogo aquele descrito para a síntese do intermediário 343-YW-276, 413-SG-106A (10,9 mmol) foi reagido com trifetilfosfina (7 g, 26,49 mmol), tetrabrometo de carbono (4,39 g, 13,25 mmol) e trietilamina (1,4 ml, 10,9 mmol) em diclorometano (12,6 ml). O produto bruto foi purificado por cromatografia de cintilação eluindo com pentano/diclorometano (1/1) para fornecer 413-SG-106B (3,04 g, 85% de rendimento).

413-SG-110B

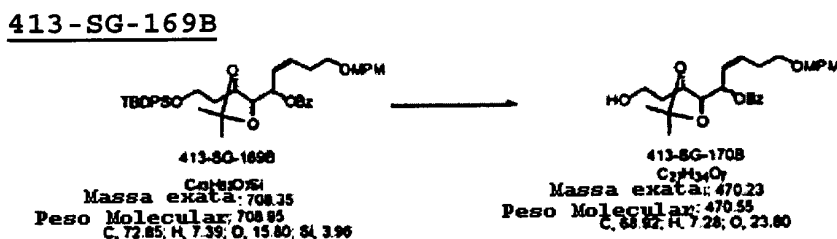
Usando um procedimento análogo aquele descrito para a síntese do intermediário 554-RB-240B, 413-SG-106B (1,66 g, 4,73 mmol) foi reagido com *n*-BuLi (2,5M em tolueno, 4,2 ml, 10,41 mmol) em THF (32,5 ml) a -78°C . O alquilítio resultante foi então reagido com intermediário 343-YW-277 (1,64 g, 3,97 mmol) em THF (12 ml) a -78°C . O produto bruto foi purificado por cromatografia de cintilação eluindo com hexano/acetato de etila (3/1) para fornecer 413-SG-110B (2,01 g, 86% de rendimento).

413-SG-167A

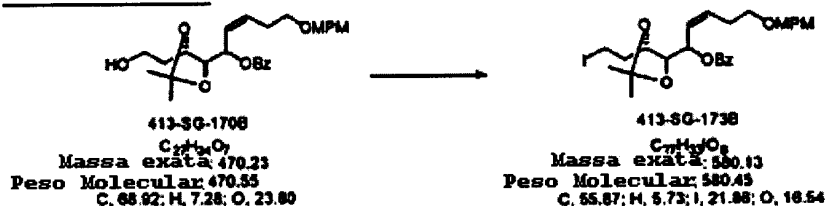
Usando um procedimento análogo aquele descrito para a síntese do intermediário 554-RB-241, 413-SG-110B (1,4 g, 2,27 mmol) foi dissolvido em hexano (32 ml) e hidrogenado usando catalisador Lindlar para fornecer 413-SG-167A (1,4 g).



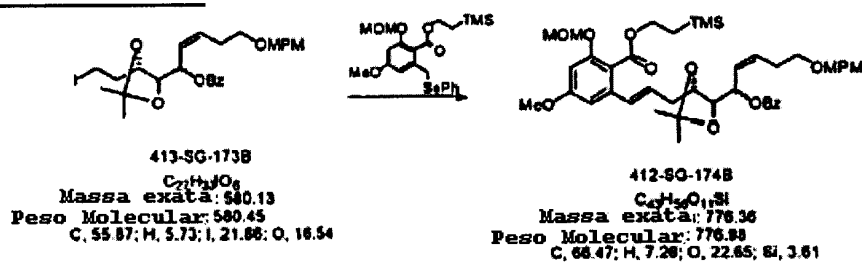
Usando um procedimento análogo aquele descrito para a síntese de 554-RB-242, 413-SG-167A (1,37g, 2,27 mmol) foi reagido com cloreto de benzoila (0,53 ml, 4,54 mmol), trietilamina (0,79 ml, 5,68 ml) e a quantidade catalítica de DMAP em diclorometano (12 ml). O produto bruto foi purificado por cromatografia de cintilação eluindo com hexano/acetato de etila (3/1) para fornecer 413-SG-169B (1,58 g, 99% de rendimento).



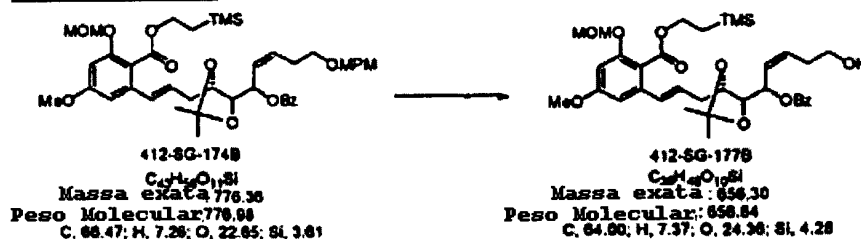
413-SG-169B (1,58g, 2,22 mmol) foi reagido com TBAF (0,88 g, 3,34 mmol) em THF (6 ml) a temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com água e extraída com éter etílico. O produto bruto foi purificado por cromatografia de cintilação eluindo com hexano/acetato de etila (5/1 e então 1/1) para fornecer 413-SG-169B (1,02 g, 98% de rendimento).

413-SG-163B

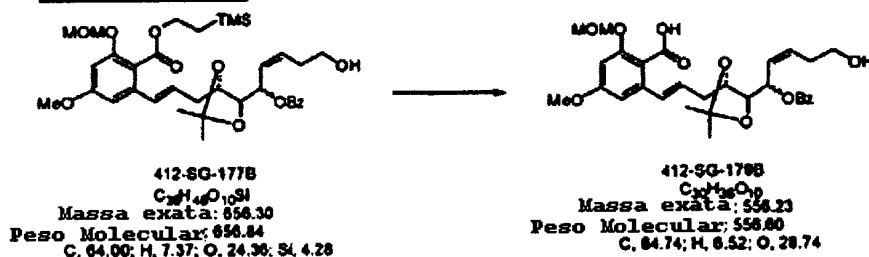
Usando um procedimento análogo aquele descrito para a síntese de 554-RB-260, 413-SG-170B (1,02 g, 2,17 mmol) foi reagido com trifenilfosfina (0,97 g, 3,69 mmol), DEAD (0,36 ml, 2,28 mmol) e iodeto de metila (0,175 ml, 2,82 mmol) em tolueno (19 ml). O produto bruto foi purificado por cromatografia de cintilação eluindo com hexano/acetato de etila (9/1 e então 5/1) para fornecer 413-SG-163B (1,12 g, 98% de rendimento).

413-SG-174B

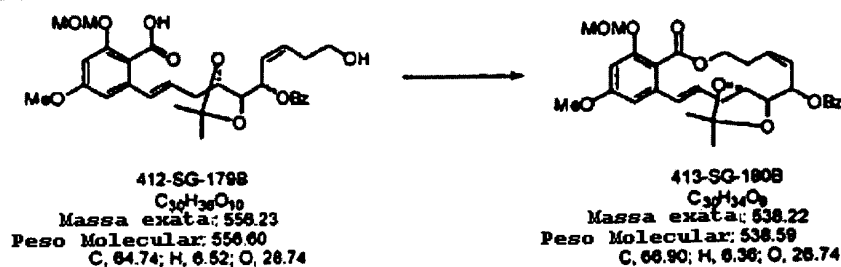
Usando um procedimento análogo aquele descrito para a síntese de 531-YW-4, 413-SG-173B (1,12g, 1,93 mmol) foi reagido com intermediário 509-HD-213 (1,2 g, 2,51 mmol) e LiHMDS (solução 1M em THF, 2,3 ml, 2,3 mmol) em uma mistura 10 para 1 THF/HMPA (17,3 ml) para fornecer 413-SG-174A. 413-SG-174A (bruto) foi reagido com MCPBA (0,61 g, 1,93 mmol) e trietilamina (1,6 ml, 11,6 mmol). O produto bruto foi purificado por cromatografia de cintilação eluindo com hexano/acetato de etila (5/1 e então 3/1) para fornecer 413-SG-174B (0,895 g, 45% de rendimento).

413-SG-177B

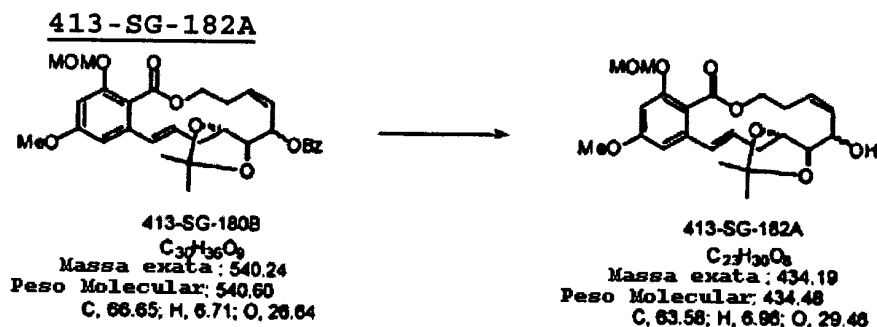
Usando um procedimento análogo aquele descrito para a síntese de 453-MS-262, 413-SG-174B (0,89 g, 1,14 mmol) foi reagido com DDQ (0,31 g, 1,37 mmol) em uma mistura 2/1-
 5 diclorometano/água (48 ml). O produto bruto foi purificado por cromatografia de cintilação eluindo com hexano/acetato de etila (5/1 e então 3/1) para fornecer 413-SG-177B (0,454 g, 61% de rendimento).

413-SG-179B

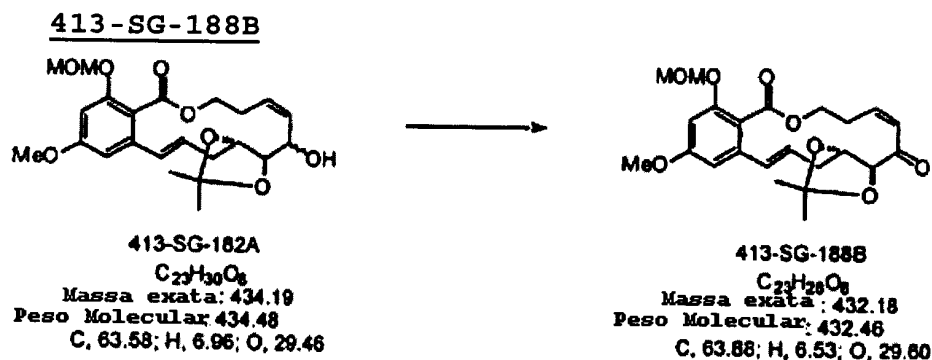
10 Usando um procedimento análogo aquele descrito para a síntese de ER-803064 (estágio 509-HD-116), 413-SG-177B (0,45 g, 0,691 mmol) foi reagido com TBAF (0,542 g, 2,07 mmol) em THF (2,2 ml). O produto bruto foi purificado por cromatografia de cintilação com diclorometano/metanol:
 15 (95/5) para fornecer 413-SG-179B (0,31 g, 79% de rendimento).

413-SG-180B

413-SG-179B (0,31 g, 0,54 mmol) foi reagido com trifenilfosfina (0,175 g, 0,658 mmol) e DEAD (0,105 ml, 0,658 mmol) em THF (43 ml). O produto bruto foi purificado por cromatografia de cintilação com hexano/acetato de etila: (3/1) para fornecer 413-SG-180B (0,2 g, 69% de rendimento).

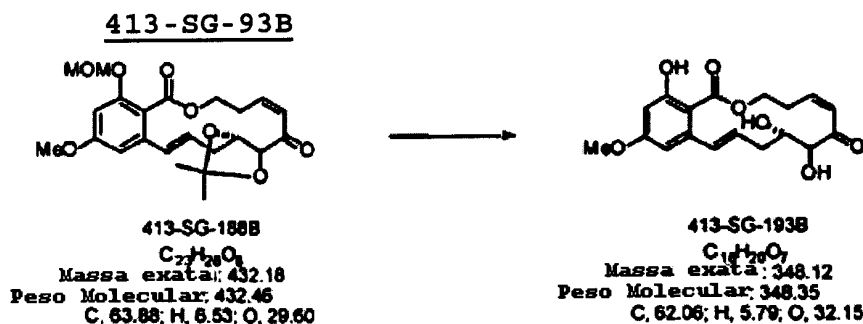


Usando um procedimento análogo aquele descrito para a síntese de ER-803064 (estágio 509-HD-119), 413-SG-180B (0,18 g, 0,334 mmol) foi reagido com hidróxido de sódio (solução 1M, 1,7 ml, 1,7 mmol) em uma mistura 2/1 de etanol/THF (10 ml) para fornecer 413-SG-182A (0,16 g). O produto bruto foi usado para a próxima etapa sem purificação adicional.



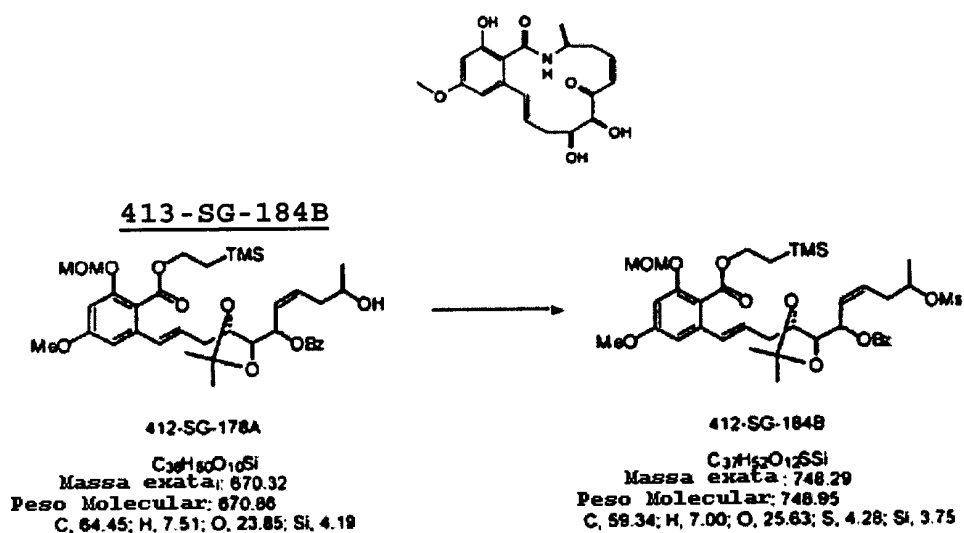
Usando um procedimento análogo aquele descrito para a síntese de ER-803064 (estágio 509-HD-125), 413-SG-182A (0,14 g, 0,32 mmol) foi reagido com PCC (0,84 g, 3,87 mmol) em diclorometano (34 ml) com crivos moleculares de 4Å (800 mg). O produto bruto foi purificado por cromatografia de

cintilação com hexano/acetato de etila: (70/30) para fornecer 413-SG-188B (0,07 g, 52% de rendimento).



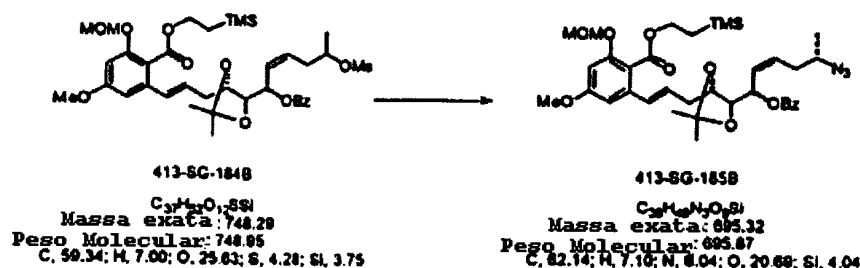
Usando um procedimento análogo aquele descrito para a síntese de ER-803064 (etapa final), 413-SG-188B (0,067 g, 0,157 mmol) foi reagido com HF (solução 6 M em acetonitrila, 17,7 ml) em diclorometano (3,1 ml). O produto bruto foi purificado por cromatografia de cintilação com hexano/acetato de etila: (60/40) para fornecer 413-SG-193B/B-2329 (0,05 g, 91% de rendimento).

Preparação do B2395:

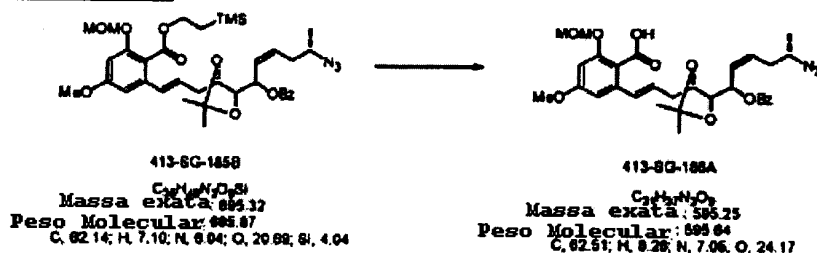


A uma solução magneticamente agitada de 413-SG-178B (0,194 g, 0,289 mmol) e trietilamina (0,08 ml, 0,578 mmol) em diclorometano seco resfriada para 0°C (gelo/ água; termômetro externo) foi introduzido cloreto de

metanossulfonila (0,034 ml, 0,434 mmol). Após 1 hora de agitação a 0°C a solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio foi adicionada. A mistura de reação foi diluída com água e extraída com diclorometano. O produto bruto foi
5 purificado sob sílica gel (Hexano/EtOAc: 1/1) para fornecer 413-SG-184B (0,215 g, 99% de rendimento).

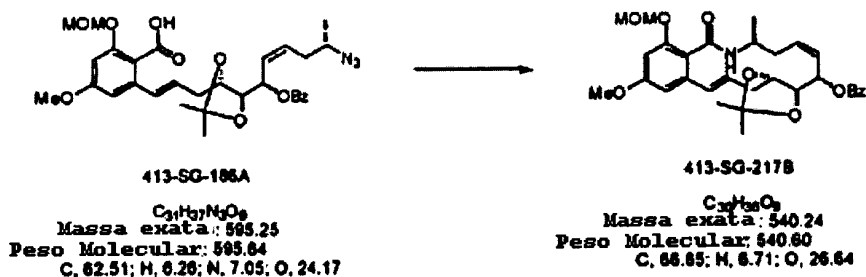
413-SG-185B

Uma solução de 413-SG-184B (0,216 g, 0,288 mmol), azida de sódio (0,028 g, 0,432 mmol) e quantidade
10 catalítica de iodeto de tetra-butil amônio em DMF foi magneticamente agitada a 85°C. Após 90 minutos a mistura de reação foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado sob sílica gel (Hexano/EtOAc: 5/1) para fornecer 413-SG-185B (0,086 g, 93% de rendimento)

413-SG-186A

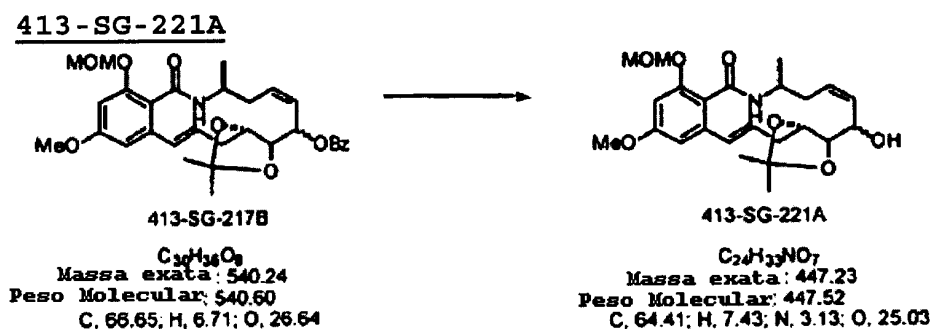
Usando um procedimento análogo aquele descrito para a síntese de ER-803064 (estágio 509-HD-116), 413-SG-185B (0,19 g, 0,27 mmol) foi reagido com TBAF (0,21 g, 0,8 mmol) em THF (1 ml) para fornecer 413-SG-186A (0,14 g). O produto
20 bruto foi usado na próxima etapa sem purificação.

413-SG-217A



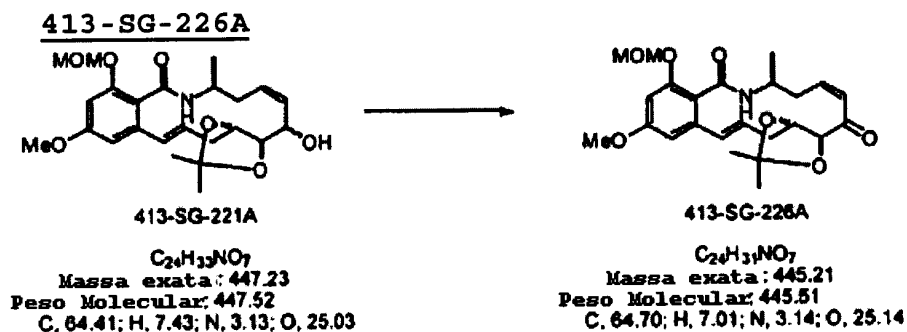
A uma solução magneticamente agitada de **413-SG-186A** (0,092 g, 0,156 mmol) em THF/água 4/1 (1,5 ml) a temperatura ambiente foi introduzida trimetilfosfina (0,78 ml, 0,778 mmol). Após 18 horas de agitação a temperatura ambiente a mistura de reação foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi diluído com água e extraído com diclorometano para fornecer **413-SG-217A**. O produto bruto foi seco e usado na próxima etapa sem purificação.

A uma solução magneticamente agitada de **413-SG-217A** (0,156 mmol) em diclorometano (0,2 ml) a temperatura ambiente foi introduzido EDC (0,10 mg, 0,504 mmol). Após 4 horas de agitação a temperatura ambiente a mistura de reação foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado sob sílica gel (Hexano/EtOAc: 1/1) para fornecer **413-SG-217B** (0,036 g, 42% de rendimento).

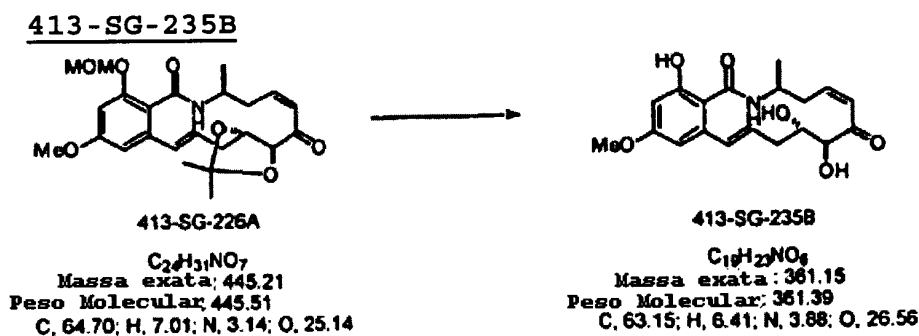


Usando um procedimento análogo aquele descrito para a síntese de **ER-803064** (estágio 509-HD-119), **413-SG-217B** (0,036 g, 0,065 mmol) foi reagido com hidróxido de sódio (solução 1M, 0,3 ml, 0,3 mmol) em uma mistura 2/1 de

etanol/THF (2 ml) para fornecer **413-SG-221A** (0,031 g). O produto bruto foi usado para a próxima etapa sem purificação adicional.



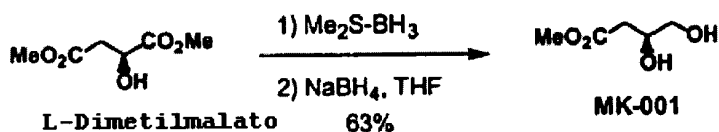
5 Usando um procedimento análogo aquele descrito para a síntese de **ER-803027** (estágio 447-JCH-295), **413-SG-221A** (0,014 g, 0,031 mmol) foi reagido com reagente Dess-Martin (80 mg, 0,188 mmol) e 2,6-lutidina (0,036 ml, 0,313 mmol) em diclorometano (2,1 ml). O produto bruto foi purificado sob sílica gel (diclorometano/metanol: 98/2) para fornecer **413-SG-226A** (0,005 g, 36% de rendimento).



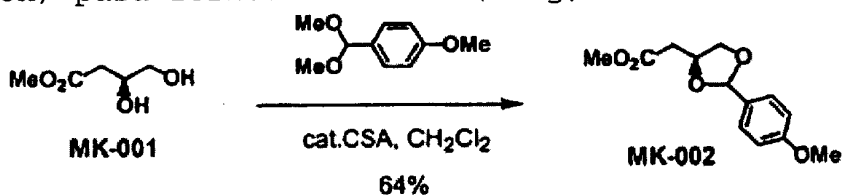
sando um procedimento análogo aquele descrito para a síntese de **ER-803064** (etapa final), **413-SG-226AB** (0,01 g, 0,022 mmol) foi reagido com HF (solução 1,5 M em acetonitrila, 5 ml) em diclorometano (2 ml). O produto bruto foi purificado por cromatografia de cintilação eluindo com n-hexano/acetato de etila: (3/1) para fornecer **413-SG-235B** (0,004 g, 50% de rendimento).

20 Preparação de análogos C8-desóxi, NF0530, NF0531,

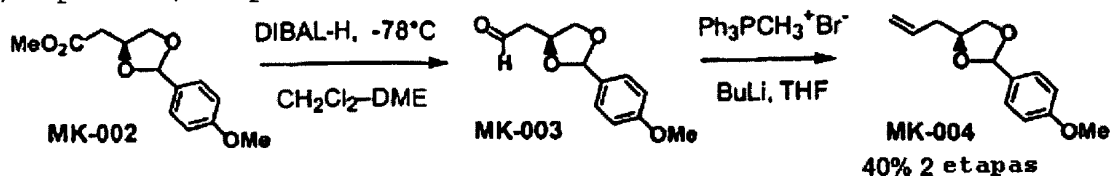
NF0552 e NF0761



L-Dimetilmalato (50 g, 308,4 mmol) foi dissolvido em THF seco (308 ml) e resfriado para 0°C. Então complexo de BH₃-Me₂S (10M, 1,1 equivalente, 34 ml, 0,34 mol) foi adicionado gota a gota, e então a mistura foi deixada aquecer para temperatura ambiente. Após agitação por 90 minutos, então novo resfriamento para 0°C, NaBH₄ (0,05 equivalente, 15,4 mmol, 583 mg) foi adicionado e agitado por mais 60 minutos. A reação foi saturada com MeOH, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel (AcOEt/MeOH) para fornecer MK-001 (26 g, 63%).



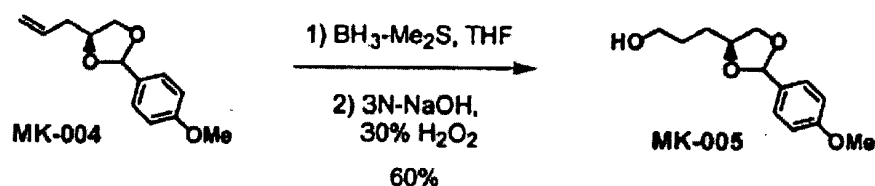
A uma solução de MK-001 (10,0 g, 74,6 mmol) e acetal dimetila de p-anisalaldeído (16,5 ml, 96,9 mmol) em 150 ml de CH₂Cl₂ seco, foi adicionado DL-10-CSA (35 mg, 0,15 mmol) a 0°C, então a mistura de reação foi deixada aquecer para temperatura ambiente gradualmente. Após 1 dia, 0,042 ml de Et₃N foi adicionado e então evaporado. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel (Hexano/AcOEt: 5/1 para 3/1) para fornecer MK-002 (12,1 g, 64%).



MK-002 (12,1 g, 48,0 mmol) foi dissolvido em CH₂Cl₂-

DME seco (240 ml-240 ml) e resfriado para -78°C . Então DIBAL-H em hexano (1,0 M, 50,4 ml, 50,4 mmol) foi adicionado gota a gota, por mais de 30 minutos e a mistura foi agitada por mais 100 minutos a -78°C . A reação foi saturada com MeOH (6 ml) então derramada em uma solução agitada de AcOEt e tartrato de Na/K aquoso, saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco sobre Na_2SO_4 , filtrado e concentrado para fornecer óleo bruto de **MK-003** (11,84 g), que foi usado na próxima etapa sem purificação.

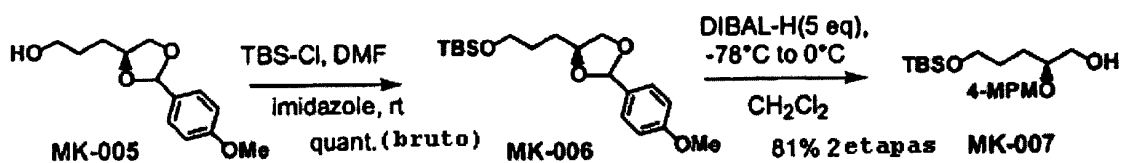
$\text{Ph}_3\text{PCH}_3^+\text{Br}^-$ (34,3 g, 96,0 mmol) foi dissolvido em THF seco (320 ml). A mistura foi resfriada para 0°C , e $n^-\text{BuLi}$ em hexano (1,6 M, 51,0 ml, 81,6 mmol) foi adicionado lentamente. Após agitação por 120 minutos, uma solução de **MK-003** bruto (11,84 g) em 50 ml de THF seco foi adicionada lentamente. A reação foi agitada por 30 minutos a 0°C e seguida por toda a noite a temperatura ambiente, então saturada com solução aquosa saturada de NH_4Cl . A mistura foi extraída com AcOEt, lavada com salmoura, seca sobre MgSO_4 , filtrada e concentrada para fornecer óleo bruto. O óleo produto bruto foi diluído com Et_2O -hexano, o precipitado gerado foi filtrado, então o filtrado foi evaporado. O óleo residual foi purificado por cromatografia sob sílica gel (Hexano/AcOEt: 20/1 para 8/1) para fornecer óleo de **MK-004** (4,25 g, 40% 2 etapas).



A uma solução de **MK-004** (4,05 g, 18,4 mmol) em 92 ml de THF seco foi lentamente adicionado $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ (2,0 M em

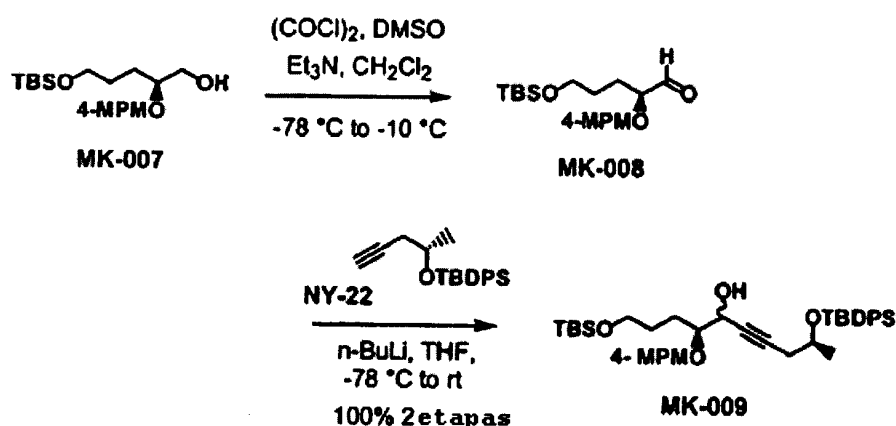
THF, 4,60 ml, 9,2 mmol) a 0°C, então a mistura de reação foi agitada a 0°C por 90 minutos, após o que a mesma foi deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada por 120 minutos. A solução foi resfriada novamente para 0°C, então
 5 tratada com 3N-NaOH aquoso (28 ml) e 30%-H₂O₂ aquoso (28 ml) com agitação vigorosa. A mistura foi extraída com Et₂O, lavada com solução aquosa saturada de Na₂SO₃, seca sobre MgSO₄, filtrada e concentrada para fornecer óleo bruto. O óleo bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel
 10 (Hexano/AcOEt: 1/1 to 2/3) para fornecer óleo de **MK-005** (2,64 g, 60%).

Usando procedimento semelhante para a síntese de TBS-éter, intermediário de **TM-03**, de **491-HAD-46**, **MK-005** (2,64 g, 11,1 mmol) foi convertido em **MK-006** bruto (3,91
 15 g). O mesmo foi usado na próxima etapa sem purificação.

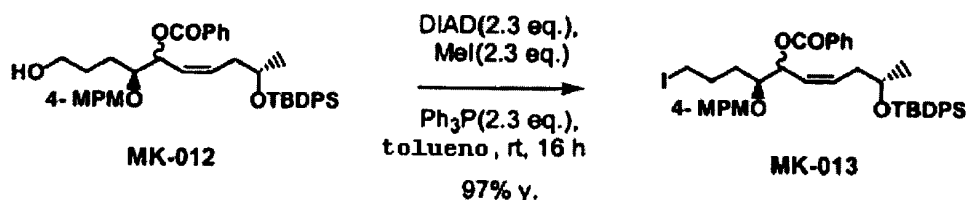


MK-006 (3,91 g) foi dissolvido em 74 ml de CH₂Cl₂ seco e resfriado para -78°C. DIBAL-H em hexano (1,0 M, 5 equivalentes, 55,3 ml, 55,3 mmol) foi adicionado gota a gota, por mais de 30 minutos, e a solução foi agitada a -
 20 78°C por mais 60 minutos, após o que a mesma foi deixada aquecer para 0°C por mais 50 minutos. A reação foi saturada com MeOH (7 ml) então derramada em uma solução agitada de AcOEt e tartrato de Na/K aquoso, saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco sobre Na₂SO₄,
 25 filtrado e concentrado para fornecer um óleo bruto. O óleo bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel (Hexano/AcOEt:3/1) para fornecer um óleo, **MK-007** (3,19 g,

81% 2 etapas).

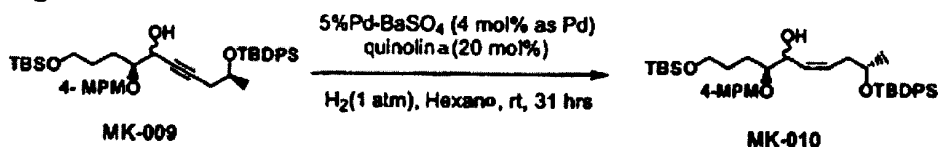


A uma solução de (COCl)₂ (3 equivalentes, 2,24 ml, 25,6 mmol) em 84 ml de CH₂Cl₂ seco, DMSO (6 equivalentes, 3,64 ml, 51,3 mmol) foi adicionada lentamente a -78°C. Após 5 15 minutos a -78°C, uma solução de **MK-007** (3,03 g, 8,55 mmol) foi adicionada gota a gota, a reação a -78°C. Após 30 minutos naquela temperatura, Et₃N (9 equivalentes, 10,7 ml, 76,9 mmol) foi adicionado lentamente. A mistura de reação foi deixada aquecer para -10°C gradualmente. A mesma foi 10 saturada com solução aquosa saturada de NH₄Cl, extraída com AcOEt-hexano, lavada com solução aquosa de KHSO₄, então salmoura, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada para fornecer um óleo bruto de **MK-008** (3,52 g). O mesmo foi usado na próxima etapa, sem purificação.

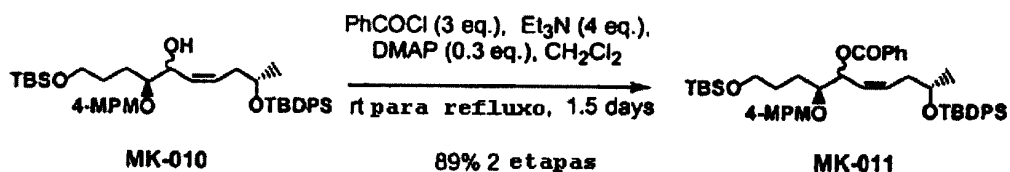


15 Usando procedimento semelhante para a síntese de **TM-04** de **TM-03** e **TM-02**, **MK-008** (3,52 g) foi acoplado com NY-22 (6,06 g) e então convertido em **MK-009** puro (5,76 g, 100% 2 etapas) como mistura de diastereômeros em posição

propargílica.



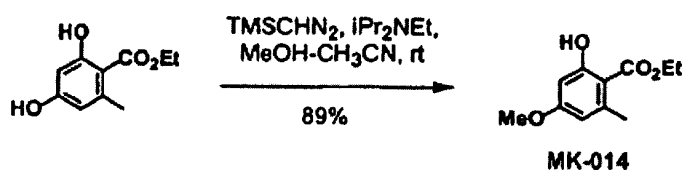
Usando procedimento semelhante para a síntese de **TM-05** de **TM-04**, **MK-009** (5,75 g) foi convertido em **MK-010** bruto (6,11 g) como mistura de diastereômeros na posição alílica.



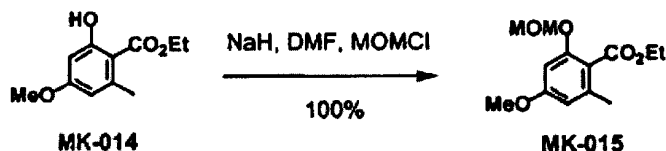
5 Usando procedimento semelhante para a síntese de **554-RB-242** a partir de **554-RB-241**, **MK-010** bruto (6,11 g) foi convertido em **MK-011** puro (5,93 g, 89% 2 etapas) como mistura de diastereômeros na posição alílica.

A uma solução agitada de **MK-011** (5,93, 7,59 mmol) em 10 76 ml de 99,5% EtOH, PPTS (0,15 equivalentes, 286 mg, 1,14 mmol) foi adicionado a temperatura ambiente, então a mistura foi aquecida a 45°C. Após 1 dia ela foi diluída com AcOEt, então lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ e salmoura, seca sobre MgSO₄, filtrada e concentrada para 15 fornecer óleo bruto. O óleo bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel (Hexano/AcOEt:2/1) para fornecer óleo de **MK-012** (4,94 g, 98%).

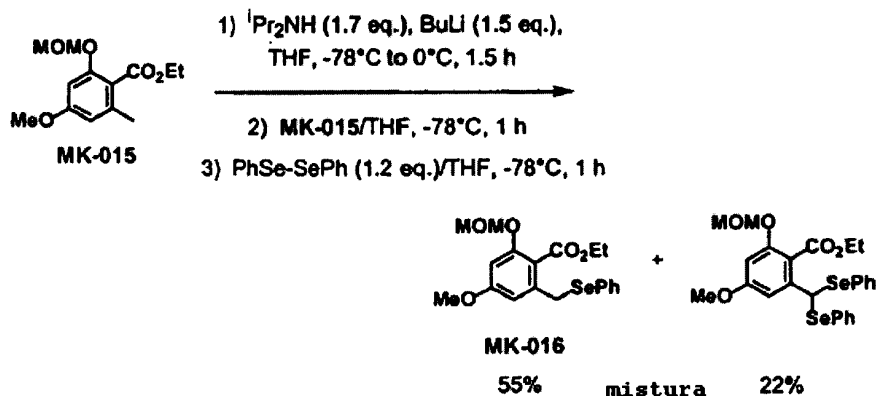
Usando procedimento semelhante para a síntese de **554-RB-260** a partir de **554-RB-244**, **MK-012** (4,20 g, 6,30 20 mmol) reagiu com DIAD e iodeto de metila em presença de Ph₃P para fornecer **MK-013** puro (4,74 g, 97%) como mistura de diastereômeros na posição alílica.



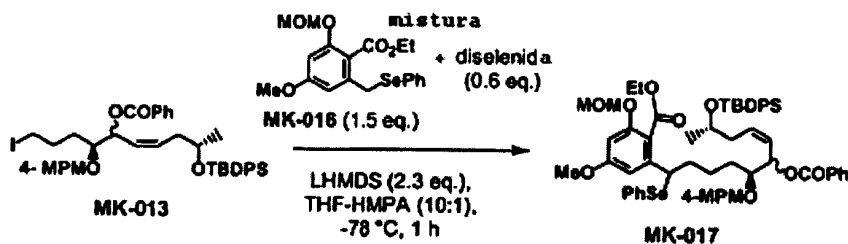
A uma mistura agitada de difenol (13,0 g, 66,3 mmol), MeOH (6,2 ml, 152 mmol), e $i\text{Pr}_2\text{EtN}$ (13,9 ml, 79,5 mmol) em 110 ml de CH_3CN , TMSCHN_2 em hexano (2 m, 38,1 ml, 76,2 mmol) foi adicionado gota a gota, por mais de 80 minutos a temperatura ambiente, então agitada por toda a noite. A reação foi saturada com 5% solução aquosa ácida cítrica e extraída com AcOEt . O extrato orgânico foi lavado com solução aquosa saturada de NaHCO_3 e salmoura, seco sobre MgSO_4 , filtrado e concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel (Hexano/ AcOEt : 9/1) para fornecer cristais de **MK-014** (12,4 g, 89%).



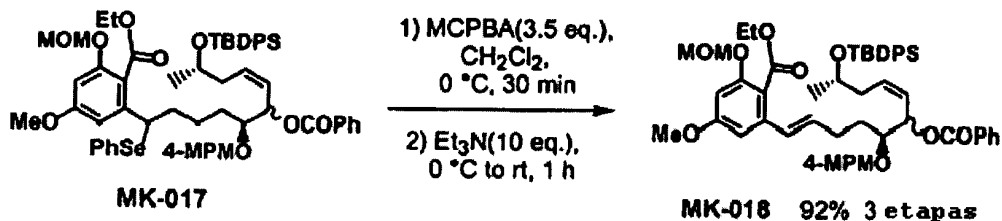
Usando procedimento semelhante para a síntese de 509-HD-209 a partir de 509-HD-207, **MK-014** (5,2 g, 25 mmol) foi convertido em **MK-015** puro (6,3 g, 100%).



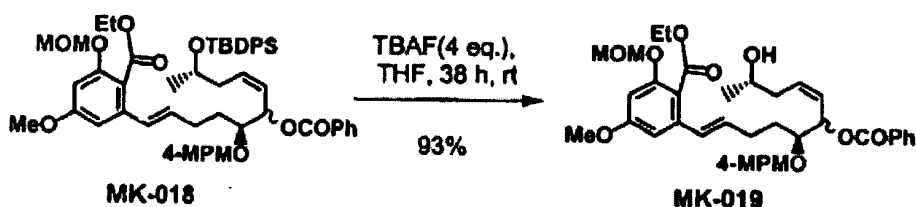
Usando procedimento semelhante para a síntese de 509-HD-211 a partir de 509-HD-209, **MK-015** (6,0 g, 23,5 mmol) foi convertido em uma mistura de **MK-016** (5,3 g, 55%) e diselenida inseparável (2,9 g, 22%).



Usando procedimento semelhante para a síntese de composto 4 do composto 2 e composto 3, MK-013 (1,5 g, 1,93 mmol) foi acoplado com mistura de MK-016 e diselenida (incluindo 2,90 mmol de MK-016) para fornecer óleo bruto de 5 MK-017 (4,3 g). O mesmo foi usado na próxima etapa sem purificação.

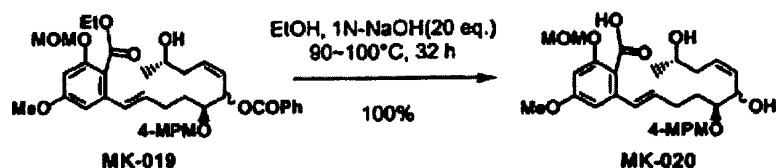


Usando procedimento semelhante para a síntese de composto 5 do composto 4, MK-017 bruto (4,3 g) foi convertido em MK-018 (1,60 g, 92% 3 etapas) como composto 10 purificado.

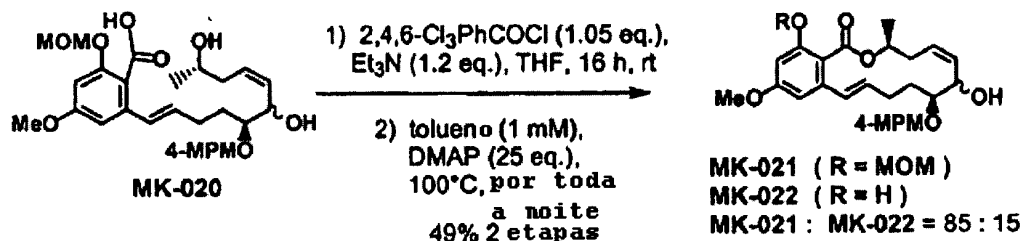


MK-018 (1,59 g, 1,76 mmol) foi dissolvido em 25 ml de THF. Então, fluoreto de tetrabutilamônio (TBAF) em THF (1M, 7,0 ml, 7,0 mmol) foi adicionado a temperatura ambiente. A mistura foi agitada por 38 horas antes da 15 solução aquosa saturada de NH₄Cl ser adicionada. A mistura foi extraída com AcOEt e o extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco sobre Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica

gel (hexano/AcOEt: 5/3 para 1/2) para fornecer óleo de **MK-019** (1,10 g, 93%).

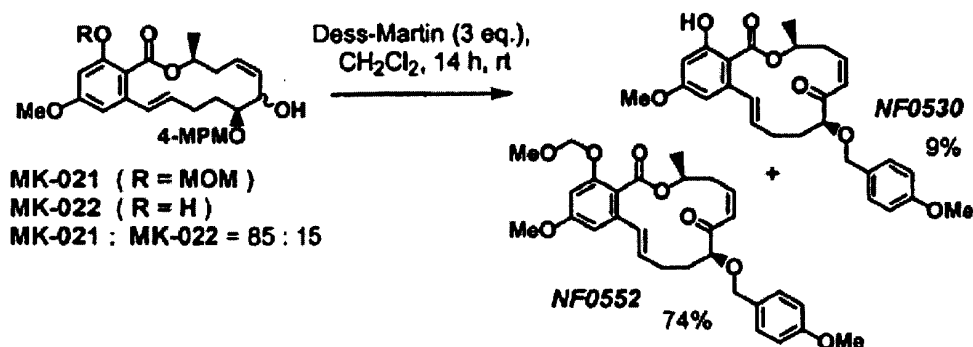


A uma solução agitada de **MK-019** (1,07 g, 1,61 mmol) em 20 ml de EtOH foram adicionados 32 ml de 1N-NaOH aquoso, 1N-NaOH, então a mistura foi aquecida a 100°C. Após 32 horas, a mesma foi saturada com 32 ml de 1N-HCl aquoso e extraída com AcOEt. O extrato orgânico foi lavado com

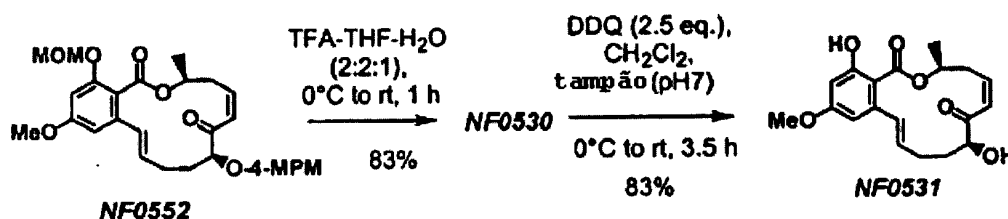


salmoura, seco sobre Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel (AcOEt/MeOH: 9/1) para fornecer óleo de **MK-020** (860 mg, 100%).

Usando procedimento semelhante para a síntese de **TM-12** a partir de **TM-11**, **MK-020** (860 mg, 1,61 mmol) foi convertido em mistura de **MK-021** e **MK-022** (402 mg, 49% 2 etapas; **MK-021** : **MK-022** = 85:15).

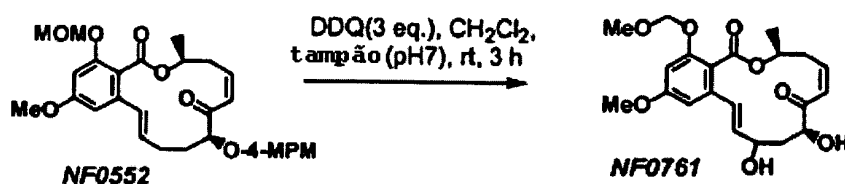


A uma suspensão agitada de periodinano Dess-Martin (1,01 g, 2,38 mmol) em 40 ml de CH_2Cl_2 seco, uma solução de **MK-021** e **MK-022** (402 mg, 0,794 mmol) em 40 ml de CH_2Cl_2 seco foi adicionada a 0°C , então a mistura foi aquecida para temperatura ambiente. Após 14 horas a mesma foi resfriada novamente para 0°C , diluída com AcOEt , lavada com solução aquosa saturada de Na_2SO_3 , NaHCO_3 e salmoura, seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada para fornecer óleo bruto. O óleo bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel (Hexano/ AcOEt : 3/1) para fornecer cristais incolores de **NF0552** (301 mg, 74%) e óleo incolor de **NF0530** (35 mg, 9%).



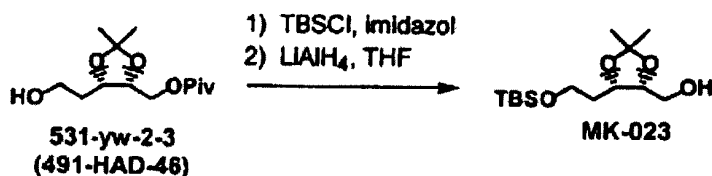
Usando procedimento semelhante para a síntese de **NF0675** de **TM-13**, **NF0552** (263 mg, 0,515 mmol) foi convertido em **NF0530** (199 mg, 83%) como composto purificado.

A uma mistura agitada de **NF0530** (233 mg, 0,499 mmol) em 17 ml de CH_2Cl_2 e 1,7 ml de tampão de fosfato aquoso (pH 6,86) foi adicionado em porções DDQ (283 mg, 1,25 mmol) a 0°C , então a mistura foi deixada aquecer para temperatura ambiente lentamente. Após 3 horas e meia a mesma foi saturada com solução aquosa de NaHCO_3 e diluída com AcOEt . O extrato orgânico foi lavado com solução aquosa de NaHCO_3 e salmoura, seco sobre Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel (hexano/ AcOEt : 5/2) para fornecer cristais incolores de **NF0531** (143 mg, 83%).

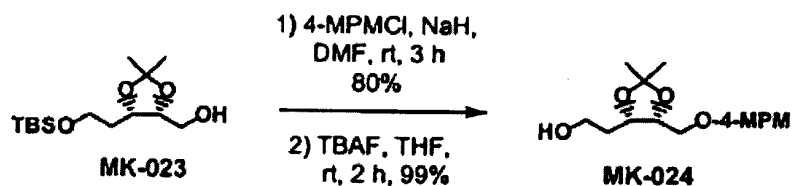


NF0552 (30 mg, 0,059 mmol) foi tratado com DDQ (3 equivalentes) a temperatura ambiente usando procedimento semelhante para a síntese de NF0531 de NF0530. A reação desordenada foi trabalhada da maneira comum. Purificação por cromatografia sob sílica gel (Hexano/AcOEt: 1/3) forneceu óleo incolor de NF0761 (1,7 mg, 7%). NF0761 foi analisado por HRMS; FAB+ m/z 407(MH⁺). Análise calculada para C₂₁H₂₆O₈: MH⁺, 407,1706 encontrado 407,1711(MH⁺).

Preparação de C11-C12, análogos de ciclopropila,
 10 NF1226 e NF1227



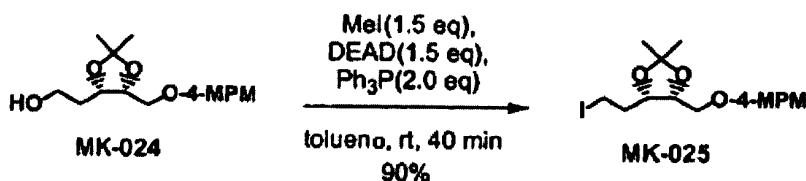
Usando o mesmo procedimento para a síntese de TM-03 a partir de 531-yw-2-3 (491-HAD-46), MK-023 foi obtido.



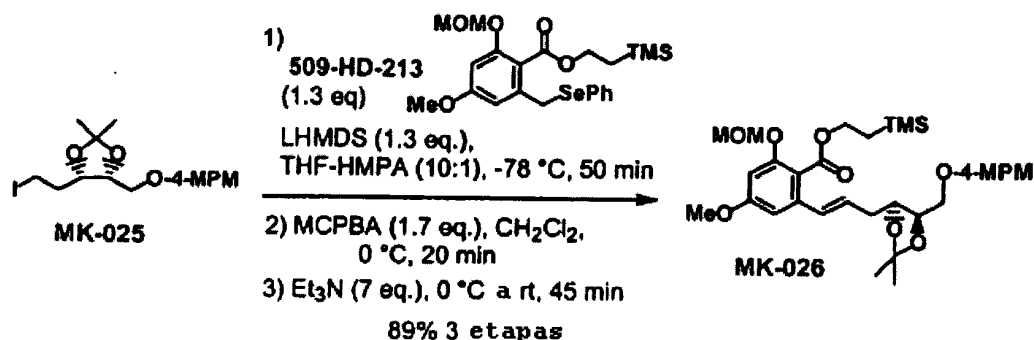
A uma mistura agitada de MK-023 (2,5 g, 8,61 mmol) e 4-MPMCl (1,63 ml, 12,0 mmol) em 40 ml de DMF, NaH (66%, 344 mg, 9,47 mmol) foi adicionado em porções a 0°C e a mistura foi aquecida para temperatura ambiente. Após agitação por 3 horas, a reação foi saturada com solução aquosa saturada de NH₄Cl e extraída com AcOEt. O extrato orgânico foi lavado com solução aquosa saturada de NaHCO₃ e salmoura, seco

sobre Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel (Hexano/ AcOEt : 15/1) para fornecer óleo incolor do tetraol completamente protegido (2,83 g, 80%).

5 O tetraol completamente protegido (3,11 g, 7,58 mmol) foi dissolvido em 38 ml de THF. Então, fluoreto de tetrabutilamônio (TBAF) em THF (1M, 9,9 ml, 9,9 mmol) foi adicionado a temperatura ambiente. A mistura foi agitada por 2 horas, porém antes solução aquosa saturada de NH_4Cl foi adicionada. A mistura foi extraída com AcOEt e o extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco sobre Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel (Hexano/ AcOEt : 1/1) para fornecer óleo de **MK-024** (2,22 g, 99%).

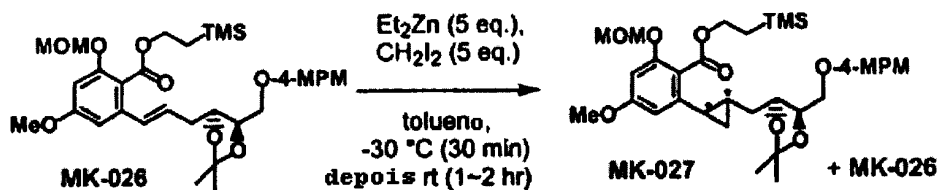


15 Usando procedimento semelhante para a síntese de 531-YW-3 a partir de 531-YW-2-3, **MK-024** (1,90 g, 6,41 mmol) foi convertido em **MK-025** (2,36 g, 90%) como composto purificado.

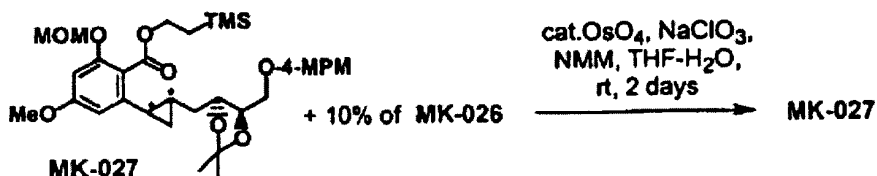


20 Usando procedimento semelhante para a síntese de 531-YW-4, **MK-025** (2,36 g, 5,80 mmol) acoplado com 509-HD-213 (3,63 g, 7,54 mmol) foi convertido em **MK-026** (3,10 g,

89% 3 etapas) como composto purificado.

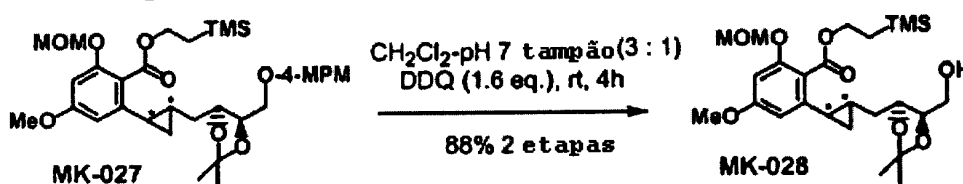


A uma solução agitada de **MK-026** (2,0 g, 3,32 mmol) em 130 ml de tolueno foram adicionados Et_2Zn em hexano (1M, 16,6 ml, 16,6 mmol) e CH_2I_2 (1,34 ml, 16,6 mmol) a -30°C .
 5 Após agitação por 30 minutos a -30°C , a mesma foi aquecida para temperatura ambiente gradualmente por mais de 2 horas e então saturada com solução aquosa saturada de NH_4Cl . (Observação: Para evitar decomposição do produto alvo, tempo de reação curto, 1 ~2 horas, foi necessário, independente da razão de conversão). A mistura foi extraída
 10 com AcOEt e o extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco sobre Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel (Hexano/ AcOEt : 6/1 a 5/1) para fornecer óleo de **MK-027** (369 mg, <19%) incluindo pequena quantidade de **MK-026**, e **MK-026**
 15 (519 mg, <26%) incluindo pequena quantidade de **MK-027** foi recuperado. O **MK-026** recuperado foi tratado novamente da mesma maneira para fornecer **MK-027** (367 mg, <29%) incluindo pequena quantidade de **MK-026**. Trans ciclopropano **MK-027** foi
 20 obtido como mistura de estereoisômeros inseparáveis (1:1).

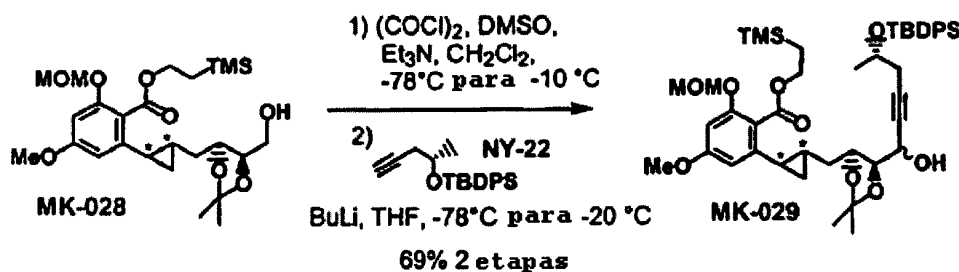


MK-027 (736 mg, cerca de 1,19 mmol) incluindo 10% de **MK-026** foi dissolvido em 24 ml de THF e 4 ml de água. OsO_4 em $^t\text{BuOH}$ (3 p/v%, 0,05 equivalente, 0,51 ml, 0,06 mmol), N-

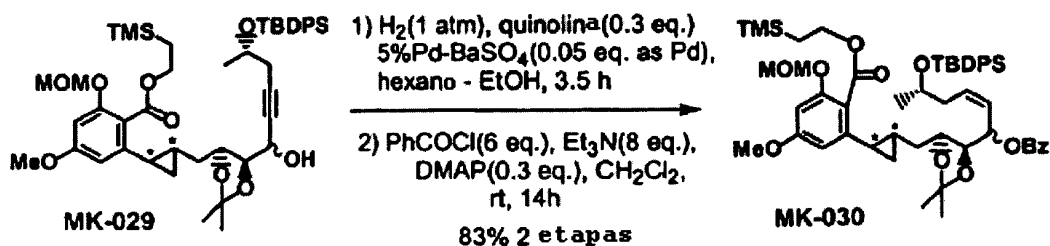
metilmorfolina (0,2 equivalente, 0,026 ml, 0,24 mmol) e NaClO_3 (0,4 equivalente, 51 mg, 0,48 mmol) foram adicionados na solução agitada a temperatura ambiente. Após 2 dias, foram adicionados a mistura Celite, AcOEt , e solução aquosa de Na_2SO_3 . A suspensão foi filtrada, e o filtrado foi lavado com salmoura, seco sobre Na_2SO_4 , filtrado e concentrado para fornecer óleo bruto de **MK-027** (768 mg) que não incluiu **MK-026**. O mesmo foi usado na próxima etapa sem purificação.



Usando procedimento semelhante para a síntese de **NF0531** de **NF0530**, o óleo bruto de **MK-027** (768 mg) foi convertido em **MK-028** (523 mg, 88% 2 etapas) como composto purificado.



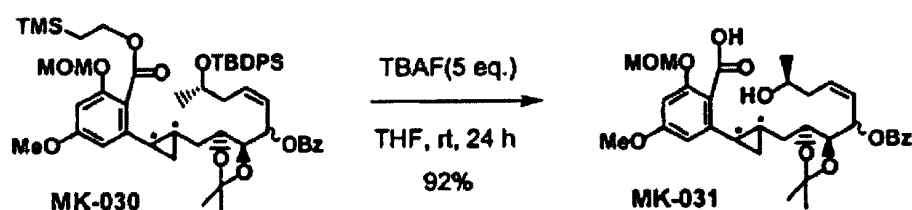
Usando procedimento semelhante para a síntese de **MK-009** de **MK-007**, **MK-028** (204 mg, 0,411 mmol) foi convertido em **MK-029** (231 mg, 69% 2 etapas) como composto purificado.



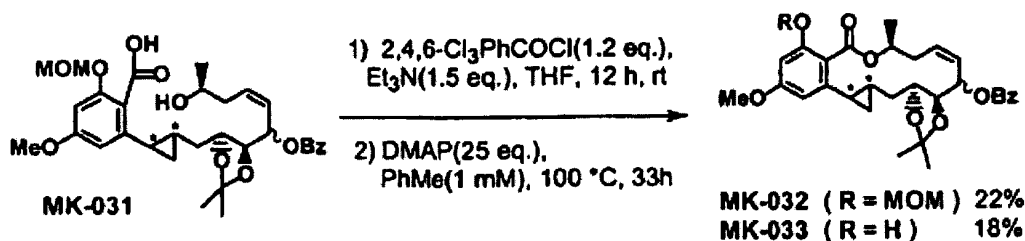
MK-029 (231 mg, 0,283 mmol) foi dissolvido em 7 ml

de 99,5% EtOH e 7 ml de hexano (observação: nenhuma reação em hexano). Então, quinolina (0,3 equivalente, 0,01 ml, 0,085 mmol) e 5% Pd-BaSO₄ sobre carbono (0,05 equivalente, 30 mg, 0,014 mmol) foram adicionados. Balão de H₂ foi montado e a mistura foi purgada com H₂. Após agitação por 3 horas e meia sob H₂ (1 atm) a temperatura ambiente, a mistura de reação foi filtrada através de Celite e o filtrado foi evaporado para fornecer um óleo bruto de *cis*-olefina (240 mg).

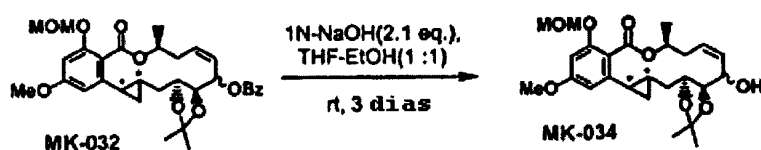
10 Usando procedimento semelhante para a síntese de 554-RB-242 a partir de 554-RB-241, a *cis*-olefina bruta (240 mg) foi convertido em MK-030 (216 mg, 83% 2 etapas) como composto purificado.



15 Usando procedimento semelhante para a síntese de MK-019 a partir de MK-018, MK-030 (215 mg, 0,233 mmol) foi diretamente convertido em ácido carboxílico MK-031 (125 mg, 92%) como composto purificado.

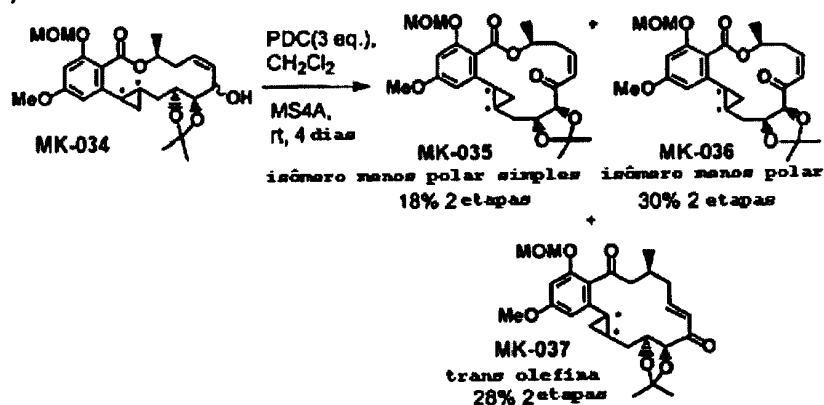


Usando procedimento semelhante para a síntese de TM-



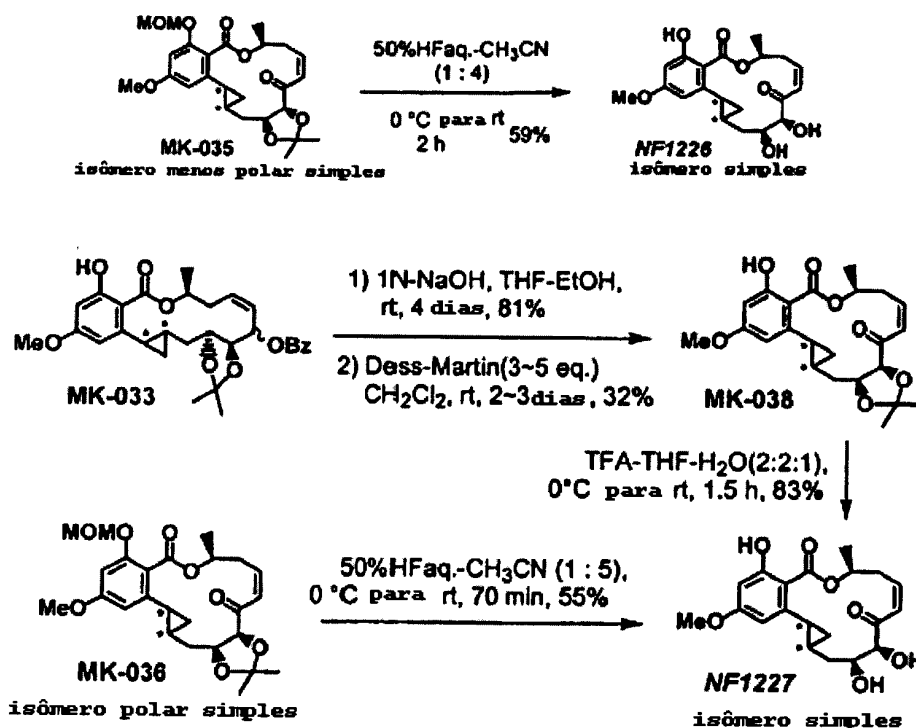
12 de **TM-11**, **MK-031** (123 mg, 0,210 mmol) foi convertido em produto lactonizado bruto. Ele foi purificado por cromatografia sob sílica gel (Hexano/AcOEt: 4/1, 3/1, para 1/1) para fornecer óleo de **MK-032** (27 mg, 22%) e óleo de
5 forma des-MOM **MK-033** (20 mg, 18%).

A uma solução agitada de **MK-032** (24 mg, 0,0424 mmol) em 0,85 ml de EtOH e 0,85 ml de THF foi adicionado 1N NaOH aquoso (2,1 equivalentes, 0,089 ml, 0,0889 mmol). Após agitação por 3 dias a temperatura ambiente, a mistura foi
10 diluída com AcOEt e lavada com salmoura, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada para fornecer produto bruto de **MK-034** (24 mg). A mesma foi usada na próxima etapa sem purificação.



O **MK-034** bruto (24 mg, presumindo-se que contenha
15 0,0424 mmol) foi dissolvido em 9 ml de CH₂Cl₂. A solução foram adicionados crivos moleculares 4A (45 mg) e PDC (3 equivalentes, 48 mg, 0,127 mmol) a temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada por 4 dias a temperatura ambiente, então diluída com Et₂O e passada através de uma
20 almofada de Celite. O filtrado foi evaporado para fornecer o produto bruto. Ele foi purificado por cromatografia sob sílica gel (Hexano/AcOEt: 3/1 para 2/1) para fornecer óleo incolor de **MK-035** (isômero menos polar simples em trans

ciclopropano, 3,6 mg, 18% 2 etapas), óleo incolor de **MK-036** (isômero polar simples em trans ciclopropano, 5,8 mg, 30% 2 etapas) e óleo amarelo pálido de **MK-037** (trans olefina isomerizada, 5,4 mg, 28% 2 etapas).



5 Ácido fluorídrico a 50% (24N, 0,2 ml) foi adicionado ao isômero menos polar **MK-035** (3,6 mg, 0,00782 mmol) em 0,8 ml de CH₃CN e agitado por 1 hora a 0°C. Após agitação a temperatura ambiente por mais 1 hora, a mistura de reação foi saturada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ e

10 extraída com AcOEt. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco sobre MgSO₄, filtrado e concentrado no produto bruto. Ele foi purificado por cromatografia sob sílica gel (hexano/AcOEt: 1/2) para fornecer cristais incolores de **NF1226** (2,3 mg, 59%) como isômero simples.

15 Usando procedimento semelhante para a síntese de **MK-034** a partir de **MK-032**, **MK-033** (20 mg, 0,0383 mmol) foi convertido em intermediário diol (13 mg, 81%).

Usando procedimento semelhante para a síntese de **NF530** a partir de **MK-022**, o intermediário diol (15 mg, 0,0358 mmol) foi convertido em **MK-038** (4,7 mg, 32%).

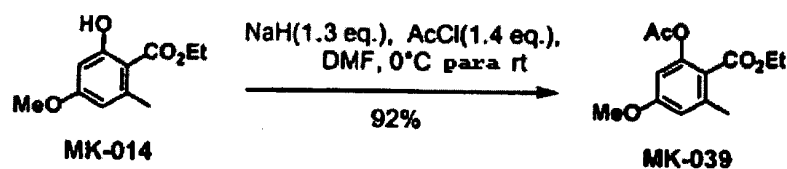
Usando procedimento semelhante para a síntese de **NF0675** de **TM-13**, **MK-038** (4,8 mg, 0,0115 mmol) foi convertido em cristais incolores de **NF1227** (3,6 mg, 83%, isômero simples).

Usando procedimento semelhante para a síntese de **NF1226** a partir de **MK-035**, isômero polar **MK-036** (5,8 mg, 0,0126 mmol) foi convertido em cristais incolores de **NF1227** (2,6 mg, 55%, isômero simples).

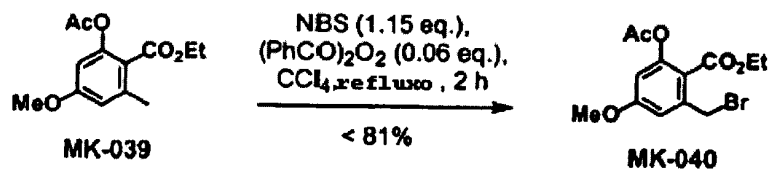
NF1227 difere de **NF1226** como para a estereoquímica em trans ciclopropano.

Preparação de análogos de C11-C12 amida, **NF1535**, **NF1537** e **NF2306**

Procedimento sintético exemplar para **NF1535** e **NF1537**

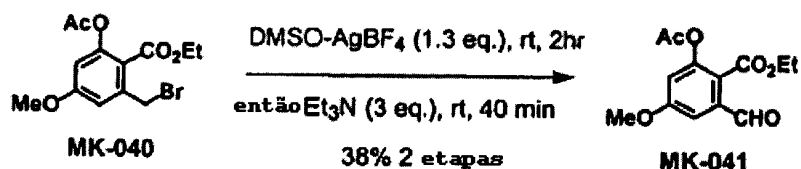


Usando procedimento semelhante para a síntese de **NY-07** a partir de **NY-06**, **MK-014** (12,40 g, 59,0 mmol) foi convertido em **MK-039** (13,68 g, 92%) e purificado.

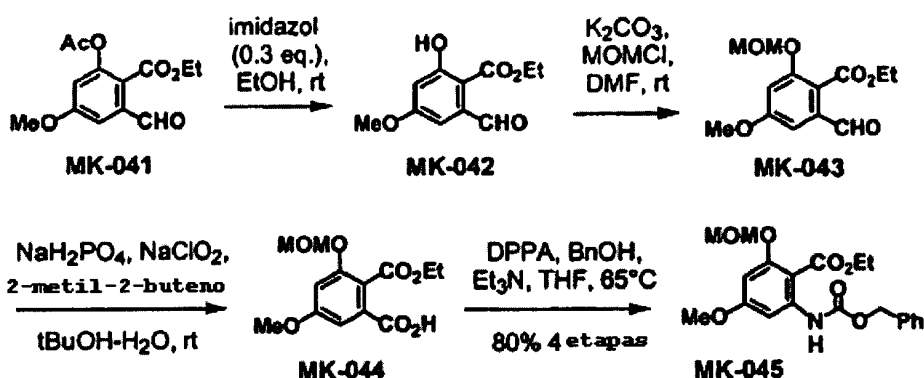


MK-039 (13,68 g, 54,2 mmol) foi dissolvido em 360 ml de CCl_4 e a solução foi aquecida até o refluxo. A solução agitada foi adicionada, em porções, (por mais de uma hora e meia) uma mistura de NBS (11,1 g, 62,4 mmol, 1,15 equivalentes) e $(\text{PhCO})_2\text{O}_2$ (722 mg, 2,98 mmol, 0,055

equivalente) e agitada por mais 30 minutos ao refluxo. A mistura de reação foi resfriada para temperatura ambiente e material insolúvel foi filtrado, então o filtrado foi concentrado para fornecer o produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel (hexano/AcOEt: 4/1 to 3/1) para fornecer óleo incolor de **MK-040** (14,51 g, <81%) incluindo pequena quantidade do material de partida e dibromito. O mesmo foi usado na próxima etapa sem purificação adicional.



10 A uma solução de **MK-040** (14,51 g, presumindo-se que contenha 43,82 mmol) em 220 ml de DMSO foi adicionada uma solução de AgBF_4 (11,09 g, 57,0 mmol) em 55 ml de DMSO a temperatura ambiente. Após 2 horas, Et_3N (18,3 ml, 131,4 mmol) foi adicionado e agitado por 40 minutos a temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com AcOEt, então lavada com solução aquosa saturada de NaHCO_3 e salmoura, seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada para fornecer o óleo bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel (hexano/AcOEt: 3/1 para 1/1) para fornecer óleo incolor de **MK-041** (5,49 g, 38% 2 etapas).



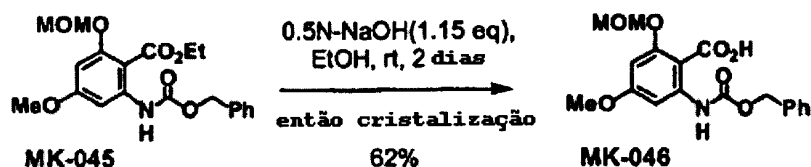
A uma mistura agitada de **MK-041** (5,49 g, 20,63 mmol) em 140 ml de 99,5% EtOH foi adicionado imidazol (421 mg, 6,19 mmol) a temperatura ambiente. Após agitação por 6 dias, a mistura foi evaporada, diluída com AcOEt, lavada com água então salmoura, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada para fornecer cristais brutos incolores de **MK-042** (4,42 g, <96%). A mesma foi usada na próxima etapa sem purificação.

A uma suspensão agitada de **MK-042** bruto (2,41 g, presumindo-se que contenha 10,75 mmol) e K₂CO₃ (3,94 g, 28,5 mmol) em 70 ml de DMF foi adicionado MOMCl (1,77 ml, 23,3 mmol) a 0°C, então a mistura foi deixada aquecer para temperatura ambiente. Após 14 horas, a mistura de reação foi saturada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ e extraída com AcOEt. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco sobre Na₂SO₄, filtrado e concentrado para fornecer óleo bruto de **MK-043** (2,93 g, quant.). O mesmo foi usado na próxima etapa sem purificação.

MK-043 bruto (2,93 g, presumindo-se que contenha 10,75 mmol) foi dissolvido em 80 ml de T-BuOH e 20 ml de água. Então 2-metil-2-buten (5,69 ml, 53,7 mmol, 5 equivalentes) e NaH₂PO₄·2H₂O (1,68 g, 10,75 mmol) foram adicionados. A suspensão agitada foi adicionado, em porções

NaClO₂ (1,94 g, 21,5 mmol, 2 equivalentes) a temperatura ambiente. Após 1 hora a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com AcOEt e água, então acidificada com solução aquosa de KHSO₄ para aproximadamente pH 4. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco sobre Na₂SO₄, filtrado e concentrado para fornecer óleo bruto de **MK-044** (3,20 g, quant.). O mesmo foi usado na próxima etapa sem purificação.

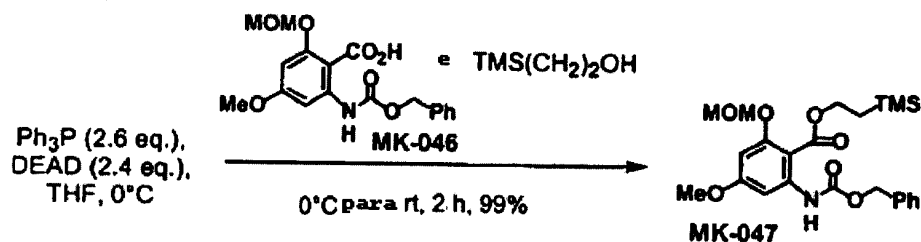
MK-044 bruto (3,20 g, presumindo-se que contenha 10,75 mmol) foi dissolvido em 72 ml de THF seco e 4,45 ml de BnOH (43,00 mmol, 4 equivalentes). Então Et₃N (1,80 ml,



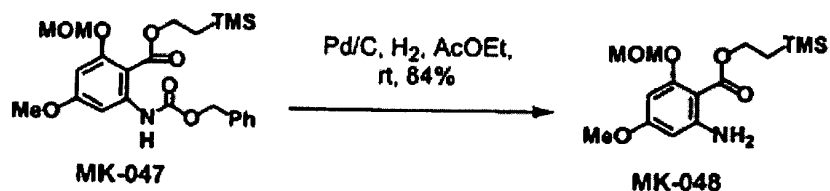
12,90 mmol, 1,2 equivalentes) e DPPA (2,54 ml, 11,82 mmol, 1,1 equivalentes) foram adicionados. A mistura foi aquecida a 65°C e agitada por 15 horas, então resfriada para temperatura ambiente. A mistura foi diluída com AcOEt e solução aquosa saturada de NH₄Cl. O extrato orgânico foi lavado com solução aquosa saturada de NaHCO₃, então salmoura, seco sobre Na₂SO₄, filtrado e concentrado para fornecer um óleo bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel (hexano/AcOEt: 5/1) para fornecer cristais incolores de **MK-045** (3,50 g, 80% 4 etapas).

A uma solução agitada de **MK-045** (2,73 g, 7,02 mmol) em 80 ml de EtOH foi adicionado 0,5N-NaOH aquoso (1,15 equivalentes, 16,2 ml, 8,07 mmol). Após agitação por 2 dias a temperatura ambiente a mistura de reação foi resfriada para 0°C, saturada com 0,2N HCl aquoso (1,15 equivalentes,

40,3 ml, 8,07 mmol) e diluída com água (40 ml) para produzir uma precipitação. A precipitação foi filtrada, lavada com Hexano-AcOEt (15 ml-2 ml) e seca sob pressão reduzida para fornecer cristais incolores puros de **MK-046** (1,58 g, 62%).

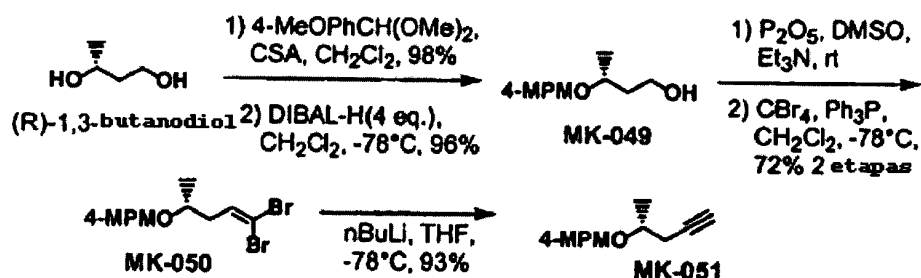


Ph_3P (2,98 g, 11,37 mmol, 2,6 equivalentes) foi dissolvido em 30 ml de THF seco e resfriado para 0°C . 40% DEAD em tolueno (4,76 ml, 10,49 mmol, 2,4 equivalentes) foi adicionado e agitado por 30 minutos a 0°C . A solução agitada foi adicionada, gota a gota, uma mistura de **MK-046** (1,58 g, 4,37 mmol) e 2-(trimetilsilil)etanol (0,94 ml, 6,56 ml, 1,5 equivalentes) em 25 ml de THF a 0°C . Após 30 minutos, a mistura de reação foi aquecida para temperatura ambiente gradualmente por mais de 1 hora. A mistura resultante foi evaporada e purificada por cromatografia sob sílica gel (hexano/AcOEt: 6/1 a 5/1) para fornecer óleo de **MK-047** (2,01 g, 99%).



MK-047 (2,01 g, 4,35 mmol) foi dissolvido em 60 ml de AcOEt. Então 10% Pd/C (50% úmido, 200 mg) foi adicionado. Balão de H_2 foi montado e a mistura foi purgada com H_2 (1 atm). Após agitação por toda a noite a temperatura ambiente a mesma foi trabalhada de modo comum e

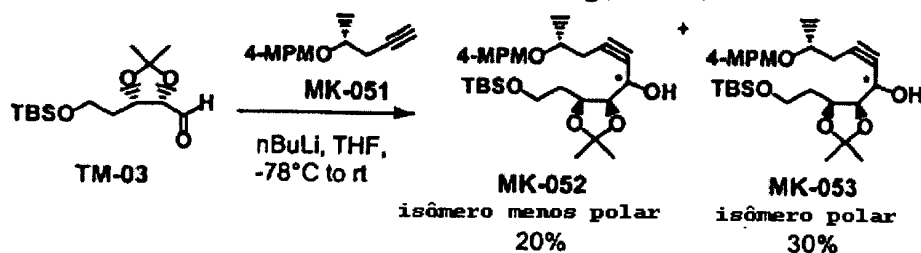
purificada por cromatografia sob sílica gel (hexano/AcOEt: 6/1 a 5/1) para fornecer cristais incolores de **MK-048** (1,20 g, 84%).



Usando procedimento semelhante para a síntese de **343-YW-203** a partir de (S)-1,3-butanediol, **(R)-1,3-butanediol** (9,80 g, 108,7 mmol) foi convertido em **MK-049** (21,54 g, 94% 2 etapas) como composto purificado.

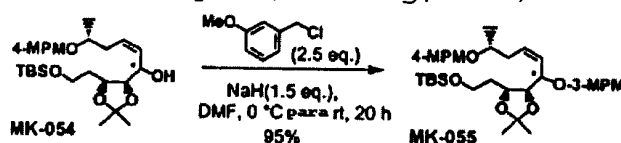
Usando procedimento semelhante para a síntese de **343-YW-276** a partir de **343-YW-203**, **MK-049** (15,57 g, 74,05 mmol) foi convertido em **MK-050** (19,51 g, 72% 2 etapas) como composto purificado.

A uma solução agitada de **MK-050** (5,15 g, 14,16 mmol) em 35 ml de THF seco foi adicionado n-BuLi em hexano (1,6M, 19,5 ml, 31,14 mmol) a -78°C. Após 1 hora a mistura de reação foi saturada com solução aquosa saturada de NH₄Cl e diluída com AcOEt. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco sobre MgSO₄, filtrado e concentrado para fornecer o produto bruto. Ele foi purificado por cromatografia sob sílica gel (hexano/AcOEt: 6/1 para 5/1) para fornecer óleo de **MK-051** (2,69 g, 93%).

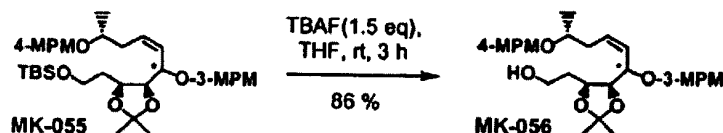


Usando procedimento semelhante para a síntese de **NY-01** de **TM-03**, **TM-03** (2,79 g, presumindo-se que contenha 10,0 mmol) acoplado com **MK-051** (2,68 g, 13,1 mmol) foi convertido em álcool bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel (hexano/AcOEt: 5/1 para 3/1) para fornecer óleo de **MK-052** (isômero menos polar simples, 986 mg, 20%) e óleo de **MK-053** (isômero polar simples, 1,48 g, 30%).

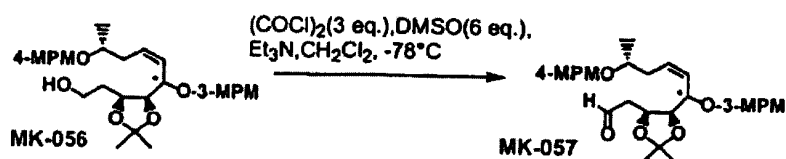
Usando procedimento semelhante para a síntese de **TM-05** de **TM-04**, **MK-052** (isômero menos polar simples, 968 mg, 1,96 mmol) foi convertido em óleo incolor de **MK-054** e purificado (isômero simples, 870 mg, 90%).



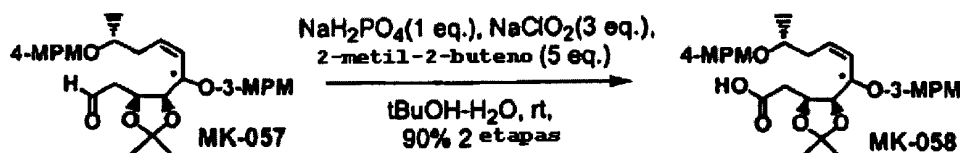
Usando procedimento semelhante para a síntese de **MK-024** a partir de **MK-023**, **MK-054** (834 mg, 1,69 mmol) tratado com 3-MPMCl (0,61 ml, 4,21 mmol) foi convertido em óleo incolor de **MK-055** e purificado (984 mg, 95%).



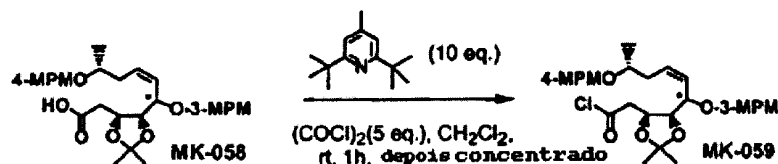
A uma solução agitada de **MK-055** (998 mg, 1,62 mmol) em 16 ml de THF foi adicionado TBAF em THF (1M, 2,43 ml, 2,43 mmol) a temperatura ambiente. Após 3 horas a mistura foi trabalhada de modo comum e purificada por cromatografia sob sílica gel (hexano/AcOEt: 3/1) para fornecer óleo incolor de **MK-056** (696 mg, 86%).



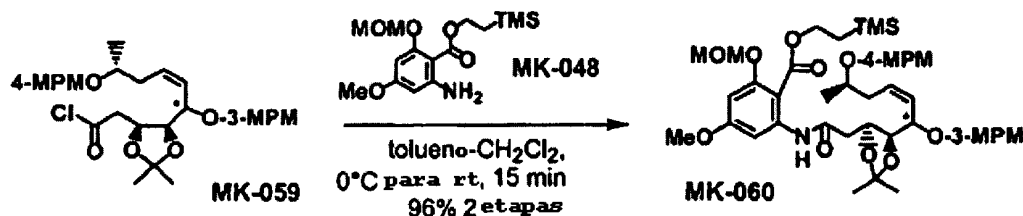
Usando procedimento semelhante para a síntese de **MK-008** a partir de **MK-007**, **MK-056** (695 mg, 1,39 mmol) foi convertido em aldeído bruto de **MK-057** (728 mg). O aldeído bruto foi usado na próxima etapa sem purificação.



- 5 Usando procedimento semelhante para a síntese de **MK-044** a partir de **MK-043**, **MK-057** (728 mg, presumindo-se que contenha 1,39 mmol) foi convertido em óleo incolor de **MK-058** e purificado (643 mg, 90% 2 etapas).

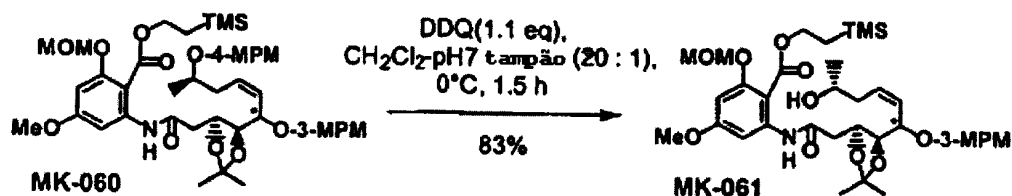


- A uma solução de **MK-058** (200 mg, 0,389 mmol) e 2,6-
 10 $(t\text{Bu})_2\text{-4-Me-piridina}$ (798 mg, 10 equivalentes, 3,89 mmol) em 5 ml de CH_2Cl_2 seco foram adicionados $(\text{COCl})_2$ em CH_2Cl_2 (2 m, 0,97 ml, 5 equivalentes, 1,94 mmol) a 0°C e a solução foi deixada aquecer para temperatura ambiente. Após agitação por 45 minutos, a mistura de reação foi
 15 concentrada *in vacuo* sob atmosfera de nitrogênio para fornecer o produto bruto incluindo cloreto ácido **MK-059**. O produto bruto foi usado na próxima etapa sem purificação.

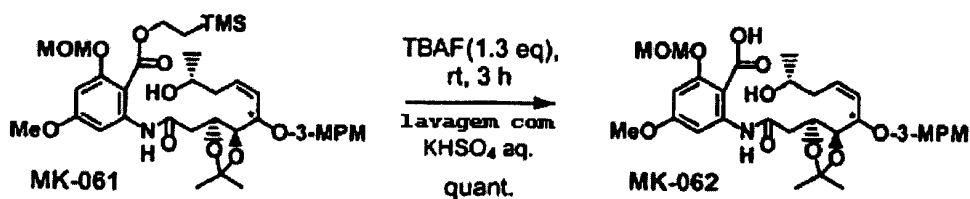


O produto bruto incluindo **MK-059** (presumindo-se que contenha 0,389 mmol derivado a partir de 0,389 mmol de **MK-**

058, 1,03 equivalentes) foi dissolvido em 4 ml de CH_2Cl_2 seco a 0°C . Uma solução de **MK-048** (124 mg, 0,377 mmol) em 4 ml de tolueno foi adicionada e a mistura foi deixada aquecer para temperatura ambiente. Após agitada por 15 minutos a mistura de reação foi saturada com solução aquosa saturada de NaHCO_3 e extraída com AcOEt . O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco sobre Na_2SO_4 , filtrado e concentrado para fornecer o produto bruto. Ele foi purificado por cromatografia sob sílica gel (hexano/ AcOEt : 3/1) para fornecer óleo marrom pálido de **MK-060** (297 mg, 96%).

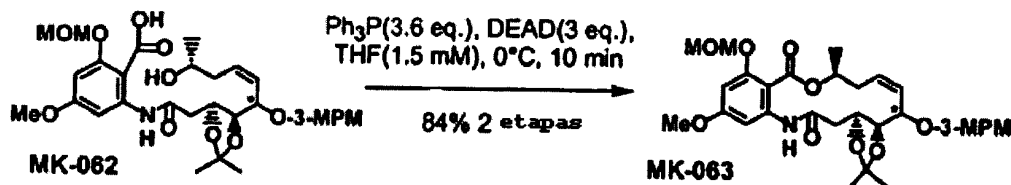


A uma mistura agitada de **MK-060** (194 mg, 0,235 mmol) em 4 ml de CH_2Cl_2 e 0,2 ml de tampão de fosfato aquoso (pH 6,86) foi adicionado DDQ (59 mg, 1,1 equivalentes, 0,259 mmol) a 0°C . Após agitação por uma hora e meia a 0°C a mistura de reação foi saturada com solução aquosa de NaHCO_3 e extraída com AcOEt . O extrato orgânico foi lavado com solução aquosa saturada de NaHCO_3 e salmoura, seco sobre Na_2SO_4 , filtrado e concentrado para fornecer óleo bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel (hexano/ AcOEt : 5/2) para fornecer óleo incolor de **MK-061** (138 mg, 83%).

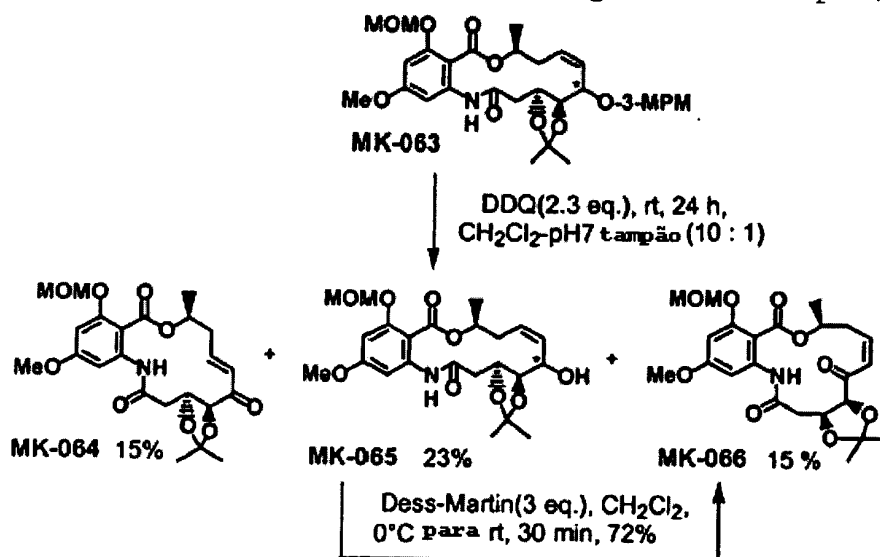


Usando procedimento semelhante para a síntese de **MK-**

031 a partir de **MK-030**, **MK-061** (165 mg, 0,234 mmol) foi convertido em **MK-062** bruto (159 mg, >100%). O **MK-062** bruto foi usado na próxima etapa sem purificação.



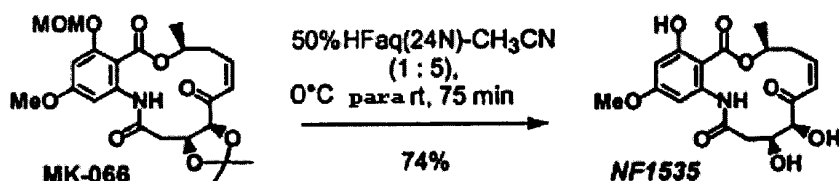
5 Ph_3P (221 mg, 0,844 mmol, 3,6 equivalentes) foi dissolvido em 39 ml de THF seco e resfriado para 0°C . 40% DEAD em tolueno (0,32 ml, 0,703 mmol, 3,0 equivalentes) foi adicionado e agitado por 20 minutos a 0°C . A solução agitada foi adicionada gota a gota, por mais de 15 minutos uma solução de **MK-062** bruto (159 mg, presumindo-se que
 10 contenha 0,234 mmol) em 39 ml de THF a 0°C . Após 10 minutos a 0°C a mistura de reação foi evaporada e purificada por cromatografia sob sílica gel (hexano/AcOEt: 2/1 to 3/2) para fornecer óleo de **MK-063** (115 mg, 84% 2 etapas).



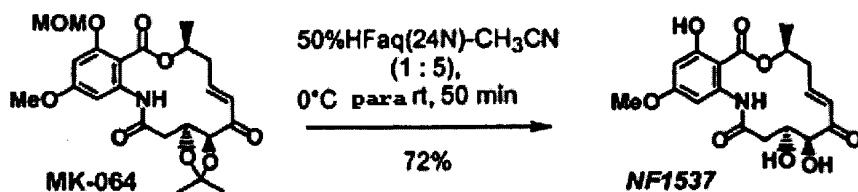
15 A uma mistura agitada de **MK-063** (115 mg, 0,196 mmol) em 5 ml de CH_2Cl_2 e 0,5 ml de tampão de fosfato aquoso (pH 6,86) foi adicionado DDQ (103 mg, 2,3 equivalentes, 0,452 mmol) a 0°C e a mistura foi deixada aquecer para

temperatura ambiente. Após agitação por 24 horas a temperatura ambiente a mistura de reação foi trabalhada da maneira comum para fornecer um óleo bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel (hexano/AcOEt: 2/1 para 1/3) para fornecer óleo incolor de **MK-064** (2ª eluição, 14 mg, 15%), óleo incolor de **MK-065** (3ª eluição, 21 mg, 23%), e óleo incolor de **MK-066** (1ª eluição, 14 mg, 15%).

Usando procedimento semelhante para a síntese de **NF0552** a partir de **MK-021**, **MK-065** (21 mg, 0,0451 mmol) tratado em temperatura baixa foi convertido em óleo incolor de **MK-066** (15 mg, 72%) como composto purificado.



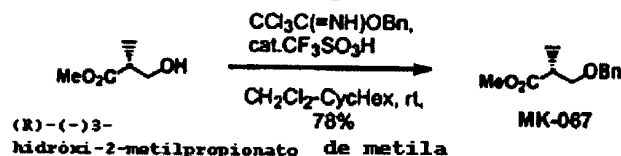
Usando procedimento semelhante para a síntese de **NF1226** a partir de **MK-035**, **MK-066** (29 mg, 0,0626 mmol) foi convertido em cristais amarelo pálido brutos. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel (hexano/AcOEt = 1/3 para AcOEt sozinho) para fornecer cristais incolores de **NF1535** (17,6 mg, 74%).



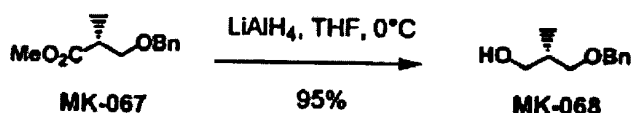
Usando procedimento semelhante para a síntese de **NF1226** a partir de **MK-035**, **MK-064** (14 mg, 0,0302 mmol) foi convertido em cristais amarelo pálido brutos. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel

(CH₂Cl₂/AcOEt = 4/1, 2/1, para 1/1) para fornecer cristais incolores de **NF1537** (8,2 mg, 72%).

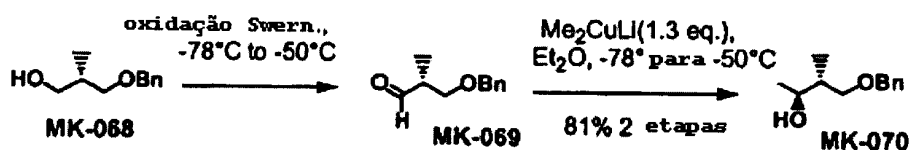
Procedimento sintético para NF2306



A uma solução agitada de (R)-(-)-3-hidróxi-2-metilpropionato de metila (7,00 g, 59,26 mmol) em 66 ml de CH₂Cl₂ e 132 ml de ciclohexano foram adicionados CCl₃C(=NH)OBn (13,2 ml, 71,1 mmol) e CF₃SO₃H (cat. 0,2 ml) a temperatura ambiente. Após 3 horas a mistura de reação foi diluída com hexano para formar precipitação. Após precipitação por filtração, o filtrado foi lavado com NaHCO₃ aquoso, saturado e salmoura, seco sobre Na₂SO₄, filtrado e concentrado para fornecer um óleo bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel (hexano/AcOEt = 20/1) para fornecer óleo incolor de **MK-067** (9,60 g, 78%).

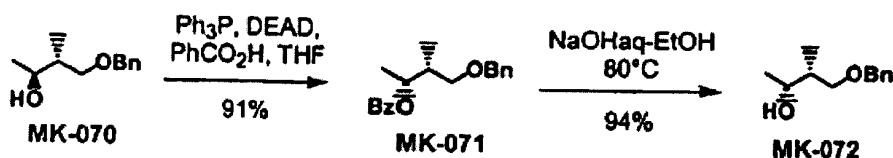


LiAlH₄ (2,62 g, 69,1 mmol) foi suspenso em 250 ml de THF seco. A suspensão foi adicionada, gota a gota, uma solução de **MK-067** (9,59 g, 46,0 mmol) em 57 ml de THF seco a 0°C. Após agitação por 1 hora a 0°C a mistura de reação foi saturada com MeOH (13 ml), água (2,5 ml), 10% NaOH (2,5 ml), então água (7,5 ml). A mistura foi seca sobre MgSO₄, filtrada e evaporada no produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel (hexano/AcOEt = 2/1) para fornecer óleo incolor de **MK-068** (7,89 g, 95%).



Usando procedimento semelhante para a síntese de **MK-008** a partir de **MK-007**, **MK-068** (7,89 g, 43,76 mmol) foi convertido em **MK-069** bruto (8,66 g, >100%). O **MK-069** bruto foi usado na próxima etapa sem purificação.

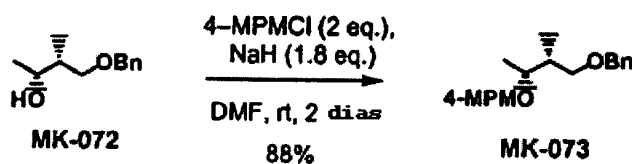
5 A uma suspensão agitada de CuI (10,83 g, 56,9 mmol, 1,3 equivalentes) em 100 ml de Et₂O seco foi adicionado por mais de 15 minutos MeLi em Et₂O (1,14 M, 98,6 ml, 112,5 mmol, 2,57 equivalentes) a 0°C. Após agitação por 30 minutos a 0°C, a mistura foi resfriada para -78°C. **MK-069**
 10 bruto (8,66 g, presumindo-se que contenha 43,76 mmol) em 75 ml de Et₂O seco foi adicionado por mais de 40 minutos a -78°C então a mistura foi agitada a -78°C por mais 1 hora. A mistura de reação foi deixada aquecer para -20°C por mais de uma hora e meia, então saturada com 28% de solução
 15 aquosa de NH₃ e extraída com AcOEt. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco sobre MgSO₄, filtrado e concentrado para fornecer um óleo bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel (hexano/AcOEt: 5/1) para fornecer óleo amarelo pálido de
 20 **MK-070** (6,89 g, 81% 2 etapas).



Ph₃P (9,24 g, 35,24 mmol, 1,4 equivalentes) foi dissolvido em 70 ml de THF seco e resfriado para 0°C. 40% DEAD em tolueno (14,84 ml, 32,72 mmol, 1,3 equivalentes) foi adicionado e agitado por 20 minutos a 0°C. A solução

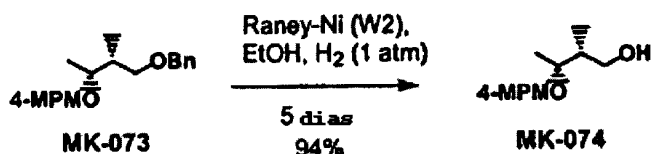
foi agitada gota a gota, adicionada uma solução de MK-070 (4,89 g, 25,17 mmol) e PhCO_2H (4,00 g, 32,7 mmol, 1,3 equivalentes) em 30 ml de THF seco a 0°C . Após 30 minutos a 0°C a mistura foi deixada aquecer para temperatura ambiente por toda a noite. A mistura de reação resultante foi evaporada e diluída com Hexano-AcOEt. Após filtração do precipitado gerado, o filtrado foi concentrado para render óleo bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel (hexano/AcOEt: 15/1) para fornecer óleo amarelo pálido de **MK-071** (6,84 g, 91%).

A uma solução agitada de **MK-071** (6,84 g, 22,91 mmol) em 38 ml de EtOH foi adicionado 3N-NaOH aquoso (15,3 ml, 45,81 mmol) então a mistura foi agitada a 80°C por 1 hora. A mistura resultante foi evaporada, extraída com Et_2O , lavada com salmoura, seca sobre MgSO_4 , filtrada e concentrada para render um óleo bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel (hexano/AcOEt: 5/1 a 5/3) para fornecer óleo incolor de **MK-072** (4,17 g, 94%).

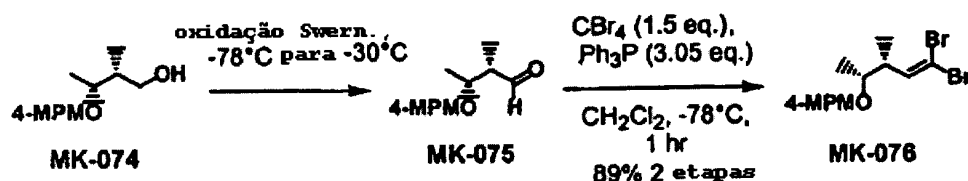


A uma suspensão de 66% NaH (916 mg, 25,20 mmol) em 30 ml de DMF foi adicionada uma solução de **MK-072** (2,72 g, 14,00 mmol) em 10 ml de DMF a 0°C . Após agitação a 0°C por 30 minutos 4-MPMCl (3,80 ml, 28,00 mmol) foi adicionado, então a mistura foi deixada aquecer para temperatura ambiente. Após 2 dias a reação foi saturada com solução aquosa saturada de NH_4Cl e extraída com AcOEt. O extrato orgânico foi lavado com solução aquosa saturada de NaHCO_3 e

salmoura, seco sobre Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel (Hexano/ AcOEt : 12/1) para fornecer óleo incolor de **MK-073** (3,88 g, 88%).



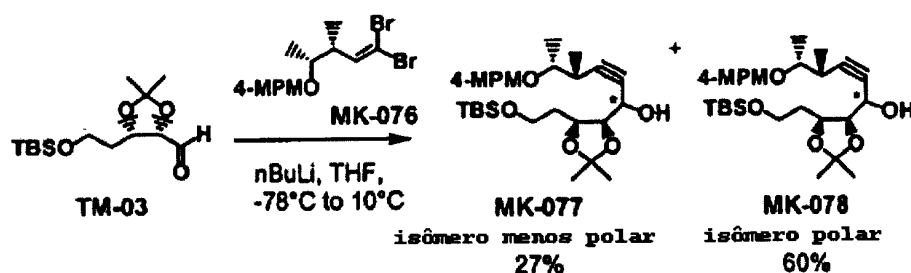
5 Uma suspensão a 50% em peso de níquel Raney (W2) em água básica (9,5 g) foi adicionada a um frasco, então a suspensão foi lavada com água e EtOH. A esta suspensão foi adicionada uma solução de **MK-073** (3,88 g, 12,34 mmol) em 150 ml de EtOH. Balão de H_2 foi montado e a mistura foi
10 purgada com H_2 . Após agitação por 5 dias sob H_2 (1 atm) a



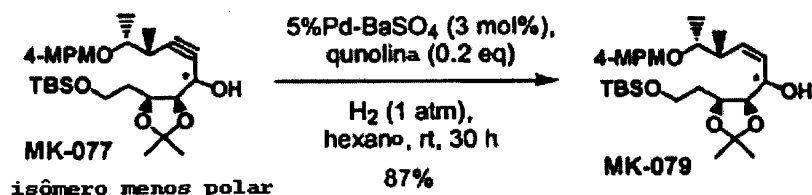
temperatura ambiente, a mistura de reação foi filtrada através de Celite e o filtrado foi evaporado para fornecer um óleo bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel (Hexano/ AcOEt : 3/1) para
15 fornecer óleo incolor de **MK-074** (2,61 g, 94%).

Usando procedimento semelhante para a síntese de **MK-008** a partir de **MK-007**, **MK-074** (2,61 g, 11,63 mmol) foi convertido em óleo bruto de **MK-075** (2,70 g, quant.). O **MK-075** bruto foi usado na próxima etapa sem purificação.

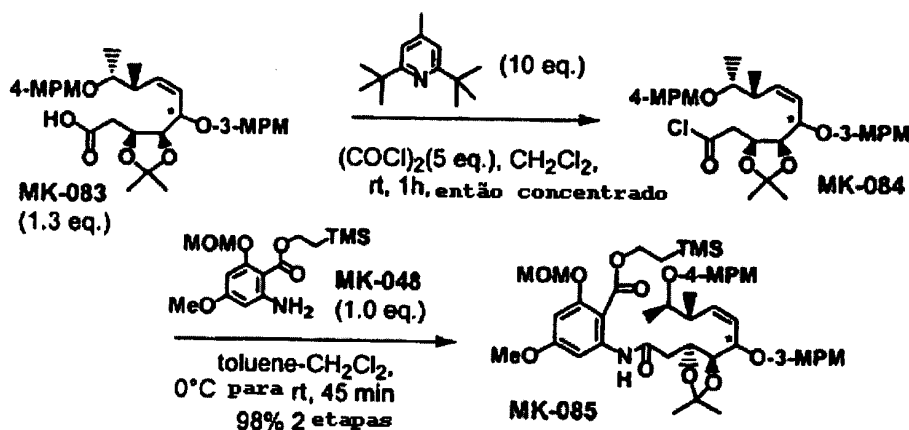
20 Usando procedimento semelhante para a síntese de **343-YW-276** a partir de **343-YW-203**, **MK-075** bruto (2,70 g, presumindo-se que contenha 11,63 mmol) foi convertido em **MK-076** (3,92 g, 89% 2 etapas).



MK-076 (2,03 g, 5,37 mmol, 1,36 equivalentes) foi dissolvido em 27 ml de THF seco e resfriado para -78°C sob nitrogênio. *n*-BuLi em hexano (1,6M, 6,71 ml, 10,73 mmol, 2,71 equivalentes) foi adicionado e agitado a -78°C por 1 hora. Uma solução de TM-03 bruto (1,11 g, presumindo-se que contenha 3,96 mmol) em 7 ml de THF seco foi adicionada, gota a gota, e a mistura agitada por 30 minutos a -78°C . A mistura de reação foi deixada aquecer para 10°C lentamente por mais de duas horas e meia. A mistura foi saturada com solução aquosa saturada de NH_4Cl e extraída com AcOEt. O extrato orgânico foi lavado com solução aquosa saturada de NaHCO_3 e salmoura, seco sobre Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel (hexano/AcOEt: 7/1 a 4/1) para fornecer óleo de MK-077 (isômero menos polar simples, 541 mg, 27%) e óleo de MK-078 (isômero polar simples, 1,21 g, 60%).

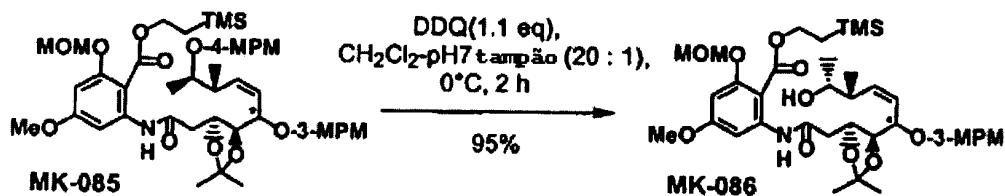


Usando procedimento semelhante para a síntese de TM-05 de TM-04, MK-077 (isômero menos polar simples, 3,85 g, 7,61 mmol) foi convertido em óleo incolor de MK-079 (isômero simples, 3,38 g, 87%).

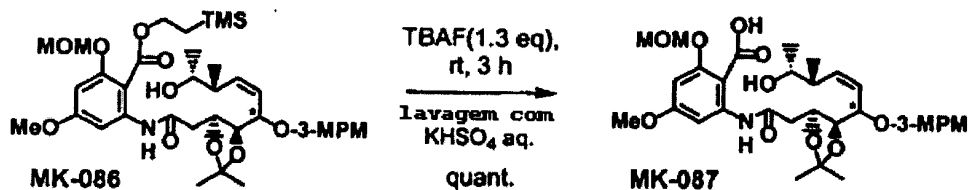


Usando procedimento semelhante para a síntese de MK-059 a partir de MK-058, MK-083 (1,80 g, 3,40 mmol) foi convertido em óleo bruto de MK-084. O MK-084 bruto foi usado na próxima etapa sem purificação.

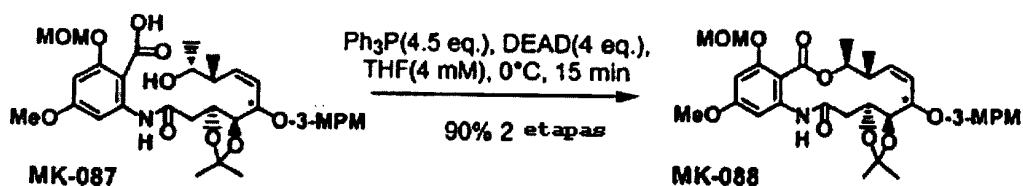
5 Usando procedimento semelhante para a síntese de MK-060 a partir de MK-059, MK-084 bruto acoplado com MK-048 (853 mg, 2,60 mmol) foi convertido em óleo marrom pálido de MK-085 (2,14 g, 98% 2 etapas).



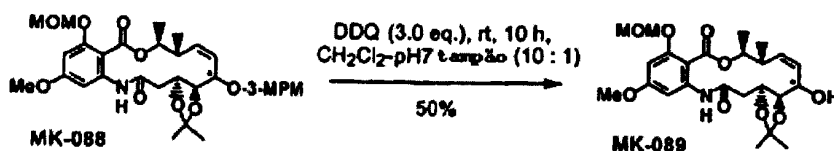
10 Usando procedimento semelhante para a síntese de MK-061 a partir de MK-060, MK-085 (2,14 g, 2,55 mmol) foi convertido em óleo amarelo pálido de MK-086 (1,74 g, 95%).



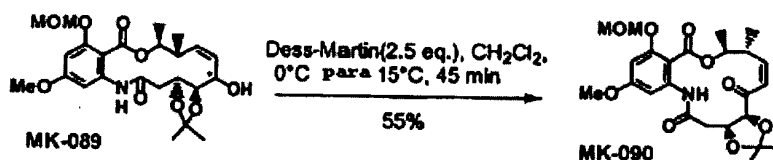
15 Usando procedimento semelhante para a síntese de MK-031 a partir de MK-030, MK-086 (1,74 g, 2,42 mmol) foi convertido em óleo bruto de MK-087 (1,57 g, quant.). O MK-087 bruto foi usado na próxima etapa sem purificação.



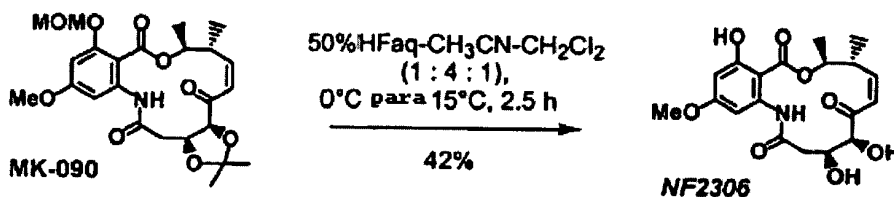
Usando procedimento semelhante para a síntese de MK-063 a partir de MK-062, MK-087 bruto (1,57 g, presumindo-se que contenha 2,42 mmol) foi convertido em óleo amarelo pálido de MK-088 (1,68 g, incluindo cerca de 0,38 g de impureza inseparável derivada de DEAD, cerca de 90% 2 etapas).



Usando procedimento semelhante para a síntese de MK-065 a partir de MK-063, MK-088 (1,68 g, incluindo cerca de 0,38 g de impurezas inseparáveis derivadas de DEAD, presumindo-se que contenha 2,17 mmol) foi convertido em sólido incolor de MK-089 (525 mg, 50%).



Usando procedimento semelhante para a síntese de NF0552 a partir de MK-021, MK-089 (458 mg, 0,955 mmol) foi tratado com reagente Dess-Martin em temperatura baixa para fornecer um sólido amarelo pálido de MK-090 (250 mg, 55%).



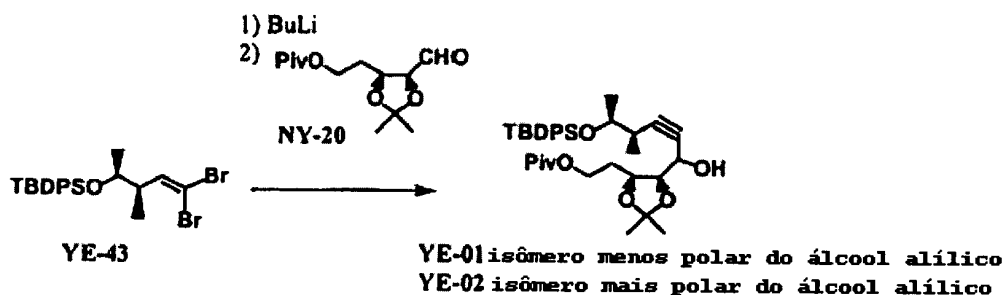
MK-090 (250 mg, 0,524 mmol) foi dissolvido em 3,5 ml

de CH_2Cl_2 e resfriado para 0°C . Uma mistura de ácido fluorídrico a 50% (24N, 3,5 ml) e 14 ml de CH_3CN foi adicionada a solução e agitada por 1 hora a 0°C , porém antes a mistura foi deixada aquecer para 15°C lentamente por uma hora e meia. Então, a mistura de reação foi derramada em uma solução bifásica agitada, de solução aquosa saturada de NaHCO_3 e AcOEt . O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco sobre Na_2SO_4 , filtrado e concentrado no produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 13/1) para fornecer cristais incolores de **NF2306** (174 mg, 42%).

Preparação do C13-Oxigênio e análogo de Flúor, NF2432, NF2544, NF2547, NF2553 e NF2556

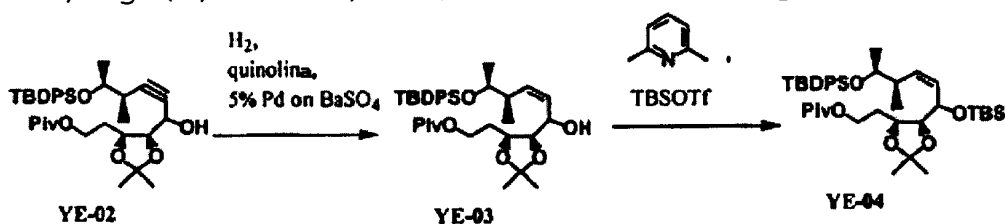
Procedimento sintético para NF2432

1) Preparação da parte macrocíclica



A uma solução de THF agitada de dibrometo **YE-43** (18,6 g, 37 mmol), que foi preparada usando procedimento semelhante aquele para o intermediário **554-RB-228** a partir de (S)-3-hidróxibutirato de metila (47%, 5 etapas), foi adicionada *n*-butilítio (1,6M em solução de hexano, 47 ml, 75 mmol) a -78°C . A mistura foi deixada aquecer para 0°C por 30 minutos e então agitada a -78°C por mais 30 minutos. Uma solução de THF de aldeído **NY-20** (6,17g, 24 mmol) foi adicionada, a mistura foi deixada aquecer para 0°C e

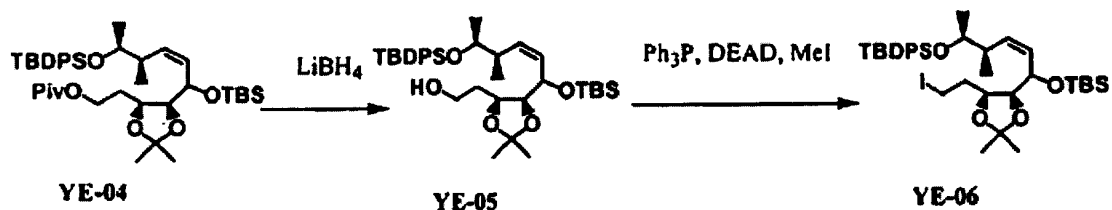
agitada a 0°C por 30 minutos, após o que uma solução saturada de NH_4Cl foi adicionada. A mistura foi extraída com EtOAc e o extrato orgânico foi lavado com uma solução saturada de NaHCO_3 , salmoura, seco sobre Na_2SO_4 anidro, filtrado e concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel usando 12% EtOAc/hexano para fornecer 3,55 g (5,9 mmol, 25%) de isômero menos polar **YE-01** e 5,5 g (0,093 mol, 39%) de isômero mais polar **YE-02**.



A uma solução de **YE-02** (10,1 g, 17,0 mmol) em *n*-hexano (170 ml), quinolina (0,25 equivalente, 4,25 mmol, 0,50 ml) e Pd a 5% em peso sobre BaSO_4 (0,05 equivalente, 0,85 mmol, 1,81 g) foram adicionados a temperatura ambiente. A mistura de reação foi purgada com H_2 e agitada sob atmosfera de H_2 por 11 horas. O catalisador foi filtrado e o filtrado foi concentrado. O produto bruto (11,5 g) foi purificado por cromatografia sob sílica gel usando 16% EtOAc/hexano para fornecer 8,19 g (13,7 mmol, 81% 2 etapas) do álcool alílico **YE-03** desejado.

O álcool **YE-03** (8,04 g, 13,5 mmol) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (200 ml), 2,6-lutidina (7,8 ml, 67,0 mmol) foi adicionado e a mistura foi resfriada para 0°C em banho de gelo/água. Então TBSOTf (7,7 ml, 33,5 mmol) foi adicionado e a mistura foi deixada aquecer para temperatura ambiente. Após 2 horas, a mesma foi resfriada para 0°C e foi saturada com MeOH e uma solução saturada de NaHCO_3 . A mistura foi extraída com EtOAc, a camada orgânica foi lavada com uma

solução saturada de NaHCO_3 , 5% ácido cítrico aquoso, uma
solução saturada de NaHCO_3 , e salmoura. A camada orgânica
foi seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O produto
bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel
5 usando 2-4% EtOAc/hexano para fornecer 9,60 g (13,5 mmol,
quant.) de **YE-04**.

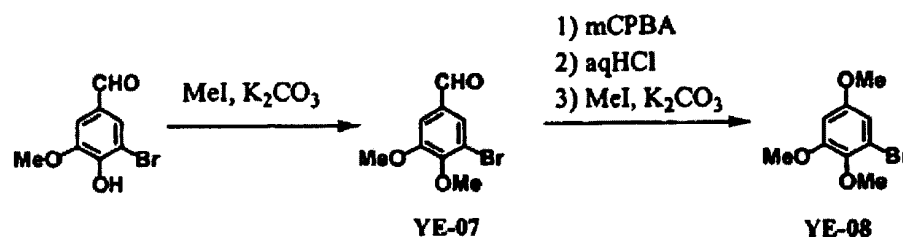


A uma solução de éter agitada (200 ml) de **YE-04**
(9,60 g, 13,5 mmol) a 0°C foi adicionado tetrahidroborato
de lítio (0,60g, 27,5 mmol). A mistura foi deixada aquecer
10 para temperatura ambiente e agitada por 2 dias. Então a
mistura foi resfriada para 0°C e tetrahidroborato de lítio
(0,30g, 13,8 mmol) foi adicionado novamente. A mistura foi
deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada por
toda a noite. A mistura foi resfriada para 0°C , então uma
15 solução saturada de NH_4Cl (2 ml) foi adicionada lentamente.
Após agitação por 20 minutos, uma solução saturada de NH_4Cl
(100 ml) foi adicionada. A mistura foi extraída com EtOAc e
o extrato orgânico foi lavado com uma solução saturada de
 NH_4Cl , salmoura, seca sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e
20 concentrada. O produto bruto foi purificado por
cromatografia sob sílica gel usando 12-15% EtOAc/hexano
para fornecer 8,51 g (13,5 mmol, quant.) do álcool **YE-05**.

A uma solução agitada de **YE-05** (1,90g, 3,03 mmol) em
tolueno (45 ml) foi adicionada trifenilfosfina (1,6 g, 6,1
25 mmol), uma mistura de azodicarboxilato de dietila (40% em
tolueno, 2,1 ml, 4,6 mmol) e iodometano (0,29 ml, 4,7

mmol). A mistura foi agitada por 40 minutos, após o que uma mistura de azodicarboxilato de dietila (em tolueno, 0,5 ml, 1,1 mmol) e iodometano (0,06 ml, 1,2 mmol) foi adicionada. A mistura foi agitada por 20 minutos e o solvente foi evaporado *in vacuo*. O concentrado foi purificado por cromatografia sob sílica gel usando 1-1,5% EtOAc/hexano para fornecer 2,05 g (2,78 mmol, 92%) do iodeto **YE-06**.

2) Preparação da parte aromática



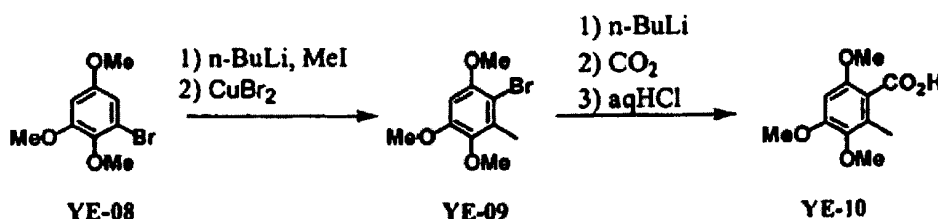
3-Bromo-4-hidróxi-5-metoxibenzaldeído (24,8 g, 0,107 mol) foi dissolvido em DMF (400 ml). K_2CO_3 (20 g, 0,14 mol) e iodometano (8,8 ml, 0,14 mol) foi adicionado. A mistura foi agitada por 4 horas e foi então resfriada para 0°C em banho de gelo/água e diluída com éter (300 ml). Então água gelada (600 ml) foi adicionada lentamente. A mistura foi extraída com éter e o extrato orgânico foi lavado com água, salmoura, seco sobre Na_2SO_4 anidro, filtrado e concentrado para fornecer 22,1 g (90 mmol, 84%.) de **YE-07**.

YE-07 (13,3 g, 54,2 mmol) foi dissolvido em clorofórmio (350 ml) sob nitrogênio. *m*-CPBA (>70%, 31 g, 126 mmol) foi adicionado e a solução foi gentilmente refluxada por 1 hora. A mistura de reação foi resfriada para 0°C e foi derramada em solução agitada saturada de NaHCO_3 . Após agitação por 15 minutos, a camada orgânica foi separada, lavada com Na_2SO_3 saturado, NaHCO_3 saturado, seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada.

O concentrado foi dissolvido em MeOH (150 ml) e 6N

HCl (150 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada por 15 minutos e parcialmente concentrada. A mistura foi extraída com EtOAc e o extrato orgânico foi lavado com água, seco sobre Na_2SO_4 , filtrado e concentrado para fornecer 10,8g de fenol bruto.

O fenol bruto foi metilado usando o mesmo procedimento que para a preparação do YE-07 para fornecer 9,8 g (39,7 mmol, 73%) de YE-08.

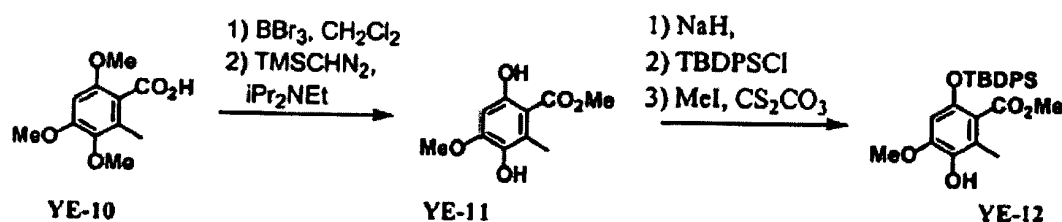


A uma solução de éter agitada de bromobenzeno YE-08 (14,6 g, 59,1 mmol) a -78°C foi adicionado *n*-butilítio (1,6M em solução de hexano, 50 ml, 1,3 equivalentes, 80 mmol), e a mistura foi agitada a -78°C por 1 hora e meia. Uma solução de iodometano (10 ml, 161 mmol) em éter (20 ml) foi adicionada, e a mistura foi deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada por uma hora e meia, após o que uma solução saturada de NH_4Cl foi adicionada. A mistura foi extraída com éter e o extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco sobre Na_2SO_4 anidro, filtrado e concentrado. O concentrado foi purificado por cromatografia sob sílica gel usando 6-9% EtOAc/hexano para fornecer 9,6 g (52,6 mmol, 89%) de 2,3,5-trimetoxitolueno.

O tolueno 9,6 g (52,6 mmol, 89%) foi dissolvido em DME (130 ml) e brometo de cobre (II) (25 g, 112 mmol) foi adicionada em porções por mais de 6 horas. Após agitação outra 1 hora, a mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado. O concentrado foi purificado por

cromatografia sob sílica gel usando 5-12% EtOAc/hexano para fornecer 12,7 g (48,6 mmol, 92%) de **YE-09**.

A uma solução de éter agitada de **YE-09** (45,6 mmol, 11,9 g) a -78°C foi adicionado n-butilítio (1,6M em solução de hexano, 37 ml, 59 mmol) e a mistura foi agitada a -78°C por 1 hora. Gelo seco finamente moído foi adicionado lentamente e a mistura foi deixada aquecer para -10°C . Após 2 horas, a reação foi saturada com água (200 ml). A mistura foi lavada com éter então acidificada com HCl 1N. A mistura foi extraída com EtOAc e o extrato orgânico foi lavado com água, salmoura, seco sobre Na_2SO_4 anidro, filtrado e concentrado para fornecer 9,7 g (42,8 mmol, 94%) de **YE-10**.



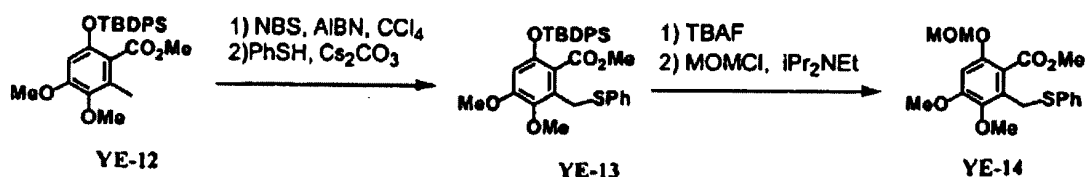
A uma solução agitada de **YE-10** (1,4g, 6,3 mmol) em CH_2Cl_2 seco (40 ml) foi adicionado BBr_3 (solução 1M, 28 ml, 28 mmol) a -78°C sob atmosfera de nitrogênio e a mistura foi deixada aquecer para temperatura ambiente. Após 8 horas, a mistura foi resfriada para 0°C e derramada em água. A camada orgânica foi separada e lavada com uma solução de 5% glicerol, salmoura, seca sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada para fornecer 0,9 g do produto bruto.

A uma solução agitada do produto bruto (0,9 g, 4,8 mmol) em acetonitrila seca (20 ml) foram adicionados MeOH (0,78 ml) seguido por *N,N*-diisopropiletilamina (1,7 ml, 9,7 mmol). A uma mistura foi adicionado TMSCHN_2 (2,0M em hexano, 4,8 ml, 9,6 mmol) e a mistura foi agitada a 30°C .

Após 1 hora, a mistura foi resfriada para 0°C, derramada em água e extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com uma solução saturada de NH₄Cl, água, salmoura, seco com Na₂SO₄ anidro, filtrado e concentrado. O produto bruto foi
5 purificado por cromatografia sob sílica gel usando 6% EtOAc/hexano para fornecer 0,37 g (1,74 mmol, 28% 2 etapas) de **YE-11**.

A uma suspensão agitada de NaH (0,16 g, 4,4 mmol) em THF seco (10 ml) foi adicionado **YE-11** (0,37 g, 1,7 mmol) em
10 THF seco (8 ml) a 0°C. Após agitação por 30 minutos a 0°C, TBDPSCl (0,5 ml, 1,9 mmol) foi adicionado. A mistura foi deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada por 15 minutos. A mistura foi resfriada para 0°C, derramada em
15 água e extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com água, salmoura, seco com Na₂SO₄ anidro, filtrado e concentrado. O concentrado foi purificado por cromatografia sob sílica gel usando 6% EtOAc/hexano para fornecer 0,63 g (1,39 mmol, 80%) de éter silílico.

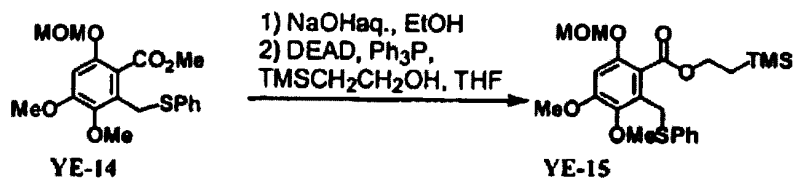
A uma solução agitada de éter silílico (3,7 g, 8,3
20 mmol) em DMF (50 ml) foi adicionado Cs₂CO₃ (3,0g, 9,2 mmol) e iodometano (1,3 ml, 20,8 mmol). A mistura foi agitada por toda a noite e foi resfriada para 0°C em banho de gelo/água. Então a mistura foi derramada em solução saturada resfriada em gelo de NH₄Cl (100 ml) e extraída com
25 EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com água, salmoura, seco sobre Na₂SO₄ anidro, filtrado e concentrado. O concentrado foi purificado por cromatografia sob sílica gel usando 5% EtOAc/hexano para fornecer 2,83 g (6,09 mmol, 73%) de **YE-12**.



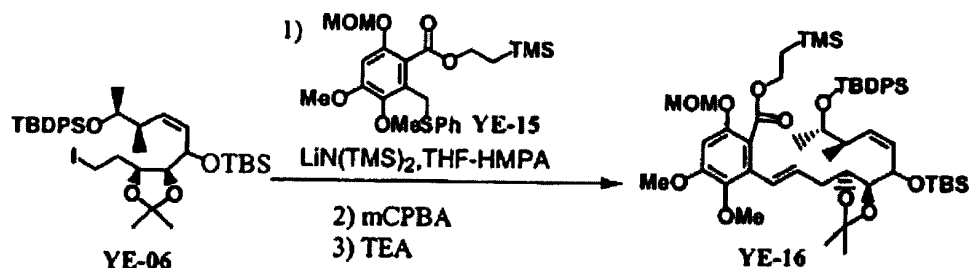
Usando procedimento semelhante para o intermediário 10 de NF2561, YE-12 (0,30 g, 0,64 mmol) foi convertido em YE-13 (0,29 g, 0,51 mmol, 80% 2 etapas).

YE-13 (0,29 g, 0,51 mmol) foi dissolvido em THF (10 ml). Então solução 1,0 M de TBAF em THF (1,5 ml, 1,5 mmol) foi adicionada a temperatura ambiente. A mistura foi agitada por toda a noite após o que uma solução saturada de NH_4Cl foi adicionada. A mistura foi extraída com EtOAc e o extrato orgânico foi lavado com uma solução saturada de NaHCO_3 , água, salmoura, seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel usando 10% EtOAc/hexano para fornecer 0,17g (0,51 mmol, quant.) de fenol.

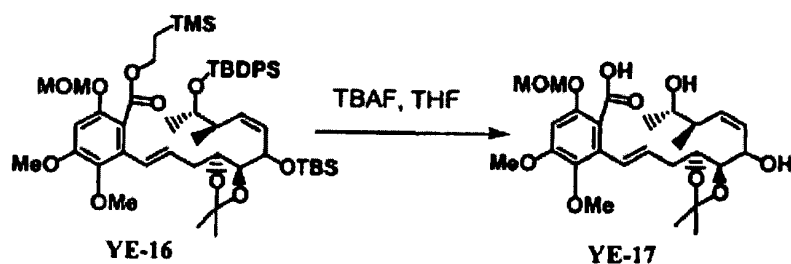
A uma suspensão agitada de hidreto de sódio (0,28g, 7,7 mmol) em THF seco (10 ml) foi adicionada o fenol (2,0g, 5,9 mmol) em THF seco (20 ml) a 0°C . Após agitação por 15 minutos, éter metílico clorometila (0,57 ml, 7,5 mmol) a 0°C . Após 3hr, a mistura foi derramada em uma solução saturada de NH_4Cl e extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com uma solução saturada de NaHCO_3 , salmoura, seco sobre Na_2SO_4 anidro, filtrado e concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel usando 15% EtOAc/hexano para fornecer 1,4 g (3,7 mmol, 62%) de YE-14.



Usando procedimento semelhante para o intermediário 14 de NF2561, YE-14 (1,4 g, 3,7 mmol) foi convertido em YE-15 (1,6 g, 3,4 mmol, 93% 2 etapas).

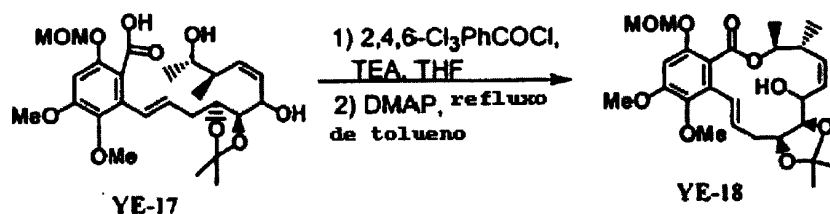


Usando procedimento semelhante para o intermediário 5 18 de NF2561, o iodeto (502 mg, 0,68 mmol) foi convertido em YE-16 (315 mg, 0,33 mmol, 48% 3 etapas).

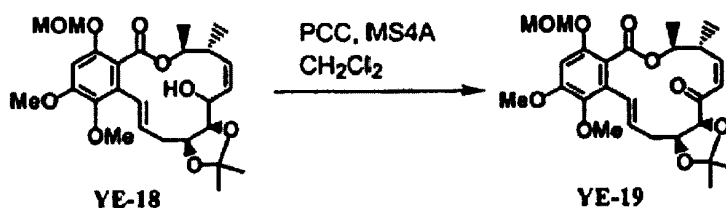


YE-16 (310 mg, 0,32 mmol) foi dissolvido em THF (12 ml). Então, solução 1,0 M de fluoreto de tetrabutilamônio em THF (1,6 ml, 1,6 mmol) foi adicionada a 0°C. A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 2 dias após o que solução a 10% de KHSO₄ foi adicionada. A mistura foi extraída com EtOAc e o extrato orgânico foi lavado com água, salmoura, seco com Na₂SO₄ anidro, filtrado e concentrado. O produto bruto foi seco por destilação azeotrópica com tolueno para fornecer 270 mg de YE-17 com

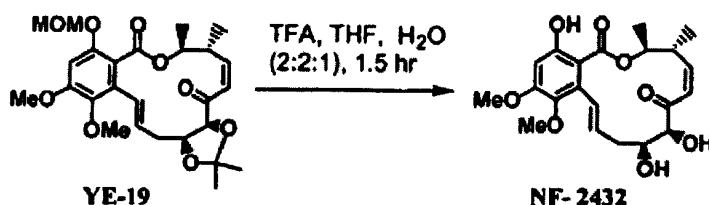
impureza de silila.



A uma solução agitada de **YE-17** bruto (270 mg) em THF (20 ml) foram adicionados trietilamina (0,090 ml, 0,64 mmol) e 2,4,6-triclorocloreto de benzoila (0,085 ml, 0,54 mmol) a temperatura ambiente. Após 16 horas, a mistura de reação foi diluída com tolueno (300 ml) e adicionada gota a gota, a uma solução de 4-(dimetilamino)piridina (980 mg, 8,0 mmol) em tolueno (320 ml) por um período de 6 horas sob refluxo. A mistura resultante foi agitada por meia hora sob refluxo. Após concentração sob pressão reduzida, o resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado com solução aquosa a 10% de KHSO₄, água, salmoura e seco sobre Na₂SO₄ anidro, filtrado e concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel usando 6-30% EtOAc/hexano para fornecer 114 mg (0,23 mmol, 72% 3 etapas) de **YE-18**.

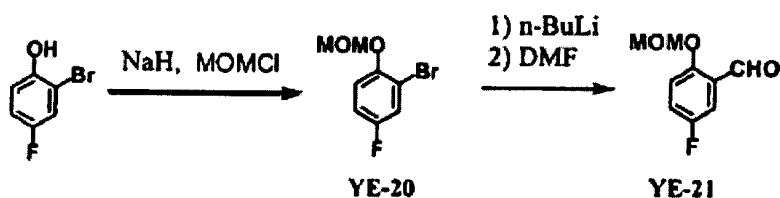


Usando procedimento semelhante para 509-HD-125, **YE-18** (20 mg, 0,041 mmol) foi convertido em **YE-19** (22 mg, quant.)



A uma solução agitada de **YE-19** (22 mg, 0,041 mmol) em THF (1,4 ml)-H₂O (0,7 ml) foi adicionado ácido trifluoracético (1,4 ml) a 0°C. A mistura foi então deixada aquecer para temperatura ambiente. Após 1 hora e meia, a
 5 mistura foi derramada em uma solução saturada de NaHCO₃ e extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com água, salmoura e seco sobre Na₂SO₄ anidro, filtrado e concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel usando 30% EtOAc/hexano para
 10 fornecer 13,3 mg (0,033 mmol, 81%) de **NF2432**.

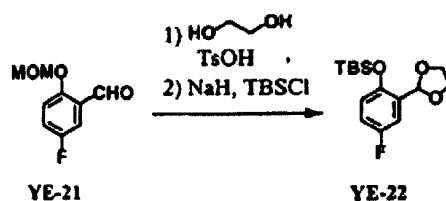
Procedimento sintético para **NF2544**



A uma suspensão agitada de NaH (2,3g, 63 mmol) em THF seco (100 ml) foi adicionado 2-bromo-4-fluorofenol (10 g, 52 mmol) em THF seco (20 ml) a 0°C. Após agitação por 30
 15 minutos a 0°C, éter metílico clorometila (4,8 ml, 63 mmol) foi adicionada. A mistura foi deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada por uma hora e meia. A mistura foi resfriada para 0°C, derramada em água e extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com água,
 20 salmoura, seco com Na₂SO₄ anidro, filtrado e concentrado. O concentrado foi purificado por cromatografia sob sílica gel

usando 10% EtOAc/hexano para fornecer 10,7 g (45,5 mmol, 87%) de YE-20.

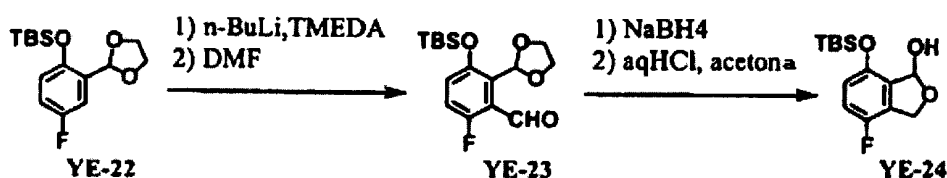
A uma suspensão agitada de **YE-20** (10,7 g, 46 mmol) em éter seco (150 ml) foi adicionado 1,6M n-BuLi em hexano (34 ml, 54,4 mmol) a -78°C sob atmosfera de nitrogênio. Após 1 hora, DMF seco (15 ml) foi adicionado e a mistura foi deixada aquecer para temperatura ambiente. O mesmo foi saturado com uma solução saturada de NH₄Cl e extraído com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com uma solução saturada de NH₄Cl, água, salmoura, seco sobre Na₂SO₄ anidro, filtrado e concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel usando 10% EtOAc/hexano para fornecer 7,8 g (42 mmol, 93%) de **YE-21**.



A uma solução agitada de **YE-21** (6,8 g, 37 mmol) em tolueno (200 ml) foi adicionado etileno glicol (12g, 193 mmol) e monoidrato de ácido p-toluenossulfônico (0,3g) a temperatura ambiente e refluxada usando aparelho Dean-Stark. Após 4 horas, a mistura foi resfriada para 0°C em banho de gelo/água. Então TEA (15 ml, 0,10 mol) foi adicionado, a mistura foi agitada por 10 minutos, então derramada em uma solução saturada de NaHCO₃. A mistura foi extraída com EtOAc e o extrato orgânico foi lavado com uma solução saturada de NaHCO₃, salmoura, seco sobre Na₂SO₄ anidro, filtrado e concentrado para fornecer 6,7g de fenol como produto bruto.

A uma suspensão agitada de NaH (1,5 g, 41 mmol) em

THF seco (120 ml) foram adicionados o fenol (6,7 g, 36 mmol) em THF seco (20 ml) a 0°C. Após agitação por 10 minutos a 0°C, TBSCl (6,3 g, 42 mmol) foi adicionado. A mistura foi deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada por toda a noite. A mistura foi resfriada para 0°C, derramada em água e extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com água, salmoura, seco sobre Na₂SO₄ anidro, filtrado e concentrado. O concentrado foi purificado por cromatografia sob sílica gel usando 2% EtOAc/hexano (contendo 0,2% de trietilamina) para fornecer 8,75 g (29,3 mmol, 79% 2 etapas) de **YE-22**.



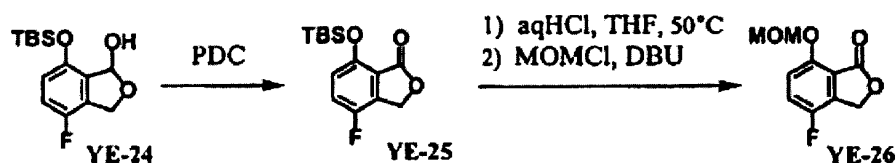
A uma suspensão agitada de **YE-22** (20 g, 67 mmol) em THF (350 ml) foi adicionado 1,6M n-BuLi em hexano (50 ml, 80 mmol) a -78°C sob atmosfera de nitrogênio. Após 1 hora, TMEDA (15 ml, 99 mmol) foi adicionado e agitado a -78°C por outros 10 minutos. A uma mistura foi adicionado DMF seco (5,0 ml, 65 mmol) e a mistura foi deixada aquecer a -20°C e agitada por 40 minutos. A mesma foi saturada com AcOH (14 ml), e derramada em água. A mistura foi extraída com EtOAc e o extrato orgânico foi lavado com uma solução saturada de NaHCO₃, salmoura, seco sobre Na₂SO₄ anidro, filtrado e concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel usando 2-5% EtOAc/hexano para fornecer 15,8 g (48,4 mmol, 72%) de **YE-23**.

A uma solução agitada de MeOH (350 ml) de **YE-23** (15,8 g, 48,4 mmol) a 0°C foi adicionado NaBH₄ (2,0g, 53 mmol). A mistura foi agitada a 0°C por 30 minutos. Então a

mistura foi saturada com AcOH (10 ml), e derramada em uma solução saturada de NaHCO₃. A mistura foi extraída com éter e o extrato orgânico foi lavado com uma solução saturada de NaHCO₃, salmoura, seco sobre Na₂SO₄ anidro, filtrado e concentrado para fornecer 16,4 g (48,4 mmol, quant.) de álcool.

A uma solução de acetona agitada (300 ml) de álcool (16,4 g, 48,4 mmol) a 0°C foi adicionado HCl 1N (8 ml, 8 mmol). A mistura foi agitada a 0°C por 70 minutos, então foi derramada em uma solução saturada de NaHCO₃. A mistura foi parcialmente concentrada para remover acetona e o concentrado foi extraído com éter. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco sobre Na₂SO₄ anidro, filtrado e concentrado para fornecer 13,6 g (47,8 mmol) de **YE-24**.

15

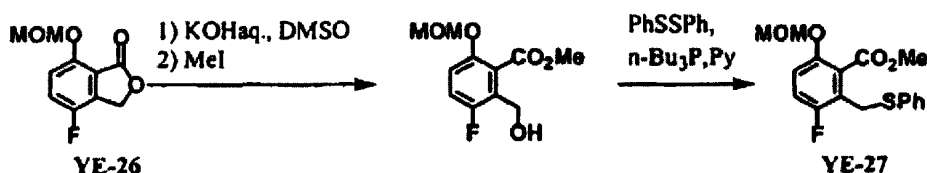


YE-24 (13,6 g, 47,8 mmol) foi dissolvido em 900 ml de diclorometano e PDC (53,7 g, 143 mmol) foi adicionado a solução. A mistura de reação foi agitada por 7 dias a temperatura ambiente e a mistura foi diluída com éter (300 ml). Após passar através de uma coluna de Florisil, **YE-25** foi obtido como óleo incolor (11,7g, 86%, 3 etapas).

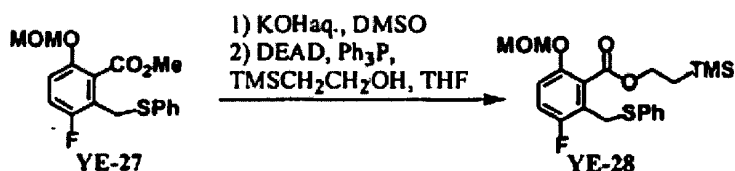
YE-25 (11,7 g, 41,4 mmol) foi dissolvido em THF (120 ml), 1,7 N ácido clorídrico (60 ml, 100 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada a 50°C por 1 hora, então refluxada por 3 horas. A mistura foi resfriada para

temperatura ambiente e filtrada. Ao filtrado foi adicionado 5N NaOH (18 ml) e a camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi saturada com NaCl e foi extraída com EtOAc. O extrato orgânico combinado foi concentrado e o concentrado
5 foi triturado com éter para fornecer fenol (4,9 g, 32,2 mmol).

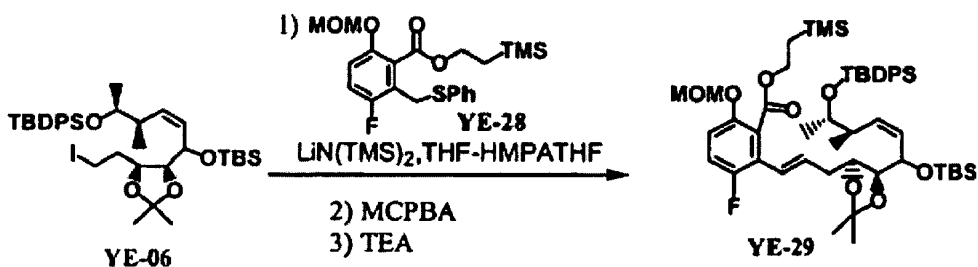
Usando procedimento semelhante para TM-37, o fenol (4,2 g, 27,6 mmol) foi convertido em YE-26 (4,2 g, 21,2 mmol, 77%).



10 Usando procedimento semelhante para TM-50, YE-26 (4,1 g, 20,9 mmol) foi convertido em YE-27 (4,9 g, 14,6 mmol, 70% 3 etapas).

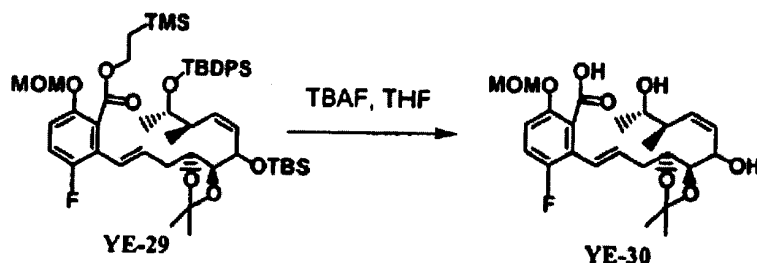


15 Usando procedimento semelhante para TM-39, YE-27 (1,5 g, 4,5 mmol) foi convertido em YE-28 (1,60 g, 3,8 mmol, 85% 2 etapas).

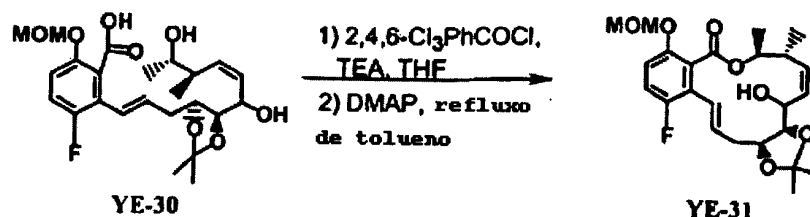


Usando procedimento semelhante para o intermediário

18 de **NF2561**, o iodeto (510 mg, 0,69 mmol) foi convertido em **YE-29** (690 mg, 0,67 mmol, 97% 3 etapas).

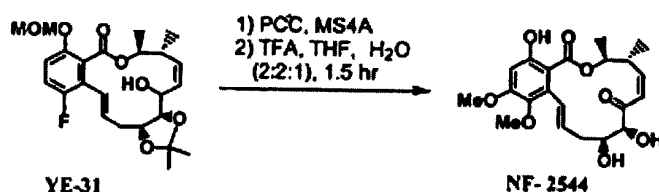


Usando procedimento semelhante para o intermediário **YE-17**, **YE-29** (520 mg, 0,57 mmol) foi convertido em **YE-30** (430 mg) com impureza de silila.



Usando procedimento semelhante para **YE-18**, **YE-30** (430 mg) foi convertido em **YE-31** (94 mg, 0,21 mmol, 36,5% 3 etapas).

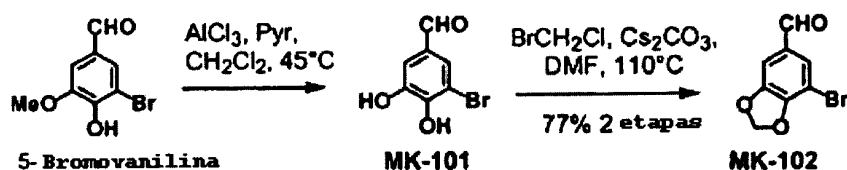
10



Usando procedimento semelhante para **ER803064**, **YE-31** (45 mg, 0,099 mmol) foi convertido em **NF-2544** (13 mg, 0,036 mmol, 36% 2 etapas).

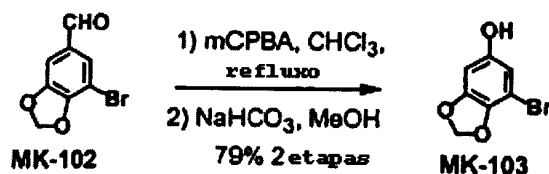
Procedimento sintético para **NF2547**

15



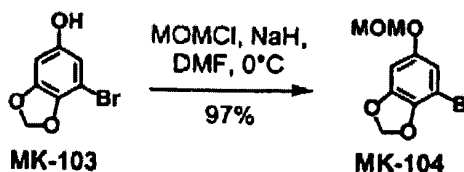
5-Bromovanilina (20,0 g, 86,56 mmol) e AlCl_3 (12,70 g, 95,22 mmol) foram dissolvidos em 145 ml de CH_2Cl_2 seco. A solução foi agitada gota a gota, adicionada piridina (30,80 ml, 380,9 mmol) por mais de 10 minutos a temperatura ambiente (reação exotérmica). Então a mistura foi aquecida a 45°C e agitada por 20 horas após o que a mesma foi resfriada para temperatura ambiente. A mistura resultante foi acidificada com 3N HCl aquoso e extraída com AcOEt. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco sobre Na_2SO_4 , filtrado e concentrado para fornecer cristais incolores brutos de MK-101 (18,4 g, < 98%). O MK-101 bruto foi usado na próxima etapa sem purificação.

MK-101 bruto (13,15 g, presumindo-se que contenha 60,59 mmol), $\text{Br-CH}_2\text{-Cl}$ (6,50 ml, 96,9 mmol), e Cs_2CO_3 (31,59 g, 96,9 mmol) foram suspensos em 200 ml de DMF e a mistura foi agitada a 110°C por 20 horas. A mistura resultante foi diluída com água e extraída com AcOEt. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco sobre Na_2SO_4 , filtrado e concentrado para fornecer sólido marrom escuro de MK-102. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel (hexano/AcOEt: 6/1 a 5/1) para fornecer cristais incolores de MK-102 (11,1 g, 77% 2 etapas).



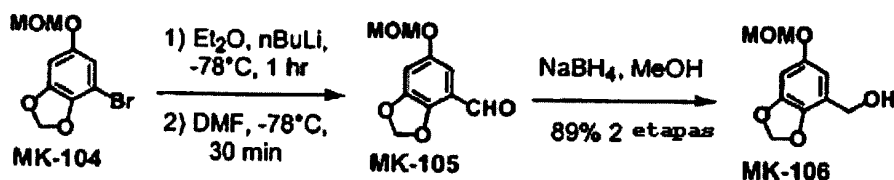
70% mCPBA (13,1 g, 53,1 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de **MK-102** (5,07 g, 22,12 mmol) em 110 ml de CHCl₃ e a mistura foi aquecida até refluxo. Após 3 horas ao refluxo a mistura foi resfriada para 0°C, saturada com solução aquosa de Na₂SO₃, e extraída com CH₂Cl₂. O extrato orgânico foi lavado com solução aquosa saturada de NaHCO₃ e salmoura, então evaporado para fornecer sólido marrom pálido bruto do formato intermediário.

O formato bruto foi dissolvido em 100 ml de MeOH. NaHCO₃ (3,7 g, 44 mmol) foi adicionado e a suspensão foi agitada a temperatura ambiente por 30 minutos. Água e AcOEt foram adicionados a mistura e o extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco sobre Na₂SO₄, filtrado e concentrado para fornecer um sólido oleoso bruto de **MK-103**. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel (hexano/AcOEt: 4/1) para fornecer cristais incolores de **MK-103** (3,78 g, 79% 2 etapas).



Usando procedimento semelhante para a síntese de 509-HD-209 a partir de 509-HD-207, MK-103 (3,78 g, 17,40 mmol) foi convertido em óleo incolor de MK-104 (4,42 g, 97%).

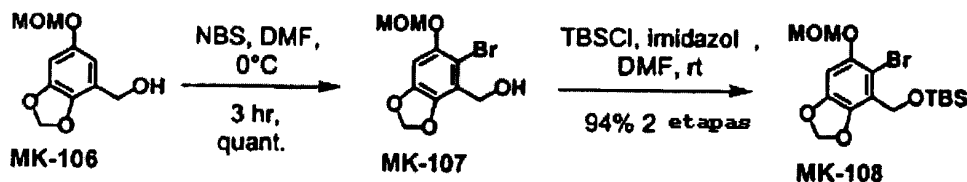
5



A uma solução agitada de MK-104 (2,00 g, 7,66 mmol) em 26 ml de Et₂O seco foi adicionado, gota a gota, *n*-BuLi em hexano (1,6 M, 5,74 ml, 9,19 mmol, 1,2 equivalentes) a -78°C. Após 1 hora DMF seco (1,20 ml, 15,3 mmol, 2,0 equivalentes) foi adicionado em uma porção à mistura e agitado a -78°C por 30 minutos após o que solução aquosa saturada de NH₄Cl foi adicionada. A mistura resultante foi extraída com AcOEt e o extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco sobre Na₂SO₄, filtrado, e concentrado para fornecer óleo amarelo bruto de MK-105 (1,60 g). O produto bruto foi usado na próxima etapa sem purificação.

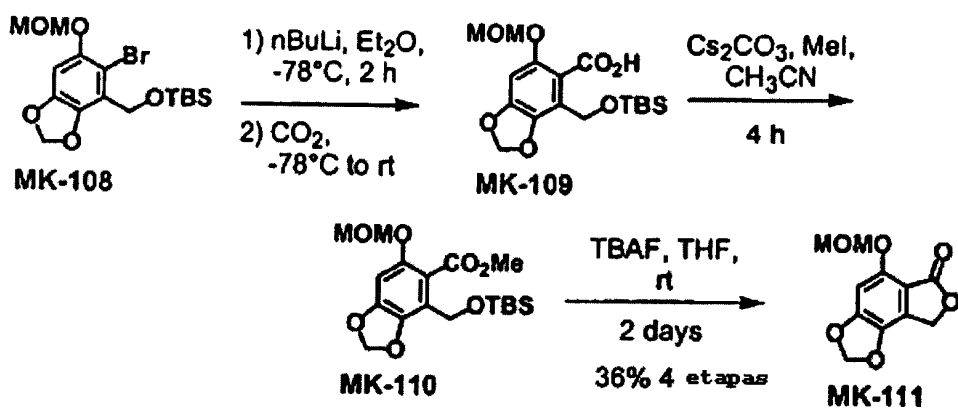
O MK-105 bruto (1,60 g, presumindo-se que contenha 7,66 mmol) foi dissolvido em 26 ml de MeOH e a solução agitada foi resfriada para 0°C. NaBH₄ (290 mg, 7,66 mmol) foi adicionado em algumas porções. Após 20 minutos a 0°C a mistura de reação foi saturada com solução aquosa de NH₄Cl e extraída com AcOEt. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco sobre Na₂SO₄, filtrado e concentrado para fornecer óleo bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel (hexano/AcOEt: 3/1 to 2/1) para fornecer cristais incolores de MK-106 (1,44 g, 89% 2

etapas).



5 A uma solução agitada de **MK-106** (1,26 g, 5,92 mmol) em 30 ml de DMF foi adicionado NBS (1,16 g, 6,51 mmol, 1,1 equivalentes) a 0°C. A mistura foi agitada a 0°C por 3 horas, antes uma solução aquosa de Na₂SO₃ e AcOEt foi adicionada. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, 10 seco sobre Na₂SO₄, filtrado, e concentrado para fornecer cristais brutos incolores de **MK-107** (1,73 g, quant.). O produto bruto foi usado na próxima etapa sem purificação.

MK-107 bruto (1,73 g, presumindo-se que contenha 6,51 mmol) e imidazol (1,01 g, 14,80 mmol) foram 15 dissolvidos em 39 ml de DMF. TBS-Cl (1,78 g, 11,84 mmol) foi adicionado a solução e a mistura foi agitada a temperatura ambiente por toda a noite após o que AcOEt foi adicionado. A mistura resultante foi lavada com solução aquosa de NaHCO₃ e salmoura, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e 20 concentrada para fornecer cristais brutos. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel (hexano/AcOEt: 9/1) para fornecer cristais incolores de **MK-108** (2,25 g, 94% 2 etapas).



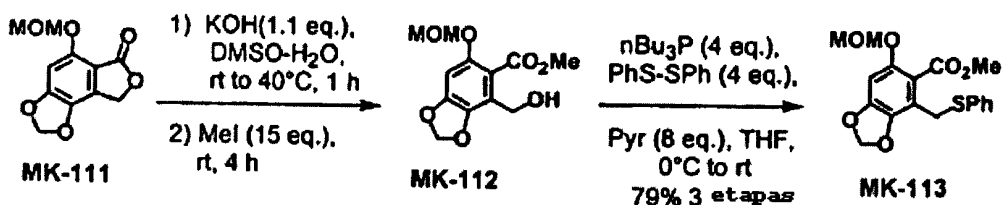
MK-108 (2,25 g, 5,56 mmol) foi suspenso em 90 ml de Et_2O seco. A suspensão agitada foi adicionado $n\text{-BuLi}$ em hexano (1,6M, 4,52 ml, 7,23 mmol, 1,3 equivalentes) e a mistura foi agitada a -78°C . Após uma hora e meia a suspensão ficou homogênea mistura foi agitada por mais 30 minutos a -78°C . Então, excesso de gás CO_2 seco (cerca de 30 equivalentes) foi adicionado por borbulhamento através de uma entrada por mais de 15 minutos. A mistura resultante foi agitada a -78°C por 40 minutos, após o que a mesma foi deixada aquecer para temperatura ambiente. Após 1 hora a mistura de reação foi saturada com solução aquosa saturada de Na_2CO_3 e lavada com Et_2O . A camada aquosa básica foi acidificada com KHSO_4 e extraída com AcOEt . O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco sobre Na_2SO_4 , filtrado, e concentrado para render cristais brutos amarelo pálido de MK-109 (1,93 g). O produto bruto foi usado na próxima etapa sem purificação.

Usando procedimento semelhante para a síntese de MK-093 a partir de MK-092, MK-109 bruto (1,93 g) foi convertido em um óleo marrom escuro de MK-110 (1,73 g). O produto bruto foi usado na próxima etapa sem purificação.

MK-110 bruto (1,73 g) foi dissolvido em 75 ml de

THF. Então, TBAF em THF (1M, 9,0 ml, 9,0 mmol, 2 equivalentes) foi adicionado a temperatura ambiente. A mistura foi agitada por 2 dias, antes AcOEt e solução aquosa de KHSO_4 foram adicionados. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco sobre Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel (hexano/AcOEt: 2/1) para fornecer cristais incolores de **MK-111** (476 mg, 36% 4 etapas).

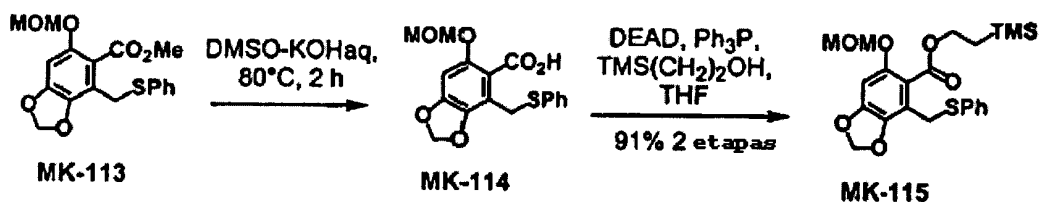
10



Usando procedimento semelhante para a síntese de **NY-90** a partir de **NY-89**, **MK-111** (412 mg, 1,73 mmol) foi convertido em óleo bruto amarelo pálido de **MK-112** (435 mg). O produto bruto foi usado na próxima etapa sem purificação.

15

Usando procedimento semelhante para a síntese de **NY-91** a partir de **NY-90**, **MK-112** bruto (435 mg) foi convertido em óleo incolor de **MK-113** (494 mg, 79% 3 etapas).

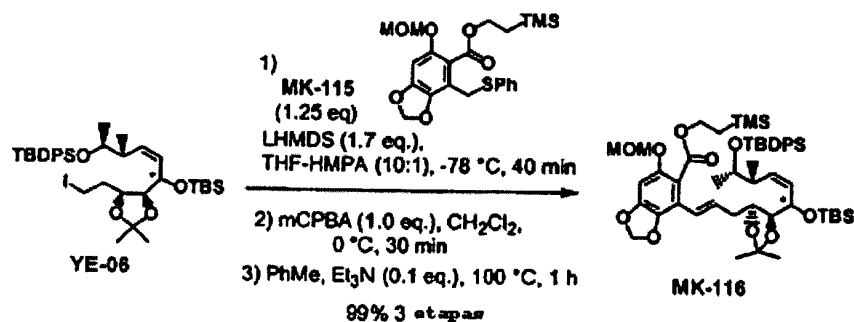


A uma solução agitada de **MK-113** (423 mg, 1,17 mmol) em 9 ml de DMSO foi adicionada uma solução de KOH (196 mg, 3,50 mmol) em 4,5 ml de água e a mistura foi aquecida para 80°C. Após agitação por 2 horas, a mistura foi resfriada para temperatura ambiente e diluída com Et_2O . A mistura foi

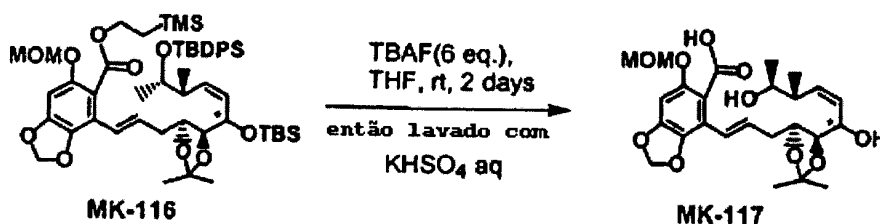
20

acidificada com solução aquosa de KHSO_4 e extraída com AcOEt . O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco sobre Na_2SO_4 , filtrado, e concentrado para fornecer cristais brutos amarelo pálido de **MK-114** (428 mg). O mesmo
5 foi usado na próxima etapa sem purificação.

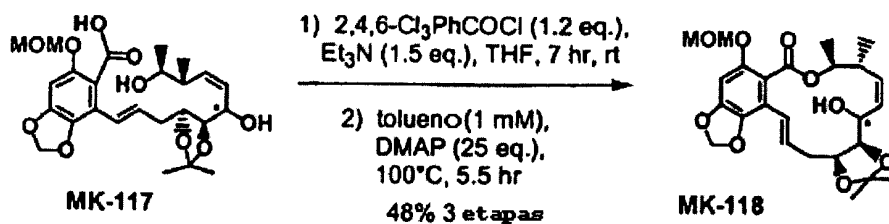
Usando procedimento semelhante para a síntese de **MK-047** a partir de **MK-046**, **MK-114** bruto (428 mg) foi convertido em óleo rosa pálido de **MK-115** (476 mg, 91% 2 etapas) como composto purificado.



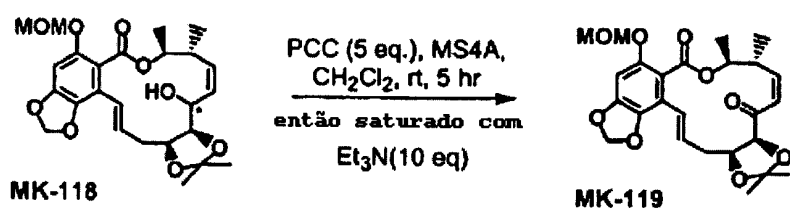
10 Usando procedimento semelhante para a síntese de composto **18**, o intermediário de **NF2561**, do composto **16**, **YE-06** (627 mg, 0,851 mmol) acoplado com **MK-115** (474 mg, 1,06 mmol) foi convertido em óleo amarelo pálido de **MK-116** (804 mg, 99% 3 etapas).



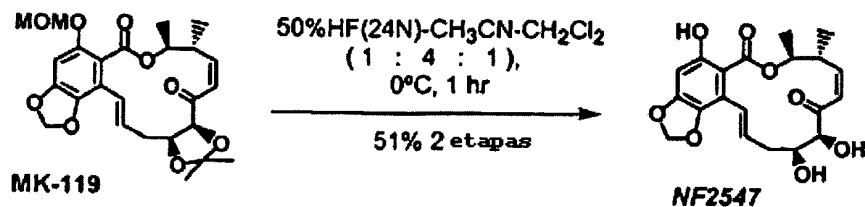
15 Usando procedimento semelhante para a síntese de **YE-17** a partir de **YE-16**, **MK-116** (800 mg, 0,844 mmol) foi convertido em óleo bruto de **MK-117** (735 mg, incluindo impureza de silila). O produto bruto foi usado na próxima etapa sem purificação.



Usando procedimento semelhante para a síntese de **YE-18** a partir de **YE-17**, o **MK-117** bruto (735 mg, presumindo-se que contenha 0,844 mmol) foi convertido em a sólido incolor de **MK-118** (192 mg, 48% 3 etapas).



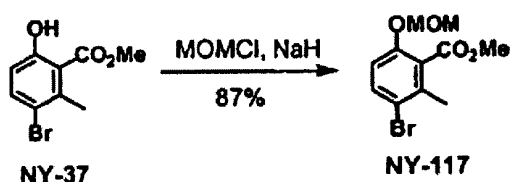
5 Usando procedimento semelhante para a síntese de **509-HD-125** a partir de **509-HD-119B**, **MK-118** (141 mg, 0,296 mmol) foi convertido em sólido bruto amarelo pálido de **MK-119** (104 mg, < 74%). O **MK-119** bruto foi usado na próxima etapa sem purificação.



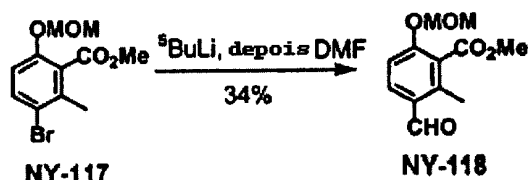
10 Usando procedimento semelhante para a síntese de **NF2306** a partir de **MK-090**, **MK-119** bruto (104 mg) foi convertido em óleo bruto amarelo pálido. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel (hexano/AcOEt: 1/2) para fornecer cristais amarelo pálido

15 de **NF2547** (59 mg, 51% 2 etapas).

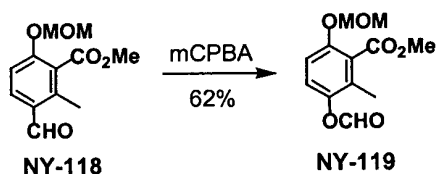
Procedimento sintético para **NF-2553**



Usando o mesmo procedimento para 509-HD-209, NY-37 (4,8 g, 19,59 mmol) foi convertido em NY-117 (4,93 g).

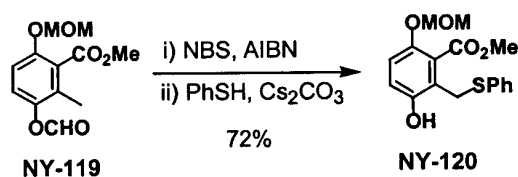


NY-117 (2,89 g, 10 mmol) foi dissolvido em Et₂O (40 ml) e resfriado para -78°C, sob nitrogênio. Então, sec-BuLi (1,3 M/ciclohexano, 9,3 ml, 12,09 mmol) foi lentamente adicionado e a reação foi agitada a -78°C por 30 minutos. DMF (1,55 ml, 20 mmol) foi adicionado a solução, então a solução foi agitada a -78°C por 10 minutos. A mistura foi saturada com NH₄Cl saturado e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura e seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado sob coluna de sílica gel com Hexano/EtOAc, 15:1, 10:1, 8:1, 6:1, 5:1, 4:1 para fornecer 811 mg de NY-118.

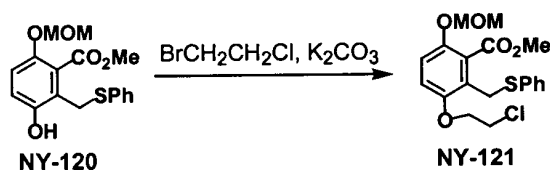


Uma mistura de NY-118 (4,09 g, 17,17 mmol), mCPBA (10 g, 40,56 mmol) e CHCl₃ (15 ml) foi refluxada por 2 horas e meia. A mistura de reação foi saturada com Na₂S₂O₃ saturado e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com Na₂S₂O₃ saturado, NaHCO₃ saturado (x2), salmoura, seco sobre Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O produto bruto foi

purificado sob coluna de sílica gel com Hexano/EtOAc, 10:1, 8:1 para fornecer 2,58 g de **NY-119**.

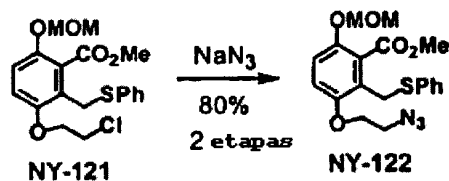


Usando o mesmo procedimento para 10, **NY-119** (2,58g, 10,15 mmol) foi convertido em **NY-120** (2,45 g).

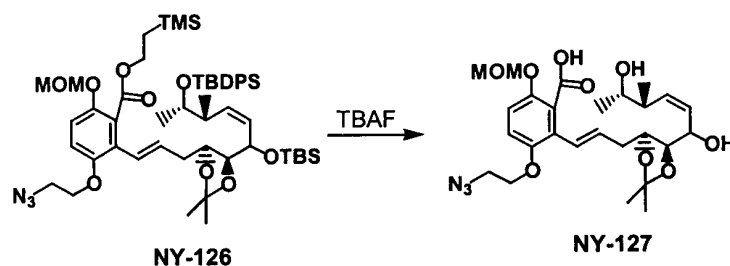


5 Uma mistura de **NY-120** (470 mg, 1,41 mmol), 2-bromo-1-cloroetano (0,35 ml, 4,22 mmol), K_2CO_3 (292 mg, 2,11 mmol) foi refluxada por 6 horas. Então, mais 2-bromo-1-cloroetano (0,35 ml, 4,22 mmol) foi adicionado e a mistura foi refluxada por 15 horas. K_2CO_3 (450 mg, 3,26 mmol) e 2-bromo-1-cloroetano (1,05 ml, 12,67 mmol) foram adicionados e a mistura foi refluxada por 4 horas. O material insolúvel foi filtrado e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi diluído com EtOAc e lavado com água, salmoura, seco sobre Na_2SO_4 , filtrado e concentrado para fornecer 519 mg de **NY-121**.

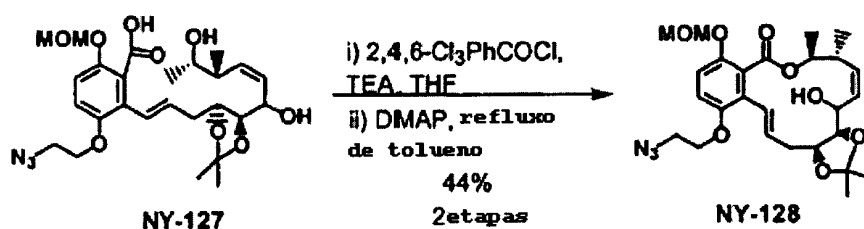
15 **121**.



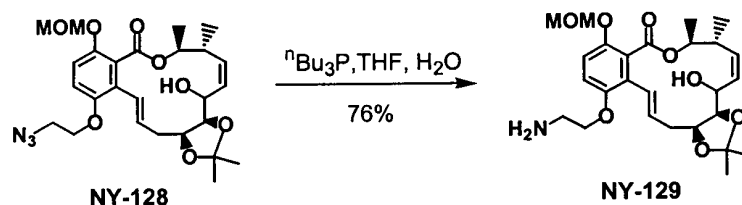
Uma mistura de **NY-121** (519 mg, 1,31 mmol), NaN_3 (212 mg, 3,26 mmol) e DMF (10 ml) foi agitada a 80°C por 3 horas. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com água (x3), salmoura, seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada.



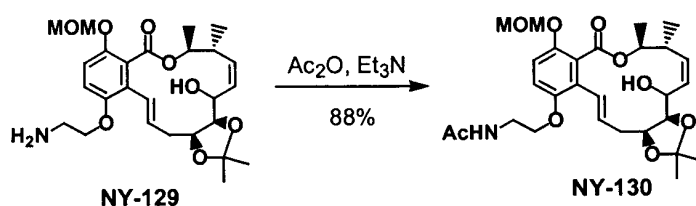
Usando o mesmo procedimento para 509-HD-116, NY-126 (230 mg, 0,233 mmol) foi convertido em NY-127 (197 mg). NY-127 foi usado sem purificação para a próxima etapa.



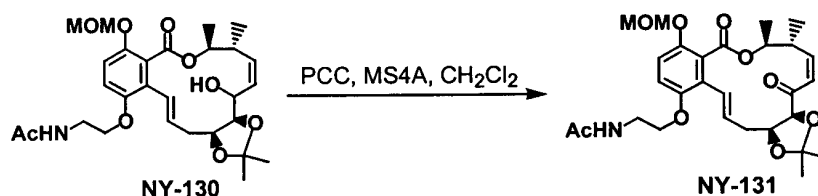
Usando o mesmo procedimento para TM-12, NY-127 (197 mg, 0,233 mmol) foi convertido em NY-128 (53 mg).



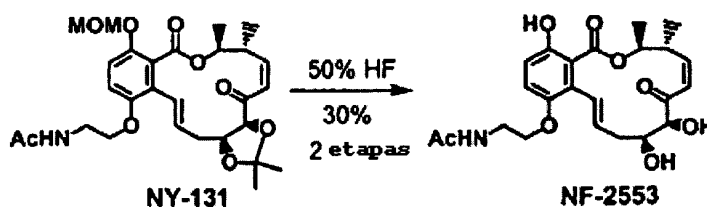
A uma solução de NY-128 (7,2 mg, 0,0139 mmol) em THF (1 ml), *n*-Bu₃P (3,5 μl) foi adicionado e agitado a temperatura ambiente por 80 minutos. Mais *n*-Bu₃P (3,5 μL) foi adicionado e a mistura foi agitada por 80 minutos. Então, água (50 mL) foi adicionada a uma mistura de reação, e a mistura foi agitada a temperatura ambiente por 3 horas. A mistura de reação foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado sob coluna de sílica gel com CH₂Cl₂/MeOH, 98:2, 95:5, 9:1 para fornecer 5,2 mg de NY-129.



A uma solução de **NY-129** (5,2 mg, 0,0106 mmol), Et_3N (5 μL , 0,0359 mmol), Ac_2O (1,5 μL , 0,0159 mmol) foi adicionado a 0°C e agitado por 40 minutos. A mistura de reação foi saturada com NH_4Cl saturado e extraída com 5 EtOAc . A camada orgânica foi lavada com água, NaHCO_3 saturado, salmoura, seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada para fornecer 5 mg de **NY-130**.

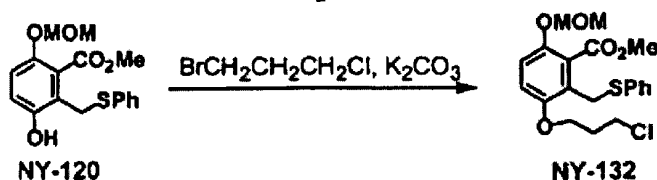


Usando o mesmo procedimento para **509-HD-125**, **NY-130** (5 mg, 0,00937 mmol) foi convertido em **NY-131** (6,5 mg). **NY-131** foi usado sem purificação para a próxima etapa.



Usando o mesmo procedimento para **B2538**, **NY-131** (6,4 mg, 0,00937 mmol) foi convertido em **NF-2553** (1,3 mg).

Procedimento sintético para **NF-2556**



Usando o mesmo procedimento para **NY-121**, **NY-120** (670 mg, 2 mmol) foi convertido em **NY-132** (875 mg).



mg, 2 mmol) foi convertido em **NY-133** (716 mg).



mg, 1,7 mmol) foi convertido em **NY-134** (694 mg).



5

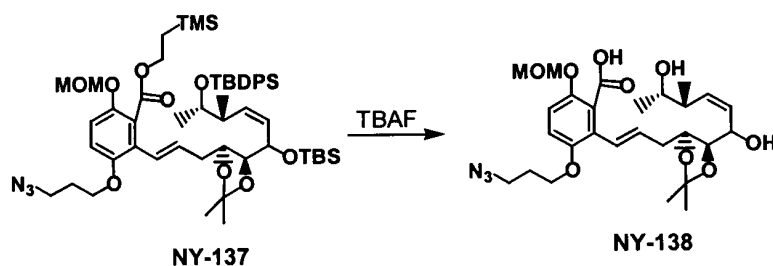


mg) .

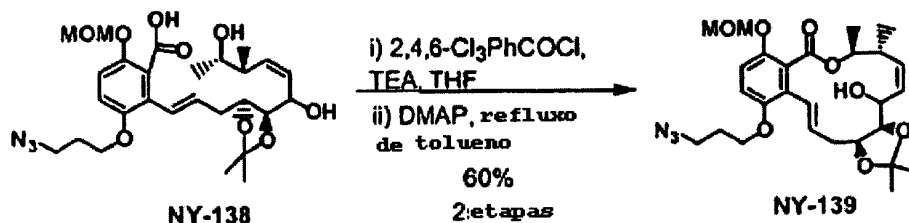


NY-137

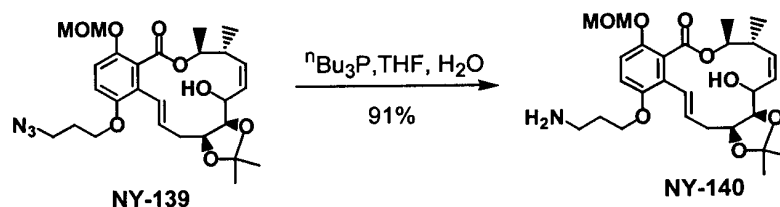
Usando o mesmo procedimento para 18, NY-136 (682 mg) foi convertido em NY-126 (229 mg).



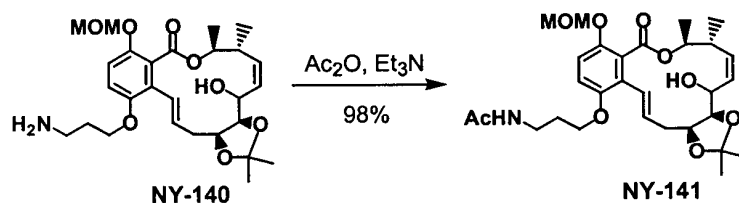
Usando o mesmo procedimento para 509-HD-116, NY-137 (225 mg, 0,224 mmol) foi convertido em NY-138 (207 mg). NY-138 foi usado sem purificação para a próxima etapa.



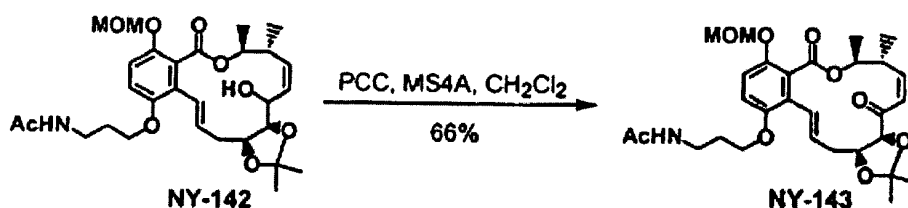
Usando o mesmo procedimento para TM-12, NY-138 (207 mg, 0,224 mmol) foi convertido em NY-139 (72 mg).



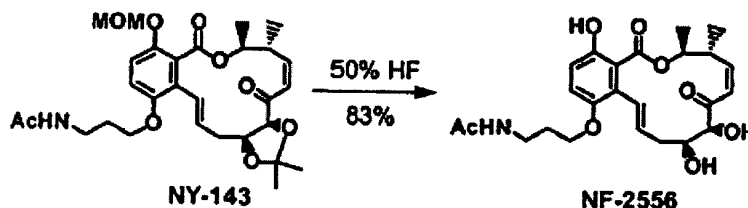
Usando o mesmo procedimento para NY-129, NY-139 (33 mg, 0,0621 mmol) foi convertido em NY-140 (28,5 mg).



Usando o mesmo procedimento para NY-130, NY-140 (28 mg, 0,0554 mmol) foi convertido em NY-141 (29,8 mg).



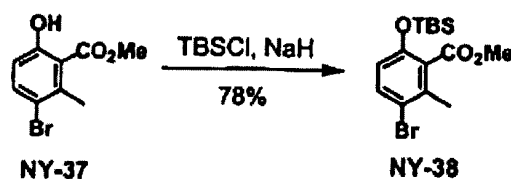
Usando o mesmo procedimento para 509-HD-125, NY-130 (5 mg, 0,00937 mmol) foi convertido em NY-131 (18 mg).



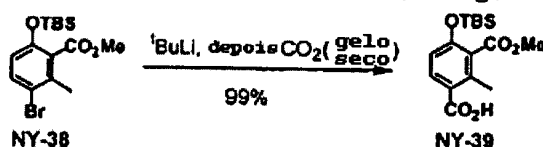
Usando o mesmo procedimento para B2538, NY-143 (18 mg, 0,033 mmol) foi convertido em NF-2556 (12,6 mg).

- 5 **Preparação de análogos de C13-C, NF1774, NF2546, NF2550, NF2551, NF2552, NF2554, NF2555, e NF2560**

Procedimento sintético para NF-1774

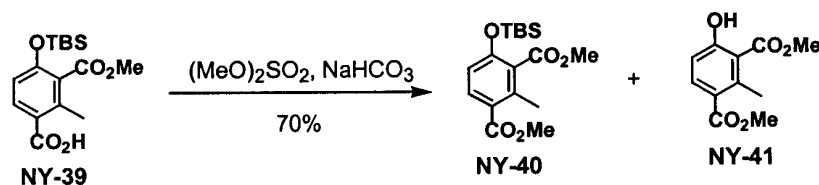


Usando o mesmo procedimento para 9, NY-37 (8,1 g, 33,05 mmol) foi convertido em NY-38 (9,28 g).



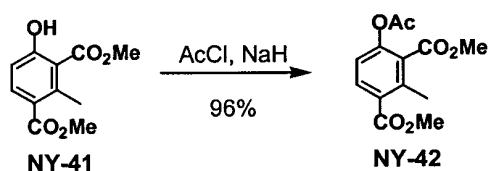
- 10 **NY-38** (31,76g, 88,39 mmol) foi dissolvido em Et₂O (300 ml) e resfriado para -78°C, sob nitrogênio. Então, t-BuLi (1,7M/pentano, 100 ml, 170 mmol) foi lentamente adicionado e a reação foi agitada a -78°C por 20 minutos. Gelo seco foi adicionada a solução, então a solução foi
- 15 deixada aquecer para temperatura ambiente e foi agitada por 1 hora e meia. A mistura foi saturada com NH₄Cl saturado,

acidificada com ácido cítrico a 10%, extraída com EtOAc (x2). As camadas orgânicas foram lavadas com água, salmoura e secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas para fornecer 28,39 g de **NY-39**.

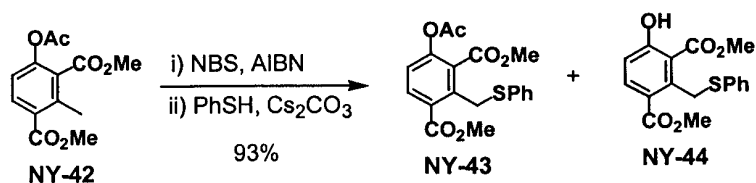


5 Uma mistura de **NY-39** (25,48g, 78,54 mmol), sulfato de dimetila (7,8 ml, 82,43 mmol), NaHCO_3 (9,9 g, 117,8 mmol) e acetona (200 ml) foi refluxada por 14 horas. O material insolúvel foi filtrado e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi diluído com EtOAc e lavado com

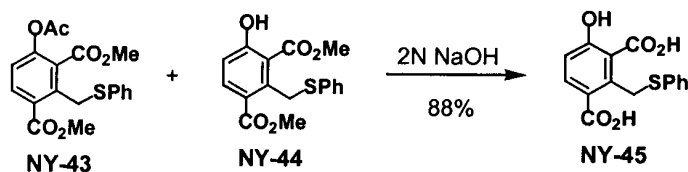
10 NH_4Cl saturado, água, salmoura, seco sobre Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O produto bruto foi purificado sob coluna de sílica gel com Hexano/EtOAc, 50:1, 40:1, 30:1, 15:1 para fornecer 7,95 g de **NY-40** e 6,97g do produto desililado **NY-41**.



15 Usando o mesmo procedimento para **NY-07**, **NY-41** (11,75 g, 52,41 mmol) foi convertido em **NY-42** (13,43g).

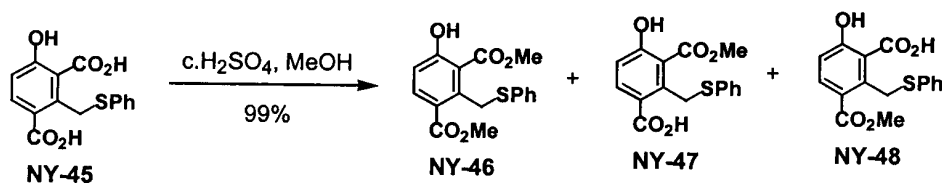


Usando o mesmo procedimento para 10, **NY-42** (13,43g, 50,44 mmol) foi convertido em **NY-43** (8,74g) e o produto desacetilado **NY-44** (7,86g).



Uma mistura de **NY-43** (8,74 g, 23,34 mmol), **NY-44** (7,86g, 23,65 mmol), 2N NaOH (230 ml) e MeOH (300 ml) foi refluxada por 24 horas. A mistura foi concentrada e o resíduo foi acidificado com 2N HCl, extraído com EtOAc. A

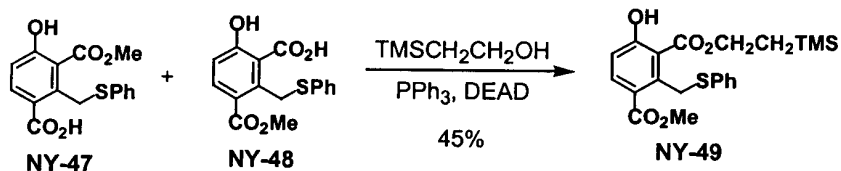
5 camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada para fornecer 12,62 g de **NY-45**.



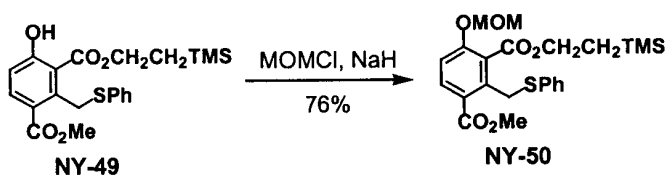
Uma mistura de **NY-45** (12,62 g, 41,47 mmol), ácido sulfúrico concentrado (0,8 ml) e MeOH (200 ml) foi refluxada por 15 horas. A mistura foi concentrada e o resíduo foi diluído com EtOAc e lavado com água, salmoura, seco sobre MgSO₄, filtrado e concentrado. O produto bruto foi purificado sob coluna de sílica gel com Hexano/EtOAc, 6:1, 5:1, 4:1, 1:1 para fornecer 2 g de **NY-46** e 11,1 g de

10 mistura de **NY-47** (pequena quantidade) e **NY-48**.

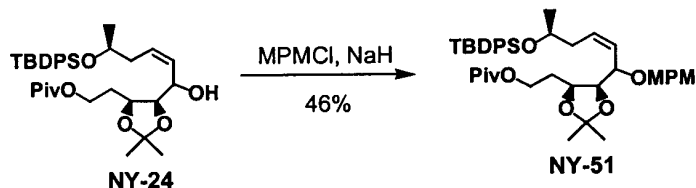
15



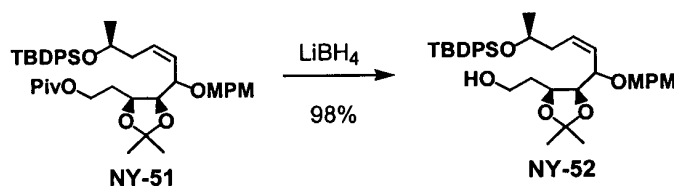
Usando o mesmo procedimento para **509-HD-213**, uma mistura de **NY-47** e **NY-48** (500 mg, 1,57 mmol) foi convertida em **NY-49** (297 mg).



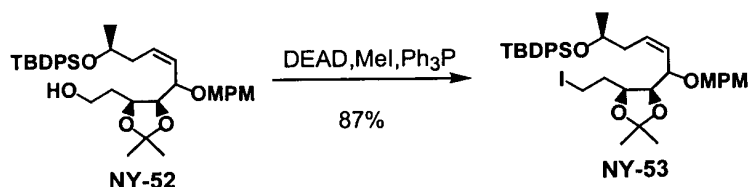
Usando o mesmo procedimento para 509-HD-209, NY-49 (297 mg, 0,71 mmol) foi convertido em NY-50 (250 mg).



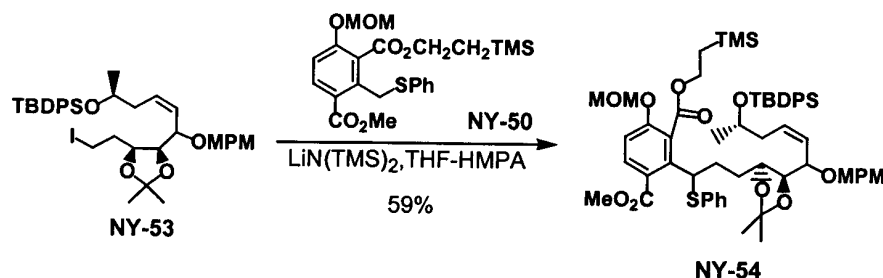
A uma mistura de 60% NaH em óleo mineral (330 mg, 8,25 mmol) e DMF (20 ml), uma solução de **NY-24** (3,46 g, 5,94 mmol) em DMF (20 ml) foi gradualmente adicionada a 0°C e agitado por 30 minutos. Então, MPMCl (1,2 ml, 8,85 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada por 12 horas. A mistura de reação foi derramada em NH₄Cl saturado e resfriado em gelo e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água (x2), salmoura, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado sob coluna de sílica gel com Hexano/EtOAc, 18:1, 15:1 para fornecer 1,9 g de **NY-51**.



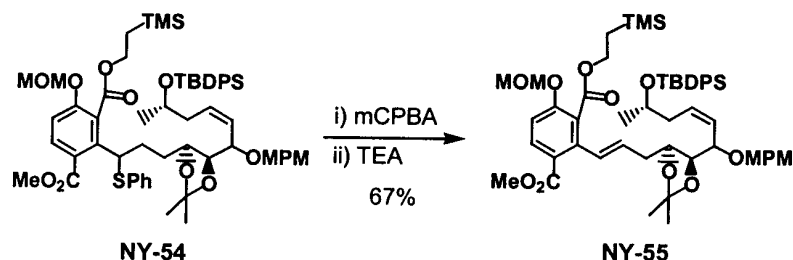
15 Usando o mesmo procedimento para **NY-26**, **NY-51** (1,9
g, 2,7 mmol) foi convertido em **NY-52** (1,64 g).



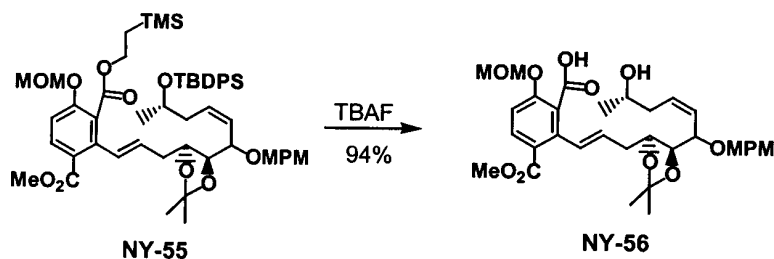
Usando o mesmo procedimento para 554-RB-260, NY-52 (1,64 g, 2,65 mmol) foi convertido em NY-53 (1,68 g).



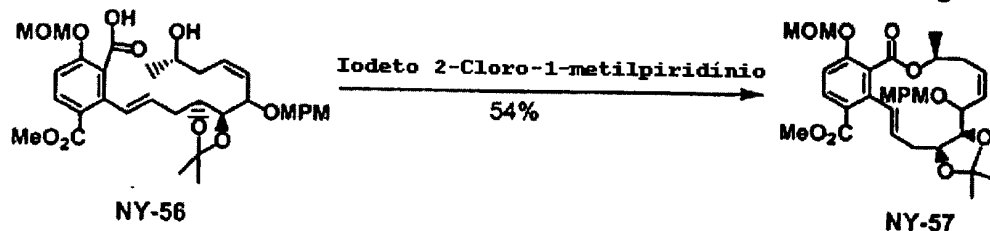
Usando o mesmo procedimento para 16, NY-53 (540 mg, 0,741 mmol) foi convertido em NY-54 (465 mg).



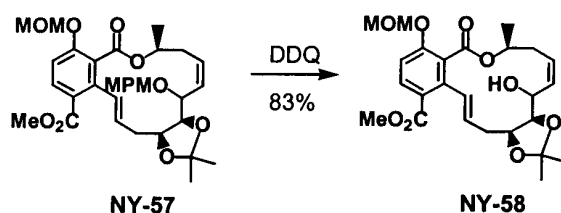
5 Usando o mesmo procedimento para 18, NY-54 (458 mg, 0,431 mmol) foi convertido em NY-55 (274 mg).



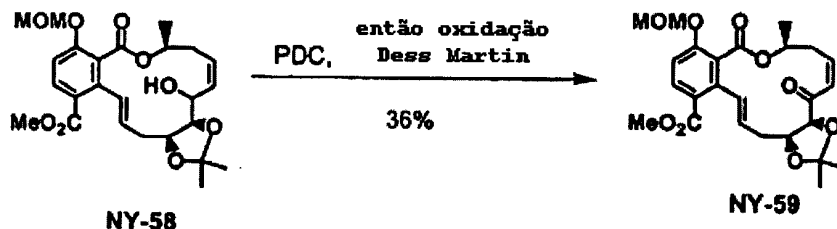
Usando o mesmo procedimento para 509-HD-116, NY-55 (273 mg, 0,286 mmol) foi convertido em NY-56 (166 mg).



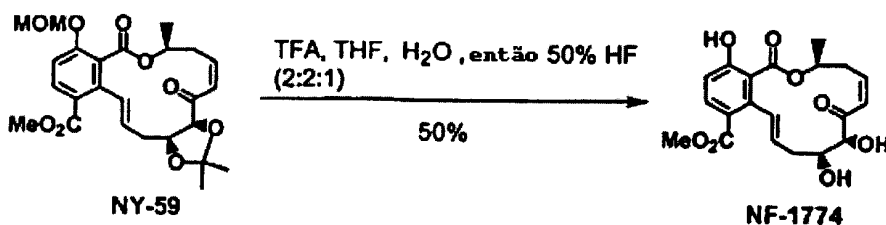
10 Usando o mesmo procedimento para 509-HD-118, NY-56 (164 mg, 0,267 mmol) foi convertido em NY-57 (86 mg).



Usando o mesmo procedimento para 509-HD-188, NY-57 (30 mg, 0,05 mmol) foi convertido em NY-58 (20 mg).



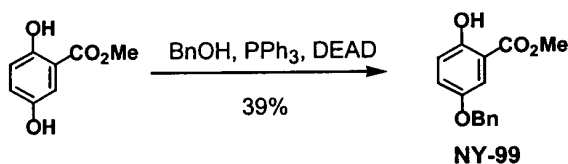
A uma solução de NY-58 (19 mg, 0,04 mmol) em CH_2Cl_2 (5 ml), MS4A (50 mg) e PDC (33 mg, 0,088 mmol) foram adicionados e a mistura foi agitada a temperatura ambiente por 12 horas. O material insolúvel foi filtrado, lavado com EtOAc e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 (5 ml), então periodinano Dess-Martin (50 mg, 0,118 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada por 4 dias. NaHCO_3 saturado e 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ foram adicionados e a mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura e seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado sob coluna de sílica gel com Hexano/EtOAc, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1 para fornecer 6,8 mg de NY-59.



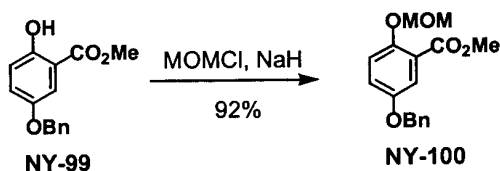
A uma solução agitada de NY-59 (6,8 mg, 0,014 mmol) em THF (0,4 ml) - H_2O (0,2 ml) foi adicionado ácido trifluoracético (0,4 ml) a 0°C . A mistura foi então deixada

aquecer para temperatura ambiente Após 2 horas, a mistura foi derramada em uma solução saturada de NaHCO_3 e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura e seca sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrado. O resíduo foi dissolvido em MeCN (1,2 ml) e então 50% HF (0,2 ml) foi adicionado a 0°C . A mistura foi então deixada aquecer para temperatura ambiente O produto bruto foi purificado sob coluna de sílica gel com Hexano/EtOAc, 1:1, 1:2 para fornecer 2,8 mg de **NF-1774**.

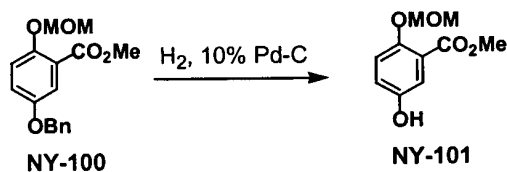
10 Procedimento sintético para **NF-2546**



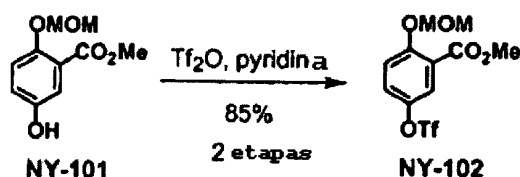
Usando o mesmo procedimento para **509-HD-213**, 2,5-dihidróxibenzoato de metila (8,41 g, 50 mmol) foi convertido em **NY-99** (5,06 g).



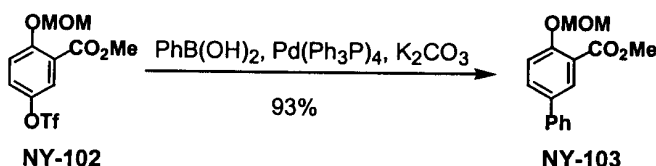
15 Usando o mesmo procedimento para **509-HD-209**, **NY-99** (5,4 g, 20,91 mmol) foi convertido em **NY-100** (5,83 g).



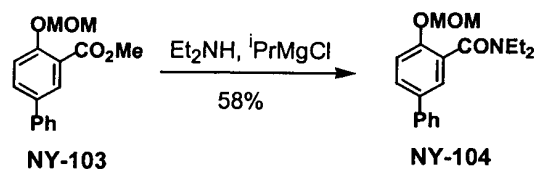
Uma mistura de **NY-100** (5,82 g, 19,25 mmol), 10% Pd sobre carbono (610 mg) e MeOH (100 ml) foi hidrogenada a 4 atmosferas por 3 horas. O catalisador foi filtrado e o filtrado foi concentrado para fornecer 4,16 g de **NY-101**.
20 Ele foi usado sem purificação para a próxima etapa.



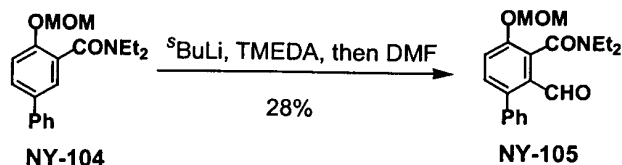
Usando o mesmo procedimento para 611-MS-88, NY-101 (4,15 g, 19,25 mmol) foi convertido em NY-102 (5,65 g).



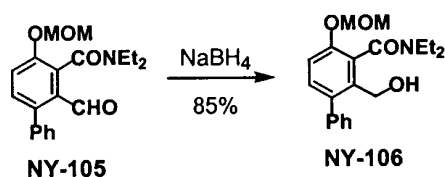
A uma mistura de NY-102 (5,64g, 16,38 mmol), PhB(OH)₂ (4 g, 32,81 mmol), K₂CO₃ (3,4g, 24,6 mmol) e tolueno (120 ml) sob borbulhamento com N₂, Pd(Ph₃P)₄ (570 mg, 0,493 mmol) foi adicionado e a mistura foi gradualmente aquecida a 90°C e agitada por 2 horas. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi extraído com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com NaHCO₃ saturado, salmoura, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado sob coluna de sílica gel com Hexano/EtOAc, 20:1, 15:1, 12:1 para fornecer 4,14 g de NY-103.



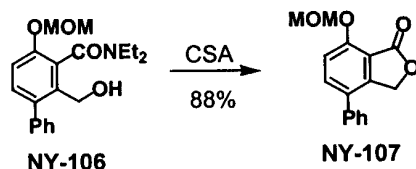
Usando o mesmo procedimento para NY-85, NY-103 (4,14 g, 15,2 mmol) foi convertido em NY-104 (2,75 g).



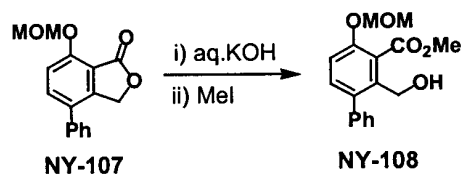
Usando o mesmo procedimento para NY-86, NY-104 (2,7 g, 8,61 mmol) foi convertido em NY-105 (822 mg).



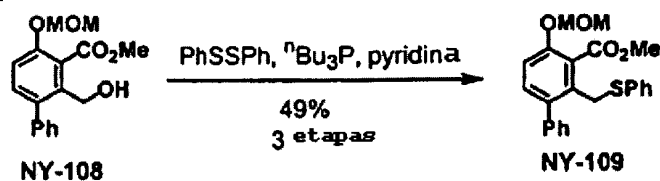
Usando o mesmo procedimento para NY-87, NY-105 (810 mg, 2,37 mmol) foi convertido em NY-106 (689 mg).



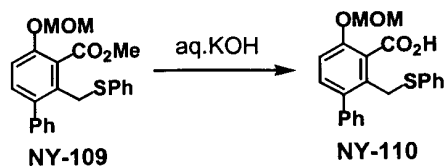
Uma mistura de NY-106 (682 mg, 1,986 mmol), CSA (22 mg, 0,095 mmol) e tolueno (15 ml) foi refluxada por 4 5 horas. A mistura de reação foi concentrada, então o produto bruto foi purificado sob coluna de sílica gel com Hexano/EtOAc, 10:1, 6:1 para fornecer 471 mg de NY-107.



Usando o mesmo procedimento para NY-90, NY-107 (470 mg, 1,74 mmol) foi convertido em NY-108 (500 mg). NY-108 10 foi usado sem purificação para a próxima etapa.

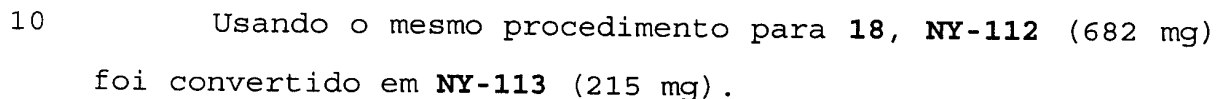
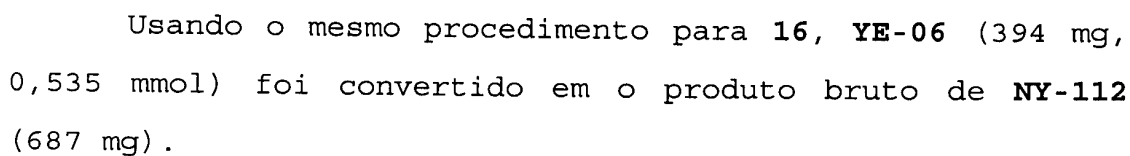
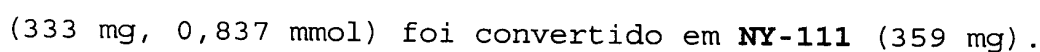


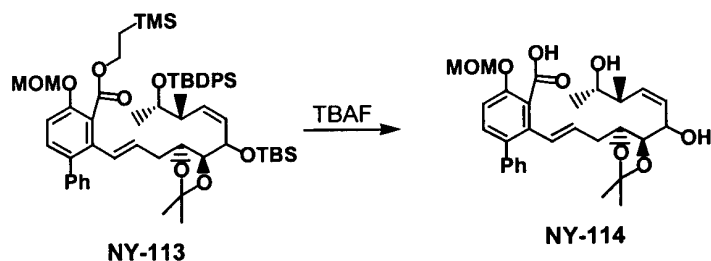
Usando o mesmo procedimento para NY-91, NY-108 (470 mg, 1,74 mmol) foi convertido em NY-109 (336 mg).



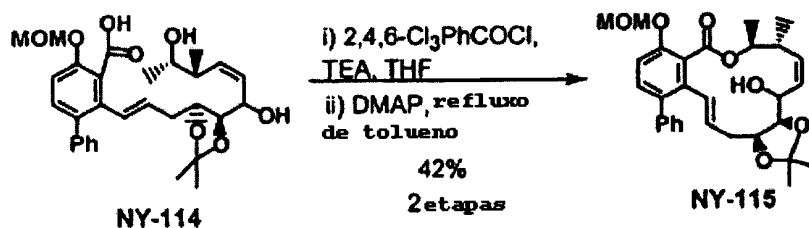
Uma mistura de NY-109 (330 mg, 0,837 mmol), KOH (142 mg, 2,53 mmol), água (5 ml) e DMSO (15 ml) foi aquecida a

5 Usando o mesmo procedimento para 509-HD-213, NY-110

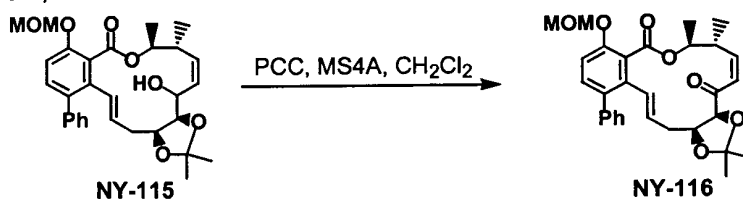




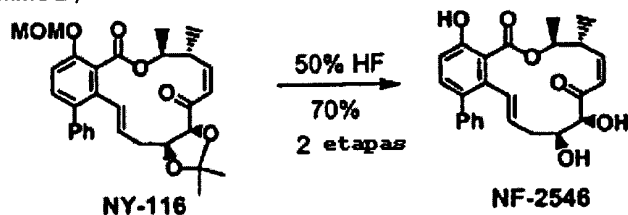
Usando o mesmo procedimento para 509-HD-116, NY-113 (236 mg, 0,241 mmol) foi convertido em NY-114 (198 mg). NY-114 foi usado sem purificação para a próxima etapa.



Usando o mesmo procedimento para TM-12, NY-114 (198 mg, 0,241 mmol) foi convertido em NY-115 (31 mg).



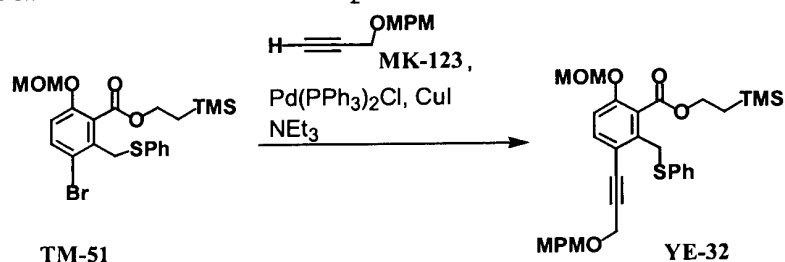
Usando o mesmo procedimento para 509-HD-125, NY-115 (43 mg, 0,0845 mmol) foi convertido em NY-116 (47 mg).



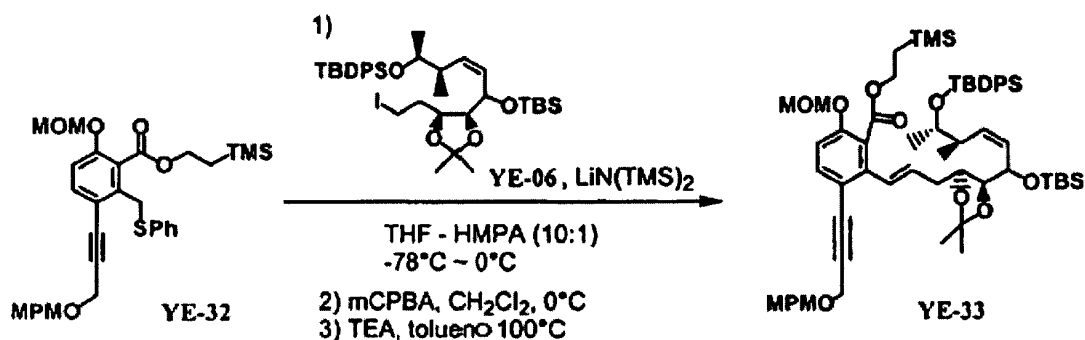
Usando o mesmo procedimento para B2538, NY-116 (45 mg, 0,0845 mmol) foi convertido em NF-2546 (29,4 mg).

10

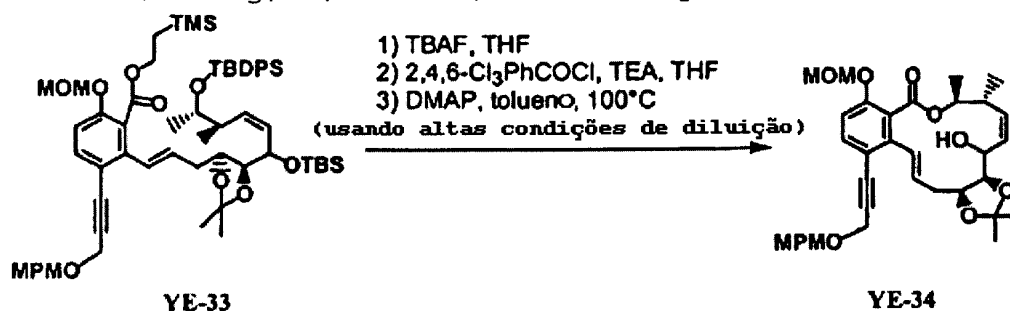
Procedimento sintético para NF2548



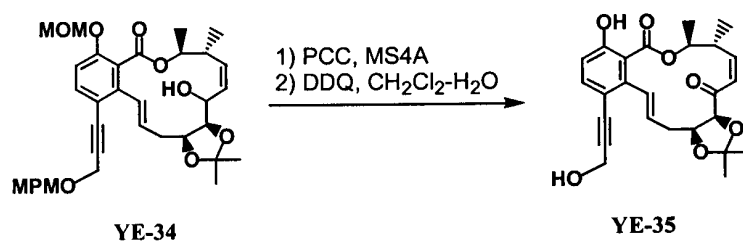
TM-51 (1,0 g, 2,0 mmol) foi dissolvido em trietilamina (25 ml). **MK-123** (0,55 g, 3,1 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (220 mg, 0,31 mmol), CuI (120 mg, 0,63 mmol) foram adicionados e a mistura foi agitada a 70°C , enquanto a adição de **MK-123** (0,25 g, 1,4 mmol /a cada vez) foi repetida a intervalos de 1 hora por cinco vezes. A mistura foi resfriada para temperatura ambiente e concentrada. O concentrado foi triturado com éter dietílico e hexano, e o sólido insolúvel foi filtrado. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por cromatografia sob sílica gel usando 5-10% EtOAc/hexano para fornecer 0,67 g (1,2 mmol, 56%) de **YE-32**.



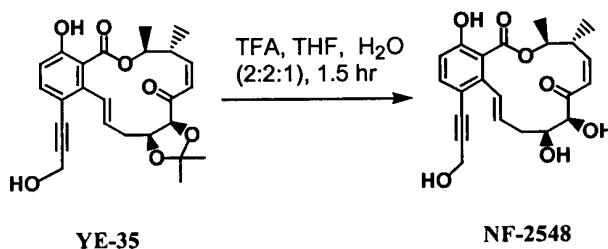
Usando procedimento semelhante para o intermediário 18 de **NF2561**, o iodeto (430 mg, 0,58 mmol) foi convertido em **YE-33** (430 mg, 0,40 mmol, 68% 3 etapas).



Usando procedimento semelhante para **TM-12**, **YE-33** (430 mg, 0,40 mmol) foi convertido em **YE-34** (113 mg, 0,19 mmol, 47%, 3 etapas).

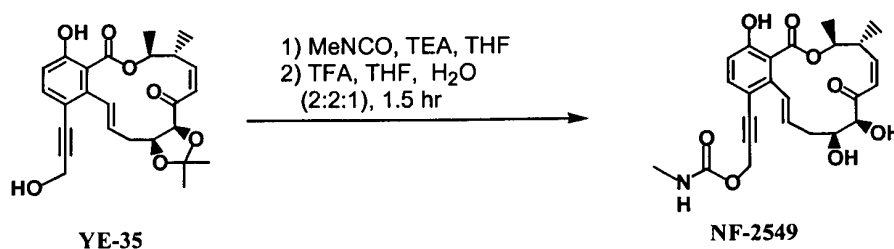


Usando procedimento semelhante para **TM-13**, **YE-34** (40 mg, 0,066 mmol) foi convertido em enona. A desproteção que se segue de enona por DDQ resultou na desproteção de ambos o grupo MPM e MOM e forneceu 16 mg de **YE-35** (0,036 mmol, 55% 2 etapas).



Usando procedimento semelhante para **YE-19**, **YE-35** (12 mg, 0,027 mmol) foi convertido em **NF-2548** (10,5 mg, 0,026 mmol, 96%).

Procedimento sintético para **NF2549**

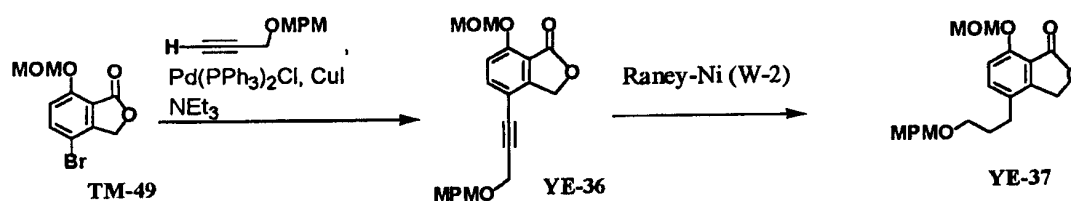


YE-35 (4 mg, 0,0091 mmol) e trietilamina (0,01 ml, 0,071 mmol) foram dissolvidos em THF (0,6 ml). Isocianato de metila (total 0,070 ml, 1,2 mmol) foi adicionado em quatro porções em intervalos de 2 horas, a temperatura ambiente Após 4 dias, excesso de isocianato foi saturado com etilenoglicol (0,15 ml). A mistura foi derramada em água e extraída com EtOAc. O extrato foi lavado com 5%

KHSO₄ aquoso, uma solução saturada de NaHCO₃, salmoura, seca sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel usando 15-30% EtOAc/hexano para fornecer 4 mg (0,0080 mmol, 88%) do N-metilcarbamato.

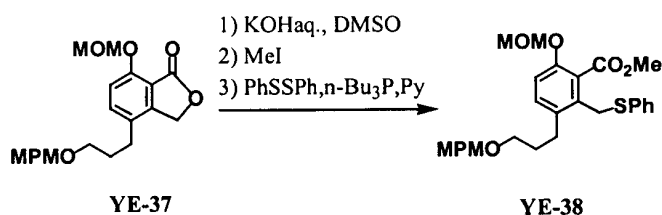
Usando procedimento semelhante para **ER803064**, o N-metilcarbamato (4 mg, 0,0080 mmol) foi convertido em **NF2549** (3 mg, 0,0028 mmol, 35%).

Procedimento sintético para **NF2554**, **NF2555**

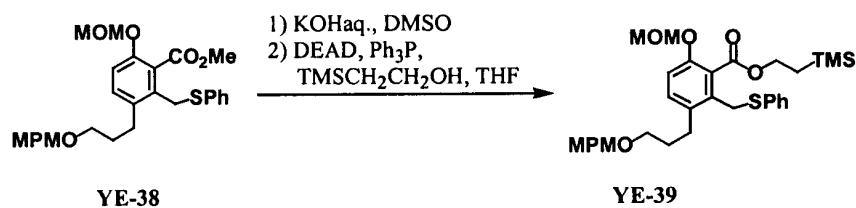


Usando procedimento semelhante para **YE-32**, o **TM-49** (2,2 g, 8,0 mmol) foi convertido em **YE-36** (2,1 g, 5,8 mmol, 72%).

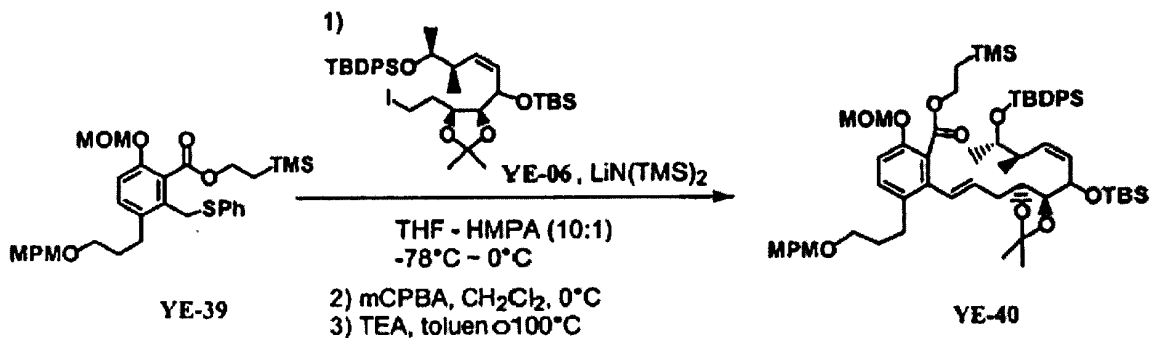
A uma solução agitada de **YE-36** (2,1 g, 5,7 mmol) em EtOH (60 ml) e THF (15 ml) foi adicionado níquel Raney W-2 (suspensão em água, 4,5 g) sob atmosfera de nitrogênio. A suspensão foi agitada sob atmosfera de hidrogênio por toda a noite. Então o catalisador foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado. O concentrado foi purificado por cromatografia sob sílica gel usando 15-33% EtOAc/hexano para fornecer 1,6g (4,3 mmol, 75%) de **YE-37**.



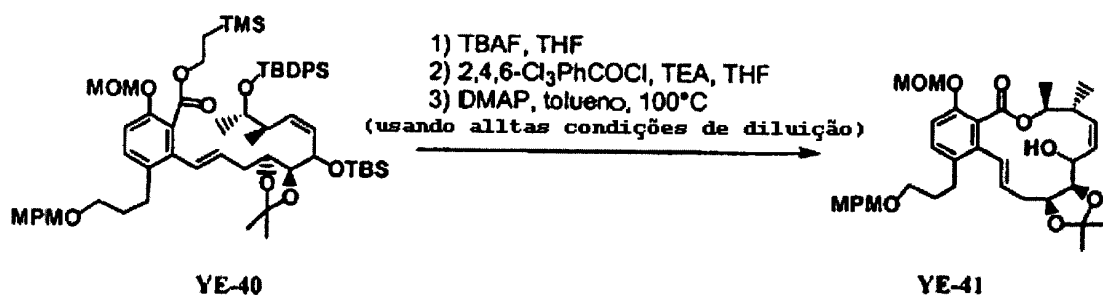
Usando procedimento semelhante para **TM-51**, **YE-37** (1,18 g, 3,2 mmol) foi convertido em **YE-38** (0,20g, 0,40 mmol, 13%, 3 etapas).



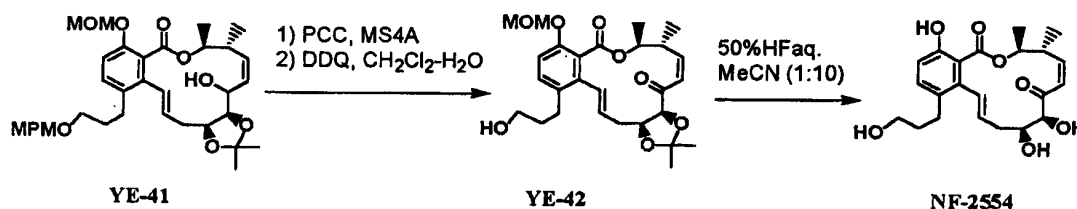
Usando procedimento semelhante para **TM-39**, **YE-38** (340 mg, 0,68 mmol) foi convertido em **YE-39** (350 mg, 0,64 mmol, 88% 2 etapas).



Usando procedimento semelhante para o intermediário 18 de **NF2561**, o iodeto (230 mg, 0,30 mmol) foi convertido em **YE-40** (115 mg, 0,11 mmol, 34% 3 etapas).

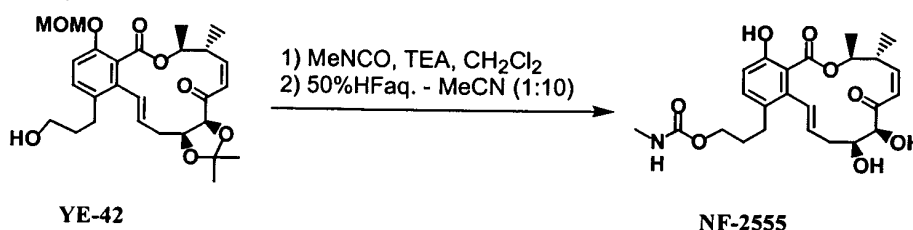


Usando procedimento semelhante para **TM-12**, **YE-40** (115 mg, 0,11 mmol) foi convertido em **YE-41** (36 mg, 0,059 mmol, 55% 3 etapas).



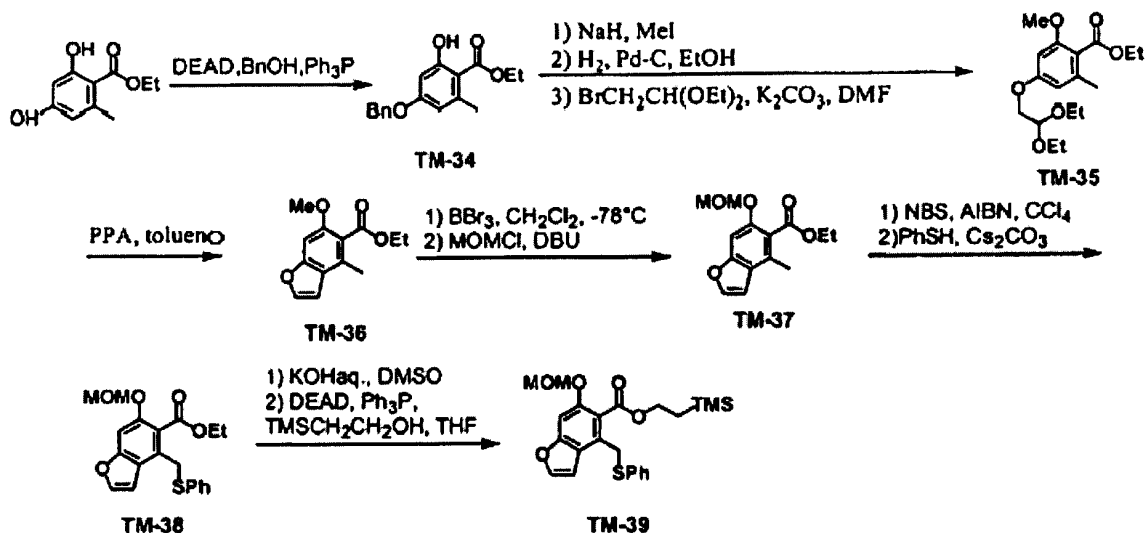
Usando procedimento semelhante para **TM-13** seguido por desproteção comum do grupo MPM por oxidação de DDQ, **YE-41** (36 mg, 0,059 mmol) foi convertido em **YE-42** (13 mg, 0,027 mmol, 45% 2 etapas).

Usando procedimento semelhante para **ER803064**, **YE-42** (5 mg, 0,010 mmol) foi convertido em **NF2554** (4,1 mg, 0,010 mmol, 99%).



Usando procedimento semelhante para **NF-2549**, **YE-42** (7 mg, 0,014 mmol) foi convertido em **NF-2555** (1,9 mg, 0,0041 mmol, 29% 2 etapas).

Procedimento sintético para **NF2550**



Usando procedimento semelhante para 509-HD-207, material de partida (4,91 g, 25 mmol) foi convertido em **TM-34** (5,17 g, 18 mmol, 72%).

A uma suspensão agitada de NaH (60% dispersão de óleo, 593 mg, 14,8 mmol) em DMF seco (5 ml) foi adicionada uma solução de **TM-34** (3,395 g, 11,9 mmol) em DMF seco (35 ml) a 0°C sob atmosfera de nitrogênio. Após 30 minutos, iodeto de metila (3,7 ml, 59 mmol) foi adicionado, e a mistura foi deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada por 30 minutos após o que uma solução saturada de NH₄Cl foi adicionada. A mistura foi extraída com EtOAc e o extrato orgânico foi lavado com água, salmoura, seco com Na₂SO₄ anidro, filtrado e concentrado.

O produto bruto (4,33 g) foi dissolvido em EtOH (60 ml). Então, 10% Pd sobre carbono (630 mg) foi adicionado. A reação foi agitada sob hidrogênio. Após 3 horas, a reação foi parada, o catalisador foi filtrado através de Celite e a mistura foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer o fenol (2,94 g) como produto bruto.

A uma solução de fenol (2,94 g) em DMF seco (60 ml) foram adicionados K₂CO₃ anidro (3,28 g, 24 mmol) e 2-bromo-

1,1-dietoxietano (2,86 ml, 18 mmol) e a mistura foi agitada por 5 horas a 140°C. Após resfriamento para temperatura ambiente, a mistura foi derramada em água e extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com uma solução saturada de NH₄Cl, água, salmoura, seco com Na₂SO₄ anidro, filtrado e concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel usando 15% EtOAc/hexano para fornecer 3,369 g (10 mmol, 87% 3 etapas) de **TM-35**.

A uma solução de **TM-35** (3,02 g, 9,3 mmol) em tolueno (120 ml) foi adicionado PPA (5,9 ml) e a mistura foi agitada por 2 horas a 100°C sob atmosfera de nitrogênio. Após resfriamento para temperatura ambiente, a mistura foi derramada em gelo/água e extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com água, uma solução saturada de NaHCO₃, salmoura, seco com Na₂SO₄ anidro, filtrado e concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel usando 12,5% EtOAc/hexano para fornecer 395 mg (1,7 mmol, 18%) de **TM-36**.

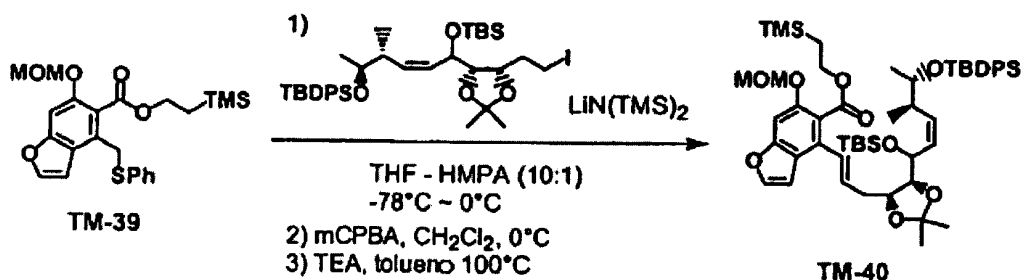
A uma solução agitada de **TM-36** (541 mg, 2,3 mmol) em CH₂Cl₂ seco (20 ml) foi adicionado BBr₃ (0,44 ml, 4,6 mmol) a -78°C sob atmosfera de nitrogênio. Após 1 hora, a mistura foi derramada em água e extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com uma solução saturada de NaHCO₃, água, salmoura, seco com Na₂SO₄ anidro, filtrado e concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel usando 5% EtOAc/hexano para fornecer 357 mg (1,6 mmol, 70%) de fenol.

A uma solução agitada de fenol (170 mg, 0,77 mmol) em THF seco (8 ml) foram adicionados DBU (0,23 ml, 1,5 mmol) e éter clorometila metílico (0,12 ml, 1,5 mmol) a

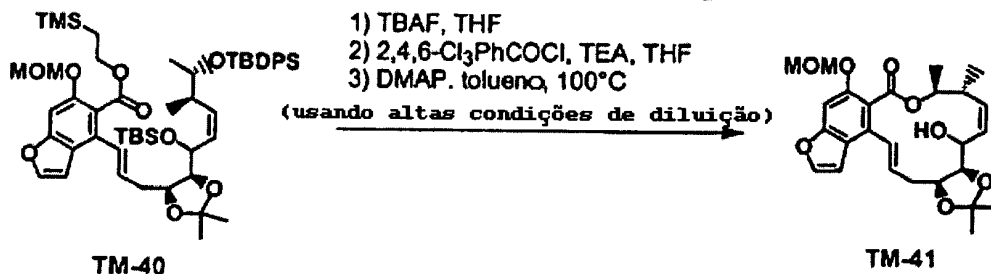
temperatura ambiente sob atmosfera de nitrogênio. Após 3 horas, a mistura foi derramada em uma solução saturada de NH_4Cl e extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com 10% KHSO_4 aquoso, água, uma solução saturada de NaHCO_3 , salmoura, seco com Na_2SO_4 anidro, filtrado e concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel usando 15% EtOAc/hexano para fornecer 193 mg (0,73 mmol, 95%) de **TM-37**.

Usando procedimento semelhante para o intermediário 10 de **NF2561**, **TM-37** (192 mg, 0,73 mmol) foi convertido em **TM-38** (192 mg, 0,52 mmol, 71% 2 etapas).

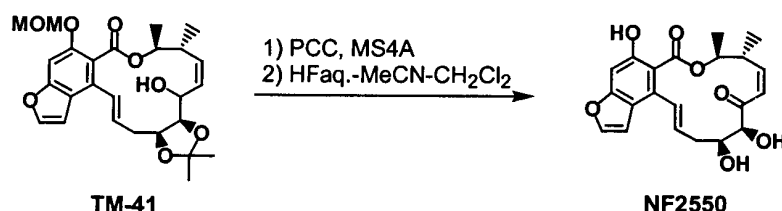
Usando procedimento semelhante para o intermediário 14 de **NF2561**, **TM-38** (192 mg, 0,52 mmol) foi convertido em **TM-39** (190 mg, 0,43 mmol, 83% 2 etapas).



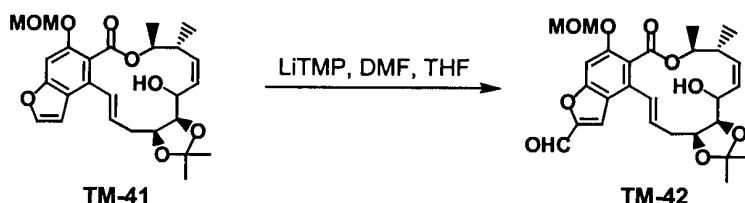
Usando procedimento semelhante para o intermediário 18 de **NF2561**, o iodeto (223 mg, 0,30 mmol) foi convertido em **TM-40** (232 mg, 0,25 mmol, 81% 3 etapas).



Usando procedimento semelhante para **TM-12**, **TM-40** (232 mg, 0,25 mmol) foi convertido em **TM-41** (81 mg, 0,17 mmol, 70% 3 etapas).

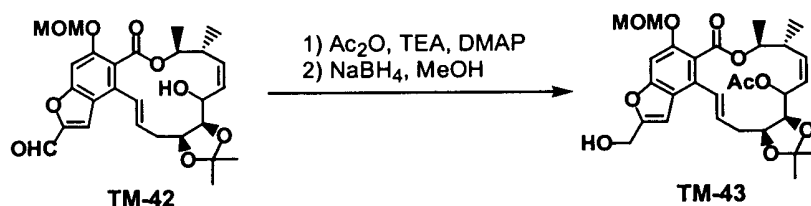


Usando procedimento semelhante para **ER803064**, **TM-41** (41 mg, 0,087 mmol) foi convertido em **NF2550** (20 mg, 0,052 mmol, 60% 2 etapas).



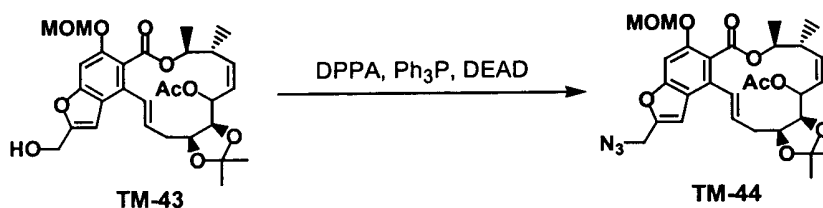
Procedimento sintético para **NF2560**

A uma solução agitada de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0,05 ml, 0,3 mmol) em THF seco (1,5 ml) foi adicionado 1,6 M *n*-BuLi em hexano (0,15 ml, 0,24 mmol) a -20°C sob atmosfera de nitrogênio. Após 30 minutos, a mistura foi resfriada para -78°C e uma solução de **TM-41** (38 mg, 0,08 mmol) em THF seco (4 ml) foi adicionada. Após 1 hora, DMF seco (0,06 ml) foi adicionado e a mistura foi deixada aquecer para temperatura ambiente. O mesmo foi saturado com uma solução saturada de NH_4Cl e extraído com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com uma solução saturada de NH_4Cl , água, salmoura, seco com Na_2SO_4 anidro, filtrado e concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel usando 40% EtOAc/hexano para fornecer 18 mg (0,036 mmol, 45%) de **TM-42**.



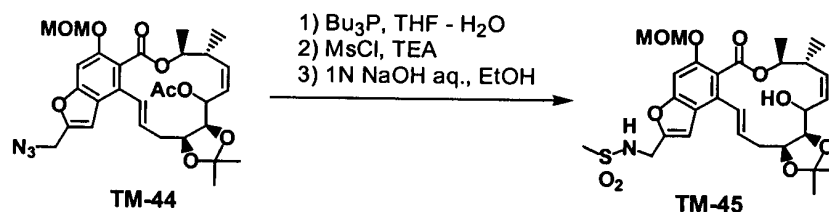
A uma solução agitada de **TM-42** (54 mg, 0,11 mmol) em CH_2Cl_2 (5 ml) foram adicionados trietilamina (0,3 ml, 2,2 mmol), pequena quantidade de N,N-dimetilaminopiridina, anidrido acético (0,1 ml, 1,1 mmol) a 0°C . A mistura foi deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada por toda a noite. A mesma foi saturada com uma solução saturada de NH_4Cl e extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com uma solução saturada de NH_4Cl , água, salmoura, seco com Na_2SO_4 anidro, filtrado e concentrado.

O acetato bruto (61 mg) foi dissolvido em MeOH (5 ml) e NaBH_4 (10 mg, 0,26 mmol) foi adicionado a 0°C . Após 10 minutos, a mistura foi derramada em uma solução saturada de NH_4Cl e extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com uma solução saturada de NH_4Cl , água, salmoura, seco com Na_2SO_4 anidro, filtrado e concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel usando 50% EtOAc/hexano para fornecer 40 mg (0,073 mmol, 68% 2 etapas) de **TM-43**.



A uma solução agitada de **TM-43** (40 mg, 0,073 mmol) em THF seco (8 ml) foram adicionados trifetilfosfina (58

mg, 0,22 mmol), azida de difenilfosforila (0,047 ml, 0,22 mmol), 40% DEAD em tolueno (0,1 ml, 0,22 mmol) a temperatura ambiente Após 20 horas, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado
5 por cromatografia sob sílica gel usando 25% EtOAc/hexano para fornecer 26 mg (0,046 mmol, 62%) de **TM-44**.

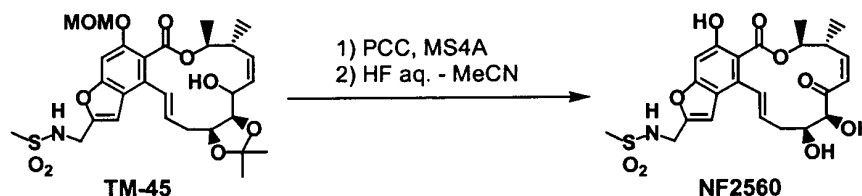


A uma solução agitada de **TM-44** (26 mg, 0,046 mmol) em THF seco (2,5 ml) foi adicionada tributilfosfina (0,035 ml, 0,14 mmol) a temperatura ambiente sob atmosfera de
10 nitrogênio. Após 30 minutos, H₂O (0,5 ml) foi adicionada. Após mais 3 horas, a mistura foi diluída com EtOAc e seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada.

A amina bruta (56 mg) foi dissolvida em CH₂Cl₂ (3 ml). Então trietilamina (0,036 ml, 0,26 mmol) e cloreto de
15 metanossulfonila (0,010 ml, 0,13 mmol) foram adicionados a 0°C. Após 30 minutos, a mistura foi derramada em uma solução saturada de NaHCO₃ e extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com uma solução saturada de NaHCO₃, água, salmoura, seco com Na₂SO₄ anidro, filtrado e
20 concentrado.

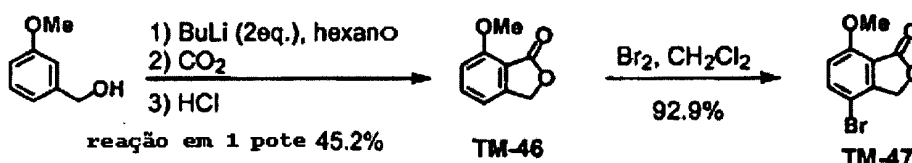
A metanossulfonamida bruta (64 mg) foi dissolvida em EtOH (3 ml) e 1N NaOH aquoso (0,5 ml, 0,5 mmol) foi adicionado a temperatura ambiente Após 24 horas, a mistura foi saturada com HCl 1N (0,5 ml) e extraída com EtOAc. O
25 extrato orgânico foi lavado com água, salmoura, seco com Na₂SO₄ anidro, filtrado e concentrado. O produto bruto foi

purificado por cromatografia sob sílica gel usando 60% EtOAc/hexano para fornecer 15 mg (0,026 mmol, 57% 3 etapas) de **TM-45**.



Usando procedimento semelhante para **ER803064**, **TM-45** (15 mg, 0,026 mmol) foi convertido em **NF2560** (4,4 mg, 0,0089 mmol, 35% 2 etapas).

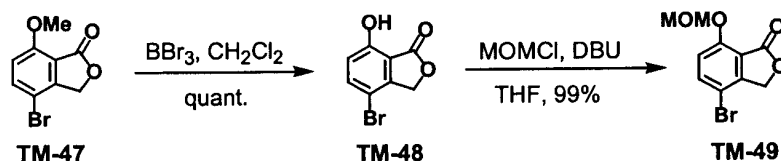
Procedimento sintético para **NF2545**



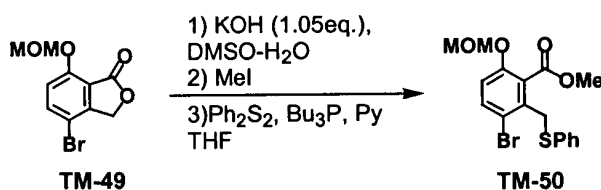
A uma suspensão agitada de álcool 3-metoxibenzílico (10,78 g, 78 mmol) em hexano (100 ml) foi adicionado 1,6 M *n*-BuLi em hexano (100 ml, 160 mmol) a -30°C sob atmosfera de nitrogênio. Após 1 hora e meia, CO₂ seco foi borbulhado por 30 minutos e então a mistura foi derramada em água e extraída com éter dietílico. A camada aquosa foi acidificada por adição de 5N HCl a 0°C e agitada por toda a noite a temperatura ambiente O precipitado foi coletado por filtração e lavado com água, seco a 70°C por 24 horas para fornecer 4,79 g (29 mmol, 37%) de **TM-46**.

TM-46 (4,79 g, 29 mmol) foi dissolvido em CH₂Cl₂ (150 ml). Então bromo (1,88 ml, 37 mmol) foi adicionado a 0°C e a mistura foi deixada aquecer para temperatura ambiente. Após 20 horas, a mistura foi derramada em uma solução saturada de Na₂S₂O₃ e extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com uma solução saturada de NaHCO₃, água,

salmoura, seco com Na_2SO_4 anidro, filtrado e concentrado para fornecer 6,59 g (27 mmol, 93%) de **TM-47**.



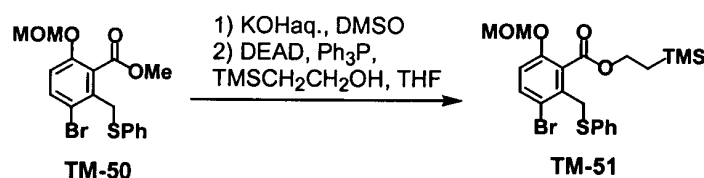
Usando procedimento semelhante para **TM-37**, **TM-47** (5,37 g, 22 mmol) foi convertido em **TM-49** (5,98 g, 22 mmol, 99% 2 etapas).



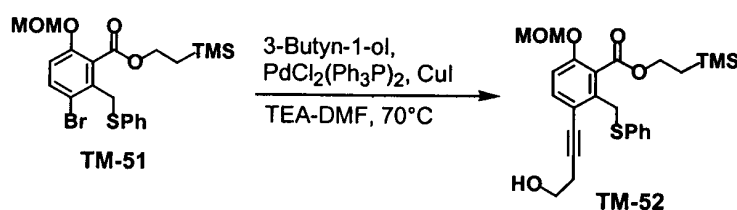
A uma solução agitada de **TM-49** (3,85 g, 14 mmol) em DMSO (40 ml) foi adicionada uma solução de KOH (851 mg, 15 mmol) em H_2O (15 ml). Após 30 minutos, H_2O foi removido por evaporação e iodeto de metila (2,63 ml, 42 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada por 30 minutos. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com água, uma solução saturada de NaHCO_3 , água, salmoura, seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada.

O produto bruto (3,79 g) foi dissolvido em DMF seco (100 ml). Então dissulfeto de difenila (6,16 g, 28 mmol), piridina (4,55 ml, 56 mmol), tributilfosfina (7,03 ml, 28 mmol) foram adicionados a temperatura ambiente sob atmosfera de nitrogênio e a mistura foi agitada por toda a noite. A mesma foi saturada com uma solução saturada de NaHCO_3 e extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com 10% KHSO_4 aquoso, água, salmoura, seco com Na_2SO_4 anidro, filtrado e concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel usando 15%

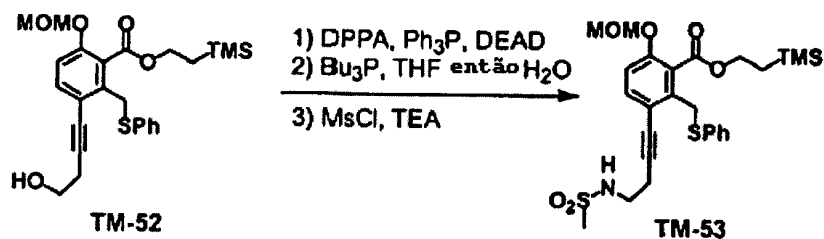
EtOAc/hexano para fornecer 1,79 g (4,5 mmol, 32% 2 etapas) de **TM-50**.



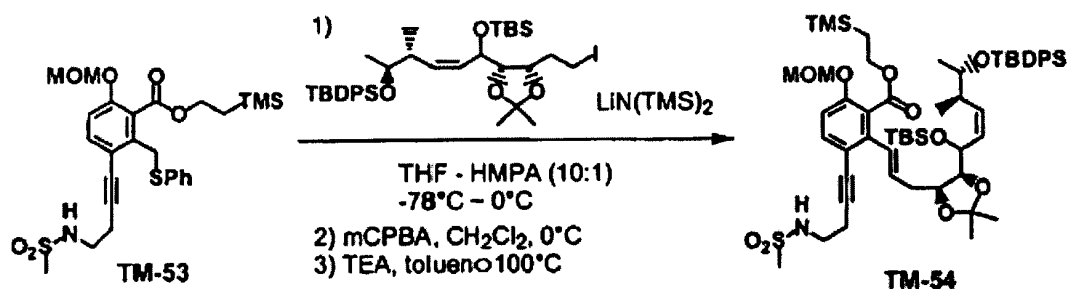
Usando procedimento semelhante para **TM-39**, **TM-50** (1,79 g, 4,5 mmol) foi convertido em **TM-51** (1,88 g, 3,9 mmol, 87% 2 etapas).



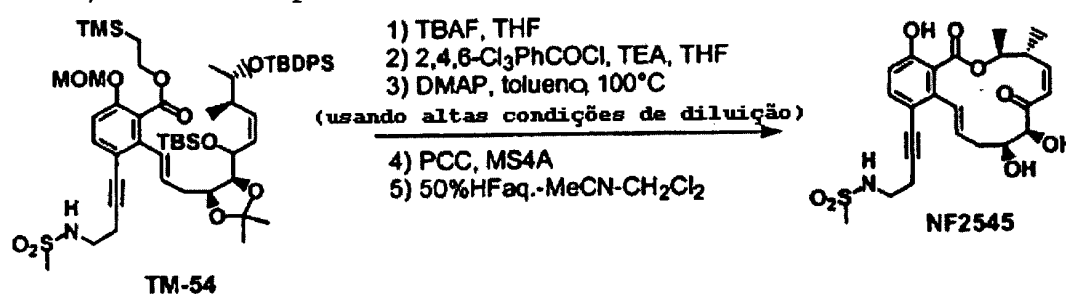
TM-51 (1,86 g, 3,8 mmol) foi dissolvido em DMF (30 ml). Então trietilamina (10 ml), 3-butin-1-ol (1,16 ml, 15 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (404 mg, 0,58 mmol), CuI (219 mg, 1,2 mmol) foram adicionados e a mistura foi agitada por toda a noite a 70°C . A mistura foi diluída com 50% EtOAc/hexano e lavada com água, salmoura, seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel usando 30% EtOAc/hexano para fornecer 1,76 g (3,7 mmol, 97%) de **TM-52**.



Usando procedimento semelhante para **TM-45**, **TM-52** (754 mg, 1,6 mmol) foi convertido em **TM-53** (586 mg, 1,1 mmol, 67% 3 etapas).

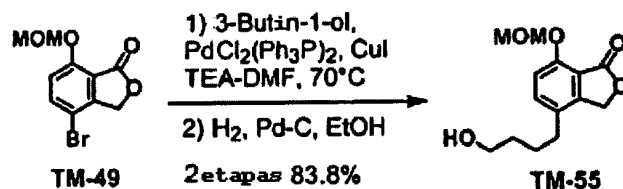


Usando procedimento semelhante para TM-39, o iodeto (350 mg, 0,48 mmol) foi convertido em TM-54 (224 mg, 0,25 mmol, 45% 3 etapas).

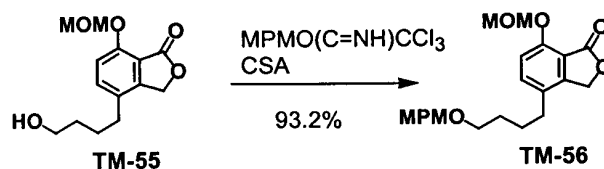


Usando procedimento semelhante para NF2550, TM-54 (224 mg, 0,21 mmol) foi convertido em NF2545 (2,8 mg, 0,0057 mmol, 2,7% 5 etapas).

Procedimento sintético para NF2551 e NF2552

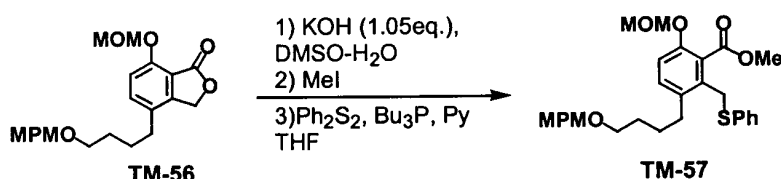


Usando procedimento semelhante para TM-52 seguido por hidrogenação, TM-49 (2,95 g, 11 mmol) foi convertido em TM-55 (2,41 g, 9,1 mmol, 84% 2 etapas).

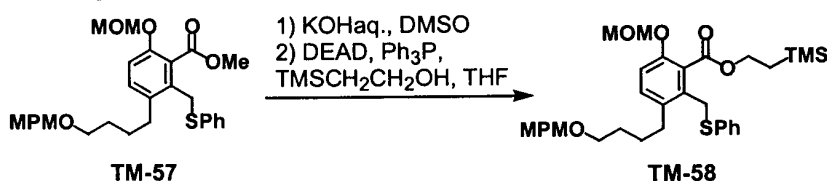


A uma solução agitada de TM-55 (2,41 g, 9,1 mmol) em ciclohexano (30 ml)-CH₂Cl₂ (15 ml) foram adicionados CSA (105 mg, 0,45 mmol) e 4-metoxibenzil tricloroacetimidato

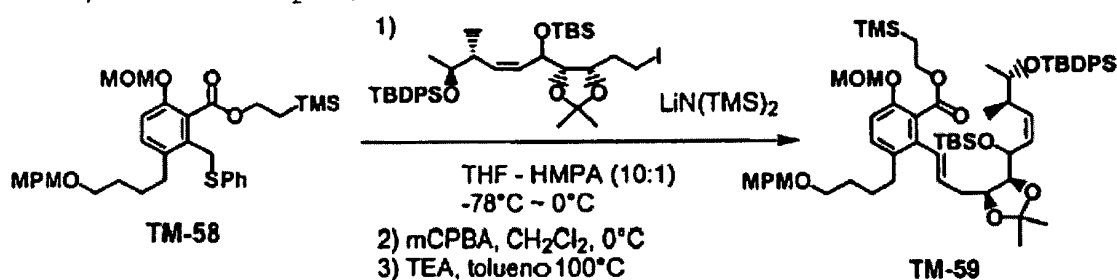
(7,68 g, 27 mmol) a temperatura ambiente sob atmosfera de nitrogênio. Após 14 horas, trietilamina (0,1 ml) foi adicionada. Então o precipitado foi removido por filtração e lavado com hexano. O filtrado foi concentrado sob pressão 5 reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia sob sílica gel usando 30% EtOAc/hexano para fornecer 3,26 g (8,4 mmol, 93%) de **TM-56**.



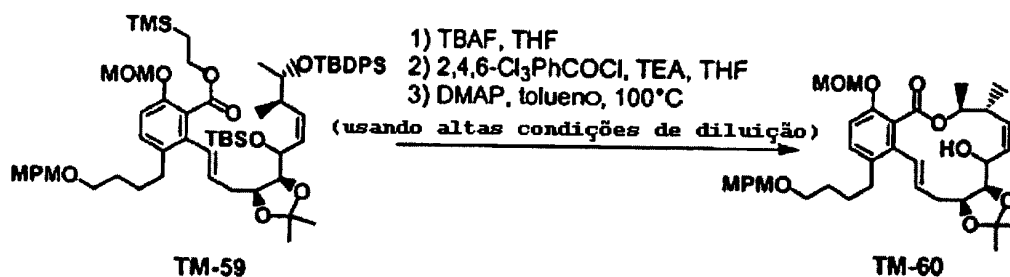
Usando procedimento semelhante para **TM-50**, **TM-56** (3,26 g, 8,4 mmol) foi convertido em **TM-57** (1,78 g, 3,5 10 mmol, 41% 3 etapas).



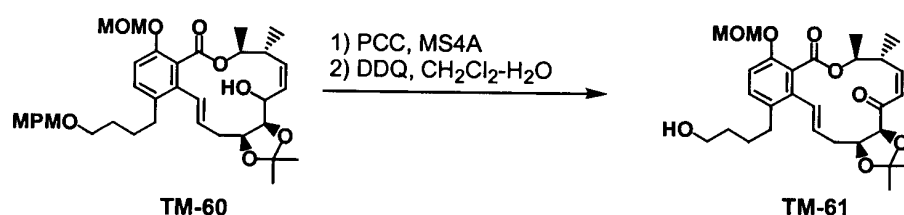
Usando procedimento semelhante para **TM-39**, **TM-57** (366 mg, 0,72 mmol) foi convertido em **TM-58** (381 mg, 0,64 mmol, 89% 2 etapas).



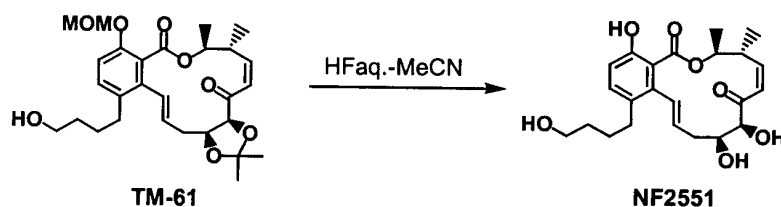
Usando procedimento semelhante para **TM-39**, o iodeto 15 (223 mg, 0,30 mmol) foi convertido em **TM-59** (132 mg, 0,12 mmol, 40% 3 etapas).



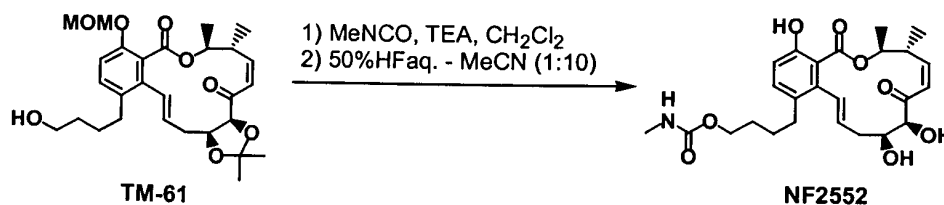
Usando procedimento semelhante para **TM-12**, **TM-59** (132 mg, 0,12 mmol) foi convertido em **TM-60** (32 mg, 0,051 mmol, 43% 3 etapas).



Usando procedimento semelhante para **TM-13** seguido por desproteção comum do grupo MPM por oxidação de DDQ, **TM-60** (32 mg, 0,051 mmol) foi convertido em **TM-61** (15 mg, 0,030 mmol, 58% 2 etapas).



Usando procedimento semelhante para **ER803064**, **TM-61** (8 mg, 0,016 mmol) foi convertido em **NF2551** (4 mg, 0,010 mmol, 60%).

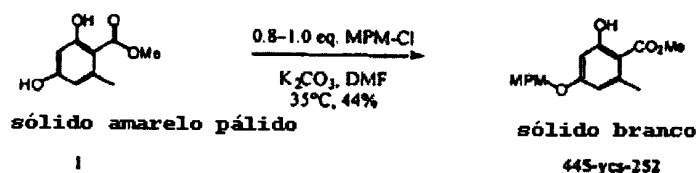


A uma solução agitada de **TM-61** (7 mg, 0,014 mmol) em CH₂Cl₂ (1 ml) foram adicionados trietilamina (0,02 ml) e isocianato de metila (0,1 ml) a temperatura ambiente Após

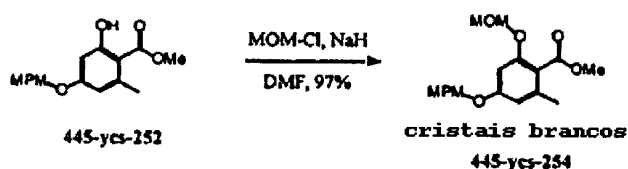
15 horas, a mistura foi diluída com EtOAc e lavada com 3% NH_4OH aquoso, 5% KHSO_4 aquoso, água, salmoura, seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia sob sílica gel usando 55% EtOAc/hexano para fornecer 7 mg (0,013 mmol, 90%) de N-metilcarbamato.

Usando procedimento semelhante para **ER803064**, o N-metilcarbamato (7 mg, 0,013 mmol) foi convertido em **NF2552** (3 mg, 0,0063 mmol, 50%).

10 **Preparação do intermediário para C14-O-ligado incluindo análogos C2-C4:**



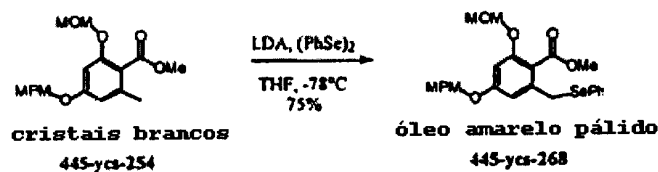
O composto conhecido **1** (0,22 g, 1,2 mmol) e K_2CO_3 (0,25 g, 1,8 mmol) foram dissolvidos em 12 ml de DMF. Após a adição de MPM-Cl (0,17 ml, 1,2 mmol) a mistura foi aquecida a 35°C por 12 horas. A mistura bruta foi concentrada e filtrada. O material resultante foi purificado por cromatografia de sílica gel. CH_2Cl_2 foi usado para recuperar 445-ycs-252 (0,16 g, 0,53 mmol) a partir do tampão de sílica gel em 44% de rendimento.



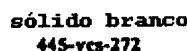
20 60% de NaH em óleo mineral (16 mg, 0,40 mmol) foram adicionados a 445-ycs-252 (36 mg, 0,12 mmol) em 2 ml de DMF. Após a adição de MOMCl (0,17 mL, 0,22 mmol), a mistura foi agitada a temperatura ambiente por 1 hora. DMF foi

evaporado sob vácuo alto, e o resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 , lavado com H_2O . O material bruto foi purificado por cromatografia de sílica gel. 30% EtOAc em hexanos foram usados para eluir 445-yca-254 (40 mg, 0,12 mmol) a partir de tampão de sílica gel com 97% de rendimento.

2,5 M $n\text{-BuLi}$ em hexanos (13 ml, 33 mmol) foi



introduzido gota a gota a solução com agitação de diisopropilamina (4,6 ml, 33 mmol) em 30 ml de THF a -5°C . A solução foi agitada a 0°C por 30 minutos antes a mesma foi resfriada para -78°C . 445-yca-254 (6,3 g, 18 mmol) em 25 ml de THF foi adicionado lentamente ao LDA resfriado, de modo que a temperatura foi mantida abaixo de -78°C . A mistura foi agitada a -78°C por 45 minutos, e então $(\text{PhSe})_2$ (5,2 g, 17 mmol) em 25 ml de THF foi adicionado lentamente de modo que a temperatura interna foi mantida abaixo de -60°C . A mistura de reação foi agitada por 40 minutos antes a mesma foi saturada com NH_4Cl aquoso a -78°C . EtOAc foi adicionado a mistura, a temperatura ambiente Após separação, a camada orgânica foi seca (Na_2SO_4) e concentrada. 5% EtOAc em tolueno foi usado para eluir 445-yca-268 (6,9 g, 14 mmol) a partir de coluna de sílica gel em 75% de rendimento.



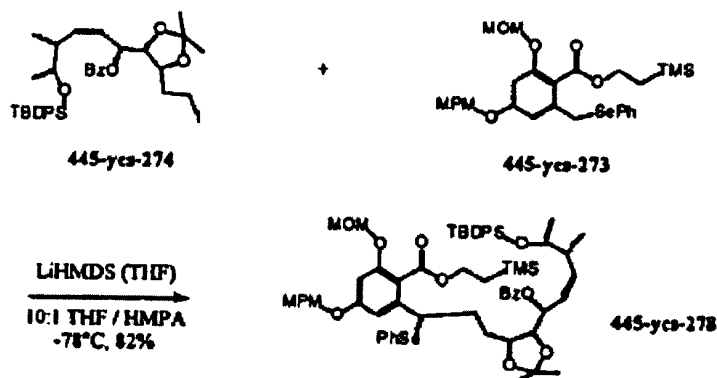
5



10



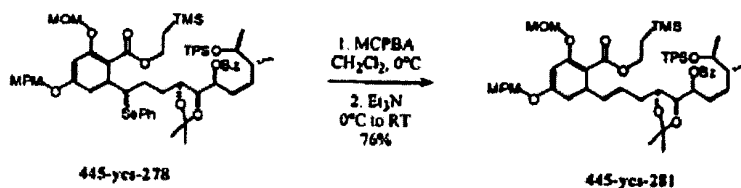
15



LiHMDS em THF (2,8 ml, 2,8 mmol) foi introduzido gota a gota em uma solução resfriada (-78°C) de 445-ycs-274 (1,4 g, 1,9 mmol) e 445-ycs-273 (1,7 g, 2,8 mmol) em 10 ml de 10:1 THF-HMPA. A temperatura interna foi mantida abaixo

5 -70°C durante a adição. A mistura foi agitada a -78°C por meia hora, antes a mesma foi saturada com NH₄Cl aquoso e diluída com EtOAc. A fase orgânica foi seca (Na₂SO₄), concentrada e purificada por cromatografia de sílica gel para fornecer 445-ycs-278 (1,9 g, 1,6 mmol) com 82% de

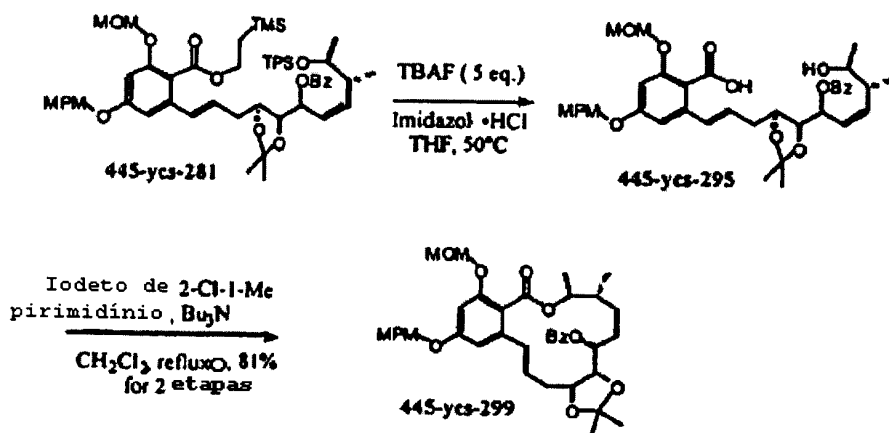
10 rendimento.



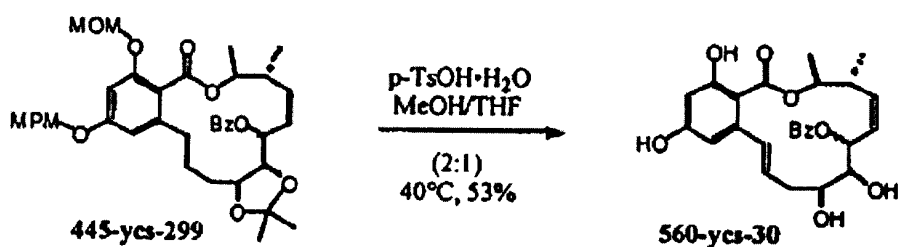
m-CPBA (1,0 g, 4,2 mmol) foi adicionado em três porções a uma solução resfriada (0°C) de 445-ycs-278 (2,5 g, 2,1 mmol) em 30 ml de CH₂Cl₂. A mistura foi agitada a 0°C por 1 hora, antes da adição de Et₃N (1,8 ml, 13 mmol).

15 Após a mistura de reação ter sido agitada a temperatura ambiente por 1 hora, a mesma foi saturada com Na₂S₂O₃ aquoso e diluída com NaHCO₃ aquoso. A fase orgânica foi seca (Na₂SO₄), concentrada e purificada por cromatografia de

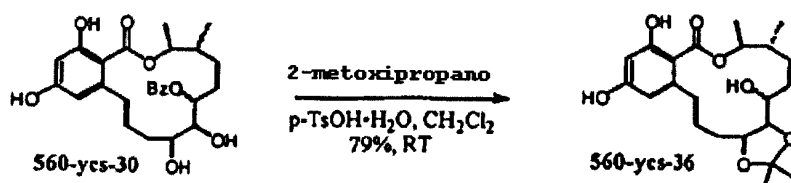
sílica gel para fornecer 445-ycs-281 (1,6 g, 1,6 mmol) com 76% de rendimento.



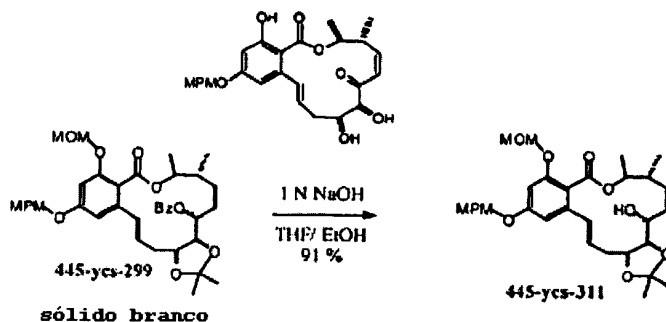
Em uma solução de TBAF tamponada com 0,33 mol
5 equivalente de imidazol·HCl (1,3 ml, 1,3 mmol) foi
introduzido a uma solução de 445-ycs-281 (0,17g, 0,17 mmol)
em 2 ml de THF. A mistura foi agitada a 50°C por 12 horas,
antes o mesmo foi diluído com Et₂O e lavada com aq. NH₄Cl.
A fase orgânica foi seca (Na₂SO₄) e concentrada para
10 fornecer 445-ycs-295 bruto, que dissolveu em 20 ml de
CH₂Cl₂ foi adicionada gota a gota a mistura em refluxo de
2-cloro-1-metilpiridinium iodeto (0,12g, 0,48 mmol) e n-
Bu₃N (0,11 ml, 0,48 mmol) em 12 ml de CH₂Cl₂. A mistura foi
refluxada por 2 horas antes o mesmo foi diluída com Et₂O e
15 lavada com 0,05 N HCl, H₂O e NaHCO₃. A fase orgânica foi
seca (Na₂SO₄), concentrada e purificada por cromatografia
de sílica gel para fornecer 445-ycs-299 (90 mg, 0,13 mmol)
com 81% de rendimento por 2 etapas.



$p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (11 mg, 0,060 mmol) foi adicionado em duas porções a uma solução de 445-ycs-299 (40 mg, 0,060 mmol) em 4,5 ml de 2:1 MeOH-THF a temperatura ambiente. A solução foi agitada a 40°C por 3 dias antes, a mesma foi concentrada e purificada por cromatografia de sílica gel para fornecer 560-ycs-30 (15 mg, 0,032 mmol) em 53% de rendimento.

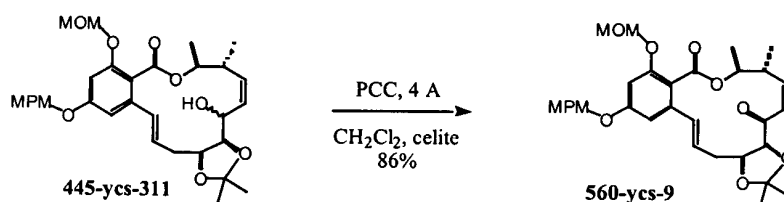


Quantidade catalítica de $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1 cristal) foi adicionada a solução de 560-ycs-30 (13 mg, 0,028 mmol) e uma quantidade em excesso de 2-metoxipropano (2 gotas) em 1 ml de CH_2Cl_2 . A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 2 horas antes da adição de NaHCO_3 e filtração. A solução foi concentrada e purificada por cromatografia de sílica gel para fornecer 560-ycs-36 (11 mg, 0,022 mmol) com 79% de rendimento.



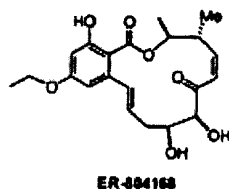
Preparação do ER804104: 560-ycs-36 foi usado como um intermediário avançado para síntese dos análogos que se seguem, como exemplos.

1 N NaOH (2,0 ml, 2,0 mmol) foi introduzido em uma
5 solução de 445-ycs-299 (43 mg, 0,064 mmol) em 3 ml de 2:1 EtOH-THF a temperatura ambiente A solução foi agitada a 40°C por 12 horas, antes a mesma foi diluída com Et₂O e salmoura. A fase orgânica foi seca (Na₂SO₄) e purificada por cromatografia de sílica gel para fornecer 445-ycs-311
10 (33 mg, 0,058 mmol) com 91% de rendimento.



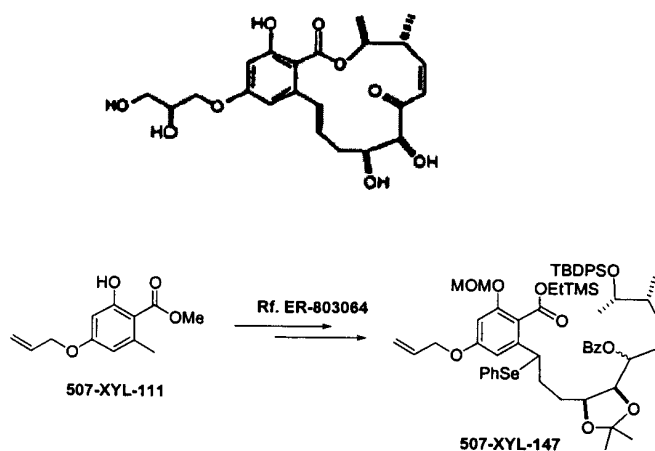
PCC (38 mg, 0,17 mmol) foi adicionado em três porções a uma mistura de 445-ycs-311 (33 mg, 0,058 mmol), crivos moleculares de 4Å (40 mg) e Celite (40 mg) em 2 ml de CH₂Cl₂ a temperatura ambiente A mistura foi agitada a
15 temperatura ambiente por 1 hora, antes a mesma foi diluída com Et₂O e filtrada. O filtrado foi concentrado e passado através de um tampão curto de sílica gel (1:1 EtOAc-Hexanos) para fornecer 560-ycs-9 (28 mg, 0,049 mmol) com 86% de rendimento.

20 560-ycs-9 foi desprotegido conforme descrito para a síntese de ER803064 para fornecer ER804104.

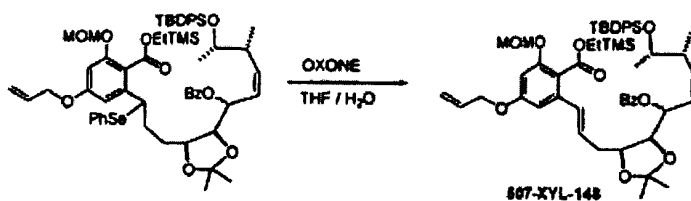


ER-804168 A síntese de ER-804168 foi a mesma que a síntese de ER-803064

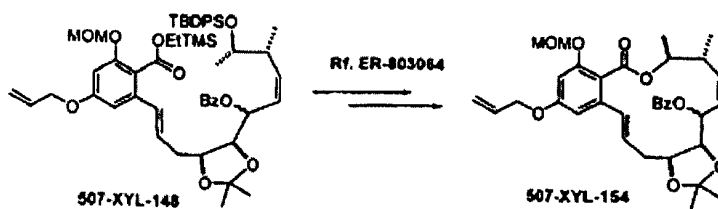
Síntese de ER-805125:



A síntese de 507-XYL-147 a partir de 507-XYL-111 seguiu os mesmos procedimentos que na síntese de ER-803064.



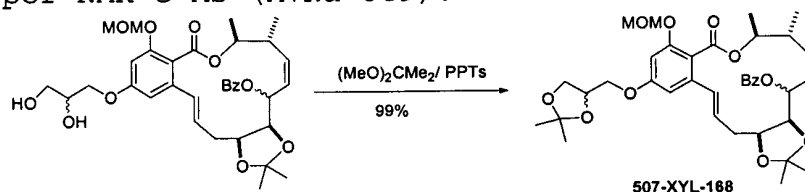
- 5 A 507-XYL-147 (1,43 g, 1,29 mmol) em um co-solvente de THF/água (5:1 v/v, 60 ml) a temperatura ambiente foi adicionado OXONE e a mistura foi agitada a temperatura ambiente por seis horas. A mistura foi diluída com acetato de etila e lavada três vezes com água. A camada orgânica
- 10 foi seca (sulfato de sódio), concentrada e purificada por cromatografia de sílica gel para obter 1,05 g (86%) do produto desejado, 507-XYL-148 o que foi confirmado por NMR e MS ($M+Na=972$).



A síntese de **507-XYL-154** a partir de **507-XYL-148** seguiu os mesmos procedimentos como na síntese de **ER-803064**.

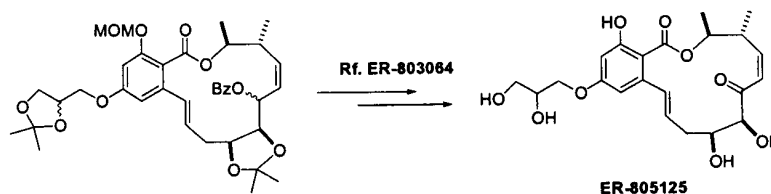


A **507-XYL-154** (340 mg, 0,57 mmol) em um co-solvente de THF/água (4:1 v/v, 12,5 ml) a 0°C foram adicionados N-metil morfolino-N-óxido (82,5 mg, 0,68 mmol) e então tetraóxido de ósmio em tolueno (0,1 M, 0,6 ml, 0,06 mmol) em porções. A mistura foi agitada a 0°C por 19 horas. A reação foi saturada com solução de tiosulfato de sódio saturada e diluída com acetato de etila. A mistura foi lavada com solução de tiosulfato de sódio saturada e água. As camadas aquosas foram retro-extraídas duas vezes com acetato de etila e três vezes com cloreto de metileno. As camadas orgânicas combinadas foram secas (sulfato de sódio), concentradas e purificadas por TLC de preparação eluindo com 10% metanol em cloreto de metileno para render 158 mg (44%) do produto desejado, **507-XYL-165** o que foi confirmado por NMR e MS ($M+Na=649$).



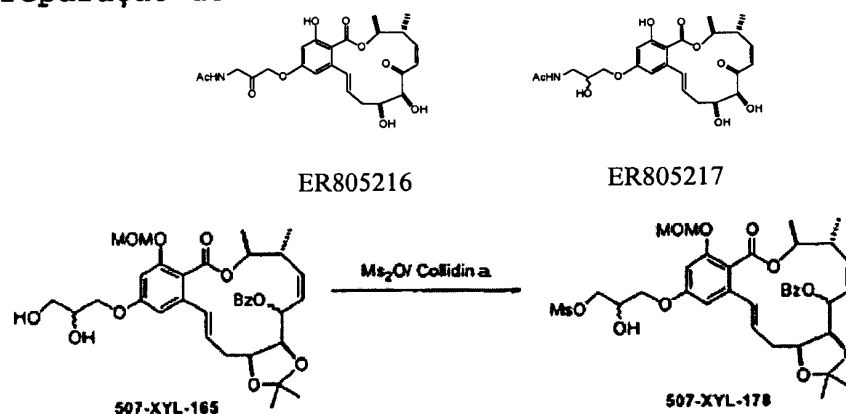
A **507-XYL-165** (120 mg, 0,197 mmol) foram adicionados cloreto de metileno (5 ml), 2,2-dimetoxipropano (0,2 ml, 1,63 mmol) e tosilato de piridínio (12 mg, 0,048 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por duas horas.

A mistura foi diluída com cloreto de metileno e lavada duas vezes com solução de bicarbonato de sódio saturada. A camada orgânica foi concentrada e purificada por TLC de preparação para obter 131 mg dos produtos desejados, 507-XYL-168 que foram confirmados por NMR e MS ($M+Na=689$).



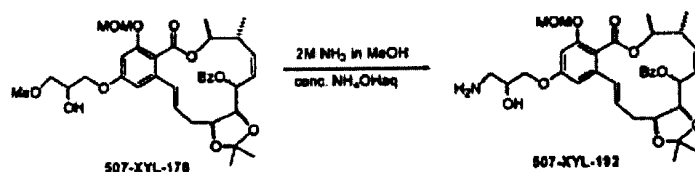
A síntese restante de ER-805125 a partir de 507-XYL-168 seguiu os mesmos procedimentos como na síntese de ER-803064.

Preparação de ER-805216 e ER-805217:

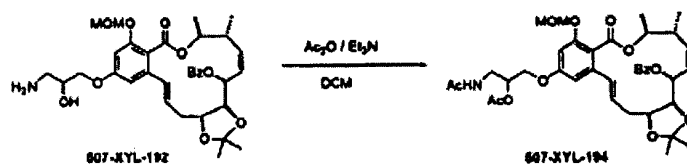


O material de partida 507-XYL-165 (42 mg, 0,066 mmol) foi azeotropado com tolueno e seco sob vácuo alto por uma hora. O material de partida foi então dissolvido em cloreto de metileno seco (5 ml) e resfriado para 0°C. A isto foram adicionados colidina (20,3 μ L, 0,15 mmol) e então adicionada solução de metanosulfonila anidra em cloreto de metileno (0,1 M, 0,69 ml, 0,069 mmol) gota a gota por mais de cinco minutos. A mistura foi agitada a 0°C por uma hora e meia e a 4°C por toda a noite. A mistura foi

derramada em uma solução saturada de bicarbonato de sódio e extraída três vezes com cloreto de metileno e uma vez com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secas (sulfato de sódio), concentradas e purificadas por
5 TLC de preparação eluindo com 5% metanol em cloreto de metileno para prover 36 mg (77%) do produto desejado, **507-XYL-178** o que foi confirmado por NMR e MS ($M+Na=727$).

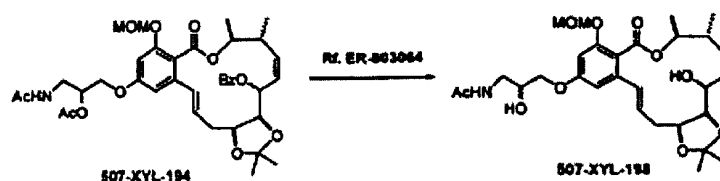


A **507-XYL-178** (36 mg, 0,05 mmol) foram adicionados 2,0M amônia em metanol (16 ml) e solução de hidróxido de
10 amônio aquosa, concentrada (3,2 ml) e a mistura foi agitada a temperatura ambiente por 12 horas. A mistura foi concentrada *in vacuum*, azeotropada com acetato de etila, metanol e tolueno, e seca sob pressão reduzida. O produto bruto, **507-XYL-192** foi diretamente usado para a próxima
15 reação.

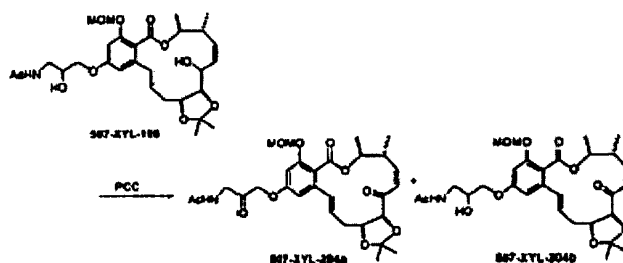


A **507-XYL-192** em cloreto de metileno (10 ml) a $0^\circ C$ foram adicionados trietilamina (0,2 ml, 1,51 mmol) e anidrido acético (0,1 ml, 1,06 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por toda a noite A mistura de reação
20 foi resfriada para $0^\circ C$ e saturada com solução de bicarbonato de sódio saturada. A mistura foi derramada em solução de bicarbonato de sódio em excesso e extraída três

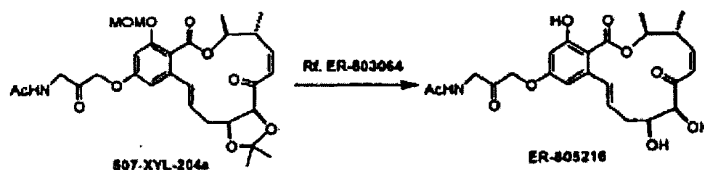
vezes com cloreto de metileno e três vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secas (sulfato de sódio), concentradas para obter o produto bruto desejado, 507-XYL-194 o que foi confirmado por MS (M+Na=732). O produto bruto foi diretamente usado para a



A conversão de 507-XYL-194 a 507-XYL-198 foi a mesma como na síntese de ER-803064. TLC de preparação purificou o produto bruto com 5% etanol em acetato de etila para fornecer 13,6 mg (57% por mais de três etapas) do produto desejado, 507-XYL-198 o que foi confirmado por NMR e MS (M+Na=586).



A oxidação de 507-XYL-198 usando clorocromato de piridínio seguiu o mesmo procedimento como na síntese de ER-803064. TLC de preparação purificou o material bruto com 8% etanol em acetato de etila para fornecer 507-XYL-204a e 507-XYL-204b, que foram confirmados por NMR.

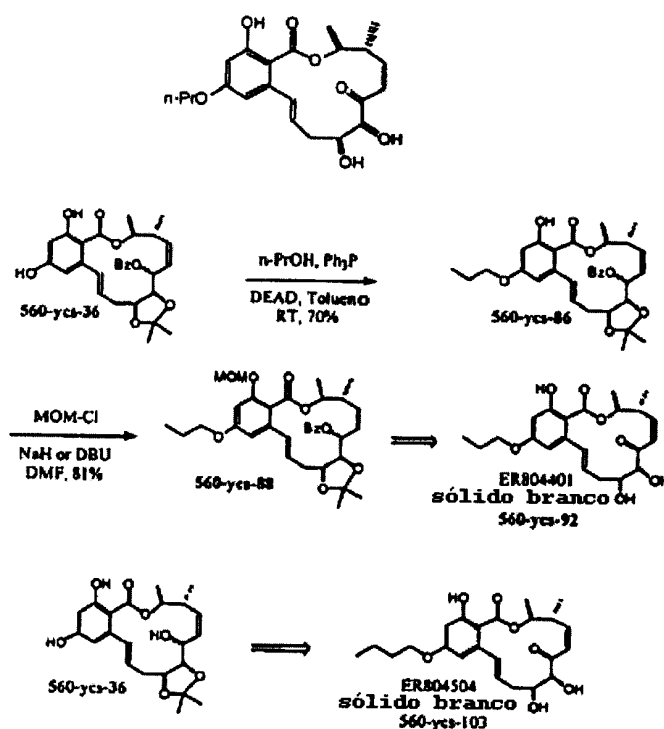


ER-805216 A conversão de 507-XYL-204a em ER-805216 foi a mesma como na síntese de ER-803064. Purificação de material bruto por TLC de preparação com 25% etanol em acetato de etila forneceu ER-805216, o que foi confirmado por NMR e MS ($M+Na=498$).



A conversão de 507-XYL-204b em ER-805217 foi a mesma como na síntese de ER-803064. Purificação de material bruto por TLC de preparação eluindo com 25% etanol em acetato de etila forneceu ER-805217, o que foi confirmado por NMR e MS ($M+Na=500$).

Preparação de ER804401:



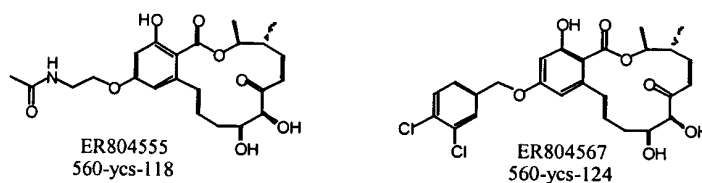
O procedimento para preparação de 560-ycs-86 foi semelhante aquele de 445-ycs-273.

O procedimento para preparação de 560-ycs-88 foi semelhante aquele de 445-ycs-254.

5 O procedimento para preparação de ER804401 a partir de 560-ycs-88 foi semelhante a síntese de ER804104.

ER804504 foi preparado de modo semelhante ao ER804401 a partir de 560-ycs-36 e n-butanol.

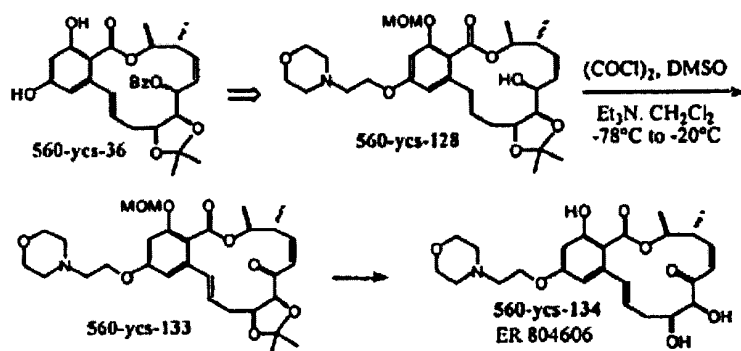
Preparação de ER804555 e ER804567:



10 O procedimento para preparação de ER804555 a partir de 560-ycs-36 e N-acetil etanolamina foi semelhante a síntese de ER804401.

ER804567 foi preparado de modo semelhante ao ER804401 a partir de 560-y_{cs}-36 e álcool 3,4-diclorobenzílico.

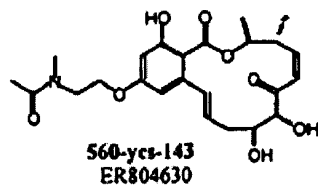
Preparação de ER804606:



ER804606 foi preparado de modo semelhante ao ER804401 a partir de 560-y_{cs}-36 e 4-(2-hidroxietil)-morfolina exceto que oxidação do álcool 560-y_{cs}-128 em enona 560-y_{cs}-133 foi realizada sob condições Swern conforme abaixo, ao invés de usar PCC.

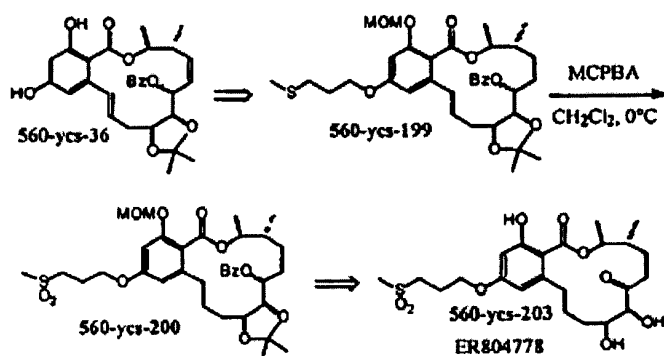
(COCl)₂ (2,6 µL, 0,030 mmol) foi introduzido em uma solução de DMSO (4,2 µL, 0,060 mmol) em 0,2 ml de CH₂Cl₂ a -78°C. A mistura foi agitada a -78°C por 15 minutos antes da adição de 560-y_{cs}-128 (6,0 mg, 0,010 mmol) em 0,8 ml de CH₂Cl₂. Após a solução ter sido agitada por 1 hora a -78°C Et₃N (12 µL, 0,090 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi deixada aquecer até -20°C por 15 minutos e saturada com NH₄Cl saturado. A fase orgânica foi lavada com NaHCO₃ e concentrada para fornecer 560-y_{cs}-133 (6,0 mg, 0,010 mmol) em rendimento quantitativo.

Preparação de ER804630:



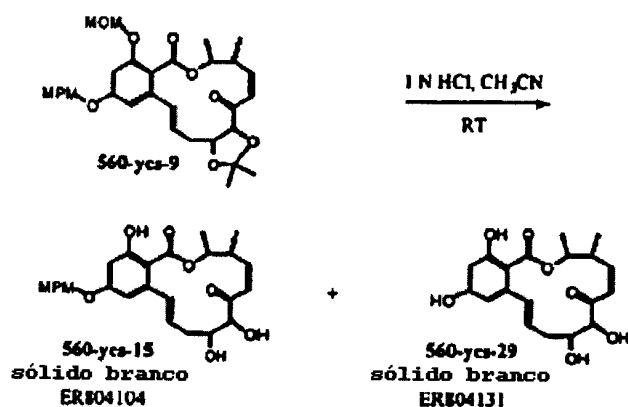
ER804630 foi preparado de modo semelhante ao **ER804401** a partir de **560-ycs-36** e N-acetila, N-metila etanolamina.

Preparação de ER804778:



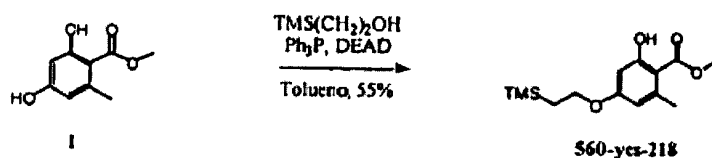
5 **ER804778** foi preparado de modo semelhante ao **ER804401** a partir de **560-ycs-36** e 3-metiltio-1-propanol exceto que **560-ycs-199** foi oxidado em **560-ycs-200** por *m*-CPBA.

10 MCPBA (12 mg, 0,048 mmol) foi adicionado em três porções a uma solução de **560-ycs-199** (5,2 mg, 0,0081 mmol) em 2 ml de CH_2Cl_2 a 0°C . A solução foi agitada a 0°C por 10 minutos antes a mesma foi lavada com $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ e concentrada para fornecer **560-ycs-200** (5,0 mg, 0,0074 mmol) com 92% de rendimento.

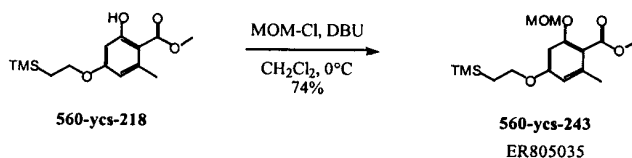


HCl aquoso (3,0 ml, 3,0 mmol) foi introduzido a uma solução de **560-ycs-9** (31 mg, 0,055 mmol) em 3 ml de CH_3CN a temperatura ambiente. A solução foi agitada a temperatura ambiente por 12 horas, antes a mesma foi diluída com EtOAc e H_2O . A fase orgânica foi lavada com NaHCO_3 , seca (Na_2SO_4), concentrada e purificada por cromatografia de sílica gel para fornecer **ER804104** (12 mg, 0,025 mmol) com 45% de rendimento e **ER804131** (5,9 mg, 0,016 mmol) com 30% de rendimento.

Preparação alternativa de intermediário usado comumente para modificação de C14:

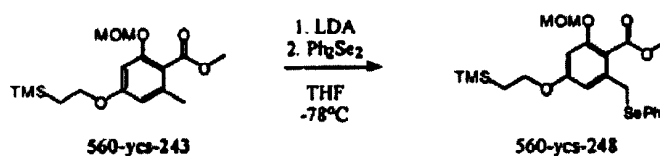


O procedimento para preparação de **560-ycs-218** foi semelhante aquele de **445-ycs-273**.

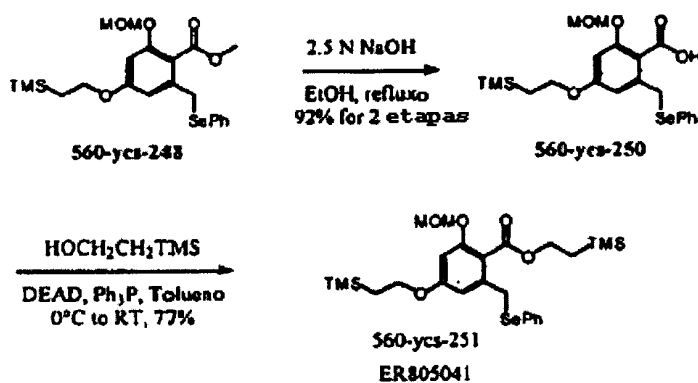


MOM-Cl (2,8 ml, 37 mmol) foi adicionado a uma solução de **560-ycs-218** (2,1 g, 7,4 mmol) e DBU (7,1 ml, 48 mmol) em 10 ml de CH_2Cl_2 a 0°C . A mistura foi agitada a

temperatura ambiente por 15 minutos, antes a fase orgânica foi lavada com NaHCO_3 , concentrada e purificada por cromatografia de sílica gel para fornecer **560-ycs-243** (1,8 g, 5,5 mmol) a partir de tampão de sílica gel com 74% de rendimento.

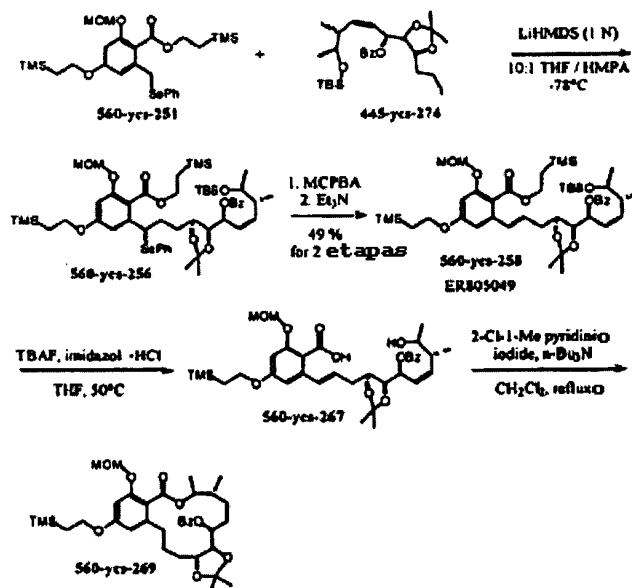


O procedimento para preparação de 560-ycs-248 foi semelhante aquele de 445-ycs-268.



O procedimento para preparação de 560-ycs-250 foi semelhante aquele de 445-ycs-272.

10 O procedimento para preparação de 560-ycs-251 foi
semelhante aquele de 445-ycs-273.

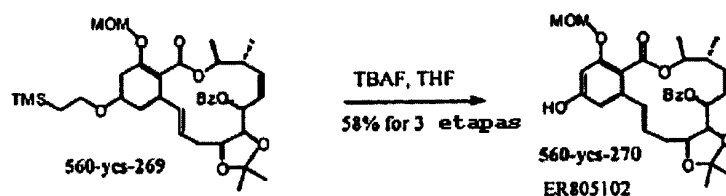


O procedimento para preparação de 560-yca-256 foi semelhante aquele de 445-yca-278.

O procedimento para preparação de 560-yca-258 foi semelhante aquele de 445-yca-281.

5 O procedimento para preparação de 560-yca-267 foi semelhante aquele de 445-yca-295.

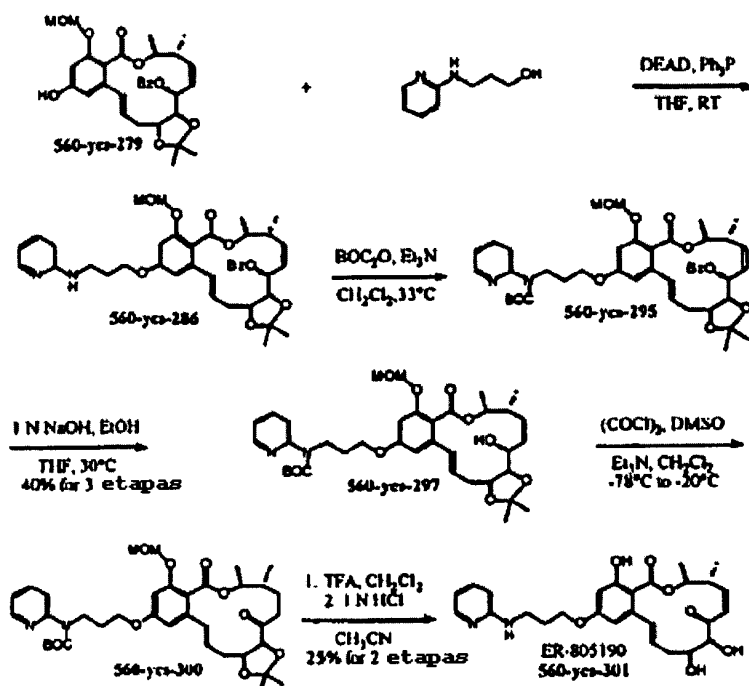
O procedimento para preparação de 560-yca-269 foi semelhante aquele de 445-yca-299.



10 TBAF em THF (7,0 ml, 7,0 mmol) foi introduzido a uma solução de 560-yca-269 (0,87 g, 1,3 mmol) em 7 ml de THF. A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 4 horas antes a mesma foi diluída com Et₂O e lavada com salmoura. A fase orgânica foi seca (Na₂SO₄), concentrada e purificada por cromatografia de sílica gel para fornecer 560-yca-270

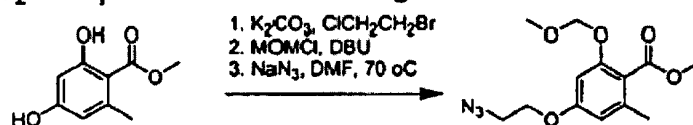
15 (0,43 g, 0,78 mmol) com 58% de rendimento por 3 etapas.

Preparação de ER805190:



Transformações a partir de 560-ycs-279 a 560-ycs-286 e a partir de 560-ycs-297 a 560-ycs-300 foram semelhantes as do procedimento para preparação de ER804606.

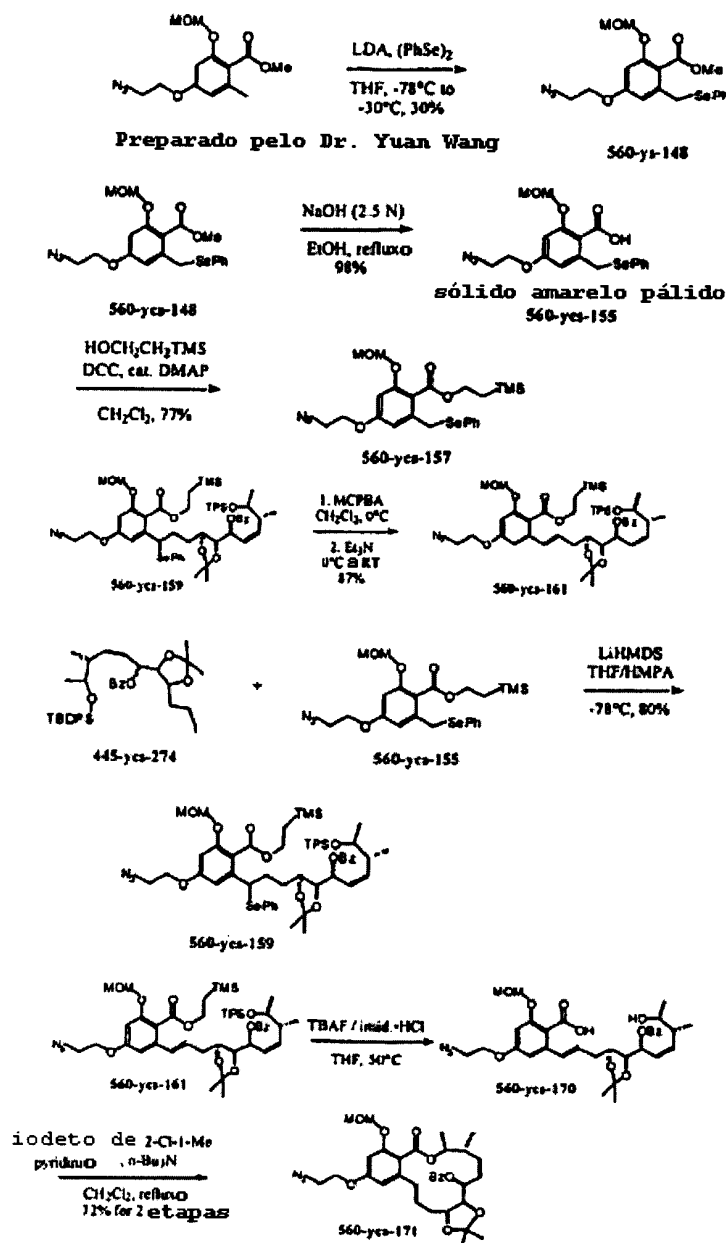
- 5 Transformações a partir de 560-ycs-286 a 560-ycs-297 e a partir de 560-ycs-300 a ER805190 foram semelhantes as do procedimento para preparação de ER805135.

Preparação de séries ligadas a C14-C₂:

- A uma solução de difenol de partida (10,7 g) em acetona (100 ml), $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (15 ml) e 20 g de K_2CO_3 foram adicionados. A mistura foi aquecida a 80°C por 1 dia. A mesma foi resfriada e filtrada. O filtrado foi diluído com EtOAc, lavado com salmoura, seco e concentrado. O produto bruto foi purificado sob coluna de sílica gel com Hexanos/ CH_2Cl_2 , 2:1 então 1:1 para hexanos/EtOAc, 1:1 para fornecer 12,7 g do produto desejado.

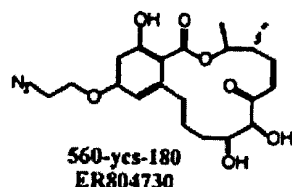
A proteção MOM foi realizada de acordo com as condições descritas anteriormente. Após purificação 12,7 g de produto foi obtida.

A mistura de clorofenol (12,7 g), NaN_3 (6 g) em 20 ml de DMF foi aquecida a 70°C por toda a noite. Após resfriada, a mesma foi diluída com EtOAc, lavada com água, salmoura, seca e concentrada. O produto bruto foi purificado sob coluna de sílica gel para fornecer 10,3 g da azida desejada.



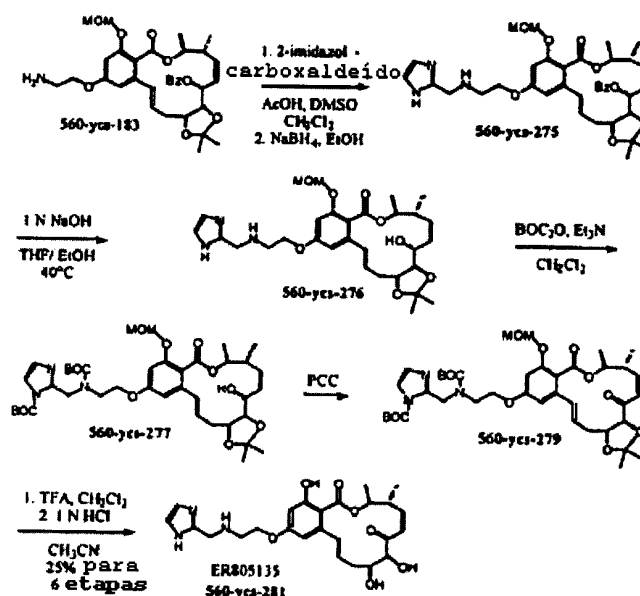
Todas as transformações acima foram realizadas em condições idênticas as séries anteriores.

Preparação de ER804730:



ER804730 foi preparado de modo semelhante ao
5 ER804104 a partir de 560-ycs-171.

Preparação de ER805135:



2-Imidazol-carboxialdeído (96 mg, 1,0 mmol) em 0,5 ml de DMSO foi introduzido a uma mistura de **560-ycs-183** (0,30 g, 0,50 mmol) e crivos moleculares 4A (0,30 g) em 5 ml de CH_2Cl_2 . A mistura foi agitada por 30 minutos a temperatura ambiente após a adição de AcOH (28 μL , 0,50 mmol). K_2CO_3 sólido (0,14 g, 1,0 mmol), celite (0,5 g) e 10 ml de Et_2O foram adicionados e a mistura foi filtrada. O filtrado foi concentrado, antes o mesmo foi dissolvido em 5 ml de EtOH e tratado com NaBH_4 a temperatura ambiente por 5

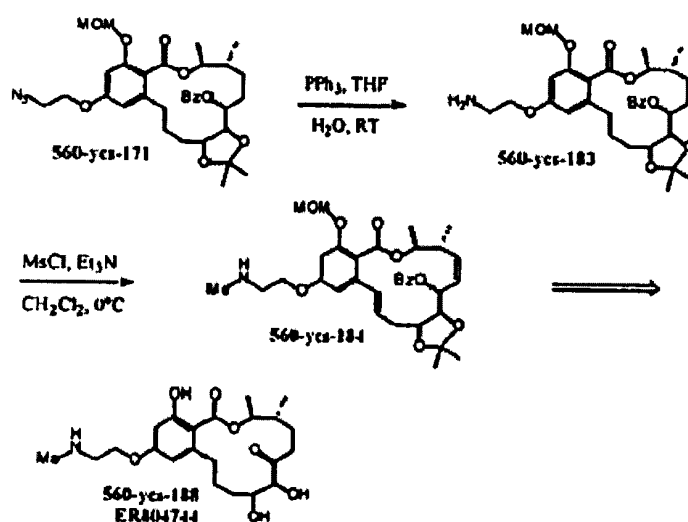
minutos. A mistura foi então diluída com salmoura e EtOAc. Camada orgânica foi seca e concentrada para fornecer **560-yics-275** (0,27 g, 0,40 mmol) com 80% de rendimento. MS: 676 ($M^{+}+1$, 100%).

5 Transformações a partir de **560-yics-275** a **560-yics-276** e **560-yics-277** a **560-yics-279** foram semelhantes as do procedimento para preparação de **ER804104**.

10 Boc_2O (0,27 g, 1,2 mmol) foi adicionado a uma solução de **560-yics-276** (0,29 g, 0,50 mmol) e Et_3N (0,21 ml, 1,5 mmol) em 5 ml de CH_2Cl_2 . A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 12 horas antes ela foi concentrada e purificada por cromatografia de sílica gel para prover **560-yics-277** (0,34 g, 0,44 mmol) com 88% de rendimento. MS: 794 ($M^{+}+\text{Na}$, 100%).

15 Uma solução de **560-yics-279** (0,22 g, 0,29 mmol) em 2 ml de TFA e 2 ml de CH_2Cl_2 foi saturada a temperatura ambiente por 30 minutos, antes ela foi concentrada e dissolvida em 2 ml de CH_3CN e 2 ml de 1 N HCl. A solução foi diluída com 10:1 $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$, após isto a mesma foi
20 agitada a temperatura ambiente por 12 horas. A fase orgânica foi lavada com NaHCO_3 , concentrada e purificada por cromatografia de sílica gel para fornecer **ER-805135** (60 mg, 0,12 mmol) em 25% rendimento total por 6 etapas.

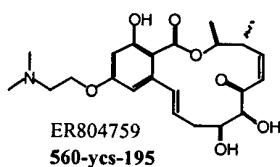
Preparação de ER804744:



Ph₃P (35 mg, 0,14 mmol) foi adicionada a uma solução de 560-ycs-171 (28 mg, 0,045 mmol) em 3 ml de 2:1 THF-H₂O. A solução foi agitada por 12 horas a temperatura ambiente antes todos os voláteis foram evaporados e o resíduo bruto foi dissolvido em 2 ml de CH₂Cl₂. Et₃N (44 μL, 0,32 mmol) e MsCl (17 μL, 0,22 mmol) foram adicionados a 0°C. A mistura foi agitada a 0°C por 10 minutos antes a mesma foi lavada com NaHCO₃ e concentrada para prover 560-ycs-184 (21 mg, 0,031 mmol) em 69% por 2 etapas.

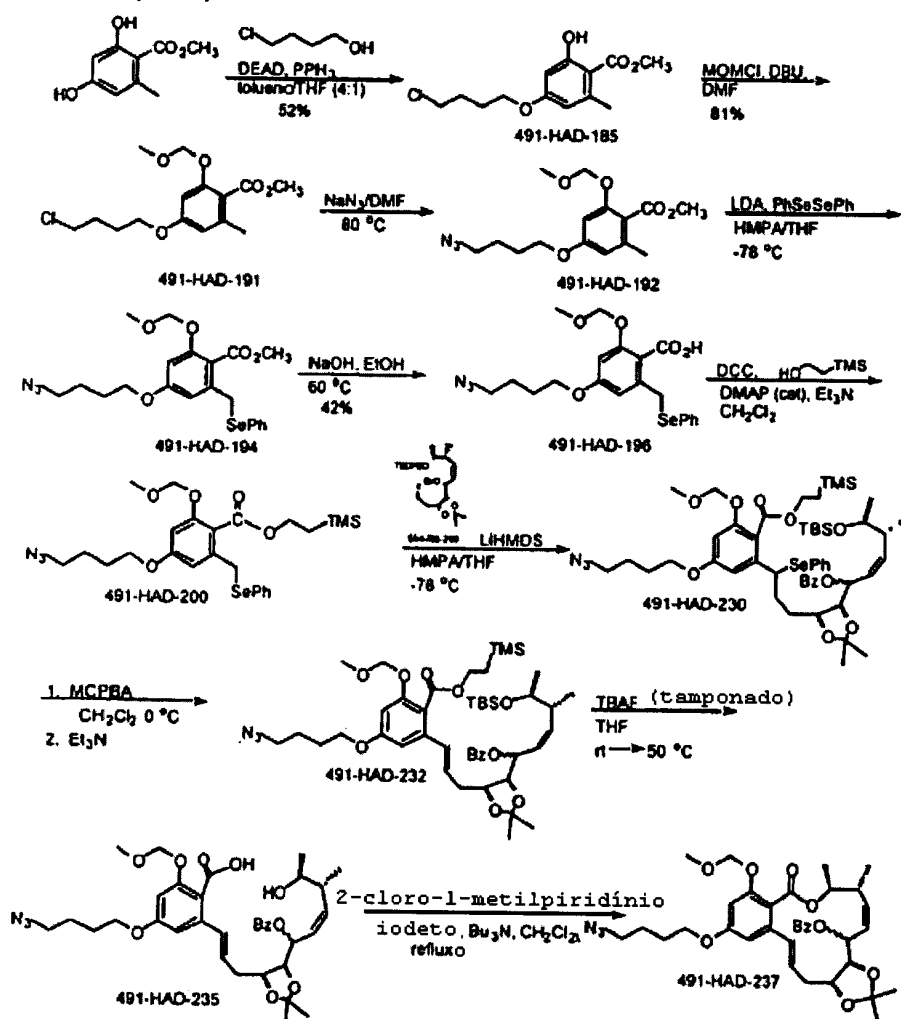
ER804744 foi preparado de modo semelhante ao ER804101 a partir de 560-ycs-184.

Preparação de ER804759:



ER804759 foi preparado de modo semelhante ao ER804606 a partir de 560-ycs-36 e 2-(N,N-dimetilamino)-1-etanol.

Preparação do Intermediário Comum do ligante de carbono 4 (C14)



491-HAD-185I

Clorobutan-1-ol (15,5 g, 143 mmol) e DEAD (28,8 g, 165 mmol) foram adicionados simultaneamente por 45 minutos a uma solução resfriada (0°C banho de gelo/água) de toluido difenólico (20,0 g, 110 mmol) em THF (175 ml) e tolueno (700 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio. Então, o banho de gelo/água foi removido e a mistura de reação foi deixada aquecer para temperatura ambiente Após agitação por 2 horas e meia, condições de operação padrão Mitsunobu seguidas por cromatografia flash (sílica gel, 5-10% EtOAc /hexanos) renderam 491-HAD-185 como um sólido incolor (15,66 g, 52%)

491-HAD-191

DBU (59,0 g, 388 mmol) foi adicionado gota a gota a uma solução resfriada (sal/banho de gelo) de **491-HAD-185** (14,4 g, 52,9 mmol) DMF (200 ml sob atmosfera de nitrogênio) seguido por éter clorometila metílico (26,7 g, 332 mmol). Após agitação por meia hora, água (200 ml) foi adicionada e a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 . Os extratos combinados de CH_2Cl_2 foram secos com Na_2SO_4 anidro e solvente foi removido por pressão reduzida. Cromatografia flash (sílica gel, 15% EtOAc/hexanos) forneceu **491-HAD-191** como óleo incolor (13,9 g, 81%).

491-HAD-192

Azida de sódio (8,64 g, 133 mmol) foi adicionada a uma solução de **491-HAD-191** em DMF (150 ml) e a suspensão foi aquecida a 80°C . Após agitação por 2 horas, água (200 ml) e CH_2Cl_2 (150 ml) foram adicionados. A fase aquosa foi extraída várias vezes com CH_2Cl_2 , seca com Na_2SO_4 anidro e solvente removido sob pressão reduzida. Cromatografia flash (sílica gel, 20% EtOAc/hexanos) forneceu **491-HAD-192** como um óleo amarelo pálido (12,9 g, 90%).

491-HAD-194

Diisopropilamina de lítio foi preparada sob atmosfera de nitrogênio de modo comum, a partir de diisopropilamina (12,8 ml, 91,5 mmol) e n-butilítio em 5% HMPA/THF (150 ml) em frasco equipado com agitação mecânica no cabeçote Solução de LDA foi resfriada para -78°C (gelo seco/banho de acetona). Em seguida, uma solução de **491-HAD-192** em 5% HMPA/THF (35 ml) foi adicionada. Após agitação 20 minutos, uma solução de disselenido de difenila (12,4 g, 39,7 mmol) em 5% HMPA/THF (35 ml) foi adicionada. Pequena

quantidade de intermediário foi observada e mais solvente (20 ml) foi adicionado em uma tentativa de criar uma solução homogênea. Após agitação por 2 horas e meia, NH_4Cl aquoso foi adicionado e a fase aquosa foi extraída várias
5 vezes com EtOAc. Extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos com Na_2SO_4 anidro e solvente foi evaporado sob pressão reduzida. **491-HAD-194** ligeiramente impuro foi obtido como um óleo amarelo (3,95 g, 21%) seguindo cromatografia flash (sílica gel, 20-100%
10 hexanos/ CH_2Cl_2 , 2% EtOAc/ CH_2Cl_2).

491-HAD-196

Uma solução de **491-HAD-194** (3,94 g, 8,24 mmol) em etanol (200 prova, 24,5 ml) e 2,5 N NaOH (16,5 ml, 41,3 mmol) foi aquecida a 60°C . Após agitação por 2 dias, a
15 solução de reação foi então diluída com água e hexanos e a camada aquosa foi acidificada com NaHSO_3 e extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram secos com Na_2SO_4 anidro e evaporação do solvente sob pressão reduzida para fornecer **491-HAD-196** (3,71 g) como um sólido amarelo
20 pálido. **491-HAD-196** não foi purificado e foi passado diretamente para a próxima etapa.

491-HAD-200

A frasco equipado com entrada de nitrogênio foi carregado com **491-HAD-196** (3,70 g, 7,97 mmol), CH_2Cl_2 (56
25 ml), DCC (6,58 g, 31,9 mmol), DMAP (97,3 mg, 0,797 mmol) e trietilamina (4,44 ml, 31,9 mmol). Após agitação vários minutos, 2-(trimetilsilil) etanol foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida a 35°C por 3 dias, então agitada mais 10-15 horas a temperatura ambiente Tolueno
30 (100 ml) foi adicionado e a mistura de reação foi filtrada.

O filtrado foi lavado com solução de NaHCO_3 aquosa, saturada seguido por salmoura, seco com Na_2SO_4 anidro e solvente foi removido sob pressão reduzida. Cromatografia flash (sílica gel, 20% EtOAc/hexanos) forneceu **491-HAD-200** (1,89 g, 42%) como um óleo incolor.

491-HAD-230

Uma solução contendo iodeto **554-RB-260** (1,04 g, 1,72 mmol) e **491-HAD-200** (2,53 mmol) em 5% HMPA/THF (2,53 ml), sob atmosfera de nitrogênio, foi resfriada para -78°C (gelo seco/banho de acetona) e um recipiente de reação foi revestido contra luz. 1M LiHMDS em THF (2,53 ml, 2,53 mmol) foi adicionado por 75 minutos por bomba de seringa. Após agitação por mais 40 minutos a -78°C , NH_4Cl aquoso foi adicionado e a fase aquosa foi extraída várias vezes com EtOAc. Extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos com Na_2SO_4 anidro e solvente evaporado sob pressão reduzida. Cromatografia flash (sílica gel, 5-10-15% EtOAc/hexanos) forneceu **491-HAD-230** ligeiramente impuro (pequena quantidade 491-HAD-200) (1,86 g) como um óleo incolor.

491-HAD-232

Uma solução de **491-HAD-230** (1,89 g, 1,82 mmol) em CH_2Cl_2 (26 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio, foi resfriada para 0°C (banho de gelo/água). Em seguida *m*-CPBA (57% 1,65 g, 5,46 mmol) foi adicionado em uma porção. Após agitação por 1 hora e meia, trietilamina foi adicionada e banho de gelo/água foi removido. Após agitação por mais uma hora a temperatura ambiente, a mistura de reação foi resfriada com banho de gelo/água e uma solução composta de 10% v/v $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (aquoso, saturado)/ NaHCO_3 (aquoso,

saturado) foi adicionada. A fase aquosa foi extraída várias vezes com CH_2Cl_2 . Extratos combinados de CH_2Cl_2 foram lavados com NaHCO_3 saturado, secos com Na_2SO_4 anidro e solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Cromatografia flash do resíduo (sílica gel, 15% EtOAc/hexanos) forneceu 5 **491-HAD-232** como um óleo amarelo pálido (0,96 g 63% por duas etapas).

491-HAD-235

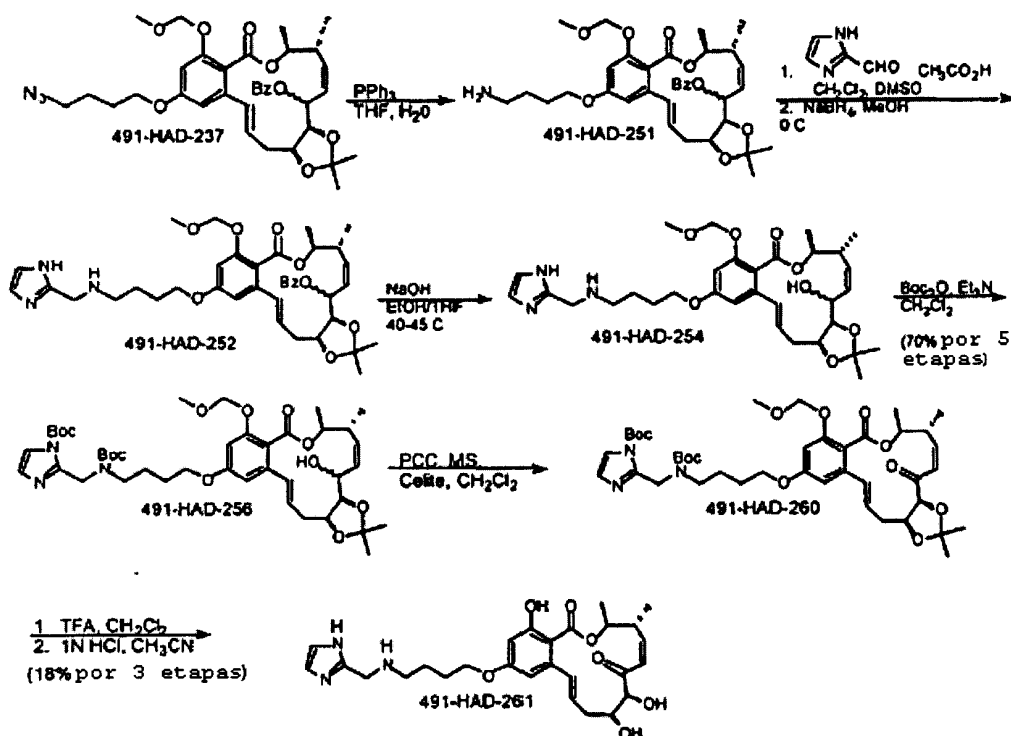
A uma solução de **491-HAD-232** (0,96 g, 1,1 mmol) em 10 THF (5 ml), sob atmosfera de nitrogênio, uma solução de TBAF (1M/THF) (5,45 ml, 5,45 mmol), tamponada com imidazol·HCl (0,14 g, 1,3 mmol) foi adicionada e a solução de reação foi deixada agitar a temperatura ambiente. Após agitação por 4 dias, mais TBAF (1M em THF) (2,2 ml, 2,2 15 mmol) foi introduzido a um frasco de reação e aquecimento foi aumentado a 50°C. Após agitação por 15 horas, o aquecimento parou e foi resfriado para temperatura ambiente, a solução aquosa saturada de NH_4Cl foi adicionada. A fase aquosa foi extraída várias vezes com 20 EtOAc. A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca com Na_2SO_4 anidro e solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi usado na próxima etapa sem purificação.

491-HAD-237

25 A uma solução contendo iodeto de 2-cloro-1-metilpirídio (1,65 g, 6,47 mmol), CH_2Cl_2 (80 ml) e tributilamina (1,54 ml, 6,47 mmol), aquecida ao refluxo sob uma atmosfera de nitrogênio, uma solução de **491-HAD-235** bruto em diclorometano (160 ml) foi adicionada por 3 horas 30 e meia usando bomba de seringa. Após agitação por mais uma

hora, o calor foi desligado e a reação foi então deixada agitar a temperatura ambiente por toda a noite. A solução de reação então foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com EtOAc e água. A fase aquosa foi
 5 extraída várias vezes com EtOAc e a fase orgânica combinada foi lavada com 0,05 M HCl (3 x 85 ml), NaHCO₃ aquoso, saturado e salmoura sucessivamente, seca com Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. Cromatografia flash do resíduo (sílica gel, 30% acetato de etila) forneceu 491-
 10 HAD-237 como um gel amarelo pálido (0,46 g, 65% por duas etapas).

Preparação de Análogo de Imidazol C.14, ER805023:



491-HAD-251

Uma solução de 491-HAD-237 (71,4 mg, 0,110 mmol),
 15 trifenilfosfina (86,5 mg, 0,330 mmol) em THF (2 ml) e água (1 ml) foi agitada a temperatura ambiente. Após agitação por aproximadamente 17 horas, a solução de reação foi

concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi azeotropado várias vezes com tolueno e usado diretamente na próxima reação, sem purificação.

491-HAD-252

5 A um frasco carregado com **491-HAD-254** (0,110 mmol) e crivos moleculares (4A) em CH_2Cl_2 , 2-imidazolcarboxaldeído (21,1 mg, 0,220 mmol) em DMSO seco (0,30 ml) foi adicionado seguido por ácido acético (6,3 μl). Após agitação por 45 minutos a temperatura ambiente, K_2CO_3 anidro (0,030 g) foi
10 adicionado. A mistura de reação foi subsequentelemente diluída com éter dietílico e filtrada. Seguindo a remoção do solvente, o resíduo foi re-dissolvido em metanol e a solução resultante resfriada com banho de gelo/água e NaBH_4 (0,020 g, 0,53 mmol) foi adicionada. Após agitação por 20
15 minutos, solução de salmoura foi adicionada e a fase aquosa foi extraída várias vezes com EtOAc. Extratos combinados de EtOAc foram secos com Na_2SO_4 anidro e concentrados. O resíduo bruto não foi purificado e foi usado diretamente na próxima reação.

20 **491-HAD-254**

Uma solução contendo **491-HAD-252** (0,110 mmol), 1 N NaOH (3,30 ml, 3,30 mmol), etanol (3,3 ml) e THF (1,6 ml) foi agitada a 40-45°C. Após 16 horas, água foi adicionada seguido por CH_2Cl_2 . A fase aquosa foi extraída várias vezes
25 com CH_2Cl_2 e as fases orgânicas combinadas foram secas com Na_2SO_4 anidro e concentrada. O resíduo bruto não foi purificado e foi usado diretamente na próxima reação.

491-HAD-256

Uma solução de **491-HAD-254** (0,110 mmol),
30 trietilamina (46,0 μL , 0,330 mmol) e anidrido Boc (60,0 mg,

0,275 mmol) em CH_2Cl_2 foi agitada sob uma atmosfera de nitrogênio a temperatura ambiente por 4 dias. Mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. Cromatografia flash (gradiente de solvente usado: 20% EtOAc/hexanos, 30% EtOAc/hexanos, 50% EtOAc/hexanos, 75% EtOAc/hexanos) rendeu **491-HAD-256** com um gel incolor (61,2 mg 70% por 4 etapas).

491-HAD-260

Mistura de reação contendo **491-HAD-256** (59,1 mg, 0,0739 mmol), crivos moleculares (4 47,8 mg), Celite (47,8 mg) e PCC (47,8 mg, 0,222 mmol) em CH_2Cl_2 (1,70 ml) foi agitada sob uma atmosfera de nitrogênio a temperatura ambiente por 1 hora. Trietilamina (30,8 μL , 0,222 mmol) foi adicionada e mistura de reação foi agitada por mais 15 minutos. Éter dietílico foi adicionado e a mistura de reação foi filtrada através de celite. Volume do filtrado foi reduzido e cromatografia flash (100% EtOAc) forneceu **491-HAD-260** ligeiramente impuro como um óleo incolor (90,9 mg).

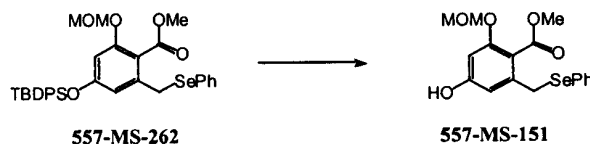
491-HAD-261

A uma solução de **491-HAD-260** em CH_2Cl_2 (0,60 ml), sob uma atmosfera de nitrogênio, foi adicionado TFA. Após agitação 30 minutos a temperatura ambiente, solvente e voláteis foram removidos por evaporação giratória. Acetonitrila (0,6 ml) e 1 N HCl (0,60 ml, 0,60 mmol) foram adicionados ao resíduo. Após agitação por 19 horas a temperatura ambiente, mistura de reação foi resfriada com banho de gelo/água e a solução aquosa saturada de NaHCO_3 foi adicionada. A fase aquosa foi extraída várias vezes com CHCl_3 então uma vez com 10% metanol/ CHCl_3 . Extratos combinados de CHCl_3 foram secos com Na_2SO_4 anidro e

concentrados por pressão reduzida. Cromatografia flash (MeOH: CH₂Cl₂: 2 m NH₃/MeOH 5:95:1, 10:90:1, 15:85:1) rendeu **491-HAD-261**, **ER805023** como um sólido esbranquiçado (6,8 mg, 18% por 3 etapas).

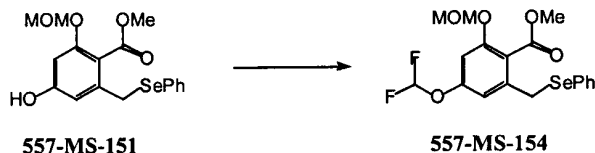
5 **Preparação do composto ER-804446 (C14 difluormetóxi)**

Etapa 1



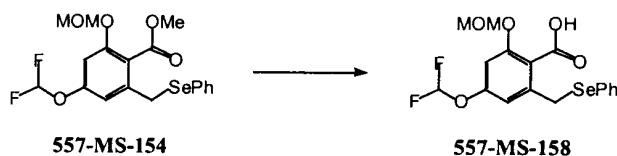
A uma solução do composto **557-MS-262** (4,14 g, 6,69 mmol) em THF (40 ml) foi adicionada uma solução 1 M de TBAF (6,69 ml; 6,69 mmol). A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente por 30 minutos então trabalhada da maneira comum. Purificação cromatográfica forneceu o composto **557-MS-151** (2,34 g, 92%).

Etapa 2



A uma solução vigorosamente agitada do composto **557-MS-151** (520 mg, 1,36 mmol) em dioxano (2 ml) a 55-60°C, foi adicionada solução pré-aquecida (50°C) aquosa de NaOH a 40% (2 ml). Uma corrente de gás clorodifluorometano foi então admitida continuamente a uma mistura de reação via um tubo de entrada de gás (a ponta do qual foi posicionada abaixo da superfície da mistura de reação). Após 25 minutos a mistura de reação foi trabalhada da maneira comum. Purificação cromatográfica forneceu o composto **557-MS-154** (329 mg, 56%).

Etapa 3



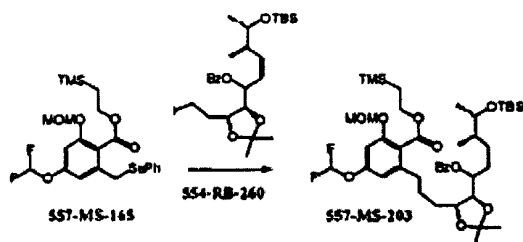
Uma solução de **557-MS-154** (455 mg, 1,05 mmol) em etanol (5 ml) foi tratada com solução aquosa de NaOH a 40% (2 ml) e aquecida sob refluxo por 16 horas. A mistura de
5 reação foi resfriada para temperatura ambiente, diluída com água e então lavada com éter dietílico. A fase aquosa foi acidificada (com resfriamento) para pH 3 por adição, gota a gota, de ácido clorídrico aquoso concentrado. Extração com éter dietílico (x4) seguido por secagem etc., forneceu o
10 composto **557-MS-158** (384 mg, 88%).

Etapa 4



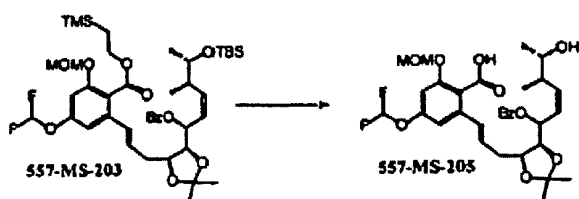
Uma solução do composto **557-MS-158** (384 mg, 0,92 mmol) em éter dietílico (8 ml) foi tratada com tolueno (2
15 ml), trifenilfosfina (290 mg, 1,10 mmol), e 2-(trimetilsilil) etanol (0,172 ml, 1,20 mmol), então resfriada para 0°C sob uma atmosfera inerte. Azidodicarboxilato de dietila (0,174 ml, 1,10 mmol) foi adicionado, gota a gota e a mistura de reação então deixada
20 aquecer para temperatura ambiente. Após 3 horas a mistura de reação foi trabalhada da maneira comum. Purificação cromatográfica forneceu o composto **557-MS-165** (410 mg, 86%).

Etapa 5



Uma mistura de composto 557-MS-165 (410 mg, 0,79 mmol) e composto 554-RB-260 (523 mg, 0,72 mmol) foi dissolvida em THF (3,2 ml), tratada com HMPA (0,6 ml) e então resfriada para -78°C sob uma atmosfera inerte. A solução 0,5 M de LiHMDS em THF (1,73 ml, 0,864 mmol) foi então adicionada, gota a gota por aproximadamente 15 minutos. A mistura de reação foi agitada a -78°C por 40 minutos, então aquecida a 0°C . O produto bruto intermediário foi trabalhado da maneira comum e então dissolvido em diclorometano (12 ml) e resfriada para 0°C . Uma solução de aproximadamente 55% *m*-CPBA (452 mg) em diclorometano (8 ml) foi adicionada em porções. Após 40 minutos trietilamina (1 ml) foi adicionada e a mistura de reação foi trabalhada da maneira comum. Purificação cromatográfica forneceu o composto 557-MS-203 (552 mg, 80%).

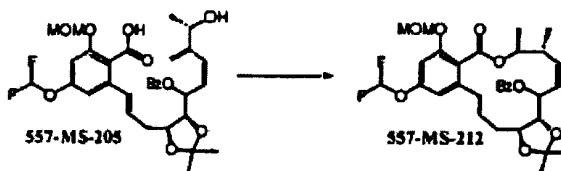
Etapa 6



Uma solução do composto 557-MS-203 (552 mg, 0,575 mmol) em THF (5,75 ml) foi tratada com uma solução 1 M de TBAF em THF (11,5 ml, 11,5 mmol) então aquecida a 60°C por aproximadamente 3 horas. O trabalho habitual forneceu o

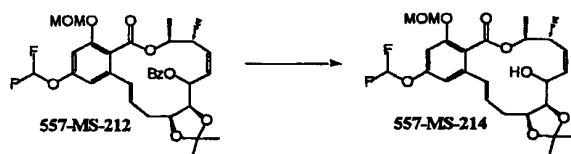
composto bruto **557-MS-205** (350 mg), que foi usado no próximo estágio sem purificação.

Etapa 7



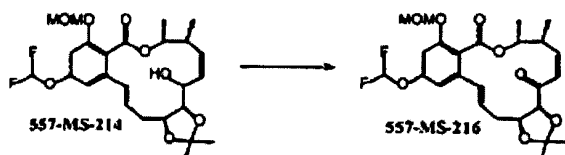
Uma solução de composto bruto **557-MS-205** (presumindo-se que contenha 0,32 mmol) em dicloroetano (66 ml) foi adicionada lentamente a uma solução aquecida (85°C) de iodeto de 2-cloro-1-metilpiridínio (824 mg, 3,2 mmol) e tri-*n*-butilamina (0,768 ml, 3,2 mmol) em dicloroetano (100 ml). A mistura de reação foi aquecida a 85°C por 1 hora após adição completa então resfriada para temperatura ambiente. O trabalho habitual e purificação cromatográfica forneceram o composto **557-MS-212** (93 mg, 48% do composto **557-MS-203**).

Etapa 8



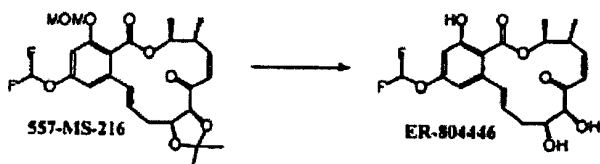
Uma solução do composto **557-MS-212** (93 mg, 0,15 mmol) em THF (6 ml) e etanol (12 ml) foi tratada com solução aquosa de NaOH 1M (2,5 ml) e aquecida a 60°C por uma hora e meia, então a 70°C por 1 hora. O trabalho habitual forneceu o composto bruto **557-MS-214** (74 mg), que foi usado no próximo estágio sem purificação.

Etapa 9



Uma solução de composto bruto **557-MS-214** (89 mg, 0,178 mmol) em diclorometano (10 ml) foi tratada com PCC (462 mg, 2,14 mmol) em presença de crivos moleculares pulverizados 4Å (462 mg). A mistura de reação foi agitada vigorosamente por 120 minutos a temperatura ambiente. Basificação com excesso de trietilamina, seguido por purificação cromatográfica forneceu o composto **557-MS-216** (53 mg, 60% do composto **557-MS-212**).

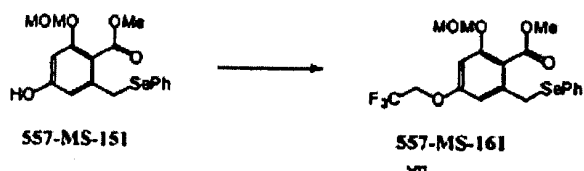
Etapa 10



Uma solução do composto **557-MS-216** (53 mg, 0,106 mmol) em uma mistura de acetonitrila (7 ml) e diclorometano (1,7 ml) foi tratada com ácido fluorídrico aquoso a 48% (1,7 ml). Após 35 minutos a temperatura ambiente o trabalho habitual, seguido por purificação cromatográfica, forneceu o composto **ER-804446** (40 mg, 91%) (m/z : 411,3 [$M+1$; 100%]).

Preparação do Composto ER-804387 (C14 trifluoretóxi)

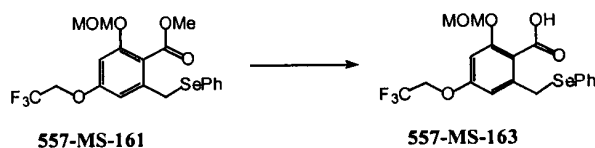
Etapa 1



A uma solução de **557-MS-151** (1 g, 2,62 mmol) em acetona (20 ml) foram adicionados carbonato de potássio (440 mg, 3,14 mmol) e 2,2,2-trifluoroetil triclorometanossulfonato (880 mg, 3,14 mmol). A mistura de

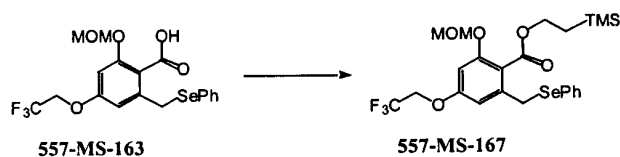
reação foi aquecida a 70°C por 2 horas então tratada com alíquotas adicionais de carbonato de potássio (440 mg; 3,14 mmol) e 2,2,2-trifluoroetil triclorometanossulfonato (880 mg, 3,14 mmol). Após um adicional de 2 horas a 70°C a
5 mistura de reação foi trabalhada da maneira comum. Purificação cromatográfica forneceu o composto **557-MS-161** (760 mg, 63%).

Etapa 2



10 Uma solução de **557-MS-161** (760 mg, 1,64 mmol) em etanol (5 ml) foi tratada com solução aquosa de NaOH a 40% (2 ml) e aquecida sob refluxo por 16 horas. A mistura de reação foi resfriada para temperatura ambiente, diluída com água e então lavada com éter dietílico. A fase aquosa foi
15 acidificada (com resfriamento) para pH 3 por adição, gota a gota de ácido clorídrico aquoso concentrado. Extração com éter dietílico (x4) seguido por secagem etc., forneceu o composto **557-MS-163** (648 mg, 88%).

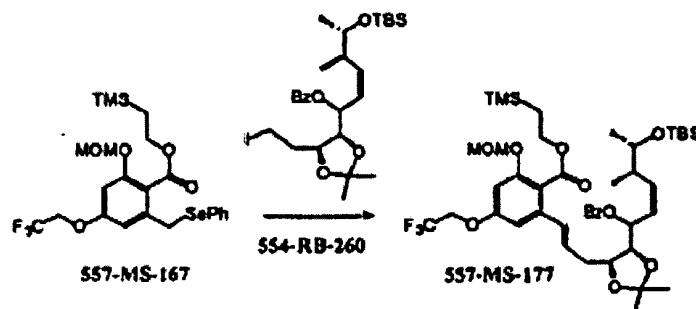
Etapa 3



20 Uma solução do composto **557-MS-163** (648 mg, 1,44 mmol) em éter dietílico (12 ml) foi tratada com tolueno (3 ml), trifenilfosfina (454 mg, 1,73 mmol), e 2-(trimetilsilil) etanol (0,269 ml, 1,875 mmol), então resfriada para 0°C sob uma atmosfera inerte
25 Azidodicarboxilato de dietila (0,272 ml, 1,73 mmol) foi adicionada gota a gota e a mistura de reação então deixada

aquecer para temperatura ambiente Após uma hora e meia a mistura de reação foi trabalhada da maneira comum. Purificação cromatográfica forneceu o composto **557-MS-167** (730 mg, 92%).

5 Etapa 4

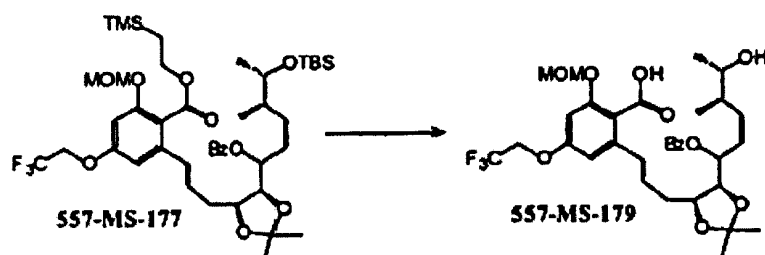


Uma mistura de composto **557-MS-167** (730 mg, 1,33 mmol) e composto **554-RB-260** (885 mg, 1,21 mmol) foi dissolvida em THF (9 ml), tratada com HMPA (1 ml) e então resfriada para -78°C sob uma atmosfera inerte A solução 0,5 M de LiHMDS em THF (2,9 ml, 1,45 mmol) foi então adicionada gota a gota por aproximadamente 20 minutos. A mistura de reação foi agitada a -78°C por 35 minutos, então aquecida a 0°C. O produto bruto intermediário foi trabalhado da maneira comum e purificado parcialmente por cromatografia.

15 O intermediário foi dissolvido em diclorometano (15 ml) e resfriado para 0°C. Uma solução de aproximadamente 55% ácido meta-cloroperbenzóico (612 mg) em diclorometano (10 ml) foi adicionada em porções. Após 30 minutos trietilamina (1,37 ml) foi adicionada e o trabalho habitual, seguido por

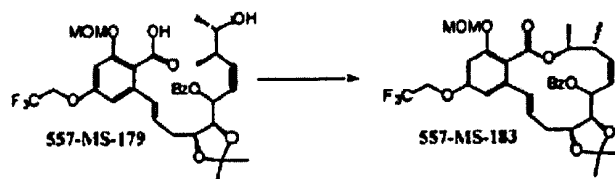
20 purificação cromatográfica parcial, forneceu o composto impuro **557-MS-177** (950 mg), que foi usado no próximo estágio sem purificação adicional.

Etapa 5



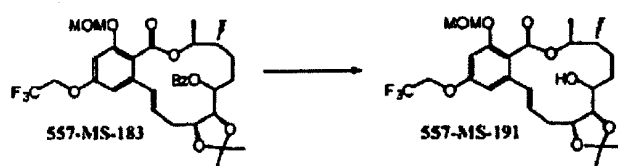
Uma solução de composto bruto **557-MS-177** (475 mg, presumindo-se que contenha 0,479 mmol) em uma solução 1 M de TBAF em THF (9,58 ml; 9,58 mmol) foi aquecida a 50°C por aproximadamente 7 horas. O trabalho habitual forneceu o composto bruto **557-MS-179** (300 mg), que foi usado no próximo estágio sem purificação.

Etapa 6



Uma solução de composto bruto **557-MS-179** (presumindo-se que contenha 0,153 mmol) em dicloroetano (30 ml) foi adicionada lentamente a uma solução aquecida (85°C) de iodeto de 2-cloro-1-metilpiridínio (391 mg, 1,53 mmol) e tri-*n*-butilamina (0,365 ml, 1,53 mmol) em dicloroetano (100 ml). A mistura de reação foi aquecida a 85°C por 1 hora após adição completa, então resfriada para temperatura ambiente. O trabalho habitual e purificação cromatográfica forneceram o composto **557-MS-183** (40 mg, 41% do composto **557-MS-167**).

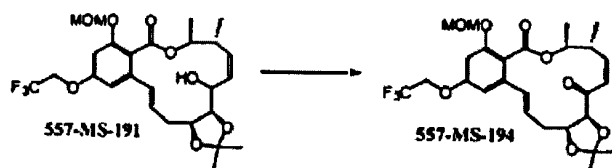
Etapa 7



Uma solução do composto **557-MS-183** (40 mg, 0,063 mmol) em THF (2,5 ml) e etanol (5 ml) foi tratada com solução aquosa de NaOH 1M (1 ml) e aquecida a 60°C por 3 horas e meia. O trabalho habitual forneceu o composto bruto

5 **557-MS-191** (32 mg), que foi usado no próximo estágio sem purificação.

Etapa 8

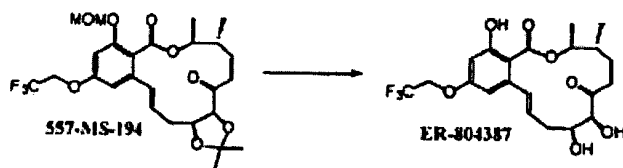


Uma solução de composto bruto **557-MS-191** (52 mg, 0,098 mmol) em diclorometano (6 ml) foi tratada com PCC

10 (253 mg, 1,18 mmol) em presença de crivos moleculares pulverizados de 4Å (253 mg). A mistura de reação foi agitada vigorosamente por 3 horas a temperatura ambiente. Basificação com excesso de trietilamina, seguido por purificação cromatográfica forneceu o composto **557-MS-194**

15 (39,3 mg, 76% do composto **557-MS-183**).

Etapa 9

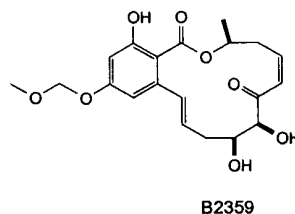
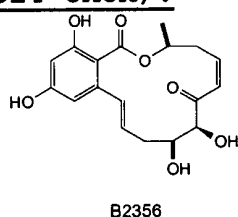


Uma solução do composto **557-MS-194** (23 mg, 0,0435 mmol) em uma mistura de acetonitrila (3,2 ml) e diclorometano (0,8 ml) foi tratada com ácido fluorídrico a

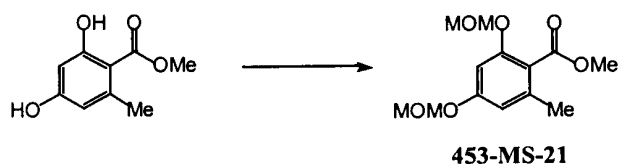
20 48% aquoso (0,8 ml). Após 35 minutos a temperatura ambiente, o trabalho habitual, seguido por purificação cromatográfica, forneceu o composto **ER-804387** (15,8 mg, 82%).

Preparação do Composto B2356 (C14 hidróxi) e

Composto B2359 (C14 OMOM):



Etapa 1

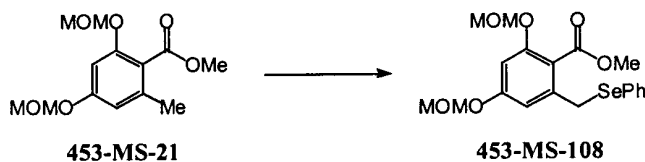


5

Uma solução de 2,4-dihidróxi-6-metilbenzoato de metila (6 g, 32,95 mmol) em DMF seco (10 ml) foi adicionada a uma suspensão bem agitada de hidreto de sódio lavado com hexano (3,95 g, 60% em óleo mineral; aproximadamente 98,85 mmol) em DMF seco (50 ml), a 0°C sob uma atmosfera inerte. A mistura de reação foi agitada a 0°C por 30 minutos então tratada com cloreto de metoximetila (5,26 ml, 69,2 mmol) gota a gota. A mistura de reação foi agitada por 2 horas então trabalhada da maneira comum para fornecer composto 453-MS-21 (8,14 g, 91%).

15

Etapa 2

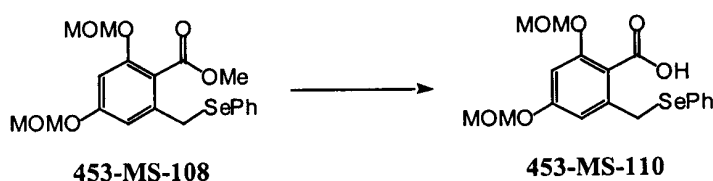


A uma solução de diisopropilamina (3,14 ml, 22,4 mmol) em THF seco (45 ml), a -20°C sob uma atmosfera inerte, foi adicionada gota a gota uma solução 2,5 M de *n*-butilítio em hexanos (8,96 ml, 22,4 mmol). A mistura de reação foi deixada aquecer para 0°C, agitada por 10 minutos

20

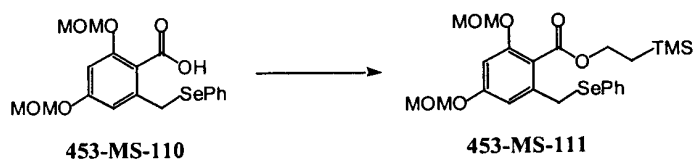
a 0°C, então resfriada para -78°C. Uma solução do composto **453-MS-21** (4,03 g, 14,9 mmol) em THF seco (15 ml) foi adicionada gota a gota. A mistura de reação foi agitada a -78°C por 1 hora, então tratada com uma solução de disselenido de difenila (5,59 g, 17,9 mmol) em THF seco (18 ml). A mistura de reação foi agitada a -78°C por 30 minutos então trabalhada da maneira comum. Purificação cromatográfica forneceu o composto **453-MS-108** (3,47 g, 54%).

10 Etapa 3



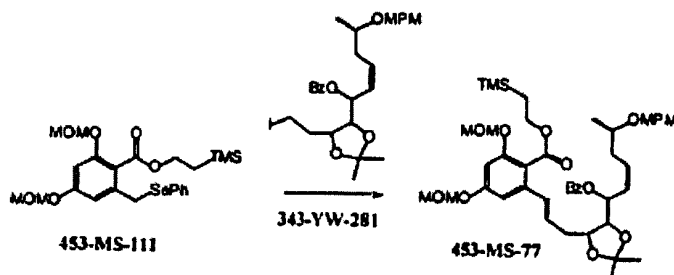
Uma solução do composto **453-MS-108** (2,16 g, 5,08 mmol) em etanol (20 ml) foi tratada com NaOH pulverizado (610 mg, 15,24 mmol) e aquecida sob refluxo por 28 horas. A mistura de reação foi resfriada para temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida (a um volume residual de aproximadamente 5 ml). O resíduo foi dividido entre água e éter dietílico. A fração aquosa foi acidificada para pH 3 por adição lenta de HCl 1M aquoso (aproximadamente 16 ml), com resfriamento. A solução ácida foi extraída com éter dietílico, e o extratos então lavados imediatamente com solução aquosa saturada de salmoura (pelo menos cinco vezes). Secagem etc., forneceu o composto **453-MS-110** (2,016 g, 97%).

25 Etapa 4



A uma solução do composto **453-MS-110** (2,016 g, 4,9 mmol) em éter dietílico (40 ml), a 0°C sob uma atmosfera inerte, foram adicionados tolueno (10 ml), trifenilfosfina (1,41 g, 5,39 mmol), e 2-(trimetilsilil) etanol (0,843 ml, 5,88 mmol). Azidodicarboxilato de dietila (0,849 ml, 5,39 mmol) foi então adicionado gota a gota. A mistura de reação foi deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada por aproximadamente 16 horas. O trabalho habitual seguido por purificação cromatográfica forneceu o composto **453-MS-111** (2,24 g, 90%).

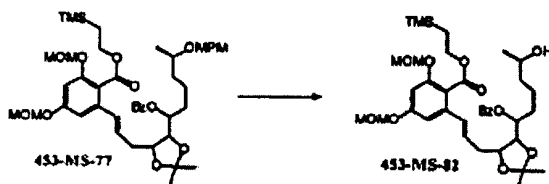
Etapa 5



Uma mistura do composto **453-MS-111** (1,33 g, 2,6 mmol) e composto **343-YW-281** (866 mg, 1,46 mmol) foi dissolvida em uma solução de 10% HMPA em THF (15 ml) e resfriada para -78°C sob uma atmosfera inerte. Uma solução 1M de LiHMDS em THF (2,19 ml, 2,19 mmol) foi então adicionada, gota a gota, por aproximadamente 15 minutos. Após outros 45 minutos uma alíquota extra de solução 1M de LiHMDS em THF foi adicionada (0,438 ml, 0,438 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 0°C e o intermediário o produto bruto trabalhados da maneira comum, e purificados parcialmente por cromatografia. O intermediário foi então dissolvido em diclorometano (14 ml) e resfriada para 0°C. Uma solução de aproximadamente 55% ácido meta-cloroperbenzóico (280 mg) em diclorometano (6 ml) foi

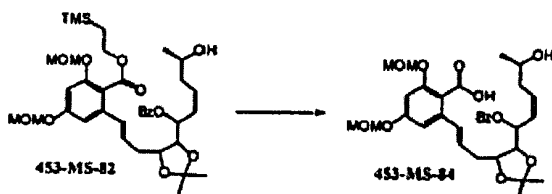
adicionada. Após 10 minutos, *m*-CPBA 55% extra (28 mg) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 0°C por mais 20 minutos, então tratada com trietilamina (1,22 ml) e trabalhada da maneira comum. Purificação cromatográfica
5 forneceu o composto **453-MS-77** (625 mg, 52%).

Etapa 6



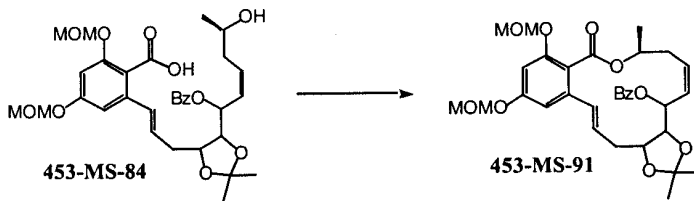
A uma mistura bifásica vigorosamente agitada do composto **453-MS-77** (618 mg, 0,753 mmol), diclorometano (20 ml) e água (10 ml), foi adicionado DDQ (190 mg, 0,84 mmol).
10 Após 1 hora a temperatura ambiente a mistura de reação foi trabalhada da maneira comum. Purificação cromatográfica forneceu o composto **453-MS-82** como uma mistura de 4 diastereoisômeros (381 mg, 72%).

Etapa 7



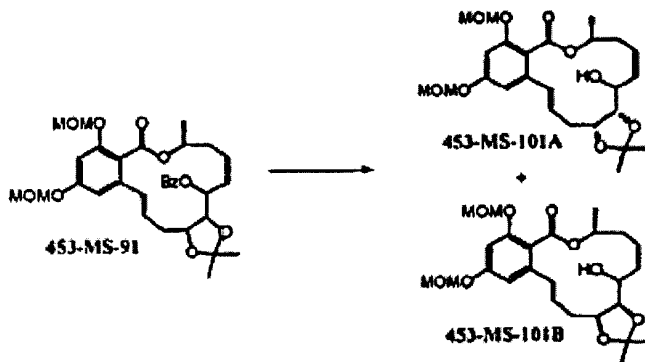
Uma solução do composto **453-MS-82** (381 mg, 0,544 mmol) em THF (10 ml) foi tratada com TBAF (284 mg, 1,09 mmol) e agitada a temperatura ambiente por aproximadamente 16 horas. O trabalho habitual forneceu o composto **453-MS-84** (326 mg, quantitativo), como uma mistura de 4
20 diastereoisômeros.

Etapa 8



A uma solução de trifenilfosfina (109 mg, 0,417 mmol) em THF seco (6 ml), a temperatura ambiente sob uma atmosfera inerte, foi adicionado azidodicarboxilato de dietila (66 µL, 0,417 mmol) gota a gota por aproximadamente 30 segundos. Uma solução do composto **453-MS-84** (167 mg, 0,278 mmol) em THF seco (10 ml) foi adicionada gota a gota por aproximadamente 10 minutos. A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente por 10 minutos então tratada com trifenilfosfina extra (36 mg, 0,137 mmol), seguido por azidodicarboxilato de dietila extra (22 µL, 0,137 mmol). A mistura de reação foi agitada por mais 10 minutos então trabalhada da maneira comum. Purificação cromatográfica parcial forneceu o composto **453-MS-91** (122 mg, 76%) como uma mistura de 4 diastereoisômeros.

Etapa 9



Uma solução do composto **453-MS-91** (70 mg, 0,12 mmol) em etanol (2,5 ml) foi tratada com THF (1,25 ml) e NaOH 1 M aquoso (0,6 ml, 0,6 mmol) e agitada a temperatura ambiente por aproximadamente 6 dias. Purificação cromatográfica

forneceu duas frações de diastereoisômeros parcialmente decompostos:

Fração A (menos polar): uma mistura de 2 diastereoisômeros - composto **453-MS-101A** (24 mg);

5 Fração B (mais polar): uma mistura de 2 diastereoisômeros - composto **453-MS-101B** (25 mg);

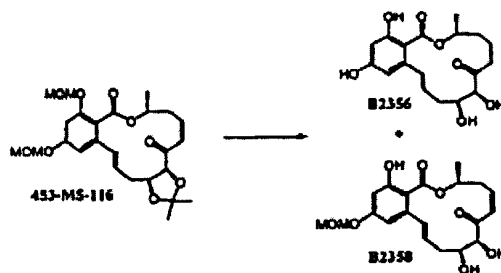
(rendimento total: 49 mg, 86%)

Etapa 10



10 Uma solução do composto **453-MS-101B** (25 mg, 52,3 μmol) em diclorometano (1,5 ml) foi tratada com PCC (135 mg, 0,627 mmol) em presença de crivos moleculares 4Å pulverizados (135 mg). A mistura de reação foi agitada vigorosamente por 40 minutos a temperatura ambiente. Basificação com excesso de trietilamina, seguido por
15 purificação cromatográfica forneceu o composto **453-MS-116** (14 mg, 63%).

Etapa 11



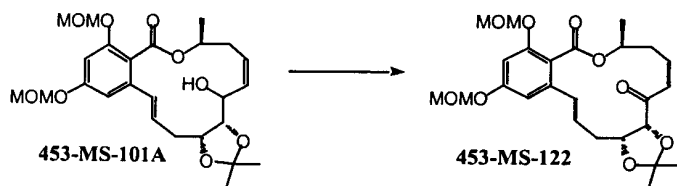
20 Uma solução do composto **453-MS-116** (13 mg, 27,3 μmol) em uma mistura de dioxano (3 ml) e óxido de deutério (3 ml) foi tratada com Dowex® (50WX8-100, 200 mg), e agitada a temperatura ambiente por aproximadamente 16 horas. O trabalho habitual, seguido por purificação usando

HPLC de fase inversa, forneceu o composto **B2356** (2,4 mg, 25%) [m/z : 349,3 ($M+1$, 60%), 161,0 (100%)], e composto **B2358** (2 mg, 20%).

Preparação do Composto B2357 (C14 hidróxi) e

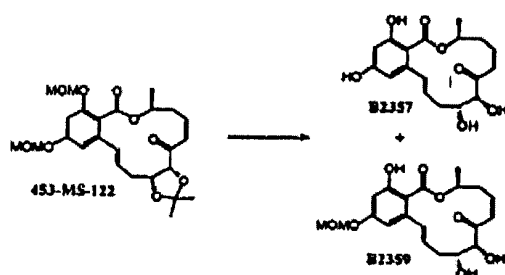
5 Composto B2359 (C14 OMOM):

Etapa 1



Uma solução do composto **453-MS-101A** (24 mg, 50,1 μmol) em diclorometano (2 ml) foi tratada com clorocromato de piridínio (130 mg, 0,602 mmol) em presença de crivos moleculares 4Å pulverizados (130 mg). A mistura de reação foi agitada vigorosamente por 1 hora a temperatura ambiente. Basificação com excesso de trietilamina, seguido por purificação cromatográfica forneceu o composto **453-MS-122** (19 mg, 80%).

Etapa 2

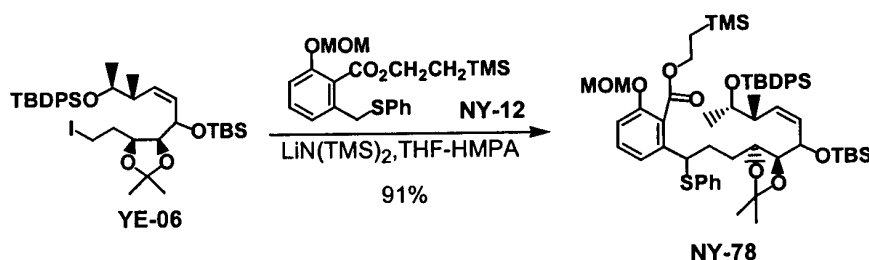


Uma solução do composto **453-MS-122** (21 mg, 44 μmol) em uma mistura de acetonitrila (4,6 ml) e diclorometano (1,1 ml) foi tratada com ácido fluorídrico a 48% aquoso (1,1 ml), e agitada a temperatura ambiente por

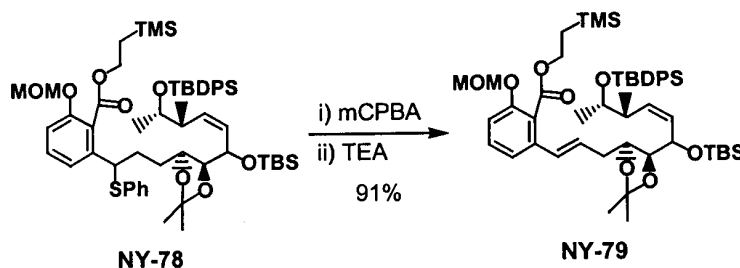
aproximadamente 2 horas. O trabalho habitual, seguido por purificação usando HPLC de fase inversa, forneceu o composto **B2357** (3,5 mg, 23%) [m/z : 349,2 ($M+1$, 50%), 161,0 (100%)], e composto **B2359** (1,6 mg, 10%).

5 Preparação de análogos de C14-C, H, ou halogênio, NF0887, NF2433, NF2435, NF2436, NF2557 e ER-805053,

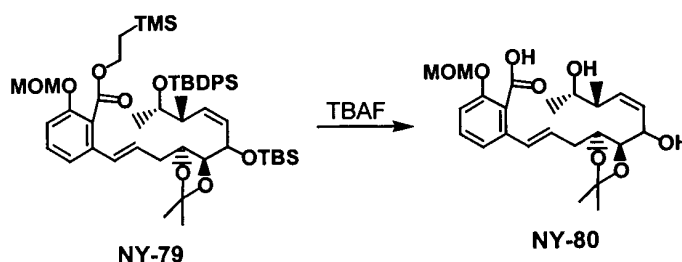
Procedimento sintético para **NF2433**



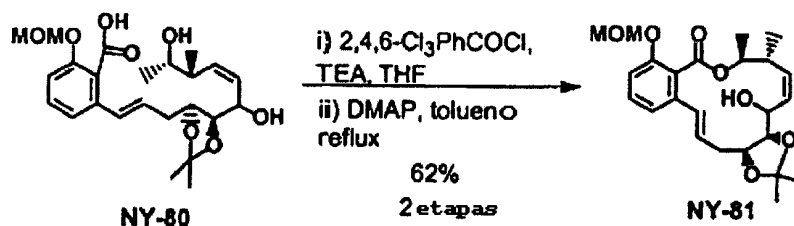
Usando o mesmo procedimento para **16**, **YE-06** (526 mg, 0,714 mmol) foi convertido em **NY-78** (657 mg).



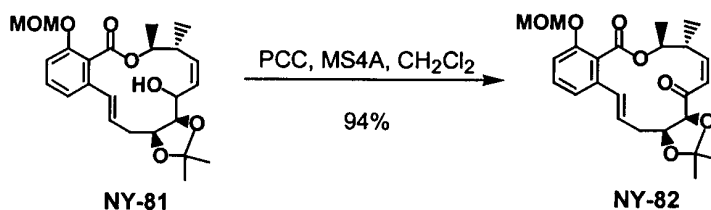
10 Usando o mesmo procedimento para **18**, **NY-78** (653 mg, 0,644 mmol) foi convertido em **NY-79** (529 mg).



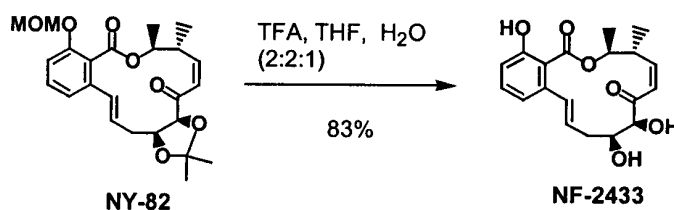
Usando o mesmo procedimento para **509-HD-116**, **NY-79** (528 mg, 0,584 mmol) foi convertido em **NY-80** (231 mg). **NY-80** foi usado sem purificação para a próxima etapa.



Usando o mesmo procedimento para **TM-12**, **NY-80** (230 mg, 0,511 mmol) foi convertido em **NY-81** (157 mg).

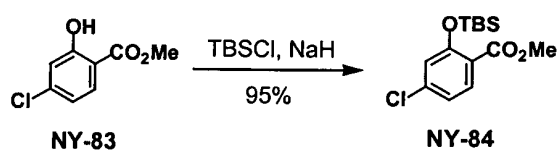


Usando o mesmo procedimento para **509-HD-125**, **NY-81** (127 mg, 0,294 mmol) foi convertido em **NY-82** (118 mg).

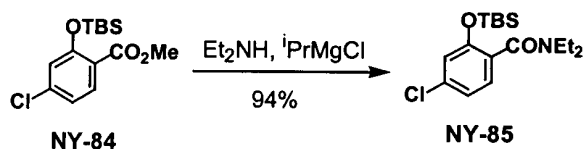


5 Usando o mesmo procedimento para **NF-0675**, **NY-82** (118 mg, 0,274 mmol) foi convertido em **NF-2433** (79 mg).

Procedimento sintético para **NF-2436**

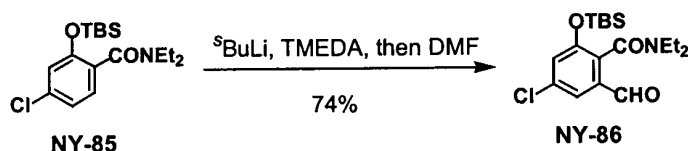


Usando o mesmo procedimento para **9**, **NY-83** (7,46g, 40 mmol) foi convertido em **NY-84** (11,39 g).

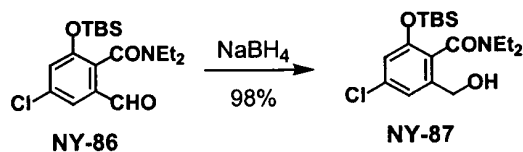


10 A uma mistura de **NY-84** (3g, 10 mmol), Et_2NH (2,07 ml, 20 mmol) e THF (80 ml), cloreto de isopropilmagnésio (2 m em THF, 10 ml, 20 mmol) foi gradualmente adicionado a -30°C . A

mistura de reação foi deixada aquecer para 0°C. A mistura de reação foi saturada com NaHCO₃ saturado e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O produto bruto
 5 foi purificado sob coluna de sílica gel com Hexano/EtOAc, 10:1, 8:1, 6:1 para fornecer 3,21 g de **NY-85**.



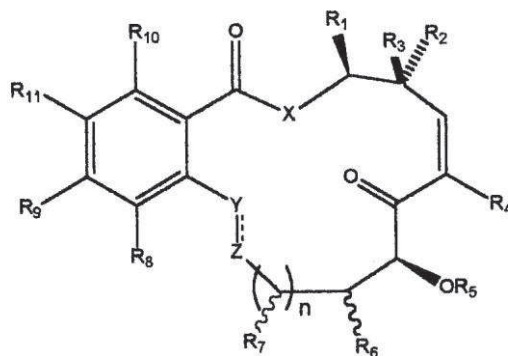
NY-85 (3,2g, 9,36 mmol) e TMEDA (2,2 ml, 14,58 mmol) foram dissolvidos em THF (30 ml) e resfriados para -78°C, sob nitrogênio. Então, *sec*-BuLi (1,3M/ciclohexano, 11 ml, 14,3 mmol) foi lentamente adicionado e a reação foi agitada
 10 a -78°C por 1 hora. DMF (1,4 ml, 18,08 mmol) foi adicionado a solução, então a solução foi agitada a -78°C por 30 minutos. A mistura foi saturada com NH₄Cl saturada e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água,
 15 salmoura e seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado sob coluna de sílica gel com Hexano/EtOAc, 6:1 para fornecer 2,56 g de **NY-86**.



A uma solução de **NY-86** (2,55 g, 6,89 mmol) em MeOH (30 ml), NaBH₄ (260 mg, 6,87 mmol) foi adicionado a 0°C e
 20 agitado por 30 minutos. A mistura de reação foi saturada com NH₄Cl saturado e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada para fornecer 2,5 g de **NY-87**.

REIVINDICAÇÕES

1 - Composto caracterizado pelo fato de possuir a estrutura:



(I)

ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

em que **R₁** é metila;

R₂ é metila e **R₃** é hidrogênio;

R₄ é hidrogênio ou halogênio;

R₅ é hidrogênio ou um grupo de proteção oxigênio;

R₆ é hidrogênio, hidroxila ou hidroxila protegida;

n é 1;

R₇ é hidrogênio;

R₈ é hidrogênio, halogênio, hidroxila, hidroxila

protegida ou alquilóxi;

R₉ é hidroxila, hidroxila protegida, OR₁₂, SR₁₂, NR₁₂R₁₃, -X₁(CH₂)_pX₂-R₁₄ ou é alquila C₁₋₆ opcionalmente substituída com hidroxila, hidroxila protegida, halogênio, amino, amino protegido ou -X₁(CH₂)_pX₂-R₁₄;

onde R₁₂ e R₁₃ são, independentemente para cada ocorrência, hidrogênio, alquila, arila ou heteroarila; ou um grupo de proteção nitrogênio ou um grupo de proteção oxigênio, ou R₁₂ e R₁₃, tomados em conjunto podem formar um anel cíclico saturado ou insaturado contendo 1 a 4 átomos de carbono e 1 a 3 átomos de nitrogênio ou oxigênio, e cada

um de R_{12} e R_{13} é opcional e adicionalmente substituído com uma ou mais ocorrências de hidroxila, hidroxila protegida, alquilóxi, amino, amino protegido, alquilamino, aminoalquila ou halogênio,

5 onde X_1 e X_2 estão, independentemente, ausentes ou são oxigênio, NH ou -N(alquila) ou onde X_2-R_{14} em conjunto são N_3 ou são uma porção heterocíclica saturada ou insaturada,

 p é 2-10, e

10 R_{14} é hidrogênio ou uma porção arila, heteroarila, alquilarila ou alquilheteroarila ou é $-(C=O)NHR_{15}-(C=O)OR_{15}$ ou $-(C=O)R_{15}$, onde cada ocorrência de R_{15} é independentemente hidrogênio, alquila, arila ou heteroarila; ou R_{14} é $-SO_2(R_{16})$, onde R_{16} é uma porção
15 alquila, onde um ou mais de R_{14} , R_{15} ou R_{16} são opcionalmente substituídos com uma ou mais ocorrências de hidroxila, hidroxila protegida, alquilóxi, amino, amino protegido, alquilamino, aminoalquila ou halogênio; ou

R_8 e R_9 podem, quando tomados em conjunto, formar
20 um anel cíclico saturado ou insaturado contendo 1 a 4 átomos de carbono e 1 a 3 átomos de nitrogênio ou oxigênio e é opcionalmente substituído com hidroxila, hidroxila protegida, alquilóxi, amino, amino protegido, alquilamino, aminoalquila ou halogênio;

25 R_{10} é hidroxila, hidroxila protegida ou amino;

R_{11} é hidrogênio;

X é O, NH, N-alquila;

Y é CHR_{17} , O, CR_{17} ou NR_{17} ; e Z é CHR_{18} , C=O ou CR_{18} ,
onde cada ocorrência de R_{17} e R_{18} é hidrogênio, ou R_{17} e R_{18}
30 tomados em conjunto são -O- ou -CH₂-, e Y e Z são ligados

por uma ligação simples ou dupla;

em que o grupo de proteção oxigênio é selecionado de éter metílico, éter metílico substituído, éter etílico substituído, éter benzílico substituído, silil éter, 5 carbonato, acetal e cetal cíclicos;

em que o grupo de proteção nitrogênio é selecionado de carbamato, amido, derivado de imida cíclico, N-alquil amina e N-aril amina, derivado de imina, e derivado de enamina;

10 em que cada grupo alquila independentemente tem de 1 a 6 átomos de carbono;

em que cada grupo aril independentemente é fenil, naftil, tetrahidronaftil, indanil ou indenil substituído ou não-substituído; e

15 em que cada grupo heteroarila independentemente é um radical aromático cíclico substituído ou não-substituído tendo de 5 a 10 átomos de anel, dos quais um átomo do anel é selecionado de S, O e N; zero, um ou dois átomos de anel são heteroátomos adicionais, independentemente selecionado 20 de S, O e N; e os átomos de anel restantes são carbono.

2 - Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

R₁ é metila,

onde os grupos alquila, heteroalquila e arila podem 25 opcionalmente ser substituídos com uma ou mais ocorrências de halogênio, hidroxila ou hidroxila protegida;

R₃ é hidrogênio,

R₈ é hidrogênio,

R₈ e **R₉** podem, quando tomados em conjunto, formar 30 um anel cíclico saturado ou insaturado contendo 1 a 4

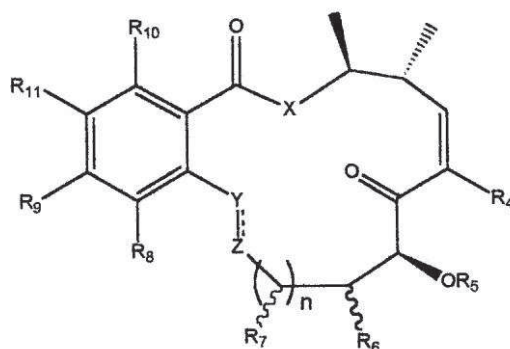
átomos de carbono e 1 a 3 átomos de nitrogênio ou oxigênio e é opcionalmente substituído com hidroxila, hidroxila protegida, alquilóxi, amino, amino protegido, alquilamino, aminoalquila ou halogênio.

5 3 - Composto, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que X é oxigênio.

4 - Composto, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que R₄ é hidrogênio.

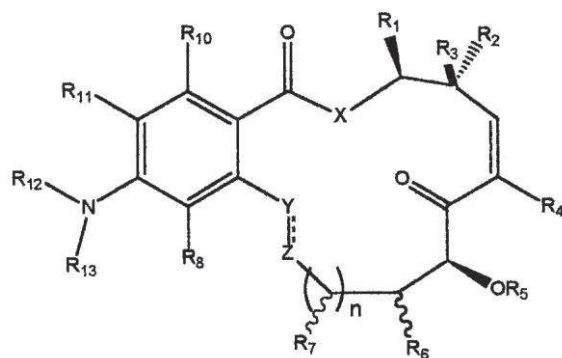
10 5 - Composto, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que Y e Z em conjunto representam -CH=CH- ou trans -CH=CH-.

6 - Composto, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o composto possui a estrutura:



7 - Composto, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que X é oxigênio, R₄ é hidrogênio e Y e Z em conjunto representam -CH=CH-.

25 8 - Composto, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que R₉ é NR₁₂R₁₃ e o composto possui a estrutura:



5

em que R_{13} e R_8 podem, quando tomados em conjunto, formar um anel cíclico contendo 1 a 4 átomos de carbono e 1 a 3 átomos de nitrogênio ou oxigênio e é opcionalmente substituído com hidroxila, alquilóxi, amino, alquilamino, aminoalquila e halogênio.

9 - Composto, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que X é oxigênio, R_4 é hidrogênio, e Y e Z em conjunto representam $-\text{CH}=\text{CH}-$.

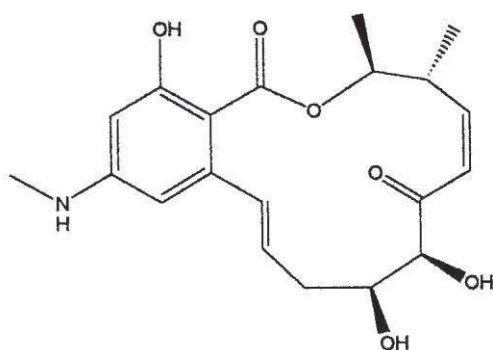
10 - Composto, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que R_4 é hidrogênio.

11 - Composto, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que Y e Z em conjunto representam $-\text{CH}=\text{CH}-$.

12 - Composto, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que X é oxigênio, R_4 é hidrogênio, e Y e Z em conjunto representam $-\text{CH}=\text{CH}-$.

13 - Composto, de acordo com a reivindicação 7, 11 ou 12, caracterizado pelo fato de que $-\text{CH}=\text{CH}-$ é trans.

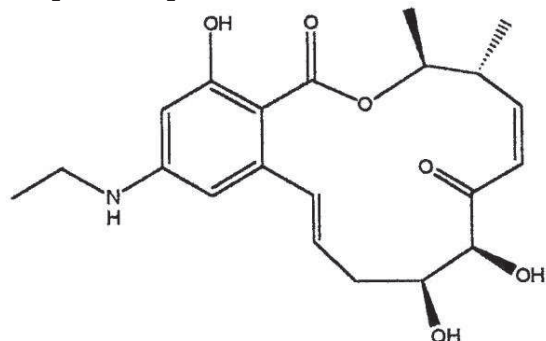
14 - Composto, caracterizado pelo fato de que possui a estrutura:



30

ou um composto possuindo a estrutura:

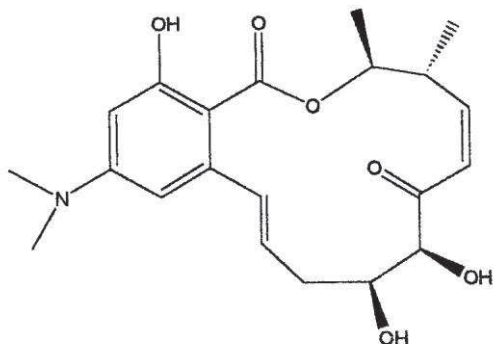
5



10

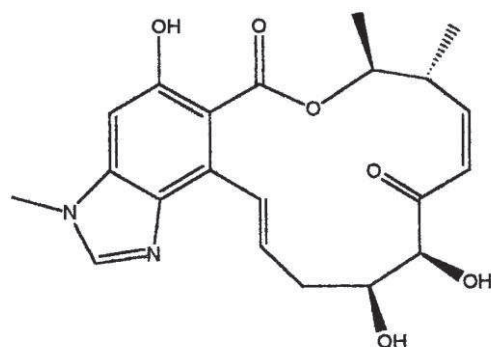
ou um composto possuindo a estrutura:

15



20

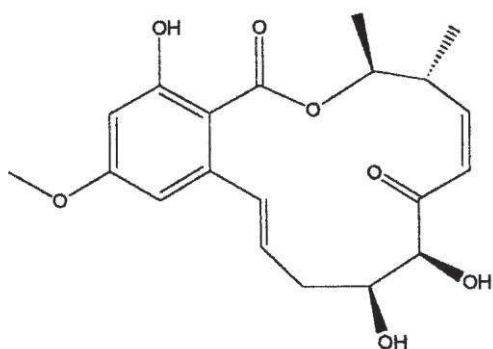
ou um composto possuindo a estrutura:



25

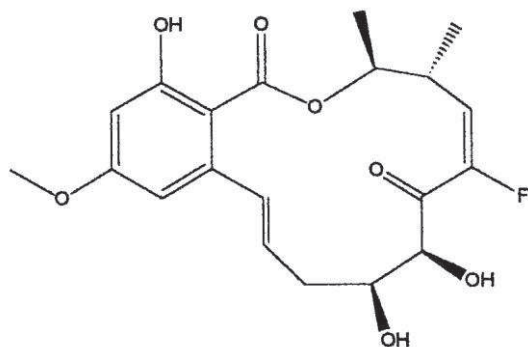
ou um composto possuindo a estrutura:

30



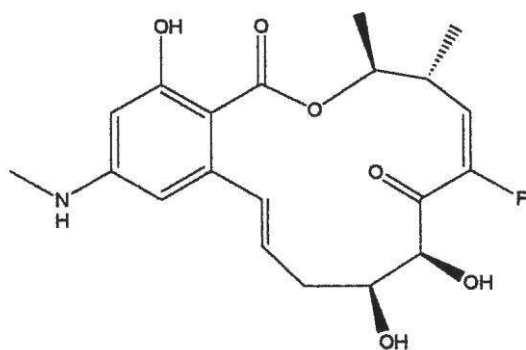
ou um composto possuindo a estrutura:

5



ou um composto possuindo a estrutura

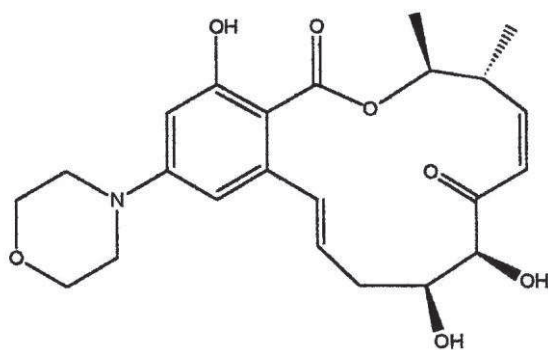
10



15

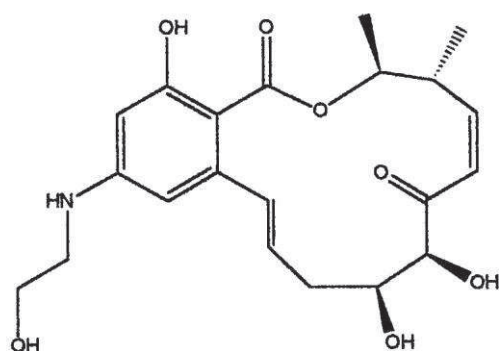
ou um composto possuindo a estrutura:

20



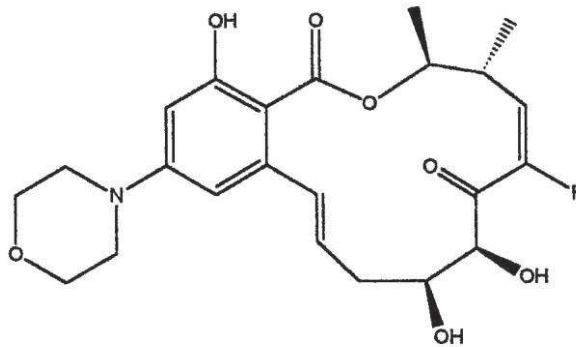
ou um composto possuindo a estrutura:

25

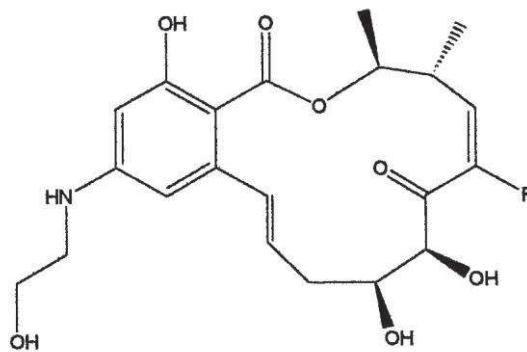


30

ou um composto possuindo a estrutura:

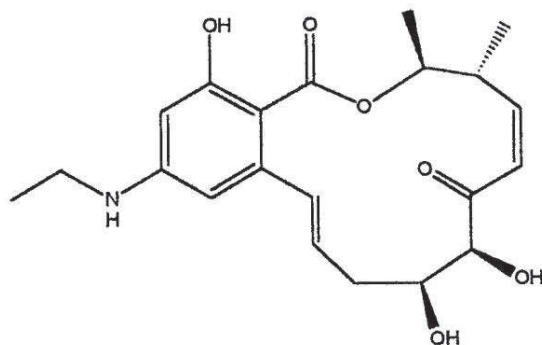


ou um composto possuindo a estrutura:

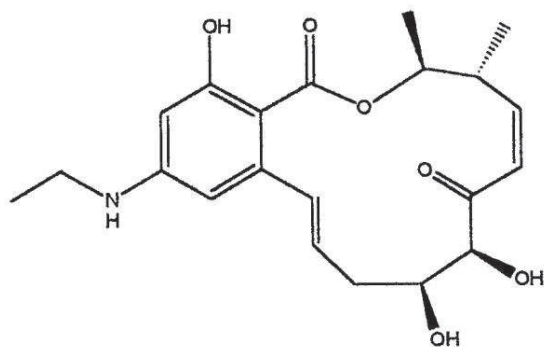


ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

15 - Composto, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que tem a estrutura:



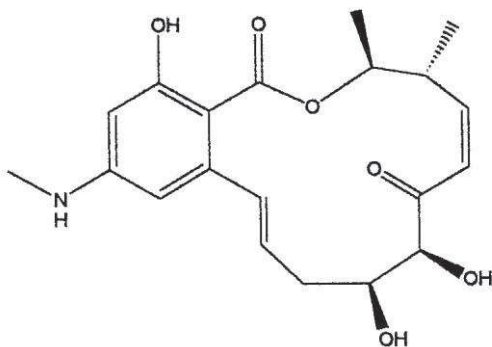
16 - Composto, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que é um sal farmaceuticamente aceitável do composto:



5

17. Composto, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que possui a estrutura:

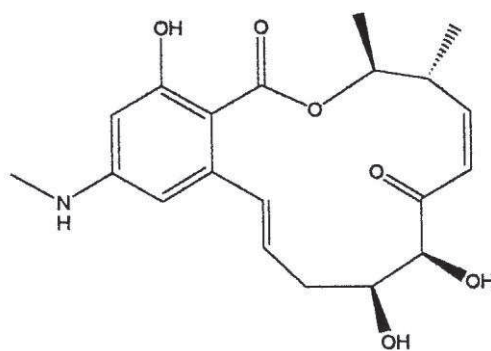
10



15

18. Composto, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que é um sal farmacêuticamente aceitável do composto:

20



25

19 - Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende:

composto conforme definido em qualquer uma das
30 reivindicações 1 a 18 e um veículo farmacêuticamente

aceitável.

20 - Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 19, caracterizada pelo fato de que compreende um composto, conforme definido na reivindicação 1, onde o
5 composto está presente em uma quantidade eficaz para inibir ativação de NF- κ B.

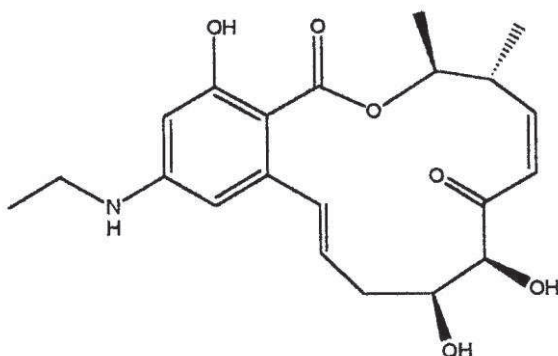
21 - Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 19, caracterizada pelo fato de que compreende um composto, conforme definido na reivindicação 1, onde o
10 composto está presente em uma quantidade eficaz para inibir ativação de AP-1.

22 - Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 19, caracterizada pelo fato de que compreende composto, conforme definido na reivindicação 1, onde o
15 composto está presente em uma quantidade eficaz para inibir uma quinase de proteína.

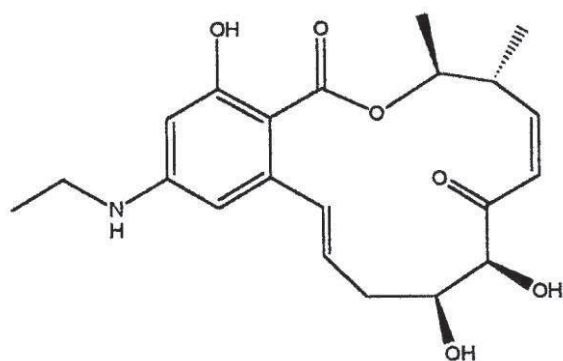
23 - Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 22, caracterizada pelo fato de que a proteína quinase é MEKK1, MEK1, VEGFr ou PDGFr.

20 24 - Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 19, caracterizada pelo fato de é para o tratamento de câncer.

25 25 - Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 24, caracterizada pelo fato de que compreende o composto:



26 - Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 24, caracterizada pelo fato de que compreende um sal farmaceuticamente aceitável do composto:



27 - Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 19, caracterizada pelo fato de que compreende um composto, conforme definido na reivindicação 1, onde o composto está presente em uma quantidade eficaz para ter um efeito antiinflamatório.

28 - Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 19, caracterizada pelo fato de que compreende um composto, conforme definido na reivindicação 1, onde o composto está presente em uma quantidade eficaz para tratar psoríase.

29 - Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 19, caracterizada pelo fato de que compreende um composto, conforme definido na reivindicação 1, onde o composto está presente em uma quantidade eficaz para reduzir dano a pele causado pela exposição a luz.

30 - Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 19, caracterizada pelo fato de que compreende um composto, conforme definido na reivindicação 1, onde o

composto está presente em uma quantidade eficaz para prevenir restenose.

31 - Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizado pelo fato de que é para tratar de um distúrbio inflamatório e/ou distúrbio autoimune ou um distúrbio resultando de angiogenese aumentada e/ou proliferação celular.

32 - Composto, de acordo com a reivindicação 31, caracterizado pelo fato de que é para tratar um distúrbio selecionado do grupo consistindo em artrite reumatóide, psoríase, asma, câncer, septicemia, doença inflamatória do intestino, dermatite atópica, doença de Crohn, e distúrbios autoimunes.

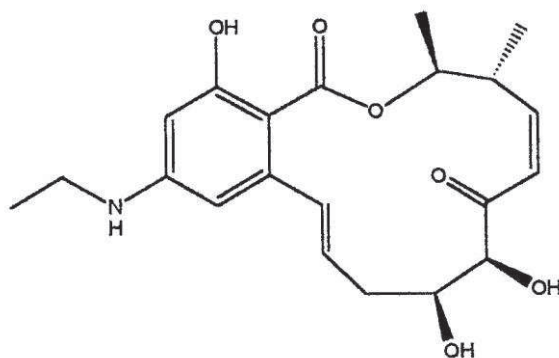
33 - Composto, de acordo com a reivindicação 31, caracterizado pelo fato de que é para tratar artrite reumatóide.

34 - Composto, de acordo com a reivindicação 31, caracterizado pelo fato de que é para tratar psoríase.

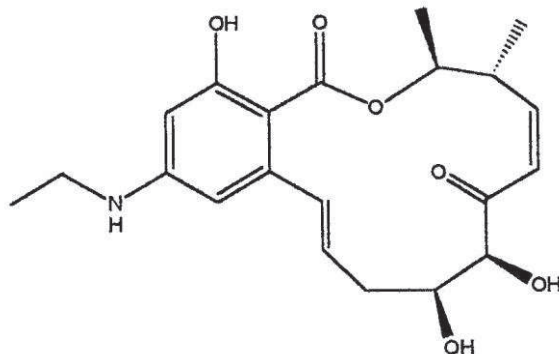
35 - Composto, de acordo com a reivindicação 31, caracterizado pelo fato de que é para tratar asma.

36 - Composto, de acordo com a reivindicação 31, caracterizado pelo fato de que é para tratamento de câncer.

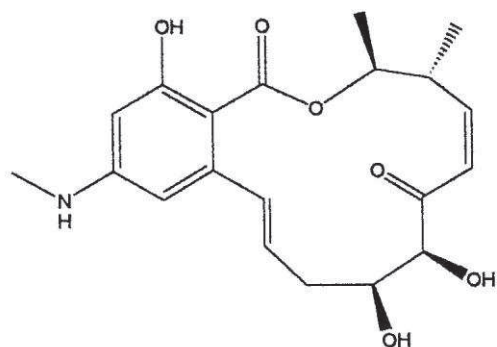
37 - Composto, de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que tem a estrutura:



38 - Composto, de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que é um sal farmacêuticamente aceitável do composto:



39 - Composto, de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que tem a estrutura:



40 - Composto, de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de é um sal farmacêuticamente aceitável do composto:

