



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

(11) BR 112017004209-6 B1



(22) Data do Depósito: 28/08/2015

(45) Data de Concessão: 09/08/2022

(54) Título: COMPOSTOS DERIVADOS DE TETRAHIDRONAFTALENO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DOS MESMOS PARA INIBIR A PROTEÍNA MCL-1

(51) Int.Cl.: C07D 513/08; A61K 31/554; A61P 35/00.

(30) Prioridade Unionista: 29/08/2014 US 62/043,929.

(73) Titular(es): AMGEN INC..

(72) Inventor(es): SEAN P. BROWN; YUNXIAO LI; MIKE ELIAS LIZARZABURU; BRIAN S. LUCAS; NICK A. PARAS; JOSHUA TAYGERLY; MARC VIMOLRATANA; XIANGHONG WANG; MING YU; MANUEL ZANCANELLA; LIUSHENG ZHU; ANA GONZALEZ BUENROSTRO; ZHIHONG LI.

(86) Pedido PCT: PCT US2015047472 de 28/08/2015

(87) Publicação PCT: WO 2016/033486 de 03/03/2016

(85) Data do Início da Fase Nacional: 02/03/2017

(57) Resumo: DERIVADOS DE TETRAHIDRONAFTALENO QUE INIBEM A PROTEÍNA MCL-1. São apresentados neste documento inibidores da proteína de leucemia de célula mieloide 1 (Mcl-1), métodos para a sua preparação, composições farmacêuticas relacionadas e métodos de uso das mesmas. Por exemplo, são apresentados aqui compostos da Fórmula I, (I) e seus sais farmaceuticamente aceitáveis e composições farmacêuticas que contêm os compostos. Os compostos e composições aqui apresentados podem ser usados, por exemplo, no tratamento de doenças ou condições, como câncer.

**COMPOSTOS DERIVADOS DE TETRAHIDRONAFTALENO,
COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DOS MESMOS PARA INIBIR A
PROTEÍNA MCL-1**

[001] Este pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório US nº 62/043.929, depositado em 29 de agosto de 2014, que é incorporado neste documento por referência.

CAMPO DA INVENÇÃO

[002] A presente invenção refere-se a compostos que inibem a proteína de leucemia de célula mieloide 1 (Mcl-1, também abreviado como MCL-1 ou MCL1); métodos de tratamento de doenças ou condições, tais como o câncer, a utilização dos compostos; e composições farmacêuticas contendo os compostos.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[003] Uma característica comum de câncer humano é superexpressão de Mcl-1. A superexpressão de Mcl-1 impede as células cancerosas de sofrer morte celular programada (apoptose), permitindo que as células sobrevivam apesar de alterações genéticas generalizadas.

[004] Mcl-1 é um membro da família Bcl-2 das proteínas. A família Bcl-2 inclui os membros pró-apoptóticos (tais como BAX e BAK) que, após a ativação, a forma de um homo-oligômero na membrana mitocondrial externa que leva a formação do poro e a fuga de conteúdos mitocondriais, uma etapa no desencadeamento de apoptose. Membros anti-apoptóticos da família Bcl-2 (tais como Bcl-2, Bcl-XL e Mcl-1) bloqueiam a atividade de BAX e BAK. Outras proteínas (tais como BID, BIM, BIK, e BAD) exibem funções regulatórias adicionais.

[005] A investigação demonstrou que os inibidores de Mcl-1 pode ser útil para o tratamento de cânceres. Mcl-1 é superexpresso em muitos cânceres. Ver Beroukhim et al. (2010) Nature 463, 899-90. As células cancerosas que contêm amplificações que rodeiam os genes anti-apoptóticos Mcl-1 e Bcl-2-L-1 dependem da expressão destes genes para a sobrevivência. Beroukhim et al. Mcl-1 é um alvo relevante para a re-iniciação de apoptose em células cancerosas numerosas. Veja G. Lessene, P. Czabotar e P. Colman, Nat. Rev. Drugs. Discov., 2008, 7, 989–1000; C. Akgul Cell. Mol. Life Sci. Vol. 66, 2009; e Arthur M. Mandelin II, Richard M. Pope, Expert Opin. Ther. Targets (2007) 11 (3): 363-373.

[006] Novas composições e métodos para a preparação e formulação de inibidores de Mcl-1 seriam úteis.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

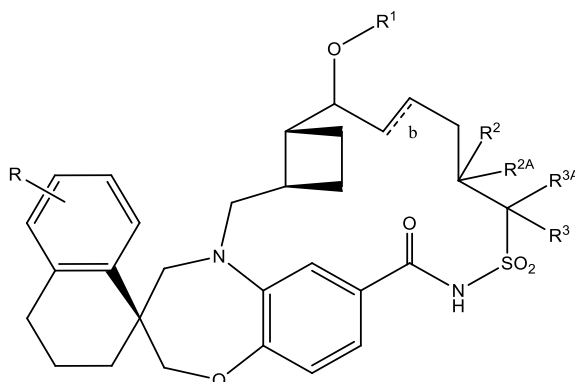
[007] A Figura 1 ilustra a eficácia *in vivo* do inibidor de Mcl-1 do composto do Exemplo 4.

[008] A Figura 2 ilustra a eficácia *in vivo* do inibidor de Mcl-1 do composto do Exemplo 17.

[009] A Figura 3 ilustra a eficácia *in vivo* do inibidor de Mcl-1 do composto do Exemplo 20.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

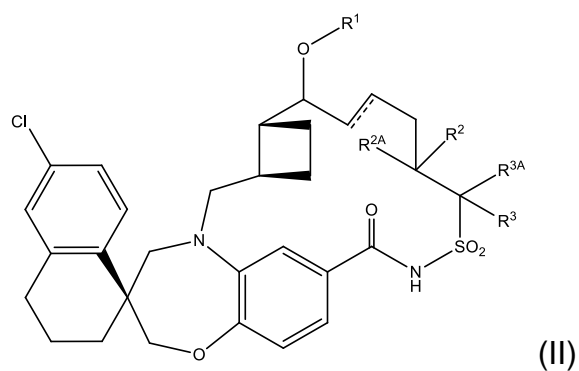
[0010] Numa modalidade, a presente invenção fornece compostos de fórmula I,



(I)

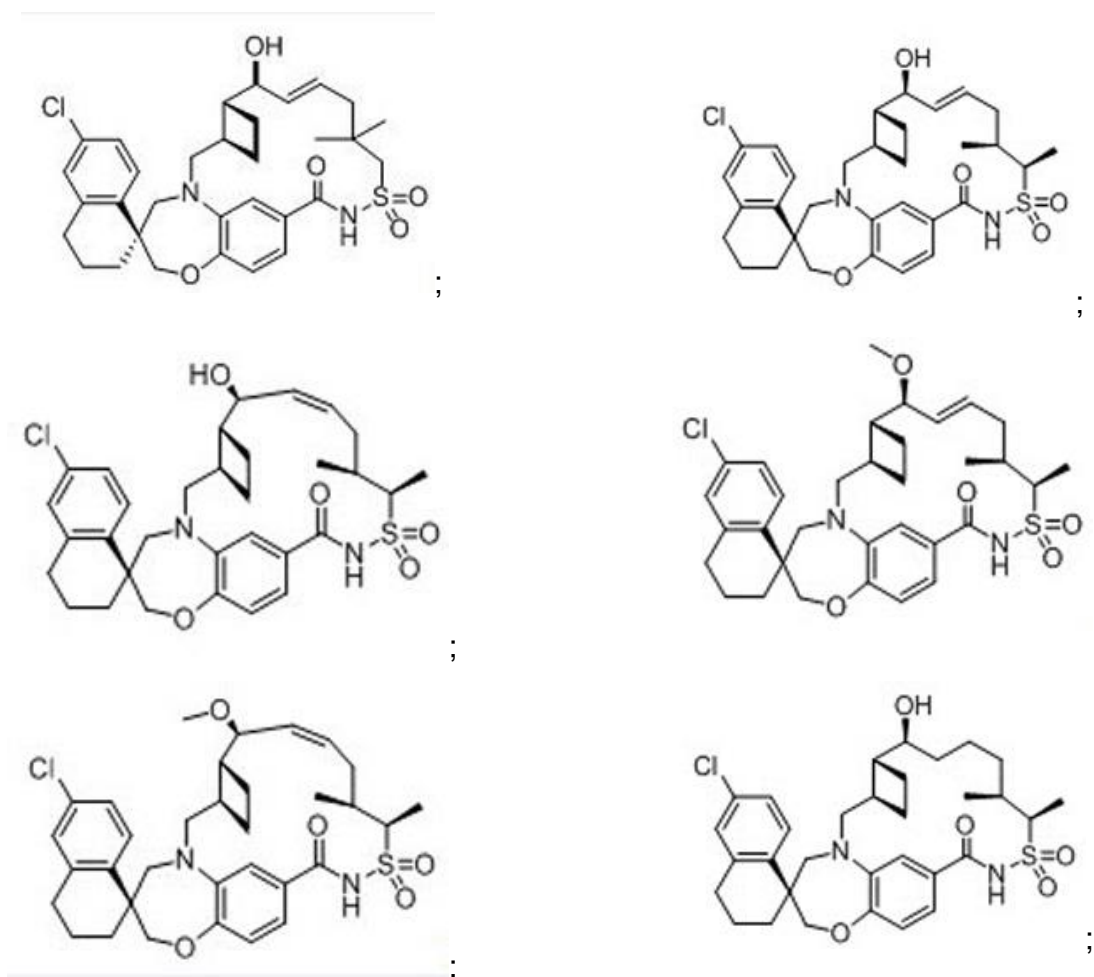
em que a, b, representado pelo símbolo ===== é uma simples ou dupla ligação química que pode ser *cis* ou *trans*; R é um halogênio; R¹ é alquil H, C₁₋₆, e (CH₂CH₂O)_nCH₃, em que n é um número inteiro de 1 a 4; R² é alquil H ou C₁₋₆; R^{2A} é alquil H ou C₁₋₆; R³ é H ou alquil C₁₋₆; e R^{3A} é alquil H, C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆, ou cicloalquil (CH₂)_m-C₃₋₆, em que m é um número inteiro de 1 a 4. Numa modalidade, R é Cl. Numa modalidade, R¹ é alquil C₁₋₆. Noutra modalidade, R¹ é CH₃. Numa modalidade, R² é H e R^{2A} é alquil C₁₋₆. Numa modalidade, R³ é H e R^{3A} é alquil C₁₋₆. Numa outra modalidade, b indica uma ligação dupla.

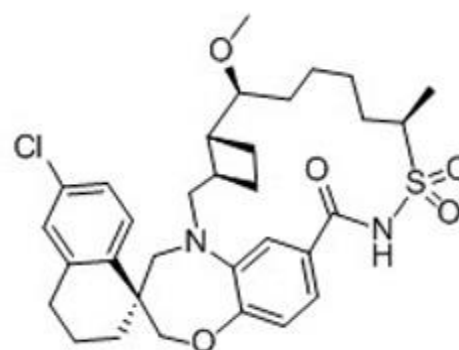
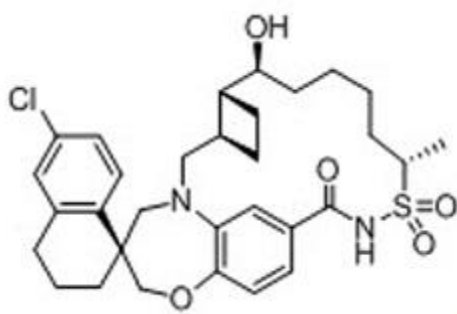
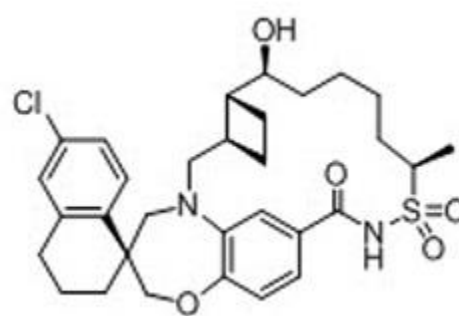
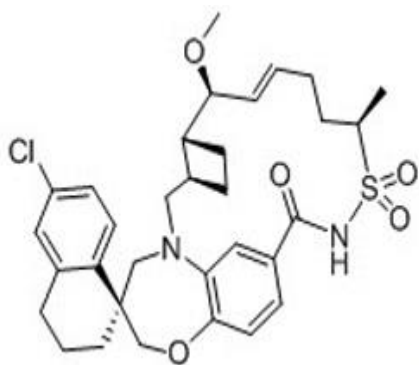
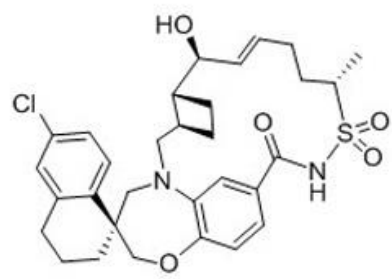
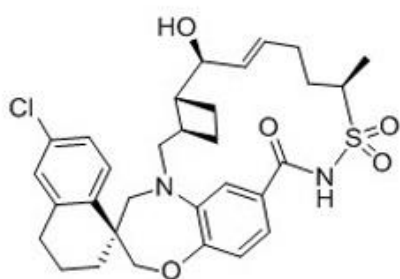
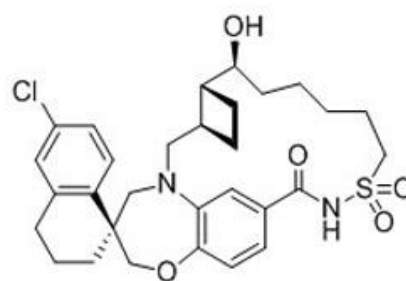
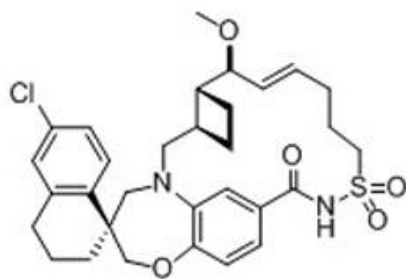
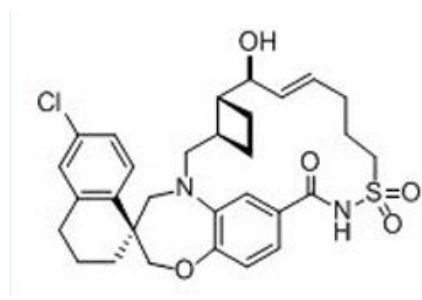
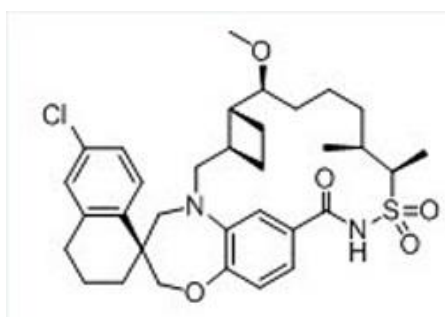
[0011] Em algumas modalidades da invenção o composto da Fórmula I é um composto da Fórmula II,

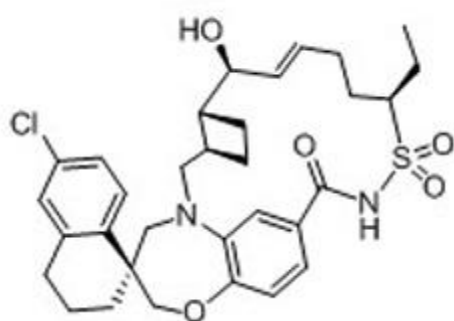


em que R^1 , R^2 , R^{2A} , R^3 e R^{3A} definidos acima.

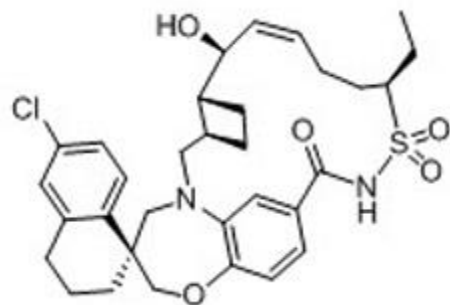
[0012] Em algumas modalidades da invenção, a presente invenção proporciona compostos com as seguintes estruturas:



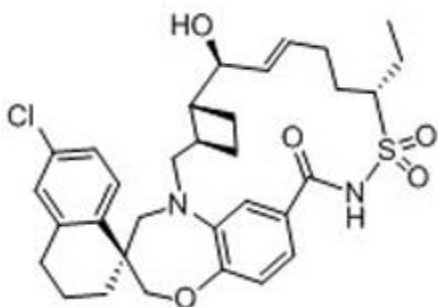




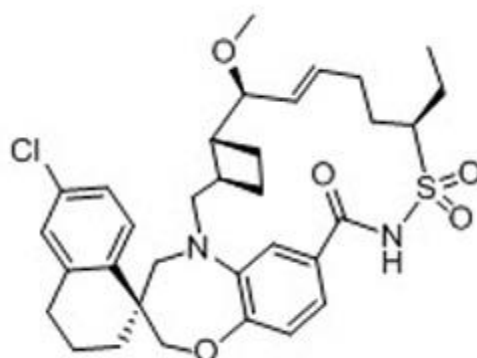
;



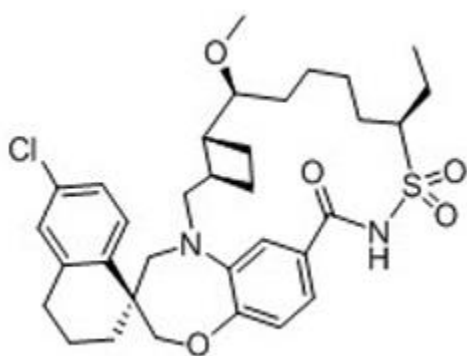
;



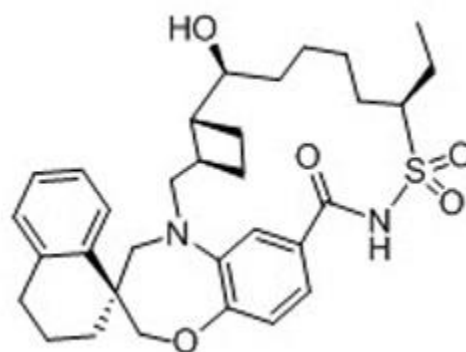
;



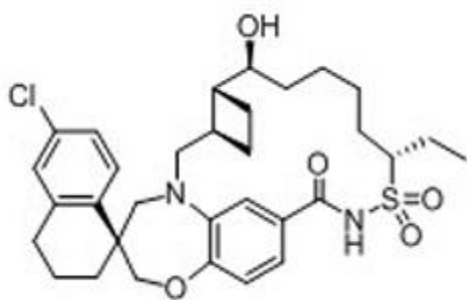
;



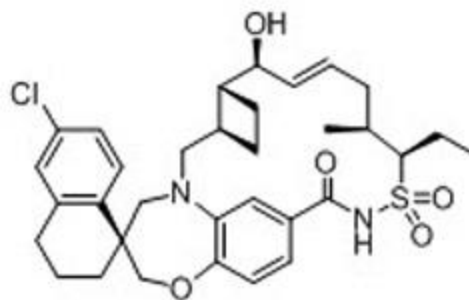
;



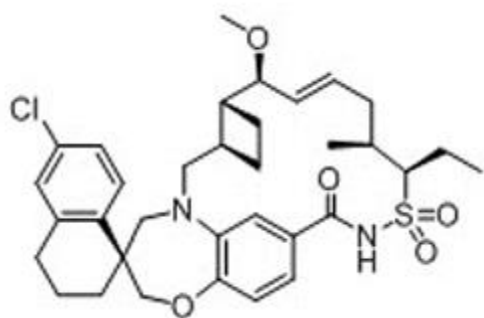
;



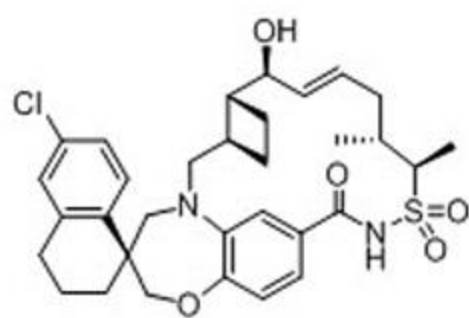
;



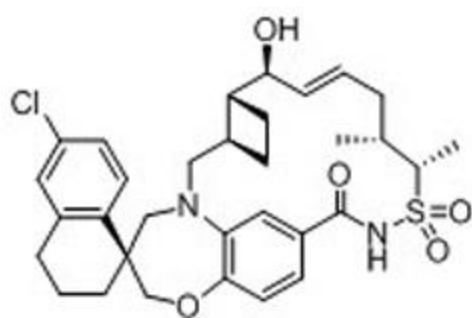
;



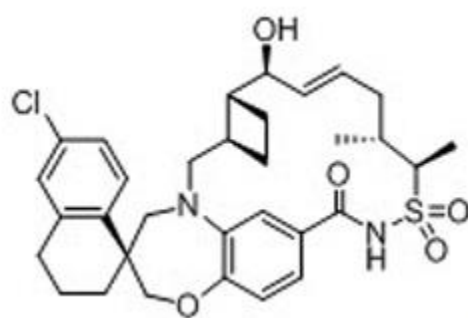
;



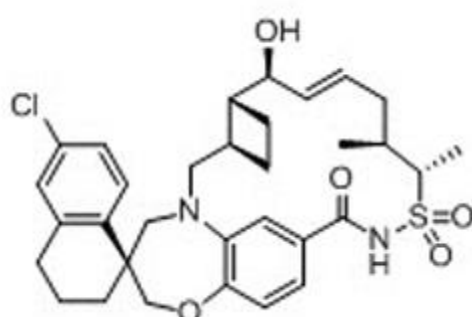
;



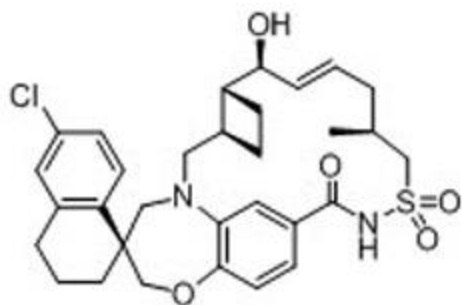
;



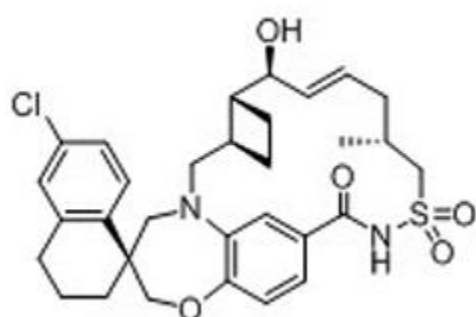
;



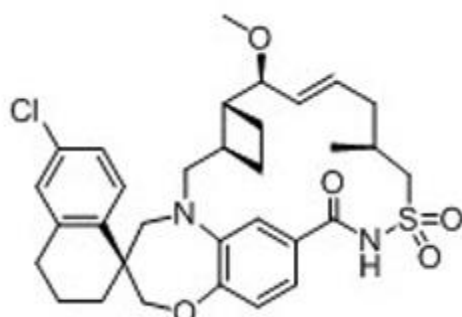
;



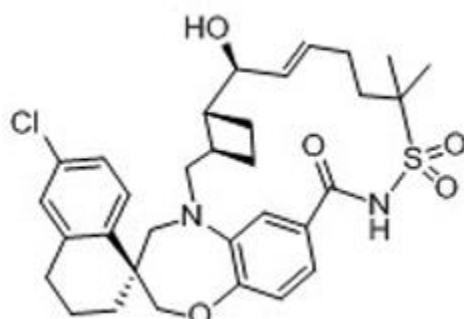
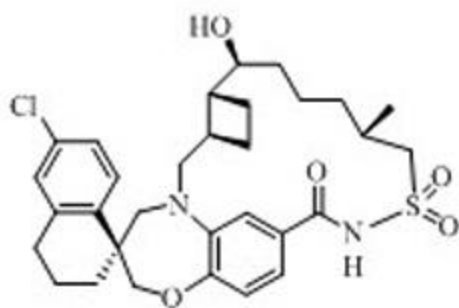
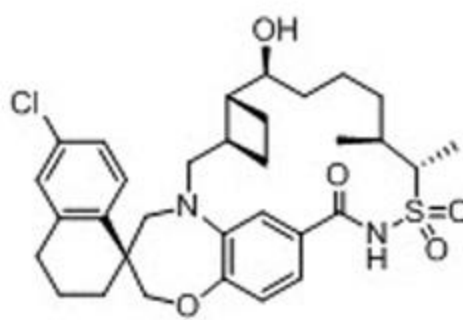
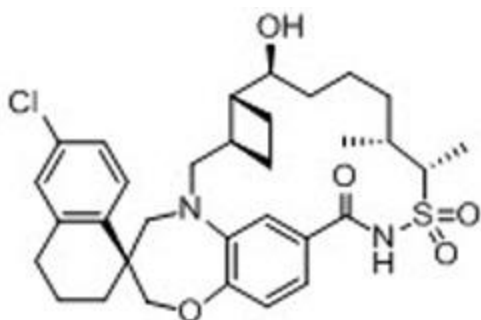
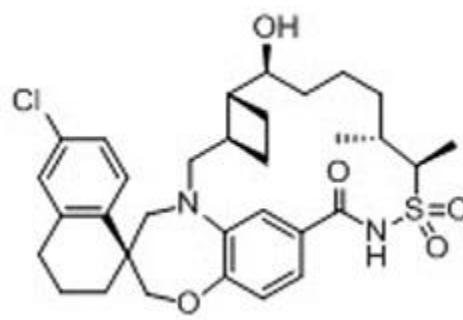
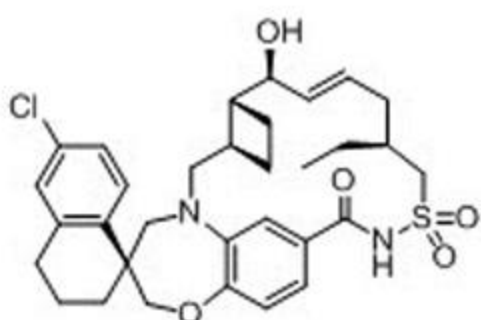
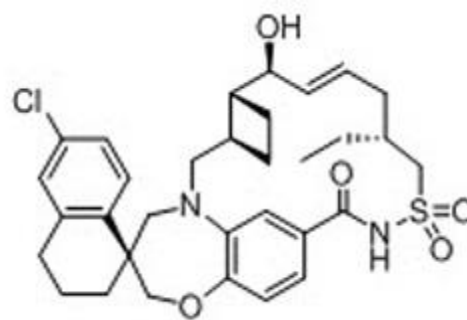
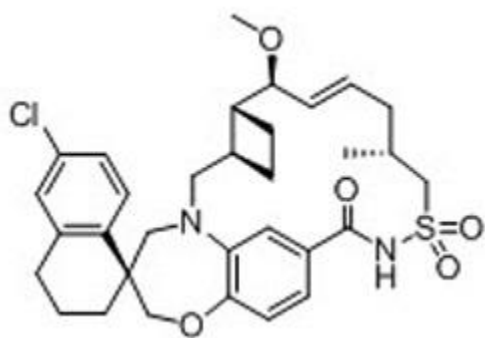
;

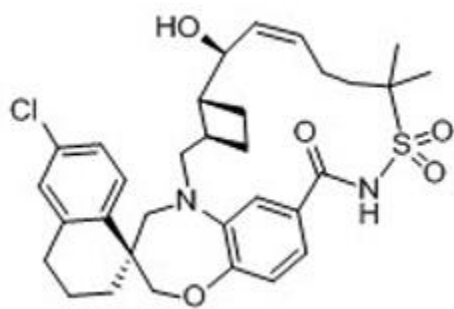


;

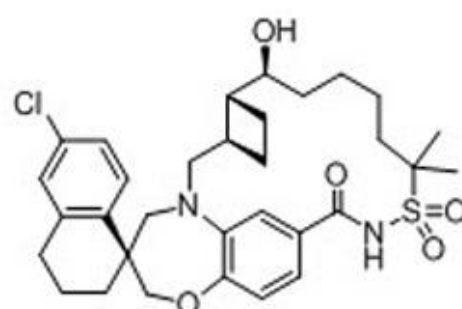


;

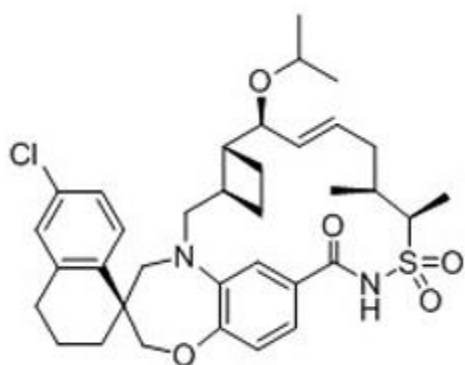




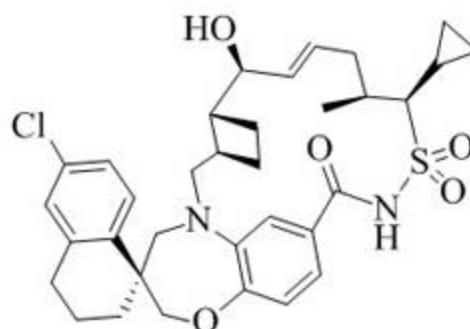
;



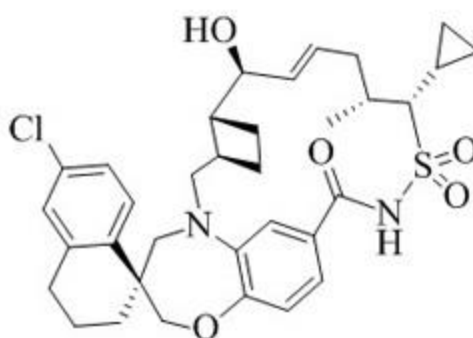
;



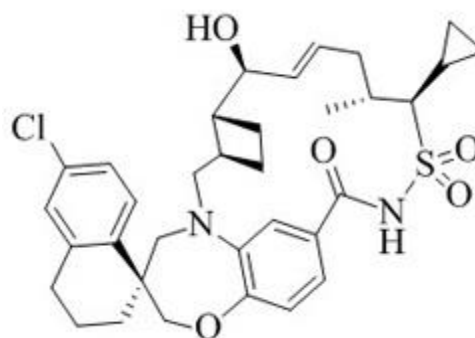
;



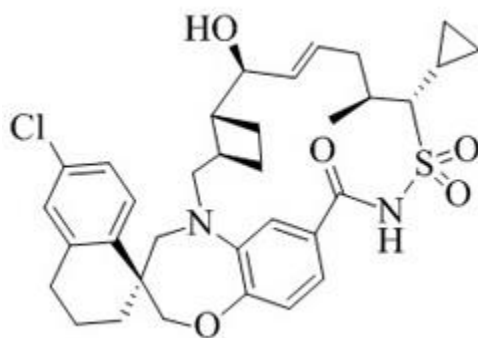
;



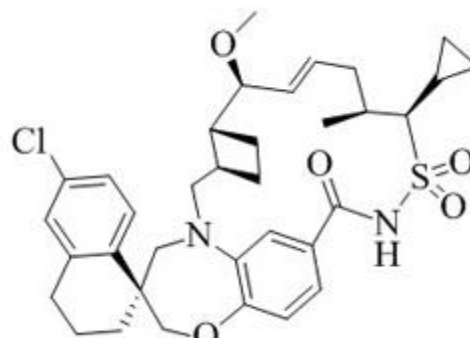
;



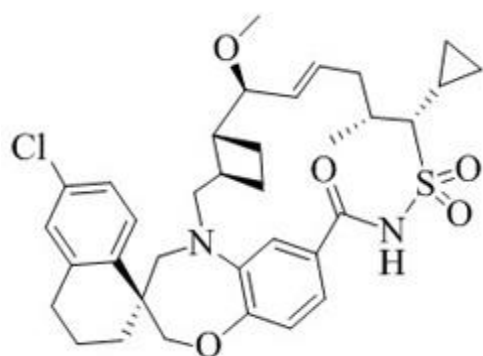
;



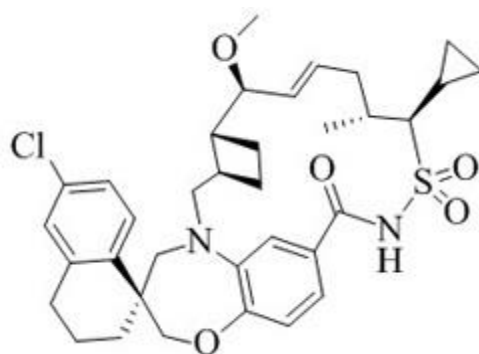
;



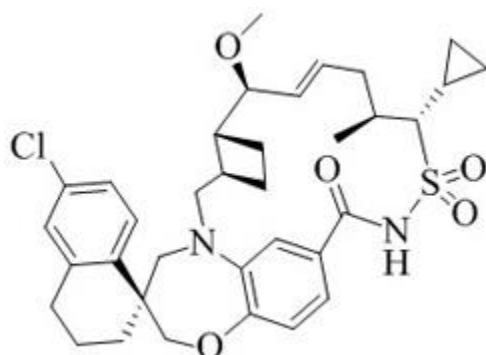
;



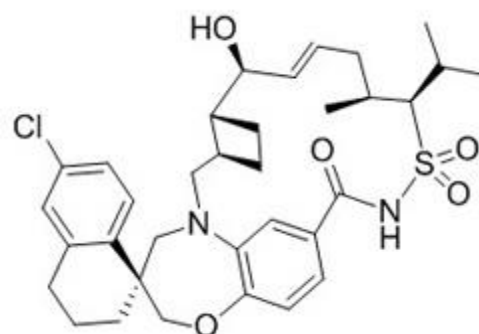
;



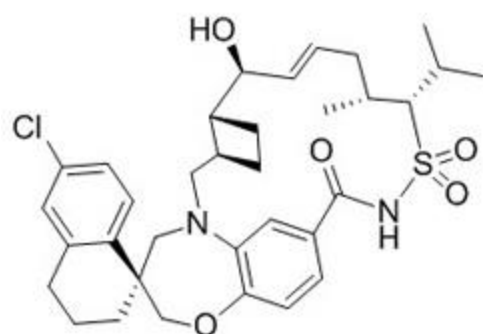
;



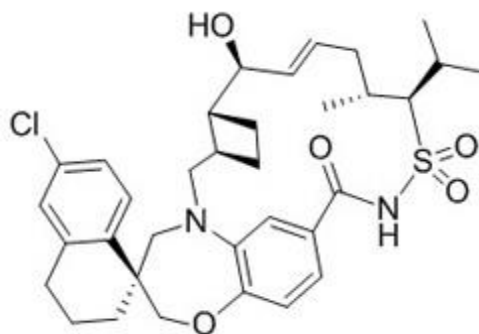
;



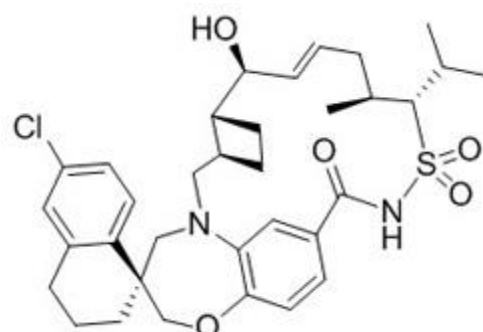
;



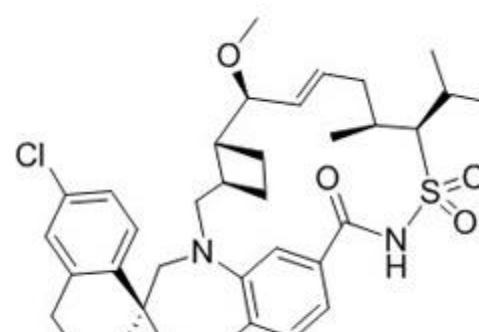
;



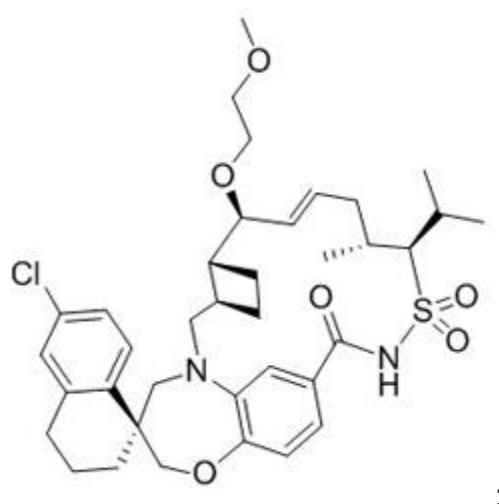
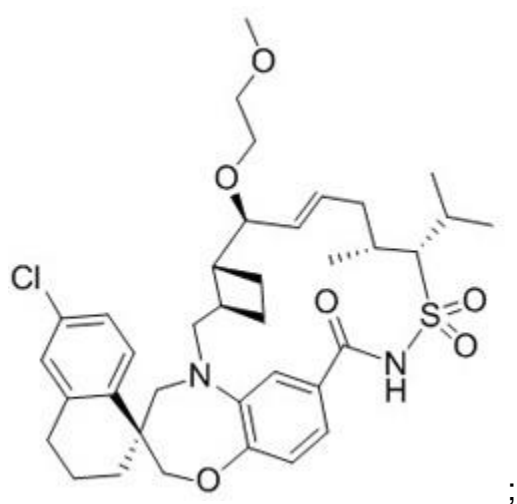
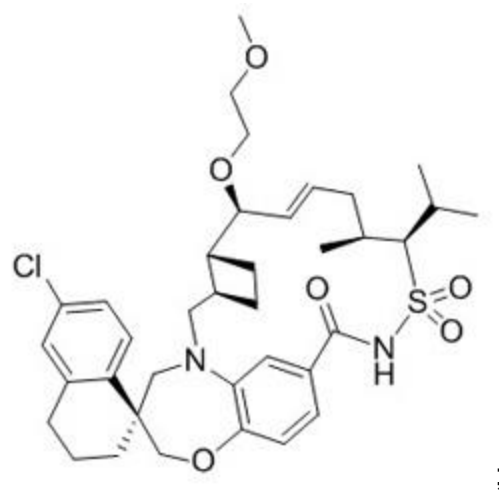
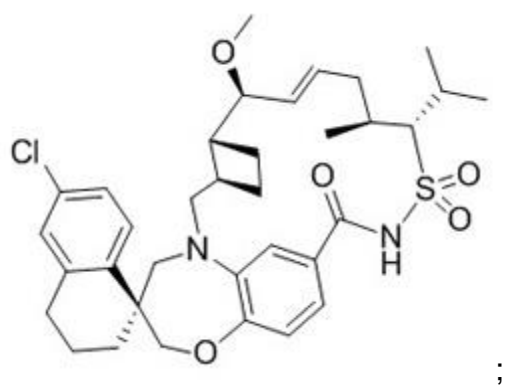
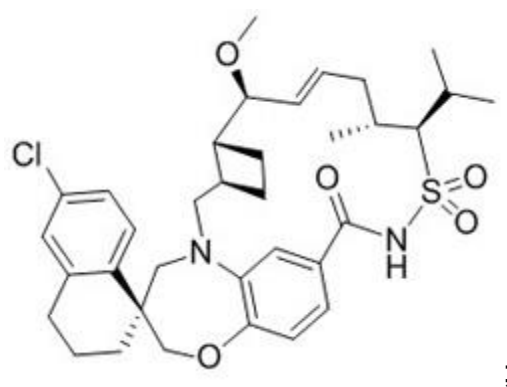
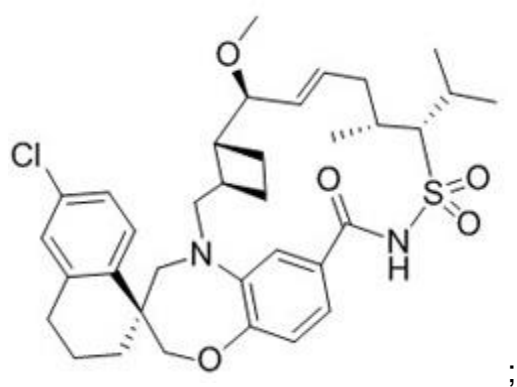
;



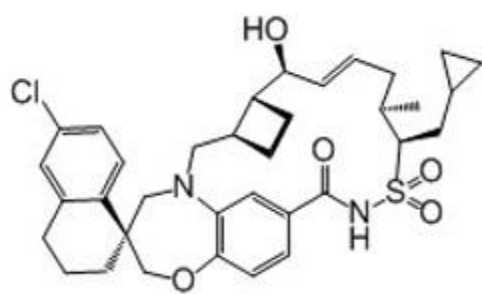
;



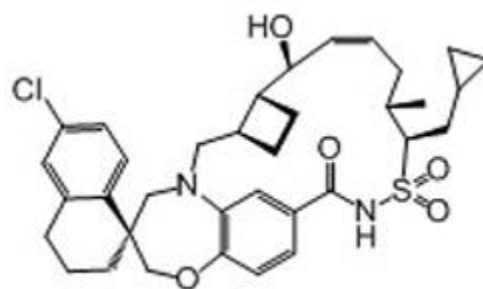
;



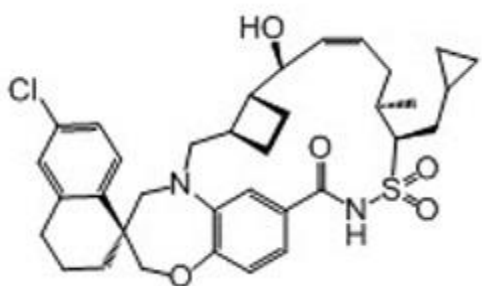




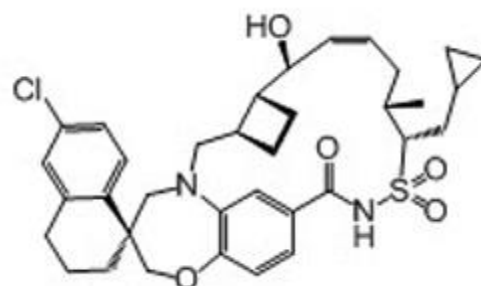
;



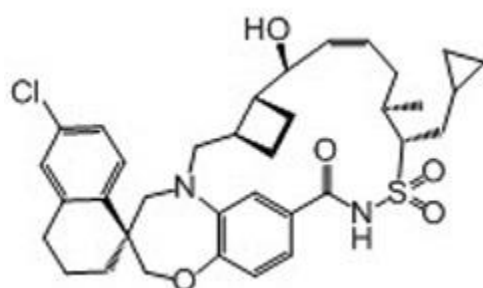
;



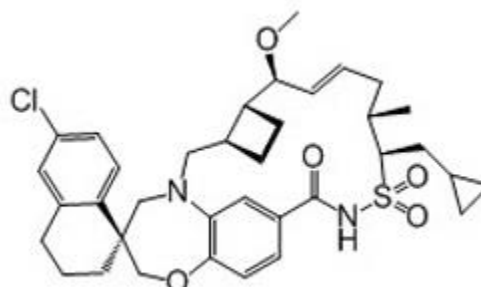
;



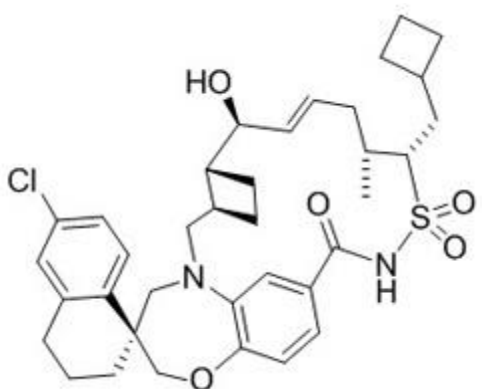
;



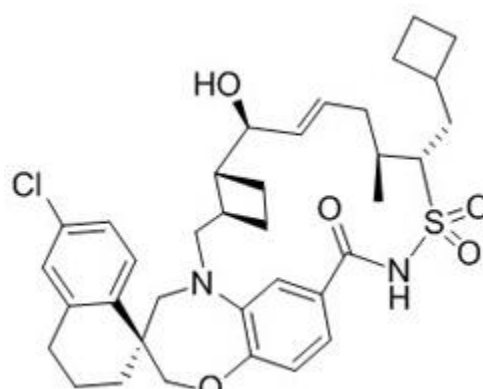
;



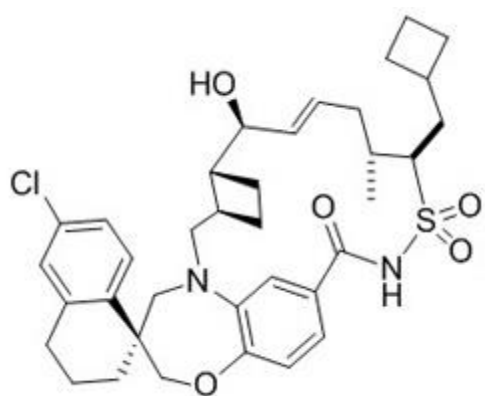
;



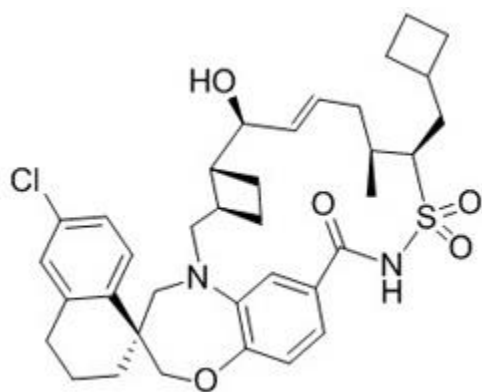
;



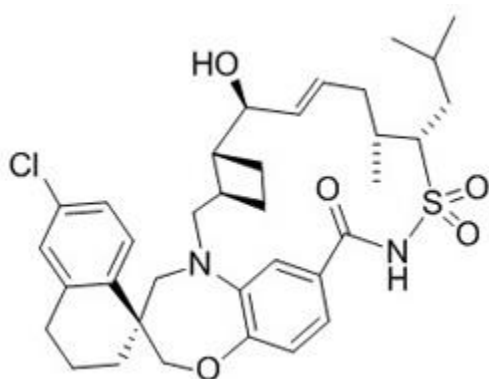
;



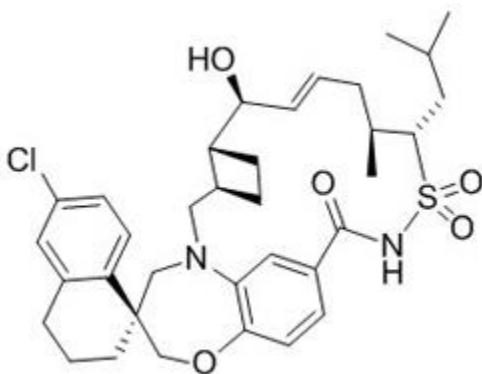
;



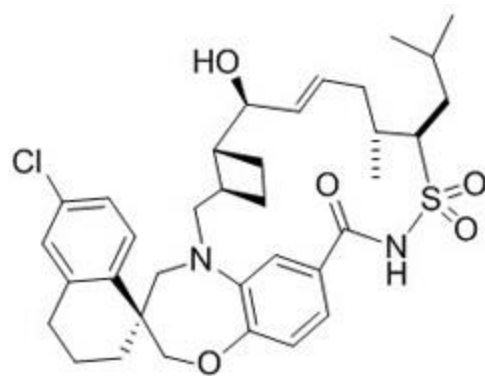
;



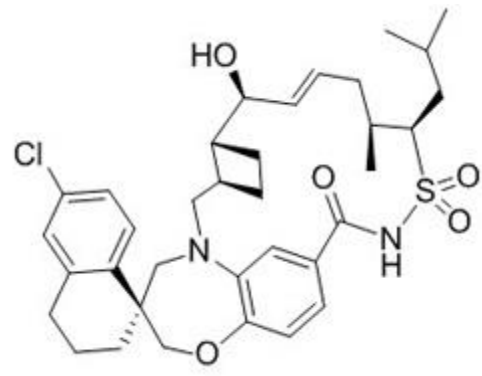
;



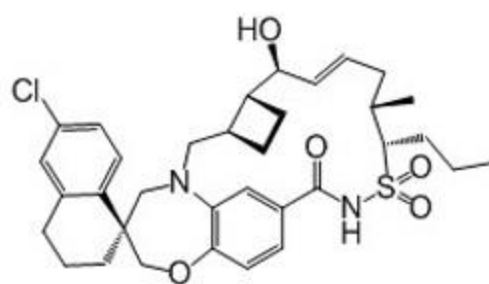
;



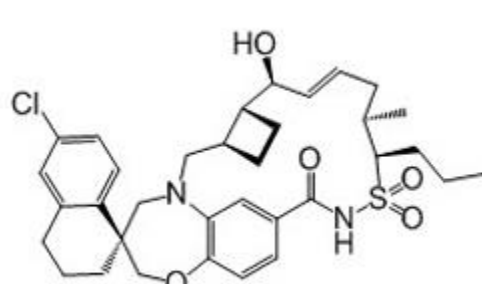
;



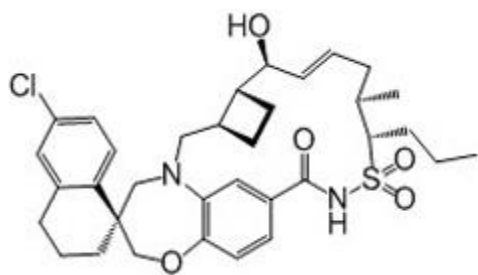
;



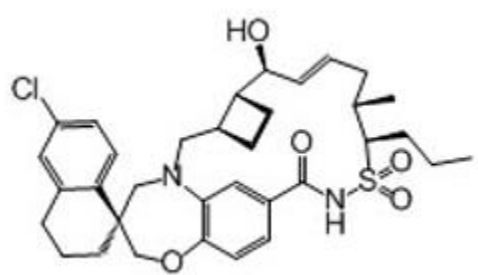
;



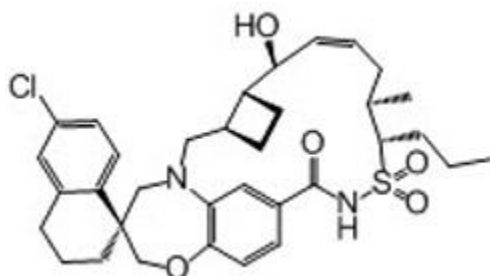
;



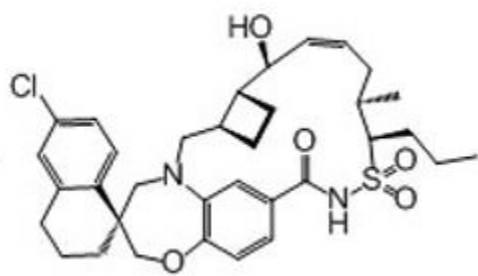
;



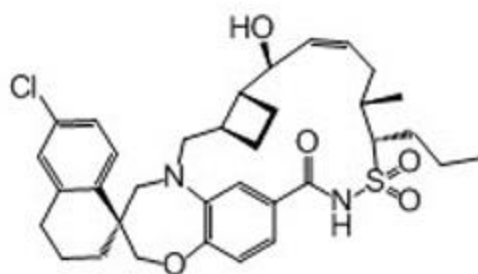
;



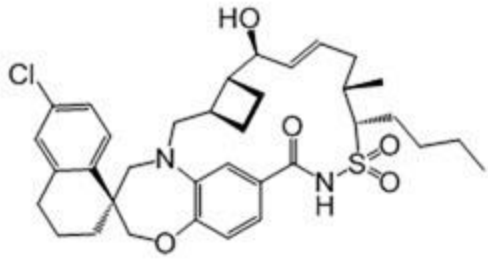
;



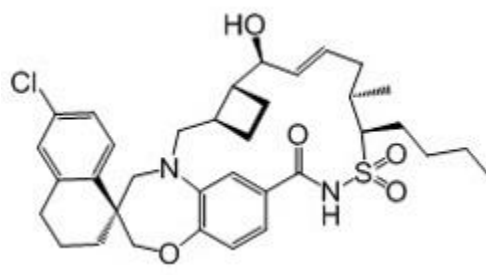
;



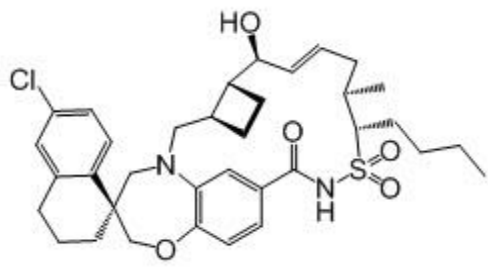
;



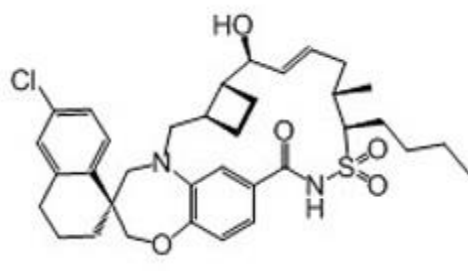
;



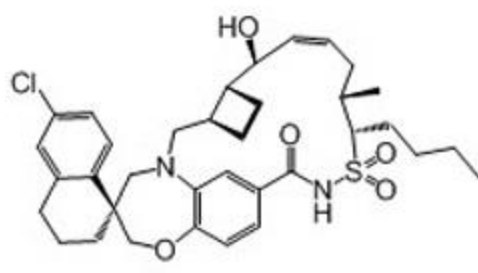
;



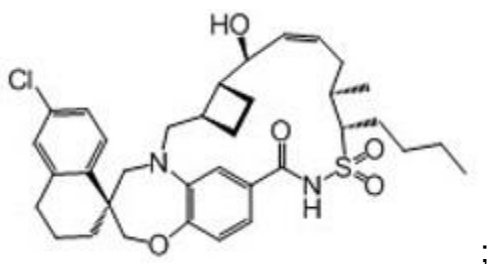
;



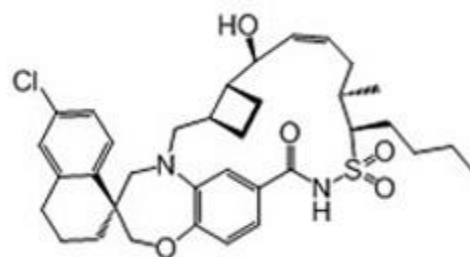
;



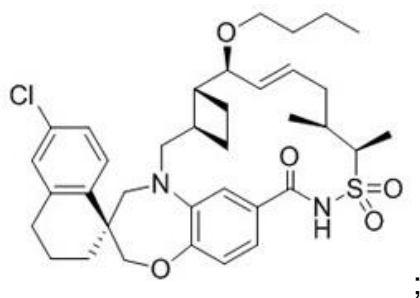
;



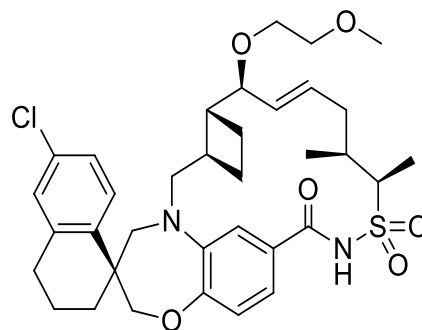
;



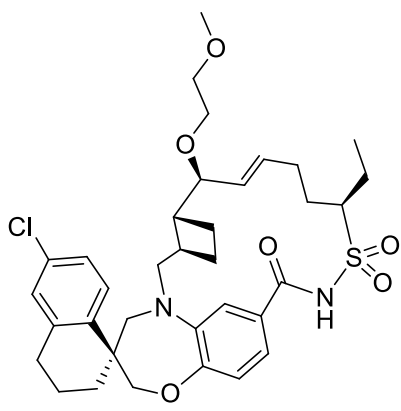
;



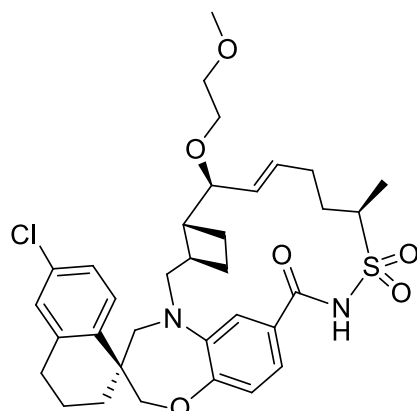
;



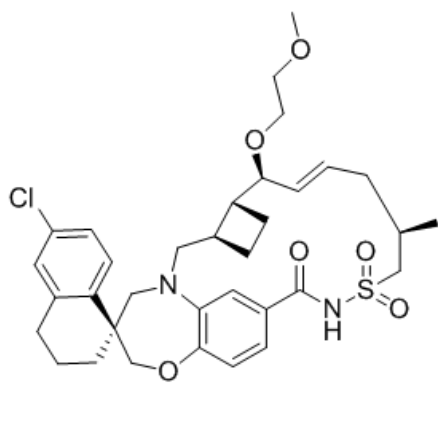
;



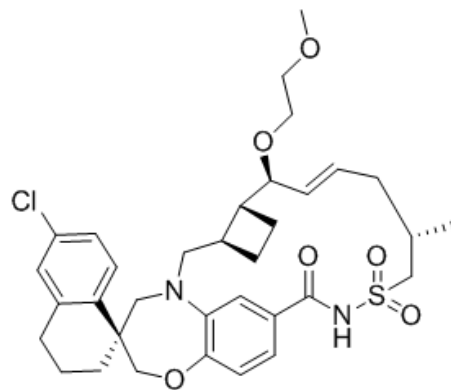
;



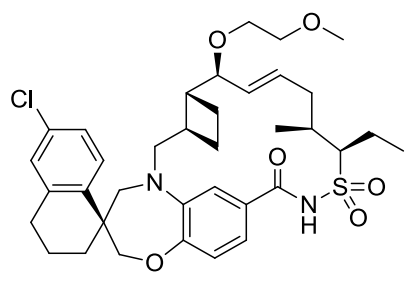
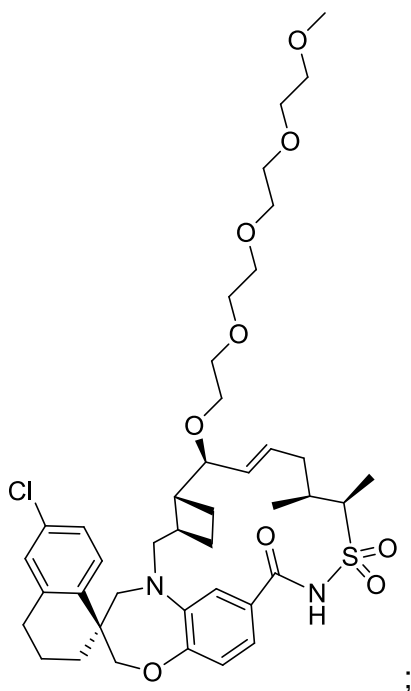
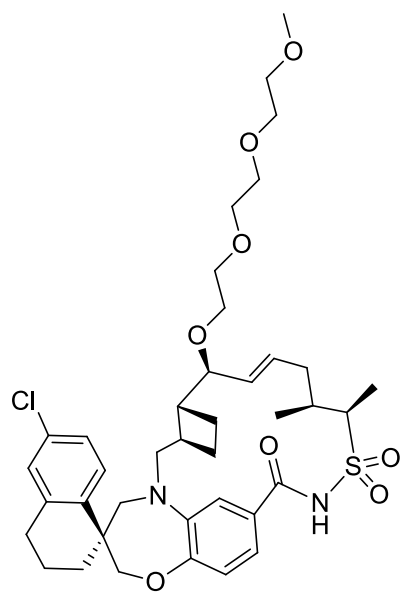
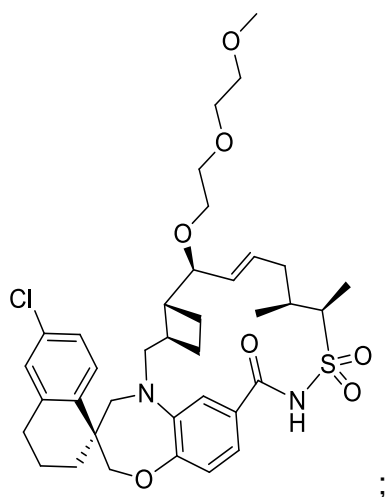
;



;



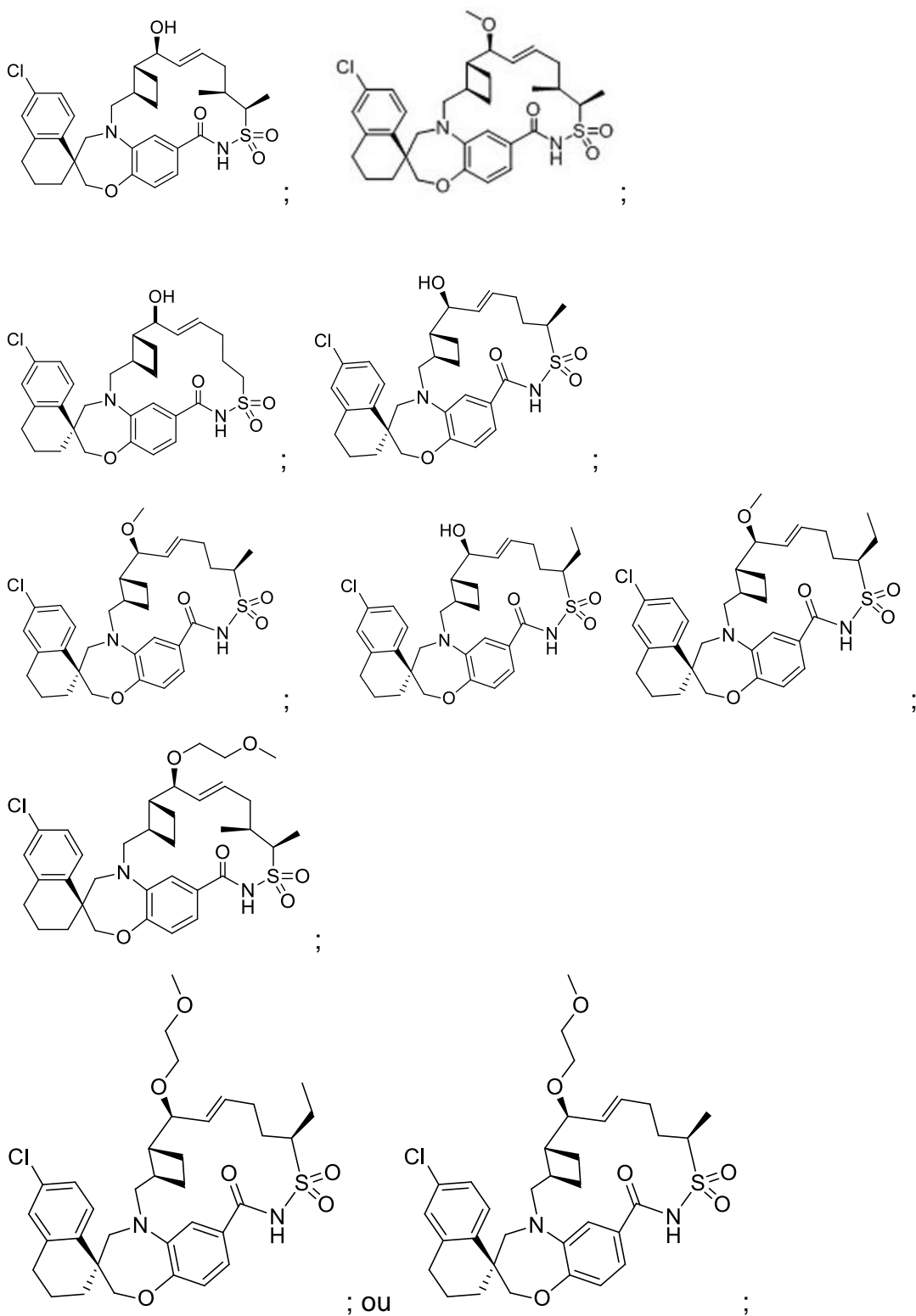
;



ou,

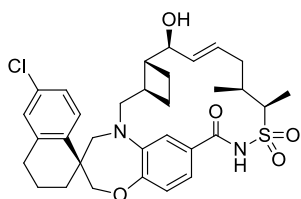
ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um excipiente farmaceuticamente aceitável, em conjunto com qualquer uma das modalidades acima ou abaixo.

[0013] Uma modalidade da presente invenção é direcionada a um composto, em que o composto tem uma estrutura selecionada de:



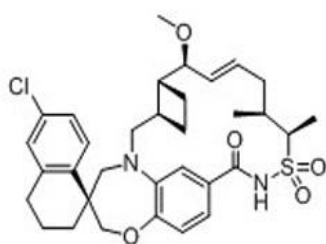
ou um seu sal farmacologicamente aceitável, e um excipiente farmacologicamente aceitável, em conjunto com qualquer uma das modalidades acima ou abaixo.

[0014] Uma modalidade da presente invenção é direcionada a um composto tendo a estrutura



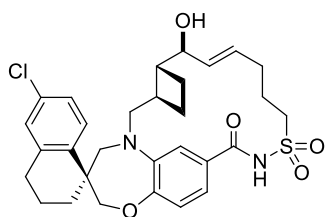
ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um excipiente farmaceuticamente aceitável, em conjunto com qualquer uma das modalidades acima ou abaixo.

[0015] Outra modalidade da presente invenção é direcionada a um composto tendo a estrutura



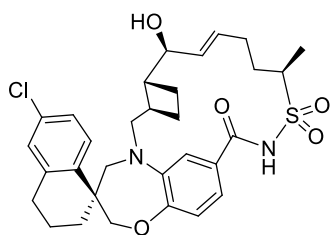
ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um excipiente farmaceuticamente aceitável, em conjunto com qualquer uma das modalidades acima ou abaixo.

[0016] Outra modalidade da presente invenção é direcionada a um composto tendo a estrutura



ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um excipiente farmaceuticamente aceitável, em conjunto com qualquer uma das modalidades acima ou abaixo.

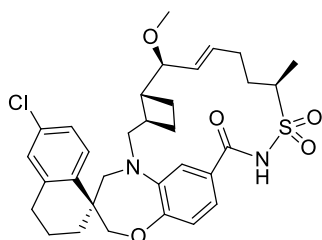
[0017] Outra modalidade da presente invenção é direcionada a um composto tendo a estrutura



ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um excipiente farmaceuticamente aceitável, em conjunto com qualquer uma das modalidades acima ou abaixo.

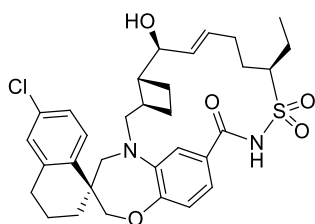
[0018] Outra modalidade da presente invenção é direcionada a um

composto tendo a estrutura



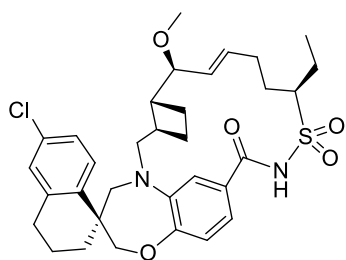
ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um excipiente farmaceuticamente aceitável, em conjunto com qualquer uma das modalidades acima ou abaixo.

[0019] Outra modalidade da presente invenção é direcionada a um composto tendo a estrutura



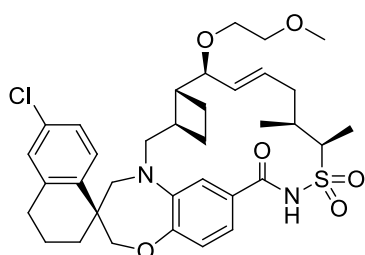
ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um excipiente farmaceuticamente aceitável, em conjunto com qualquer uma das modalidades acima ou abaixo.

[0020] Outra modalidade da presente invenção é direcionada a um composto tendo a estrutura



ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um excipiente farmaceuticamente aceitável, em conjunto com qualquer uma das modalidades acima ou abaixo.

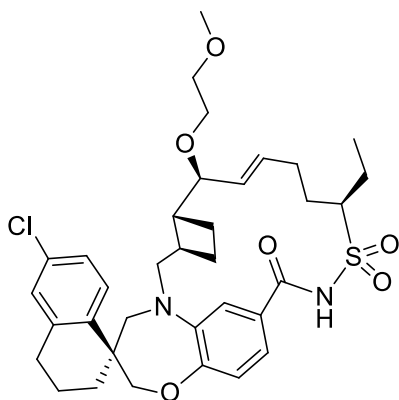
[0021] Outra modalidade da presente invenção é direcionada a um composto tendo a estrutura



ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um

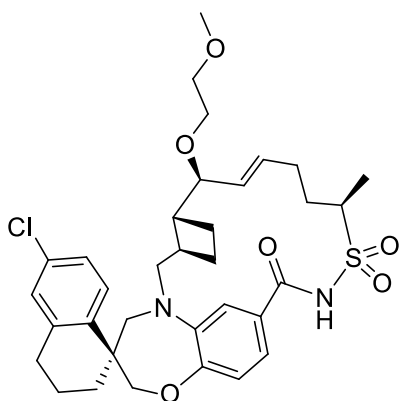
excipiente farmacologicamente aceitável, em conjunto com qualquer uma das modalidades acima ou abaixo.

[0022] Outra modalidade da presente invenção é direcionada a um composto tendo a estrutura



ou um seu sal farmacologicamente aceitável, e um excipiente farmacologicamente aceitável, em conjunto com qualquer uma das modalidades acima ou abaixo.

[0023] Outra modalidade da presente invenção é direcionada a um composto tendo a estrutura



ou um seu sal farmacologicamente aceitável, e um excipiente farmacologicamente aceitável, em conjunto com qualquer uma das modalidades acima ou abaixo.

[0024] Uma modalidade da presente invenção é direcionada a uma composição farmacêutica que compreende o composto da Fórmula I, ou seu sal farmacologicamente aceitável, e um excipiente farmacologicamente aceitável.

[0025] Outra modalidade da presente invenção é direcionada a um método de inibição da proteína da leucemia 1 de células mieloides (Mcl-1) de uma célula compreendendo o contato da célula com o composto da Fórmula I numa quantidade eficaz para inibir a Mcl-1, em conjunto com qualquer uma das modalidades acima ou abaixo. Numa modalidade, o contato é *in vitro*. Numa outra

modalidade, o contato é *in vivo*. Numa modalidade, o contato compreende a administração do composto a um sujeito. Numa modalidade, a administração é por via oral, parentérica, por via de injeção, por via de inalação, transdérmica, ou transmucosa. Numa modalidade, o sujeito sofre de câncer.

[0026] Uma modalidade da presente invenção é direcionada a um método para o tratamento de câncer, compreendendo a administração a um paciente em necessidade do mesmo de uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto da Fórmula I ou uma composição farmacêutica que compreende o composto da Fórmula I, ou seu sal farmaceuticamente aceitável, e um excipiente farmaceuticamente aceitável, em conjunto com qualquer uma das modalidades acima ou abaixo. Numa modalidade, o câncer é uma doença maligna hematológica. Em uma modalidade o câncer é selecionado a partir do grupo que consiste em câncer de mama, câncer colorretal, câncer de pele, melanoma, câncer de ovário, câncer de rim, câncer de pulmão, câncer de pulmão de células não pequenas, linfoma, linfoma não-Hodgkin, mieloma, mieloma múltiplo, leucemia e leucemia mieloide aguda. Numa modalidade, o câncer é mieloma múltiplo. Numa outra modalidade, o método compreende ainda a etapa de administrar ao paciente em necessidade do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto farmaceuticamente ativo adicional. Numa modalidade, o composto farmaceuticamente ativo adicional é carfilzomib, em conjunto com qualquer uma das modalidades anteriores.



[0027] Salvo definido de outra forma, todos os termos técnicos e científicos usados neste documento têm o mesmo significado como comumente entendido por uma pessoa versada na técnica à qual esta divulgação pertence. Métodos e materiais são aqui descritos para a utilização na presente divulgação; outros métodos e materiais conhecidos na técnica adequados também podem ser usados. Os materiais, métodos e exemplos são ilustrativos apenas, e não são destinados a ser um fator limitante. Todas as publicações, pedidos de patentes, patentes, sequências, banco de dados, entradas e outras referências mencionadas neste documento estão incorporadas por referência em suas totalidades. Em caso de conflito, o presente relatório descritivo, incluindo definições, servirão de base para controle.

[0028] Outras características e vantagens da divulgação tornar-se-ão

aparentes a partir da seguinte descrição detalhada e figuras, bem como das reivindicações.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0029] O símbolo "-" representa uma ligação covalente e pode também ser usado em um grupo radical para indicar o ponto de ligação a um outro grupo. Em estruturas químicas, o símbolo - é comumente utilizado para representar um grupo metil numa molécula.

[0030] Tal como aqui utilizado, estruturas químicas que contêm um ou mais estereocentros representados com ligações a tracejado e em negrito (isto é,  e ) destinam-se a indicar a estereoquímica absoluta de estereocentro(s) presente(s) na estrutura química. Como aqui utilizado, os títulos simbolizados por uma linha simples não indicam uma preferência estérea. A menos que de outra forma se indique o contrário, as estruturas químicas, que incluem um ou mais estereocentros que são aqui ilustrados, sem indicar a estereoquímica absoluta ou relativa abrangem todas as possíveis formas estereoisoméricas do composto (por exemplo, diastereoisômeros, enantiômeros) e as suas misturas. Estruturas com uma única linha a negrito ou a tracejado, e, pelo menos, uma linha adicional simples, abrangem uma única série enantiomérica de diastereoisômeros possíveis todas.

[0031] Tal como aqui utilizado, o termo "cerca de" significa-se para contabilizar variações devidas ao erro experimental. Todas as medições aqui referidas são entendidas para ser modificadas pelo termo "cerca de", mesmo se o termo é explicitamente utilizado, a menos que explicitamente indicado em contrário. Conforme usado neste documento, as formas singulares "um", "uma e "o(a)" incluem as formas do plural referentes, a menos que o contexto indique claramente o contrário.

[0032] O termo "alquil" significa um hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada. Exemplos representativos de grupos alquil incluem metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil, terc-butil, sec-butil, pentil e hexil. Os grupos alquil típicos são grupos alquil tendo de 1 a 8 átomos de carbono, grupos que são normalmente representados como alquil C₁₋₈.

[0033] O termo "composto", como aqui utilizado, pretende incluir todos os estereoisômeros, isômeros geométricos, tautômeros, e os isótopos de estruturas

representadas. Os compostos aqui identificados pelo nome ou estrutura como uma forma tautomérica particular, destinam-se a incluir outras formas tautoméricas, a menos que especificado de outra forma.

[0034] Todos os compostos, e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, podem ser encontrados em conjunto com outras substâncias, tais como água e solventes (por exemplo, hidratos e solvatos).

[0035] O termo "cicloalquil" significa um hidrocarboneto cíclico, aromático. Exemplos representativos de grupos cicloalquil incluem ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil e ciclo-heptil. Um grupo cicloalquil pode conter uma ou mais ligações duplas. Exemplos representativos de grupos cicloalquil que contêm ligações duplas incluem ciclopentenil, ciclo-hexenil, ciclo-hexadienil e ciclobutadienil. Os grupos cicloalquil comuns são grupos cicloalquil C₃₋₈.

[0036] O termo "excipiente", como usado aqui, significa qualquer aditivo farmaceuticamente aceitável, carreador, diluente, adjuvante, ou outro ingrediente, diferente do princípio ativo farmacêutico (API), que está normalmente incluído na formulação e/ou administração a um paciente. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5ª Edição, R.C. Rowe, P.J. Sheskey, e S.C. Owen, editores, Pharmaceutical Press, 2005, Hardback, 928, 0853696187.

[0037] Para os termos "por exemplo" e "tais como" e equivalências gramaticais destes, a frase "e sem limitação" é entendida a seguir, a menos que explicitamente indicada em contrário.

[0038] O termo "halogênio" ou "halo" significa F, Cl, Br ou I.

[0039] O termo "paciente" significa indivíduo, incluindo animais, tais como cães, gatos, vacas, cavalos, ovelhas e seres humanos. Pacientes específicos são os mamíferos. O termo paciente inclui machos e fêmeas.

[0040] O termo "paciente com necessidade" significa um doente possuindo, ou em risco de ter, uma ou mais doenças ou condições em que a proteína de Mcl-1 está envolvida, tais como os cânceres. Identificação de um paciente com necessidade pode estar no julgamento de um sujeito ou um profissional de saúde e pode ser subjetiva (por exemplo, opinião) ou objetivo (por exemplo, mensurável através de um teste ou método de diagnóstico).

[0041] As frases "administração parentérica" e "administrado por via parenteral", como utilizadas aqui, significa modos de administração diferentes da

administração entérica e tópica, usualmente por injeção, e inclui, sem limitação, injeção intravenosa, intramuscular, intra-arterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutânea, subcuticular, intra-articular, subcapsular, subaracnoide, intraespinhal e injeção intrasternal e infusão.

[0042] As composições adequadas para injeção parentérica podem compreender soluções aquosas ou não-aquosas estéreis fisiologicamente aceitáveis, dispersões, suspensões, ou emulsões, e pós estéreis para a reconstituição em soluções ou dispersões injetáveis estéreis. Exemplos de carreadores aquosos e não-aquosos adequados, diluentes, solventes ou veículos incluem água, etanol, polióis (propilenoglicol, polietilenoglicol, glicerol e similares), misturas adequados dos mesmos, óleos vegetais (tais como azeite) e ésteres orgânicos injetáveis, tais como oleato de etil. A fluidez apropriada pode ser mantida, por exemplo, pelo uso de um revestimento, tal como lecitina, pela manutenção do tamanho de partícula requerido no caso de dispersões, e pelo uso de surfactantes.

[0043] O termo "farmaceuticamente aceitável" é aqui empregue para referir aqueles ligantes, as formas materiais, composições, e/ou de dosagem que são, dentro do âmbito do julgamento médico sólido, adequado para administração a um doente, proporcional a uma relação benéfica/risco razoável.

[0044] A expressão "carreador farmaceuticamente aceitável" usada neste documento, se refere um material, composição ou veículo farmaceuticamente aceitável, como um preenchimento, diluente, excipiente, solvente ou material de encapsulação líquido ou sólido. Como aqui utilizado, a linguagem "transportador farmaceuticamente aceitável" inclui tampão, água estéril para injeção, solventes, meios de dispersão, revestimentos, agentes antibacterianos e antifúngicos, agentes de retardamento da absorção e isotônicos, e outros semelhantes, compatíveis com a administração farmacêutica. Cada veículo deve ser "aceitável" no sentido de serem compatíveis com os outros ingredientes da formulação e não prejudiciais para o paciente. Alguns exemplos de materiais que podem servir como transportadores farmaceuticamente aceitáveis incluem: (1) açúcares, como glicose, lactose e sacarose; (2) amidos, tais como o amido de milho, amido de batata e β -ciclodextrina substituída ou não substituída; (3) celulose e seus

derivados, tais como carboximetilcelulose de sódio, etilcelulose e acetato de celulose; (4) tragacanto em pó; (5) malte; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, como manteiga de cacau e ceras de supositório; (9) óleos, como óleo de amendoim, óleo de girassol, óleo de cártamo, óleo de gergelim, azeite de oliva, óleo de milho e óleo de soja; (10) glicóis, como o propileno glicol; (11) polióis, tais como a glicerina, sorbitol, manitol e polietilenoglicol; (12) ésteres, tais como o oleato de etil e laurato de etil; (13) ágar; (14) agentes tamponantes, tais como o hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio; (15) ácido algínico; (16) água livre de pirogênio; (17) salina isotônica; (18) solução de Ringer; (19) álcool etílico; (20) soluções tampão de fosfato; e (21) outras substâncias não-tóxicas compatíveis empregadas em formulações farmacêuticas. Em certas modalidades, as composições farmacêuticas aqui fornecidas são não pirogênicas, ou seja, não induzem elevações de temperatura significativas quando administradas a um paciente.

[0045] O termo "sal farmaceuticamente aceitável" refere-se a sais de adição de ácido relativamente não tóxico, inorgânicos e orgânicos de um composto fornecido aqui. Estes sais podem ser preparados *in situ* durante o isolamento e purificação finais de um composto aqui proporcionado, ou fazendo reagir separadamente o composto na sua forma de base livre com um ácido orgânico ou inorgânico adequado, e isolando o sal assim formado. Sais representativos incluem o bromidrato, cloridrato, sulfato, bissulfato, fosfato, nitrato, acetato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartarato, naftilato, mesilato, gluco-heptonato, lactobionato, sais de laurilsulfonato e sais do ácido aminado e semelhantes. (Ver, por exemplo, Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.* 66: 1-19.)

[0046] As frases "administração sistêmica", "administrado sistemicamente", "administração periférica", e "administrado perifericamente", como aqui utilizadas, significa a administração de um ligando, droga, ou outro material através da via que não seja diretamente no sistema nervoso central, de tal modo que entre no sistema do paciente e, assim, é sujeito a metabolismo e a outros processos, como, por exemplo, a administração subcutânea.

[0047] O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" significa uma

quantidade de um composto, que melhora, atenua ou elimina um ou mais sintomas de uma doença ou condição específica ou previne ou retarda o início de um de mais sintomas de uma doença ou condição específica.

[0048] Os termos "tratando", "tratar" ou "tratamento" e similares incluem o tratamento preventivo (por exemplo, profilático) e paliativo.

[0049] Os métodos aqui proporcionados incluem a fabricação e a utilização de composições farmacêuticas, que incluem um ou mais dos compostos aqui proporcionados. Também estão incluídas as próprias composições farmacêuticas.

[0050] Em algumas modalidades, um composto aqui proporcionado pode conter um ou mais grupos funcionais acídicos e, portanto, é capaz de formar sais farmaceuticamente aceitáveis com bases farmaceuticamente aceitáveis. O termo "sais farmaceuticamente aceitáveis" nestes casos refere-se aos sais de adição de base inorgânicos e orgânicos, relativamente não tóxicos de um composto fornecido aqui. Estes sais podem igualmente ser preparados *in situ* durante o isolamento e purificação final do composto, ou por reagir separadamente o composto purificado na sua forma livre de ácido com uma base adequada, como o hidróxido, carbonato, ou bicarbonato de um cátion de metal farmaceuticamente aceitável, com amoníaco, ou uma amina primária, secundária ou terciária orgânica farmaceuticamente aceitável. Sais alcalinos ou alcalino terrosos representativos incluem sais de lítio, sódio, potássio, cálcio, magnésio e alumínio e afins. Aminas orgânicas representativas úteis para a formação de sais de adição de base incluem etilamina, dietilamina, etilenodiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, e similares (ver, por exemplo, Berge et al, supra).

[0051] Os agentes umectantes, emulsificantes e lubrificantes, tais como laurilsulfato de sódio e estearato de magnésio, bem como agentes corantes, agentes de libertação, agentes de revestimento, agentes suavizantes e aromatizantes, conservantes e antioxidante

[0052] Exemplos de antioxidantes farmaceuticamente aceitáveis incluem: (1) antioxidantes solúveis em água, tais como ácido ascórbico, cloridrato de cisteína, bissulfato de sódio, metabissulfito de sódio, sulfito de sódio e afins; (2) antioxidantes solúveis em óleo, tais como palmitato de ascorbil, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propila, alfa-tocoferol e afins; e (3) agentes quelantes de metal, tais como ácido cítrico, ácido

etilenodiaminotetracético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico e afins.

[0053] Uma composição farmacêutica também pode conter adjuvantes tais como conservantes, agentes umectantes, agentes emulsificantes, e agentes de dispersão. A prevenção da ação de micro-organismos pode ser assegurada pela inclusão de vários agentes antibacterianos e antifúngicos, por exemplo, parabenos, clorobutanol, ácido sórbico fenol e afins. Pode também ser desejável incluir agentes de ajuste de tonicidade, tais como os açúcares e outros semelhantes nas composições. Além disso, absorção prolongada da forma farmacêutica injetável pode ser provocada pelo uso de agentes que atrasem a absorção, tais como o monoestearato de alumínio e gelatina.

[0054] Em alguns casos, a fim de prolongar o efeito de um ou mais compostos aqui proporcionados, é desejável retardar a absorção do composto a partir da injeção subcutânea ou intramuscular. Por exemplo, a absorção retardada de um composto administrado parentericamente pode ser conseguida por dissolução ou suspensão do composto num veículo oleoso.

[0055] Os compostos da presente invenção são administrados a um paciente numa quantidade terapeuticamente eficaz. Os compostos podem ser administrados sozinhos ou como parte de uma composição ou formulação farmacêuticamente aceitável. Além disso, os compostos ou composições podem ser administrados todos de uma vez, como, por exemplo, por uma injeção em bolus, várias vezes, tal como por uma série de comprimidos, ou distribuídos substancialmente de forma uniforme ao longo de um período de tempo, como, por exemplo, usando distribuição transdérmica. A dose do composto ou composição pode ser variada ao longo do tempo. Todas as combinações, métodos de distribuição e sequências de administração estão contempladas.

[0056] Os compostos da presente invenção e em algumas modalidades, outros compostos farmacêuticamente ativos, podem ser administrados a um paciente tanto por via oral, retal, parentérica (por exemplo, intravenoso, intramuscular ou subcutaneamente), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, intravesical, local (por exemplo, pós, pomadas ou gotas), quanto como um spray bucal ou nasal. Todos os métodos que são usados pelos versados na técnica para administrar um agente farmacêuticamente ativo estão contemplados.

[0057] As composições preparadas tal como aqui descrito podem ser

administradas de várias formas, dependendo do distúrbio a ser tratado e da idade, condição, e peso corporal do paciente, como é bem conhecido na técnica. Por exemplo, quando as composições são para ser administradas por via oral, elas podem ser formuladas na forma de comprimidos, cápsulas, grânulos, pós ou xaropes; ou para administração parentérica, podem ser formuladas como injeções (intravenosa, intramuscular, ou subcutânea), preparações para infusão à gota ou supositórios. Para aplicação pela via da membrana mucosa oftálmica, podem ser formuladas como gotas oftálmicas ou pomadas oftálmicas. Estas formulações podem ser preparadas por meios convencionais em conjunção com os métodos aqui descritos, e, se desejado, o ingrediente ativo pode ser misturado com qualquer aditivo convencional ou excipiente, tal como um aglutinante, um agente desintegrante, um lubrificante, um corretor, um agente de solubilização, um auxiliar de suspensão, um agente emulsionante, ou um agente de revestimento.

[0058] As formulações adequadas para administração oral podem estar na forma de cápsulas (por exemplo, cápsulas de gelatina), hóstias, pílulas, comprimidos, pastilhas (usando uma base aromatizada, normalmente sacarose e acácia ou tragacanto), pós, pastilhas, grânulos, ou como uma solução ou uma suspensão num líquido aquoso ou não-aquoso, ou como uma emulsão óleo-em-água ou água-em-óleo líquido, ou como um elixir ou xarope, ou como pastilhas (utilizando uma matriz inerte, tal como gelatina e glicerina, ou sacarose e acácia) e/ou como colutórios, e semelhantes, cada uma contendo uma quantidade predeterminada de um composto aqui proporcionado, como um ingrediente ativo. Uma composição pode também ser administrada como em bolus, eletuário ou pasta. Composições orais geralmente incluem um diluente inerte ou um transportador comestível.

[0059] Agentes ligantes farmacologicamente compatíveis, e/ou materiais adjuvantes podem ser incluído como parte de uma composição oral. Nas formas de dosagem sólidas para administração oral (cápsulas, comprimidos, pílulas, drágeas, pós, grânulos e semelhantes), o ingrediente ativo pode ser misturado com um ou mais veículos farmacologicamente aceitáveis, tais como citrato de sódio ou fosfato dicálcico e/ou uma das seguintes situações:(1) enchimentos ou extensores, tais como amidos, ciclodextrinas, lactose, sacarose, sacarina, glicose, manitol e/ou ácido silícico; (2) ligantes, tais como, por exemplo,

Carboximetilcelulose, celulose microcristalina, goma tragacanto, alginatos, gelatina, polivinil pirrolidona, sacarose, ou acácia; (3) umectantes, tais como o glicerol; (4) agentes de desintegração, tais como o ágar-ágar, carbonato de cálcio, batata, milho, ou amido de tapioca, ácido algínico, Primogel, certos silicatos e o carbonato de sódio; (5) agentes retardantes de solução, tais como a parafina; (6) aceleradores de absorção, tais como compostos de amônio quaternário; (7) agentes umectantes, como, por exemplo, acetil álcool e glicerol monoestearato; (8) absorventes, tais como caulim e bentonita argila; (9) lubrificantes, tal um talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, estearatos, Polietilenoglicóis sólidos, lauril sulfato de sódio e suas misturas; (10) um deslizante, tais como o dióxido de silício coloidal; (11) agentes de coloração; e (12) um agente de sabor como hortelã, salicilato de metila ou aroma de laranja. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, as composições farmacêuticas também podem compreender agentes tamponantes. Composições sólidas de um tipo semelhante também podem ser empregadas como preenchedoras em cápsulas de gelatina preenchidas moles e duras usando tais excipientes como lactose ou açúcares do leite, assim como polietilenoglicóis de alto peso molecular e semelhantes.

[0060] Um comprimido pode ser feito por compressão ou moldagem, opcionalmente com um ou mais ingredientes acessórios. Comprimidos compactados podem ser preparados usando aglutinante (por exemplo, gelatina ou hidroxipropilmetil celulose), lubrificante, diluente inerte, conservante, desintegrante (por exemplo, amido glicolato de sódio ou carboximetilcelulose de sódio reticulada), agente tensoativo ou dispersante. Os comprimidos moldados podem ser feitas ao moldar, em uma máquina adequada, uma mistura de um composto em pó umedecido com um líquido inerte diluente.

[0061] Comprimidos e outras formas de dosagem sólidas, tais como drágeas, cápsulas, pílulas e grânulos, podem ser opcionalmente sulcadas ou preparadas com revestimentos e invólucros, tais como revestimentos entéricos e outros revestimentos bem conhecidos na técnica de formulação farmacêutica. Eles também podem ser formulados de modo a proporcionar a liberação lenta ou controlada do ingrediente ativo neles contido utilizando, por exemplo, hidroxipropilmetil celulose em proporções variadas para proporcionar o perfil de liberação desejado, outras matrizes poliméricas, lipossomas, microesferas, e/ou

nanopartículas. Eles podem ser esterilizados, por exemplo, pela filtração através de um filtro de retenção de bactérias, ou pela incorporação de agentes esterilizantes na forma de composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas em água estéril ou algum outro meio injetável estéril imediatamente antes da utilização. Estas composições podem também opcionalmente conter agentes opacificantes e podem ser de uma composição tal que libertem apenas o(s) ingrediente(s) ativo(s), ou preferencialmente, numa certa porção do trato gastrointestinal, opcionalmente, de uma forma retardada. Exemplos de composições incorporadas que podem ser usadas incluem ceras e substâncias poliméricas. O ingrediente ativo também pode estar em forma microencapsulada, se apropriado, com um ou mais dos excipientes acima descritos.

[0062] As formas de dosagem líquidas para administração oral incluem emulsões, microemulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires farmacologicamente aceitáveis. Além do ingrediente ativo, as formas de dosagem líquidas podem conter diluentes inertes comumente usados na técnica tais como, por exemplo, água ou outros solventes, agentes solubilizantes e emulsificantes tais como álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etil, acetato de etil, álcool benzílico, benzoato de benzil, propileno glicol, 1,3-butileno glicol, óleos (em particular, óleos de semente de algodão, amendoim, milho, germe, oliva, rícino e sésamo), glicerol, álcool tetraidrofúrico, polietileno glicóis e ésteres de ácidos graxos de sorbitano, e misturas dos mesmos.

[0063] Para além dos diluentes inertes, as composições orais podem também incluir adjuvantes tais como agentes umidificantes, agentes emulsionantes e de suspensão, edulcorantes, aromatizantes, corantes, perfumantes e agentes conservantes.

[0064] As suspensões, além do(s) composto(s) ativo(s), podem conter agentes de suspensão como, por exemplo, álcoois isoestearílicos etoxilados, polioxietileno sorbitol e ésteres de sorbitano, celulose microcristalina, metahidróxido de alumínio, bentonita, ágar-ágar e tragacanto, e misturas dos mesmos.

[0065] As composições farmacêuticas adequadas para administração parentérica pode incluir um ou mais compostos aqui proporcionados em combinação com um ou mais veículos farmacologicamente aceitáveis estéreis,

soluções aquosas ou não aquosas, dispersões, suspensões ou emulsões, ou pós estéreis que podem ser reconstituídos em soluções injetáveis estéreis ou dispersões imediatamente antes de usar, que podem conter antioxidantes, tampões, bacteriostatos, solutos que tornam a formulação isotônica com o sangue do receptor pretendido ou agentes de suspensão ou espessantes.

[0066] Numa modalidade, a formulação IV consiste de uma composição contendo ciclodextrina beta hidroxipropil dentro de uma faixa de pH entre 8-10 como uma solução tamponada ou não tamponada. A formulação IV pode ser formulada como uma solução estéril pronta para a injeção, uma solução estéril pronta para diluição em uma mistura IV ou de um sólido estéril para reconstituição. O API na formulação IV pode existir como um ácido/base livre ou um seu sal in situ.

[0067] Exemplos de transportadores aquosos e não aquosos adequados que podem ser empregues nas composições farmacêuticas aqui fornecidas, incluem água para injeção (por exemplo, água estéril para injeção), água bacteriostática, etanol, polióis (tais como glicerol, propileno glicol, polietileno glicol, tais como polietilenoglicol líquido glicol, e semelhantes), tampão estéril (tal como tampão de citrato), e misturas adequadas dos mesmos, óleos vegetais, tais como azeite, ésteres orgânicos injetáveis, tais como oleato de etilo, e Cremophor ELTM (BASF, Parsippany, NJ). Em todos os casos, a composição deve ser estéril e deve ser fluida à medida que exista fácil seringabilidade. A fluidez apropriada pode ser mantida, por exemplo, pelo uso de materiais de revestimento, como lecitina, pela manutenção do tamanho de partícula necessário no caso de dispersões, e pelo uso de surfactantes.

[0068] A composição deve ser estável sob as condições de fabricação e armazenamento e deve ser preservada contra a ação contaminante de micro-organismos tais como bactérias e fungos. A prevenção da ação de micro-organismos pode ser alcançada por vários agentes antibacterianos e antifúngicos, por exemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal e afins. Em muitos casos, será preferível incluir agentes isotônicos, por exemplo, açúcares, polialcoóis, tais como manitol, sorbitol e cloreto de sódio, na composição. A absorção prolongada das composições injetáveis pode ser provocada pela inclusão, na composição, de um agente que retarda a absorção,

por exemplo, monoestearato de alumínio e gelatina.

[0069] As soluções injetáveis estéreis podem ser preparadas, incorporando o composto ativo na quantidade necessária em um solvente apropriado com um ou uma combinação dos ingredientes enumerados acima, conforme necessário, seguido pela esterilização do filtrado. Geralmente, as dispersões são preparadas incorporando o composto ativo em um excipiente estéril que contém um meio de dispersão básico e os outros ingredientes necessários daqueles acima enumerados. No caso de pós estéreis para a preparação de soluções injetáveis estéreis, os métodos de preparação são secagem por congelamento (liofilização) que produz um pó do ingrediente ativo mais qualquer ingrediente adicional desejado a partir de uma solução deste previamente filtrada esterilizada.

[0070] As formas de depósito injetáveis podem ser preparadas por formação de matrizes microencapsuladas ou nano-encapsuladas de um composto aqui proporcionado em polímeros biodegradáveis tais como polilactido-poliglicólido. Dependendo da proporção de droga para o polímero e a natureza do polímero utilizado, a taxa de liberação de drogas pode ser controlada. Exemplos de outros polímeros biodegradáveis incluem poli(ortoésteres) e poli(anidridos). As formulações injetáveis de depósito são também preparadas por aprisionamento da droga em lipossomas ou microemulsões, nanoemulsões, que são compatíveis com o tecido corporal.

[0071] Para a administração por inalação, os compostos podem ser administrados na forma de um pulverizador de aerossol a partir de um recipiente pressurizado ou dispensador que contém um propulsor adequado (por exemplo, um gás tal como dióxido de carbono) ou um nebulizador. Tais métodos incluem aqueles descritos na Patente US nº 6.468.798. Além disso, a administração intranasal pode ser realizada, como descrito em, inter alia, Hamajima et al., *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 88(2), 205-10 (1998). Os lipossomas (por exemplo, tal como descrito na Patente US nº 6.472.375, que é aqui incorporada por referência na sua totalidade), microencapsulação e nanoencapsulação podem também ser usados. Sistemas de administração de micropartículas direcionáveis, biodegradáveis ou sistemas de administração de nanopartículas direcionáveis, biodegradáveis também podem ser utilizados (por exemplo, tal como descrito na Patente US nº 6.471.996, que é aqui incorporada por referência na sua

totalidade).

[0072] A administração sistêmica de um composto terapêutico, tal como aqui descrito também pode ser transmucosa ou por meios transdérmicos. As formas de dosagem para a administração tópica ou transdérmica de um composto aqui proporcionado incluem pós, pulverizadores, pomadas, pastas, cremes, loções, geles, soluções, pensos, e inalantes. O componente ativo pode ser misturado sob condições estéreis com um transportador farmacologicamente aceitável e com quaisquer conservantes, tampões ou propelentes que possam ser requeridos. Para a administração transdérmica, penetrantes apropriados para a barreira a ser permeada são utilizados na formulação. Tais penetrantes são geralmente conhecidos na técnica e incluem, por exemplo, para administração transmucosa, derivados do ácido fusídico, detergentes, e sais biliares. Administração transmucosa pode ser realizada com a utilização de sprays nasais ou supositórios. Para administração transdérmica, os compostos ativos são formulados em unguentos, pomadas, géis, ou cremes como geralmente conhecido na técnica.

[0073] As pomadas, pastas, cremes e géis podem conter, adicionalmente a um ou mais compostos fornecidos aqui, excipientes, tais como gorduras animais e vegetais, óleos, ceras, parafinas, amido, tragacanto, derivados de celulose, polietilenoglicóis, silicones, bentonitas, ácido silícico, talco e óxido de zinco, ou misturas dos mesmos.

[0074] Pós e pulverizadores podem conter, adicionalmente a um composto fornecido aqui, excipientes, tais como lactose, talco, ácido silícico, hidróxido de alumínio, silicatos de cálcio e pó de poliamida, ou misturas dessas substâncias. Os pulverizadores podem conter adicionalmente propelentes habituais, tais como clorofluorcarbonos e hidrocarbonetos voláteis substituídos, tais como butano e propano.

[0075] Um composto aqui proporcionado pode ser administrado por aerossol. Isto é conseguido através da preparação de um aerossol aquoso, a preparação lipossômica, ou partículas sólidas contendo um composto ou uma composição aqui fornecida. Uma suspensão (por exemplo, propulsor de fluorocarboneto) não aquosa pode ser utilizada. Em algumas modalidades, os nebulizadores sônicas são utilizados porque minimizam a exposição do agente de

cisalhamento, o que pode resultar na degradação do composto.

[0076] Normalmente, um aerossol aquoso pode ser feito a partir da formulação de uma solução ou suspensão aquosa do agente em conjunto com transportadores ou estabilizantes farmacêuticamente aceitáveis convencionais. Os transportadores ou estabilizantes variam de acordo com os requisitos da composição em particular, mas incluem tipicamente surfactantes não iônicos (TWEEN® (polissorbatos), PLURONIC® (poloxâmeros), ésteres de sorbitano, lecitina, CREMOPHOR® (polietoxilatos)), co-solventes farmacêuticamente aceitáveis tais como polietileno glicol, proteínas tais como albumina de soro inócuos, ésteres de sorbitano, ácido oleico, lecitina, aminoácidos, tais como glicina, tampões, sais, açúcares, ou álcoois de açúcar. Os aerossóis são geralmente preparados a partir de soluções isotônicas.

[0077] Adesivos transdérmicos têm a vantagem adicional de proporcionar a administração controlada de um composto fornecido aqui para o corpo. Essas formas de dosagem podem ser feitas por dissolução ou dispersando o agente no meio adequado. Potencializadores de absorção também podem ser usados para aumentar o fluxo do composto através da pele. A taxa de tal fluxo pode ser controlada fornecendo uma taxa de controle de membrana ou dispersando o composto em uma matriz de polímero ou gel.

[0078] As composições farmacêuticas também podem ser preparadas na forma de supositórios ou enemas de retenção para administração retal e/ou vaginal. As formulações apresentadas como um supositório podem ser preparadas através da mistura de um ou mais compostos aqui proporcionados com um ou mais excipientes adequados não irritantes ou veículos compreendendo, por exemplo, manteiga de cacau, glicerídeos, polietileno-glicol, uma cera para supositório ou um salicilato, o qual é sólido à temperatura ambiente, mas líquido à temperatura corporal e, portanto, irá derreter no reto ou na cavidade vaginal e libertar o agente ativo. As formulações que são adequadas para administração vaginal incluem também pessários, tampões, cremes, géis, pastas, espumas ou formulações para pulverização que contêm tais veículos como são conhecidos na técnica como sendo apropriados.

[0079] Numa modalidade, os compostos terapêuticos são preparados com veículos que irão proteger os compostos terapêuticos contra a eliminação rápida

do organismo, tal como uma formulação de libertação controlada, incluindo implantes e sistemas de administração de microencapsulados. Polímeros biodegradáveis, biocompatíveis podem ser usados, tais como etileno vinil acetato, polianidridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres e ácido polilático. Tais formulações podem ser preparadas utilizando técnicas convencionais, ou obtidos comercialmente (por exemplo, a partir de Alza Corporation e Nova Pharmaceuticals, Inc). Suspensões lipossomais (incluindo os lipossomas direcionados para células selecionadas com anticorpos monoclonais para antígenos celulares) também podem ser usadas como transportadores farmacêuticamente aceitáveis. Estes podem ser preparados de acordo com métodos conhecidos pelos versados na técnica, por exemplo, como descrito na Patente US nº 4.522.811, que é aqui incorporada por referência na sua totalidade para todos os efeitos.

[0080] Os compostos da presente invenção são utilizados no tratamento de doenças, patologias ou sintomas mediados por inibição de Mcl-1. Exemplos de doenças, patologias ou sintomas mediados por inibição de Mcl-1 incluem, mas não estão limitados aos cânceres. Exemplos de cânceres não limitativos incluem o câncer de mama, câncer colorretal, câncer de pele, melanoma, câncer de ovário, câncer de rim, câncer de pulmão, câncer de pulmão de células não pequenas, linfoma, linfoma não-Hodgkin, mieloma, mieloma múltiplo, leucemia e aguda leucemia mieloide.

[0081] Os cânceres podem incluir carcinomas (originária da camada externa das células da pele e das membranas internas, por exemplo, seios, rins, pulmões, pele); sarcomas (que derivam de tecido conjuntivo, tais como o osso, de músculo, da cartilagem, e vasos sanguíneos), e doenças hematológicas malignas (por exemplo, linfomas e leucemias, que surgem no sangue ou órgãos formadores do sangue, tais como o baço, nódulos linfáticos e medula óssea). As células cancerosas podem incluir, por exemplo, células tumorais, células neoplásicas, células malignas, células metastáticas, e células hiperplásicas.

[0082] Numa modalidade, a doença, distúrbio ou sintoma é uma doença hiperproliferativa, por exemplo, um linfoma, leucemia, carcinoma (por exemplo, renal, mama, pulmão, pele), mieloma múltiplo, ou um sarcoma. Numa modalidade, a leucemia é leucemia mieloide aguda. Numa modalidade, o distúrbio

hiperproliferativo é um câncer recidivo ou refratário.

[0083] Os níveis de dosagem reais dos ingredientes ativos nas composições farmacêuticas aqui fornecidos podem ser variados de modo a obter uma quantidade do ingrediente ativo que seja eficaz para alcançar a resposta terapêutica desejada para um paciente em particular, composição, e modo de administração, sem ser tóxico para o paciente.

[0084] O intervalo de dosagem e a dosagem específica dependem de uma série de fatores, incluindo os requisitos do paciente, a severidade da condição ou doença a ser tratada, as características farmacocinéticas do composto (s) empregada, e da via de administração. Em algumas modalidades, as composições aqui proporcionadas podem ser proporcionadas numa solução aquosa contendo cerca de 0,1-10% w/v de um composto aqui divulgado, entre outras substâncias, para administração parentérica. As faixas de doses típicas podem incluir desde cerca de 0,01 a cerca de 50 mg/kg de peso corporal por dia, administrada em 1-4 doses divididas. Cada dose dividida pode conter os mesmos ou diferentes compostos. A dosagem irá ser uma quantidade terapeuticamente eficaz, dependendo de vários fatores, incluindo a saúde geral de um paciente, e a formulação e a via de administração do(s) composto(s) selecionado(s).

[0085] As formas de dosagem ou composições contendo um composto tal como aqui descrito na faixa de 0,005% a 100% com o equilíbrio feito a partir de veículo não-tóxico pode ser preparado. Os métodos para a preparação destas composições são conhecidos pelos versados na técnica. As composições contempladas podem conter cerca de 0,001% -100% de ingrediente ativo, numa modalidade de cerca de 0,1 a cerca de 95%, noutra modalidade de cerca de 75 a cerca de 85%. Embora a dosagem irá variar em função dos sintomas, idade e peso corporal do paciente, a natureza e gravidade do distúrbio a ser tratado ou prevenido, a via de administração e da forma do fármaco, em geral, uma dosagem diária a partir de cerca de 0,01 a cerca de 3000 mg do composto é recomendada para um paciente humano adulto, e esta pode ser administrada numa dose única ou em doses divididas. A quantidade de ingrediente ativo que pode ser combinado com um material transportador para produzir uma forma de dosagem única será geralmente a quantidade do composto que produz um efeito terapêutico.

[0086] A composição farmacêutica pode ser administrada de uma só vez, ou pode ser dividida num número de doses mais pequenas a serem administradas a intervalos de tempo. Entende-se que a dosagem precisa e a duração do tratamento é uma função da doença a ser tratada e pode ser determinada empiricamente usando protocolos de teste conhecidos ou por extrapolação a partir de dados em testes in vivo ou in vitro. É de notar que as concentrações e valores da dosagem podem também variar com a gravidade da condição a ser aliviada. Deve ser ainda entendido que para qualquer paciente particular, os regimes de dosagem específicos devem ser ajustados ao longo do tempo de acordo com a necessidade individual e o julgamento profissional da pessoa que administra ou supervisiona a administração das composições, e que as faixas de concentração aqui apresentadas são apenas exemplificativas e não se destinam a limitar o âmbito ou prática das composições reivindicadas.

[0087] O tempo exato de administração, e/ou a quantidade da composição que irá produzir os resultados mais eficazes em termos de eficácia do tratamento, em um determinado paciente, dependerá da atividade, da farmacocinética e da biodisponibilidade de um composto particular, estado fisiológico do paciente (incluindo idade, sexo, tipo de doença, e fase, condição física geral, a capacidade de resposta a uma dada dosagem, e o tipo de medicação), via de administração etc. No entanto, as orientações acima podem ser utilizadas como a base para o ajuste fino do tratamento, por exemplo, a determinação do tempo e/ou a quantidade de administração ótima, o que requer não mais do que um experimento de rotina consistindo na monitoração do indivíduo e ajuste da dosagem e/ou tempo

[0088] Os compostos da presente invenção podem ser administrados isoladamente, em combinação com outros compostos da presente invenção ou com outros compostos ou agentes farmacologicamente ativos. Os compostos/outras agentes farmacologicamente ativos podem ser destinados a tratar a mesma doença ou condição que os compostos da presente invenção ou uma doença ou condição diferente. Se o paciente tiver de receber ou estiver recebendo vários compostos farmacologicamente ativos, os compostos ou agentes, podem ser administrados simultânea ou sequencialmente.

[0089] Os compostos da presente invenção, ou sais farmacologicamente

aceitáveis dos mesmos, podem ser usados em combinação com um ou mais compostos/agentes farmacologicamente ativos.

[0090] Um ou mais compostos adicionais farmacologicamente ativos ou agentes podem ser administrados separadamente, como parte de um regime de dose múltipla, a partir do composto de Fórmula I (por exemplo, sequencialmente, por exemplo, em diferentes horários de sobreposição com a administração de uma ou mais compostos da Fórmula I (incluindo quaisquer subgêneros ou compostos específicos do mesmo). Em outras modalidades, um ou mais compostos/agentes adicionais podem ser parte de uma forma de dosagem individual, misturados em conjunto com o composto da Fórmula I numa composição única. Em ainda outra modalidade, um ou mais compostos/agentes adicionais podem ser administrados como uma dose separada que é administrado aproximadamente ao mesmo tempo em que um ou mais compostos da Fórmula I são administrados (por exemplo, simultaneamente com a administração de um ou mais compostos da Fórmula I (incluindo quaisquer subgêneros ou compostos específicos dos mesmos). Tanto o composto da Fórmula I e um ou mais compostos/agentes adicionais podem estar presentes em níveis de dosagem de entre cerca de 1 a 100%, e mais preferivelmente entre cerca de 5 a 95% da dosagem normalmente administrada num regime de monoterapia.

[0091] Numa modalidade particular, o composto/agente farmacologicamente ativo adicional é um composto ou agente que pode ser utilizado para tratar um câncer. Por exemplo, o composto/agente ativo farmacologicamente adicional pode ser selecionado a partir de agentes antineoplásicos, agentes anti-angiogênicos, agentes quimioterapêuticos e agentes de terapia do câncer peptídico. Numa outra modalidade, os agentes antineoplásicos são selecionados a partir de agentes do tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolitos, agentes hormonais, agentes imunológicos, agentes do tipo interferon, inibidores da quinase, inibidores de proteassoma, e suas combinações. Note-se que o composto/agente ativo farmacologicamente adicional pode ser uma molécula química orgânica pequena tradicional ou pode ser uma macromolécula tal como uma proteína, anticorpo, peptídeo, DNA, RNA ou um fragmento de tais macromoléculas.

[0092] Exemplos de compostos/agentes farmacologicamente ativos adicionais que podem ser utilizados no tratamento de cânceres e que podem ser

utilizados em combinação com um ou mais compostos da presente invenção incluem: acemannano; Aclarubicina; Aldesleucina; Alitretinoína; Amifostina; Amrubicina; Amsacrina; Anagrelida; Arglabina; Trióxido de arsénio; BAM 002 (Novelos); Bicalutamida; Broxuridina; Celmoleucina; Cetorelix; Cladribina; Clotrimazol; DA 3030 (Dong-A); Daclizumab; Denileucina diftitox; Deslorelina; Dilazep; Docosanol; Doxercalciferol; Doxifluridina; Bromocriptina; Citarabina; HIT diclofenac; Interferon alfa; Tretinoína; Edelfosina; Edrecolomab; Eflornitina; Emitefur; Epirubicina; Epoetina beta; Fosfato de etoposido; Exisulind; Fadrozol; Finasterida; Fosfato de fludarabina; Formestano; Fotemustina; Nitrato de gálio; Gemtuzumab zogamicina; Combinação gimeracil/oteracil/tegafur; Glicopina; Goserelina; Heptaplatina; gonadotrofina coriônica humana; Fetoproteína alfa fetal humana; ácido ibandrônico; Interferon alfa; Interferon alfa natural; Interferon alfa-2; Interferon alfa-2a; Interferon alfa-2b; Interferon alfa-N1; Interferon alfa-n3; Interferon alfacon-1; Interferon alfa natural; Interferon beta; Interferon beta-1a; Interferon beta-1b; Interferon gama natural; Interferon gama-1a; Interferon gama-1b; Interleucina-1 beta; Iobenguano; Irsogladina; Lanreótido; LC 9018 (Yakult); Leflunomida; Lenograstima; Sulfato de lentina; Letrozol; Leucócito alfa interferon; Leuprorelina; Levamisol + fluorouracilo; Liarozol; Lobaplatina; Lonidamina; Lovastatina; Masoprocol; Melarsoprol; Metoclopramida; Mifepristona; Miltefosina; Mirimostim; RNA de cadeia dupla incompatível; Mitoguaazona; Mitolactol; Mitoxantrona; Molgramostim; Nafarelina; Naloxona + pentazocina; Nartograstim; Nedaplatina; Nilutamida; Noscipina; Nova proteína estimulante da eritropoiese; NSC 631570 octreotide; Oprelvekin; Osaterona; Paclitaxel; Ácido pamidrônico; Peginterferon alfa-2b; Polissulfato de pentosano sódico; Pentostatina; Picibanil; Pirarubicina; Anticorpo policlonal de anti-timócito de coelho; Interferon alfa-2a de polietilenoglicol; Porfímero de sódio; Raltitrexed; Rasburicase; rênio Re 186 etidronato; RII retinamida; Romurtida; Samário (153 Sm) lexidronam; Sargramostim; Sizofurano; Sobuzoxano; Sonermin; Cloreto de estrôncio-89; Suramina; Tasonermina; Tazaroteno; Tegafur; Temoporfina; Teniposídeo; Tetraclorodecaóxido; Timalfasina; Tirotropina alfa; Toremifeno; Tositumomab-iodo 131; Treosulfano; Tretinoína; Trilostano; Trimetrexato; Triptorelina; Fator de necrose tumoral alfa natural; Ubenimex; Vacina contra o cancro da bexiga; Maruyama vacina; Vacina de lisato de melanoma; Valrubicina; Verteporfina;

Virulizina; Estimulador de zinostatina; Abarelix; AE 941 (Aeterna); Ambamustina; Oligonucleotídeo anti-sense; Bcl-2 (Genta); APC 8015 (Dendreon); Dexaminoglutetimida; Diaziquona; EL 532 (Elan); EM 800 (Endorecherche); Eniluracil; Etanidazol; Fenretinida; Galocitabina; Imunogênico de gastrina 17; Terapia gênica HLA-B7 (Vical); Fator de estimulação de colônias de macrófagos granulócitos; Dicloridrato de histamina; Ibritumomab tiuxetano; Ilomastat; IM 862 (Cytran); Interleucina-2; Iproxifeno; LDI 200 (Milkhaus); Leridistim; Lintuzumab; Anticorpo monoclonal CA 125 (MAb) (Biomira); Câncer MAb (Pharmaceutical Development do Japão); HER-2 e MAb Fc (Medarex); MAb 105AD7 idiopático (Tecnologia CRC); MAb de CEA idiopático (Trilex); MAb de LYM-1-iodo 131 (Techniclone); mucina epitelial polimórfica-ítrio 90 mAb (Antisoma); Marimastat; Menogaril; Mitumomab; Motexafin gadolínio; MX 6 (Galderma); Nolatrexed; P 30; Pegvisomant; Porfiromicina; Prinomastat; RL 0903 (Shire); Rubitecan; Satraplatina; Fenilacetato de sódio; Ácido sparfosico; SRL 172 (SR Pharma); SU 5416 (SUGEN); TA 077 (Tanabe); Tetratiomolibdato; Talibastina; Trombopoietina; Etil etiopurpurina; Tirapazamina; Vacina contra o cancro (Biomira); Vacina de melanoma; Vacina de melanoma oncolisado; Vacina de lisados celulares de melanoma virai; Valspodaril; Fluorouracilo; 5-fluorouracilo; Pacitaxel; Imatinib; Altretamina; Cladibrina; Ciclofosfamina; Decarazina; Irinotecano; Mitosmicina; Mitoxano; Topotecano; Vinorelbina; Adriamicina; Mitrama; Imiquimod; Alemtuzumab; Exemestano; Bevacizumab; Cetuximab; azacitidina; clofarabina; decitabina; desatinib; dexrazoxano; docetaxel; epirrubicina; oxaliplatina; erlotinib; raloxifeno; fulvestrant; letrozol; gefitinib; gemtuzumab; trastuzumab; gefitinib; ixabepilona; lapatinib; lenalidomida; ácido aminolevulínico; temozolomida; nelarabina; sorafenib; nilotinib; pegaspargase; pemetrexed; rituximab; dasatinib; talidomida; bexaroteno; temsirolimus; bortezomib; carfilozmib; oprozomib; vorinostat; capecitabina; ácido zoledrônico; anastrozol; sunitinib; aprepitant e nelarabina, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

[0093] Compostos/agentes farmaceuticamente ativos adicionais que podem ser utilizados no tratamento de cânceres e que podem ser utilizados em combinação com um ou mais compostos da presente invenção incluem: epoetina alfa; darbepoetina alfa; panitumumab; pegfilgrastima; palifermina; filgrastima; denosumab; ancestima; AMG 102; AMG 386; AMG 479; AMG 655; AMG 745;

AMG 951; e AMG 706, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

[0094] Em certas modalidades, uma composição aqui proporcionada é administrada conjuntamente com um agente quimioterapêutico. Os agentes quimioterapêuticos adequados podem incluir produtos naturais tais como alcaloides da vinca (por exemplo, vinblastina, vincristina e vinorelbina), paclitaxel, epidipodofilotoxinas (por exemplo, etoposídeo e teniposídeo), antibióticos (por exemplo, dactinomicina (actinomicina D), daunorrubicina, doxorrubicina e idarrubicina), antraciclinas, mitoxantrona, bleomicinas, plicamicina (mitramicina), mitomicina, enzimas (por exemplo, L-asparaginase que metaboliza sistematicamente L-asparagina e priva células que não têm capacidade para sintetizar a sua própria asparagina), agentes alquilantes antiagregantes plaquetários antiproliferativos/antimitóticos tais como mostardas de nitrogênio (por exemplo, mecloretamina, ciclofosfamida e análogos, melfalano e clorambucil), etileniminas e metilmelaminas (por exemplo, hexa-ametilmela-amina e tiotepa), inibidores de CDK (por exemplo, seliciclib, UCN-01, P1446A-05, PD-0332991, dinaciclib, P27-00, AT-7519, RGB286638 e SCH727965), sulfonatos de alquil, nitrosoureas (por exemplo, carmustina (BCNU) e análogos e estreptozocina), trazenos-dacarbazinina (DTIC), antimetabolitos antiproliferativos/antimitóticos tais como análogos de ácido fólico (por exemplo metotrexato), análogos de pirimidina (por exemplo, fluorouracil, floxuridina e citarabina), análogos de purina e inibidores relacionados (por exemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina e 2-clorodesoxiadenosina), inibidores de aromatase (por exemplo, anastrozol, exemestano e letrozol) e complexos de coordenação de platina (por exemplo, cisplatina e carboplatina), procarbazona, hidroxureia, aminoglutetimida, inibidores da histona desacetilase (HDAC) (por exemplo, tricostatina, butirato de sódio, apicidano, ácido suberoil anilida hidroâmico, vorinostat, LBH 589, romidepsina, ACY-1215 e panobinostat), inibidores de mTor (por exemplo, temsirolimus, everolimus, ridaforolimus e sirolimus), inibidores de KSP(Eg5) (por exemplo, Arranjo 520), agentes de ligação ao DNA (por exemplo, Zalypsis), inibidor de PI3K (por exemplo, GS-1101 e TGR-1202), delta PI3K e inibidor de gama (por exemplo, CAL-130), inibidor de multi-quinase (por exemplo, TG02 e sorafenib), hormonas (por exemplo, estrógeno) e agonistas hormonais tais como agonistas da hormona liberadora da hormona luteinizante (LHRH) (por exemplo, goserelina, leuprolida e

triptorelina), anticorpo neutralizante de BAFF (por exemplo, LY2127399), inibidores IKK, inibidores p38MAPK, anticorpos monoclonais anti-IL-6 de superfície celular (por exemplo, anti-CD38 (HUMAX-CD38), anti-CS1 (por exemplo, elotuzumab), inibidores de HSP90 (por exemplo, inibidores da telomerase (por exemplo, GRN 163L) (por exemplo, 17 AAG e KOS 953), inibidores de P13K/Akt (por exemplo, perifosina), inibidor de Akt (por exemplo, GSK-2141795), inibidores de PKC (por exemplo, enzastaurina), FTIs (por exemplo, Zarnestra™), anti-CD138 por exemplo, BT062), inibidor de quinase específico de Torc1/2 (por exemplo, INK128), inibidor de quinase (por exemplo, GS-1101), agente de direcionamento ER/UPR (por exemplo, MKC-3946), inibidor de cFMS, Inibidor de JAK1/2 (por exemplo, CYT387), inibidor de PARP (por exemplo, olaparib e veliparib (ABT-888)), antagonista de BCL-2. Outros agentes quimioterapêuticos podem incluir mecloretamina, camptotecina, ifosfamida, tamoxifeno, raloxifeno, gemcitabina, navelbina, sorafenib, ou qualquer análogo ou variante, derivado de um dos anteriores.

[0095] Os compostos da presente invenção também pode ser usado em combinação radioterapia, terapia hormonal, cirurgia e imunoterapia, que são bem conhecidas aos versados na técnica.

[0096] Em certas modalidades, uma composição farmacêutica aqui proporcionada é administrada conjuntamente com um esteroide. Esteroides adequados podem incluir, mas não estão limitados a, 21-acetoxipregnenolona, alclometasona, algestona, amcinonida, beclometasona, betametasona, budesonida, cloroprednisona, clobetasol, clocortolona, cloprednol, corticosterona, cortisona, cortivazol, deflazacort, desonida, desoximetasona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difuprednato, enoxolona, fluazacort, fluclosonida, flumetasona, flunisolida, acetona de fluocinolona, fluocinonida, butil-fluocortina, fluocortolona, fluorometolona, acetato de fluperolona, acetato de fluprednido, fluprednisolona, flurandrenolida, propionato de fluticasona, formocortal, halcinonida, propionato de halobetasol, halometasona, hidrocortisona, etabonato de loteprednol, mazipredona, medrisona, meprednisona, metilprednisolona, furoato de mometasona, parametasona, prednicarbato, prednisolona, 25-dietilaminoacetato, fosfato sódico de prednisolona, prednisona, prednival, prednilideno, rimexolona, tixocortol, triamcinolona, acetona de triamcinolona,

triamcinolona benetonida de triamcinolona, hexacetonida e seus sais e/ou derivados dos mesmos. Numa modalidade particular, os compostos da presente invenção também podem ser utilizados em combinação com agentes farmacologicamente ativos adicionais que tratam náuseas. Exemplos de agentes que podem ser utilizados no tratamento de náuseas incluem: dronabinol; granisetron; metoclopramida; ondansetrom; e proclorperazina; ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

[0097] Como um aspecto da presente invenção contempla o tratamento da doença/condições com uma combinação de compostos farmacologicamente ativos que podem ser administrados separadamente, a invenção refere-se ainda à combinação de composições farmacêuticas separadas na forma de um kit. O kit compreende duas composições farmacêuticas separadas: um composto da presente invenção, e um segundo composto farmacêutico. O kit compreende um recipiente para conter as composições separadas, tal como uma garrafa dividida ou uma embalagem com folha dividida. Exemplos adicionais de recipientes incluem seringas, caixas e bolsas. Em algumas modalidades, o kit compreende instruções para a utilização dos componentes separados. A forma do kit é particularmente vantajosa quando os componentes separados são preferencialmente administrados em diferentes formas de dosagem (por exemplo, oral e parentérica), são administrados em diferentes intervalos de dosagem, ou quando a titulação dos componentes individuais da combinação é desejada pela prescrição do profissional de saúde.

[0098] Os compostos da presente invenção podem ser administrados como sais farmacologicamente aceitáveis, ésteres, amidas ou pró-drogas. O termo "sais" refere-se a sais inorgânicos e orgânicos de compostos da presente invenção. Os sais podem ser preparados in situ durante o isolamento final e purificação de um composto, ou pela reação separada de um composto purificado em sua forma de base ou ácido livre com uma base ou ácido orgânico ou inorgânico adequado e isolando o sal assim formado. Sais representativos incluem os sais bromidrato, cloridrato, sulfato, bissulfato, nitrato, acetato, oxalato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartarato, naftilato, mesilato, gluco-heptonato, lactobionato e laurilsulfonato, e similares. Os sais podem incluir cátions baseados nos metais alcalinos e alcalinos

terrosos, tais como sódio, lítio, potássio, cálcio, magnésio, e similares, bem como cátions de amônio não-tóxico, amônio quaternário e amina, incluindo, mas não se limitando a, amônio, tetrametilamônio, tetrametilamônio, tetraetilamônio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina, e similares. Ver, por exemplo, SM Berge, et al, "Pharmaceutical Salts", J. Pharm Sci, 66: 1-19 (1977).

[0099] O termo "pró-droga" significa compostos que são transformados in vivo para se produzir um composto da presente invenção. A transformação pode ocorrer por vários mecanismos, tais como através da hidrólise no sangue. Uma discussão do uso de pró-drogas é proporcionada pela T. Higuchi e W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 de A.C.S. Symposium Series, e em Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association e Pergamon Press, 1987.

[00100] Para ilustrar, se o fato do composto da invenção conter um grupo funcional de ácido carboxílico, uma pró-droga pode compreender um éster formado pela substituição do átomo de hidrogênio do grupo de ácido por um grupo, tal como (alquil C₁-C₈, (C₂-C₁₂) alcanoiloximetil, 1-(alcanoiloxi) etil tendo de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi) etil tendo de 5 a 10 átomos de carbono, alcóxicarboniloximetil tendo de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcóxicarboniloxi) etil tendo de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcóxicarboniloxi) etil tendo de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcóxicarbonil) aminometil tendo de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcóxicarbonil) aminometil tendo de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidil, 4-crotonolactonil, gama-butirolacton-4-il, di-N, N-(C₁-C₂) alquilamino (C₂-C₃) alquil (tal como β-dimetilaminoetil), carbamoil-(C₁-C₂) alquil, N, N-di (C₁-C₂) alquilcarbamoil-(C₁-C₂) alquil e piperidino-, pirrolidino- ou morfolino (C₂-3) alquil.

[00101] De modo semelhante, se um composto da presente invenção compreende um grupo funcional álcool, uma pró-droga pode ser formada pela substituição do átomo de hidrogênio do grupo álcool com um grupo tal como (C₁-C₆)alcanoiloximetil, 1-((C₁-C₆) alcanoiloxi) etil, 1-metil-1-((C₁-C₆)alcanoiloxi)etil, (C₁-C₆)alcóxicarboniloximetil, N-(C₁-C₆)alcóxicarbonilaminometil, succinoil, (C₁-C₆)alcanoil, α-amino(C₁-C₄)alcanoil, arilacil e α-aminoacil, ou α-aminoacil-α-aminoacil, onde cada grupo α-aminoacil é independentemente selecionado a partir de ácidos que ocorrem naturalmente L-aminoácidos, -P(O)(OH)₂, -

$P(O)(O(C_1-C_6)alkyl)_2$ ou glicosil (o radical resultante da remoção de um grupo hidroxil da forma hemiacetal de um carboidrato).

[00102] Os compostos da presente invenção podem conter centros assimétricos ou quirais e, portanto, existem em diferentes formas estereoisoméricas. Está contemplado que todas as formas estereoisoméricas dos compostos, bem como suas misturas, incluindo misturas racêmicas, formam parte da presente invenção. Além disso, a presente invenção contempla todos os isômeros geométricos e posicionais. Por exemplo, se o composto contiver uma ligação dupla, ambas as formas cis e trans (designadas como Z e E, respectivamente), bem como as misturas, estão contempladas.

[00103] A mistura de estereoisômeros, tal como misturas diastereoméricas, pode ser separada em seus componentes estereoquímicos individuais com base em suas diferenças físicoquímicas por métodos conhecidos, tais como cromatografia e/ou cristalização fracionada. Os enantiômeros também podem ser separados pela conversão da mistura enantiomérica em uma mistura diastereomérica através da reação com um composto opticamente ativo apropriado (por exemplo, um álcool), separando os diastereômeros e convertendo (por exemplo, hidrolisando) os diastereômeros individuais nos enantiômeros puros correspondentes.

[00104] Os compostos da presente invenção podem existir nas formas não-solvatada, bem como solvatado com solventes farmacologicamente aceitáveis, tais como água (hidrato), etanol e similares. A presente invenção contempla e abrange ambas as formas solvatadas e não-solvatadas.

[00105] Também é possível que compostos da presente invenção possam existir em diferentes formas tautoméricas. Todos os tautômeros dos compostos da presente invenção são contemplados. Os versados na técnica reconhecerão que os nomes e as estruturas dos compostos contidos neste documento podem ser baseados em um tautômero específico de um composto. Embora o nome ou a estrutura para apenas um tautômero específico possa ser usado, pretende-se que todos os tautômeros sejam abrangidos pela presente invenção, salvo indicação em contrário.

[00106] Pretende-se também que a presente invenção abranja os compostos que são sintetizados in vitro usando técnicas de laboratório, tais como

aquelas bem conhecidas aos químicos de síntese; ou sintetizados usando técnicas in vivo, tais como através do metabolismo, fermentação, digestão e similares. Também está contemplado que os compostos da presente invenção podem ser sintetizados usando uma combinação de técnicas in vitro e in vivo.

[00107] Os compostos da presente invenção podem existir em vários estados sólidos, incluindo estados cristalinos e como um estado amorfo. Os diferentes estados cristalinos, também chamados polimorfos, e os estados amorfos dos presentes compostos são contemplados como parte desta invenção.

EXEMPLOS

[00108] Os exemplos apresentados abaixo ilustram modalidades específicas da presente invenção. Esses exemplos destinam-se a ser representativos e não se destinam a limitar o escopo das reivindicações de nenhuma forma.

[00109] As seguintes abreviações podem ser usadas neste documento:

~	em torno de
Ac ₂ O	anidrido acético
AcOH	ácido acético
Al ₂ O ₃	óxido de alumínio
Calcd	Calculado
CO ₂	anidrido carbônico
CSA	ácido 10-canforsulfônico
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DEA	Dietilamina
Periodinano de Dess-Martin;	1,1,1-triacetoxi-1,1-di-hidro-1,2-benziodoxol-3- (1 <i>H</i>)-ona
DIEA ou DIPEA	Di-isopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	N, N-dimetilformamida
DMSO	dimetil sulfóxido
EDC	N-etil-N'- (3-dimetilaminopropil)carbodi-imida
ee ou e.e.	excesso enantiomérico
eq	Equivalente
ESI ou ES	ionização por eletropulverização
Et	Etil
Et ₂ O	éter dietílico
EtOAc	acetato de etil
Et ₃ N	triethylamina

EtOH	álcool etílico
g	grama(s)
GC	cromatografia gás-líquido
h	hora (s)
^1H NMR	espectroscopia da ressonância magnética nuclear
H_2	gás hidrogênio
H_2O	Água
H_2SO_4	ácido sulfúrico
HATU	óxido de hexafluorofosfato de 1- [bis (dimetilamino) metileno] -1H-1,2,3-triazolo [4,5-b] piridínio 3
HCl	ácido clorídrico
Hex	hexano (s)
HPLC	cromatografia líquida de alta eficiência
IP	intraperitoneal
IPA	álcool isopropílico
IPAc	acetato de isopropil
K_2CO_3	carbonato de potássio
K_3PO_4	fosfato de potássio
KF	titulação de Karl Fischer
KHMDS	hexametildisilazida de potássio
KOAc	acetato de potássio
KOH	hidróxido de potássio
L	litro(s)
LAH	hidreto de alumínio e lítio
LCMS, LC/MS	LC-MS ou cromatografia líquida de espectrometria de massa
LiHMDS	hexametildisilazida de lítio
LiOH	hidróxido de lítio
M	molar (mol L^{-1})
Me	metil
MeCN	acetonitrila
MeI	iodometano
MeOH	álcool metílico
MeTHF	metiltetraidrofurano
mg	miligramas(s)
MgSO_4	sulfato de magnésio
min	minuto (s)
mL	mililitro(s)
MS	espectrometria de massa
MSA	ácido metanossulfônico
MsCl	cloreto de metanossulfonil
MTBE	éter metil-t-butil
m/z	relação massa-carga

N	Normalidade (Eq/L)
N ₂	gás nitrogênio
NaCl	cloreto de sódio
Na ₂ CO ₃	carbonato de sódio
NaHCO ₃	bicarbonato de sódio
NaH ₂ PO ₄	fosfato de sódio di-hidrogenado
NaNO ₂	nitrito de sódio
NaOH	hidróxido de sódio
NaOtBu	terc-butóxido de sódio
Na ₂ SO ₄	sulfato de sódio
Na ₂ S ₂ O ₃	tiosulfato de sódio
NH ₃	amônia, azano
NH ₄ Cl	cloreto de amônio
NH ₄ OH	hidróxido de amônio
NMP	1-metil-2-pirrolidinona
NMR	espectroscopia de ressonância magnética nuclear
PO	por via oral
POCl ₃	cloreto de fosforil
PhMe	tolueno
ppm	partes por milhão
QD	uma vez ao dia
QNMR	quantitativo NMR
RBF	frasco de fundo redondo
RT ou rt ou r.t.	temperatura ambiente
sat. ou sat'd ou satd	Saturados
SFC	cromatografia fluida supercrítica
SiO ₂	dióxido de silício, sílica
SOCl ₂	cloreto de tionil
TEMPO	(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il) oxidanil
TFA	ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	cromatografia em camada fina
TsOH	ácido sulfônico de tolueno
v/v	volume por volume de

[00110] Note-se que, quando um por cento (%) é utilizado no que diz respeito a um líquido, que é um por cento em volume em relação à solução. Quando utilizado com um sólido, que é a porcentagem no que diz respeito à composição sólida.

ENSAIOS BIOLÓGICOS

Célula livre Mcl-1: ensaio de afinidade Bim (Mcl-1 HTRF)

[00111] A inibição da interação de Mcl-1/Bim foi medida usando um teste

de transferência de energia por ressonância de fluorescência (TR-FRET) resolvido no tempo. A recombinante humana de Mcl-1 (terminalmente de C 6xHe marcou Mcl-1 contendo resíduos 171-327) foi produzida em Amgen Inc. (Thousand Oaks, CA). Um peptídeo biotinilado derivado de humanos Bim (resíduos 51-76) foi adquirido a partir de CPC Scientific (San José, CA). O ensaio TR-FRET foi conduzido num OptiPlate™ branco de 384 poços (PerkinElmer, Waltham, MA) num volume total de 40 µL. A mistura de reação continha 0,1 nM de Mcl-1 (171-327), 0,05 nM de biotina-Bim (51-76), 0,05 nM LANCE® Eu-W1024 Anti-6xHis (PerkinElmer), 0,072 nM Estreptavidina-XLent (Cisbio, Bedford, MA), e compostos de teste diluídos em série em tampão de ligação de 20 mM de Hepes, pH 7,5, NaCl 150 mM, Brij 0,016 mM[®]35, e 1 mM de ditiotretol. Os compostos de teste foram pré-incubados com Mcl-1 (171-327) e biotina-Bim (51-76) durante 60 min antes da adição da mistura de detecção (LANCE® Eu-W1024 Anti-6xHis e Estreptavidina-XLent). As placas de reação foram ainda incubadas durante a noite e, em seguida, foram lidas num leitor de multimodo Envision® (PerkinElmer). Sinais de fluorescência foram medidos a 620 nm (40 nm de largura de banda) e 665 nm (largura de banda de 7,5 nm) com um atraso de 60 µs após excitação a 320 nm (75 nm de largura de banda). A proporção de sinal em 665/620 nm correspondeu à interação Mcl-1/Bim e foi utilizada em todas as análises de dados. Os valores IC₅₀ dos compostos de teste foram determinados a partir de dados duplicados por meio da análise de curvas de competição, utilizando um modelo sigmoidal de quatro parâmetros em GraphPad Prism (GraphPad Software, San Diego, CA) ou em Genedata Screener® (Genedata, Basileia, Suíça).

Ensaio baseado em células (Split luciferase)

[00112] Um ensaio de complementação de divisão de luciferase foi desenvolvido para determinar a inibição de interações proteína-proteína nas células Mcl-1/Bak. Um vetor de expressão pcDNA-Luc (1-298)-BAK codificando aminoácidos (1-298) de luciferase de vagalume fundido a Bak humano foi gerado juntamente com um vetor de expressão pcDNA-Luc (395-550) -Mcl-1 codificando aminoácidos (395-550) de luciferase de vagalume fundido com o gene Mcl-1 humano. Rim embrionário humano (HEK) 293 M células foram transitoriamente transfectados com pcDNA-Luc (1-298) -BAK e pcDNA-Luc (395-550) -Mcl-1 a uma proporção de 3: 1 mistura de DNA. Transfecção transiente foi efetuada utilizando

reagente Lipofectamina® LTX/ Plus™ (Life Technologies, Grand Island, NY). 24 h após a transfecção, as células foram coletadas utilizando tampão de dissociação celular com base não-enzimática StemPro® Accutase® (Life Technologies), e ressuspensas em soro isento de Opti-MEM® (Life Technologies). As células foram então semeadas em placas de ensaio com os compostos de teste diluídos em série em DMSO a 0,3% a uma densidade de um 5000 células/poço. As células foram então incubadas durante 4 h a 37° C numa incubadora de cultura de células suplementar com 5% de CO₂. As placas de teste foram equilibradas para a sala de clima temperada durante 30 min antes da adição de 30 µL do reagente de ensaio de luciferase Steady-Glo® (Promega, Madison, WI) a cada poço de teste. A luminescência foi determinada utilizando um leitor de placas EnVision® Multilabel 25 min após a adição do reagente de detecção. Os valores IC₅₀ foram calculados com XLFit utilizando um modelo de ajuste logístico de 4 parâmetros no GraphPad Prism (GraphPad Software, San Diego, CA) ou em Genedata Screener® (Genedata, Basileia, Suíça).

Ensaio de viabilidade celular (OPM-2 10 de FBS)

[00113] A linha das células de mieloma múltiplo humano, OPM-2, foi cultivada em meio de crescimento completo contendo RPMI 1640 e 10% do soro fetal de bovino (FBS). As células foram semeadas em placas de 384 poços a 3000 células/poço de densidade em meio de crescimento completo contendo 10% de FBS, e incubadas durante 16 h com os compostos de teste diluídos em série em uma incubadora a 37°C com 5% de CO₂. A viabilidade celular foi testada usando ensaio CellTiter-Glo® (Promega, Madison, WI) de acordo com as recomendações do fabricante. A luminescência foi determinada utilizando um leitor de placas EnVision® Multilabel 25 min após a adição do reagente de detecção. Os valores IC₅₀ foram calculados com XLFit utilizando um modelo de ajuste logístico de 4 parâmetros no GraphPad Prism (GraphPad Software, San Diego, CA) ou em Genedata Screener® (Genedata, Basileia, Suíça).

[00114] Os resultados para os compostos testados nestes ensaios biológicos são apresentados abaixo.

# do Exemplo	Mcl-1 HTRF (nM)	Split Luciferase (µM)	OPM-2 10% FBS (µM)
--------------	-----------------	-----------------------	--------------------

# do Exemplo	Mcl-1 HTRF (nM)	Split Luciferase (µM)	OPM-2 10% FBS (µM)
1	0,85225	0,16327	1,88
2	0,21889	0,016948	0,10469
3	0,18143	0,032275	0,4845
4	0,36286	0,030808	0,23574
5	0,5115	0,0645	1,135
6	0,4465	0,05745	0,3945
7	1,175	0,147	1,06
8	0,977	0,211	1.68
9	1,2445	0,12655	1.1975
10	1,1846	0,2322	9,41
11	0,27715	0,042346	0,3225
12	9.48	1,0163	22.2
13	0,44069	0,034118	0,353
14	0,7012	0,090865	2,0977
15	64.42	0,951	12,6
16	2.08	0,107	4,335
17	0,24701	0,031189	0,25999
18	0,37167	0,042467	0,69433
19	2,875	0,529	3.99
20	0,64711	0,050429	0,3905
21	2.78	0,1925	4,17
22	0,70423	0,11712	1,254
23	3,68	0,3715	-
24	0,153	0,020067	0,1246
25	0,5425	0,0779	0,4045
26	2,6433	0,40167	3,46
27	19,85	1,14	-

# do Exemplo	Mcl-1 HTRF (nM)	Split Luciferase (µM)	OPM-2 10% FBS (µM)
28	0,8955	0,14387	1,54
29	9,435	0,458	5,575
30	0,38025	0,02645	0,16075
31	5,8	0,543	3,56
32	0,8105	0,0495	0,24167
33	7.02	0,872	14,9
34	0,437	0,037675	0,253
35	0,9545	0,08435	0,723
36	44.45	1,5	-
37	0.6.08	0,667	5,74
38	0.3.3	1,04	-
39	10,678	-	
40	7,68	0,297	7,295
41	4,415	0,1285	4,75
42	7,55	0,8495	-
43	1,75	0,1295	0,9015
44	0,297	0,0215	0,2075
45	5.505	0.455	20
46	0.728	0.0783	0.334
47	0.2485	0.06005	0.2835
48	3.89	0.477	5.58
49	0.3165	0.0462	0.1845
50	1.014	0.2325	1.3245
51	24.3	0.792	14.4
52	0.882	0.14	1.114
53	1.39	0.05145	0.3285
54	0.15275	0.02915	0.13115

# do Exemplo	Mcl-1 HTRF (nM)	Split Luciferase (µM)	OPM-2 10% FBS (µM)
55	15.25	0.863	8.69
56	0.2895	0.03195	0.2075
57	2.155	0.3745	2.395
58	0.9175	0.0482	0.496
59	0.492	0.06155	0.247
60	0.51367	0.023433	0.15798
61	2.675	0.06865	1.32
62	10.265	0.166	6.7
63	0.42325	0.030684	0.18329
64	13.65	0.318	8.63
65	5.305	0.376	3.28
66	2.115	0.224	2.33
67	1.0845	0.08485	0.6
68	0.501	0.0164	0.17885
69	8.66	0.425	2.71
70	0.6385	0.034675	0.23825
71	5.415	0.354	2.22
72	2.705	0.16905	1.555
73	0.367	0.0344	0.174
74	2.225	0.273	1.74
75	2.835	0.159	2.56
76	1.1245	0.07735	0.6685
77	6.125	0.26	3.16
78	2.665	0.42	2.74

OPM2 modelo de xenoinxerto de mieloma múltiplo

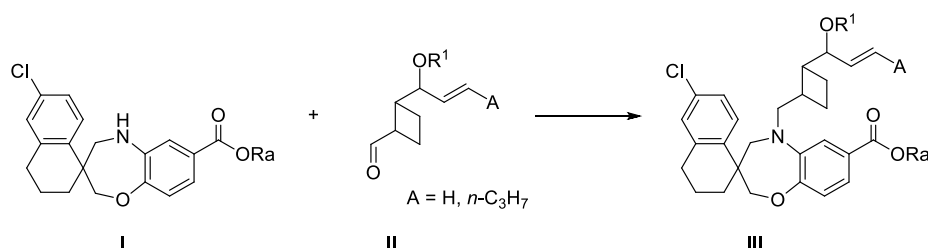
[00115] Camundongos fêmeas atímicas nuas (Harlan, Inc., Indianapolis, IN), foram inoculadas subcutaneamente com 5 milhões de células OPM-2. As Figs. 1, 2 e 3 ilustram os resultados do tratamento com compostos de teste em

várias concentrações, em comparação com o veículo, definido como o excipiente (s), sem um composto ativo, e, adicionalmente, na figura 2 em comparação com o bortezomib TM, um composto comercialmente disponível a partir da Millennium Pharmaceuticals, Inc. (Cambridge, MA). O tratamento foi iniciado 14 dias mais tarde, quando os tumores tinham atingido um volume médio de 100-200 mm³ e continuou durante um adicional de 10 dias. Os volumes tumorais e os pesos corporais foram registados utilizando compassos de calibre eletrônicos e uma balança analítica, respectivamente, duas vezes por semana. A análise estatística foi realizada utilizando Medidas repetidas ANOVA(rmANOVA), seguida por análise post-hoc de Dunnett.

[00116] Os seguintes esquemas sintéticos mostram geralmente como fazer intermediários e compostos da presente invenção.

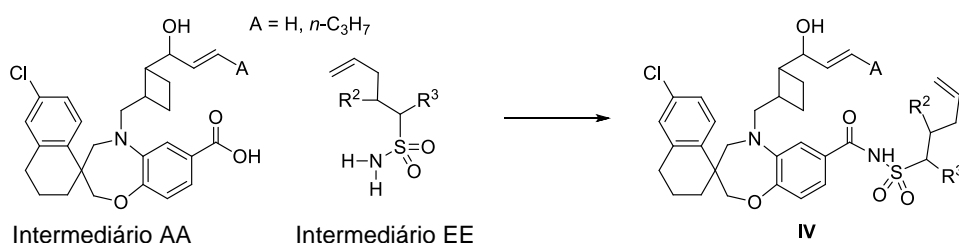
ESQUEMAS GERAIS DE SÍNTESE

Procedimento Geral 1



[00117] Os intermediários III podem ser preparados utilizando técnicas de química padrão. Por exemplo, ciclobutano carbaldeído II foi combinado com oxazepina I num solvente apropriado a uma temperatura inferior a temperatura ambiente, de preferência cerca de 0°C. cianoboro-hidreto de sódio foi adicionado, e a mistura foi adicionada a uma solução de NaOH, para proporcionar o composto III.

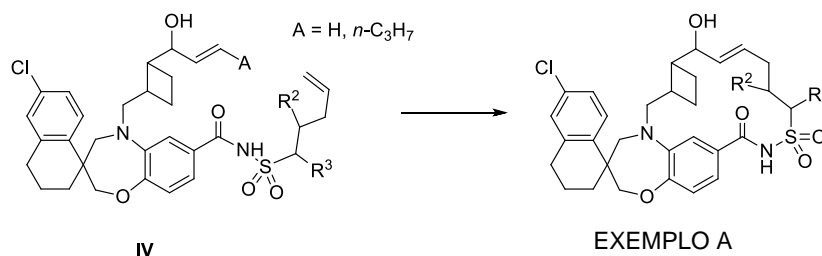
Procedimento Geral 2



[00118] Os intermediários IV, podem ser preparados utilizando química padrão como peptídeo. Por exemplo, DMAP foi adicionado ao ácido carboxílico

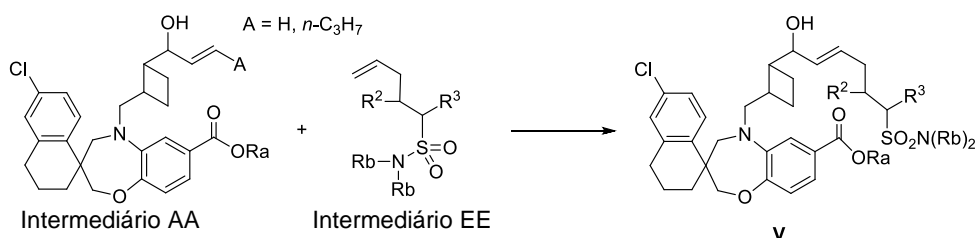
intermediário AA e intermediário EE num solvente apropriado a uma temperatura inferior temperatura ambiente, de preferência cerca de 0° C, seguido pela adição de cloridrato de EDC. A mistura foi aquecida até à temperatura ambiente, para proporcionar carboxamida IV.

Procedimento Geral 3



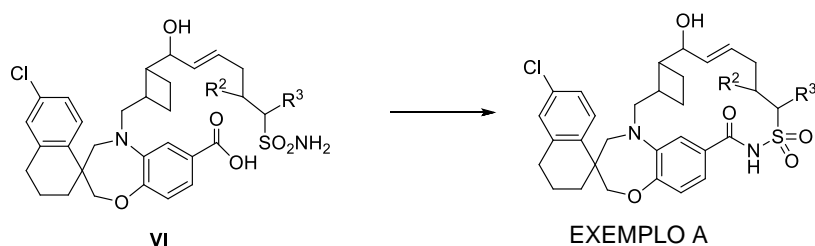
[00119] Intermediários do exemplo A podem ser preparados utilizando técnicas de química padrão. Por exemplo, carboxamida IV foi combinada com DCM seguida da adição de Hoveyda-Grubbs II. A mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente para proporcionar o Exemplo A.

Procedimento geral 4



[00120] Os intermediários V podem ser preparados utilizando técnicas de química padrão. Por exemplo, Intermediário AA foi combinado com Intermediário EE num solvente apropriado, seguido pela adição de Hoveyda-Grubbs II para fornecer o composto V.

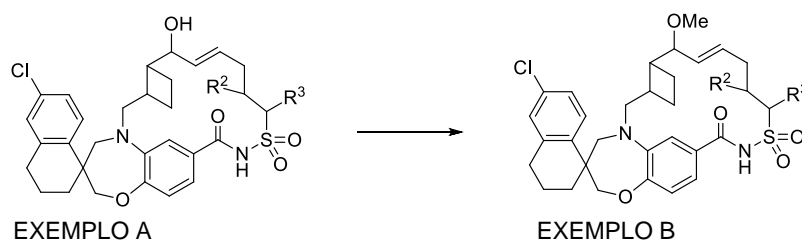
Procedimento Geral 5



[00121] Intermediários do exemplo A podem ser preparados utilizando técnicas de química padrão. Por exemplo, N, N-dimetilpiridin-4-amina foi combinada com o composto VI num solvente apropriado a uma temperatura

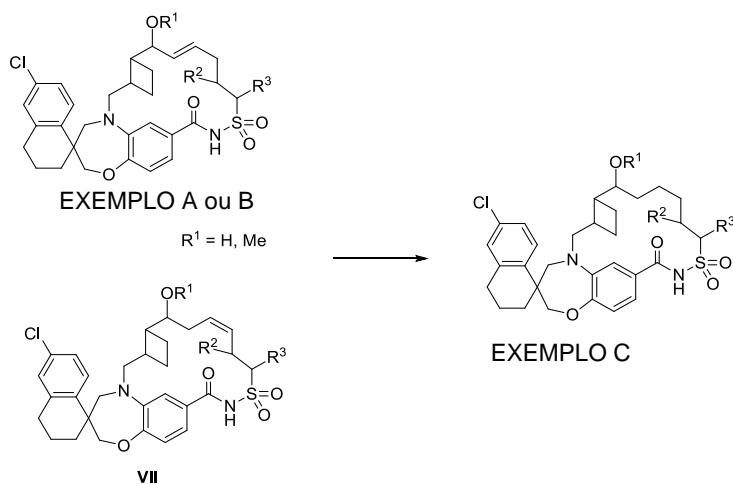
inferior a temperatura ambiente, de preferência cerca de 0° C, seguido pela adição de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodi-imida cloridrato. A mistura resultante foi aquecida até à temperatura ambiente para proporcionar o Exemplo A.

Procedimento Geral 6



[00122] Intermediários do Exemplo B podem ser preparados utilizando técnicas de química padrão. Por exemplo, hidreto de sódio foi adicionado a uma solução do Exemplo A a uma temperatura inferior temperatura ambiente, de preferência cerca de 0° C, seguido pela adição de MeI. A mistura resultante foi aquecida até à temperatura ambiente para proporcionar o Exemplo B.

Procedimento Geral 7



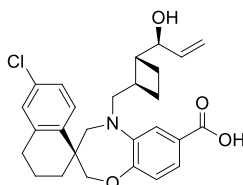
[00123] Intermediários, tais como Exemplo C podem ser preparados usando técnicas de química padrão. Por exemplo, o Exemplo A e/ou B e/ou VII e óxido de platina (IV) foram combinados num solvente adequado à temperatura ambiente para proporcionar o Exemplo C.

[00124] Os compostos da presente invenção podem ser geralmente preparados combinando e elaborando mais intermediários sintéticos gerados a partir de materiais de partida disponíveis comercialmente. As sínteses destes intermediários são descritas a seguir e exemplificação adicional é encontrada nos

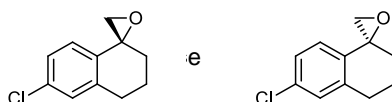
exemplos específicos fornecidos.

Intermediário AA11A

ÁCIDO (S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-HIDROXIALIL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPINA-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXÍLICO

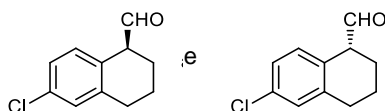


ETAPA 1: (R)-6-CLORO-3,4-DIHIDRO-2H-SPIRO[NAFTALENO-1,2'-OXIRANE] E (R)-6-CLORO-3,4-DIHIDRO-2H-SPIRO[NAFTALENO-1,2'-OXIRANO]



[00125] Um RBF com 4 gargalos de 2L foi carregado com 6-cloro-3,4-dihidro-1 (2H) -naftalenona (123 g, 681 mmol), iodeto de trimetilsulfônio (143 g, 701 mmol), e DMSO (1100 ml). KOH (76 g, 1362 mmol) (peletes) foi adicionado. A suspensão foi agitada à temperatura ambiente durante 2 dias, após o que o tempo em bruto ¹H RMN mostrou nenhum material de partida remanescente. A solução foi vertida em 800 g de gelo esmagado, lavado com MTBE (200 mL), e foi adicionada uma porção adicional de MTBE (700 mL). A mistura resultante foi agitada durante 5 min e após partição, a camada aquosa inferior foi extraída duas vezes com MTBE (500 mL, 300 mL) e combinada com o extrato de MTBE principal. A corrente orgânica combinada foi lavada com salmoura (2x600 ml) e 330 g de Al₂O₃ (neutro) foi adicionada. A suspensão resultante foi agitada durante 5 min a 22°C, filtrada e lavada com MTBE (400 mL). O filtrado foi concentrado para dar o produto como um óleo vermelho viscoso (125 g, 94%).

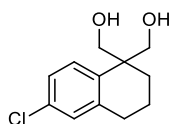
ETAPA 2: (S)-6-CLORO-1,2,3,4-TETRAHIDRONAFTALENO-1-CARBALDEÍDO E (R)-6-CLORO-1,2,3,4-TETRAHIDRONAFTALENO-1-CARBALDEÍDO



[00126] Uma RBF com 3 gargalos 3L foi carregado com racêmico 6-cloro-

3,4-di-hidro-2H-spiro [naftaleno-1,2'-oxirano] (160 g, 822 mmol) e THF (1760 mL). Depois o lote foi arrefecido a -8°C com um banho de gelo seco/IPA banho, eterato dietílico de trifluoreto de boro (5,07 mL, 41,1 mmol) foi adicionada ao longo de 3 min. Uma reação exotérmica aumentou a temperatura do lote a 10°C imediatamente. O lote foi agitado a -5 a 0°C durante 5 min, e análise por LC/MS de uma amostra (extinta na solução fria de NaHCO_3) mostrou uma conversão completa. A reação foi extinta pela adição de sat. NaHCO_3 (300 mL) a -5°C , seguido de MTBE (400 mL) e a mistura foi transferida para um funil de separação e lavado com MTBE (240 mL). Após a partição, a camada aquosa foi descartada juntamente com algum sólido branco (ácido bórico ou bórax provável). A camada orgânica foi lavada com salmoura (350 mL) e concentrada sob pressão reduzida para dar um óleo vermelho. O material em bruto foi utilizado diretamente na Etapa 4.

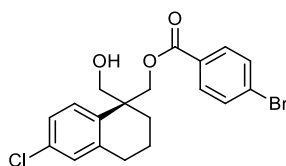
ETAPA 3: (6-CLORO-1,2,3,4-TETRAHIDRONAFTALENO-1,1-DI-IL)
DIMETANOL



[00127] 6-Cloro-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftalenocarbaldeído racêmico foi carregado numa 3L e RBF com 3 gargalos e enxaguado com dietileno-glicol (1000 mL). Formaldeído (solução a 37% em H_2O ; 652 mL, 8757 mmol) foi adicionado e a emulsão bifásica resultante foi arrefecido a 5°C com um banho de gelo/banho de IPA seco. KOH (solução aquosa 45%, 652 mL, 11,9 mol) foi adicionada ao longo de ~ 30 min, mantendo a temperatura abaixo de 20°C . Depois de se completar a adição, o lote (20°C) foi lentamente aquecida a 45°C (Cuidado: reação exotérmica) e envelhecida durante 1 h. HPLC mostrou conversão completa. Formou-se um pouco de alcatrão viscoso e insolúvel, o qual foi removido antes do processamento aquoso. Para o lote foi adicionado salmoura (500 mL) e a mistura foi extraída com DCM até que o teor de produto na fase aquosa era inferior a 5%. O extrato de DCM combinado foi concentrado para 750 mL de um óleo vermelho, lavado com H_2O (500 mL), e o produto começou a cristalizar. Após a separação, a camada aquosa superior límpida foi rejeitada e a camada inferior foi agitada em banho de gelo/ H_2O durante 30 minutos, filtrada e

lavada com DCM (~ 100 mL) e H₂O (100 mL). O produto foi seco sob ar seco /vácuo para dar uma primeira coleta (113 g, 498 mmol, 57% de rendimento). A camada de DCM a partir do licor principal resultante foi separada e concentrada até 200-300 g (KF = 0,5%), sem sementes, e agitada em banho de gelo/H₂O por 30 min. O produto foi filtrado, lavado com DCM (50 mL), e seco ao ar/vácuo e seco para dar uma segunda coleta (14,3 g, 63,1 mmol, 7% de rendimento) para um rendimento total combinado de 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,1-di-il)dimetanol de 127 g (64%).

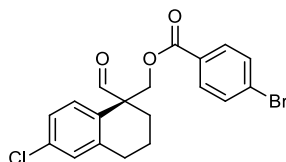
ETAPA 4: 4-BROMOBENZOATO DE (S)-(6-CLORO-1-(HIDROXIMETIL)-1,2,3,4-TETRAHIDRONAFTALEN-1-IL)METILA



[00128] A uma solução de 2,6-bis((R)-5,5-dibutil-4-fenil-4,5-di-hidroxazol-2-il)piridina (Catalisador *R,R*-Kang) (1,57 g, 2,64 mmol) em DCM seco (450 mL), foi adicionado cloreto de cobre (II), (0,355 g, 2,64 mmol) e a solução de cor verde resultante foi agitada a TA durante 1 h. Esta solução foi adicionada através de uma cânula a uma solução de (6-cloro-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno-1,1-di-il)dimetanol (30 g, 132,73 mmol) em DCM seco (800 mL). Arrefeceu-se a mistura resultante até -78 ° C e observou-se uma precipitação de cor verde clara. Uma solução de cloreto de 4-bromobenzoil (34,77 g, 158,79 mmol) em DCM (500 mL) foi então adicionada lentamente, seguida pela adição gota a gota de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (20g, 154 mmol). A mistura de reação resultante foi agitada a -78° C durante 3 h, depois extinguida com tampão de fosfato pH 3 (1 L) e aquecida até à temperatura ambiente com agitação vigorosa. A mistura foi então diluída com DCM (2 L) e as camadas foram separadas. A fase orgânica foi lavada com tampão pH 3 (1 L), solução sat. NaHCO₃ (1L), e salmoura (2 L), em seguida seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O material em bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel DE SiO₂ (100-200 malha, 80% de DCM em Hex) para se obter puro 4-bromobenzoato de (S)-(6-cloro-1-(hidroximetil)-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-1-il)metila (45 g, 84%; er = 91,4: 8,6). ChiralCel® OD-H (250 mm x 4,6 mm); Fase Móvel: n-hexano: IPA: 90:10; Tempo de execução: 20 min; taxa de fluxo: 1 mL/min; preparação da amostra: IPA.

Tempo de retenção (pico principal) - 9,32 min; Tempo de retenção (pico secundário) -11,46 min).

ETAPA 5: 4-BROMOBENZOATO DE (R)-(6-CLORO-1-FORMIL-1,2,3,4-TETRAHIDRONAFTALEN-1-IL) METILA

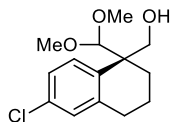


[00129] A uma solução agitada de 4-bromobenzoato de (S)-(6-cloro-1-(hidroximetil)-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-1-il)metila (100 g, 244,5 mmol) em DCM (2,5 L), periodinano de Dess-Martin (121,4 g, 293,3 mmol) foi adicionado a 10° C. O banho de arrefecimento foi removido após a adição e a mistura de reação foi agitada durante 30 min à temperatura ambiente. H₂O (9 ml) foi então adicionada e a mistura bifásica resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 30 min. A mistura de reação foi arrefecida a 0° C e extinguida com 2 L de uma mistura 1:1 de 10% de Na₂S₂O₃/sat. Solução NaHCO₃. A mistura da reação foi agitada ainda à temperatura ambiente durante 10 min, em seguida as camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 1,5 L). A camada orgânica combinada foi lavada com 1 L de 10% Na₂S₂O₃/sat. Solução NaHCO₃ e 1 L de salmoura, depois foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. A purificação do resíduo por cromatografia em coluna sobre gel SiO₂(100-200 malha, 5% EtOAc/Hex) forneceu 4-bromobenzoato de (R)-(6-cloro-1-formil-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-1-il)metila (80 g, 81%).

[00130] A pureza enantiomérica do composto do título poderia ser melhorada pelo seguinte processo: 4-bromobenzoato de (R)-(6-cloro-1-formil-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-1-il)metila (190 g) adicionada em tolueno (950 mL) e aquecida a 50°C para completar a dissolução. A solução homogênea foi arrefecida até à temperatura ambiente e semeada com o composto racêmico. A solução foi arrefecida até -25°C e envelhecida durante a noite. O licor principal foi, em seguida, decantado e concentrado para obter 160 g de enantiomericamente enriquecido 4-bromobenzoato de (R)-(6-cloro-1-formil-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-1-il)metila (94% de ee como determinado por HPLC quiral). Condições de HPLC quiral: Coluna: Chiralcel® OD-H (250 mm x 4,6 mm); Fase Móvel: n-hexano: IPA: 90:10. Tempo de execução: 20 min. Taxa de fluxo: 1 mL/min. Preparação da

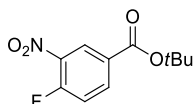
amostra: etanol. Tempo de retenção (pico principal): 8,488 min (96,97%); Tempo de retenção (pico secundário): 9,592 min (3,03%).

ETAPA 6: (R)-(6-CLORO-1-(DIMETHOXIMETIL)-1,2,3,4-TETRAHIDRONAFTALEN-1-IL)METANOL



[00131] A uma solução de 4-bromobenzoato de (R)-(6-cloro-1-formil-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-1-il)metila (75 g, 183,8 mmol) em MeOH anidro (1 L), *p*-TsOH (1 g, 9,2 mmol) e ortoformato de trimetila (58,4 mL, 551 mmol) foram adicionados e a mistura de reação foi submetida a refluxo Até o material de partida ser completamente consumido (~ 4 h). A massa de reação foi concentrada a um volume de 50% e diluída com THF (1 L) e NaOH 1 N (1 L, 1 mol). A mistura da reação resultante foi agitada a 40° C durante a noite e em seguida, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com EtOAc (1,5 L). A camada aquosa foi separada e extraída com EtOAc (2 x 500 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaOH 1 N (1 L) e salmoura (1 L), seca sobre Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. O material em bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre 100-200 de malha de gel SiO₂ (10% de EtOAc/Hex) para fornecer puro (R)-(6-cloro-1-(dimetoximetil)-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-1-il)metanol como um óleo espesso castanho claro (44 g, 89%).

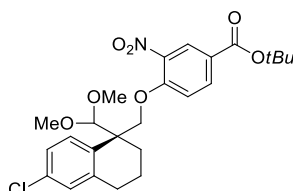
ETAPA 7: 4-FLUORO-3-NITROBENZOATO DE TERC-BUTILA



[00132] A uma solução de 4-fluoro-3-nitrobenzoico (100 g, 540,2 mmol) em *t*-butanol (2,5 L), DMAP (13,18 g, 108,04 mmol) e dicarbonato de di-terc-butila (248 ml, 1080,4 mmol) foram adicionados e a mistura de reação foi aquecida a 40° C durante à noite. Após a conclusão, a mistura de reação foi diluída com H₂O e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 1,5 L). A camada orgânica combinada foi lavada adicionalmente com H₂O (1x 1 L), salmoura (1x 1 L), e seca sobre Na₂SO₄. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o material em bruto assim obtido foi purificado por cromatografia em coluna (gel de SiO₂ de 100-200 malha, eluindo com um gradiente de Hex a 100% a EtOAc a 5% em Hex),

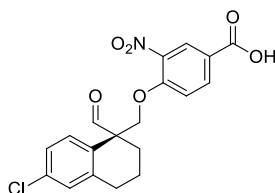
originando *terc*-butil-4-fluoro-3-nitrobenzoato de metil (70 g, 54%) como um sólido amarelo claro.

ETAPA 8: 4-((6-CLORO-1-(DIMETOXIMETIL)-1,2,3,4-TETRAHIDRONAFTALEN-1-IL) METOXI)-3-NITROBENZOATO DE (R)-TERC-BUTILA



[00133] Uma solução de (R)-(6-cloro-1-(dimetoximetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanol (70 g, 259,2 mmol) em THF seco (3,5 L) foi arrefecida a 0° C e LiHMDS (1 M em THF; 363 mL, 363 mmol) foi adicionada gota a gota. Após 5 min, uma solução de *terc*-butil-4-fluoro-3-nitrobenzoato de metil (74,9 g, 311 mmol) em THF (500 mL) foi adicionada gota a gota através de um funil de gotejamento e a mistura resultante foi aquecida até à temperatura ambiente. Após a conclusão (~ 1 h), a mistura foi arrefecida a 0° C, extinguida com solução sat. Solução de NH₄Cl (1 L) e extraída com EtOAc (3 x 1 L). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NH₄Cl (1 L) e salmoura (1 L), secas sobre Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto assim obtido foi purificado por cromatografia em coluna utilizando gel de SiO₂ de tamanho 100-200 malha (5%EtOAc/hexano) para proporcionar 4-((6-cloro-1-(dimetoximetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metoxi)-3-nitrobenzoato de (R)-*terc*-butila como um óleo espesso amarelo (110 g, 87% de rendimento).

ETAPA 9A: ÁCIDO (R)-4-((6-CLORO-1-FORMIL-1,2,3,4-TETRAHIDRONAFTALEN-1-IL) METOXI)-3-NITROBENZOICO



[00134] A uma solução de 4-((6-cloro-1-(dimetoximetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metoxi)-3-nitrobenzoato de (R)-*terc*-butila (35 g, 71,25 mmol) em MeCN (1 L), triflato de érbio (4,3 g, 7,1 mmol) e H₂O foram adicionados (13 mL). A mistura resultante foi aquecida a 80° C durante a noite. O solvente foi então

removido sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em Et₂O (1,5 L) e lavado com HCl 1N (500 mL) e salmoura (500 mL). A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada para proporcionar ácido (R)-4-((6-cloro-1-formil-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-1-il)metoxi)-3-nitrobenzoico (30 g), que foi utilizada sem purificação adicional.

[00135] Alternativamente, ácido (R)-4-((6-cloro-1-formil-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-1-il)metoxi)-3-nitrobenzoico pode ser preparado a partir de (6-cloro-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno-1,1-di-il)dimetanol (Etapa 4) como se segue:

[00136] Um RBF com 3 gargalos de 250 mL foi carregado com cloreto de cobre (II), (0,095 g, 0,02 eq), 2,6-bis ((R)-5,5-dibutil-4-fenil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)piridina (0,42 g, 0,02 eq) e THF (28,5 g, 4V). Após inércia com N₂, o lote foi agitado a 20° C durante 0,5 h. Adicionou-se a solução verde homogênea (6-cloro-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno-1,1-di-il) dimetanol (8,0 g, 1,00 eq), seguido de THF (14,2 g, 2V) e 4-metilmorfolina (3,75 g, 1,05 eq). A mistura de reação foi arrefecida para -20° C, e uma solução de Cloreto de 1-naftoil (7,06 g, 1,05 eq) em THF (21,3 g, 3 V) foi adicionada ao lote ao longo de 0,5 h mantendo a temperatura abaixo de -15° C. Depois de envelhecer a -20° C durante 20 h, uma alíquota da suspensão de reação foi amostrada e analisada por HPLC. A suspensão foi diretamente filtrada através de um funil de vidro fritado enquanto se mantinha a temperatura a -20° C. O torta de filtro foi lavado com duas porções de frio (<-10° C) THF (2 x 14,2 g, 2V) enxaguadas através do vaso de reação. A torta de filtro (4-metilmorfolina • HCl) foi transferida para um recipiente rotulado. O licor principal e as lavagens foram concentradas para um volume mínimo e destilação de troca de solvente por carregamento de tolueno até que o volume do lote é de 6V e relação de tolueno/THF é > 98: 2 (v/v) como medido por QNMR. Para o lote a 20° C, foi adicionado heptano (11 g, 2V) e a pasta foi aquecida a 85° C (de dissolução observada). A solução foi arrefecida para 75° C e carregada com semente (0,27 g, 0,02 eq). A suspensão foi arrefecida até 20° C ao longo de 3 horas e envelhecida durante > 1 hora. O lote foi filtrado através de um filtro fritado em vidro e a torta foi lavada com tolueno/heptano (3: 1 v/v) (11 g, 2V), em seguida tolueno/heptano (1: 1 v/v) (11 g, 2V). A torta foi seca sob N₂ durante 12 h à temperatura ambiente e a torta seca foi ensaiada por QNMR (<1% em peso de tolueno e heptano). O produto foi obtido como um sólido esbranquiçado (8,75 g,

63% em peso após o ajuste).

[00137] Um reator com revestimento de 60L ventilado com um depurador de branqueamento foi carregado com (S)-(6-cloro-1- (hidroximetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il) metil-1-naftoato (2,693 kg, 88,6 % em peso, 6,3 mol) seguido por DCM (17,9 kg, 5 vol) e EtN/Pr₂ (2.84 Kg, 3.5 eq). Após a inserção de N₂, o lote foi agitado e arrefecido a 0° C. À mistura de suspensão de álcool no reator adicionou-se uma solução de trióxido de enxofre piridina recentemente preparado (2,10 kg, 2,5 eq de trióxido de enxofre piridina em 7,43 kg, 3 vol. DMSO) ao longo de 30 min enquanto se mantinha a temperatura do lote abaixo de 15° C. Depois disso, um ensaio de HPLC mostrou uma conversão de > 99%. O lote foi temperado por meio da adição de H₂O (14 L, 5 vol) ao longo de ~ 20 min. mantendo a temperatura do lote abaixo de 15° C e em seguida tolueno (16,8 L, 6 vol) foi adicionado. Após a partição, a camada orgânica foi tratada com H₂O (14 L, 5 volumes) e tolueno (16,8 L, 6 vol). A camada orgânica superior foi lavada com HCl 2 N, duas vezes (14 L cada, 5 vol) e salmoura (14 L, 5 vol). A camada orgânica foi drenada para um recipiente limpo, ensaiados por HPLC e, em seguida, transferida de volta para o reator limpo de 60 L através de um filtro em linha. O lote foi concentrado até um volume mínimo e o solvente mudado para MeOH até que o volume do lote foi de 28 L (10 vol) e a relação MeOH/tolueno foi 3: 1 (v/v) como medido por QNMR. O lote foi em seguida transferido para um reator revestido de 30 L através de um filtro em linha. Após o ajuste da temperatura do lote a 30° C, o lote foi semeado com o aldeído (51 g, 0,02 eq) como uma pasta em MeOH (400 mL). Após a pasta ser envelhecida durante 30 min a 30° C, o lote foi o solvente comutado por destilação com MeOH até que o volume do lote é de 11 L (4 vol) e a relação de MeOH/tolueno é ≥99: 1 (v/v). O lote foi em seguida arrefecido até 5° C e mistura MeOH /H₂O (3,70 kg 1,34 kg de MeOH H₂O) foi adicionado ao longo de 1,5 horas para levar o volume total de solvente para cerca de 5,5 vol e última MeOH/H₂O para 90/10 (v/v). O lote foi aquecido a 65° C ao longo de 30 min, e arrefecido até 20° C ao longo de 2 h e envelhecido durante ~ 2 h. O lote foi filtrado através de um filtro equipado Aurora® com ≤ 25 µm de pano de filtro. A torta foi lavada com MeOH/H₂O (10: 1) (1x2 vol), seguida de MeOH/H₂O (2:1) (1x2 vol). A torta foi seca sob N₂ à temperatura ambiente durante 4 h ≥ até secar para dar o produto como um sólido

esbranquiçado (1,99 kg, 72% depois da % em peso do ajustamento).

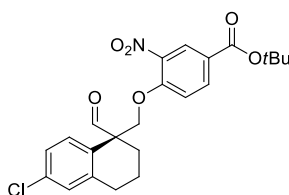
[00138] Uma RBF de 250 mL com 3 gargalos foi carregado com (R) - (6-cloro-1-formil-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-1-il)metil-1-naftoato (10 g, 94,4% em peso, 95,3% de LCAP, > 99% ee), metanol (100 mL), ortoformato de trimetil (7 ml), e TsOH · H₂O (0,24 g). Uma RBF foi tornado inerte com N₂, e a agitação foi iniciada. O lote foi aquecido a 60 °C e envelhecido durante 2 h. A análise por HPLC mostrou uma conversão de ≥98%.

[00139] O lote foi concentrado sob vácuo (~150-190 torr, temperatura externa de 40 ~°C) ao volume mínimo usando um evaporador rotativo. O lote foi transformado em THF cobrando THF três vezes (50 ml de cada vez) e a destilação sob vácuo (~ 165 torr, temperatura externa de ~40° C). Depois de cada uma das duas primeiras cargas de THF, o lote foi concentrado até um volume mínimo, e após a última análise de QNMR de carga e destilação de THF de uma amostra mostrou que a proporção do alvo > 20/1 THF/MeOH (v/v). LiOH · H₂O (10,46 g, 10 eq) e H₂O (50 mL) foram carregados para o RBF de 250 mL de 3 gargalos. A mistura de reação foi aquecida a 65° C e envelhecida durante 18 h. A análise por HPLC mostrou uma conversão de > 99%. O lote foi arrefecido até 20° C e transferido para um funil de separação de 500 mL. MTBE (106 mL) foi carregado para o funil separador e o funil foi bem agitado. Depois a sedimentação por 5 min, a camada aquosa inferior foi drenada. A camada orgânica superior foi lavada com 20% de K₂CO₃ duas vezes (32 mL e 11 mL). O lote foi transferido para um BFR de 250 mL. O ensaio por HPLC mostrou <2% de subproduto de ácido naftoico. O lote foi concentrado até um volume mínimo a pressão reduzida no evaporador rotativo (300 mbar, temperatura externa de ~40° C). O lote foi entregue ao THF usando um evaporador rotativo (~ 250 mbar, temperatura externa ~ 40° C) através da adição de THF e de destilação (~ 50 mL, ~ 50 mL). Depois de cada carga de THF, o lote foi destilado até um volume mínimo. THF (50 mL) foi carregado com a 250mL de RBF. KF de uma amostra revelou 0% de H₂O (≤0,1% aceitável). O lote foi filtrado com polimento (60 mL de funil de frita médio) em um ambiente limpo e seco de 250 mL com 3 gargalos-RBF usando THF (50 mL) para a lavagem e ajuste de volume. Para o lote foi adicionado ácido 4-fluoro-3-nitrobenzoico (4,61 g, 1,0 eq), a mistura foi arrefecida a -20° C, e uma solução de 20% de terc-butóxido de potássio THF (40 mL) foi adicionado ao longo de 1,5

h, mantendo a temperatura reacional a $-20 \pm 10^\circ \text{C}$ (exotérmica). Depois de se completar a adição, o lote foi envelhecido a -20°C e uma alíquota analisada por HPLC após 1,5 horas mostrou uma conversão de 98%. Para o lote no frasco foi adicionado solução NH_4Cl sat. (10 mL), mantendo a temperatura a $-20 \pm 10^\circ \text{C}$, seguido da adição de H_2O (20 mL) e MeTHF (34 mL) a $-20 \pm 20^\circ \text{C}$. A mistura foi aquecida a 20°C e agitada durante 13 h. O lote foi transferido para um funil de separação, deixado em repouso durante ~ 5 min, e a camada aquosa inferior foi removida mantendo o pano com a corrente orgânica. A corrente orgânica superior foi lavada com solução NH_4Cl sat. (10 mL) e H_2O (20 mL) a 20°C . Após ~ 5 minutos de sedimentação, a camada aquosa foi separada. Para a corrente orgânica bruta total (KF = 14%) foi adicionada MSA (4 mL) num 250 ml de 3 gargalos de RBF. O lote foi aquecido ao refluxo (65°C) durante 25 horas e ensaio de LC mostrou uma conversão completa ($\geq 97\%$).

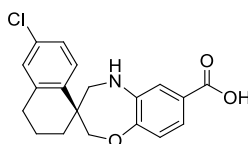
[00140] O lote foi arrefecido a $<20^\circ \text{C}$ e $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (4,5 g) e H_2O (7 mL) foram adicionados. O lote foi transferido para um funil separador e a camada aquosa inferior foi drenada para dar a solução em bruto do produto aldeído. A corrente bruta orgânica combinada foi concentrada para um volume mínimo utilizando um evaporador rotativo. Para o lote em 500 mL de RBF foi carregado AcOH (~ 50 mL, ~ 50 mL) e destilado usando um evaporador rotativo a pressão reduzida (30 mbar, temperatura externa de $\sim 40^\circ \text{C}$). O nível de THF foi medido por QNMR e não foi observado nenhum. A mistura foi transferida para Uma RBF de 250 mL com 3 gargalos e AcOH foi adicionado para ajustar o volume total de ~ 40 mL, quando ocorreu a cristalização. Para o lote foi adicionado H_2O (12 mL) durante ~ 1 h. Após envelhecimento durante 1 hora, o ensaio de LC de concentração do sobrenadante foi de 9 mg/mL. Se a concentração é > 10 mg/ml, em seguida, uma pequena porção de H_2O (0,2 vol) pode ser adicionada; após a verificação por LC, repita se necessário. O lote foi filtrado, lavado com 20% $\text{H}_2\text{O}/\text{AcOH}$ (23 mL) e seco sob N_2 /vácuo durante 3,25 h para dar o composto em epígrafe (8,22 g) como um sólido esbranquiçado (rendimento de 82% corrigido para pureza).

ETAPA 9B: 4-((6-CLORO-1-FORMIL-1,2,3,4-TETRAHIDRONAFTALEN-1-IL)METOXI)-3-NITROBENZOATO DE (R)-TERC BUTILA



[00141] A uma solução de 4-((6-cloro-1- (dimetoximetil) -1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metoxi)-3-nitrobenzoato de (R)-terc-butila (1 g, 2,033 mmol) em acetona anidra (41 ml) foi adicionada amberlyst®-15 (1 g, 2,033 mmol; pré-lavada com 2 x 10 ml de acetona seca). A mistura foi aquecida a 50° C durante 3,5 h, em seguida filtrada e lavada com DCM. O filtrado foi concentrado e seco sob alto vácuo durante a noite (se mostrou uma cor vermelho escuro). Análises LC/MS e RMN sugeriu ~ 10% de ácido carboxílico correspondente estava presente, bem como de óxido de mesitol de 0,5 eq. A mistura foi avançada para a etapa 11 sem purificação adicional.

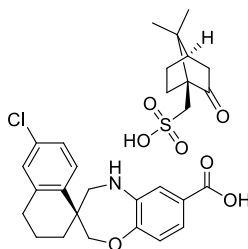
ETAPA 10: ÁCIDO (S)-6'-CLORO-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPINA-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXÍLICO



[00142] Uma solução de ácido (R)-4-((6-cloro-1-formil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il) metoxi)-3-nitrobenzoico cru (30 g, 77,10 mmol) em AcOH (1 L) foi aquecida a 70° C e pó de ferro (28 g, 500 mmol) foi adicionado. A mistura resultante foi aquecida durante 4 h a ~ 70° C. AcOH foi, em seguida, removida sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em DCE (1 L). Boro-hidreto de triacetoxi de sódio (46,5 g, 740 mmol) foi adicionado em porções e a mistura da reação foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. A reação foi em seguida extinta com H₂O seguido de ácido cítrico aquoso a 10% (500 mL). A fase aquosa foi extraída com DCM (2 x 1 L) e a camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (500 mL), seca sobre Na₂SO₄ e concentrada sobre pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna utilizando 100-200 tamanha de malha de gel SiO₂ (40% EtOAc/Hex) para se obter ácido (S)-6-cloro-3',4,4',5-tetra-hidro-2H, 2'H-spiro[benzo [b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno] -7-carboxílico puro de um sólido branco (24 g, 99% após duas etapas).

[00143] Em alternativa, ácido (S) -6-cloro-3',4,4',5-tetra-hidro-2H, 2'H-

spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico com ácido ((1S, 4R)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo [2.2.1] heptan-1-il) metanossulfônico (1: 1) pode ser preparado como se segue:

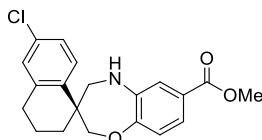


[00144] Um reator de pressão foi carregado com ácido (R)-4-((6-cloro-1-formil-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-1-il) metoxi) -3-nitrobenzoico (20 g, 94% em peso), 5% de Pt/S/C úmido (2,2 g), THF (400 mL) e isopropóxido de titânio (0,5 ml). O reator foi selado, purgado com gás inerte (3 ciclos, pelo menos uma vez, com agitação), e, em seguida, purgado com H₂ (1 ciclo). O reator foi pressurizado com H₂ 70 psig, agitação (950 rpm) foi iniciado, e a temperatura foi aumentada para 90 °C mantendo a pressão H₂ no reator (70 psig a 22-30 °C, 80 psig a 50-60 °C e 90 psig a 88-91 °C). Após 16 h, o reator foi arrefecido até à temperatura ambiente e purgado com gás inerte (3 ciclos). A análise de HPLC confirmou a reação de conversão > 98%.

[00145] A mistura de reação foi filtrada através de uma almofada de Celite® (2 polegadas), utilizando THF adicional para lavagens, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida a 40 °C. Ao resíduo foi adicionado IPA (60 mL) e 2-4% de MeOH aquoso (10 mL). A mistura foi agitada durante 10 min e em seguida foi filtrada através de uma almofada de Celite® (2 polegadas). O MeOH foi evaporado sob pressão reduzida a 40 °C e para a solução de IPA concentrada arrefecida até à temperatura ambiente foi adicionada uma solução de CSA (56,0 g) em IPA (200 mL) gota a gota ao longo de 2 h. Após 10% da solução de CSA foi adicionada, a mistura foi semeada com cristais do composto em epígrafe (10 - 15 mg), seguido pela adição da solução remanescente CSA. Depois de se agitar à temperatura ambiente durante a noite, a mistura foi filtrada, e a torta de filtro foi lavada com 100 mL de IPA e seca sob vácuo/N₂ à temperatura ambiente. O produto é isolado como um sólido branco: ácido (S) -6-cloro-3',4,4', 5-tetra-hidro-2H, 2'H-spiro [benzo [b] [1,4] oxazepina-3, 1'-naftaleno] -7-carboxílico com ácido ((1S, 4R) -7,7-dimetil-2-oxobiciclo [2.2.1] heptan-1-il) metanossulfônico (1: 1) (85-88 % de

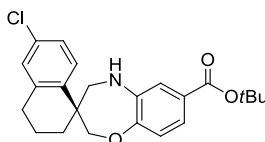
rendimento, > 99,5% de ee).

ETAPA 11A: 6'-CLORO-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPINA-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXILATO DE (S)-METILA



[00146] A uma solução de ácido (S) -6-cloro-3',4,4',5-tetra-hidro-2H, 2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (130 g, 379 mmol) em metanol (6 L) foi adicionada Amberlyst®-15 (130 g, pré-lavada com metanol anidro) e aquecida ao refluxo durante 10 h. Amberlyst® foi, em seguida, removida por meio de filtração e lavada com metanol (3 x 300 mL). O filtrado combinado foi concentrado e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para dar o enantiômero 6'-cloro-3',4,4',5-tetra-hidro-2H, 2'H-spiro [benzo [b] [1,4] oxazepina-3,1'-naftaleno] -7-carboxilato de (S)-metila como um sólido branco (105 g, 77%). Condições de HPLC quiral: Coluna: Chiralcel® OD-H (250 mm x 4,6 mm, 5 µm); Fase Móvel: n-Hexano: EtOH: 95:05. Tempo de execução: 25 min. Taxa de fluxo: 1 mL/min. Tempo de retenção (pico menor): 10,162 min (1,98%); Tempo de retenção (pico principal): 12,292 min (98,02%).

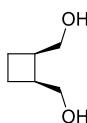
ETAPA 11B: 6'-CLORO-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPINA-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXILATO DE (S)-TERC-BUTILA



[00147] A uma solução de 4-((6-cloro-1-formil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il) metoxi)-3-nitrobenzoato de (R) -terc-butila (0,9 g, 2,018 mmol) em AcOH (20,22 mL, 353 mmol) a 70 °C foi adicionado ferro (0,676 g, 12,11 mmol). A mistura foi agitada vigorosamente durante 4 h, depois concentrada, e o resíduo foi diluído com 20 mL de 1,2-DCE. Foi adicionado tritcetoxihidrobórato de sódio (1,711 g, 8,07 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 20 min. Após extinção por adição de 20 ml de H₂O, uma pasta espessa foi formada. 20 ml de solução de ácido cítrico a 10% foi adicionado e a mistura tornou-se de cor mais

clara. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com 2 x 20 mL de DCM. Os orgânicos combinados foram lavados com 10 mL de ácido cítrico a 10% e 10 mL de salmoura, secos sobre MgSO_4 , filtrados e concentrados. O resíduo foi depositado em 3 g SiO_2 gel e purificado utilizando 5-10% de EtOAc em Hex para dar origem a 6'-cloro-3',4,4', -tetra-hidro-2H, 2'H-spiro [benzo [b] [1,4] oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxilato de (S)-terc-butila (557 mg, 1,393 mmol, 69,0% de rendimento). Após nova eluição com 30% de EtOAc no Hex forneceu ácido (S) -6-cloro-3',4,4',5-tetra-hidro-2H, 2'H-spiro [benzo [b] [1,4] oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (132 mg, 0,384 mmol, 19,02% de rendimento).

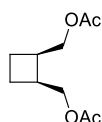
ETAPA 12: (1R,2S)-1,2-CICLOBUTANODI-ILDIMETANOL



[00148] A uma solução rapidamente agitada de LAH (solução 1,0 M em THF, 1000 mL, 1000 mmol) à temperatura ambiente. Uma RBF de 3 gargalos de 3000 mL sob uma corrente de argônio, (1R, 5S)-3-oxabicyclo [3.2. 0] heptano-2,4-diona (40 g, 317 mmol) foi adicionada gradualmente ao longo de 2 h, mantendo a temperatura interna da mistura da reação abaixo de 50° C. A reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente sob argônio. Após 16 h, a mistura de a reação ser arrefecida por um banho de gelo até 10° C e, sob um fluxo rápido de argônio, uma solução de 36 mL de H_2O foi adicionada gota a gota, por ampola de adição a uma taxa que manteve a temperatura entre 12 - 15° C, aproximadamente 1 mL/min, com agitação vigorosa (500 rpm). A mistura foi, em seguida, agitada vigorosamente (500 rpm) no banho de gelo durante 1 h, em seguida, removida a partir do banho e agitada à temperatura durante 1 h antes de se arrefecer novamente com um banho de gelo até 5-10° C. À mistura foi adicionada 36 mL de uma solução aquosa de NaOH a 15% ao longo de um período de 45 min, mantendo a temperatura entre 10-20° C. À mistura foi adicionado 108 mL de H_2O gota a gota, por ampola de adição, mantendo a temperatura entre 10-20° C, durante ~ 1 h. Após a adição completa do H_2O , o balão foi removido do banho de gelo, equilibrada à temperatura ambiente e deixada a agitar vigorosamente durante a noite sob atmosfera de argônio. Depois de se agitar durante 16 h, a mistura foi filtrada e o filtrado concentrado sob

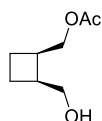
pressão reduzida para dar um óleo incolor, ligeiramente opaco. O óleo foi retomado em Et₂O e agitado sobre MgSO₄ anidro e filtrado através de uma almofada de Celite®. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para obter 32,8 g de um óleo incolor, o qual foi utilizado na etapa seguinte sem purificação adicional (rendimento de 89%).

[00149] ETAPA 13: DIACETATO DE C/S-CICLOBUTANO-1,2-DI-ILBIS (METILENO)



[00150] Foi adicionado Ac₂O (2,59 mL, 3,0 eq) ao C/S-1,2-ciclobutanodimetanol (1,06 g, 9,15 mmol) e a solução resultante foi aquecida a 50° C. Após agitação durante à noite, a mistura foi ensaiada por GC e mostrou conversão completa. A mistura foi então diluída com 15 mL de heptano e concentrado sob vácuo para dar um óleo límpido. O óleo foi dissolvido em 15 mL de heptano e concentrado de volta para baixo até um óleo (remoção azeotrópica de Ac₂O) para dar o composto em epígrafe como um óleo (1,827g, 88% de rendimento, 88,3% de pureza por QNMR utilizando benzoato como um padrão interno).

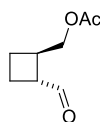
ETAPA 14: ACETATO DE ((1R,2S)-2-(HIDROXIMETIL)CICLOBUTIL)METILA



[00151] Um RBF com 3 gargalos de 12 L equipado com agitador mecânico foi carregado com uma solução de citrato de sódio de 1M (preparado por mistura de di-hidrato de citrato de sódio tribásico; 682 g, 2320 mmol) e H₂O para atingir o volume total de ~ 2,3 L) e 3,48 L H₂O (~25°C). A mistura foi arrefecida utilizando um banho de gelo/H₂O 20,2° C. pH ~ 8,46 (medido com sonda de pH). Amano Lipase de *Pseudomonas fluorescens* (41,8 g, 1547 mmol) foi então adicionado em uma única carga (~ pH 8,12) e a mistura foi vigorosamente agitada à temperatura ambiente durante ~ 5 min. (1R, 2S) ciclobutano-1,2-di-ilbis (metileno) diacetato (348 g, 1547 mmol) foi adicionado em uma taxa e a mistura resultante foi agitada vigorosamente à temperatura ambiente de controle da temperatura interna e pH. Depois de se agitar a mistura durante a noite (~ 20,9° C e pH ~ 5,45) uma

alíquota foi coletada, extraída com IPAc, diluída com MeCN e analisada por GC e a reação foi considerada completa (1,21% sobra SM, 0,17% de enantiômero, 1,8% de diol). Celite® (70 g) adicionado à mistura de reação e a pasta foi filtrada através de uma almofada Celite® sobre um filtro de porosidade de vidro médio (filtração rápida, 15-20 min), lavagem com 2,5 L de IPA. A mistura bifásica foi transferida para um extrator de 12 L e agitada durante 1 min. A camada aquosa foi separada e extraída com IPAc (1x 4 L), e o extrato orgânico combinado foi concentrado *na obtenção do vácuo* 337,28g (99,6% de ee; ~ 50-60 mol% de IPA residual através ¹RMNH; QNMR: 37,63mg + benzoato de benzil (Aldrich catálogo# B6630, lote# MKBG9990V, 61,27mg; Resultado: ~ 65% em peso; rendimento corrigido de 89%). O produto em bruto foi utilizado como tal para a próxima etapa.

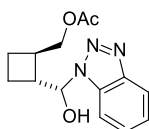
ETAPA 15: ACETATO DE ((1R,2R)-2-FORMILCICLOBUTIL)METILA



[00152] Um reator de 2 L foi carregado com Atlas com acetato de (1R, 2S)-2-(hidroximetil)ciclobutil)metila (126,39 g, 79,6% em peso por QNMR; 636 mmol) e 1 L de DCM e a temperatura de revestimento foi fixada a 20° C. Diacetato de iodobenzeno (225 g, 700 mmol) foi adicionado como um sólido (adição endotérmica: a temperatura diminuiu até 15° C). TEMPO (3,97 g, 25,4 mmol) foi adicionado como um sólido numa porção, resultando numa solução cor de laranja turva, tornou-se claro durante o curso de 20 min. Depois de se agitar a 20° C durante à noite, uma alíquota foi coletada, diluída com MeOH, e analisada por GC. Uma carga adicional de reforço de diacetato de iodobenzeno e TEMPO podem ser usados para empurrar a reação para ficar completa, se necessário. A mistura de reação foi então arrefecida para 1,8° C (temperatura interna, banho de gelo/gelo seco/H₂O) e DIPEA (194 mL, 1113mol) foi adicionada gota a gota através do funil de adição ao longo de 65 min mantendo a temperatura interna <5°C. O banho de resfriamento foi removido e a mistura foi deixada aquecer até à temperatura ambiente com agitação. Após 48 h, uma alíquota foi coletada, diluída com metanol, e analisada por GC mostra uma relação 12:1 de isômeros *trans*: *cis*. A mistura de reação foi então arrefecida até <5°C (banho gelo/H₂O) e H₂O (230 mL) foi adicionada ao longo de ~ 10 min (temperatura interna atingiu 14°C). A

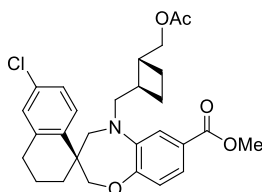
camada orgânica foi separada, lavada com H₂O 125 mL) e NaH₂PO₄ de 1M aquoso (90 mL) e concentrada *in vácuo* para obter 273,4 g de ((1R, 2R) -2-formilciclobutil) acetato de metil (QNMR: 68,85mg +benzoato de benzil (Aldrich catálogo# B6630, lote# MKBG9990V, 72,36mg). O produto em bruto foi utilizado como tal para a próxima etapa.

ETAPA 16: ACETATO DE ((1R,2R)-2-((R)-(1H-BENZO[D][1,2,3]TRIAZOL-1-IL)(HIDROXI) METIL) CICLOBUTIL)METILA



[00153] A uma solução de ((1R, 2R) -2-formilciclobutil) acetato de metil (5 g, 10,27 mmol) em 8 mL de MTBE foi adicionado benzotriazol (1,296 g, 10,00 mmol) como na forma de um sólido (ligeiramente exotérmico). A solução límpida tornou-se cada vez mais turva e formou um precipitado. A mistura foi deixada a equilibrar durante a noite à temperatura ambiente e depois heptano foi adicionado (6 mL). Após envelhecimento durante 6 h, a mistura foi filtrada à temperatura ambiente e lavada com 10 mL de 1:1 de MTBE/heptano. O sólido branco foi seco ao ar no filtro poroso sob vácuo obtendo 2,48 g de acetato de ((1R, 2R) -2 - ((R) - (1H-benzo [d] [1,2,3] triazol-1-il) (hidroxi) metil) ciclobutil)metila.

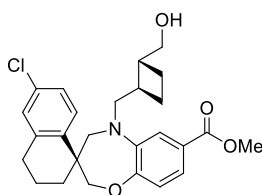
ETAPA 17: 5-(((1S,2R)-2-ACETOXICICLOBUTIL) METIL)-6'-CLORO-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPINA-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXILATO DE (S)-METILA



[00154] Acetato de ((1R, 2R) -2-Formilciclobutil)metila (da Etapa 16; 4,36 g, 27,9 mmol) foi adicionado a uma solução de 6'-cloro-3',4,4',5- tetra-hidro-2H, 2'H-spiro [benzo [b] [1,4] oxazepina-3,1'-naftaleno] -7-carboxilato de (S) -metila (5,0 g, 13,97 mmol) (Etapa 12) em DCM (78 mL) e AcOH (38,8 ml). A solução foi agitada à temperatura ambiente durante 10 min, depois arrefecida para 0° C, e cianoboro-hidreto de sódio (1,463 mL, 27,9 mmol) foi adicionado lentamente ao longo de 1 h. A mistura foi agitada a 0° C durante 10 min, em seguida, vertida lentamente para

uma solução de NaOH fria, e extraída com EtOAc (120 mL). A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre Na₂SO₄ anidro, e concentrada. O resíduo foi carregado numa coluna de ouro de ISCO de 220 g e eluído com 0% a 10% de EtOAc/Hex para proporcionar o composto do título 6,0 g do composto do título como um sólido branco. m/z (ESI íon positivo) 498,1 (M + H)⁺.

ETAPA 18A: 6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-(HIDROXIMETIL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPINA-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXILATO DE (S)-METILA



[00155] KOH (0,278 mL, 10,14 mmol) foi adicionado a uma solução de 5-(((1R,2S)-2-(acetoximetil)ciclobutil)metil)-6-cloro-3',4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxilato de (S)-metila (a partir da Etapa 18; 1,530 g, 3,07 mmol) em MeOH (99 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 4 h, depois, neutralizada com 1N de HCl até pH = 7, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo aquoso foi extraído com EtOAc (400 mL) e o extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco sobre Na₂SO₄ anidro, e filtrado através de um tampão curto de gel de SiO₂ para dar o composto em epígrafe como um sólido branco. (1,354 g foi obtido de m/z (ESI, íon positivo) 456,2 (M+H)⁺)

[00156] Alternativamente, 6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-(hidroximetil) ciclobutil) metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxilato de (S)-metila podem ser preparados como se segue:

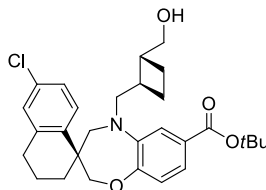
[00157] A uma suspensão de ácido (S) -6-cloro-3',4,4',5-tetra-hidro-2H, 2'H-spiro [benzo [b] [1,4] oxazepina-3,1'-naftaleno] -7- carboxílico com ácido ((1S, 4R) -7,7-dimetil-2-oxobiciclo [2.2.1] heptan-1-il) metanossulfônico (1: 1) (Etapa 11) (32,22 g, 52,5 mmol) e acetato de ((1R, 2R)-2-((R)-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)(hidroxi)metil)ciclobutil)metila (Etapa 17) (15,89 g, 57,7 mmol) em DCM (226 mL, 7 ml/g) foi adicionado estroacetoxilborohidreto sódico (13,90 g, 65,6 mmol) em 4 porções durante 30 min. Adicional acetato de ((1R, 2R)-2-((R)-(1H-benzo [d]

[1,2,3] triazol-1-il)(hidroxi)metil)ciclobutil)metila (2,89 g, 10,50 mmol) e triacetoxiboro-hidreto de sódio (2,78 g, 13,12 mmol) foram adicionados a conduzir a reação até estar completa (determinada pelo ensaio de HPLC). 80 ml de H₂O foi então adicionado e a mistura resultante foi agitada durante 5 min. As camadas foram separadas, a fase orgânica foi lavada com 60 mL H₂O e 20 ml de salmoura, e, em seguida, concentrada a um óleo sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em 50 mL de MeOH e 40 mL de NaOH de 5N foram adicionados em seguida, à temperatura ambiente (exotérmica). Após a conclusão da reação (determinada pelo ensaio de HPLC), a mistura de reação foi dividida entre 133 mL de MTBE e 35 mL de ácido cítrico 1,5 M. A fase orgânica foi transferida para uma RBF e o solvente foi trocado ao MeCN através de destilação atmosférica. Esta solução foi semeada a 62° C (uma pasta desenvolvida), foi deixada atingir a temperatura ambiente, e então envelhecida durante à noite. A pasta foi filtrada a 20,5° C através de um funil de frita de vidro grosso sinterizado e a torta de filtração foi lavada com 60 mL de MeCN, depois seca num forno de vácuo a 40° C até peso constante. Massa final: 21,87g (96,4% em peso por HPLC).

[00158] Uma RBF de 3 gargalos de 100 mL foi carregada com ácido (S)-6-cloro-5-(2-(hidroximetil)ciclobutil) metil ((1R, 2R)) -3',4,4',5- tetra-hidro-2H, 2'H-spiro [benzo [b] [1,4] oxazepina-3,1'-naftaleno] -7-carboxílico (4,53 g, 1,0 eq), MeOH (45 mL, 10 vol), e, em seguida, uma solução preparada de SOCl₂ (11,28 mL, 1,0 M em MeCN, 1,1 eq). Sob uma atmosfera de N₂, o lote foi aquecido a 55° C e agitada durante 18 h (ou até a conversão > 99% como determinada pela HPLC). A mistura de reação foi então deixada arrefecer até 20° C ao longo de 2 h. À suspensão branca resultante adicionou-se base de Hunig (3,94 mL, 2,2 eq) e após envelhecimento durante 0,5 h, H₂O (9,0 mL, 2 V) foi adicionado como anti-solvente ao longo de 1 h. A pasta branca foi envelhecida durante > 2 horas e o lote foi filtrado através de um filtro de frita de vidro e a torta de filtro foi lavada com MeOH/H₂O (5: 1 v/v) (9,0 mL, 2V), em seguida MeOH/H₂O (2: 1 v/v) (9,0 mL, 2V). A torta foi seca sob N₂ com vácuo durante 12 h à temperatura ambiente. O produto foi obtido como um sólido branco (4,36 g, rendimento de 92%).

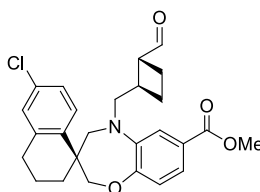
ETAPA 18B: 6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-(HIDROXIMETIL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPINA-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXILATO DE (S)-

TERC-BUTILA



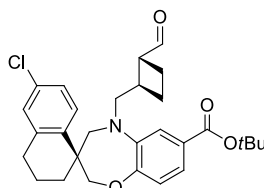
[00159] O composto do título foi sintetizado a partir de 6'-cloro-3', 4,4',5-tetra-hidro-2H, 2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno] -7-carboxilato de (S)-terc-butila (Intermediário AA11A, Etapa 12B) seguindo os procedimentos descritos para o Intermediário AA11A, Etapas 18-19A).

ETAPA 19A: 6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-FORMILCICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPINA-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXILATO DE (S)-METILA



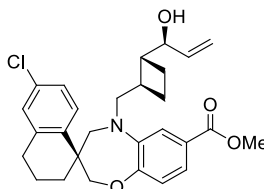
[00160] A uma solução arrefecida (-70° C) de DMSO (7,12 mL, 2,5 eq) e DCM (183 mL, 10 vol) num RBF de 3 L de 1 L inerte com N₂ foi adicionado cloreto de oxalil (26,1 mL, 1,0 M em DCM, 1,3 eq) a uma taxa para manter a temperatura abaixo de -70° C. O lote foi envelhecido abaixo de -70° C durante 30 min e depois uma solução preparada de 6'-cloro-5 - (((1R, 2R) -2- (hidroximetil) ciclobutil) metil) -3', 4,4',5-tetra-hidro-2H, 2'H-spiro [benzo [b] [1,4] oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxilato de (S)-metila (A partir da Etapa 19A; 18,3 g, 1,0 eq) em DCM (183 mL, 10 vol) foi adicionada a uma velocidade para manter a temperatura de reação <-70° C. O lote foi envelhecido durante 1,5 h e, em seguida, Et₃N (22,4 mL, 4,0 eq) foi adicionado a uma velocidade para manter a temperatura do lote <-70° C. Após envelhecimento durante 1 h, o lote foi deixado a aquecer até -20° C e H₂O (366 mL, 20 vol) foi adicionado. O lote foi agitado a 20° C e as fases foram separadas. A camada orgânica foi lavada com 2 x HCl 1 N (183 mL, 10 vol) e solução salina (183 mL, 10 vol). A camada orgânica foi filtrada e concentrada *in vacuo* para se obter 6'-cloro-5-(metil((1R,2R)-2-formilciclobutil))-3',4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxilato de (S) -metila (19,91 g, rendimento de 94% corrigido para % em peso) como uma espuma acastanhada.

ETAPA 19B: 6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-FORMILCICLOBUTIL) METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPINA-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXILATO DE (S)-TERC-BUTILA



[00161] O composto do título foi sintetizado a partir de 6'-cloro-5-(((1R, 2R)-2-(hidroximetil) ciclobutil) metil)-3',4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxilato de (S)-terc-butila (Intermediário AA 11A, Etapa 19b) seguindo o procedimento descrito para o Intermediário AA11A, Etapa 20A.

ETAPA 20: 6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-HIDROXIALIL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPINA-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXILATO DE (S)-METILA



[00162] Utilizou-se um RBF de 3 gargalos equipado com um funil de adição de equalização de pressão, termopar, agitador magnético e arrefeceu-se até à temperatura ambiente, sob uma purga de gás argônio. O balão foi carregado com (1R,2S)-2-Morfolino-1-fenil-propan-1-ol (40,2 g, 182 mmol; preparado de acordo com o procedimento da literatura por Brubaker, JD; Myers, A.G. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3523-3525) contra uma pressão positiva de argônio. O funil de adição foi carregado com tolueno (450 mL), que foi deixado cair para dentro do reator. A solução foi arrefecida num etilenoglicol-CO₂ banho (~ -12° C) e tratada com uma solução de butil-lítio (2,5 M em hex, 72,6 mL, 182 mmol), causando a precipitação de um sólido branco que gradualmente entrou em solução à medida que foi agitada durante 30 min. Solução de divinilzinco (605 mL, 182 mmol; preparada de acordo com Brubaker, JD; Myers, A.G. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3523-3525. A concentração de solução de divinilzinco foi determinada pela titulação contra iodo

(Krasovskiy, A. Knochel, P. *Synthesis* **2006**, 890-891; concentração foi geralmente ~ 0,25 M) foi adicionada, e a solução foi envelhecida com agitação no banho frio durante 1 h; a temperatura interna foi de -15°C. 6'-cloro-5-(((1*R*,2*R*)-2-formilciclobutil)metil)-3',4,4', 5-tetra-hidro-2*H*,2'*H*-spiro[benzo [b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxilato de (S)-metila (a partir da Etapa 20A; 48,5 g, 107 mmol) (azeotropado três vezes com tolueno) foi adicionado como uma solução em tolueno (200 mL, 150 mL+2 x 25 mL de cânula/enxaguamento do frasco) através de uma cânula (16 G), ao longo de ~ 20 min. A temperatura interna subiu para -10° C. A mistura foi agitada durante 90 min enquanto se mantinha a temperatura de reação interna abaixo de -5° C. O funil de adição foi carregado com 30% p/p da solução aquosa de ácido cítrico (450 mL), em seguida, a reação foi temperada por meio da adição da solução à mistura da reação. O reator foi removido do banho e deixou-se agitar à temperatura ambiente. A solução foi transferida para um funil de separação e o balão foi lavado com tolueno e ácido cítrico aquoso a 30% (50 ml cada). As camadas foram misturadas e depois separadas. A camada orgânica foi lavada com H₂O (250 mL), depois com salmoura (250 mL), e finalmente seca com MgSO₄. A solução foi filtrada e concentrada para obter um óleo amarelo, a ~90 g depois de vácuo durante à noite, 20: 1 dr. Este foi dividido em 3 lotes e purificado por cromatografia de coluna de 10 a 20% de EtOAc/Hex e 1,5 kg de SiO₂, para proporcionar 6'-cloro-5-(((1*R*,2*R*)-2-((S)-1-hidroxiailil) ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetra-hidro-2*H*,2'*H*-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxilato de (S)-metila (43,3 g, 84%). A camada aquosa e as lavagens foram colocadas num banho de gelo/H₂O e basificada até pH > 13 por adição de NaOH aquoso 8N. Esta solução foi em seguida extraída com tolueno (3 x 250 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com H₂O (250 mL) e salmoura (250 mL), depois secos com MgSO₄. A solução foi filtrada e concentrada para se recuperar o ligante com um rendimento em > 95%.

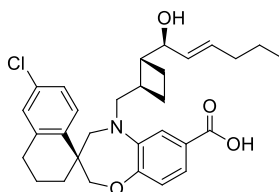
ETAPA 21: ÁCIDO (S)-6'-CLORO-5-(((1*R*,2*R*)-2-((S)-1-HIDROXIALIL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2*H*,2'*H*-SPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPINA-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXÍLICO

[00163] A uma solução de 6'-cloro-5- (((1*R*, 2*R*) -2 - ((S) -1-hidroxiailil) ciclobutil) metil)-3',4,4',5-tetra-hidro-2*H*,2'*H*-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-

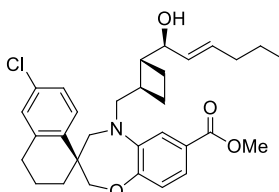
naftaleno]-7-carboxilato de (S) -metila (a partir da Etapa 21; 4,59 g, 9,52 mmol) numa mistura de THF (18 mL), MeOH (6,00 mL) e H₂O (6,00 mL) foi adicionado LiOH·H₂O (0,799 g, 19,05 mmol) e a reação foi agitada a 50° C durante 4 h. A mistura da reação foi concentrada a ~ 15 ml, arrefecida para 0° C e acidificada com HCl 2 N até pH = 3. O óleo viscoso resultante foi diluído com 20 ml de H₂O e 50 ml de EtOAc e uma mistura clara de duas camadas foi obtida. Mais EtOAc (ca. 200 mL) foi adicionado e a camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca com MgSO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material em bruto foi carregado numa coluna (220 g), e purificado com EtOAc em Hex usando o seguinte gradiente: 0-2,5 min 0% de EtOAc, 2,5 m-6 m de 0-20% de EtOAc, 6m-35m 20-60 % de EtOAc, 35m-40 m 70% de EtOAc para obter ácido (S)-6-cloro-5-(((1R, 2R) -2-((S)-1-hidroxiail)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (4,22 g, 9,02 mmol, 95% de rendimento) como um sólido branco.

Intermediário AA12A

ÁCIDO (S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-HIDROXIHEx-2-EN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPINA-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXÍLICO



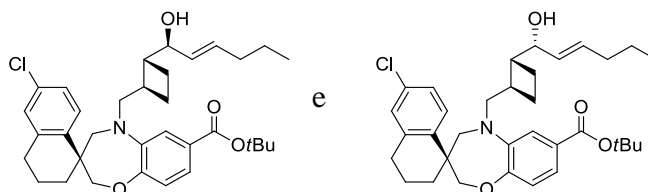
ETAPA 1A: 6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-HIDROXIHEx-2-EN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPINA-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXILATO DE (S)-METILA



[00164] Sob atmosfera de argônio, Uma RBF de 3 gargalos seco carregado com Hex seco (27 mL) foi arrefecido a 0° C. A esta solução foi adicionado o complexo de borano-sulfureto de metil (3,29 mL, 34,6 mmol) e ciclohexeno (7,01

mL, 69,3 mmol) e a mistura foi agitada a 0° C durante 2 h. À suspensão branca resultante adicionou-se 1-pentino (3,41 mL, 34,6 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 0,5 h. A mistura foi então arrefecida até -78° C e dietilzinco, solução 1,0 M em Hhex (32,3 mL, 32,3 mmol) foi adicionado. Depois da adição a mistura foi aquecida a 0° C, agitada durante 3 min, em seguida arrefecida até -78° C. Esta solução foi nomeado solução A. Um balão separado foi carregado com uma mistura de 6'-cloro-5-(((1*R*,2*R*)-2-formilciclobutil) metil) -3',4,4',5-tetra-hidro-2*H*, 2'*H*-spiro [benzo [b] [1,4] oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxilato de (*S*)-metila (Intermediário AA11A, Etapa 20A, 5,24 g, 11,54 mmol) e (2*S*) -3-exo- (morfolino) isoborneal (0,486 g, 2,032 mmol) em Hex (50,9 mL) e tolueno (16,97 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente até todo o sólido ser dissolvido, em seguida, arrefecida para 0° C. Sob atmosfera de argônio, 54 mL de solução A foi adicionada lentamente através de uma seringa durante 1,6 h. Depois de agitar durante 5 min a 0° C, a mistura foi neutralizada com solução sat. NH₄Cl (70 mL), diluída com H₂O (30 mL) e extraída com EtOAc (3 x 270 mL), lavada com salmoura, seca sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada. O resíduo foi carregado numa coluna de ouro de ISCO de 330 g e eluído com 0% a 5% de EtOAc/Hex, para proporcionar o composto em epígrafe de 3,8 g como um sólido branco. m/z (ESI, íon positivo) 524,1 (M+H)⁺.

ETAPA 1B: 6'-CLORO-5-(((1*R*,2*R*)-2-((*S*,*E*)-1-HIDROXIHEX-2-EN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2*H*,2'*H*-SPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPINA-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXILATO DE (*S*)-TERC-BUTILA E 6'-CLORO-5-(((1*R*,2*R*)-2-((*R*,*E*)-1-HIDROXIHEX-2-EN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2*H*,2'*H*-SPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPINA-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXILATO DE (*S*)-TERC-BUTILA



[00165] O composto do título foi sintetizado a partir de 6'-cloro-5-(metil((1*R*,2*R*)-2-formilciclobutil))-3',4,4',5-tetra-hidro-2*H*,2'*H*-spiro[benzo[b] [1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxilato de (*S*)-terc-butila (3,19 g,

Intermediário AA11A, Etapa 20B) seguindo o procedimento descrito para o Intermediário AA12A, Etapa 1a. O material em bruto foi absorvido num tampão de SiO₂ e purificado numa coluna de ouro ISCO de 330 g, eluindo com 0 a 15% de EtOAc em heptano ao longo de 45 minutos para proporcionar 6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S, E)-1-hidroxi-hex-2-en-1-il) ciclobutil) metil) -3', 4, 4',5-tetra-hidro-2H, 2'H-spiro [benzo [b] [1,4] oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxilato de (S) -terc-butila (2,36 g). A eluição subsequente proporcionou 6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((R,E)-1-hidroxi-hex-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4] oxazepina-3,1'-naftaleno] -7-carboxilato de (S) -terc-butila (0,45 g).

ETAPA 2: ÁCIDO (S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-HIDROXIHEX-2-EN-1-IL)CICLOBUTIL) METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPINA-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXÍLICO

[00166] Uma mistura de 6'-cloro-5 - (((1R, 2R) -2 - ((S, E) -1-hidroxi-hex 2-en-1-il) ciclobutil) metil) -3',4,4',5-tetra-hidro-2H, 2'H-spiro [benzo [b] [1,4] oxazepina-3,1'-naftaleno] -7-carboxilato de (S) -metila (a partir do Intermediário AA12A, Etapa A; 4,6 g, 8,78 mmol) e LiOH · H₂O (3,68 g, 88 mmol) em MeOH (98 mL) e THF (98 mL) (com algumas gotas de H₂O) foi agitada a 50° C durante à noite. O solvente foi removido e o resíduo foi acidificado com 1 N de HCl ao pH 2-3. A mistura foi extraída com EtOAc (80 ml x 3) e a camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (10 mL), seca sobre MgSO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida para dar ácido (S) -6-cloro-5 -(((1R, 2R)-2- ((S,E) -1-hidroxi-hex-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (4,25 g, 8,34 mmol, rendimento de 95%).

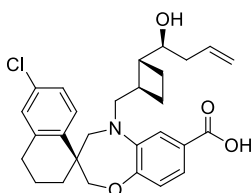
[00167] Alternativamente, o composto do título pode ser sintetizado como se segue:

[00168] A uma mistura sólida de 6'-cloro-5 - (((1R, 2R) -2 - ((S, E) -1-hidroxi-hex-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxilato de (S)-terc-butila (Intermediário AA12A, Etapa 1B, eluindo primeiro isômero, 4,50 g 7,95 mmol) e LiOH · H₂O (1,66 g, 39,7 mmol) foi adicionado dioxano solvente/MeOH (1:1) (159 mL). A mistura foi aquecida a 65° C e agitada durante à noite. A mistura foi então diluída com H₂O e acidificada com HCl de 1,0 N até pH ~ 4. Os solventes orgânicos foram evaporados sob pressão reduzida e ao resíduo foi adicionado ao

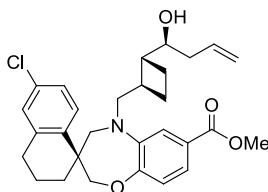
H₂O. A mistura aquosa foi então extraída com EtOAc três vezes e o extrato orgânico combinado foi concentrado. O resíduo foi purificado numa coluna de gel de 120 g de SiO₂ eluindo com um gradiente de 0-70% de EtOAc em hex para fornecer ácido (S) -6-cloro-5 - (((1R, 2R) -2 - ((S, E) -1-hidroxi-hex-2-en-1-il) ciclobutil) metil) -3',4,4',5-tetra-hidro-2H, 2'H-spiro [benzo [b] [1,4] oxazepina-3,1'-naftaleno] -7-carboxílico (3,80 g, 7,45 mmol, 94% de rendimento).

Intermediário AA13A

ÁCIDO (S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-HIDROXIBUT-3-EN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPINA-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXÍLICO



ETAPA 1A: 6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-HIDROXIBUT-3-EN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPINA-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXILATO DE (S)-METILA

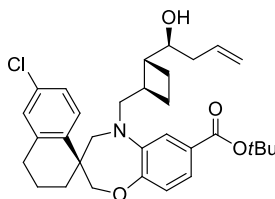


[00169] Um balão seco no forno de 200 ml carregado com uma suspensão de (1R, 2R) -N-metil-1-fenil-1 - (((1S, 5S, 10R) -10- (trimetilsilil) -9-borabicyclo [3.3.2] decan-9-il) oxi) propan-2-amina (5,40 g, 14,54 mmol) em Et₂O (73 mL) sob argônio foi arrefecida até -78° C e tratado com solução brometo de alilmagnésio (13,22 mL, 13,22 mmol), gota a gota. A mistura foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada durante 1 h. A solução (~ 0,17 M; solução A) foi então re-arrefecida para -78° C.

[00170] Um frasco de 200 mL separado carregado com 6'-cloro-5 - (((1R,2R) -2-formilciclobutil) metil) -3',4,4',5-tetra-hidro-2H, 2'H-spiro [benzo [b] [1,4] oxazepina-3,1'-naftaleno] -7- carboxilato de (S) -metila (Intermediário AA11A, Etapa 20A, 2,0 g, 4,41 mmol) em Et₂O (22,03 mL) sob argônio foi arrefecido até -

78° C. A esta solução foi adicionada 40 ml da solução acima referenciada A e a mistura resultante foi agitada a -78° C durante 40 min. 4-metilmorfolina 4-óxido (3,10 g, 26,4 mmol) foi então adicionado e a mistura foi deixada aquecer até à temperatura ambiente durante 10 min. Metanol (10 mL) foi adicionado e os orgânicos voláteis foram evaporados sob pressão reduzida à temperatura ambiente. Metanol adicional (100 mL) foi adicionado e após agitação à temperatura ambiente durante 1 h, a mistura foi concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc (450 mL), lavado com 1N de HCl (15 mL), solução Na₂CO₃ (10 mL), e solução salina (6 mL), seca sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada. O resíduo foi carregado numa coluna de ouro de ISCO de 220 g e eluído com 0% a 5% de EtOAc/Hex, para proporcionar o composto em epígrafe de 1,88 g como um sólido branco. m/z (ESI, íon positivo) 496,0 (M+H)⁺.

ETAPA 1B: 6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-HIDROXIBUT-3-EN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPINA-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXILATO DE (S)-TERC-BUTILA



[00171] O composto do título foi sintetizado a partir de 6'-cloro-5 - (metil ((1R, 2R) -2-formilciclobutil)) -3', 4,4',5-tetra-hidro-2H, 2'H-spiro [benzo [b] [1,4] oxazepina-3,1'-naftaleno] -7-carboxilato de (S) -terc-butila (Intermediário AA11A, Etapa 20B; 3,0 g) seguindo o procedimento descrito para o Intermediário AA13A, Etapa 1A. O material em bruto foi purificado numa coluna de gel de 220 g de SiO₂ eluindo com 5% de EtOAc em Hex ao longo de 60 min para proporcionar 6'-cloro-5 - (((1R, 2R) -2 - ((S) -1-hidroxibut-3-en -1-il) ciclobutil) metil) -3',4,4',5-tetra-hidro-2H, 2'H-spiro [benzo [b] [1,4] oxazepina-3,1'-naftaleno] -7 -carboxilato de (S) -terc-butila (2,19 g).

ETAPA 2: ÁCIDO (S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-HIDROXIBUT-2-EN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPINA-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXÍLICO

[00172] Uma mistura de 6'-cloro-5 - (((1R, 2R) -2 - ((S) -1-hidroxibut-3-en-1-

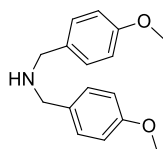
il) ciclobutil) metil) -3', 4,4',5-tetra-hidro-2H, 2'H-spiro [benzo [b] [1,4] oxazepina-3,1'-naftaleno] -7-carboxilato de (S) -metila (a partir do Intermediário AA13A, Etapa 1A; 1,88 g, 3,79 mmol) e uma solução de LiOH (1M) (34,1 ml, 34,1 mmol) em MeOH (34 mL) e THF (50 mL) foi agitada a 65° C durante 50 min. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura foi acidificada com 1 N de HCl para 2 a 3 pH, extraída com EtOAc (350 mL), seca sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada para proporcionar 1,82 g do composto do título como um sólido branco. m/z (ESI, íon positivo) 482,0 (M+H)⁺.

[00173] Alternativamente, o composto do título pode ser sintetizado como se segue:

[00174] A uma solução de 6'-cloro-5 - (((1R, 2R) -2 - ((S) -1-hidroxibut-3-en-1-il) ciclobutil) metil) - 3',4,4',5-tetra-hidro-2H, 2'H-spiro [benzo [b] [1,4] oxazepina-3,1'-naftaleno] -7-carboxilato de (S) -terc-butila (Intermediário AA13A, Etapa 1B; 250 mg, 0,465 mmol) em DCM (3,717 mL) à temperatura ambiente, TFA (0,929 ml) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada durante 4 h. A mistura da reação em bruto foi, em seguida, concentrada, o resíduo foi retomado em EtOAc, lavado uma vez com solução sat. NaHCO₃, seca e sobre MgSO₄, filtrada e concentrada para dar uma espuma branca. O material bruto foi utilizado tal como sem purificação adicional.

Intermediário EE11

N,N-BIS(4-METOXIBENZIL)AMINA

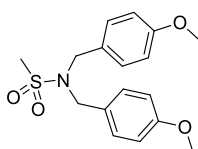


[00175] Uma solução de 4-metoxibenzaldeído (Spectrochem; 100 g, 734,5 mmol) e 4-metoxibenzil amina (GLR; 100 g, 734,5 mmol) em tolueno (0,8 L) foi submetida a refluxo a 130 °C usando um aparelho de Dean-Stark durante 6 h. A reação foi monitorizada por TLC e após a conclusão, o excesso de solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em metanol (0,8 L). A solução resultante foi arrefecida a 0° C e boro-hidreto de sódio (36,12 g, 954,8 mmol) foi adicionada em porções. Após adição completa, a mistura de reação foi agitada durante 3 h à temperatura ambiente. O metanol foi removido, e o resíduo foi diluído com H₂O (1,0 L) e EtOAc (2,0 L). As camadas foram separadas e a

camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 1,0 L). A camada orgânica combinada foi lavada com H₂O, salmoura, e seca sobre Na₂SO₄. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o material em bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de SiO₂ (100-200 tamanho de malha) eluindo com um gradiente de 100% de Hex a 25% EtOAc no Hex para obter o composto em epígrafe (160 g, 84,6%) como um líquido incolor, mas opaco.

Intermediário EE12

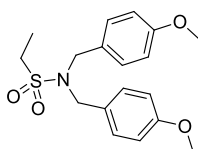
N,N-BIS(4-METOXIBENZIL)METANOSSULFONAMIDA



[00176] Uma mistura de metanossulfonamida (Sigma-Aldrich, 5 g, 52,6 mmol), cloreto de p-metoxibenzil (14,98 mL, 110 mmol), K₂CO₃ anidro (36,3 g, 263 mmol) e iodeto de potássio (0,873 g, 5,26 mmol) em 2-butanona anidra (175 mL) foi submetida a refluxo (75° C) durante à noite. A reação foi monitorizada por TLC e LC/MS e após a conclusão, a mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente, filtrada, lavada com Et₂O e concentrada. O material em bruto (17,54 g, 52,3 mmol, 99% de rendimento) foi utilizado sem purificação adicional. MS (ESI, íon positivo) m/z: 358,1 (M+Na).

Intermediário EE13

N,N-BIS(4-METOXIBENZIL)ETANOSSULFONAMIDA

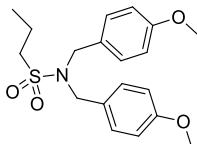


[00177] A uma solução de N,N-bis(4-metoxibenzil)amina (Intermediário EE11; 200 g, 775,19 mmol) em DCM (2,5 L) foi adicionada Et₃N (336,17 mL, 2325,5 mmol), e a mistura da reação foi arrefecida até 0° C. Cloreto de etanossulfonil (95 ml, 1007,75 mmol) foi adicionado de um modo gota a gota, seguido por DMAP (19,0 g, 155,03 mmol). A mistura da reação resultante foi agitada à temperatura ambiente por 30 min. A reação foi monitorizada por TLC e após a conclusão, a mistura foi diluída com H₂O e as camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com DCM (3 x 1,5 L). A camada orgânica combinada foi lavada com H₂O, salmoura, e seca sobre Na₂SO₄. O solvente foi removido sob

pressão reduzida para produzir o material em bruto que foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de SiO₂ (100-200 malha), eluindo com um gradiente de 0-12% EtOAc no Hex para obter o composto em epígrafe (145 g, 53,4%) como um sólido branco fofo.

Intermediário EE14

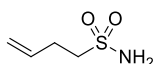
N,N-BIS(4-METOXIBENZIL)PROPANOSSULFONAMIDA



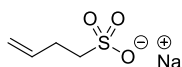
[00178] A uma solução de N, N-bis (4-metoxibenzil) amina (Intermediário EE11; 405 g, 1569,7 mmol) em DCM (4,0 L) foi adicionada Et₃N (681,0 mL, 4709,3 mmol), e a mistura da reação foi arrefecida até 0° C. Cloreto de Propanossulfonil (231 mL, 2040,6 mmol) foi adicionado de um modo gota a gota, seguido por DMAP (38,3 g, 313,9 mmol). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 30 min. A reação foi monitorizada por TLC e após a conclusão, a mistura foi diluída com 2,0 L de H₂O, e as camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com DCM (3 x 2,0 L). A camada orgânica combinada foi lavada com H₂O, salmoura, e seca sobre Na₂SO₄. O solvente foi removido sob pressão reduzida para produzir o material em bruto que foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de SiO₂ (100-200 malha), eluindo com um gradiente de 0-12% EtOAc no Hex para obter o composto em epígrafe (300 g, 52,44%) como um sólido branco fofo.

Intermediário EE15

BUT-3-ENO-1-SULFONAMIDA



ETAPA 1: BUT-3-ENO-1-SULFONATO DE SÓDIO



[00179] Uma mistura de 4-bromo-1-buteno (LLBChem, 3,01 mL, 29,6 mmol) e sulfito de sódio (4,11 g, 32,6 mmol) em H₂O (20 mL) foi agitada a 110° C durante à noite. A reação foi monitorizada por TLC e após a conclusão, H₂O foi removida sob pressão reduzida e o resíduo foi triturado com acetona. O sólido obtido foi filtrado para proporcionar o composto em epígrafe como um sólido

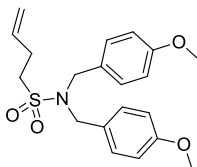
branco (4,53 g) o qual foi usado como tal na etapa seguinte.

ETAPA 2: BUT-3-ENO-1-SULFONAMIDA

[00180] Uma mistura de but-3-eno-1-sulfonato de sódio (4,50 g, 28,5 mmol) e oxícloreto de fósforo (70 mL) foi agitada a 135° C durante 7 h. Oxícloreto de fósforo foi então removido sob pressão reduzida para obter um resíduo escuro que contém um sólido branco. Este resíduo foi diluído com MeCN (20 mL), e depois filtrado para remover o precipitado. O filtrado foi arrefecido a 0° C e tratado com uma solução de amoníaco (30% aquoso) (30 mL) gota a gota. Após a adição completa, a reação foi agitada a 0 °C durante 30 min. A mistura foi diluída com EtOAc (300 mL), lavada com salmoura, e seca sobre Na₂SO₄ anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de SiO₂ (100-200 malha; eluindo com 1:1 EtOAc/Hex), para obter o composto em epígrafe como um sólido branco (1,55 g, rendimento: 40%). MS (ESI, íon positivo) m/z: 117,1 (M+1).

Intermediário EE16

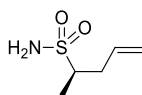
N,N-BIS(4-METOXIBENZIL)BUT-3-ENO-1-SULFONAMIDA



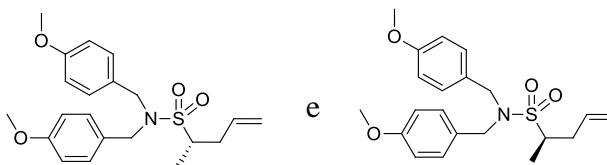
[00181] Uma mistura de but-3-eno-1-sulfonamida (Intermediário EE15; 1,5 g, 11,10 mmol), cloreto de p-metoxibenzil (3,76 mL, 27,7 mmol), K₂CO₃ anidro (7,67 g, 55,5 mmol) e iodeto de sódio (0,166 g, 1,110 mmol) em 2-butanona anidra (55,5 mL) foi aquecida a refluxo (75° C) durante à noite. A reação foi monitorizada por TLC e LC/MS e após a conclusão, a mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente, filtrada e concentrada. O material em bruto foi absorvido sobre um tampão de gel de SiO₂ e purificado por cromatografia através de gel de SiO₂ (100-200 malha), eluindo com 0 a 30% de EtOAc em Hex, para proporcionar o composto em epígrafe (4,10 g, 10,92 mmol, 98% de rendimento) como um óleo incolor. MS (ESI, íon positivo) m/z: 376,2 (M+1).

Intermediário EE17

(R)-PENT-4-ENO-2-SULFONAMIDA



ETAPA 1: (S)-N,N-BIS(4-METOXIBENZIL)PENT-4-ENO-2-SULFONAMIDA
E (R)-N,N-BIS(4-METOXIBENZIL)PENT-4-ENO-2-SULFONAMIDA



[00182] N,N-bis(4-metoxibenzil)but-3-eno-1-sulfonamida (Intermediário EE16; 50,0 g, 133,2 mmol) foi submetido a destilação azeotrópica com tolueno e seco sob vácuo durante 1 h. THF (890 mL) foi adicionado e a mistura foi arrefecida a -78° C. Butil-lítio (2,5 M em Hex, 63,9 mL, 159,9 mmol) foi então adicionado e a mistura de reação foi agitada a -78° C durante 1h. Esta solução aniônica foi adicionada lentamente a uma solução de Mel (16,8 ml, 266,5 mmol) em THF (300 mL) arrefecida a -78° C. A mistura de reação resultante foi agitada durante mais 15 min a -78° C. Após a conclusão da reação (monitorizada por TLC), a mistura foi neutralizada com solução sat. NH₄Cl e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida para obter o material impuro, o qual foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de SiO₂ eluindo com 5-10% EtOAc em Hex para proporcionar o composto em epígrafe como uma mistura racêmica (22,0 g) de natureza semissólida. A separação dos enantiômeros por SFC (Coluna: Chiralpak® AD-H, 50 x 250 mm, 5µm; Fase móvel A: CO₂; Fase móvel B: Etanol; Isocrática: 40% B com CO₂ reciclador por diante; Taxa de fluxo: 200 g/min; Carga: 2,0 mL da amostra preparada como acima (~ 100 mg); Detecção: UV @ 230 nm; Tempo de ciclo: 5 min; Tempo de eluição Total: 10 min; Instrumento: Thar 350 (Lakers)) proporcionou (S) -N, N-bis (4-metoxibenzil) pent-4-eno-2-sulfonamida como o primeiro isômero de eluição (tempo de retenção: 2,22 min) e (R)-N,N-bis(4-metoxibenzil)pent-4-eno-2-sulfonamida como o segundo isômero de eluição (tempo de retenção: 2,57 min).

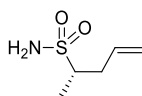
ETAPA 2: (R)-PENT-4-ENO-2-SULFONAMIDA

[00183] A uma solução de (R) -N, N-bis (4-metoxibenzil) pent-4-eno-2-sulfonamida (Intermediário EE17, Etapa 1, segundo isômero de eluição; 221 mg,

0,567 mmol) em DCM (2,8 mL), foi adicionado ácido trifluoroacético (1,7 mL, 22,70 mmol) gota a gota (a solução límpida ficou rapidamente muito escura). Depois de se agitar durante 7 h (TLC de 30% EtOAc/Hex mostrou perda completa de material de partida), a mistura foi diluída com EtOAc, lavada com solução sat. NaHCO_3 , novamente extraída com EtOAc, seca sobre MgSO_4 , e concentrada. O material em bruto foi purificado por meio de cromatografia (12 g de coluna de ouro ISCO; 0-40% de EtOAc Hex) para fornecer (R) -pent-4-eno-2-sulfonamida (70 mg, 0,469 mmol, 83% de rendimento)

Intermediário EE172

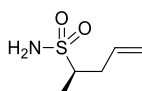
(S)-PENT-4-ENO-2-SULFONAMIDA



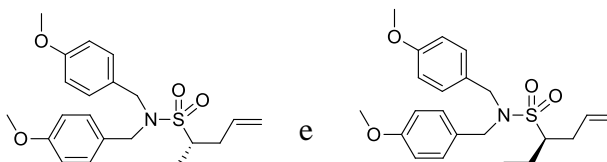
[00184] Este intermediário foi sintetizado a partir de (S) -N, N-bis (4-metoxibenzil) pent-4-eno-2-sulfonamida (Intermediário EE17, Etapa 1, primeiro isômero de eluição) utilizando o procedimento descrito para o Intermediário EE17, Etapa 2.

Intermediário EE18

(R)-HEX-5-ENO-3-SULFONAMIDA



ETAPA 1: (S)-N,N-BIS(4-METOXIBENZIL)HEX-5-ENO-3-SULFONAMIDA
E (R)-N,N-BIS(4-METOXIBENZIL)HEX-5-ENO-3-SULFONAMIDA



[00185] N, N-bis(4-metoxibenzil)but-3-eno-1-sulfonamida (Intermediário EE16; 40,0 g, 106,6 mmol) foi submetida a destilação azeotrópica em tolueno sob vácuo durante 2 h. THF (700 mL) foi adicionada, sob atmosfera de argônio e a mistura da reação foi arrefecida a -78°C . Butil-lítio foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a -78°C durante 1 h; (71,6 mL, 127,9 mmol de 2,5 M em Hex). Esta solução aniônica foi adicionada lentamente a uma solução de iodeto de etil (36,44 mL, 340,1 mmol) em THF (40 mL) arrefecida a -78°C . A mistura de reação

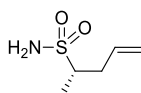
resultante foi então temperada com solução sat. NH_4Cl , deixada atingir a temperatura ambiente e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida para obter o material impuro, o qual foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de SiO_2 eluindo com 5-10% EtOAc em Hex para proporcionar o composto em epígrafe como uma mistura racêmica (24 g) de natureza semissólida. MS (ESI, íon positivo) m/z; 404,03 (M+1). A separação dos enantiômeros por SFC (Preparação da amostra: 14,4 g/200 ml (72 mg/ml) solução de amostra em MeOH:DCM (3:1); Coluna: Chiralpak® AD-H, 30 x 250 mm, 5 μM ; Fase móvel A: CO_2 ; Fase móvel B: MeOH (20 mM de NH_3); Isocrática: 50% B, Taxa de fluxo: 100 mL/min; Pressão de saída: 100 bar; Carga: 1,0 ml de solução da amostra preparada como acima (72 mg); Detecção: UV @ 227 nm; Tempo de Ciclo: 8 min; Tempo de eluição Total: 17 min; Instrumento: 350 Thar SFC) proporcionou (S) -N, N-bis (4-metoxibenzil) hex-5-eno-3-sulfonamida como o primeiro isômero de eluição e (R) -N, N-bis (4-metoxibenzil) hex-5-eno-3-sulfonamida como o segundo isômero de eluição.

ETAPA 2: (R)-HEX-5-ENO-3-SULFONAMIDA

[00186] Este intermediário foi sintetizado a partir de (R) -N, N-bis (4-metoxibenzil)hex-5-eno-3-sulfonamida (Intermediário EE18, Etapa 1, segundo isômero de eluição) utilizando o procedimento descrito para o Intermediário EE17, Etapa 2.

Intermediário EE182

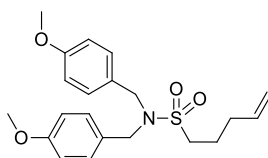
(S)-HEX-5-ENO-3-SULFONAMIDA



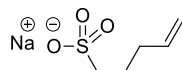
[00187] Este intermediário foi sintetizado a partir de (S) -N, N-bis (4-metoxibenzil)hex-5-eno-3-sulfonamida (Intermediário EE18, Etapa 1, primeiro isômero de eluição) utilizando o procedimento descrito para o Intermediário EE17, Etapa 2.

Intermediário EE19

N,N-BIS(4-METOXIBENZIL)PENT-4-ENO-1-SULFONAMIDA

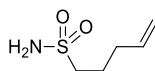


[00188] ETAPA 1: PENT-4-ENO-1-SULFONATO DE SÓDIO



[00189] A uma RBF de 3 gargalos de 3 L equipada com um agitador mecânico, uma entrada de gás N₂, um condensador e uma sonda de temperatura foi carregada 5-bromo-1-penteno (Sigma Aldrich, 200 g, 1342 mmol), sulfito de sódio (Strem Chemicals; 186 g, 1476 mmol), e H₂O (400 mL). A mistura foi aquecida até ao refluxo (fixada em 100° C e submetida a refluxo a 93-94° C) 4 h; alíquota RMN mostrou uma conversão de > 95%. A mistura foi concentrada e azeotropada com acetona para remover H₂O. O sólido bruto foi lavado com acetona e filtrada para obter sódio pent-4-eno-1-sulfonato (350 g, 2033 mmol).

ETAPA 2: PENT-4-ENO-1-SULFONAMIDA



[00190] A uma RBF com 3 gargalos de 3 L equipada com um agitador mecânico, uma entrada de gás N₂, um condensador e uma sonda de temperatura carregou pent-4-eno-1-sulfonato de sódio (100 g, 581mmol) (~ 150 g de material em bruto da Etapa 1) e oxicloreto de fósforo (Sigma Aldrich; 532 mL, 5808 mmol). A mistura foi aquecida a 90° C durante 18 h, após o que a reação foi filtrada e o sólido foi lavado com MeCN. A solução orgânica foi concentrada e submetida a destilação azeotrópica com MeCN para remover POCl₃ para dar 85 g de intermediário de cloreto de pent-4-eno-1-sulfonil. Este material (solução em 300 mL de MeCN) foi carregado numa RLB de 3 gargalos de 1 L equipado com um agitador mecânico, uma entrada de gás N₂, um condensador e uma sonda de temperatura. A reação foi arrefecida para 0-5° C e NH₄OH (Sigma Aldrich; 28% de NH₃; 404 mL, 2904 mmol) foi adicionada lentamente ao longo de 30 min. A reação foi agitada a 0-5° C durante 1 h, após o que se EtOAc (300 mL) foi adicionado e a mistura foi extraída com EtOAc e concentrada para obter pent-4-eno-1-sulfonamida (50 g, 335 mmol, 57,7 % de rendimento) como um óleo castanho.

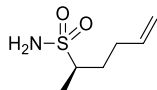
ETAPA 3: N,N-BIS(4-METOXIBENZIL)PENT-4-ENO-1-SULFONAMIDA

[00191] O composto em epígrafe foi sintetizado a partir de pent-4-eno-1-sulfonamida (4,5 g, 30,2 mmol) seguindo o procedimento descrito para o Intermediário EE16. A purificação do material em bruto proporcionou N, N-bis (4-

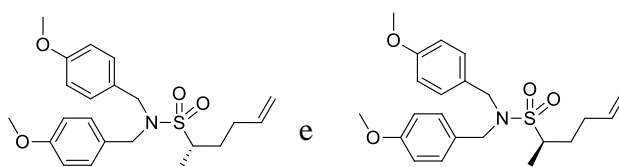
metoxibenzil) pent-4-eno-1-sulfonamida (11,4 g, 29,3 mmol, 97% de rendimento) como um óleo incolor.

Intermediário EE20

(R)-HEX-5-ENO-2-SULFONAMIDA



ETAPA 1: (S)-N,N-BIS(4-METOXIBENZIL)HEX-5-ENO-2-SULFONAMIDA
E (R)-N,N-BIS(4-METOXIBENZIL)HEX-5-ENO-2-SULFONAMIDA



[00192] Uma solução de N, N-bis (4-metoxibenzil) etanossulfonamida (Intermediário EE13; 140,0 g, 400,64 mmol) em THF (1,4 L, o THF foi purgado com argônio durante 15 minutos antes de usar) foi arrefecida para -78° C e solução de butil-lítio (2,6 M em Hex, 200,0 mL, 520,83 mmol) foi adicionada gota a gota. A solução resultante foi agitada a -78° C durante 10 min, e 4-bromo-1-butenos (73,2 mL, 721,15 mmol) foi adicionada ao longo de 2 min. Após 5 min, a reação foi deixada atingir a temperatura ambiente e agitada durante 1 h. A reação foi monitorizada por TLC e após a conclusão, a mistura foi neutralizada com solução sat. NH₄Cl (400 mL) e a camada aquosa resultante foi extraída com EtOAc (2 x 1,0 L). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, e seca sobre Na₂SO₄. O solvente foi removido sob pressão reduzida para produzir o material em bruto que foi purificado por cromatografia em coluna (gel de SiO₂ de 100-200 malha) eluindo com um gradiente de 0- 4% de acetona em Hex, dando origem ao composto em epígrafe (mistura racêmica, 80,0 g, 49,5%) como um óleo espesso incolor.

[00195] MS (ESI, íon positivo) m/z: 404,25 (M+1). A Separação dos enantiômeros por solução de amostra de SFC (Preparação de amostra: 75 g/1,5 L (50 mg/mL) em MeOH; Coluna: Chiralpak® IF, 21 X 250 mm, 5 µm; Fase Móvel A: CO₂; Fase Móvel B: MeOH(0.2% DEA); Isocrático: 40% B; Vazão: 80 mL/min; Pressão de Saída: 100 bar; Carga: 3,0 mL de solução de amostra preparada conforme acima (150 mg); Detecção: UV @ 225 nm; Tempo de Ciclo: 3.9 min;

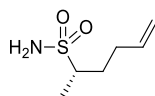
Tempo de Eluição Total: 6 min; Instrumento: Thar 80 SFC) forneceu (S)-N,N-bis(4-metoxibenzil)hex-5-ene-2-sulfonamida como o primeiro isômero de eluição e (R)-N,N-bis(4-metoxibenzil)hex-5-ene-2-sulfonamida como o segundo isômero de eluição.

ETAPA 2: (R)-HEX-5-ENO-2-SULFONAMIDA

[00196] O composto do título foi sintetizado a partir de (R)-N,N-bis(4-metoxibenzil)hex-5-eno-2-sulfonamida (Intermediário EE20, Etapa 1, segundo isômero de eluição) utilizando o procedimento descrito para o Intermediário EE17, Etapa 2.

Intermediário EE202

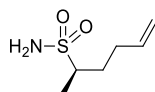
(S)-HEX-5-ENO-2-SULFONAMIDA



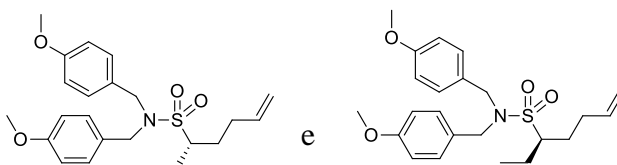
[00197] O composto do título foi sintetizado a partir de (S)-N,N-bis(4-metoxibenzil)hex-5-eno-2-sulfonamida (Intermediário EE20, Etapa 1, primeiro isômero de eluição) utilizando o procedimento descrito para o Intermediário EE17, Etapa 2.

Intermediário EE21

(R)-HEPT-6-ENO-3-SULFONAMIDA



ETAPA 1: (S)-N,N-BIS(4-METOXIBENZIL)HEPT-6-ENE-3-SULFONAMIDA
E (R)-N,N-BIS(4-METOXIBENZIL)HEPT-6-ENO-3-SULFONAMIDA



[00198] O composto do título foi sintetizado a partir de N,N-bis(4-metoxibenzil)propanossulfonamida (Intermediário EE14) usando o procedimento descrito para o Intermediário AA20, Etapa 1. Separação de enantiômeros por SFC (Preparação da amostra: 40,55g/170mL (238,5 mg/mL) solução da amostra em MeOH; Coluna: Chiralpak® AD-H, 50 X 150 mm, 5 µm; Fase Móvel A: CO₂; Fase Móvel B: MeOH (20mM NH₃); Isocrático: 50% B; Vazão: 190 mL/min; Pressão de

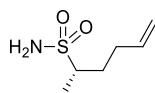
saída: 100 bar; Carga: 1,5 mL de solução de amostra preparada conforme acima (357,8 mg); Detecção: UV @ 227 nm; Tempo de Ciclo: 17,5 min; Tempo de Eluição Total: 21 min; Instrumento: Thar 350 SFC) forneceu (S)-N,N-bis(4-metoxibenzil)hept-6-eno-3-sulfonamida como o primeiro isômero de eluição e (R)-N,N-bis(4-metoxibenzil)hept-6-eno-3-sulfonamida como o segundo isômero de eluição.

ETAPA 2: (R)-HEPT-6-ENO-3-SULFONAMIDA

[00199] O composto do título foi sintetizado a partir de (R)-N,N-bis(4-metoxibenzil)hept-6-eno-3-sulfonamida (Intermediário EE21, Etapa 1, segundo isômero de eluição) utilizando o procedimento descrito para o Intermediário EE17, Etapa 2 .

Intermediário EE212

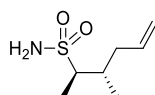
(S)-HEPT-6-ENO-3-SULFONAMIDA



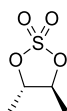
[00200] O composto do título foi sintetizado a partir de (S)-N,N-bis(4-metoxibenzil)hept-6-eno-3-sulfonamida (Intermediário EE21, Etapa 1, primeiro isômero de eluição) utilizando o procedimento descrito para o Intermediário EE17, Etapa 2 .

Intermediário EE22

(2R,3S)-3-METILEX-5-ENO-2-SULFONAMIDA



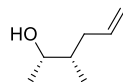
ETAPA 1: (4S,5S)-4,5-DIMETIL-1,3,2-DIOXATIOLANI 2,2-DIÓXIDO



[00201] Para um RBF (Balão de Fundo Redondo) de 3 gargalos e 500 mL (equipado com um condensador de refluxo arrefecido por H₂O e uma trap de HCl) foi adicionado (2s,3s)-(+)-2,3-butanodiol (Aldrich; 15,00 mL, 166 mmol) e CCl₄ (120 mL). SOCl₂, reagente plus (14,57 mL, 200 mmol) foi em seguida adicionada gota a gota através de uma seringa ao longo de um período de 20 min e a mistura resultante foi aquecida a 98° C durante 45 min, em seguida deixada

arrefecer até à temperatura ambiente. A mistura de reação foi então arrefecida em um banho de gelo/ H₂O, MeCN (120 mL) e H₂O (150 mL) foram adicionados seguido de cloreto de rutênio (III) (0,035 g, 0,166 mmol). Periodato de sódio (53,4 g, 250 mmol) foi então adicionado lentamente em porções ao longo de 30 min. A mistura castanha bifásica resultante foi agitada vigorosamente enquanto deixada atingir a temperatura ambiente durante um período de 1,5 horas (temperatura interna não aumentou acima da temperatura ambiente). TLC (50% EtOAc em heptanos) revelou conversão completa. A mistura bruta foi, em seguida, vertida em gelo H₂O e extraída duas vezes com 300 mL de Et₂O. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas uma vez com 200 mL de solução bicarbonato de sódio saturada, lavada uma vez com 200 mL de salmoura, seca sobre Na₂SO₄, e concentrada por evaporação rotativa para fornecer (4S,5S)-4,5-dimetil-1,3,2-dioxatiolano 2,2-dióxido (21,2 g, 139 mmol) como um óleo vermelho.

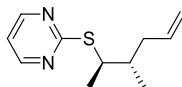
ETAPA 2: (2S,3S)-3-METILEX-5-ENO-2-OL



[00202] Em um balão de 500 mL adicionou-se (4S,5S)-4,5-dimetil-1,3,2-dioxatiolano 2,2-dióxido (a partir do Intermediário EE22, Etapa 1; 21,2 g, 139 mmol) e THF (220 mL), em cujo momento a solução foi arrefecida a -78° C e foi sujeita a 3 ciclos de evacuação/enchimento com argônio. À solução foi adicionado dilúto tetraclorocuprato (II), solução de 0,1 M em THF (69,7 mL, 6,97 mmol). A mistura resultante foi agitada a -78 ° C durante 30 min e, em seguida, brometo de alilmagnésio, solução de 1,0 M em Et₂O (397 mL, 397 mmol) foi adicionado lentamente através de uma cânula durante 80 min. A mistura resultante foi agitada a 0° C durante 4 h. A mistura foi resfriada com 200 mL de H₂O e deixada atingir a temperatura ambiente, momento em que os voláteis foram removidos por evaporação rotativa. Para o resíduo aquoso foi então adicionado 50% de H₂SO₄ (150 mL), a mistura foi agitada durante 5 min, Et₂S foi então adicionado (400 mL) e a mistura foi agitada vigorosamente a temperatura ambiente durante a noite. As camadas foram separadas; a camada aquosa foi extraída com 300 mL de Et₂O e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 300 mL de NaHCO₃ saturado, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas por evaporação rotativa para fornecer (2S,3S)-3-metilex-5-en-2-ol (6,7 g, 58,7

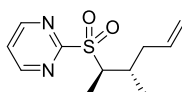
mmol) como um óleo límpido.

ETAPA 3: 2-(((2R,3S)-3-METILEX-5-ENO-2-IL)TIO)PIRIMIDINA



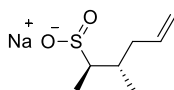
[00203] Para um RBF seco de 2000 ml contendo uma solução em agitação de tributilfosfina (57,7 mL, 231 mmol) em THF degaseificado de 1000 mL (aspergido com argônio durante 30 min mais 5 ciclos de bombear/adicionar argônio) a 0° C foi adicionado azodicarboxilato de dietila (40% em peso de solução em tolueno; 103 mL, 262 mmol) gota a gota sob uma atmosfera de argônio. Uma solução de (2S,3S)-3-metil-hex-5-en-2-ol (a partir do Intermediário EE22, Etapa 2; 17,6 g, 154 mmol; seco sobre Na₂SO₄) foi adicionado gota a gota como uma solução em 50 mL de THF à solução de complexo de fosfina/azodicarboxilato de dietila, através de uma seringa-filtro (0,45 µm). A mistura de ROH/azodicarboxilato de dietila/tri-*n*butilfosfina foi envelhecida a zero graus durante 15 min (solução tornou-se de cor laranja claro) no tempo em que a pirimidina-2-tiol (49,3 g, 439 mmol) foi adicionada, gradualmente, ao topo do recipiente de reação (como um sólido) sob pressão de argônio positiva. A reação foi agitada a 0° C durante 1 hora e depois à temperatura ambiente durante 15 h (reação não completa em 12 h por LC/MS). A reação bruta foi então filtrada para remover o excesso de pirimidina-2-tiol, diluída com 1.000 mL de EtOAc, extraída duas vezes com 500 mL de 1 N K₂CO₃, e uma vez com 500 ml de salmoura. A camada aquosa foi novamente extraída com 300 mL de EtOAc e as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄. A solução orgânica foi então filtrada, o solvente foi removido por evaporação rotativa e o produto bruto foi filtrado para remover o diazeno-1,2-dicarboxilato de (E)-dietila gerado na reação. O filtrado (125 g) foi passado através de um tampão SiO₂ (500 g SiO₂, eluindo com 2 L de DCM) para fornecer 75 g de produto bruto após a remoção do solvente. O produto bruto foi purificado novamente em um Combiflash® (125 g de ouro e coluna de SiO₂), eluindo com 10% de EtOAc em heptanos para fornecer 2-(((2R,3S)-3-metilex-5-en-2-il)tio)pirimidina (20,37 g, 98 mmol) como um óleo amarelo claro.

ETAPA 4: 2-(((2R,3S)-3-METILEX-5-ENO-2-IL)SULFONIL)PIRIMIDINA



[00204] Para um RBF de 3 gargalos de 500 mL com um condensador de refluxo foi adicionado ácido fenilfosfônico (3,95 g, 24,96 mmol), óxido de tungstato de sódio dihidratado (8,23 g, 24,96 mmol), sulfato de tetrabutilamônio (50% em peso de solução em H₂O, 28,7 mL, 24,96 mmol), uma quantidade catalítica de peróxido de hidrogênio (30% em H₂O, 12,75 mL, 125 mmol), tolueno (200 mL) e 2-(((2R,3S)-3-metilex-5-eno-2-il)tio)pirimidina (pelo Intermediário EE22, Etapa 3; 52 g, 250 mmol). A reação foi agitada a 45° C durante 5 min, momento em que o peróxido de hidrogênio a 30% em H₂O (58,6 mL, 574 mmol) foi adicionado porção a porção (10 mL de cada vez). Cinco minutos após a primeira porção do peróxido de hidrogênio ter sido adicionada, uma exotérmica foi observada (65° C), a reação foi retirada do banho de óleo, a adição foi parada e o balão colocado em um banho de H₂O até que a temperatura estabilizasse. O balão foi retirado do banho de H₂O e a adição porção a porção de peróxido de hidrogênio foi continuada a uma taxa em que a temperatura interna permaneceu entre 45° C e 55° C (~ 40 min). Um banho de gelo foi utilizado se a temperatura subia acima dos 60° C e um banho de óleo foi usado quando a temperatura caía abaixo dos 45° C. A reação foi então agitada a 45° C durante 1 h. A reação foi diluída com 1.400 mL de EtOAc e extraída duas vezes com 500 mL de H₂O e uma vez com 500 mL de salmoura. A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada, concentrada e o produto bruto purificado em um Combiflash® (330 g de ouro e coluna de SiO₂ por 30 gramas de bruto), eluindo com 0% - 50% de EtOAc em heptanos para se obter 2-(((2R,3S)-3-metil-hex-5-eno-2-il)sulfonil)pirimidina (55,7 g, 232 mmol) na forma de um óleo amarelo claro.

ETAPA 5: (2R,3S)-3-METILEX-5-ENO-2-SULFINATO DE SÓDIO



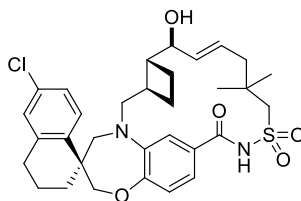
[00205] A uma solução de 2-(((2R,3S)-3-metilex-5-eno-2-il)sulfonil)pirimidina (pelo Intermediário EE22, Etapa 4; 52 g, 216 mmol) em MeOH (400 mL) a temperatura ambiente foi adicionada solução de metóxido de sódio (51,0 mL, 223 mmol) durante 70 min. O metóxido de sódio foi adicionado em porções, a temperatura interna foi monitorada e a adição foi retardada ou a

reação foi resfriada em um banho de H₂O, nunca deixando a temperatura interna exceder 30° C. A mistura foi concentrada por evaporação rotativa e o sólido ceroso foi triturado com MTBE (adicionar 200 mL de MTBE, agitar durante 1 h usando uma espátula para quebrar aglomerados), filtrada (usar um fluxo de N₂ ao longo da torta de filtro) e lavada com 100 ml de MTBE frio para se obter sódio (2R,3S)-3-metilx-5-eno-2-sulfonato (46 g, 250 mmol) na forma de um sólido esbranquiçado.

ETAPA 6: (2R,3S)-3-METILEX-5-ENO-2-SULFONAMIDA

[00206] Em um RBF de 3 gargalos de 1.000 mL foi adicionado sódio (2R,3S)-3-metilex-5-eno-2-sulfonato (pelo Intermediário EE22, Etapa 5; 46 g, 225 mmol), 500 mL de H₂O e KOAc (44,1 g, 449 mmol) a temperatura ambiente. O balão foi colocado em um banho de óleo a 45°C e hidroxilamina-O-ácido sulfônico (21,09 g, 187 mmol) foi adicionado em porção durante 90 min. A temperatura interna da reação foi monitorada e a reação foi removida do banho de óleo (se necessário) para controlar a exotermia (T_{max} = 55° C). A reação foi monitorada por LC/MS a cada 10 min e estava completa após a adição de 0,83 eq. de hidroxilamina-O-ácido sulfônico. A mistura foi então arrefecida até à temperatura ambiente e foi extraída com 1.000 mL de EtOAc. A fase orgânica foi extraída três vezes com 500 mL de 1 N de HCl, duas vezes com 300 mL de bicarbonato de sódio saturado, uma vez com 200 mL de salmoura, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada por evaporação rotativa para fornecer (2R, 3S)-3-metilex-5-eno-2-sulfonamida (32 g, 181 mmol) como um sólido branco.

[00207] EXEMPLO 1. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11',11'-DIMETIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAENO]-15'-ONA

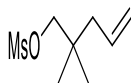


ETAPA 1: 2,2-DIMETILPENT-4-ENO-1-OL



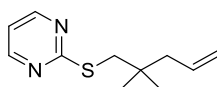
[00208] Em um balão de 100 mL, adicionou-se metil 2,2-dimetilpent-4-enoato (Sigma-Aldrich; 8,40 g, 59,1 mmol), tetrahidroborato de lítio (4,06 mL, 124 mmol) e, em seguida, lentamente (1 ml por cada 5 min) MeOH (5,26 mL, 130 mmol). A reação foi agitada a 22° C durante 2 h. A reação foi então resfriada com 300 mL de H₂O e extraída 2 vezes com 300 mL de Et₂O. A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada e o solvente foi removido por evaporação rotativa (lentamente ao longo de 4 h com banho de H₂O a 0° C e reduzindo-se lentamente a pressão, nenhum produto de rastreo na trap) para fornecer 2,2-dimetilpent-4-eno-1-ol (6,75 g, 59,1 mmol, 100% de rendimento) como um óleo claro.

ETAPA 2: METANOSULFONATO DE 2,2- DIMETILPENT-4-ENO-1-ILA



[00209] A uma solução de 2,2-dimetilpent-4-eno-1-ol (pela Etapa 1, 6,5 g, 56,9 mmol) em DCM (40 mL) arrefecida a -78 ° C foi adicionado MsCl (6,75 mL, 85 mmol). Depois da adição, a mistura foi colocada em um banho de gelo e agitada durante 16 horas (banho estava em temperatura ambiente após 16 h). A reação foi filtrada e diluída com 400 ml de DCM. A camada orgânica foi extraída uma vez com 200 ml de H₂O e novamente com 200 mL de 1N de HCl. A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada para fornecer um óleo cor de laranja. O produto bruto foi purificado em um Combiflash® (80g de ouro e coluna de SiO₂), eluindo com 10% a 50% de EtOAc em heptanos, para fornecer 2,2-dimetilpent-4-eno-1-il metanossulfonato (6,66 g, 34,6 mmol, 60,8% de rendimento) como um óleo límpido.

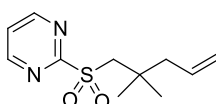
ETAPA 3: 2-((2,2-DIMETILPENT-4-ENO-1-IL)TIO)PIRIMIDINA



[00210] Uma solução de pirimidina-2-tiol (962 mg, 8,58 mmol) e metóxido de sódio (solução a 30% em peso em metanol, 1,825 mL, 9,83 mmol) em MeOH (8 mL) foi tratada com uma solução de 2,2-dimethylpent-4-en-1-ilo metanossulfonato (1.500 mg, 7,80 mmol) em 2 mL de MeOH. À solução foi adicionada 20 ml de DMF e, em seguida, a solução foi desgaseificada fazendo borbulhar argônio através da mistura reacional durante 10 min. A reação foi

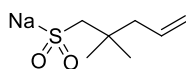
aquecida a 130° C, enquanto ventilava MeOH por meio de duas agulhas de calibre 18 durante 11 h. A reação foi diluída com 300 mL de EtOAc e extraída duas vezes com 200 mL de salmoura. A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada, concentrada e o produto em bruto foi purificado em um Combiflash® (Ouro 24g e coluna de SiO₂), eluindo com 10% a 50% de EtOAc em heptano para se obter 2-((2,2-dimetilpent-4-eno-1-il)tio)pirimidina (1.250 mg, 6,00 mmol, 77% de rendimento) como um óleo transparente.

ETAPA 4: 2-((2,2-DIMETILPENT-4-ENO-1-IL)SULFONIL)PIRIMIDINA



[00211] Em um balão de 25 mL foi adicionado ácido fenilfosfônico (0,056 mL, 0,504 mmol), óxido de tungstato de sódio dihidratado (0,051 mL, 0,504 mmol), sulfato de tetrabutilamônio (50% em peso de solução em H₂O, 0,580 mL, 0,504 mmol) e peróxido de hidrogênio (30% em H₂O, 1,287 mL, 12,60 mmol). A reação foi agitada a 22° C durante 5 min, momento em que 2-((2,2-dimetilpent-4-eno-1-il)tio)pirimidina (a partir da Etapa 3, 1.050 mg, 5,04 mmol) foi adicionado como uma solução em 5 mL de tolueno. A reação foi agitada em 22° C durante 30 minutos do que a 50° C durante 1 h. A reação foi diluída com 300 mL de EtOAc e extraída uma vez com 100 mL de H₂O e depois uma vez com 100 mL de salmoura. A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada, concentrada e o produto bruto foi purificado em um Combiflash® (12g de ouro e coluna de SiO₂), eluindo com 10% a 50% de EtOAc em heptanos para se obter 2-((2,2-dimetilpent-4-eno-1-il)sulfonyl)pirimidina (910 mg, 3,79 mmol, 75% de rendimento) como um óleo límpido.

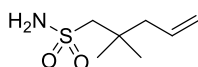
ETAPA 5: 2,2-DIMETILPENT-4-ENO-1-SULFINATO DE SÓDIO



[00212] A um frasco de 100 mL adicionou-se 2-((2,2-dimetilpent-4-eno-1-il)sulfonyl)pirimidina (a partir da Etapa 4, 910 mg, 3,79 mmol) e MeOH (20 mL) momento em que a solução de metóxido de sódio (solução a 30% em peso em metanol, 0,710 mL, 3,79 mmol) foi adicionado a 22° C e a mistura foi agitada durante 45 min. A mistura de reação foi então concentrada por evaporação rotativa e o resíduo foi triturado com Et₂O. O sólido foi recolhido e seco para

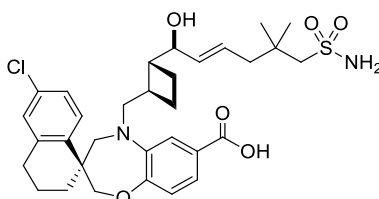
fornecer sódio 2,2-dimetilpent-4-eno-1-sulfinato (465 mg, 2,52 mmol, 66,7% de rendimento) como um sólido cor laranja brilhante.

ETAPA 6: 2,2-DIMETILPENT-4-ENO-1-SULFONAMIDA



[00213] A uma solução de sódio 2,2-dimetilpent-4-eno-1-sulfinato (a partir da Etapa 5, 465 mg, 2,52 mmol) e acetato de sódio (414 mg, 5,05 mmol) em H₂O (20 mL) à temperatura ambiente foi adicionado hidroxilamina-o-ácido sulfônico (571 mg, 5,05 mmol). A mistura foi aquecida a 50° C e agitada durante 1 h, em seguida, agitada à temperatura ambiente durante 4 h. A mistura foi extraída com EtOAc, a fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado em um Combiflash® (12 de ouro e coluna de SiO₂), eluindo com 10% a 50% de EtOAc em heptanos, para fornecer 2,2-dimetilpent-4-eno-1-sulfonamida (246 mg, 1,388 mmol, 55,0% de rendimento) como um sólido branco.

ETAPA 7: ÁCIDO (S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-HIDROXI-5,5-DIMETIL-6-SULFAMOILEX-2-ENO-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPINA-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXÍLICO



[00214] À um balão de 100 mL foi adicionado ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hidroxi-5,5-dimetil-6-sulfamoylhex-2-en-1-yl)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (Intermediário AA12A; 100 mg, 0,196 mmol), 2,2-dimetilpent-4-eno-1-sulfonamida (a partir da Etapa 6, 104 mg, 0,588 mmol) e DCE (2 mL). A solução foi aspergida com argônio durante 15 minutos momento em que cloreto de (1,3-dimesitilimidazolidina-2-ilideno) (2-isopropoxibenzilideno)rutênio(VI) (12,29 mg, 0,020 mmol) foi adicionado como uma solução de 0,2 mL em DCE em temperatura ambiente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h. A mistura de reação foi em seguida borbilhada com ar durante 5 min e filtrada. O

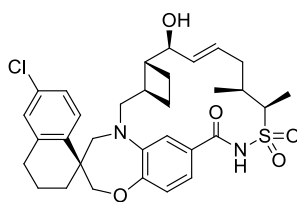
solvente foi removido do filtrado e o produto bruto foi diretamente purificado em um Combiflash® (12g de ouro e coluna de SiO₂), eluindo com 50% - 90% de EtOAc em heptanos + 0,2% de AcOH, para fornecer ácido (S)-6-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hidroxi-5,5-dimetil-6-sulfamoilex-2-eno-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (98 mg, 0,159 mmol, 81% de rendimento) como um sólido branco.

ETAPA 8: 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E)-6-COLORO-7'-HIDROXI-11',11'-DIMETIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAENO]-15'-ONA

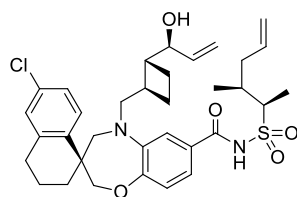
[00215] À um balão de 250 mL contendo ácido (S)-6-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hidroxi-5,5-dimetil-6-sulfamoilex-2-eno-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (a partir da Etapa 7, 98 mg, 0,159 mmol) que foi previamente seco por destilação azeotrópica duas vezes com 5 mL de tolueno, adicionou-se N,N-dimetilpiridina-4-amina (33,0 mg, 0,270 mmol) e 100 mL de DCM. A mistura de reação foi arrefecida até 0° C momento em que cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodi-imida (60,9 mg, 0,318 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 12 h. A mistura foi então resfriada com 100 ml de 1N HCl e extraída com 300 mL de DCM. A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada por evaporação rotativa. O produto bruto foi primeiro purificado em um Combiflash® (12g de ouro e coluna de SiO₂), eluindo com 30% - 70% de EtOAc em heptanos + 0,2% de AcOH, seguido de HPLC de fase reversa preparativa (coluna de 5 µm de C₁₈ Prep da Gemini™; Phenomenex, Torrance, CA; gradiente de eluição de 10% a 90% de MeCN em H₂O, em que ambos os solventes contêm 0,1% de TFA, método de 45 min), para se obter 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E)-6-cloro-7'-hidroxi-11',11'-dimetil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6,0},0^{19,24}]pentacosa [8,16,18,24]tetraeno]-15'-ona (2,5 mg, 4,17 µmol, 2,63% de rendimento) como um sólido branco. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8,35 (br, s., 1H), 7,70 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,18 (dd, J=2,2, 8,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J=2,2 Hz, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,85 - 6,79 (m, 1H), 5,98 - 5,82 (m, 1H), 5,69 (dd, J=8,1, 15,4 Hz, 1H), 4,27 - 4,17 (m, 1H), 4,14 - 4,01 (m, 2H), 4,15 -

3,94 (m, 1H), 3,79 - 3,60 (m, 2H), 3,25 (d, $J=13,3$ Hz, 2H), 3,14 - 2,95 (m, 1H), 2,86 - 2,62 (m, 2H), 2,49 - 2,21 (m, 3H), 2,14 - 1,89 (m, 4H), 1,86 - 1,80 (m, 3H), 1,69 - 1,61 (m, 1H), 1,48 - 1,36 (m, 1H), 1,26 (s, 6H), m/z (ESI, íon positivo) 599,0 (M+H)⁺.

EXEMPLO 2. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-CLORO-7'-HIDRÓXI-11',12'-DIMETIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



ETAPA 1: (S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-HIDROXIALIL)CICLOBUTIL)METIL)-N-(((2R,3S)-3-METILEX-5-ENO-2-IL)SULFONIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPINA-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXAMIDA



[00216] DMAP (3,42 g, 28,0 mmol) foi adicionado a uma solução de ácido (S)-6-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxiálil)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (Intermediário AA11A; 7,7 g, 16,45 mmol) e (2R,3S)-3-metil-hex-5-eno-2-sulfonamida (Intermediário EE22; 5,83 g, 32,9 mmol) em DCM (411 mL) arrefecida para 0° C. Cloridrato de EDC (6,31 g, 32,9 mmol) foi então adicionado lentamente em porções. A mistura foi agitada enquanto se deixava atingir a temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi lavada com 1N HCl e salmoura e a camada aquosa foi re-extraída com EtOAc. Os orgânicos combinados foram secos sobre MgSO₄, filtrados e concentrados. O resíduo oleoso amarelo foi carregado em uma coluna de ouro 220 ISCO e purificada eluindo com 0% a 20% de EtOAc (contendo 0,3% de AcOH)/heptanos para

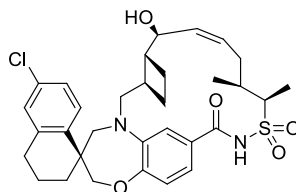
fornecer (S)-6-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxi-2-metil-2H-tetrahidro-2H,2H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida (7,89 g, 12,58 mmol, 76% de rendimento).

ETAPA 2: 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11',12'-DIMETIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-spiro[NAFTHALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAENO]-15'-ONA

[00217] À um reator de 20L coberto de argônio foi carregado 14 L de 1,2-DCE. (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxi-2-metil-2H-tetrahidro-2H,2H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida (18,75 g, 29,9 mmol) foi adicionado como uma solução em 400 mL 1,2-DCE seguido por um enxágue de 400 mL. O reator foi vedado e purgado com argônio. Hoveyda-Grubbs II (1,873 g, 2,99 mmol) foi adicionado como uma solução em 150 mL de 1,2-DCE seguido por um enxágue de 50 mL. O reator foi aquecido até 60° C ao longo de 1 h com uma varredura de argônio da folga e mantido na temperatura durante 9 h. A reação foi resfriada por meio da adição de 2-(2-(viniloxi)etoxi)etanol (1,501 g, 11,36 mmol), arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada em ~ 200 mL de volume por evaporação rotativa. A reação foi transferida para um RBF de 1 L e diluída até ao volume de 500 mL com 1,2-DCE. A reação foi tratada com 52 g de Si-tiol da Silicycle (SiliCycle Inc., Quebec City, Quebec CANADÁ Cat n° R51030B) com agitação durante 9 h a 40° C, filtrada e lavada com 2 x 65 mL de DCM. A solução foi passada através de um copo de filtro Whatman GF/F (GE Healthcare Bio-Sciences Pittsburgh, PA, EUA) para proporcionar uma solução amarela transparente. A reação foi concentrada para se obter uma massa de produto bruto de 27,4 g. O resíduo foi transformado em pasta em 250 ml de IPAc e evaporado até à secura por três vezes. A reação foi suspensa em 270 ml de IPAc, aquecida para dissolução, deixada arrefecer até à temperatura ambiente e agitada durante 18. Os sólidos foram filtrados e lavados com 65 ml de IPAc. O sólido foi seco ao ar durante 30 min, em seguida, colocado sob alto vácuo durante 3 horas para se obter 12,56g de 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-cloro-7'-hidroxi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2H,15'h-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia

[1,14]diazatetraciclo[14,7.2.0^{3,6}0,0^{19,24}]pentacosa [8,16,18,24]tetraeno]-15'-ona que é 91,7%, em peso. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,06 (s, 1 H), 7,71 (d, *J*=8,56 Hz, 1 H), 7,17 (dd, *J*=8,44, 2,32 Hz, 1 H), 7,09 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H), 6,91 (s, 3 H), 5,81 (ddd, *J*=14,92, 7,82, 4,16 Hz, 1 H), 5,71 (dd, *J*=15,41, 8,31 Hz, 1 H), 4,16 - 4,26 (m, 2 H), 3,83 (d, *J*=14,43 Hz, 1 H), 3,69 (d, *J*=14,43 Hz, 1 H), 3,25 (d, *J*=14,43 Hz, 1 H), 3,04 (dd, *J*=15,28, 9,66 Hz, 1 H), 2,68 - 2,84 (m, 2 H), 2,41 (app qd, *J*=9,80, 3,70 Hz, 1 H), 2,25 - 2,34 (m, 1 H), 1,93 - 2,00 (m, 5 H), 1,74 - 2,11 (m, 9 H), 1,62 - 1,73 (m, 1 H), 1,43 (d, *J*=7,09 Hz, 3 H) 1,35 - 1,42 (m, 1 H) 1,03 (d, *J*=6,60 Hz, 3 H), MS (ESI, íon positivo) *m/z* 599,2 (M+H)⁺.

EXEMPLO 3. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'S,12'S)-6-CLORO-7'-HIDRÓXI-11',12'-DIMETIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}0,0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



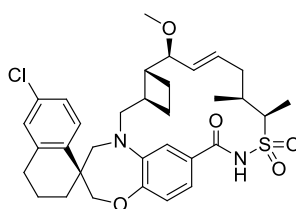
[00218] Um RBF de 1.000 mL foi carregado com (S)-6-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxialil)ciclobutil)metil)-N-(((2R,3S)-3-metilhex-5-eno-2-il)sulfonil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida (Exemplo 2, Etapa 1, 710 mg, 1,132 mmol) e DCM (569,00 ml). A solução foi aspergida com argônio durante 15 minutos, em seguida, Hoveyda-Grubbs II (70,9 mg, 0,113 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada a 45° C durante 15 h. A mistura de reação foi espargida com ar durante 20 min enquanto se arrefecia até à temperatura ambiente, depois, concentrada sob pressão reduzida. O óleo bruto foi absorvido sobre um tampão de gel de SiO₂ e purificado através de uma coluna de ouro ISCO de 220 g, eluindo com 10-20 (15 min)-50% de EtOAc (contendo 0,3% de AcOH) em heptanos durante 36 minutos para proporcionar 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'S,12'R)-6-cloro-7'-hidroxi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2H,15'h-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}0,0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraeno]-15'-ona (Exemplo 3) como o isômero menor de eluição primária seguido por 13',13'-

dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-cloro-7'-hidroxi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2H,15'h-spiro[naftaleno-1,22']-

[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6,0}^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraeno]-15'-ona (Exemplo 2) como o isômero maior de eluição secundária. O material semipuro assim obtido foi carregado em uma coluna em gel de SiO₂ e purificado eluindo com acetona a 5% em DCM para proporcionar o composto do título. ¹H NMR (500MHz, CD₂Cl₂) δ 8,83 (br, s,, 1H), 7,71 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,17 (dd, J=2,3, 8,4 Hz, 1H), 7,11 (dd, J=1,6, 8,2 Hz, 1H), 7,09 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,93 (d, J=8,1 Hz, 1H), 5,82 - 5,75 (m, 1H), 5,67 (dd, J=6,5, 11,4 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,12 - 4,05 (m, 2H), 3,85 - 3,76 (m, 2H), 3,67 (d, J=14,4 Hz, 1H), 3,25 (d, J=14,4 Hz, 1H), 3,28 - 3,19 (m, 1H), 2,83 - 2,65 (m, 3H), 2,38 - 2,23 (m, 2H), 2,19 - 2,11 (m, 2H), 2,10 - 1,99 (m, 3H), 1,97 - 1,87 (m, 2H), 1,87 - 1,80 (m, 1H), 1,79 - 1,70 (m, 2H), 1,47 (d, J=7,3 Hz, 3H), 1,47 - 1,40 (m, 1H), 1,06 (d, J=6,6 Hz, 3H), MS (ESI, íon positivo) *m/z* 599,1 (M+H)⁺.

EXEMPLO 4. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-7'-METÓXI-11',12'-DIMETIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22']-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0}^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAENO]-15'-ONA



[00219] À uma pasta de 13', 13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-cloro-7'-hidroxi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2H,15'h-spiro[naftaleno-1,22']-

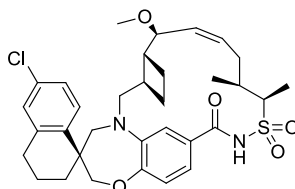
[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6,0}^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraeno]-15'-ona (Exemplo 2; 32,6 g, 49,1 mmol) (contendo 9,8% de tolueno, material de partida não era completamente solúvel em Me-THF) e MeI (15,2 mL, 245 mmol) em Me-THF (820 mL) foi adicionado KHMDS (1,0 M em THF, 167 mL, 167 mmol) gota a gota durante 30 min, mantendo a temperatura de reação entre - 44° C e - 38° C sob N₂. Depois, a mistura foi agitada a - 44° C durante 30 min, a reação foi

deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada durante 1,5 h (LC/MS confirmou que a reação estava completa). A mistura de reação foi arrefecida até 5° C, resfriada (170 mL de NH₄Cl aquoso saturado e 170 mL de H₂O), mantendo a temperatura entre 5° C e 14° C e acidificado (340 mL de ácido cítrico aquoso a 10%). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi re-extraída com EtOAc (500 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (3 × 500 mL), secas (MgSO₄), e concentradas sob pressão reduzida para proporcionar o composto desejado bruto (30,1 g, 49,1 mmol, quantitativamente) (pureza > 98% sem mais de 1% de impureza maior pela HPLC) como um sólido amarelo brilhante. Após a mesma reação em escala ter se repetido quatro vezes, todos os produtos brutos (4 × 49,1 mmol = 196 mmol) foram dissolvidos em EtOAc, combinados e concentrados sob pressão reduzida. Em seguida, o produto bruto combinado foi recristalizado como se segue: etanol (800 mL) foi adicionado ao produto bruto e a solução de pasta resultante foi agitada enquanto se aquece a solução durante 20 min. H₂O (250 mL) foi adicionado gota a gota durante 30 min a temperatura ambiente e a suspensão foi arrefecida até 0° C. Depois a pasta foi mantida em um banho de gelo durante 4 h, o produto sólido foi filtrado através de papel de filtro. A torta de filtro foi enxaguada com gelo 30% H₂O em EtOH (300 mL) e seca ao ar durante 2 dias. O produto foi adicionalmente seco sob vácuo alto a 40° C durante 4 dias para proporcionar o composto alvo puro (115 g, 188 mmol, 96% de rendimento) como um sólido branco. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,91 (s, 1 H), 7,65 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,27 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1 H), 7,17 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 7,04 (dd, *J* = 8,2, 2,0 Hz, 1 H), 6,90 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 6,76 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 5,71 (ddd, *J* = 15,1, 9,7, 3,5 Hz, 1 H), 5,50 (ddd, *J* = 15,2, 9,2, 1,1 Hz, 1 H), 4,08 (qd, *J* = 7,2, 7,2, 7,2, 1,5 Hz, 1 H), 4,04 (d, *J* = 12,3 Hz, 1 H), 3,99 (d, *J* = 12,3 Hz, 1 H), 3,73 (d, *J* = 14,9 Hz, 1 H), 3,56 (d, *J* = 14,1 Hz, 1 H), 3,53 (dd, *J* = 9,1, 3,3 Hz, 1 H), 3,19 (d, *J* = 14,1 Hz, 1 H), 3,09 (s, 3 H), 3,03 (dd, *J* = 15,4, 10,4 Hz, 1 H), 2,79 (dt, *J* = 17,0, 3,5, 3,5 Hz, 1 H), 2,69 (ddd, *J* = 17,0, 10,7, 6,3 Hz, 1 H), 2,44-2,36 (m, 1 H), 2,24-2,12 (m, 2 H), 2,09 (ddd, *J* = 15,5, 9,6, 2,3 Hz, 1 H), 1,97 (dt, *J* = 13,6, 3,6, 3,6 Hz, 1 H), 1,91-1,80 (m, 4 H), 1,80-1,66 (m, 3 H), 1,38 (td, *J* = 12,3, 12,3, 3,5 Hz, 1 H), 1,33 (d, *J* = 7,2 Hz, 3 H), 0,95 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H); [α]_D (24°C, c = 0,0103 g/mL, DCM) = - 86,07 °; m,p, 222,6 - 226,0°C; FT-IR (KBr): 3230 (b), 2931 (b), 1688 (s),

1598 (s), 1570 (s), 1505 (s), 1435 (s), 1384 (s), 1335 (s), 1307 (s), 1259 (s), 1155 (s), 1113 (s), 877 (s), 736 (s) cm^{-1} ; Anal. Calcd. for $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$: C, 64,64; H, 6,74; N, 4,57; Cl, 5,78; S, 5,23. Encontrado: C, 64,71; H, 6,81; N, 4,65; Cl, 5,81; S, 5,11; HRMS (ESI) m/z 613.2493 $[\text{M} + \text{H}]^+$ ($\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$ requer 613.2503).

[00220] O licor mãe foi concentrado sob pressão reduzida e purificação posterior do resíduo por cromatografia em coluna flash (200 g de SiO_2 , 10% e 10% a 45% e 45% de ETOA/Hex w/0,3% de AcOH, gradiente de eluição) proporcionou o produto puro adicional (3,1 g, 5,1 mmol, 2,6%) como um sólido esbranquiçado.

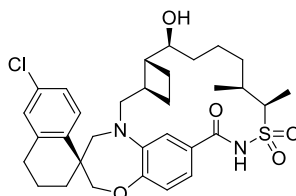
EXEMPLO 5. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'S,12'R)-6-CLORO-7'-METOXI-11',12'-DIMETIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAENO]-15'-ONA



[00221] À uma solução de (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'S,12'R)-6-cloro-7'-hidroxi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2h,15'h-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraeno]-15'-ona 13',13'-dióxido (Exemplo 3; 34 mg; 0,057 mmol) in THF arrefecido a 0°C foi adicionado hidreto de sódio (60% de dispersão em óleo mineral; 22,70 mg, 0,567 mmol). A mistura de reação foi agitada a 0 °C durante 20 min e, em seguida Mel (0,018 mL, 0,284 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h, depois, resfriada com NH_4Cl e diluída com EtOAc. A camada orgânica secou sobre (MgSO_4) e foi concentrada. A purificação do material bruto por cromatografia em coluna eluindo com 10-40% de EtOAc (contendo 0,3% de AcOH)/heptanos forneceu (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'S,12'R)-6-cloro-7'-metoxi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2h,15'h-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraeno]

-15'-ona 13',13'-dióxido (34 mg, 0,054 mmol, 95% de rendimento). ^1H NMR (400MHz, CD_2Cl_2) δ 8,29 (s, 1H), 7,71 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J=2,2$, 8,5 Hz, 1H), 7,09 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 7,01 (dd, $J=1,6$, 7,8 Hz, 1H), 6,92 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,90 - 5,80 (m, 1H), 5,54 (t, $J=10,2$ Hz, 1H), 4,14 - 4,04 (m, 3H), 3,87 - 3,79 (m, 2H), 3,73 (d, $J=14,7$ Hz, 1H), 3,32 (d, $J=14,5$ Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,28 - 3,19 (m, 1H), 2,82 - 2,73 (m, 2H), 2,62 (t, $J=10,6$ Hz, 1H), 2,55 - 2,44 (m, 1H), 2,29 - 2,21 (m, 1H), 2,10 - 1,97 (m, 4H), 1,97 - 1,80 (m, 4H), 1,75 (dd, $J=8,9$, 18,7 Hz, 1H), 1,48 (d, $J=7,4$ Hz, 3H), 1,43 (br, s, 1H), 1,08 (d, $J=6,5$ Hz, 3H), MS (ESI, íon positivo) m/z 613,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

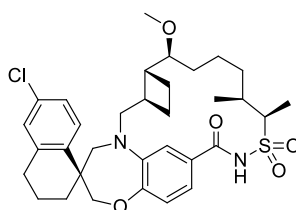
EXEMPLO 6. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROX-11',12'-DIMETIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[16,18,24]TRIENO]-15'-ONA



[00222] Uma mistura de 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-cloro-7'-hidroxi-11', 12'-dimetil-3,4-di-hidro-2H,15'h-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraeno]-15'-ona (Exemplo 2, 7,5 mg, 0,013 mmol) e platina (IV) óxido (2,84 mg, 0,013 mmol) em EtOAc (1,536 mL) foi agitada sob uma atmosfera de H_2 (Balão) à temperatura ambiente durante 45 min. A mistura da reação foi então filtrada através de um filtro de seringa. O material bruto foi purificado por cromatografia através de uma coluna em gel da Redi-Sep® pré-embalada de SiO_2 (4 g), eluindo com 15 % a 50 % de EtOAc (contendo 0,3% de AcOH)/heptanos para fornecer o produto do título. ^1H NMR (400MHz, CD_2Cl_2) δ 8,24 (br, s, 1H), 7,71 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J=2,3$, 8,4 Hz, 1H), 7,09 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J=2,0$, 8,0 Hz, 1H), 6,93 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 4,10 (s, 2H), 4,05 (ddd, $J=1,2$, 7,2, 14,3 Hz, 1H), 3,82 (d, $J=15,3$ Hz, 1H), 3,74-3,69 (br, S, 1H), 3,68 (d, $J=14,3$ Hz, 1H), 3,23 (d, $J=14,3$ Hz, 1H), 3,06 (dd, $J=7,3$, 15,4 Hz, 1H), 2,84 - 2,68 (m,

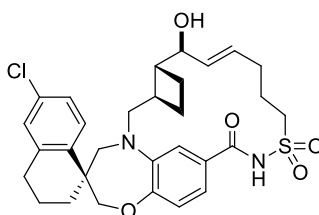
2H), 2,38 (d, $J=3,5$ Hz, 2H), 2,08 - 1,96 (m, 3H), 1,96 - 1,88 (m, 1H), 1,88 - 1,75 (m, 2H), 1,74 - 1,56 (m, 4H), 1,47 (d, $J=12,1$ Hz, 2H), 1,40 (d, $J=7,2$ Hz, 3H), 1,32 - 1,26 (m, 2H), 1,23 - 1,15 (m, 2H), 1,00 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), MS (ESI, íon positivo) m/z 601,2 ($M+H$)⁺.

EXEMPLO 7. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)-6-CLORO-7'-METOXI-11',12'-DIMETIL-3,4-DIHI-DRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[16,18,24]TRIENO]-15'-ONA

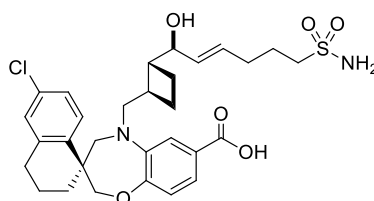


[00223] O composto do título foi sintetizado a partir de uma mistura de 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-cloro-7'-metoxi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraeno]-15'-ona, (Exemplo 4) seguindo o procedimento descrito no Exemplo 6. ¹H NMR (500MHz, CD₂Cl₂) δ 8,14 (s, 1H), 7,72 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J=2,2, 8,6$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 6,95 (dd, $J=2,0, 8,1$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 4,10 (s, 2H), 4,07 (ddd, $J=1,2, 7,1, 14,2$ Hz, 1H), 3,81 (dd, $J=2,0, 15,2$ Hz, 1H), 3,68 (d, $J=14,2$ Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,22 (dd, $J=9,0, 14,4$ Hz, 1H), 3,03 (dd, $J=8,6, 15,4$ Hz, 1H), 2,83 - 2,69 (m, 2H), 2,60 - 2,51 (m, 1H), 2,41 - 2,32 (m, 1H), 2,07 - 2,01 (m, 1H), 1,99 - 1,88 (m, 2H), 1,88 - 1,77 (m, 1H), 1,76 - 1,68 (m, 1H), 1,68 - 1,58 (m, 2H), 1,53 - 1,46 (m, 2H), 1,45 - 1,42 (m, 1H), 1,40 (d, $J=7,1$ Hz, 3H), 1,29 (br s, 1H), 1,25 - 1,21 (m, 2H), 1,20 - 1,10 (m, 2H), 0,99 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), MS (ESI, íon positivo) m/z 615,1 ($M+H$)⁺.

EXEMPLO 8. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E)-6-CLORO-7'-HI-DROXI-3,4-DIHI-DRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAENO]-15'-ONA



ETAPA 1: ÁCIDO (S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-HIDROXI-6-SULFAMOILEX-2-ENO-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPINA-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXÍLICO



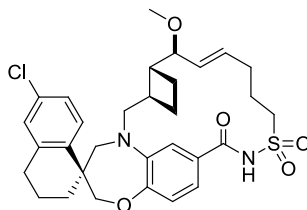
[00224] A um balão de 100 ml de ácido (S)-6-cloro-5-(((1R, 2R)-2-((S,E)-1-hidroxi-hex-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (Intermediário AA12A; 500 mg, 0,980 mmol), pent-4-eno-1-sulfonamida (Intermediário EE19; 878 mg, 5,88 mmol), e DCE (14 mL). A solução foi aspergida com argônio durante 15 minutos momento em que Hoveyda-Grubbs II (61,4 mg, 0,098 mmol) foi adicionado como uma solução de 0,2 mL em DCE à temperatura ambiente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente e aspergida com argônio (o frasco foi ventilado) durante 2 h. A mistura de reação foi em seguida borbulhada com ar durante 5 min e filtrada para separar o homodímero de sulfonamida insolúvel. O produto bruto foi purificado em Combiflash® (24g de ouro e coluna de SiO₂), eluindo com 50% - 90% de EtOAc em heptanos + 0,2% AcOH) para fornecer ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hidroxi-6-sulfamoilex-2-eno-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2h,2'h-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (439 mg, 0,745 mmol, 76 % de rendimento) como um sólido branco.

ETAPA 2: 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E)-6-CLORO-7'-HIDROXI-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAENO]-15'-ONA

[00225] À um balão de 1 L contendo ácido de (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-

2-((S,E)-1-hidroxi-6-sulfamoilex-2-eno-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (pela Etapa 1, 439 mg, 0,745 mmol), que foi previamente seco por destilação azeotrópica duas vezes com 10 mL de tolueno, foi adicionado N,N-dimetilpiridina-4-amina (155 mg, 1,267 mmol) e 400 mL de DCM. A mistura de reação foi arrefecida até 0° C momento em que cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodi-imida (286 mg, 1,490 mmol) foi adicionado lentamente. A reação foi então agitada à temperatura ambiente durante 18 h. A mistura foi resfriada com 200 ml de 1N de HCl e extraída com 600 mL de EtOAc. A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada por evaporação rotativa. O produto bruto foi purificado em um Combiflash® (24g de coluna de SiO₂ ouro), eluindo com 30% - 70% de EtOAc em heptanos para fornecer o composto do título como um sólido branco. ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7,75 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,20 (dd, J=2,9, 7,6 Hz, 1H), 7,12 (d, J=3,7 Hz, 1H), 7,00 (dd, J=1,7, 8,8 Hz, 1H), 6,94 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,88 (d, J=2,2 Hz, 1H), 5,95 - 5,86 (m, 1H), 5,70 (dd, J=8,8, 15,9 Hz, 1H), 4,25 - 4,19 (m, 1H), 4,22 (dd, J=4,4, 8,6 Hz, 1H), 4,14 - 4,06 (m, 3H), 4,14 - 4,05 (m, 3H), 3,84 (d, J=15,2 Hz, 1H), 3,68 (d, J=15,2 Hz, 1H), 3,09 (dd, J=8,3, 15,9 Hz, 1H), 2,87 - 2,74 (m, 2H), 2,45 - 2,30 (m, 3H), 2,14 - 1,88 (m, 5H), 1,86 - 1,69 (m, 4H), m/z (ESI, íon positivo) 571,2 (M+H)⁺.

EXEMPLO 9. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E)-6-CLORO-7'-METOXI-3,4-DIHI-DRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAENO]-15'-ONA

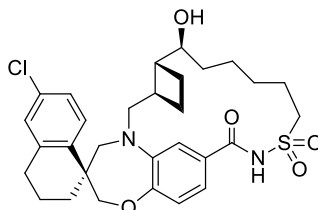


[00226] A um balão de 100 mL foi adicionado 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E)-6-cloro-7'-hidroxi-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraeno]-15'-ona (Exemplo 8, 138 mg, 0,242 mmol), THF (10 mL) e hidreto de sódio (29,0 mg, 1,208 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos momento em que Mel (0,092 mL, 1,480 mmol) foi adicionado. A reação

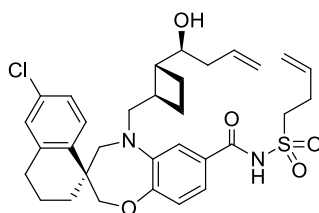
foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas momento em que hidreto de sódio adicional (58,0 mg, 2,42 mmol) e Mel (0,092 mL, 1,480 mmol) foram adicionados e a reação foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h adicionais. A reação foi resfriada com 100 ml de NH₄Cl saturado e extraída com 400 mL de EtOAc. A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada e o solvente foi removido por evaporação rotativa. O produto bruto foi purificado em um Combiflash® (12g de coluna de SiO₂ ouro), eluindo com 10% a 50% de EtOAc em heptanos para fornecer 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E)-6-cloro-7'-metoxi-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-

[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraeno]-15'-ona (120 mg, 0,205 mmol, 85 % de rendimento) como um sólido esbranquiçado. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8,02 (s, 1H), 7,70 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J*=2,2, 8,5 Hz, 1H), 7,10 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 6,97 - 6,87 (m, 2H), 6,84 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 5,88 (ddd, *J*=5,2, 8,1, 15,1 Hz, 1H), 5,53 (dd, *J*=8,7, 15,4 Hz, 1H), 4,30 (ddd, *J*=4,8, 9,8, 15,0 Hz, 1H), 4,15 - 3,98 (m, 2H), 3,84 - 3,69 (m, 2H), 3,67 (dd, *J*=3,8, 8,7 Hz, 1H), 3,36 - 3,21 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,01 (dd, *J*=10,3, 15,2 Hz, 1H), 2,87 - 2,64 (m, 2H), 2,52 - 2,29 (m, 3H), 2,25 - 1,91 (m, 5H), 1,88 - 1,75 (m, 3H), 1,71 - 1,60 (m, 2H), 1,41 (t, *J*=12,4 Hz, 1H), *m/z* (ESI, íon positivo) 585,0 (M+H)⁺.

EXEMPLO 10. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-3,4-DIHIIDRO-2H,15'SPIRO[NAFTALENO-1,22'[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[16,18,24]TRIENO]-15'-ONA

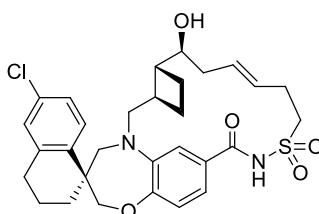


Etapa 1: (1'S)-N-(BUT-3-EN-1-ILSULFONIL)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-(1-HIDROXIBUT-3-ENO-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPINA-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXAMIDA



[00227] DMAP (0,830 g, 6,80 mmol) foi adicionado a uma solução de ácido (S)-6-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxibut-3-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (Intermediário AA13A; 1,82 g, 3,78 mmol) e but-3-eno-1-sulfonamida (EE15; 1,873 g, 13,86 mmol) em DCM (140 ml) que foi arrefecida a 0 °C. EDC (1,303 g, 6,80 mmol) foi adicionado porção por porção e agitado à temperatura ambiente durante 16 h. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (400 mL), lavada com solução de 1N HCl (2x5 mL), salmoura (3 ml), seca sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada. O resíduo foi carregado para uma coluna ouro ISCO de 80 g e eluído com 0% a 15% de EtOAc (contendo 0,3% de AcOH)/Hex (contendo 0,3% de AcOH) para proporcionar o composto do título (2,09 g) como um sólido branco. m/z (ESI, íon positivo) 599,0 (M+H)⁺.

Etapas 2: 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,9'E)-6-CLORO-7'-HIDROXI-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[9,16,18,24]TETRAENO]-15'-ONA



[00228] Um RBF de 1 L foi carregado com (1'S)-N-(but-3-eno-1-ilsulfonil)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-(1-hidroxibut-3-eno-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida (a partir da Etapa 1, 1,02 g, 1,70 mmol) em tolueno (587 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 10 min para dissolver o material de partida sólido e, em seguida, submetida a três ciclos de evacuação/enchimento com N₂. À solução homogênea adicionou-se uma solução de Hoveyda-Grubbs II (0,213 g, 0,340 mmol) em tolueno (20 mL). Depois a mistura foi agitada a 106° C sob N₂

durante 75 min, foi soprado ar durante 10 minutos para desativar o catalisador e, em seguida, foi concentrada. O resíduo foi carregado em uma coluna de ouro ISCO de 330 g e eluído com 0% a 25% de EtOAc (contendo 0,3% de AcOH)/Hex (contendo 0,3% de AcOH). O segundo pico foi o composto do título (0,27 g) como um sólido branco. ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 9,96 (br, s,, 1H), 7,78-7,65 (m, 1H), 7,37 (dd, $J=1,96$, 8,22 Hz, 1H), 7,16 (dd, $J=2,35$, 8,61 Hz, 1H), 7,10 (d, $J=2,15$ Hz, 1H), 7,04 (br, s,, 1H), 6,98(m, 1H), 5,66-5,47 (m, 2H), 4,23-4,09 (m, 2H), 3,98 (ddd, $J=5,18$, 10,56, 15,55 Hz, 1H), 3,86 (dd, $J=3,81$, 9,49 Hz, 1H), 3,64-3,49 (m, 2H), 3,38 (td, $J=4,74$, 15,36 Hz, 2H), 2,92 (br, s,, 1H), 2,81 (br, s,, 1H), 2,79-2,73 (m, 2H), 2,73-2,63 (m, 1H), 2,52 (d, $J=12,72$ Hz, 1H), 2,40-2,25 (m, 2H), 2,18 (d, $J=8,22$ Hz, 1H), 2,01-1,52 (m, 8H), m/z (ESI, íon positivo) 571,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

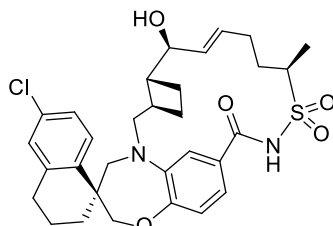
Etapas 3: 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S)-6-COLORO-7'-HIDROXI-3,4-DIHIDRO-2H,15'SPIRO[NAFTALENO-1,22'[20]OXA[13]TIA[1,14] DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[16,18,24]TRIENO]-15'-ONA

[00229] Uma mistura de 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,9'E)-6-cloro-7'-hidroxi-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[9,16,18,24]tetraeno]-15'-ona (pela Etapa 2, 0,112 g, 0,196 mmol) e óxido de platina (IV) (0,045 g, 0,196 mmol) em EtOAc (33 mL) foi agitada sob H_2 em temperatura ambiente durante 3 h. A mistura foi filtrada através de filtro de seringa para remover o catalisador sólido e a solução foi concentrada para prover o composto do título (112 mg) como um sólido branco. ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,93 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,15 (m, 3H), 7,09 (d, $J=2,35$ Hz, 1H), 6,95 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,78-3,62 (m, 4H), 3,46-3,34 (m, 1H), 3,26 (d, $J=14,28$ Hz, 1H), 3,16 (dd, $J=9,00$, 15,26 Hz, 1H), 2,82-2,71 (m, 2H), 2,45-2,33 (m, 1H), 2,26-2,16 (m, 1H), 2,08-1,16 (m, 17H), m/z (ESI, íon positivo) 573,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

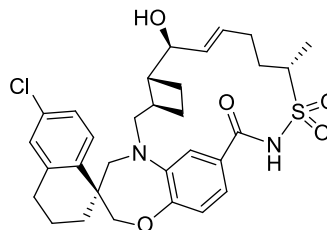
EXEMPLO 11. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-COLORO-7'-HIDROXI-12'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAENO]-15'-ONA E

EXEMPLO 12. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'S)-6-COLORO-7'-HIDROXI-12'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,

24]TETRAENO]-15'-ONA



Exemplo 11



Exemplo 12

[00230] O composto do título foi preparado em uma maneira análoga à descrita no Exemplo 2 usando uma mistura de (R)-hex-5-eno-sulfonamida (Intermediário EE20) e de (S)-hex-5-eno-sulfonamida (Intermediário EE202) e o produto desejado 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-cloro-7'-hidroxi-12'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22']-

[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraeno]-15'-ona (o 1° epímero fora do HPLC de fase reversa preparativo, Exemplo 11) e 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'S)-6-cloro-7'-hidroxi-12'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22']-

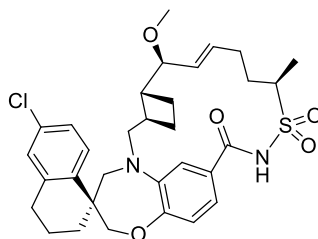
[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraeno]-15'-ona (o 2° epímero fora do HPLC de fase reversa preparativo, Exemplo 12) foram isolados. Estrutura de co-cristal do Exemplo 11 confirma que o grupo metil na posição 12 tem uma estereoquímica R. 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-cloro-7'-hidroxi-12'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22']-

[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraeno]-15'-ona: ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7,74 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, J=3,5, 11,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,01 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,94 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,89 - 5,81 (m, 1H), 5,73 (dd, J=7,4, 14,5 Hz, 1H), 4,22 (dd, J=3,5, 7,6 Hz, 1H), 4,18 - 4,12 (m, 1H), 4,09 (d, J=2,0 Hz, 2H), 3,85 (d, J=15,1 Hz, 1H), 3,85 (d, J=15,3 Hz, 1H), 3,68 (d, J=14,1 Hz, 1H), 3,08 (dd, J=10,2, 15,1 Hz, 1H), 2,87 - 2,73 (m, 2H), 2,48 - 2,18 (m, 4H), 2,11 (d, J=13,7 Hz, 1H), 2,05 - 1,65 (m, 8H), 1,52 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,47 - 1,41 (m, 1H). m/z (ESI, íon positivo) 585,2 (M+H)⁺; 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'S)-6-cloro-7'-hidroxi-12'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22']-

[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo

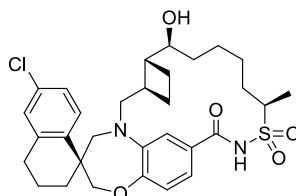
[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraeno]-15'-ona: ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7,73 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J*=2,5, 8,6 Hz, 1H), 7,13 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 7,12 - 7,10 (m, 1H), 7,05 (dd, *J*=1,8, 8,0 Hz, 1H), 6,94 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 5,93 - 5,83 (m, 1H), 5,65 (dd, *J*=5,5, 15,5 Hz, 1H), 4,12 (d, *J*=6,8 Hz, 2H), 4,06 (dd, *J*=4,1, 10,2 Hz, 1H), 3,91 (dd, *J*=6,3, 12,5 Hz, 1H), 3,67 - 3,55 (m, 2H), 3,53 - 3,46 (m, 1H), 3,29 - 3,08 (m, 1H), 2,88 - 2,70 (m, 2H), 2,64 - 2,52 (m, 1H), 2,49 - 2,31 (m, 2H), 1,98 - 1,91 (m, 3H), 1,99 - 1,89 (m, 4H), 1,86 - 1,73 (m, 4H), 1,49 (d, *J*=7,4 Hz, 3H), *m/z* (ESI, íon positivo) 585,2 (M+H)⁺.

EXEMPLO 13. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-CLORO-7'-METOXI-12'-METIL-3,4-DIHI-DRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAENO]-15'-ONA

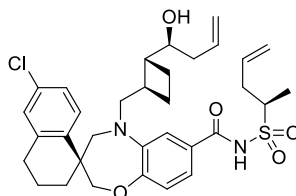


[00231] O composto do título foi preparado de maneira análoga à descrita no Exemplo 4 usando (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-cloro-7'-hidroxi-12'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraeno]-15'-ona 13',13'-dióxido (Exemplo 11) e o produto desejado 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-cloro-7'-metoxi-12'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraeno]-15'-ona foi isolado como um sólido branco. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7,75 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J*=1,8, 8,8 Hz, 1H), 7,12 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,00 (dd, *J*=2,2, 7,8 Hz, 1H), 6,95 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,86 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 5,92 - 5,84 (m, 1H), 5,58 (dd, *J*=9,0, 15,1 Hz, 1H), 4,85 - 4,85 (m, 1H), 4,20 (ddd, *J*=3,0, 6,7, 9,8 Hz, 1H), 4,08 (d, *J*=2,2 Hz, 2H), 3,86 (d, *J*=15,3 Hz, 1H), 3,73 (dd, *J*=2,9, 8,6 Hz, 1H), 3,67 (d, *J*=14,1 Hz, 1H), 3,26 - 3,23 (m, 3H), 3,08 (dd, *J*=10,3, 15,2 Hz, 1H), 2,88 - 2,72 (m, 2H), 2,54 - 2,25 (m, 4H), 2,12 (d, *J*=13,1 Hz, 1H), 1,99 - 1,71 (m, 7H), 1,53 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,50 - 1,40 (m, 1H), *m/z* (ESI, íon positivo) 599,2 (M+H)⁺.

EXEMPLO 14. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-12'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[16,18,24]TRIENO]-15'-ONA



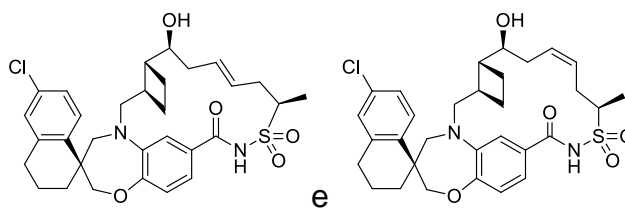
ETAPA 1: (S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-HIDROXIBUT-3-ENO-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-N-((R)-PENT-4-ENO-2-ILSULFONIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPINA-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXAMIDA



[00232] O composto do título foi sintetizado a partir de ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxibut-3-eno-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (Intermediário AA13A; 166 mg, 0,344 mmol) e (R)-pent-4-eno-2-sulfonamida (Intermediário EE17; 87 mg, 0,585 mmol) seguindo o procedimento descrito no Exemplo 2, Etapa 1. A Purificação do material bruto forneceu (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxibut-3-eno-1-il)ciclobutil)metil)-N-((R)-pent-4-eno-2-ilsulfonil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida (134 mg, 0,219 mmol, 63,5% de rendimento).

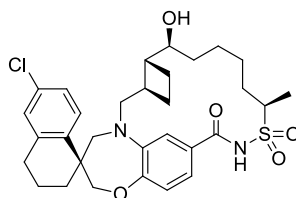
[00233] ETAPA 2. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,9'E,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-12'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[9,16,18,24]TETRAENO]-15'-ONA E 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,9'Z,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-12'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[9,16,18,24]TETRAENO]-15'-ONA



[00234] Um RBF de 500 mL foi carregado com (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxi-but-3-eno-1-il)ciclobutil)metil)-N-((R)-pent-4-eno-2-ilsulfonil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida (134 mg, 0,219 mmol) em tolueno (146,00 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 10 min para dissolver o material de partida sólido e, em seguida, submetida a três ciclos de evacuação/enchimento com N₂. À solução homogênea adicionou-se uma solução de Hoveyda-Grubbs II (27,4 mg, 0,044 mmol) em tolueno (8 mL) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada a 106 ° C sob N₂ durante 80 min. O ar foi soprado através da solução durante 10 minutos para desativar o catalisador e, em seguida, a mistura foi concentrada. O óleo escuro bruto foi absorvido sobre um tampão de gel SiO₂ e purificado por cromatografia através de uma coluna ISCO de 24 g, eluindo com 10% a 20% a 40% de EtOAc (contendo 0,3% de AcOH) em Hex ao longo de 90 min. para proporcionar uma mistura dos compostos do título.

ETAPA 3: 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-12'-METIL-3,4-DIHIRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[16,18,24]TRIENO]-15'-ONA

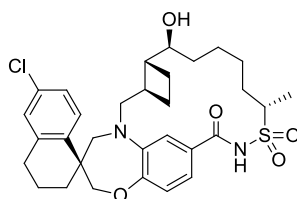


[00235] O composto do título (94 mg, 0,160 mmol, 79% de rendimento) foi sintetizado a partir de uma mistura de 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,9'E,12'R)-6-cloro-7'-hidroxi-12'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[9,16,18,24]tetraeno]

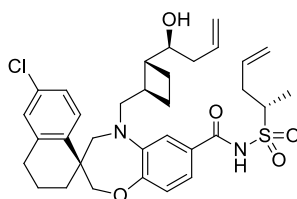
-15'-ona e 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,9'Z,12'R)-6-cloro-7'-hidroxi-12'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22']-

[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[9,16,18,24]tetraeno]-15'-ona (a partir da Etapa 2, 119 mg, 0,203 mmol) seguindo o procedimento descrito para o Exemplo 6. ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 9,03 (br, s,, 1H), 7,71 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,16 (dd, J=2,3, 8,4 Hz, 1H), 7,13 (dd, J=2,2, 8,2 Hz, 1H), 7,10 (br, s,, 1H), 7,09 (d, J=2,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J=8,2 Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,86 (td, J=5,3, 6,8 Hz, 1H), 3,74 (d, J=14,1 Hz, 1H), 3,70 (br, s,, 1H), 3,65 (d, J=14,9 Hz, 1H), 3,25 (d, J=14,1 Hz, 1H), 3,13 (dd, J=8,2, 15,5 Hz, 1H), 2,85 - 2,68 (m, 2H), 2,44 (quin, J=8,8 Hz, 1H), 2,25 (ddd, J=5,5, 9,6, 17,8 Hz, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 2H), 1,89 (dt, J=5,0, 9,5 Hz, 2H), 1,85 - 1,77 (m, 2H), 1,76 - 1,68 (m, 2H), 1,68 - 1,60 (m, 4H), 1,60 - 1,50 (m, 3H), 1,48 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1,46 - 1,35 (m, 2H), MS (ESI, íon positivo) m/z 587,1 (M+H)⁺.

EXEMPLO 15. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,12'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-12'-METIL-3,4-DIHIIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22']-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[16,18,24]TRIENO]-15'-ONA



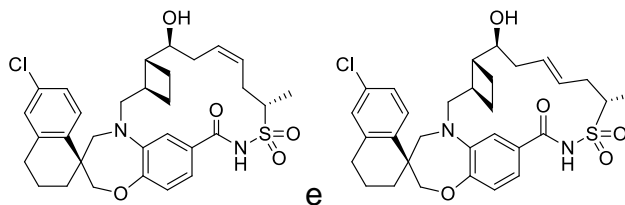
ETAPA 1: (S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-HIDROXIBUT-3-ENO-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-N-((S)-PENT-4-ENO-2-ILSULFONIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPINA-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXAMIDA



[00236] O composto do título foi sintetizado a partir de ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxibut-3-eno-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (Intermediário

AA13A; 15 mg, 0,031 mmol) e (S)-pent-4-eno-2-sulfonamida (Intermediário EE172; 5.6 mg, 0,037 mmol) seguindo o procedimento descrito para o Exemplo 2, Etapa 1. A purificação do material bruto forneceu (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxibut-3-eno-1-il)ciclobutil)metil)-N-((S)-pent-4-eno-2-ilsulfonil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida (19 mg, 0,031 mmol).

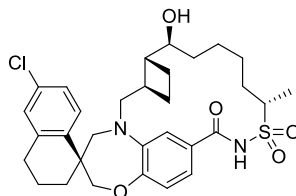
ETAPA 2: 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,9'Z,12'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-12'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[9,16,18,24]TETRAENO]-15'-ONA 13',13'-DIÓXIDO E (1S,3'R,6'R,7'S,9'E,12'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-12'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[9,16,18,24]TETRAENO]-15'-ONA



[00237] O composto do título foi sintetizado a partir de (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxibut-3-eno-1-il)ciclobutil)metil)-N-((S)-pent-4-eno-2-ilsulfonil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida (a partir da Etapa 1, 42,5 mg, 0,067 mmol) seguindo o procedimento descrito para o Exemplo 14, Etapa 2. Purificação por cromatografia através de uma coluna ISCO de 24 g, eluindo com 10 % a 20 % a 40% de EtOAc (contendo 0,3% de AcOH) em Hex durante 90 min. seguido por uma purificação secundária com coluna ISCO de 12 g, eluindo com 0 % a 30% de EtOAc (contendo 0,3% de AcOH) em Hex proveu 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,9'Z,12'S)-6-cloro-7'-hidroxi-12'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[9,16,18,24]tetraoen]-15'-ona como o primeiro isômero de eluição (13,4 mg, 0,023 mmol 34.3% de rendimento) e 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,9'E,12'S)-6-cloro-7'-hidroxi-12'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[9,16,18,24]tetraeno]

-15'-ona foi obtido como o segundo isômero de eluição (13,2 mg, 0,023 mmol 34,3% de rendimento).

Etapa 3: 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,12'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-12'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14] DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[16,18,24]TRIENO]-15'-ONA

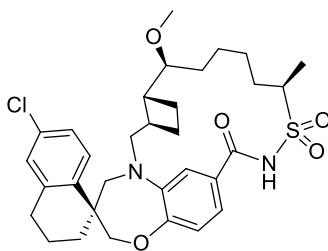


[00238] O composto do título (7,5 mg, 0,013 mmol, 71% de rendimento) foi sintetizado a partir de uma mistura de 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,9'E,12'S)-6-cloro-7'-hidroxi-12'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-

[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[9,16,18,24]tetraeno]-15'-ona e 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,9'Z,12'S)-6-cloro-7'-hidroxi-12'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-

[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[9,16,18,24]tetraeno]-15'-ona (a partir da Etapa 2, 10,8 mg, 0,018 mmol) seguindo procedimento descrito para o Exemplo 6. ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 9,72 (br, s, 1H), 7,71 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,30 (dd, J=2,0, 8,4 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,16 (dd, J=2,4, 8,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J=2,3 Hz, 1H), 6,94 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,10 - 4,05 (m, 2H), 3,85 - 3,76 (m, 1H), 3,70 (d, J=15,1 Hz, 1H), 3,60 (br, s, 1H), 3,60 (d, J=13,9 Hz, 1H), 3,26 (d, J=14,3 Hz, 1H), 3,23 - 3,14 (m, 1H), 2,83 - 2,69 (m, 2H), 2,33 (quin, J=8,6 Hz, 1H), 2,12 (quin, J=8,2 Hz, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 2H), 1,94 - 1,85 (m, 1H), 1,84 - 1,71 (m, 5H), 1,71 - 1,64 (m, 2H), 1,64 - 1,52 (m, 3H), 1,49 (d, J=7,2 Hz, 3H), 1,52 - 1,43 (m, 2H), 1,38 - 1,28 (m, 2H), MS (ESI, íon positivo) m/z 587,2 (M+H)⁺.

EXEMPLO 16. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,12'R)-6-CLORO-7'-METOXI-12'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14] DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[16,18,24]TRIENO]-15'-ONA

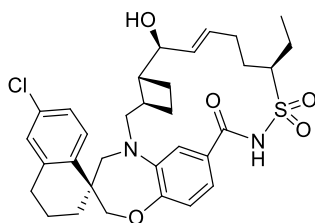


[00239] Uma mistura de 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-cloro-7'-metóxi-12'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraeno]-15'-ona (Exemplo 13; 5 mg, 8,34 µmol) e óxido de platina (iv) (0,379 mg, 1,67 µmol, Omega) em EtOAc (2,8 mL) foi agitado sob H₂ (balão) em temperatura ambiente durante 3 hr, então, filtrada através de Celite® para remover catalisador sólido, concentrada e purificada por HPLC de fase reversa preparativa (coluna Gemini™ Prep C₁₈ 5 µm; eluição de gradiente de 40% a 95% de MeCN em H₂O, onde ambos os solventes contém 0,1% de TFA, método de 30 min) para fornecer 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,12'R)-6-cloro-7'-metoxi-12'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[16,18,24]trieno]-15'-ona (4.4 mg, 7,32 µmol). ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7,73 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,16 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,11 - 7,03 (m, 2H), 6,93 (d, J=9,1 Hz, 2H), 4,14 - 4,03 (m, 3H), 3,83 (d, J=14,7 Hz, 1H), 3,69 (d, J=14,3 Hz, 1H), 3,33 - 3,29 (m, 3H sobreposição com o solvente), 3,23 (d, J=14,5 Hz, 1H), 3,06 (dd, J=9,1, 15,4 Hz, 1H), 2,85 - 2,71 (m, 2H), 2,62 (d, J=8,2 Hz, 1H), 2,36 (t, J=8,5 Hz, 1H), 2,10 - 1,84 (m, 5H), 1,84 - 1,56 (m, 6H), 1,55 - 1,40 (m, 6H), 1,38 - 1,24 (m, 3H), m/z (ESI, íon positivo) 601,2 (M+H)⁺.

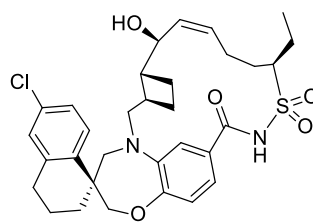
EXEMPLO 17. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-CLORO-12'-ETIL-7'-HIDROXI-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAENO]-15'-ONA,

EXEMPLO 18. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,12'R)-6-CLORO-12'-ETIL-7'-HIDROXI-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAENO]-15'-ONA E

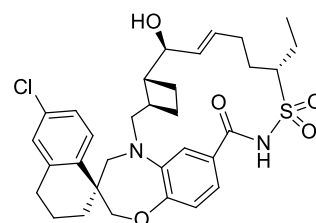
EXEMPLO 19. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'S)-6-CLORO-12'-ETIL-7'-HIDROXI-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAENO]-15'-ONA



Exemplo 17



Exemplo 18



Exemplo 19

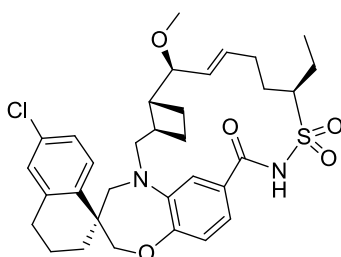
[00240] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga à descrita no Exemplo 2 usando ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxi-3,4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (Intermediário AA11A) e uma mistura racêmica de (R)-hept-6-eno-3-sulfonamida (Intermediário EE21) e (S)-hept-6-eno-3-sulfonamida (Intermediário EE212) e os produtos desejados (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-cloro-12'-etil-7'-hidroxi-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraeno]-15'-ona 13',13'-dióxido (Exemplo 17) como o isômero maior de eluição primária fora do HPLC de fase reversa preparativo, 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,12'R)-6-cloro-12'-etil-7'-hidroxi-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraeno]-15'-ona (Exemplo 18) como o isômero menor de eluição secundária fora do HPLC de fase reversa preparativa, e 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'S)-6-cloro-12'-etil-7'-hidroxi-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraeno]-15'-ona (Exemplo 19) como o isômero maior de eluição terciária fora do HPLC de fase reversa preparativa foram isolados. 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-cloro-12'-etil-7'-hidroxi-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraeno]

-15'-ona (Exemplo 17): ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7,75 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J=2,0$, 8,8 Hz, 1H), 7,12 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J=1,8$, 8,0 Hz, 1H), 6,93 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 5,90 - 5,82 (m, 1H), 5,73 (dd, $J=7,8$, 15,1 Hz, 1H), 4,21 (dd, $J=3,7$, 7,8 Hz, 1H), 4,09 (dd, $J=12,1$, 14,7 Hz, 2H), 4,02 (dd, $J=6,5$, 13,5 Hz, 1H), 3,85 (d, $J=15,1$ Hz, 1H), 3,68 (d, $J=14,1$ Hz, 1H), 3,29 (d, $J=14,3$ Hz, 1H), 3,08 (dd, $J=10,0$, 15,3 Hz, 1H), 2,88 - 2,73 (m, 2H), 2,46 - 2,22 (m, 4H), 2,16 - 2,05 (m, 2H), 2,02 - 1,79 (m, 8H), 1,73 (dd, $J=9,0$, 17,6 Hz, 1H), 1,46 (t, $J=12,6$ Hz, 1H), 1,20 (t, $J=7,5$ Hz, 3H), m/z (ESI, íon positivo) 599,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,12'R)-6-cloro-12'-etil-7'-hidroxi-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia

[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraeno]-15'-ona (Exemplo 18). ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,75 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J=2,3$, 8,4 Hz, 1H), 7,12 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J=2,0$, 8,1 Hz, 1H), 6,97 - 6,92 (m, 2H), 5,62 - 5,55 (m, 2H), 4,49 (dd, $J=3,5$, 7,9 Hz, 1H), 4,09 (dd, $J=12,5$, 21,8 Hz, 2H), 3,88 (d, $J=15,7$ Hz, 1H), 3,71 (d, $J=14,4$ Hz, 1H), 3,62 (br, s., 1H), 2,87 - 2,74 (m, 2H), 2,49 - 2,38 (m, 3H), 2,26 - 2,10 (m, 3H), 2,06 - 1,89 (m, 8H), 1,84 - 1,73 (m, 3H), 1,55 - 1,40 (m, 1H), 1,16 (t, $J=7,5$ Hz, 3H). m/z (ESI, íon positivo) 599,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; e 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'S)-6-cloro-12'-etil-7'-hidroxi-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-

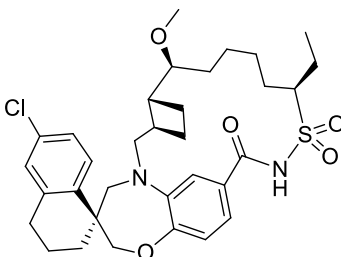
[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraeno]-15'-ona (Exemplo 19): ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7,74 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J=2,3$, 8,4 Hz, 1H), 7,13 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,08 - 7,02 (m, 2H), 6,95 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 5,92 (ddd, $J=5,9$, 14,7, 21,5 Hz, 1H), 5,66 (dd, $J=6,1$, 15,3 Hz, 1H), 4,15 - 4,05 (m, 3H), 3,74 - 3,62 (m, 3H), 3,47 (d, $J=14,3$ Hz, 1H), 3,51 - 3,43 (m, 1H), 2,88 - 2,74 (m, 2H), 2,58 - 2,33 (m, 3H), 2,24 - 2,03 (m, 4H), 1,97 - 1,73 (m, 8H), 1,63 - 1,45 (m, 1H), 1,17 (t, $J=7,5$ Hz, 3H), m/z (ESI, íon positivo) 599,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

EXEMPLO 20. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-CLORO-12'-ETIL-7'-METOXI-3,4-DIHI-DRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAENO]-15'-ONA



[00241] O composto do título foi preparado em maneira análoga à descrita no Exemplo 4 usando 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-cloro-12'-etil-7'-hidroxi-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraeno]-15'-one (Exemplo 17) e o produto desejado (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-cloro-12'-etil-7'-metoxi-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraeno]-15'-ona 13',13'-dióxido foi isolado como um sólido branco. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7,75 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J*=2,2, 8,6 Hz, 1H), 7,12 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,00 (dd, *J*=1,8, 8,2 Hz, 1H), 6,94 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 6,86 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 5,94 - 5,85 (m, 1H), 5,58 (dd, *J*=8,9, 15,2 Hz, 1H), 4,13 - 4,02 (m, 3H), 3,85 (d, *J*=14,9 Hz, 1H), 3,74 (dd, *J*=3,9, 9,0 Hz, 1H), 3,68 (d, *J*=14,3 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,22 - 3,04 (m, 1H), 2,88 - 2,73 (m, 2H), 2,54 - 2,39 (m, 2H), 2,33 (t, *J*=7,4 Hz, 2H), 2,12 (qd, *J*=7,3, 14,4 Hz, 2H), 2,02 - 1,69 (m, 10H), 1,45 (t, *J*=12,0 Hz, 1H), 1,21 (t, *J*=7,5 Hz, 3H), *m/z* (ESI, íon positivo) 613,2 (M+H)⁺.

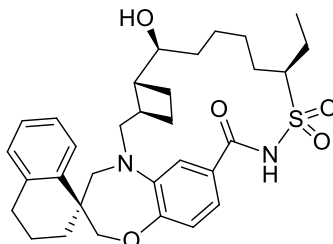
EXEMPLO 21. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,12'R)-6-COLORO-12'-ETIL-7'-METOXI-3,4-DIHIIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[16,18,24]TRIENO]-15'-ONA



[00242] O composto do título foi preparado de maneira análoga à descrita no Exemplo 6 usando 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-cloro-

12'-etil-7'-metoxi-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraeno]-15'-ona (Exemplo 20), e os produtos desejados, 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,12'R)-6-cloro-12'-etil-7'-metoxi-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[16,18,24]trieno]-15'-ona foi isolado. ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7,76 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,19 (dd, J=2,3, 8,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,06 (dd, J=2,0, 8,3 Hz, 1H), 7,00 (d, J=1,7 Hz, 1H), 6,95 (d, J=8,3 Hz, 1H), 4,11 (ddd, J=2,9, 12,0, 14,2 Hz, 2H), 3,88 - 3,81 (m, 2H), 3,69 (d, J=14,2 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,12 (dd, J=8,1, 14,9 Hz, 1H), 2,86 - 2,74 (m, 2H), 2,69 - 2,62 (m, 1H), 2,35 (t, J=7,7 Hz, 1H), 2,15 - 2,05 (m, 2H), 2,01 - 1,85 (m, 5H), 1,82 - 1,63 (m, 4H), 1,47 (br, s., 5H), 1,42 - 1,24 (m, 4H), 1,18 (t, J=7,6 Hz, 3H), m/z (ESI, íon positivo) 615,2 (M+H)⁺.

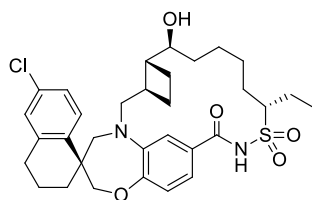
EXEMPLO 22. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,12'R)-12'-ETIL-7'-HIDROXI-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14] DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[16,18,24]TRIENO]-15'-ONA



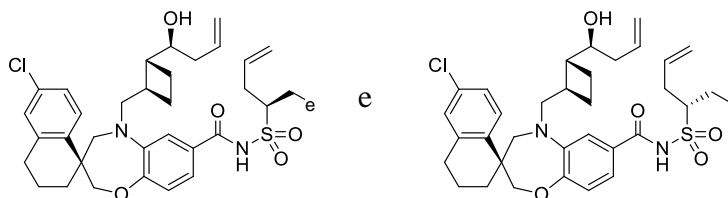
[00243] Uma mistura de 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,12'R)-6-cloro-12'-etil-7'-hidroxi-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraeno]-15'-ona (Exemplo 18; 5,2 mg, 8,68 μmol) e paládio 10% em peso (base seca) em carvão ativo, úmido (4,6 mg, 4,34 μmol) em razão 1:1 de EtOAc:EtOH (3,0 mL) foi agitada sob H₂ em temperatura ambiente durante à noite, então, filtrada através de Celite® para remover o catalisador sólido. A camada orgânica foi concentrada e preparada por HPLC de fase reversa preparativa (coluna Gemini™ Prep C₁₈ 5 μm; eluição de gradiente de 40% a 95% de MeCN em H₂O, onde ambos os solventes contém 0,1% de TFA, método de 30 min) para fornecer 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,12'R)-12'-etil-7'-hidroxi-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-

[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] pentacosa[16,18,24]trieno]-15'-ona (1,9 mg, 3,35 µmol). ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7,77 (d, *J*=7,0 Hz, 1H), 7,21 - 7,02 (m, 4H), 6,97 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 6,93 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 4,13 (dd, *J*=12,1, 22,7 Hz, 2H), 3,92 - 3,80 (m, 2H), 3,76 - 3,70 (m, 2H), 3,13 (dd, *J*=8,8, 19,2 Hz, 1H), 2,87 - 2,75 (m, 2H), 2,44 - 2,29 (m, 2H), 2,15 - 2,04 (m, 2H), 1,99 - 1,37 (m, 17H), 1,18 (t, *J*=7,6 Hz, 3H), *m/z* (ESI, íon positivo) 567,2 (M+H)⁺.

EXEMPLO 23. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,12'S)-6-CLORO-12'-ETIL-7'-HIDROXI-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[16,18,24]TRIENO]-15'-ONA



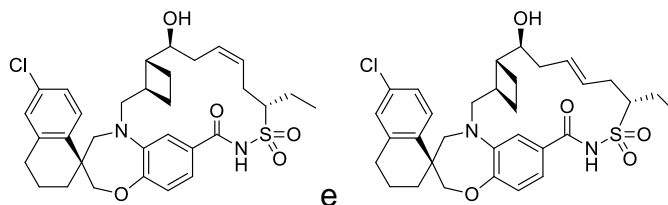
ETAPA 1: (S)-6'-CLORO-N-((R)-HEX-5-EN-3-ILSULFONIL)-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-HIDROXIBUT-3-EN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPINA-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXAMIDA E (S)-6'-CLORO-N-((S)-HEX-5-ENO-3-ILSULFONIL)-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-HIDROXIBUT-3-ENO-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPINA-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXAMIDA



[00244] Os compostos do título foram sintetizados a partir de ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxibut-3-eno-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (Intermediário AA13A; 224 mg, 0,465 mmol) e uma mistura de ácido racêmico (R)-hex-5-eno-3-sulfonamida (Intermediário EE18) e (S)-hex-5-eno-3-sulfonamida (Intermediário EE182; 167 mg, 1,023 mmol) seguindo o procedimento descrito para o Exemplo 2, Etapa 1. A purificação do material bruto forneceu uma mistura de (S)-6'-cloro-N-((R)-hex-5-eno-3-ilsulfonil)-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxibut-3-eno-

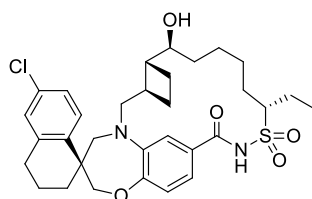
1-il)ciclobutil)metil)- 3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida e (S)-6'-cloro-N-((S)-hex-5-eno-3-ilsulfonil)-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxibut-3-eno-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida (235 mg, 0,375 mmol, 81% de rendimento).

ETAPA 2. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,9'Z,12'S)-6-CLORO-12'-ETIL-7'-HIDROXI-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[9,16,18,24]TETRAENO]-15'-ONA E 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,9'E,12'S)-6-CLORO-12'-ETIL-7'-HIDROXI-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[9,16,18,24]TETRAENO]-15'-ONA



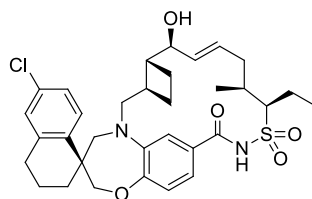
[00245] O composto do título foi sintetizado a partir de uma mistura de (S)-6'-cloro-N-((R)-hex-5-eno-3-ilsulfonil)-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxibut-3-eno-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida e (S)-6'-cloro-N-((R)-hex-5-eno-3-ilsulfonil)-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxibut-3-eno-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida (pela Etapa 1, 235 mg, 0,375 mmol) seguindo o procedimento descrito para o Exemplo 14, Etapa 2. O material bruto foi submetido a uma primeira purificação por cromatografia através de uma coluna ISCO de 24 g, eluindo com 10% a 20% a 40% de EtOAc (contendo 0,3% de AcOH) em Hex ao longo de 60 minutos para proporcionar uma mistura dos compostos do título.

ETAPA 3: 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,12'S)-6-CLORO-12'-ETIL-7'-HIDROXI-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[16,18,24]TRIENO]-15'-ONA

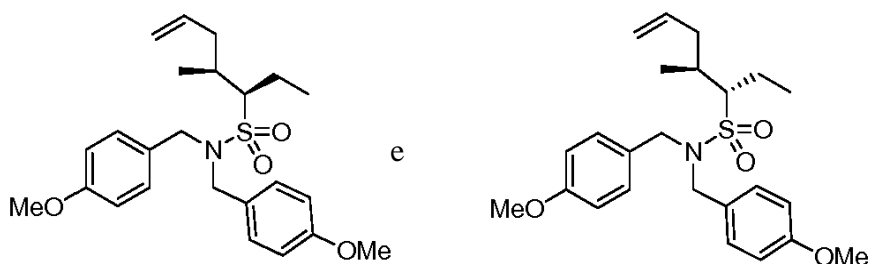


[00246] O composto do título (6,3 mg, 0,010 mmol, 52,3% de rendimento) foi sintetizado a partir de uma mistura de 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,9'Z,12'S)-6-cloro-12'-etil-7'-hidroxi-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[9,16,18,24]tetraeno]-15'-ona e (1S,3'R,6'R,7'S,9'E,12'S)-6-cloro-12'-etil-7'-hidroxi-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[9,16,18,24]tetraeno]-15'-ona 13',13'-dióxido (a partir da Etapa 2, 12 mg, 0,020 mmol) seguindo o procedimento descrito para o Exemplo 6. ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 10,11 (br, s., 1H), 7,70 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J*=2,1, 8,3 Hz, 1H), 7,28 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J*=2,3, 8,4 Hz, 1H), 7,08 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 6,93 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 4,06 (d, *J*=11,5 Hz, 1H), 3,99 (d, *J*=12,1 Hz, 1H), 3,76 (d, *J*=15,5 Hz, 1H), 3,65 - 3,61 (m, 1H), 3,59 (d, *J*=14,1 Hz, 1H), 3,57 - 3,50 (m, 1H), 3,16 (d, *J*=14,3 Hz, 1H), 3,09 (dd, *J*=8,5, 15,2 Hz, 1H), 2,83 - 2,67 (m, 2H), 2,25 (quin, *J*=9,0 Hz, 1H), 2,20 - 2,08 (m, 3H), 2,03 - 1,88 (m, 3H), 1,89 - 1,74 (m, 7H), 1,72 - 1,57 (m, 3H), 1,55 - 1,39 (m, 2H), 1,36 - 1,19 (m, 2H), 1,10 (t, *J*=7,4 Hz, 3H), MS (ESI, íon positivo) *m/z* 601,2 (M+H)⁺.

EXEMPLO 24. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-12'-ETIL-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAENO]-15'-ONA

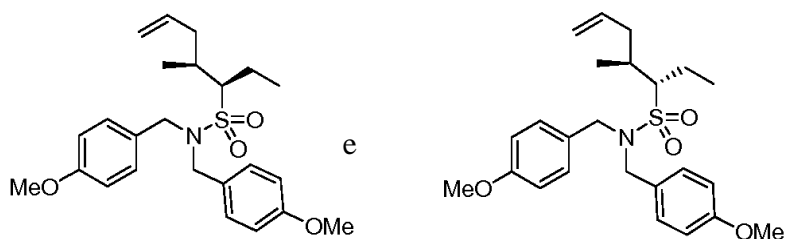


ETAPA 1: (3R,4S)-N,N-BIS(4-METOXIBENZIL)-4-METILEPT-6-ENO-3-SULFONAMIDA E (3S,4S)-N,N-BIS(4-METOXIBENZIL)-4-METILEPT-6-ENO-3-SULFONAMIDA



[00247] Os compostos do título foram sintetizados a partir de N,N-bis(4-metoxibenzil)propano-1-sulfonamida (Intermediário EE14; 1512 mg, 4,16 mmol) e 4-metilbenzenosulfonato de (R)-pent-4-en-2-ila (preparado de acordo com o procedimento descrito por Sigman, M. S. *et al.*; *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*(28), 11408-11411; 1999 mg, 8.32 mmol) seguindo o procedimento descrito para o Exemplo 26, etapa 1. (3R,4S)-N,N-bis(4-metoxibenzil)-4-metilhept-6-eno-3-sulfonamida e (3S,4S)-N,N-bis(4-metoxibenzil)-4-metilhept-6-eno-3-sulfonamida foram obtidos como uma mistura inseparável (335 mg, 0,776 mmol, 18,7 % de rendimento).

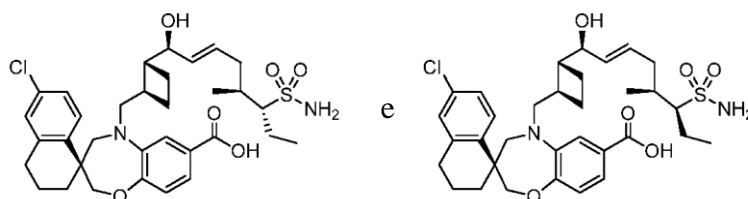
ETAPA 2: (3R,4S)-4-METILEPT-6-ENO-3-SULFONAMIDA E (3S,4S)-4-METILEPT-6-ENO-3-SULFONAMIDA



[00248] Os compostos do título foram sintetizados a partir de (3R,4S)-N,N-bis(4-metoxibenzil)-4-metilept-6-eno-3-sulfonamida e (3S,4S)-N,N-bis(4-metoxibenzil)-4-metilhept-6-eno-3-sulfonamida (335 mg, 0,776 mmol, Etapa 1) seguindo o procedimento descrito para o Exemplo 26, Etapa 2. (3R,4S)-4-metilhept-6-eno-3-sulfonamida e (3S,4S)-4-metilhept-6-eno-3-sulfonamida foram obtidos como uma mistura inseparável (67,6 mg, 0,35 mmol, 45,5% de rendimento).

ETAPA 3: ÁCIDO (S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,6R,E)-1-HIDROXI-5-METIL-6-SULFAMOIOCT-2-ENO-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPINA-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXÍLICO E ÁCIDO (S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,6S,E)-1-HIDROXI-

5-METIL-6-SULFAMOIOCT-2-ENO-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPINA-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXÍLICO



[00249] Os compostos do título foram sintetizado a partir de ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hidroxi-5-metil-6-sulfamoioct-2-eno-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (Intermediário AA12A; 40 mg, 0,078 mmol) e uma mistura de (3R,4S)-4-metilhept-6-eno-3-sulfonamida e (3S,4S)-4-metilhept-6-eno-3-sulfonamida (67,6 mg, 0,35 mmol) seguindo o procedimento descrito para o Exemplo 26, Etapa 3. A mistura de ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,6R,E)-1-hidroxi-5-metil-6-sulfamoioct-2-eno-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico e ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,6S,E)-1-hidroxi-5-metil-6-sulfamoioct-2-eno-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (46 mg, 0,073 mmol, 92 % de rendimento) foi continuado na próxima etapa.

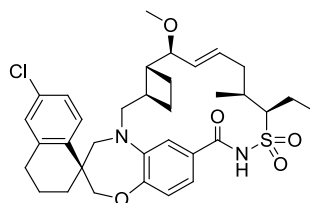
ETAPA 4. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-12'-ETIL-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAENO]-15'-ONA

[00250] O composto do título foi sintetizado a partir de ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,6R,E)-1-hidroxi-5-metil-6-sulfamoioct-2-eno-1-il)ciclobutyl)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico e ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,6S,E)-1-hidroxi-5-metil-6-sulfamoioct-2-eno-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (63 mg, 0,100 mmol) seguindo o procedimento descrito para o Exemplo 26, Etapa 4. O material bruto

foi purificado por cromatografia através de uma coluna ISCO ouro de 12 g, eluindo com 10-40-50 % de EtOAc (contendo 0,3% de AcOH) em Hex durante 24 min para fornecer 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-cloro-12'-etil-7'-hidroxi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraeno]-15'-ona como o isômero maior de eluição secundária.

[00252] Este material foi repurificado por cromatografia através de uma coluna de 12 g de ouro ISCO, eluindo com 0-10% de acetona em DCM, para fornecer o composto do título (20 mg, 0,033 mmol, 32,7% de rendimento). ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 8.33 (br. s., 1H), 7.71 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J*=2.3, 8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 3H), 5.86 (ddd, *J*=3.9, 9.0, 15.1 Hz, 1H), 5.71 (dd, *J*=8.2, 15.1 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J*=3.9, 8.2 Hz, 1H), 4.09 - 4.08 (m, 2H), 3.98 (ddd, *J*=1.2, 3.7, 8.8 Hz, 1H), 3.82 (d, *J*=14.7 Hz, 1H), 3.69 (d, *J*=14.3 Hz, 1H), 3.25 (d, *J*=14.3 Hz, 1H), 3.04 (dd, *J*=9.5, 15.4 Hz, 1H), 2.85 - 2.69 (m, 2H), 2.41 (ddd, *J*=3.7, 9.8, 18.4 Hz, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 2.10 - 2.03 (m, 2H), 1.99 - 1.90 (m, 3H), 1.90 - 1.74 (m, 5H), 1.67 (quin, *J*=9.5 Hz, 2H), 1.45 - 1.34 (m, 1H), 1.27 (t, *J*=7.4 Hz, 3H), 1.02 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). MS (ESI, íon positivo) *m/z* 613.0 (M+H)⁺.

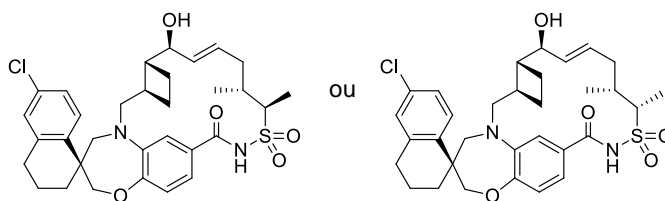
EXEMPLO 25. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-12'-ETIL-7'-METÓXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



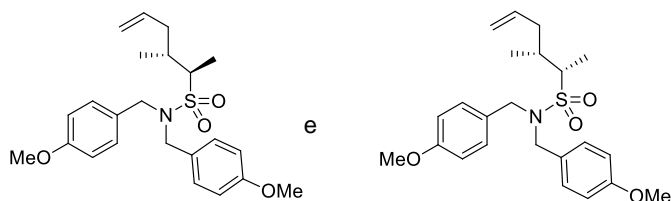
[00253] O composto do título foi sintetizado a partir de dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-cloro-12'-etil-7'-hidróxi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona 13',13' (Exemplo 24; 10 mg, 0,016 mmol) seguindo o procedimento descrito para o Exemplo 4. A purificação do material bruto por cromatografia em coluna eluindo com 10-40% de EtOAc (contendo 0,3%

de AcOH) em heptanos forneceu 13',13'-dióxido (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-cloro-12'-etil-7'-metóxi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa [8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (7,3 mg, 0,012 mmol, 71,4% de rendimento). ¹H NMR (500MHz, CD₂Cl₂) δ 8.13 (s, 1H), 7.71 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=2.2, 8.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 5.84 (ddd, J=3.4, 9.6, 15.1 Hz, 1H), 5.51 (dd, J=9.0, 15.2 Hz, 1H), 4.11 - 4.06 (m, 2H), 4.04 - 4.00 (m, 1H), 3.82 (d, J=15.4 Hz, 1H), 3.69 (d, J=14.2 Hz, 1H), 3.64 (dd, J=3.3, 9.2 Hz, 1H), 3.25 (d, J=14.2 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.03 (dd, J=10.1, 15.3 Hz, 1H), 2.84 - 2.69 (m, 2H), 2.44 (ddd, J=3.2, 9.8, 18.6 Hz, 1H), 2.33 (quin, J=8.8 Hz, 1H), 2.28 - 2.21 (m, 1H), 2.15 - 2.09 (m, 1H), 2.09 - 2.02 (m, 2H), 2.01 - 1.90 (m, 3H), 1.90 - 1.73 (m, 4H), 1.72 - 1.61 (m, 1H), 1.39 (t, J=12.6 Hz, 1H), 1.28 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.02 (d, J=6.8 Hz, 3H). MS (ESI, íon positivo) *m/z* 627.1 (M+H)⁺.

EXEMPLO 26. 13',13'-DIÓXIDO (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-CLORO-7'-HIDRÓXI-11',12'-DIMETIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO- (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-CLORO-7'-HIDRÓXI-11',12'-DIMETIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



ETAPA 1: (2R,3R)-N,N-BIS(4-METOXIBENZIL)-3-METIL-HEX-5-ENO-2-SULFONAMIDA E (2S,3R)-N,N-BIS(4-METOXIBENZIL)-3-METIL-HEX-5-ENO-2-SULFONAMIDA



[00254] N,N-bis(4-metoxibenzil)etanossulfonamida (Intermediário EE13; 1030 mg, 2,95 mmol) foi azeotropado em tolueno em vácuo por 2 h. Sob argônio, THF foi adicionado e a solução foi resfriada até -78°C. Em seguida, uma solução de N-butil-lítio (2,5 M em Hex, 1,533 mL, 3,83 mmol) foi adicionada e a mistura foi agitada em -78°C por 60 min. (S)-pent-4-en-2-il 4-metilbenzenosulfonato (preparado de acordo com o procedimento de Sigman, M. S. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134(28), 11408-11411; 1417 mg, 5,90 mmol) foi adicionado como solução em 3 mL. Em seguida, THF foi adicionado. Após 5 minutos, a mistura foi deixada para aquecer em temperatura ambiente e agitada durante a noite em argônio. A mistura foi extinta com NH₄Cl sat. e extraída com EtOAc, secou em MgSO₄ e foi concentrada. O material bruto foi injetado em um cartucho em gel de SiO₂ e foi purificado por cromatografia através de uma coluna ISCO de 40 g, eluindo com 5% a 10% a 20% a 40% de EtOAc em Hex, para fornecer uma mistura 2,3:1 dos compostos do título (420 mg, 1,00 mmol, 34,1% de rendimento).

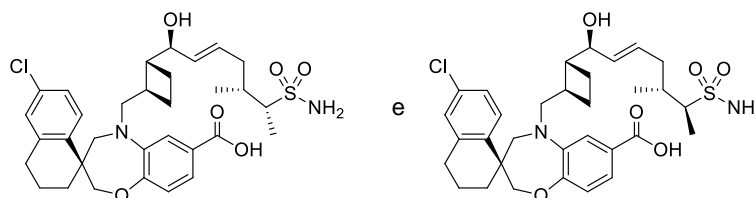
ETAPA 2: (2R,3R)-3-METIL-HEX-5-ENO-2-SULFONAMIDA E (2S,3R)-3-METIL-HEX-5-ENO-2-SULFONAMIDA



[00255] A uma solução de (2R,3R)-N,N-bis(4-metoxibenzil)-3-metil-hex-5-eno-2-sulfonamida e (2S,3R)-N,N-bis(4-metoxibenzil)-3-metil-hex-5-eno-2-sulfonamida (mistura 2,3:1 de diastereômeros; 420 mg, 1,00 mmol) e anisol (1,093 mL, 10,06 mmol) em DCM (5,029 mL) em temperatura ambiente foi lentamente adicionado ácido trifluoroacético (2,99 mL, 40,2 mmol). Depois de se agitar durante a noite, a mistura foi concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc, foi lavado com NaHCO₃ sat., e foi novamente extraído com EtOAc, secou sobre MgSO₄ e foi concentrado. O material bruto foi purificado via cromatografia em uma coluna de ouro ISCO de 24 g eluindo com um gradiente de 0-50% de EtOAc em Hex) para fornecer uma mistura 2,3:1 mistura de compostos do título (153 mg, 0,863 mmol, 86% de rendimento).

ETAPA 3: ÁCIDO (S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,5R,6R,E)-1-HIDRÓXI-5-METIL-6-SULFAMOILHEPT-2-EN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRA-HIDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPINA-3,1'-NAFTALENO]-7-

CARBOXÍLICO E ÁCIDO (S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,5R,6S,E)-1-HIDRÓXI-5-METIL-6-SULFAMOIL-HEPT-2-EN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPINA-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXÍLICO



[00256] Um frasco foi carregado com ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hidróxi-hex-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (Intermediário AA12A; 75 mg, 0,147 mmol) e uma mistura 2,3:1 de (2R,3R)-3-metil-hex-5-eno-2-sulfonamida e (2S, 3R)-3-metil-hex-5-eno-2-sulfonamida (153 mg, 0,863 mmol) em 1,2-DCE (2,101 mL). A solução foi aspergida com argônio e, em seguida, Hoveyda-Grubbs II (9,21 mg, 0,015 mmol) foi adicionado como uma solução em 1 mL de 1,2-DCE em temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada (aspersão com argônio e ventilação do frasco) em temperatura ambiente. Após 2 h, a mistura da reação foi aspergida com ar por 5 min e foi filtrada para separar o homodímero de sulfonamida insolúvel. O filtrado foi diretamente injetado em uma coluna de ouro ISCO de 12 g de ouro e foi purificado eluindo com 0-20-50-100% de EtOAc em Hex por 16 min para obter uma mistura de compostos do título (74 mg, 0,120 mmol, 82% de rendimento).

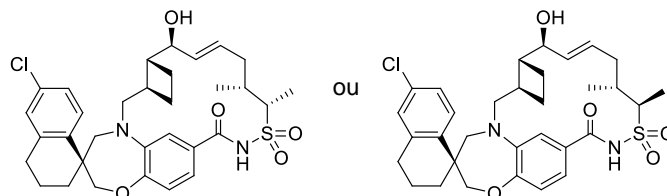
ETAPA 4. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-CLORO-7'-HIDRÓXI-11',12'-DIMETIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-CLORO-7'-HIDRÓXI-11',12'-DIMETIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA

[00257] N,N-dimetilpiridin-4-amina (24,90 mg, 0,204 mmol) foi adicionada a uma solução de ácido (S)-6-cloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5R,6R,E)-1-hidróxi-5-metil-6-sulfamoil-hept-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-

spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico e ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5R,6S,E)-1-hidróxi-5-metil-6-sulfamoil-hept-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (74 mg, 0,120 mmol) (anteriormente azeotropado com 2,0 mL de PhMe por 3 h) em DCM (59,900 mL) em 0 °C. Cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-'N'-etilcarbodi-imida (46,0 mg, 0,240 mmol) foi então adicionado lentamente em partes e a mistura resultante foi agitada enquanto foi deixada aquecer até a temperatura ambiente por 15 h. A mistura foi lavada com 1N de HCl e salmoura, a fase aquosa foi novamente extraída com EtOAc e os orgânicos combinados secaram sobre sulfato de magnésio anidro e, em seguida, foram concentrados. O material bruto foi purificado por cromatografia através de uma coluna de ouro ISCO de 12 g, eluindo com 10-40-50% de EtOAc (contendo 0,3% de AcOH) em Hex por 24 min, para fornecer 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-cloro-7'-hidróxi-11',12'-dimetil-3,4-di-hidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa [13]tia[1,14] diazatetraciclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24] tetraen]-15'-ona ou 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-cloro-7'-hidróxi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona como o primeiro isômero primário de eluição (19,5 mg, 0,033 mmol, 27,1% de rendimento, 90% de pureza). ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 8.31 (br. s., 1H), 7.65 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.62 (br. s., 1H), 7.14 (dd, J=2.4, 8.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.93 (dd, J=2.0, 8.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.66 (dd, J=3.7, 15.8 Hz, 1H), 5.58 - 5.45 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.15 - 4.08 (m, 2H), 3.87 (br. s., 1H), 3.74 (d, J=13.9 Hz, 1H), 3.33 (d, J=14.1 Hz, 1H), 3.11 (d, J=13.9 Hz, 1H), 2.79 - 2.69 (m, 2H), 2.57 - 2.39 (m, 2H), 2.06 - 1.92 (m, 2H), 1.91 - 1.81 (m, 4H), 1.80 - 1.73 (m, 4H), 1.71 - 1.55 (m, 2H), 1.41 (d, J=7.4 Hz, 3H), 1.04 (d, J=6.7 Hz, 3H). MS (ESI, íon positivo) m/z 599.1 (M+H)⁺.

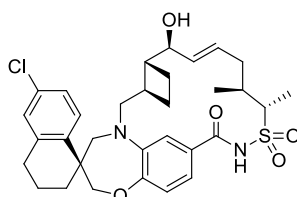
EXEMPLO 27. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-CLORO-7'-HIDRÓXI-11',12'-DIMETIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-

COLORO-7'-HIDRÓXI-11',12'-DIMETIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-
SPIRO[NAFTALENO-1,22'-
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,
24]TETRAEN]-15'-ONA

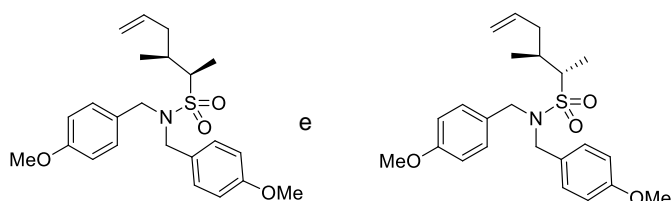


[00258] O composto do título foi sintetizado conforme descrito no Exemplo 26, Etapa 4. 13',13'-dióxido-(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-cloro-7'-hidróxi-11',12'-dimetil-3,4-di-hidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona ou 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-cloro-7'-hidróxi-11',12'-dimetil-3,4-di-hidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona foi isolado como segundo isômero secundário de eluição (11,5 mg, 0,019 mmol, 16,0% de rendimento, 95% de pureza). ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 9.08 - 8.57 (m, 1H), 7.72 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J*=2.3, 8.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.06 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.93 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.03 (ddd, *J*=5.3, 8.2, 15.7 Hz, 1H), 5.76 (dd, *J*=7.8, 15.7 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J*=3.2, 7.9 Hz, 1H), 4.14 - 4.03 (m, 3H), 3.78 - 3.63 (m, 2H), 3.29 (d, *J*=14.3 Hz, 1H), 3.12 (dd, *J*=9.9, 15.4 Hz, 1H), 2.85 - 2.68 (m, 2H), 2.62 (br. s., 1H), 2.55 - 2.42 (m, 1H), 2.36 (dq, *J*=3.2, 9.2 Hz, 1H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 2.14 - 2.07 (m, 1H), 2.04 - 1.93 (m, 3H), 1.90 (dd, *J*=4.1, 9.2 Hz, 1H), 1.87 - 1.74 (m, 3H), 1.73 - 1.63 (m, 1H), 1.46 (d, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.46 - 1.39 (m, 1H), 1.07 (d, *J*=7.0 Hz, 3H). MS (ESI, íon positivo) *m/z* 599.0 (M+H)⁺.

EXEMPLO 28. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-COLORO-7'-HIDRÓXI-11',12'-DIMETIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-
SPIRO[NAFTALENO-1,22'-
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,
24]TETRAEN]-15'-ONA

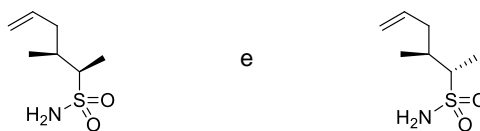


ETAPA 1: (2R,3S)-N,N-BIS(4-METOXIBENZIL)-3-METIL-HEX-5-ENO-2-SULFONAMIDA E (2S,3S)-N,N-BIS(4-METOXIBENZIL)-3-METIL-HEX-5-ENO-2-SULFONAMIDA



[00259] Os compostos do título foram sintetizados a partir de N,N-bis(4-metoxibenzil)etanossulfonamida (Intermediário EE13; 1148 mg, 3,29 mmol) e (R)-pent-4-en-2-il 4-metilbenzeno-sulfonato (preparado de acordo com o procedimento de Sigman, MS *et al.*; *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134(28), 11408-11411; 1579 mg, 6,57 mmol) seguindo o procedimento descrito para o Exemplo 26, Etapa 1. (2R,3S)-N,N-bis(4-metoxibenzil)-3-metil-hex-5-eno-2-sulfonamida e (2S,3S)-N,N-bis(4-metoxibenzil)-3-metil-hex-5-eno-2-sulfonamida foram obtidos como uma mistura 2,4:1 (539 mg, 1,29 mmol, 39,3% de rendimento).

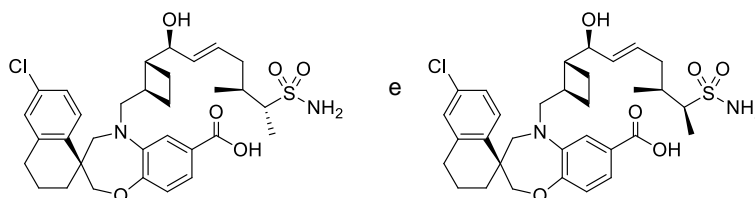
ETAPA 2: (2R,3S)-3-METIL-HEX-5-ENO-2-SULFONAMIDA E (2S,3S)-3-METIL-HEX-5-ENO-2-SULFONAMIDA



[00260] Os compostos do título foram sintetizados a partir de (2R,3S)-N,N-bis(4-metoxibenzil)-3-metil-hex-5-eno-2-sulfonamida e (2S,3S)-N,N-bis(4-metoxibenzil)-3-metil-hex-5-eno-2-sulfonamida (539 mg; 1,29 mmol) seguindo o procedimento descrito para o Exemplo 26, Etapa 2. (2R,3S)-3-metil-hex-5-eno-2-sulfonamida e (2S,3S)-3-metil-hex-5-eno-2-sulfonamida foram obtidos como uma mistura 2,3:1 (203 mg, 1,15 mmol, 89% de rendimento).

ETAPA 3: ÁCIDO (S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,6R,E)-1-HIDRÓXI-5-METIL-6-SULFAMOILHEPT-2-EN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRA-HIDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPINA-3,1'-NAFTALENO]-7-

CARBOXÍLICO E ÁCIDO (S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,6S,E)-1-HIDRÓXI-5-METIL-6-SULFAMOIL-HEPT-2-EN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRA-HIDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPINA-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXÍLICO



[00261] Os compostos do título foram sintetizados a partir de ácido (S)-6-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hidróxi-hex 2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3', 4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (Intermediário AA12A; 75 mg, 0,147 mmol) e uma mistura 2,3:1 de (2R,3S)-3-metil-hex-5-eno-2-sulfonamida e (2S,3S)-3-metil-hex-5-eno-2-sulfonamida (153 mg, 0,863 mmol) seguindo o procedimento descrito para o Exemplo 26, Etapa 3. A mistura de ácido (S)-6-cloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,6R,E)-1-hidróxi-5-metil-6-sulfamoil-hept-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3', 4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico e ácido (S)-6-cloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,6S,E)-1-hidróxi-5-metil-6-sulfamoil-hept-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3', 4,4',5-tetra-hidro-2H, 2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (73 mg, 0,118 mmol, 80% de rendimento) foi usada na etapa seguinte.

ETAPA 4. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-CLORO-7'-HIDRÓXI-11',12'-DIMETIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA

[00262] O composto do título foi sintetizado a partir de ácido (S)-6-cloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,6R,E)-1-hidróxi-5-metil-6-sulfamoil-hept-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3', 4,4',5-tetra-hidro-2H, 2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico e ácido (S)-6-cloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,6S,E)-1-hidróxi-5-metil-6-sulfamoil-hept-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3', 4,4',5-tetra-hidro-2H, 2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (73 mg, 0,118 mmol) seguindo o procedimento descrito para o Exemplo 26, Etapa 4. O material bruto foi purificado por cromatografia através de uma coluna de ouro ISCO de 12 g,

eluindo com 10-40-50% de EtOAc (contendo 0,3% de AcOH) em Hex por 24 min para fornecer 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12 'S)-6-cloro-7'-hidróxi-11',12'-dimetil-3,4-di-hidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-

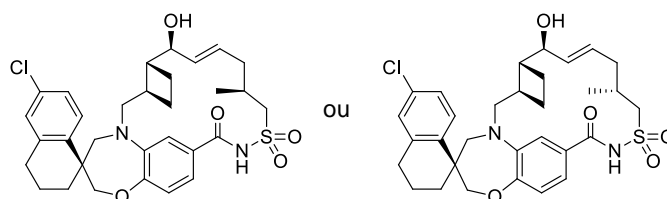
[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa

[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona como o primeiro isômero secundário de eluição. Este material foi repurificado via HPLC de fase inversa preparativa eluindo com 50-70% de MeCN (contendo 0,1% de TFA) em H₂O (contendo 0,1% de TFA) para fornecer o composto do título (5,8 mg, 0,0097 mmol, 8,2% de rendimento, 90% de pureza). ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 8.21 (s, 1H), 7.71 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.18 (dd, J=2.3, 8.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, J=2.1, 8.1 Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.69 (br. s., 1H), 6.10 - 5.99 (m, 1H), 5.67 (dd, J=6.4, 15.4 Hz, 1H), 4.20 - 4.14 (m, 1H), 4.11 (d, J=12.1 Hz, 1H), 4.06 (d, J=11.9 Hz, 1H), 3.84 - 3.74 (m, 1H), 3.76 (d, J=15.5 Hz, 1H), 3.65 (d, J=14.7 Hz, 1H), 3.44 (d, J=14.7 Hz, 1H), 3.33 - 3.20 (m, 1H), 2.86 - 2.70 (m, 2H), 2.60 - 2.48 (m, 2H), 2.31 - 2.20 (m, 2H), 2.08 - 1.98 (m, 2H), 1.97 - 1.80 (m, 4H), 1.79 - 1.68 (m, 1H), 1.67 - 1.49 (m, 2H), 1.46 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.42 (br. s., 1H), 1.08 (d, J=7.0 Hz, 3H). MS (ESI, íon positivo) m/z 599.1 (M+H)⁺.

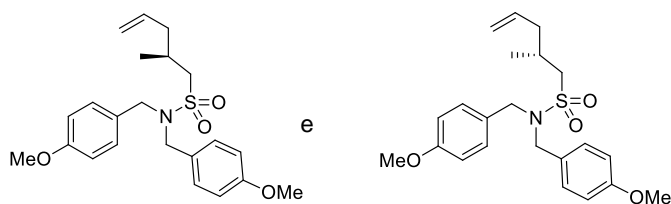
EXEMPLO 29. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-CLORO-7'-HIDRÓXI-11'-METIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-CLORO-7'-HIDRÓXI-11'-METIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA

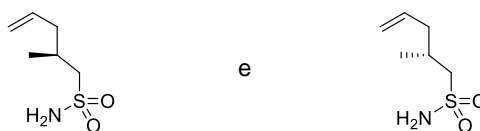


ETAPA 1: (S)-N,N-BIS(4-METOXIBENZIL)-2-METILPENT-4-ENO-1-SULFONAMIDA E (R)-N,N-BIS(4-METOXIBENZIL)-2-METILPENT-4-ENO-1-SULFONAMIDA



[00263] N,N-bis(4-metoxibenzil)metanossulfonamida (Intermediário EE12; 1,05 g, 3,13 mmol) foi azeotropado em PhMe em vácuo por 12 h. Em argônio, foi adicionado THF (21 mL) e a solução foi resfriada até -78°C. A solução de butil-lítio (2,5 M em Hex; 1,63 mL, 4,07 mmol) foi então adicionada e a mistura foi agitada em -78°C por 30 min. Pent-4-en-2-il 4-metilbenzenossulfonato (preparado de acordo com o procedimento de Sigman, M. S. *et al.*; *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*(28), 11408-11411; 1,3 g, 5,41 mmol) foi adicionado como uma solução em 1,5 mL de THF. Após a adição completa, a mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e foi agitada durante a noite. A análise LC/MS mostrou 50% de conversão para o produto desejado; a agitação prolongada por mais 24 h não melhorou a conversão. A mistura foi extinta com NH₄Cl sat. e foi extraída com EtOAc, secou em MgSO₄ e foi concentrada. O material bruto foi purificado por cromatografia através de uma coluna ISCO de 24 g, eluindo com 10% a 20% a 60% de EtOAc em Hex, para fornecer uma mistura racêmica de (S)-N,N-bis(4-metoxibenzil)-2-metilpent-4-eno-1-sulfonamida e (R)-N,N-bis(4-metoxibenzil)-2-metilpent-4-eno-1-sulfonamida (408 mg, 1,01 mmol, 32% de rendimento).

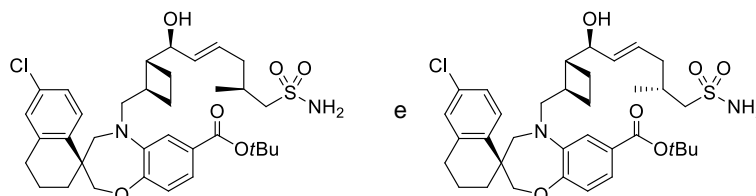
ETAPA 2: (S)-2-METILPENT-4-ENO-1-SULFONAMIDA E (R)-2-METILPENT-4-ENO-1-SULFONAMIDA



[00264] Os compostos do título foram sintetizados a partir de (S)-N,N-bis(4-metoxibenzil)-2-metilpent-4-eno-1-sulfonamida e (R)-N,N-bis(4-metoxibenzil)-2-metilpent-4-eno-1-sulfonamida (506 mg, 1,25 mmol) seguindo o procedimento descrito para o Exemplo 26, Etapa 2. (S)-2-metilpent-4-eno-1-sulfonamida e (R)-2-metilpent-4-eno-1-sulfonamida foram obtidos como uma mistura racêmica (152 mg, 0,93 mmol, 74% de rendimento).

ETAPA 3: 7-CARBOXILATO DE (1'S)-TERC BUTIL 6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,E)-1-HIDRÓXI-5-METIL-6-SULFAMOIL-HEX-2-EN-1-

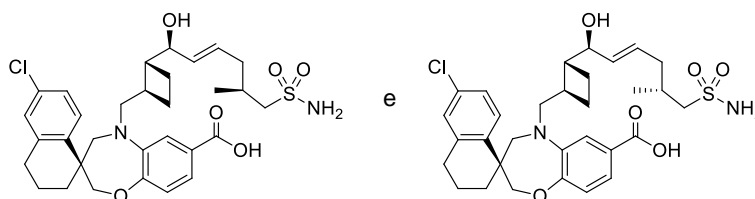
IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRA-HIDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPINA-3,1'-NAFTALENO] E 7-CARBOXILATO DE (1'S)-TERC BUTIL 6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,5R,E)-1-HIDRÓXI-5-METIL-6-SULFAMOIL-HEX-2-EN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRA-HIDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPINA-3,1'-NAFTALENO]



[00265] Um frasco foi carregado com 7-carboxilato de ((S) -terc-butil-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hidroxi-hex-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno] (Intermediário AA12A, Etapa 1B, primeiro isômero de eluição; 120 mg, 0,212 mmol) e uma mistura racêmica de (S)-2-metilpent-4-eno-1-sulfonamida e (R)-2-metilpent-4-eno-1-sulfonamida (156 mg, 0,954 mmol) em 1,2-DCE (3,028 mL). A solução foi aspergida com argônio e, em seguida, Hoveyda-Grubbs II (13,28 mg, 0,021 mmol) foi adicionado como uma solução em 1,5 mL de 1,2-DCE em temperatura ambiente. A mistura foi agitada (aspersão com argônio e ventilação do frasco) em temperatura ambiente por 1,5 h (70% de conversão por análise LC/MS). A mistura da reação foi então aspergida com ar por 5 min, foi concentrada e injetada diretamente em uma coluna de ouro ISCO de 24 g e foi purificada eluindo com 0-20-50-100% de EtOAc/Hex por 16 min para obter uma mistura de 7-carboxilato de (1'S)-tercbutil 6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,E)-1-hidróxi-5-metil-6-sulfamoil-hex-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno] e 7-carboxilato de (1'S)-tercbutil 6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5R,E)-1-hidróxi-5-metil-6-sulfamoil-hex-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno] (63 mg, 0,096 mmol, 45,1% de rendimento).

ETAPA 4: ÁCIDO (S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,E)-1-HIDRÓXI-5-METIL-6-SULFAMOIL-HEX-2-EN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRA-HIDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPINA-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXÍLICO E ÁCIDO (S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,5R,E)-1-HIDRÓXI-5-METIL-6-SULFAMOIL-HEX-2-EN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRA-

HIDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPINA-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXÍLICO



[00266] A uma mistura de sólido de de (1'S)-tercbutil 6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,E)-1-hidróxi-5-metil-6-sulfamoil-hex-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno] e 7-carboxilato de (1'S)-tercbutil 6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((1S, 5R, E) -1-hidroxi-5-metil-6-sulfamoilhhex-2-en-1- il) ciclobutil) metil) -3 ', 4,4', 5-tetra-hidro-2H, 2'H-spiro [benzo [b] [1,4] oxazepina-3,1'-naftaleno] -7-carboxilato (63 mg, 0,096 mmol) e LiOH mono-hidratado (0,013 mL, 0,478 mmol) foi adicionada uma mistura 1:1 de dioxano/MeOH (1,911 mL). A reação foi aquecida até 70°C. Praticamente nenhuma reação foi observada após 1,5 h; H₂O (~ 0,4 mL) foi adicionada e a mistura foi agitada por 40 h. A mistura foi então extinta com HCl 1 N (1,0 mL), diluída com salmoura, extraída com EtOAc, secou sobre MgSO₄e foi concentrada. O material bruto obtido foi levado para a etapa seguinte sem purificação adicional.

ETAPA 5. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-CLORO-7'-HIDRÓXI-11'-METIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-CLORO-7'-HIDRÓXI-11'-METIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA

[00267] O composto do título foi sintetizado a partir de ácido (S)-6-cloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,E)-1-hidróxi-5-metil-6-sulfamoil-hex-2-en-1- il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico e ácido (S)-6-cloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5R,E)-1-hidróxi-5-metil-6-sulfamoil-hex-2-en-1 -il)ciclobutil)metil)-3', 4,4',5-tetra-hidro-2H, 2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (57 mg, 0,095 mmol) seguindo o procedimento descrito para o Exemplo 26, Etapa 4. O material bruto

foi purificado por cromatografia através de uma coluna de ouro ISCO de 12 g, eluindo com 10-40-50% de EtOAc (contendo 0,3% de AcOH) em Hex por 24 min, para fornecer 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-cloro-7'-hidróxi-11'-metil-3,4-di-hidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-

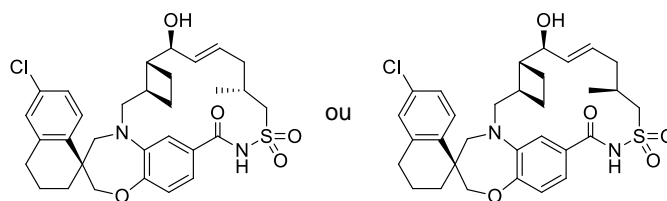
[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6},0^{19,24}]

pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona ou 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-cloro-7'-hidróxi-11'-metil-3,4-di-hidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.

2.0^{3,6},0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona como o primeiro isômero secundário de eluição (11 mg, 0,019 mmol, 19,9% de rendimento, 90% de pureza). ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 8.41 (s, 1H), 7.66 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.50 (br. s., 1H), 7.15 (dd, *J*=2.3, 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J*=2.0, 8.2 Hz, 1H), 6.90 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.69 (dd, *J*=4.3, 15.8 Hz, 1H), 5.63 - 5.54 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.04 (d, *J*=15.3 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J*=2.2, 5.2 Hz, 1H), 3.89 - 3.81 (m, 1H), 3.74 - 3.63 (m, 1H), 3.39 (d, *J*=15.3 Hz, 1H), 3.26 - 3.17 (m, 1H), 3.09 - 2.96 (m, 1H), 2.81 - 2.71 (m, 2H), 2.57 - 2.41 (m, 2H), 2.16 (dd, *J*=6.5, 11.7 Hz, 1H), 1.92 - 1.76 (m, 6H), 1.75 - 1.63 (m, 3H), 1.62 - 1.41 (m, 2H), 1.19 (d, *J*=6.1 Hz, 3H). MS (ESI, íon positivo) *m/z* 585.1 (M+H)⁺.

EXEMPLO 30. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-CLORO-7'-HIDRÓXI-11'-METIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6},0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-CLORO-7'-HIDRÓXI-11'-METIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6},0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



[00268] O composto do título foi sintetizado conforme descrito no Exemplo 29, Etapa 5. 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-cloro-7'-hidróxi-11'-metil-3,4-di-hidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-

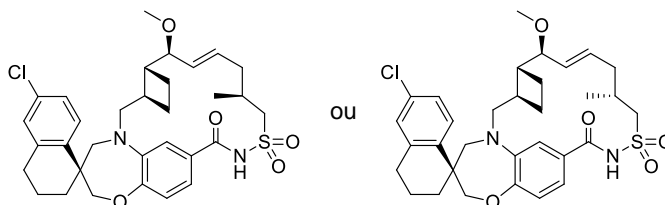
[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6},0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona ou 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-cloro-7'-hidróxi-11'-metil-3,4-di-hidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22']-

[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6},0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona foi isolado como o segundo isômero primário de eluição (11,6 mg, 0,020 mmol, 21,0% de rendimento). ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 8.44 (br. s., 1H), 7.71 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J*=2.3, 8.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 6.95 - 6.90 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 5.82 (ddd, *J*=5.1, 7.6, 15.1 Hz, 1H), 5.70 (dd, *J*=8.2, 15.3 Hz, 1H), 4.24 (dd, *J*=3.9, 12.3 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J*=4.7, 8.8 Hz, 1H), 4.10 - 4.05 (m, 2H), 3.82 (d, *J*=14.9 Hz, 1H), 3.69 (d, *J*=14.3 Hz, 1H), 3.25 (d, *J*=14.3 Hz, 1H), 3.05 (dd, *J*=9.6, 15.1 Hz, 1H), 2.98 (dd, *J*=8.0, 15.3 Hz, 1H), 2.84 - 2.67 (m, 2H), 2.41 (ddd, *J*=4.3, 9.8, 18.0 Hz, 1H), 2.36 - 2.28 (m, 1H), 2.24 (ddd, *J*=2.2, 7.9, 15.2 Hz, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 2H), 1.98 - 1.87 (m, 3H), 1.87 - 1.74 (m, 4H), 1.68 (dd, *J*=9.4, 18.8 Hz, 1H), 1.46 - 1.35 (m, 1H), 1.15 (d, *J*=6.5 Hz, 3H). MS (ESI, íon positivo) *m/z* 585.1 (M+H)⁺.

EXEMPLO 31. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-CLORO-7'-METÓXI-11'-METIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22']-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6},0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-CLORO-7'-METÓXI-11'-METIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22']-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6},0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



[00269] O composto do título foi sintetizado a partir de 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-cloro-7'-hidróxi-11'-metil-3,4-di-hidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22']-

[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6},0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona ou 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6 cloro-7'-hidróxi-11'-metil-3,4-di-hidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22']-

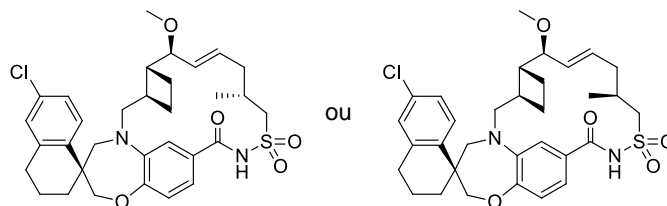
[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6},0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (Exemplo 29; 8,0 mg, 0,014 mmol) seguindo o procedimento descrito para o Exemplo 4. A purificação do material bruto fornecida 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-cloro-7'-metóxi-11'-metil-3,4-di-hidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22']-

[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6},0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona ou 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-cloro-7'-metóxi-11'-metil-3,4-di-hidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22']-

[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6},0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (8,1 mg, 0,014 mmol, 99% de rendimento, 94% de pureza). ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 8.22 (s, 1H), 7.69 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J*=2.3, 8.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 6.97 - 6.88 (m, 3H), 5.84 (td, *J*=6.3, 15.6 Hz, 1H), 5.48 (dd, *J*=7.3, 15.4 Hz, 1H), 4.15 - 4.03 (m, 2H), 3.64 (dd, *J*=6.5, 15.3 Hz, 1H), 3.61 - 3.56 (m, 2H), 3.55 - 3.46 (m, 2H), 3.38 (d, *J*=14.1 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.23 (d, *J*=14.1 Hz, 1H), 2.84 - 2.68 (m, 2H), 2.48 - 2.31 (m, 2H), 2.27 - 2.15 (m, 3H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 3H), 1.77 - 1.63 (m, 3H), 1.56 - 1.44 (m, 1H), 1.16 (d, *J*=6,5HZ, 3H), MS (ESI, íon positivo) *m/z* 599.0 (M+H)⁺.

EXEMPLO 32. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-CLORO-7'-METÓXI-11'-METIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22']-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6},0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-CLORO-7'-METÓXI-11'-METIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22']-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6},0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



[00270] O composto do título foi sintetizado a partir de 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-cloro-7'-hidróxi-11'-metil-3,4-di-hidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22']-

[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6},0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona ou 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-cloro-7'-hidróxi-11'-metil-3,4-di-hidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22']-

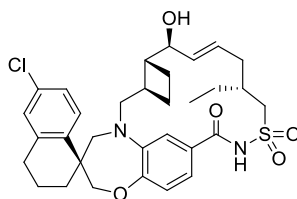
[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6},0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (Exemplo 30; 8,0 mg, 0,014 mmol) seguindo o procedimento descrito para o Exemplo 4. A purificação do material bruto fornecida 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-cloro-7'-metóxi-11'-metil-3,4-di-hidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22']-

[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6},0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona ou 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-cloro-7'-metóxi-11'-metil-3,4-di-hidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22']-

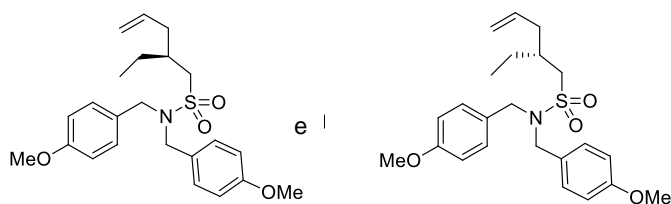
[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6},0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (8,1 mg, 0,014 mmol, 99% de rendimento). ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 8.18 (s, 1H), 7.71 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J*=2.3, 8.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 6.93 - 6.87 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.82 (ddd, *J*=5.7, 7.6, 14.9 Hz, 1H), 5.52 (dd, *J*=9.2, 15.3 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J*=4.9, 15.3 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.81 (d, *J*=14.9 Hz, 1H), 3.70 (d, *J*=14.3 Hz, 1H), 3.64 (dd, *J*=3.5, 9.2 Hz, 1H), 3.23 (d, *J*=14.3 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.02 (dd, *J*=6.1, 15.3 Hz, 1H), 2.99 (dd, *J*=3.2, 15.2 Hz, 1H), 2.85 - 2.67 (m, 2H), 2.44 (ddd, *J*=3.3, 9.6, 18.6 Hz, 1H), 2.36 - 2.23 (m, 2H), 2.15 - 2.02 (m, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 2H), 1.88 - 1.82 (m, 1H), 1.82 - 1.74 (m, 2H), 1.71 - 1.62 (m, 1H), 1.59 - 1.48 (m, 2H), 1.44 - 1.34 (m, 1H), 1.14 (d, *J*=6.8 Hz, 3H). MS (ESI, íon positivo) *m/z* 599.0 (M+H)⁺.

EXEMPLO 33. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-CLORO-11'-ETIL-7'-HIDRÓXI-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22']-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA

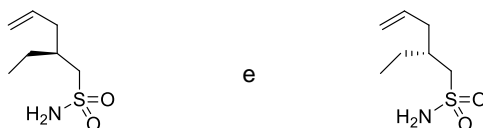


ETAPA	1:	(S)-2-ETIL-N,N-BIS(4-METOXIBENZIL)PENT-4-ENO-1-
SULFONAMIDA	E	(R)-2-ETIL-N,N-BIS(4-METOXIBENZIL)PENT-4-ENO-1-
SULFONAMIDA		



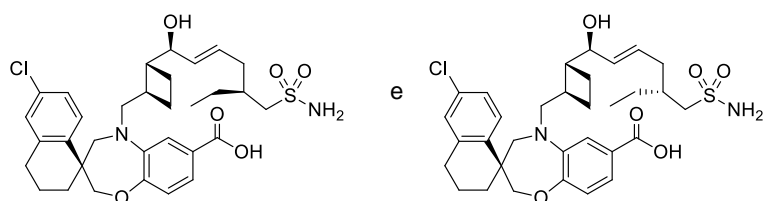
[00271] O composto do título foi sintetizado a partir de N,N-bis(4-metoxibenzil)metanossulfonamida (Intermediário EE12; 1,10 g, 3,28 mmol) e hex-5-en-3-il 4-metilbenzenossulfonato (preparado de acordo com o procedimento de Sigman, MS *et al.*; *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134(28), 11408-11411; 1,50 g, 5,90 mmol) de acordo com o procedimento descrito para Intermediário 26, Etapa 1. (S)-2-etil-N,N-bis(4-metoxibenzil)pent-4-eno-1-sulfonamida e (R)-2-etil-N,N-bis(4-metoxibenzil)pent-4-eno-1-sulfonamida foram obtidos como uma mistura racêmica (435 mg, 1,04 mmol, 31,8% de rendimento).

ETAPA 2: (S)-2-ETILPENT-4-ENO-1-SULFONAMIDA E (R)-2-ETILPENT-4-ENO-1-SULFONAMIDA



[00272] O composto do título foi sintetizado a partir de uma mistura racêmica de (S)-2-etil-N,N-bis(4-metoxibenzil)pent-4-eno-1-sulfonamida e (R)-2-etil-N,N-bis(4-metoxibenzil)pent-4-eno-1-sulfonamida (435 mg, 1,04 mmol) de acordo com o procedimento descrito para o Exemplo 26, Etapa 2. (S)-2-etilpent-4-eno-1-sulfonamida e (R)-2-etilpent-4-eno-1-sulfonamida foram obtidos como uma mistura racêmica (149 mg, 0,84 mmol, 81% de rendimento).

ETAPA 3: ÁCIDO (S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,E)-1-HIDRÓXI-5-(SULFAMOILMETIL)HEPT-2-EN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRA-HIDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPINA-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXÍLICO E ÁCIDO (S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,5R,E)-1-HIDRÓXI-5-(SULFAMOILMETIL)-HEPT-2-EN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRA-HIDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPINA-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXÍLICO



[00273] Os compostos do título foram sintetizados a partir de ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hidroxi-hex 2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (Intermediário AA12A; 80 mg, 0,157 mmol) e uma mistura de (S)-2-etilpent-4-eno-1-sulfonamida e (R)-2-etilpent-4-eno-1-sulfonamida (149 mg, 0,84 mmol) seguindo o procedimento descrito para o Exemplo 26, Etapa 3. A purificação do material bruto, eluindo com um gradiente de 0-20-50-100% de EtOAc em heptanos seguido por um gradiente de 20-50% de EtOAc (contendo 0,3% de AcOH) em heptanos forneceu uma mistura inseparável de ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,E)-1-hidróxi-5-(sulfamoilmetil)hept-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico e ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5R,E)-1-hidróxi-5-(sulfamoilmetil)hept-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (75 mg, 0,122 mmol, 77% de rendimento).

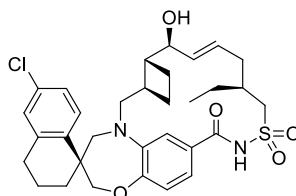
ETAPA 4. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-CLORO-11'-ETIL-7'-HIDRÓXI-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA

[00274] O composto do título foi sintetizado a partir de ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,E)-1-hidróxi-5-(sulfamoilmetil)-hept-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico e ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5R,E)-1-hidróxi-5-(sulfamoilmetil)-hept-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (75 mg, 0,122 mmol) seguindo o procedimento descrito para o Exemplo 26, Etapa 4. O material bruto foi purificado por cromatografia através de uma coluna de ouro ISCO de 12 g, eluindo com 10-30-50% de EtOAc (contendo 0,3% de AcOH) em Hex por 24 min para fornecer 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-cloro-11'-etil-7'-hidróxi-3,4-di-hidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-

[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa

[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona como o primeiro isômero de eluição (20,4 mg, 0,034 mmol, 28,0% de rendimento). ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 8.45 (br. s., 1H), 7.67 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.44 (br. s., 1H), 7.15 (dd, *J*=2.3, 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J*=1.8, 8.0 Hz, 1H), 6.91 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.71 (dd, *J*=4.7, 15.7 Hz, 1H), 5.66 - 5.55 (m, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 2H), 3.96 (br. s., 1H), 3.92 (d, *J*=15.7 Hz, 1H), 3.79 (br. s., 1H), 3.64 (d, *J*=13.3 Hz, 1H), 3.42 (d, *J*=14.5 Hz, 1H), 3.30 - 3.11 (m, 2H), 2.79 - 2.71 (m, 2H), 2.56 - 2.41 (m, 2H), 2.29 (dd, *J*=5.5, 13.9 Hz, 1H), 1.91 - 1.75 (m, 7H), 1.75 - 1.63 (m, 4H), 1.45 (dt, *J*=7.6, 14.3 Hz, 2H), 0.92 (t, *J*=7.3 Hz, 3H). MS (ESI, íon positivo) *m/z* 599.0 (M+H)⁺.

EXEMPLO 34. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-CLORO-11'-ETIL-7'-HIDRÓXI-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA

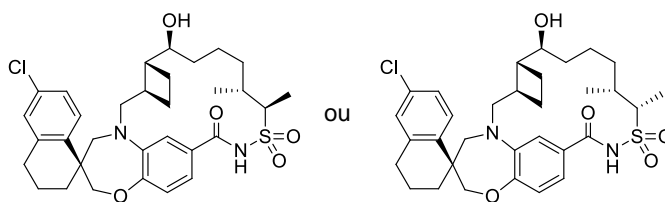


[00275] O composto do título foi sintetizado conforme descrito no Exemplo 33, Etapa 4. 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-cloro-11'-etil-7'-hidróxi-3,4-di-hidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-

[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona como o segundo isômero de eluição. Este material foi repurificado por eluição com 60% de EtOAc em heptanos para fornecer o composto do título puro (15,7 mg, 0,026 mmol, 21,6% de rendimento). ¹H NMR (500MHz, CD₂Cl₂) δ 8.59 (br. s., 1H), 7.69 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J*=2.3, 8.4 Hz, 1H), 7.08 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J*=2.0, 8.1 Hz, 1H), 6.90 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.85 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 5.81 (td, *J*=6.6, 15.2 Hz, 1H), 5.68 (dd, *J*=8.3, 15.2 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J*=3.9, 8.1 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J*=5.9, 15.4 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.78 (d, *J*=14.9 Hz, 1H), 3.68 (d, *J*=14.4 Hz, 1H), 3.23 (d, *J*=14.2 Hz, 1H), 3.13 (dd, *J*=6.7, 15.5 Hz, 1H), 3.02 (dd, *J*=9.7, 15.3 Hz, 1H), 2.82 - 2.68 (m, 2H), 2.39 (ddd, *J*=4.2, 9.8, 18.1 Hz, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 3H), 1.96 - 1.88 (m, 2H), 1.87 - 1.70 (m, 4H),

1.69 - 1.56 (m, 3H), 1.42 - 1.35 (m, 1H), 0.90 (t, $J=7.5$ Hz, 3H). MS (ESI, íon positivo) m/z 599.2 (M+H)⁺.

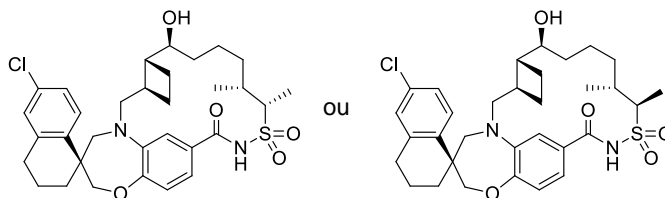
EXEMPLO 35. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,11'R,12'R)-6-CLORO-7'-HIDRÓXI-11',12'-DIMETIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[16,18,24]TRIEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,11'R,12'S)-6-CLORO-7'-HIDRÓXI-11',12'-DIMETIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[16,18,24]TRIEN]-15'-ONA



[00276] Uma mistura de 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-cloro-7'-hidróxi-11',12'-dimetil-3,4-di-hidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona ou 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-cloro-7'-hidróxi-11',12'-dimetil-3,4-di-hidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (Exemplo 26; 17 mg, 0,028 mmol) e óxido de platina (IV) (6,44 mg, 0,028 mmol) em EtOAc (3,5 mL) foram agitados em H₂ (balão) em temperatura ambiente por 50 min. A mistura da reação foi então filtrada através de um filtro de seringa. O material foi purificado por cromatografia através de coluna de gel de SiO₂ pré-embalada Redi-Sep® (4 g), eluindo com 20 % a 50 % de EtOAc (contendo 0,3% de AcOH) em heptanos para fornecer 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,11'R,12'R)-6-cloro-7'-hidróxi-11',12'-dimetil-3,4-di-hidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[16,18,24]trien]-15'-ona ou 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,11'R,12'S)-6-cloro-7'-hidróxi-11',12'-dimetil-3,4-di-hidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[16,18,24]trien]-15'-ona (12.1 mg, 0,020 mmol, 70,9% de rendimento). ¹H NMR (500MHz, CD₂Cl₂) δ 8.55 (br. s., 1H), 7.67 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.48 (br. s., 1H), 7.14 (dd, $J=2.4, 8.6$ Hz,

1H), 7.09 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J=1.7$, 8.1 Hz, 1H), 6.92 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 4.22 - 4.13 (m, 2H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 3.66 (br. s., 1H), 3.61 (d, $J=13.7$ Hz, 1H), 3.51 - 3.45 (m, 1H), 3.43 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 3.28 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 2.81 - 2.69 (m, 2H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.48 - 2.41 (m, 1H), 2.16 - 2.08 (m, 2H), 1.91 (q, $J=9.0$ Hz, 1H), 1.87 - 1.78 (m, 3H), 1.78 - 1.72 (m, 1H), 1.68 (q, $J=8.6$ Hz, 2H), 1.59 (dd, $J=6.1$, 10.3 Hz, 2H), 1.50 - 1.43 (m, 1H), 1.41 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.37 - 1.25 (m, 4H), 1.00 (d, $J=6.8$ Hz, 3H). MS (ESI, íon positivo) m/z 601.0 (M+H)⁺.

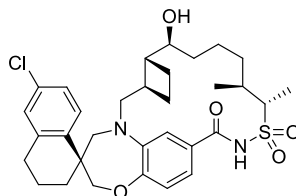
EXEMPLO 36. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,11'R,12'S)-6-CLORO-7'-HIDRÓXI-11',12'-DIMETIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[16,18,24]TRIEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,11'R,12'R)-6-CLORO-7'-HIDRÓXI-11',12'-DIMETIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[16,18,24]TRIEN]-15'-ONA



[00277] O composto do título foi sintetizado a partir de 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-cloro-7'-hidróxi-11',12'-dimetil-3,4-di-hidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa [8,16,18,24]tetraen]-15'-ona ou 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-cloro-7'-hidróxi-11',12'-dimetil-3,4-di-hidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa [8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (Exemplo 27; 9,4 mg, 0,016 mmol) seguindo o procedimento descrito para o Exemplo 35. A purificação do material bruto fornecida 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,11'R,12'S)-6-cloro-7'-hidróxi-11',12'-dimetil-3,4-di-hidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[16,18,24]trien]-15'-ona ou 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,11'R,12'R)-6-cloro-7'-hidróxi-11',12'-dimetil-3,4-di-hidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[16,18,24]trien]-15'-

ona (5,2 mg, 0,0087 mmol, 55,1% de rendimento). ^1H NMR (500MHz, CD_2Cl_2) δ 9.70 (br. s., 1H), 7.70 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J=2.2$, 8.3 Hz, 1H), 7.16 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 3.69 - 3.57 (m, 3H), 3.49 (d, $J=14.7$ Hz, 1H), 3.38 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 3.33 (br. s., 1H), 2.90 (d, $J=4.6$ Hz, 2H), 2.82 - 2.70 (m, 2H), 2.46 - 2.36 (m, 1H), 2.31 - 2.20 (m, 1H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 1.99 - 1.91 (m, 3H), 1.90 - 1.78 (m, 3H), 1.77 - 1.70 (m, 2H), 1.70 - 1.62 (m, 4H), 1.61 - 1.55 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.42 (d, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J=6.8$ Hz, 3H). MS (ESI, íon positivo) m/z 601.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

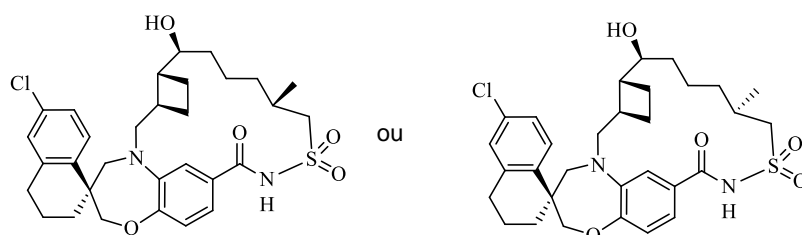
EXEMPLO 37. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'S)-6-CLORO-7'-HIDRÓXI-11',12'-DIMETIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[16,18,24]TRIEN]-15'-ONA



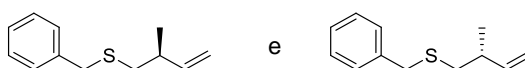
[00278] O composto do título foi sintetizado a partir de 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-cloro-7'-hidróxi-11',12'-dimetil-3,4-di-hidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (Exemplo 28; 3,9 mg, 0,0065 mmol) seguindo o procedimento descrito para o Exemplo 35. A purificação do material bruto forneceu 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'S)-6-cloro-7'-hidróxi-11',12'-dimetil-3,4-di-hidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[16,18,24]trien]-15'-ona (2,8 mg, 0,0047 mmol, 71,6% de rendimento, 90% de pureza). ^1H NMR (500MHz, CD_2Cl_2) δ 10.44 (s, 1H), 7.73 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J=2.2$, 8.3 Hz, 1H), 7.32 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J=2.4$, 8.6 Hz, 1H), 7.09 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 4.10 - 4.05 (m, 2H), 3.87 (d, $J=15.4$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J=13.9$ Hz, 1H), 3.61 (q, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.55 (ddd, $J=1.2$, 7.1, 14.4 Hz, 1H), 3.16 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 3.09 (dd, $J=8.7$, 15.3 Hz, 1H), 2.84 - 2.69 (m, 2H), 2.46 - 2.37 (m, 1H), 2.34 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 2.24 (quin, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 2H), 2.06 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.04 - 1.96 (m, 1H), 1.96 - 1.87 (m, 1H), 1.86 - 1.71 (m,

5H), 1.71 - 1.61 (m, 2H), 1.51 - 1.46 (m, 1H), 1.45 - 1.41 (m, 1H), 1.40 (d, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.35 - 1.28 (m, 1H), 1.03 (d, $J=6.8$ Hz, 3H). MS (ESI, íon positivo) m/z 601.1 (M+H)⁺.

EXEMPLO 38. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,11'S)-6-CLORO-7'-HIDRÓXI-11'-METIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[16,18,24]TRIEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,11'R)-6-CLORO-7'-HIDRÓXI-11'-METIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[16,18,24]TRIEN]-15'-ONA

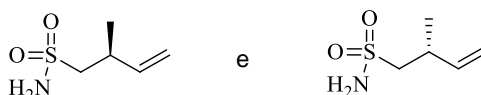


ETAPA 1: (S)-BENZIL(2-METILBUT-3-EN-1-IL)SULFANO E (R)-BENZIL(2-METILBUT-3-EN-1-IL)SULFANO



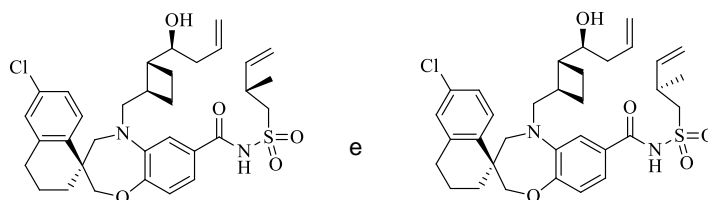
[00279] Uma mistura de 2-metilbut-3-en-1-ol (1,198 mL, 11,61 mmol), fenilmetanotiol (2,044 mL, 17,42 mmol) e 2- (tributilfosforanilideno) MeCN (4,67 mL, 17,42 mmol) foi aquecida em 100°C por 2 h. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com EtOAc, lavada com solução aquosa NH₄Cl saturada e salmoura, secou sobre Na₂SO₄ e foi concentrada. O produto bruto foi absorvido em 30 g de gel de SiO₂ e secou e, em seguida, foi purificado por a cromatografia no gel de SiO₂ eluindo com Hex para fornecer o produto do título como um óleo incolor (1,62 g, 72,4%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 - 7.27 (m, 5H), 5.84 (ddd, $J=17.17, 10.32, 6.75$ Hz, 1H), 5.16 - 5.03 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.58 - 2.39 (m, 3H), 1.19 - 1.14 (m, 3H).

ETAPA 2: (S)-2-METILBUT-3-ENO-1-SULFONAMIDA E (R)-2-METILBUT-3-ENO-1-SULFONAMIDA



[00280] A uma mistura de (S)-benzil(2-metilbut-3-en-1-il)sulfano, (R)-benzil(2-metilbut-3-en-1-il)sulfano (0,650 g, 3,38 mmol) e iodobenzeno (2,454 g, 11,15 mmol) em 133 mL de éter foi adicionado lentamente HCl concentrado (18,31 mL, 220 mmol) com agitação vigorosa. A mistura resultante foi agitada por 30 min. A mistura da reação foi sedimentada e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo secou em vácuo alto por 1 h. A solução do resíduo em 8 mL de DCM foi adicionada a uma mistura de amônia, solução 7,0 M de solução em metanol (2,414 mL, 16,90 mmol), N,N-DIPEA (2,94 mL, 16,90 mmol) e 4-(dimetilamino)piridina (8,26 mg, 0,068 mmol) em 10 mL de DCM. A mistura de reação foi concentrada após agitação em TA por 16 h. O produto bruto foi purificado por cromatografia em gel de SiO₂ eluindo com 0% a 60% de EtOAc em hexano para fornecer o composto do título (0,076 g, 15,1%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.82 (ddd, *J*=17.36, 10.03, 7.63 Hz, 1 H), 5.21 - 5.05 (m, 4 H), 3.25 - 3.07 (m, 2 H), 2.92 - 2.78 (m, 1 H), 1.20 (d, *J*=6.85 Hz, 3 H).

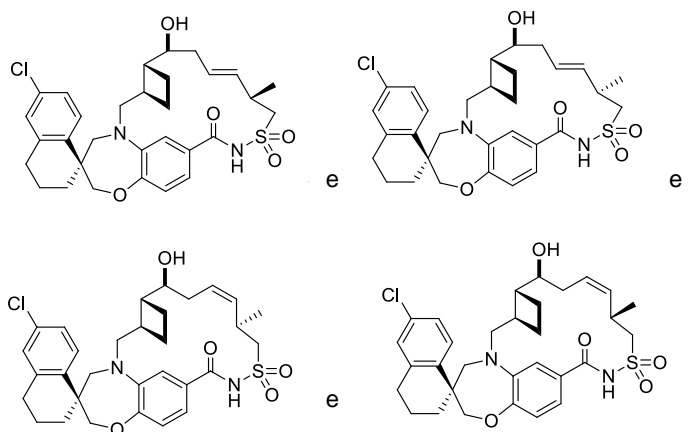
ETAPA 3: (S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-HIDROXIBUT-3-EN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-N-(((S)-2-METILBUT-3-EN-1-IL)SULFONIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPINA-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXAMIDA E (S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-HIDROXIBUT-3-EN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-N-(((R)-2-METILBUT-3-EN-1-IL)SULFONIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPINA-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXAMIDA



[00281] Uma mistura de ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxibut-3-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (Intermediário AA13A; 0,010 g, 0,021 mmol), cloridrato de (S)-2-metilbut-3-eno-1-sulfonamida e (R)-2-metilbut-3-eno-1-sulfonamida (0,019 g, 0,124 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,012 g, 0,062 mmol) e 4-(dimetilamino)piridina (7,60 mg, 0,062 mmol) em DCM (0,5 mL) foi agitada em TA por 16 h. A mistura foi diretamente carregada em uma

coluna (5g SiO₂ gel) para purificação por cromatografia, eluindo com 0% a 50% de EtOAc (contendo 0,2% de AcOH) em hexano para fornecer o composto do título (0,011g. 86%). m/z (ESI, íon positivo) 613.2 (M+H)⁺.

ETAPA 4: 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,9'E,11'R)-6-CLORO-7'-HIDRÓXI-11'-METIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[9,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA (116762-34-3) E 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,9'E,11'S)-6-CLORO-7'-HIDRÓXI-11'-METIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[9,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA E (1S,3'R,6'R,7'S,9'Z,11'R)-6-CLORO-7'-HIDRÓXI-11'-METIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[9,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA E 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,9'Z,11'S)-6-CLORO-7'-HIDRÓXI-11'-METIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[9,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



[00282] Uma solução de (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxibut-3-en-1-il)ciclobutil)metil)-N-(((S)-2-metilbut-3-en-1-il)sulfonil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida e (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxibut-3-en-1-il)ciclobutil)metil)-N-(((R)-2-metilbut-3-en-1-il)sulfonil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida (21 mg, 0.034 mmol) em tolueno (80 mL) foi submetida a três ciclos de evacuação/preenchimento com N₂. À solução homogênea foi

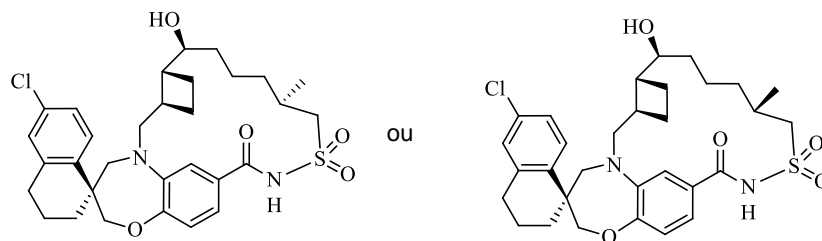
adicionada uma solução de Hoveyda-Grubbs II (4,29 mg, 6,85 µmol) em 1 mL de tolueno em TA. A mistura da reação foi agitada em 106°C em N₂ por 2 h. O ar foi soprado na mistura. A mistura de reação foi resfriada até temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi purificado por HLPC preparativa de fase inversa (coluna Gemini™ Prep C18 5 µm; eluição do gradiente de 40% a 90% de MeCN em H₂O, onde ambos os solventes continham 0,1% de TFA, método de 30 min) para fornecer uma mistura dos compostos do título.

ETAPA 5: 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,11'S)-6-CLORO-7'-HIDRÓXI-11'-METIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[16,18,24]TRIEN]-15'-ONA OU (1S,3'R,6'R,7'S,11'R)-6-CLORO-7'-HIDRÓXI-11'-METIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[16,18,24]TRIEN]-15'-ONA 13',13'-DIÓXIDO

[00283] Uma mistura de 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,9'E,11'R)-6-cloro-7'-hidróxi-11'-metil-3,4-di-hidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[9,16,18,24]tetraen]-15'-ona (116762-34-3) e 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,9'E,11'S)-6-cloro-7'-hidróxi-11'-metil-3,4-di-hidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[9,16,18,24]tetraen]-15'-ona e 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,9'Z,11'R)-6-cloro-7'-hidróxi-11'-metil-3,4-di-hidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[9,16,18,24]tetraen]-15'-ona e 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,9'Z,11'S)-6-cloro-7'-hidróxi-11'-metil-3,4-di-hidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[9,16,18,24]tetraen]-15'-ona (da Etapa 4, 1,6 mg, 2,73 µmol) e óxido de platina (iv) (0,621 mg, 2,73 µmol) in EtOAc (2,0 mL) foi agitada em H₂ (balão) em TA por 2 h. O catalisador sólido foi filtrado usando um filtro de seringa e o filtrado foi concentrado para obter o produto bruto. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase inversa preparativa (coluna Gemini™ Prep C18 5 µm; eluição de gradiente de 40% a 90% de MeCN em H₂O, onde ambos os solventes continham 0,1% de TFA, método de 30 min) para fornecer o composto do título como o segundo isômero de eluição como um

sólido branco. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.02 (br. s., 1H), 7.73 - 7.69 (m, 1 H), 7.22 - 7.16 (m, 3 H), 7.09 (d, $J=2.20$ Hz, 1 H), 6.96 (d, $J=8.07$ Hz, 1 H), 4.16 - 4.09 (m, 2 H), 3.88 - 3.63 (m, 6 H), 3.28 - 3.22 (m, 1 H), 3.17 (dd, $J=15.16$, 5.87 Hz, 1 H), 3.13 - 3.07 (m, 1 H), 2.80 - 2.74 (m, 2 H), 2.36 - 2.29 (m, 2 H), 2.21 - 2.18 (m, 1 H), 2.03 - 1.98 (m, 2 H), 1.94 - 1.77 (m, 2 H), 1.75 - 1.27 (m, 9 H), 1.13 (d, $J=6.85$ Hz, 3 H). m/z (ESI, íon positivo) 587.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

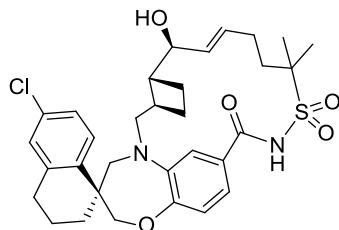
EXEMPLO 39. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,11'R)-6-CLORO-7'-HIDRÓXI-11'-METIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[16,18,24]TRIEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,11'S)-6-CLORO-7'-HIDRÓXI-11'-METIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[16,18,24]TRIEN]-15'-ONA



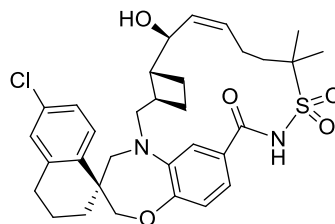
[00284] O composto do título foi isolado como o seguinte isômero de eluição proveniente do HPLC de fase invertida preparativa. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.38 (br. s., 1H), 7.69 (d, $J=8.61$ Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 2H), 7.10 (d, $J=2.35$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=8.22$ Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.89 - 3.83 (m, 1H), 3.67 (d, $J=7.83$ Hz, 1H), 3.61 - 3.44 (m, 4H), 3.41 (d, $J=12.52$ Hz, 2H), 2.81 - 2.68 (m, 3H), 2.23 - 2.06 (m, 3H), 2.02 - 1.72 (m, 5H), 1.64 - 1.51 (m, 5H), 1.49 - 1.38 (m, 2H), 1.25 - 1.13 (m, 1H), 1.06 (d, $J=6.85$ Hz, 3H). m/z (ESI, íon positivo) 587.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

EXEMPLO 40. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E)-6-CLORO-7'-HIDRÓXI-12',12'-DIMETIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA E EXEMPLO 41. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z)-6-CLORO-7'-HIDRÓXI-12',12'-DIMETIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,

24]TETRAEN]-15'-ONA

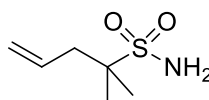


Exemplo 40



Exemplo 41

ETAPA 1: 2-METIL-HEX-5-ENO-2-SULFONAMIDA



[00285] O composto do título foi preparado de um modo análogo ao descrito no Intermediário EE20 usando 5 eq. de solução de butil-lítio, 2,5 M em hexanos (Aldrich) e 5 eq. de Mel (Aldrich) e o produto desejado 1-(trifluorometóxi)hept-6-eno-3-sulfonamida foi isolado como um óleo castanho claro.

ETAPA 2: 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E)-6-CLORO-7'-HIDRÓXI-12',12'-DIMETIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA E 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z)-6-CLORO-7'-HIDRÓXI-12',12'-DIMETIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA

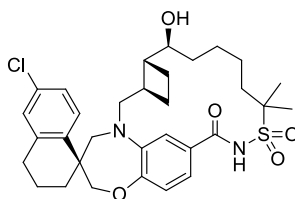
[00286] O composto do título foi preparado de modo análoga ao descrito no Exemplo 2, Etapas 1 e 2, usando o Intermediário AA11A e 2-metil-hex-5-eno-2-sulfonamida da Etapa 1, e os produtos desejados, 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E)-6-cloro-7'-hidróxi-12',12'-dimetil-3,4-di-hidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (Exemplo 40) como o primeiro isômero primário de eluição proveniente de HPLC preparativa de fase inversa e 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z)-6-cloro-7'-hidróxi-12',12'-dimetil-3,4-di-hidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (Exemplo 41) como o segundo isômero primário de eluição proveniente

de HPLC preparativa de fase inversa foi isolado. 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E)-6-cloro-7'-hidróxi-12',12'-dimetil-3,4-di-hidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22']-

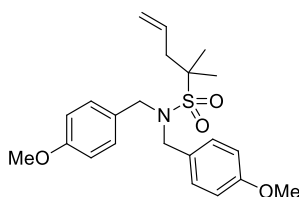
[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (Exemplo 40): ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7.75 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=2.2, 8.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.07 (br. s., 1H), 6.94 (d, J=7.8 Hz, 2H), 5.82 (br. s., 1H), 5.65 (dd, J=7.5, 15.5 Hz, 1H), 4.17 (br. s., 1H), 4.10 (dd, J=12.0, 46.0 Hz, 2H), 3.78 (d, J=14.4 Hz, 1H), 3.67 (d, J=13.4 Hz, 1H), 3.11 - 3.00 (m, 1H), 2.87 - 2.75 (m, 2H), 2.54 (br. s., 1H), 2.41 - 2.07 (m, 5H), 2.01 - 1.88 (m, 3H), 1.80 (dd, J=8.1, 14.2 Hz, 3H), 1.70 (dd, J=9.0, 18.3 Hz, 1H), 1.54- 1.42 (m, 2H), 1.45 (d, J=8.1 Hz, 6H). m/z (ESI, íon positivo) 599.2 (M+H)⁺; 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z)-6-cloro-7'-hidróxi-12',12'-dimetil-3,4-di-hidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22']-

[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (Exemplo 41): ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.76 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=2.2, 8.4 Hz, 1H), 7.17 (br. s., 1H), 7.13 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.68 - 5.60 (m, 1H), 5.53 (dd, J=8.4, 11.2 Hz, 1H), 4.59 (dd, J=1.8, 8.6 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 4.07 (d, J=13.7 Hz, 1H), 3.74 (d, J=15.3 Hz, 1H), 3.45 (d, J=14.5 Hz, 1H), 2.90 - 2.75 (m, 2H), 2.72 - 2.53 (m, 1H), 2.50 - 2.40 (m, 1H), 2.40 - 2.23 (m, 2H), 2.14 (d, J=13.1 Hz, 1H), 2.08 - 1.96 (m, 4H), 1.96 - 1.78 (m, 5H), 1.53 (d, J=12.7 Hz, 6H) 1.52 - 1.46 (m, 1H). m/z (ESI, íon positivo) 599.2 (M+H)⁺.

EXEMPLO 42. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S)-6-CLORO-7'-HIDRÓXI-12',12'-ETIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22']-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[16,18,24]TRIEN]-15'-ONA

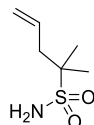


ETAPA 1. N,N-BIS(4-METOXIBENZIL)2-METILPENT-4-ENO-2-SULFONAMIDA



[00287] N,N-bis(4-metoxibenzil)but-3-eno-1-sulfonamida (Intermediário EE16; 500 mg, 1,332 mmol) foi azeotropado em PhMe em vácuo por 1 h. Em argônio, THF foi adicionado e a solução foi resfriada até -78°C. A solução de butil-lítio (Sigma Aldrich, 2,5 M em hexanos; 1,065 mL, 2,66 mmol) foi em seguida adicionada e a mistura foi agitada a -78°C por 60 min. Mel (Sigma Aldrich; 0,166 mL, 2,66 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada em -78°C por mais 30 minutos, (a análise LC/MS mostrou a conversão completa para uma mistura 1:1 de produtos mono e dimetilados). A mistura foi extinta com NH₄Cl sat., deixada atingir a temperatura ambiente, extraída com EtOAc, secou sobre MgSO₄, e foi concentrada. O material bruto foi purificado através de uma coluna de ouro ISCO de 24 g eluindo com um gradiente de 5-10% de EtOAc em hexanos para fornecer N,N-bis(4-metoxibenzil)-2-metilpent-4-eno-2-sulfonamida (173 mg, 0,429 mmol, 32,2% de rendimento).

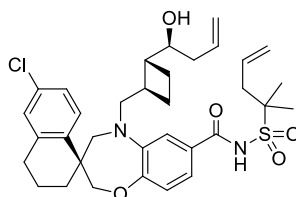
ETAPA 2. 2-METILPENT-4-ENO-2-SULFONAMIDA



[00288] A uma solução de N,N-bis(4-metoxibenzil)-2-metilpent-4-eno-2-sulfonamida (173 mg, 0,429 mmol) em DCM, tioanisol (0,503 mL, 4,29 mmol) foi adicionado seguido pela adição gota a gota de ácido trifluoroacético (1,2 mL, 16,15 mmol). Depois da agitação por 6 h (TLC em 30% de EtOAc/hexanos mostrou perda completa do material inicial), a mistura foi diluída com EtOAc, lavada com NaHCO₃, sat., extraída novamente com EtOAc, secou sobre MgSO₄ e foi concentrada. O material bruto foi purificado via cromatografia através de uma coluna de ouro ISCO de 12 g eluindo com um gradiente de 10-50% de EtOAc hexanos para proporcionar 2-metil-pent-4-eno-2-sulfonamida (45 mg, 0,276 mmol, 64,3% de rendimento).

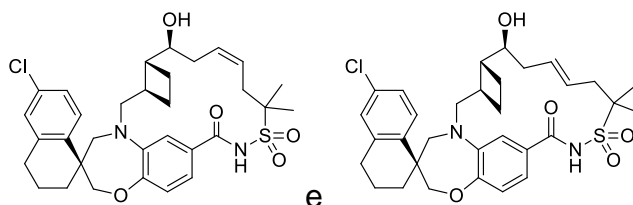
ETAPA 3: (S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-HIDROXIBUT-3-EN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-N-((2-METILPENT-4-EN-2-IL)SULFONIL)-3',4,4',5-

TETRAHIDRO-2H,2'H-SPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPINA-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXAMIDA



[00289] O composto do título foi sintetizado a partir de ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxibut-3-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (Intermediário AA13A; 41 mg, 0,085 mmol) e 2-metil-pent-4-eno-2-sulfonamida (45 mg, 0,276 mmol) seguindo o procedimento descrito para o Exemplo 2, Etapa 1. A purificação do material bruto forneceu (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxibut-3-en-1-il)ciclobutil)metil)-N-((2-metilpent-4-en-2-il)sulfonil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida (45,8 mg, 0,073 mmol, 86% de rendimento).

ETAPA 4: 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,9'Z)-6-CLORO-7'-HIDRÓXI-12',12'-DIMETIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[9,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA E 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,9'E)-6-CLORO-7'-HIDRÓXI-12',12'-DIMETIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[9,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



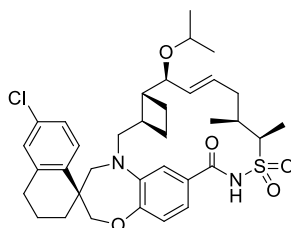
[00290] O composto do título foi sintetizado a partir de (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxibut-3-en-1-il)ciclobutil)metil)-N-((2-metilpent-4-en-2-il)sulfonil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida (45,8 mg, 0,073 mmol) seguindo o procedimento descrito para o Exemplo 14, Etapa 2. O material bruto foi purificado por cromatografia através de uma coluna ISCO de 12 g, eluindo com 10% a 20% de EtOAc (contendo 0,3% de

AcOH) em hexanos ao longo de 90 min para proporcionar uma mistura dos compostos do título.

ETAPA 5: 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S)-6-CLORO-7'-HIDRÓXI-12',12'-ETIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[16,18,24]TRIEN]-15'-ONA

[00291] O composto do título (6,4 mg, 0,011 mmol, 71% de rendimento) foi sintetizado a partir de uma mistura de 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,9'Z)-6-cloro-7'-hidróxi-12',12'-dimetil-3,4-di-hidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[9,16,18,24]tetraen]-15'-ona e 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,9'E)-6-cloro-7'-hidróxi-12',12'-dimetil-3,4-di-hidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[9,16,18,24]tetraen]-15'-ona (da Etapa 4, 9 mg, 0,015 mmol) seguindo o procedimento descrito para o Exemplo 14, Etapa 3. ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 10.50 (br. s., 1H), 7.70 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.14 (dd, J=2.0, 8.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.02 (d, J=12.1 Hz, 1H), 3.96 (d, J=11.9 Hz, 1H), 3.73 (d, J=15.5 Hz, 1H), 3.64 - 3.54 (m, 1H), 3.13 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.05 (dd, J=9.1, 15.6 Hz, 1H), 2.94 (d, J=8.6 Hz, 1H), 2.82 - 2.71 (m, 2H), 2.33 (quin, J=8.6 Hz, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 2H), 1.95 - 1.87 (m, 3H), 1.86 - 1.74 (m, 4H), 1.73 - 1.59 (m, 4H), 1.49 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.44 - 1.34 (m, 3H). MS (ESI, íon positivo) m/z 601.2 (M+H)⁺.

EXEMPLO 43. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-11',12'-DIMETIL-7'-(1-METILETÓXI)-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZA TETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA

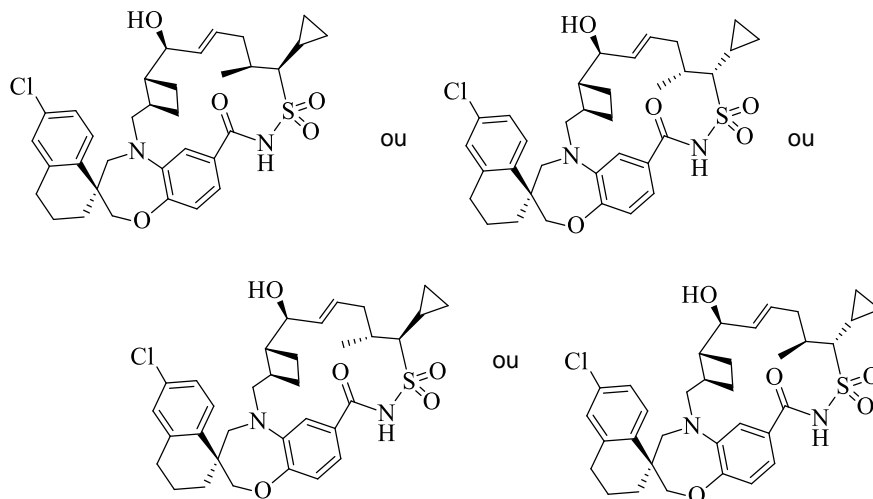


[00292] A uma solução de 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-cloro-7'-hidróxi-11',12'-dimetil-3,4-di-hidro-2h,15'h-spiro[naftaleno-1,22'-

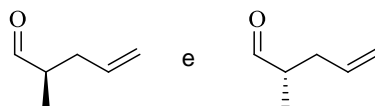
[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (Exemplo 2; 20,4 mg, 0,034 mmol) em THF (0,681 mL), resfriada até 0°C foi adicionado hidreto de sódio (60% de dispersão em óleo mineral; 13,62 mg, 0,340 mmol). A mistura da reação foi agitada a 0°C por 15 min e, em seguida, foi adicionado 2-iodopropano (3,40 mL, 0,034 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 4 dias, adicionando mais reagentes para conduzir a reação. A mistura foi então extinta com solução NH₄Cl aq. e foi diluída com EtOAc. A camada orgânica secou sobre MgSO₄ e foi concentrada. O material bruto foi purificado por cromatografia através de coluna de gel de SiO₂ pré-embalada Redi-Sep® (4 g), eluindo com 10-40 % de EtOAc (contendo 0,3% de AcOH)/heptanos para fornecer o composto do título (0,6 mg). ¹H NMR (500MHz, CD₂Cl₂) □ 8.03 (br. s., 1H), 7.71 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=2.3, 8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.91 - 6.89 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 5.72 (ddd, J=3.4, 9.3, 15.2 Hz, 1H), 5.53 (dd, J=8.8, 15.4 Hz, 1H), 4.29 - 4.22 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.85 - 3.80 (m, 2H), 3.69 (d, J=14.2 Hz, 1H), 3.59 (td, J=6.1, 12.2 Hz, 1H), 3.28 - 3.22 (m, 2H), 3.02 (dd, J=9.7, 15.3 Hz, 1H), 2.83 - 2.70 (m, 2H), 2.39 - 2.24 (m, 2H), 2.20 - 2.02 (m, 3H), 2.01 - 1.89 (m, 3H), 1.83 (dd, J=5.6, 12.7 Hz, 1H), 1.81 - 1.75 (m, 1H), 1.70 - 1.59 (m, 1H), 1.44 (d, J=7.3 Hz, 3H), 1.43 - 1.35 (m, 1H), 1.09 (d, J=5.9 Hz, 3H), 1.04 (d, J=6.1 Hz, 3H), 1.02 (d, J=6.8 Hz, 3H). MS (ESI, íon positivo) *m/z* 641.0 (M+H)⁺.

EXEMPLO 44. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-COLORO-12'-CICLOPROPIL-7'-HIDRÓXI-11'-METIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO [NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-COLORO-12'-CICLOPROPIL-7'-HIDRÓXI-11'-METIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-COLORO-12'-CICLOPROPIL-7'-HIDRÓXI-11'-METIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-COLORO-12'-

CICLOPROPIL-7'-HIDRÓXI-11'-METIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-
SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]
DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA [8,16,18,24]TETRAEN]-15'-
ONA

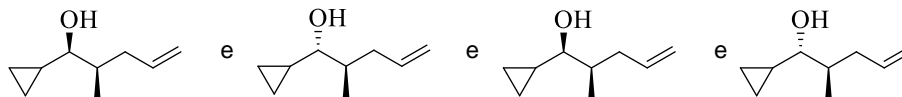


ETAPA 1: (2S)-METILPENT-4-ENAL E (2R)-METILPENT-4-ENAL



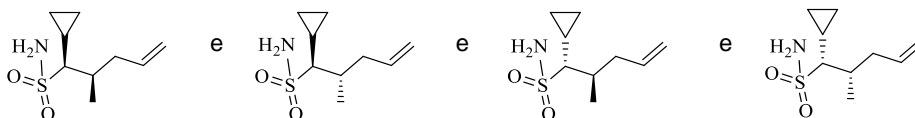
[00293] A uma solução de cloreto de oxalil (6,65 mL, 74,9 mmol) em DCM (30 mL) em -60°C foi adicionada à solução de DMSO anidro (10,62 mL, 150 mmol) em DCM (20 mL) em N₂ e agitado por 2 min. Uma solução de 2-metilpent-4-en-1-ol (5,00 g, 49,9 mmol) em DCM (20 mL) foi adicionada, e a mistura resultante foi agitada por 15 min a -60°C. Et₃N (34,7 mL, 250 mmol) foi então adicionado e a mistura da reação foi agitada em temperatura ambiente por 20 min. A mistura foi extinta com DCM e H₂O. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secou (MgSO₄) e foi filtrada. O filtrado foi concentrado para gerar o composto do título (4,90 g, 100%) sem purificação adicional.

ETAPA 2: (1S,2R)-1-CICLOPROPIL-2-METIL-4-PENTEN-1-OL E
(1R,2R)-1-CICLOPROPIL-2-METIL-4-PENTEN-1-OL E
(1S,2S)-1-CICLOPROPIL-2-METIL-4-PENTEN-1-OL E
(1R,2S)-1-CICLOPROPIL-2-METIL-4-PENTEN-1-OL



[00294] A uma solução de (2S)-metilpent-4-enal e (2R)-metilpent-4-enal (9,80 g, 100 mmol) em THF (30 mL) foi adicionado brometo de ciclopropilmagnésio, 1,0 M em 2-MeTHF (300 mL, 150 mmol) a -78°C. A mistura da reação foi agitada em temperatura ambiente por 3 h. A mistura foi extinta com NH₄Cl aquoso sat. e foi extraída com éter. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secou (Na₂SO₄) e foi concentrada. O resíduo resultante foi cromatografado (gel de SiO₂, 0 a 40%, EtOAc/hexano) para obter o composto do título (4,20 g, 30.0%).

ETAPA	3:	(1R,2R)-1-CICLOPROPIL-2-METIL-4-PENTENO-1-SULFONAMIDA
SULFONAMIDA	E	(1R,2R)-1-CICLOPROPIL-2-METIL-4-PENTENO-1-SULFONAMIDA
SULFONAMIDA	E	(1R,2R)-1-CICLOPROPIL-2-METIL-4-PENTENO-1-SULFONAMIDA
SULFONAMIDA	E	(1R,2R)-1-CICLOPROPIL-2-METIL-4-PENTENO-1-SULFONAMIDA



[00295] O composto do título foi preparado de uma mistura de (1S,2R)-1-ciclopropil-2-metil-4-penten-1-ol, (1R,2R)-1-ciclopropil-2-metil-4-penten-1-ol, (1S,2S)-1-ciclopropil-2-metil-4-penten-1-ol, e (1R,2S)-1-ciclopropil-2-metil-4-penten-1-ol (da Etapa 2) como um álcool inicial, seguindo um procedimento similar ao descrito em E22, Etapas 3 a 6.

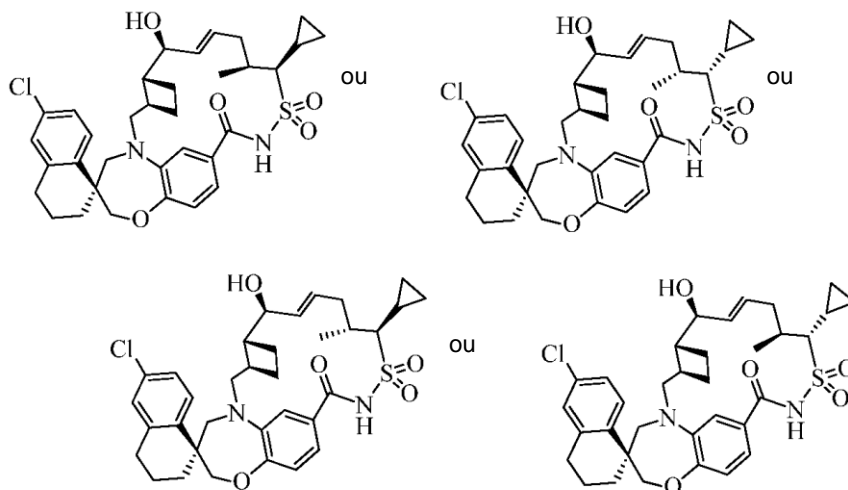
Etapa 4: 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-COLORO-12'-CICLOPROPIL-7'-HIDRÓXI-11'-METIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO [NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA [1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-COLORO-12'-CICLOPROPIL-7'-HIDRÓXI-11'-METIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA [1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-COLORO-12'-CICLOPROPIL-7'-HIDRÓXI-11'-METIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14] DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-COLORO-12'-

CICLOPROPIL-7'-HIDRÓXI-11'-METIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-
SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]
DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-
ONA

[00296] O composto do título foi preparado a partir de ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hidroxi-hex-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (Intermediário AA12A) e uma mistura de (1R,2R)-1-ciclopropil-2-metil-4-pentene-1-sulfonamida, (1R,2R)-1-ciclopropil-2-metil-4-penteno-1-sulfonamida, e (1R,2R)-1-ciclopropil-2-metil-4-penteno-1-sulfonamida (da Etapa 3), seguindo um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 2, Etapas 1 e 2. Este óleo bruto foi purificado por HPLC preparativa de fase inversa (coluna Gemini™ Prep C₁₈ 5 µm; eluição gradiente de 50% a 90% de MeCN em H₂O, em que ambos os solventes contêm 0,1% de TFA, método de 30 min) para produzir o composto do título como o primeiro isômero de eluição (12 mg, 6,7%). ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 8.15 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 2.3, 8.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.93 - 6.88 (m, 3H), 5.91 - 5.63 (m, 2H), 4.22 (dd, J = 3.9, 7.6 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.04 (dd, J = 9.8, 15.3 Hz, 1H), 2.82 - 2.67 (m, 2H), 2.49 - 2.23 (m, 3H), 2.14 - 1.84 (m, 11H), 1.73 - 1.62 (m, 1H), 1.45 - 1.34 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.17 - 1.07 (m, 1H), 0.93 - 0.76 (m, 3H), 0.50 - 0.37 (m, 1H). m/z (ESI, íon positivo) 625.2 (M+H)⁺.

EXEMPLO 45. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-
CLORO-12'-CICLOPROPIL-7'-HIDRÓXI-11'-METIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-
SPIRO [NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]
DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-
ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-12'-
CICLOPROPIL-7'-HIDRÓXI-11'-METIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-
SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]
DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-
ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-CLORO-12'-
CICLOPROPIL-7'-HIDRÓXI-11'-METIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-
SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]

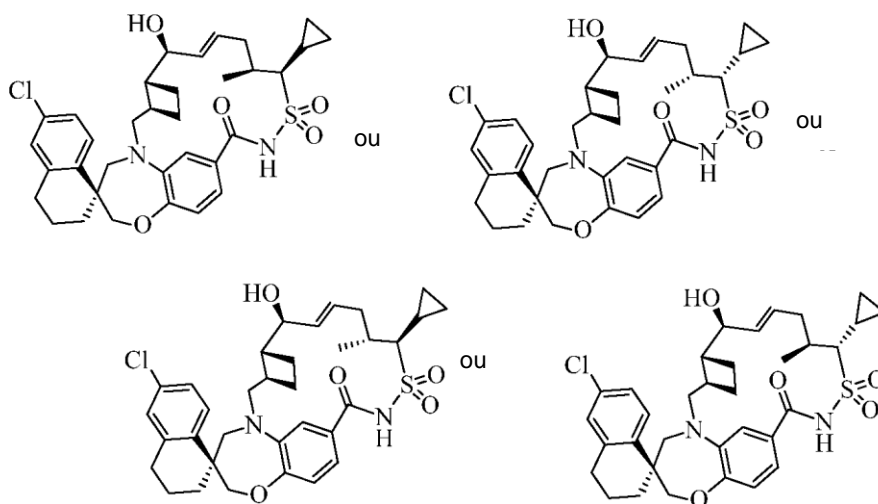
DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-
ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-COLORO-12'-
CICLOPROPIL-7'-HIDRÓXI-11'-METIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-
SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]
DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-
ONA



[00297] O composto do título (5 mg, 2,8%) foi obtido como o segundo isômero de eluição da separação por HPLC preparativa de fase inversa no Exemplo 49. ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 9.04 (br. s., 1H), 7.83 - 7.61 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.97 - 6.88 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.15 (br. s., 1H), 5.92 - 5.69 (m, 1H), 4.26 - 4.04 (m, 2H), 3.68 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.36 - 2.94 (m, 3H), 2.77 (m, 2H), 2.38 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.24 - 1.87 (m, 6H), 1.69 (dd, J = 9.8, 19.4 Hz, 2H), 1.53 - 1.41 (m, 1H), 1.30 - 1.06 (m, 10H), 0.83 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 0.44 (br. s., 1H) m/z (ESI, íon positivo) 625.2 (M+H)⁺.

EXEMPLO 46. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-COLORO-12'-CICLOPROPIL-7'-HIDRÓXI-11'-METIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO [NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14] DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-COLORO-12'-CICLOPROPIL-7'-HIDRÓXI-11'-METIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14] DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-COLORO-12'-

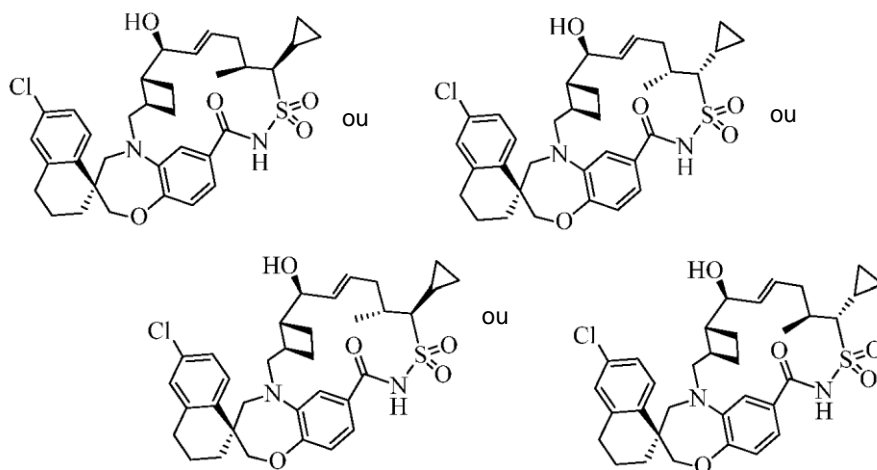
CICLOPROPIL-7'-HIDRÓXI-11'-METIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-
 SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]
 DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-
 ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-COLORO-12'-
 CICLOPROPIL-7'-HIDRÓXI-11'-METIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-
 SPIRO[NAFTALENO-1,22'-
 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]
 PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



[00298] O composto do título (9 mg, 5,0%) foi obtido como o terceiro isômero de eluição da separação por HPLC preparativa de fase inversa no Exemplo 49. ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 8.21 (br. s., 1H), 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.44 (br. s., 1H), 7.14 (dd, J = 2.3, 8.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.94 - 6.86 (m, 2H), 5.62 (br. s., 2H), 4.20 (s, 2H), 3.92 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.39 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.33 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.74 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.40 (td, J = 8.7, 17.1 Hz, 1H), 2.29 - 2.16 (m, 1H), 2.03 - 1.62 (m, 10H), 1.60 - 1.45 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.17 - 1.04 (m, 1H), 0.91 - 0.78 (m, 3H), 0.52 - 0.41 (m, 1H). m/z (ESI, íon positivo) 625.2 (M+H)⁺.

EXEMPLO 47. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-COLORO-12'-CICLOPROPIL-7'-HIDRÓXI-11'-METIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO
 [NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]

DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-12'-CICLOPROPIL-7'-HIDRÓXI-11'-METIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-CLORO-12'-CICLOPROPIL-7'-HIDRÓXI-11'-METIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-CLORO-12'-CICLOPROPIL-7'-HIDRÓXI-11'-METIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



[00299] O composto do título (3 mg, 1,9%) foi obtido como o isômero de eluição mais lento da separação por HPLC preparativa de fase inversa no Exemplo 49. ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 8.14 (br. s., 1H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.22 - 7.06 (m, 3H), 6.98 - 6.91 (m, 1H), 6.62 (br. s., 1H), 6.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 5.8, 15.2 Hz, 1H), 4.19 (br. s., 1H), 4.15 - 3.99 (m, 2H), 3.79 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.43 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.33 - 3.22 (m, 1H), 2.99 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.86 - 2.66 (m, 3H), 2.51 (br. s., 2H), 2.32 - 2.18 (m, 2H), 2.09 - 1.87 (m, 5H), 1.75 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.52 - 1.38 (m, 2H), 1.19 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.11 (br. s., 1H), 0.93 - 0.73 (m, 3H), 0.54 - 0.40 (m, 1H). m/z (ESI, íon positivo) 625.2 (M+H)⁺.

EXEMPLO 48. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-CLORO-12'-CICLOPROPIL-7'-METÓXI-11'-METIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]

PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-12'-CICLOPROPIL-7'-METÓXI-11'-

METIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA

[1,14]DIAZATETRACICLO [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-

15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-CLORO-12'-CICLOPROPIL-7'-METÓXI-11'-METIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-

SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA

[1,14]DIAZATETRACICLO

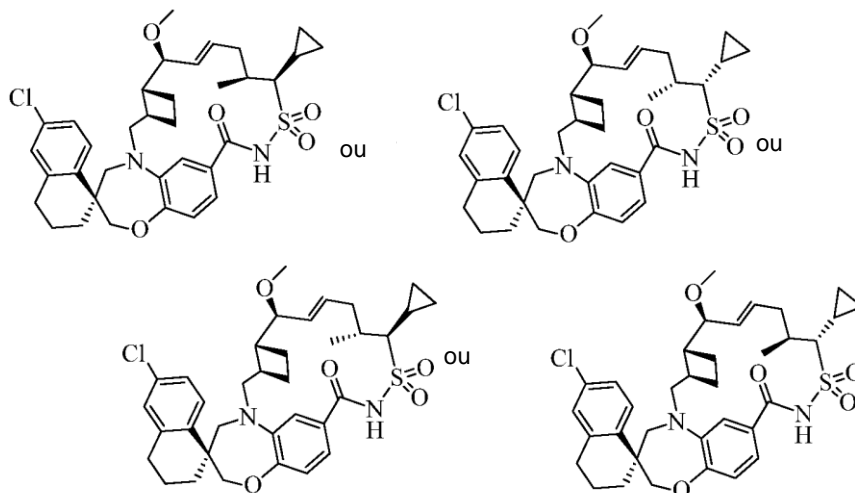
[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-

DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-CLORO-12'-CICLOPROPIL-7'-METÓXI-11'-METIL-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]

DIAZATETRACICLO

[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



[00300] O composto do título (9,5 mg, 62%) foi preparado a partir de 13',13'-dióxido de ((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-cloro-12'-ciclopropil-7'-hidróxi-11'-metil-3,4-di-hidro-2H,15'H-spiro [naftaleno-1,22'-

[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-

15'-ona ou 13',13'-dióxido de ((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-cloro-12'-ciclopropil-7'-hidróxi-11'-metil-3,4-di-hidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-

[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-

15'-ona ou 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-cloro-12'-ciclopropil-7'-hidróxi-11'-metil-3,4-di-hidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22']-

[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-

15'-ona ou 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-cloro-12'-ciclopropil-7'-hidróxi-11'-metil-3,4-di-hidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22']-

[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-

15'-ona (Exemplo 49) usando um procedimento similar ao descrito no Exemplo 46. ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 8.15 - 7.94 (m, 1H), 7.71 (d, J = 8.41 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 2.35, 8.41 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.15 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 0.98 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 5.81 - 5.70 (m, J = 3.13, 9.39 Hz, 1H), 5.51 (ddd, J = 1.17, 8.41, 14.67 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.80 (d, J = 15.06 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 14.28 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 3.33, 9.00 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 10.17 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 14.28 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.03 (dd, J = 10.17, 15.26 Hz, 1H), 2.80 - 2.72 (m, 2H), 2.59 - 2.39 (m, 2H), 2.38 - 2.25 (m, 1H), 2.17 - 1.73 (m, 8H), 1.72 - 1.59 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.85 Hz, 3H), 1.17 - 1.08 (m, 1H), 0.92 - 0.78 (m, 4H), 0.47 - 0.37 (m, 1H). m/z (ESI, íon positivo) 639.2 (M+H)⁺.

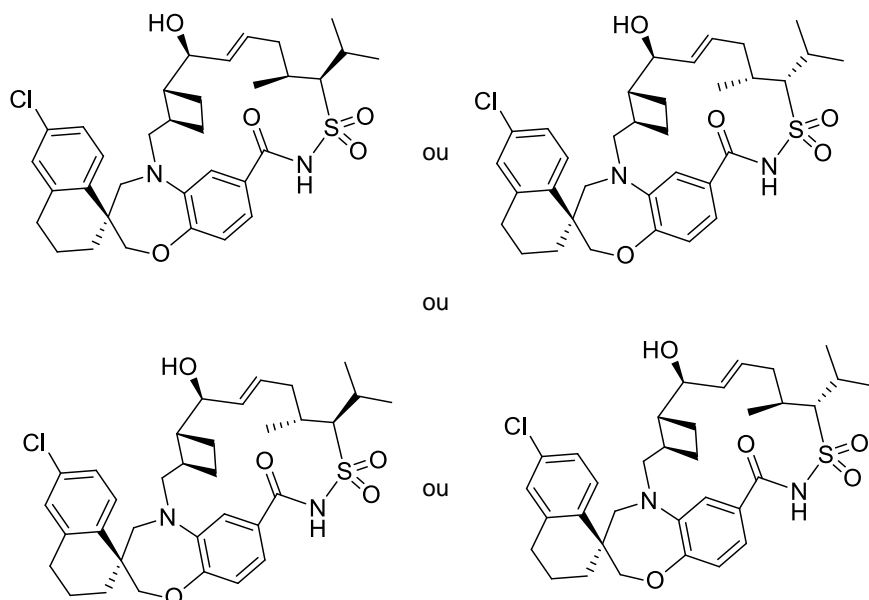
EXEMPLO 49. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-COLORO-7'-HIDRÓXI-11'-METIL-12'-(1-METILETIL)-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22']-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-COLORO-7'-HIDRÓXI-11'-METIL-12'-(1-METILETIL)-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22']-

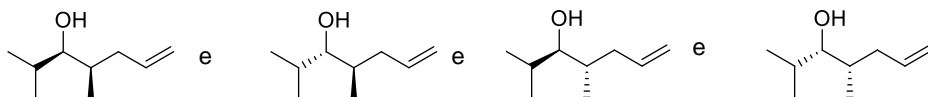
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-COLORO-7'-HIDRÓXI-11'-METIL-12'-(1-METILETIL)-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22']-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-COLORO-7'-HIDRÓXI-11'-METIL-12'-(1-METILETIL)-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22']-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA

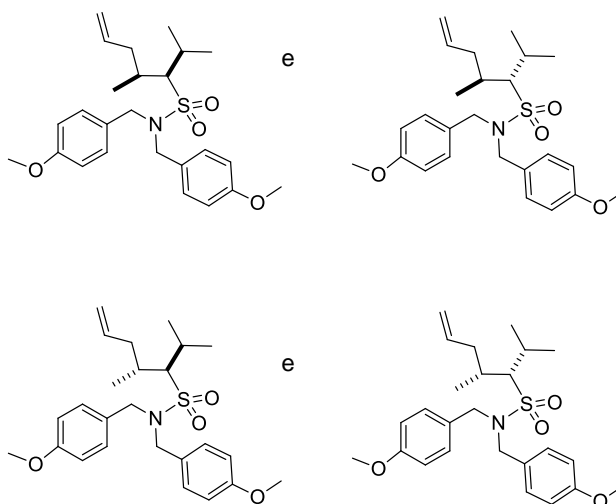


ETAPA 1: (3R,4R)-2,4-DIMETIL-HEPT-6-EN-3-OL E (3R,4S)-2,4-DIMETIL-HEPT-6-EN-3-OL E (3S,4R)-2,4-DIMETIL-HEPT-6-EN-3-OL E (3S,4S)-2,4-DIMETIL-HEPT-6-EN-3-OL



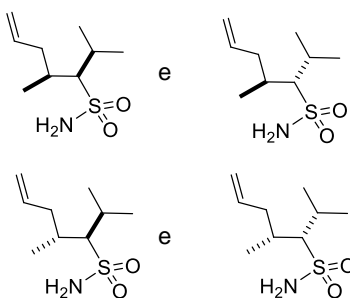
[00301] A uma solução de 2-metil-pent-4-enal (2,40 g, 24,4 mmol) em THF (10 mL) foi adicionado cloreto de isopropilmagnésio, 2,0 M em THF (24,4 mL, 48,9 mmol) a 0°C. A mistura de reação foi deixada aquecer até temperatura ambiente. Depois de ser agitada em temperatura ambiente por 12 h, a mistura da reação foi extinta (NH₄Cl saturado), extraída (2 × Et₂O), e lavada (salmoura). As camadas orgânicas combinadas secaram (Na₂SO₄) e foram concentradas em pressão reduzida. O resíduo foi injetado em uma coluna de ouro ISCO de 40g e foi purificada por Combi-Flash®, eluindo com 0% a 20% de EtOAc/hexanos para produzir os compostos do título (550 mg, 3,85 mmol).

ETAPA 2: (3S,4R)-N,N-BIS(4-METOXIBENZIL)-2,4-DIMETILHEPT-6-ENO-3-SULFONAMIDA E (3S,4S)-N,N-BIS(4-METOXIBENZIL)-2,4-DIMETILHEPT-6-ENO-3-SULFONAMIDA E (3R,4R)-N,N-BIS(4-METOXIBENZIL)-2,4-DIMETILHEPT-6-ENO-3-SULFONAMIDA E (3R,4S)-N,N-BIS(4-METOXIBENZIL)-2,4-DIMETILHEPT-6-ENO-3-SULFONAMIDA



[00302] O composto do título foi preparado a partir de uma mistura de (3R,4R)-2,4-dimetilhept-6-en-3-ol, (3R,4S)-2,4-dimetilhept-6-en-3-ol, (3S,4R)-2,4-dimetilhept-6-en-3-ol, e (3S,4S)-2,4-dimetilhept-6-en-3-ol (da Etapa 1), seguindo um procedimento similar ao descrito no Intermediário EE22, Etapas 3 a 6.

ETAPA 3: (3S,4R)- 2,4-DIMETILHEPT-6-ENO-3-SULFONAMIDA E (3S,4S)-2,4-DIMETILHEPT-6-ENO-3-SULFONAMIDA E (3R,4R)- 2,4-DIMETILHEPT-6-ENO-3-SULFONAMIDA E (3R,4S)- 2,4-DIMETILHEPT-6-ENO-3-SULFONAMIDA



[00303] Os compostos do título foram sintetizados a partir de uma mistura de (3S,4R)-N,N-bis(4-metoxibenzil)-2,4-dimetilhept-6-eno-3-sulfonamida, (3S,4S)-N,N-bis(4-metoxibenzil)-2,4-dimetilhept-6-eno-3-sulfonamida, (3R,4R)-N,N-bis(4-metoxibenzil)-2,4-dimetilhept-6-eno-3-sulfonamida, e (3R,4S)-N,N-bis(4-metoxibenzil)-2,4-dimetilhept-6-eno-3-sulfonamida (da Etapa 2), seguindo um procedimento similar ao descrito para o Exemplo 26, Etapa 2.

ETAPA 4: 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-CLORO-7'-HIDRÓXI-11'-METIL-12'-(1-METILETIL)-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,

24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-COLORO-7'-HIDRÓXI-11'-METIL-12'-(1-METILETIL)-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-COLORO-7'-HIDRÓXI-11'-METIL-12'-(1-METILETIL)-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

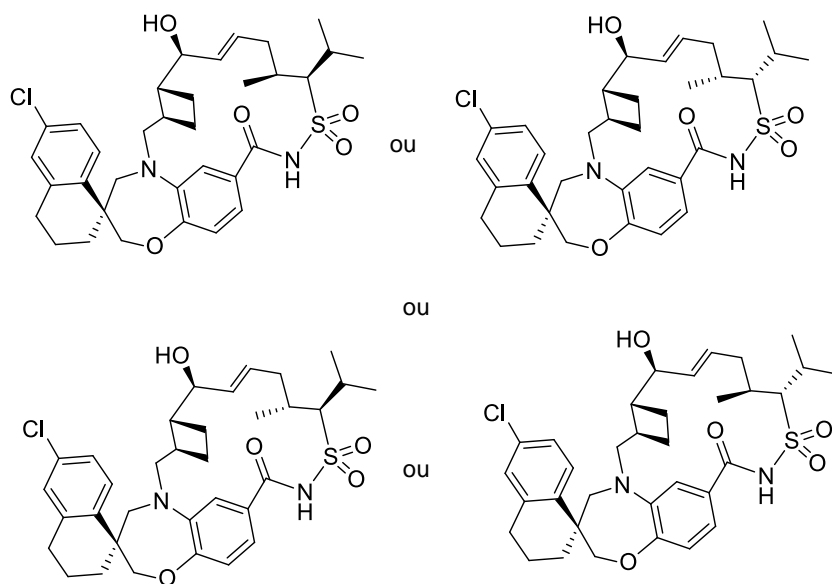
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-COLORO-7'-HIDRÓXI-11'-METIL-12'-(1-METILETIL)-3,4-DI-HIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA (ISÔMERO 1)

[00304] Os compostos mencionados em título foi preparado a partir de ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hidroxi-hex-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (Intermediário AA12A) e uma mistura de (3S,4R)- 2,4-dimetilhept-6-eno-3-sulfonamida, (3S,4S) -2,4-dimetilhept-6-eno-3-sulfonamida, (3R,4R)-2,4-dimetilhept-6-eno-3-sulfonamida, e (3R,4S) -2,4-dimetilhept-6-eno-3-sulfonamida, seguindo um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 2, Etapas 1 e 2. O resíduo foi injetado em uma coluna de ouro ISCO de 40g e foi purificado por Combi-Flash®, eluindo com 10 % a 100 % de EtOAc (contendo 0,5% de AcOH)/hexanos para gerar um produto bruto como o isômero de eluição mais rápido. Este produto bruto foi purificado por HPLC de fase inversa preparativa (coluna Gemini™ Prep C₁₈ 5 µm; eluição de gradiente de 50% a 90% de MeCN em H₂O, onde ambos os solventes contêm 0,1% de TFA, método de 30 min) para fornecer um dos compostos de título como uma espuma branca. ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.79 - 7.70 (m, 1H), 7.66 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.95 - 6.87 (m, 2H), 5.67 (dd, J=4.1, 15.8 Hz, 1H), 5.44 - 5.34 (m, 1H), 4.29 - 4.13 (m, 3H), 4.04 (m, 1H), 3.89 - 3.77 (m, 2H), 3.29 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.05 (dd, J=3.5, 16.0 Hz, 1H), 2.78 - 2.69 (m, 2H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.31 - 2.19 (m, 1H), 2.05 - 1.70 (m, 9H), 1.61 (m, 1H), 1.37 (d,

$J=7.0$ Hz, 3H), 1.35 - 1.26 (m, 4H), 1.17 (d, $J=6.7$ Hz, 3H); m/z (ESI, íon positivo) 627 (M+H)⁺.

EXEMPLO 50. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-COLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(1-METILETIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-COLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(1-METILETIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-COLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(1-METILETIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-COLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(1-METILETIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



[00305] Um dos compostos do título foi obtido como o segundo isômero de eluição (mais lento) usando separação por Combi-Flash[®] como descrito no Exemplo 54. ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 8.13 (s, 1H), 7.71 (d, $J=8.4$ Hz,

1H), 7.17 (dd, $J=2.3, 8.4$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 6.91 (m, 3H), 5.79 - 5.67 (m, 2H), 4.22 - 4.13 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.90 - 3.78 (m, 1H), 3.69 (d, $J=14.3$ Hz, 1H), 3.24 (d, $J=14.3$ Hz, 1H), 3.03 (dd, $J=9.3, 15.4$ Hz, 1H), 2.83 - 2.70 (m, 2H), 2.46 - 2.37 (m, 1H), 2.35 - 2.23 (m, 2H), 2.19 - 1.91 (m, 6H), 1.88 - 1.75 (m, 3H), 1.70 - 1.61 (m, 1H), 1.44 - 1.30 (m, 7H), 1.14 (d, $J=6.7$ Hz, 3H); m/z (ESI, íon positivo) 627 (M+H)⁺.

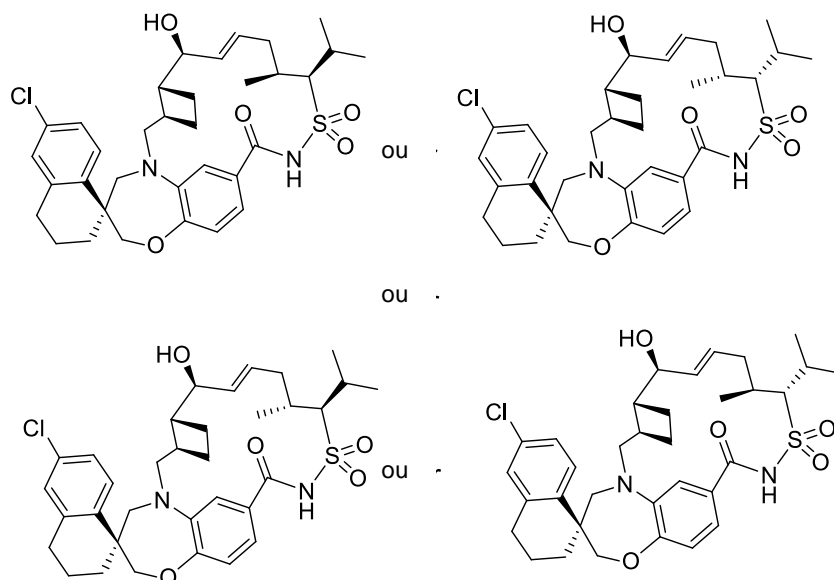
EXEMPLO 51. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-COLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(1-METILETIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-COLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(1-METILETIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-COLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(1-METILETIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-COLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(1-METILETIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA

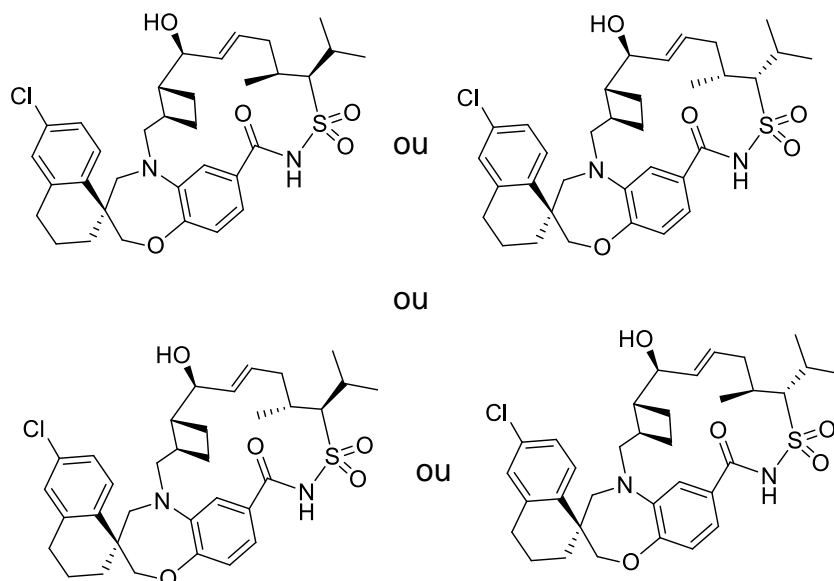


[00306] Um dos compostos do título foi obtido como o terceiro isômero de eluição (mais lento) usando separação Combi-Flash® conforme descrito no Exemplo 54. ^1H NMR (400MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 8.11 (s, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 1H), 7.16 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 7.00 - 6.88 (m, 3H), 5.85 - 5.60 (m, 2H), 4.24 - 4.06 (m, 4H), 3.95 - 3.80 (m, 1H), 3.69 (d, $J=14.1$ Hz, 1H), 3.51 - 3.34 (m, 2H), 2.83 - 2.70 (m, 2H), 2.46 - 2.24 (m, 3H), 2.18 - 1.90 (m, 6H), 1.87 - 1.70 (m, 4H), 1.35 (dd, $J=7.0, 14.3$ Hz, 7H), 1.22 - 1.07 (m, 3H); m/z (ESI, íon positivo) 627 ($M+H$) $^+$.

EXEMPLO 52. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(1-METILETIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(1-METILETIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(1-METILETIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(1-METILETIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-

SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

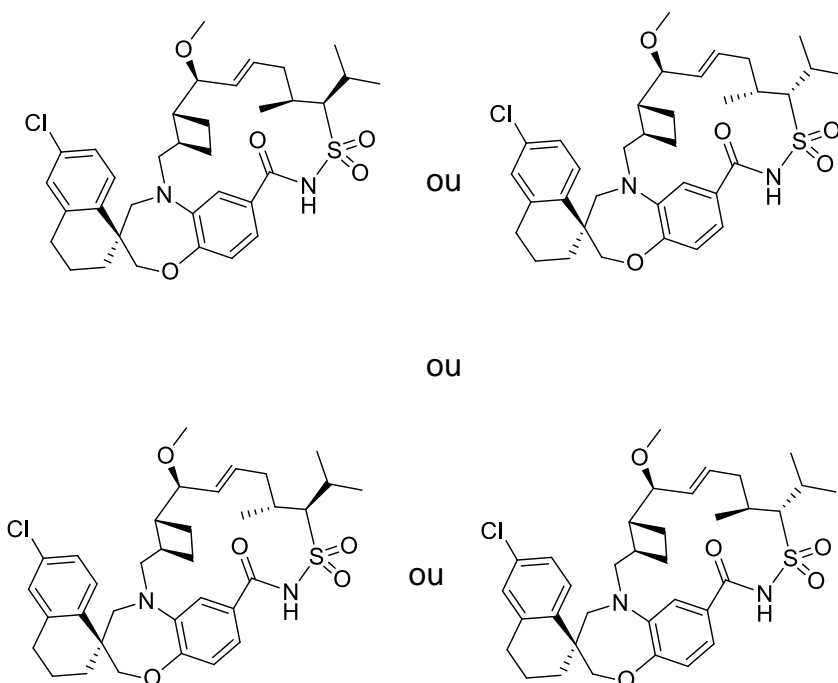
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



[00307] Um dos compostos do título foi obtido como o quarto isômero de eluição (mais lento) usando separação Combi-Flash[®] conforme descrito no Exemplo 54. ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 8.11 (br. s., 1H), 7.71 (t, J=6.9 Hz, 1H), 7.25 - 6.87 (m, 5H), 5.88 - 5.43 (m, 2H), 4.20 - 4.02 (m, 3H), 3.84 (m, 1H), 3.74 - 3.55 (m, 2H), 3.55 - 3.40 (m, 1H), 3.40 - 3.12 (m, 1H), 2.82 - 2.62 (m, 3H), 2.53 (d, J=5.3 Hz, 2H), 2.32 (m, 3H), 2.08 - 1.62 (m, 8H), 1.37 - 1.12 (m, 10H); m/z (ESI, íon positivo) 627 (M+H)⁺.

EXEMPLO 53. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-CLORO-7'-METOXI-11'-METIL-12'-(1-METILETIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-CLORO-7'-METOXI-11'-METIL-12'-(1-METILETIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-7'-METOXI-11'-METIL-12'-(1-METILETIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,

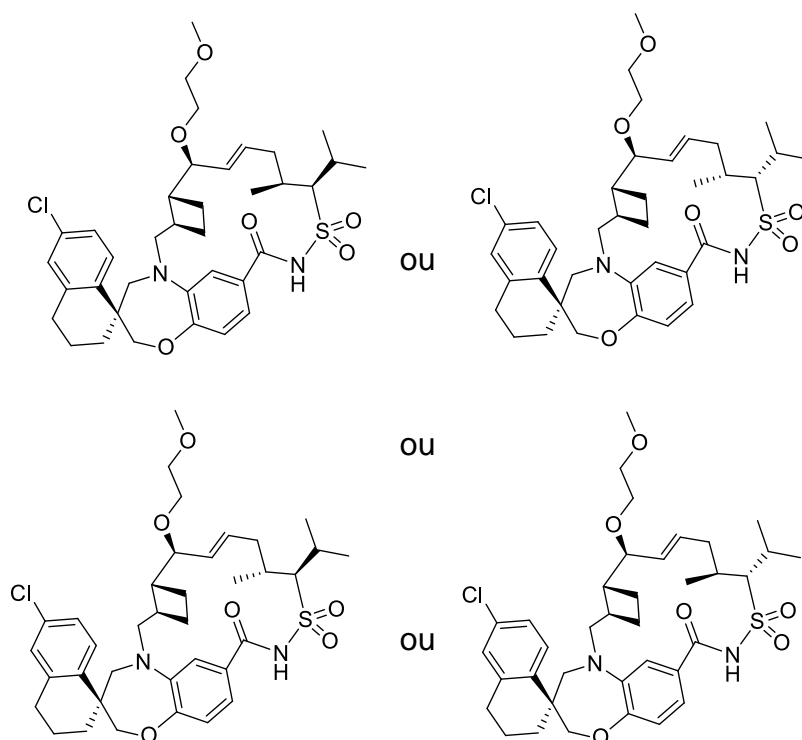
24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-
CLORO-7'-METOXI-11'-METIL-12'-(1-METILETIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-
SPIRO[NAFTALENO-1,22'-
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,
24]TETRAEN]-15'-ONA



[00308] A uma solução do produto (do Exemplo 54; 9 mg, 0,014 mmol) em THF (1 mL) foi adicionado hidreto de sódio, 60% de dispersão em óleo mineral (1,43 mg, 0,036 mmol), seguido por MeI (3,1 mg, 0,022 mmol). A solução foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi interrompida com NH₄Cl saturado e salmoura, extraída (2 × Et₂O), e lavada (1 × salmoura). As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na₂SO₄) e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi injetado em uma coluna de ouro de 4g de ISCO e purificado por Combi-Flash®, eluindo-se com EtOAc 0% a 100 % (contendo 0,5% AcOH)/hexanos para gerar um dos compostos do título (7 mg, 10,9 μmol) como óleo incolor. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 8.15 (br. s., 1H), 7.71 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J*=2.3, 8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 6.90 (m, 2H), 6.84 (m, 1H), 5.73 (ddd, *J*=3.9, 8.7, 15.2 Hz, 1H), 5.52 (dd, *J*=8.8, 15.5 Hz, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.12 - 4.04 (m, 2H), 3.82 (d, *J*=15.1 Hz, 1H), 3.72 - 3.62 (m, 2H), 3.25 - 3.17 (m, 4H), 3.02 (dd, *J*=10.0, 15.5 Hz, 1H), 2.83 - 2.69 (m, 2H), 2.47 - 2.38 (m, 1H), 2.35 - 2.23 (m, 3H), 2.21 - 2.02 (m, 3H), 1.97 - 1.72 (m, 5H), 1.68 - 1.60 (m,

1H), 1.40 - 1.30 (m, 7H), 1.13 (d, $J=6.7$ Hz, 3H); m/z (ESI, íon positivo) 641 (M+H)⁺.

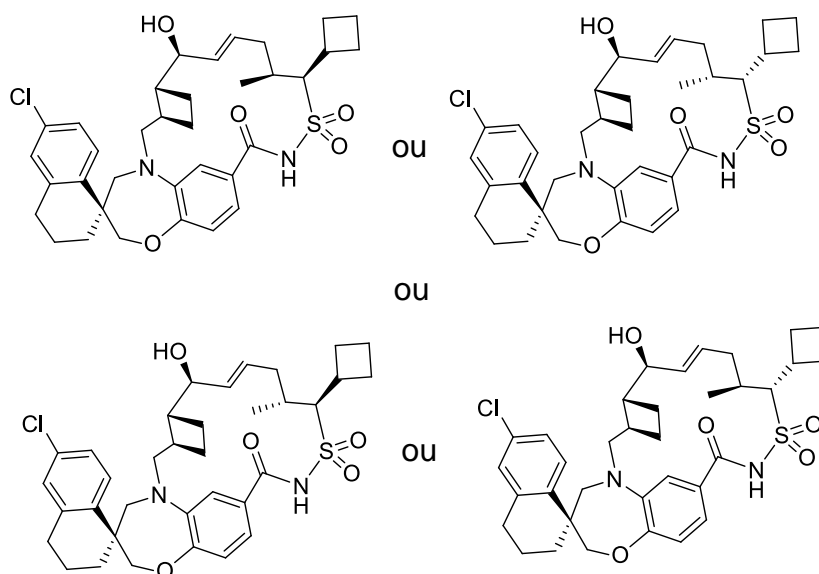
EXEMPLO 54. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-CLORO-7'-(2-METOXIETOXI)-11'-METIL-12'-(1-METILETIL)-3,4-DIHI-DRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-CLORO-7'-(2-METOXIETOXI)-11'-METIL-12'-(1-METILETIL)-3,4-DIHI-DRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-7'-(2-METOXIETOXI)-11'-METIL-12'-(1-METILETIL)-3,4-DIHI-DRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-CLORO-7'-(2-METOXIETOXI)-11'-METIL-12'-(1-METILETIL)-3,4-DIHI-DRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



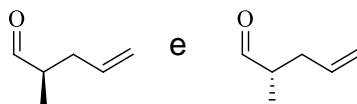
[00309] A uma solução do produto do Exemplo 54 (10 mg, 0,016 mmol) em THF (1 mL) foi adicionado hidreto de sódio, 60% de dispersão em óleo mineral (1,6 mg, 0,040 mmol), seguido por 2-bromoetil metil éter (2,2 mg, 0,016 mmol). A solução foi agitada em temperatura ambiente por ~48 h. A reação foi então interrompida com solução de NH₄Cl saturada e salmoura, extraída (2 × Et₂O), e lavada (1 × salmoura). As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na₂SO₄) e concentradas sob pressão reduzida. Este produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa preparativa (coluna Gemini™ Prep C₁₈ 5 µm; eluição de gradiente de 50% a 90% MeCN em H₂O, onde ambos os solventes contêm 0,1% TFA, método de 30 min) para fornecer um dos compostos do título (4 mg, 5,8 µmol) como um sólido branco amorfo. ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 8.09 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=2.2, 8.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.94 - 6.87 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.71 (ddd, J=4.0, 8.5, 15.3 Hz, 1H), 5.60 - 5.48 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.86 - 3.74 (m, 2H), 3.68 (d, J=13.9 Hz, 1H), 3.53 - 3.36 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 3.23 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.01 (dd, J=10.1, 15.2 Hz, 1H), 2.83 - 2.69 (m, 2H), 2.48 - 2.39 (m, 1H), 2.34 - 2.12 (m, 4H), 2.12 - 2.01 (m, 2H), 1.99 - 1.75 (m, 5H), 1.72 - 1.63 (m, 1H), 1.45 - 1.30 (m, 7H), 1.13 (d, J=6.8 Hz, 3H); m/z (ESI, íon positivo) 685 (M+H)⁺.

EXEMPLO 55. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-COLORO-12'-CICLOBUTIL-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-COLORO-12'-CICLOBUTIL-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-COLORO-12'-CICLOBUTIL-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-COLORO-12'-CICLOBUTIL-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA

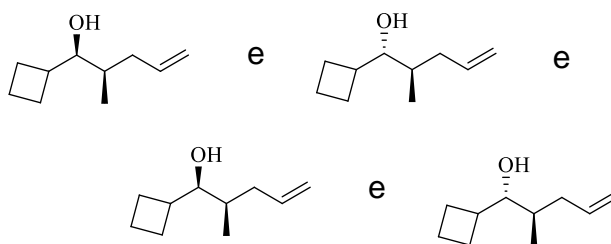


ETAPA 1: (R)-2-METILPENT-4-ENAL E (S)-2-METILPENT-4-ENAL



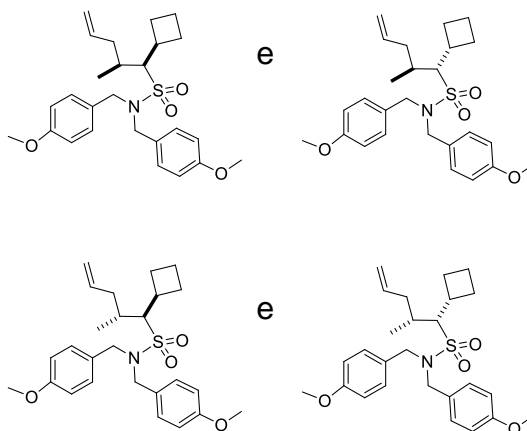
[00310] A uma solução de cloreto de oxalil (6,65 mL, 74,9 mmol) em DCM (30 mL) a -60°C foi adicionada a uma solução de DMSO anidro (10,6 mL, 150 mmol) em DCM (20 mL) sob N₂. Após ser agitada por 2 min, uma solução de 2-metilpent-4-en-1-ol (5,00 g, 49,9 mmol) em DCM (20 mL) foi adicionada, e a mistura resultante foi agitada por 15 min a -60°C. Et₃N (34,7 mL, 250 mmol) foi então adicionado. Após ser agitada em temperatura ambiente por 20 min, a mistura foi interrompida com DCM e H₂O, extraída (2 × Et₂O), e lavada (1 × salmoura). As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na₂SO₄) e concentradas sob pressão reduzida para gerar o composto do título. O composto do título foi levado à etapa seguinte sem purificação adicional.

ETAPA 2: (1R,2R)-1-CICLOBUTIL-2-METILPENT-4-EN-1-OL E (1R,2S)-1-CICLOBUTIL-2-METILPENT-4-EN-1-OL E (1S,2R)-1-CICLOBUTIL-2-METILPENT-4-EN-1-OL E (1S,2S)-1-CICLOBUTIL-2-METILPENT-4-EN-1-OL



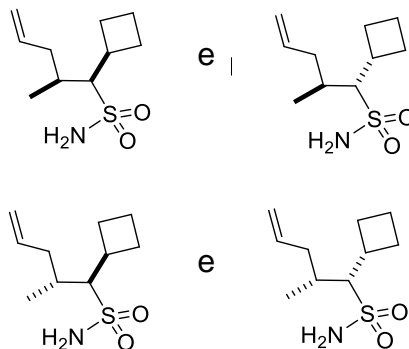
[00311] A uma solução de (R)-2-metilpent-4-enal e (S)-2-metilpent-4-enal (5g, 50,9 mmol) (Exemplo 183, Etapa 1) em THF (30 mL) foi adicionado brometo de ciclobutilmagnésio (17,8 g, 112 mmol) a -78°C. A reação foi deixada aquecer à temperatura ambiente. Após ser agitada em temperatura ambiente por 3 h, a reação foi interrompida (NH₄Cl saturado), extraída (2 × Et₂O), e lavada (1 × salmoura). As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na₂SO₄) e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi injetado em uma coluna de ouro de 40g de ISCO e purificado por Combi-Flash®, eluindo-se com 0% a 30% EtOAc/hexanos para gerar o composto do título (4,2 g, 27,2 mmol).

ETAPA 2: (1S,2R)-1-CICLOBUTIL-N,N-BIS(4-METOXIBENZIL)-2-METILPENT-4-ENO-1-SULFONAMIDA E (1R,2R)-1-CICLOBUTIL-N,N-BIS(4-METOXIBENZIL)-2-METILPENT-4-ENO-1-SULFONAMIDA E (1S,2S)-1-CICLOBUTIL-N,N-BIS(4-METOXIBENZIL)-2-METILPENT-4-ENO-1-SULFONAMIDA E (1R,2S)-1-CICLOBUTIL-N,N-BIS(4-METOXIBENZIL)-2-METILPENT-4-ENO-1-SULFONAMIDA



[00312] O composto do título foi preparado a partir de uma mistura de (1R,2R)-1-ciclobutil-2-metilpent-4-en-1-ol, (1R,2S)-1-ciclobutil-2-metilpent-4-en-1-ol, (1S,2R)-1-ciclobutil-2-metilpent-4-en-1-ol e (1S,2S)-1-ciclobutil-2-metilpent-4-en-1-ol (da Etapa 2), seguindo um procedimento semelhante descrito no Intermediário EE22, Etapas 3 a 6.

ETAPA	3:	(1S,2R)-1-CICLOBUTIL-2-METILPENT-4-ENO-1-
SULFONAMIDA	E	(1R,2R)-1-CICLOBUTIL-2-METILPENT-4-ENO-1-
SULFONAMIDA	E	(1S,2S)-1-CICLOBUTIL-2-METILPENT-4-ENO-1-
SULFONAMIDA	E	(1R,2S)-1-CICLOBUTIL-2-METILPENT-4-ENO-1-
SULFONAMIDA		



[00313] Os compostos do título foram sintetizados a partir de uma mistura (1S,2R)-1-ciclobutil-N,N-bis(4-metoxibenzil)-2-metilpent-4-eno-1-sulfonamida, (1R,2R)-1-ciclobutil-N,N-bis(4-metoxibenzil)-2-metilpent-4-eno-1-sulfonamida, (1S,2S)-1-ciclobutil-N,N-bis(4-metoxibenzil)-2-metilpent-4-eno-1-sulfonamida, e (1R,2S)-1-ciclobutil-N,N-bis(4-metoxibenzil)-2-metilpent-4-eno-1-sulfonamida (da Etapa 2), seguindo um procedimento semelhante descrito no Exemplo 26, Etapa 2.

ETAPA 4: 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-CLORO-12'-CICLOBUTIL-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-CLORO-12'-CICLOBUTIL-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-CLORO-12'-CICLOBUTIL-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,244}]PENTACOSA[8,16,18

,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-12'-CICLOBUTIL-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA

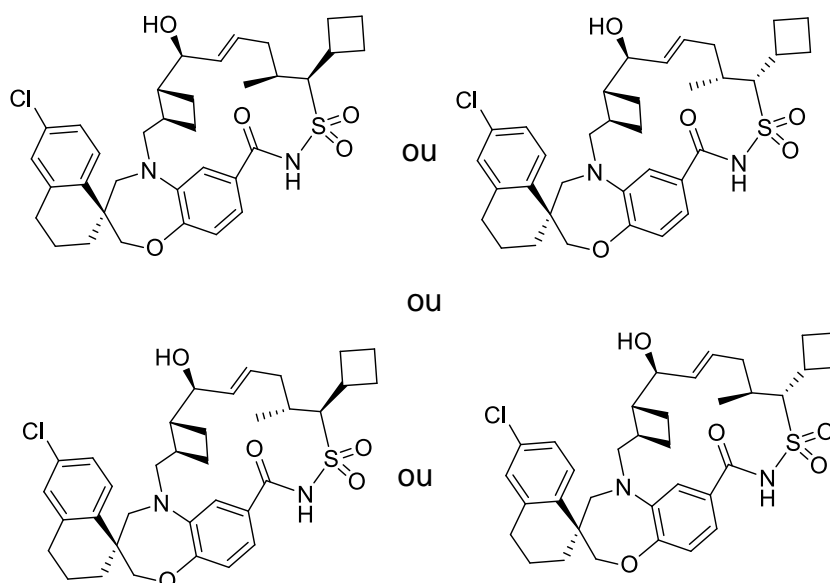
[00314] Os compostos do título foram preparados a partir do ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hidroxihex-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (Intermediário AA12) e de uma mistura de (1S,2R)-1-ciclobutil-2-metilpent-4-eno-1-sulfonamida, (1R,2R)-1-ciclobutil-2-metilpent-4-eno-1-sulfonamida, (1S,2S)-1-ciclobutil-2-metilpent-4-eno-1-sulfonamida, e (1R,2S)-1-ciclobutil-2-metilpent-4-eno-1-sulfonamida (da Etapa 3), seguindo um procedimento semelhante descrito no Exemplo 2, Etapas 1 e 2. O resíduo foi injetado em uma coluna de ouro de 40g de ISCO e purificado por Combi-Flash®, eluindo-se com 10 % a 100 % EtOAc (contendo 0,5% AcOH)/hexanos para gerar um produto bruto como o isômero de eluição mais rápida. Este produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa preparativa (coluna Gemini™ Prep C₁₈ 5 µm; eluição de gradiente de 50% a 90% MeCN em H₂O, onde ambos os solventes contêm 0,1% TFA, método de 30 min) para fornecer um dos compostos do título como uma espuma branca. ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 8.26 (br. s., 1H), 7.71 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=2.3, 8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.95 - 6.89 (m, 3H), 5.91 (ddd, J=3.8, 8.9, 15.0 Hz, 1H), 5.70 (dd, J=8.1, 15.2 Hz, 1H), 4.25 (dd, J=3.8, 8.1 Hz, 1H), 4.12 - 4.05 (m, 3H), 3.84 (m, 1H), 3.68 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.25 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.09 - 3.02 (m, 1H), 3.00 - 2.89 (m, 1H), 2.82 - 2.70 (m, 2H), 2.47 - 2.38 (m, 1H), 2.36 - 2.12 (m, 5H), 2.06 - 1.94 (m, 6H), 1.88 - 1.77 (m, 4H), 1.73 - 1.62 (m, 1H), 1.49 - 1.32 (m, 2H), 1.08 (d, J=6.8 Hz, 3H); m/z (ESI, íon positivo) 639 (M+H)⁺.

EXEMPLO 56. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-CLORO-12'-CICLOBUTIL-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-CLORO-12'-CICLOBUTIL-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-COLORO-12'-CICLOBUTIL-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-COLORO-12'-CICLOBUTIL-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



[00315] Um dos compostos do título foi obtido como o segundo isômero de eluição (mais lento) usando separação Combi-Flash[®] conforme descrito no Exemplo 55. ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 8.10 (br. s., 1H), 7.73 - 7.67 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 2H), 6.97 - 6.89 (m, 2H), 6.01 (m, 1H), 5.65 (dd, J=6.1, 15.5 Hz, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.13 - 4.01 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.83 - 2.72 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.35 - 1.56 (m, 16H), 1.44 (m, 1H), 1.15 - 1.03 (m, 3H); m/z (ESI, íon positivo) 639 (M+H)⁺.

EXEMPLO 57. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-COLORO-12'-CICLOBUTIL-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

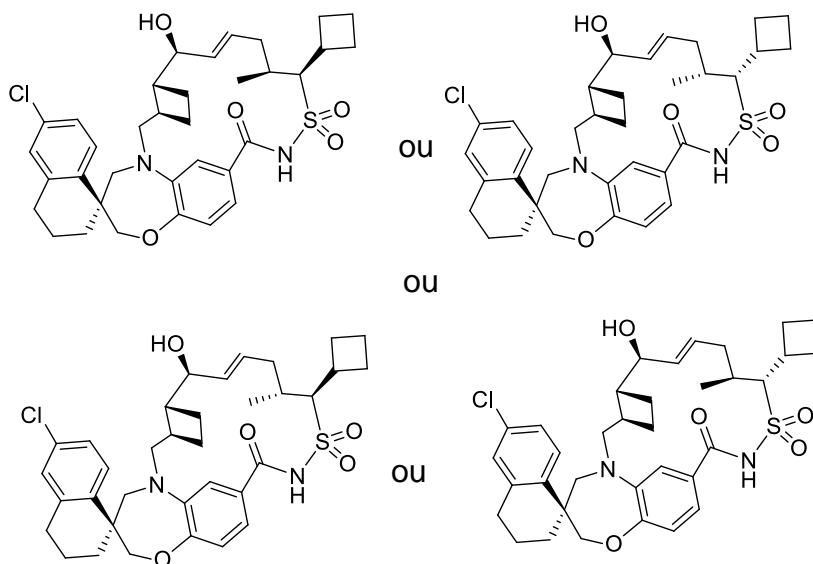
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,

24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-CLORO-12'-CICLOBUTIL-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-CLORO-12'-CICLOBUTIL-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-12'-CICLOBUTIL-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

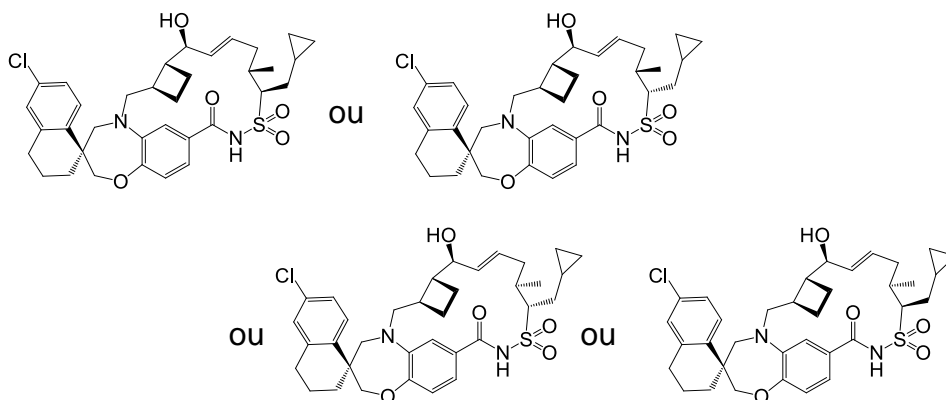
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



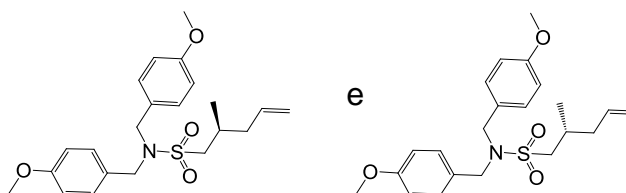
[00316] Um dos compostos do título foi obtido como o terceiro isômero de eluição (mais lento) usando separação Combi-Flash[®] conforme descrito no Exemplo 55. ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 8.22 (br. s., 1H), 7.67 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.15 (dd, *J*=2.3, 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 6.94 - 6.88 (m, 2H), 5.78 - 5.61 (m, 2H), 4.26 - 4.18 (m, 2H), 4.07 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 4.02 - 3.87 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.00 - 1.60 (m, 21H), 1.55 - 1.40 (m, 1H), 1.10 (d, *J*=6.7 Hz, 3H); *m/z* (ESI, íon positivo) 639 (M+H)⁺.

EXEMPLO 58. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-

COLORO-12'-(CICLOPROPILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-
 2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-
 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,
 24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-
 COLORO-12'-(CICLOPROPILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-
 2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-
 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,
 24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-
 COLORO-12'-(CICLOPROPILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-
 2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-
 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,
 24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-
 COLORO-12'-(CICLOPROPILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-
 2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-
 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,
 24]TETRAEN]-15'-ONA

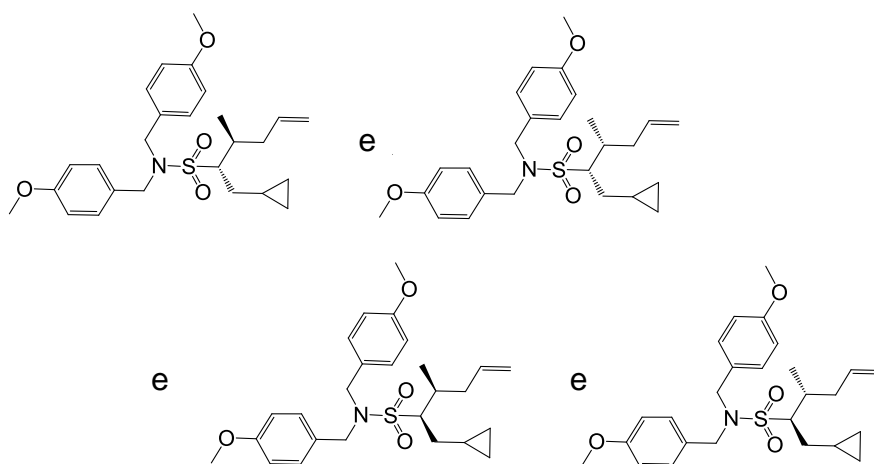


ETAPA 1: (2S)-N,N-BIS(4-METOXIBENZIL)-2-METILPENT-4-ENO-1-
 SULFONAMIDA E (2R)-N,N-BIS(4-METOXIBENZIL)-2-METIL-4-PENTENO-1-
 SULFONAMIDA



[00317] O composto do título foi preparado a partir do Intermediário EE12 e de 4-metilbenzenossulfonato de pent-4-en-2-ila seguindo um procedimento semelhante descrito no Exemplo 26, Etapa 1.

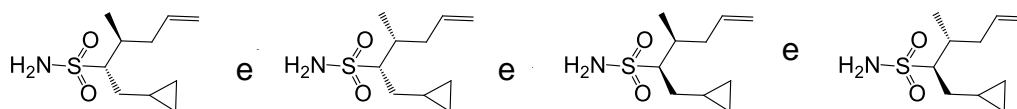
ETAPA 2: (2S,3R)-1-CICLOPROPIL-N,N-BIS(4-METOXIBENZIL)-3-METIL-5-HEXENO-2-SULFONAMIDA E (2R,3S)-1-CYCLOPROPIL-N,N-BIS(4-METOXIBENZIL)-3-METIL-5-HEXENO-2-SULFONAMIDA E (2R,3R)-1-CICLOPROPIL-N,N-BIS(4-METOXIBENZIL)-3-METIL-5-HEXENO-2-SULFONAMIDA E (2S,3S)-1-CICLOPROPIL-N,N-BIS(4-METOXIBENZIL)-3-METIL-5-HEXENO-2-SULFONAMIDA



[00318] A uma solução de (2S)-N,N-bis(4-metoxibenzil)-2-metilpent-4-eno-1-sulfonamida e (2R)-N,N-bis(4-metoxibenzil)-2-metilpent-4-eno-1-sulfonamida (600 mg, 1,49 mmol) em THF foi adicionada uma solução d butil-lítio, 2,5 N em hexanos (0,624 mL, 1,561 mmol) a -78°C sob N₂. Após a reação ser agitada a -78°C por 15 min, uma solução de (bromometil)-ciclopropano (0,288 mL, 2,97 mmol) em THF (1 mL) foi adicionada. A mistura da reação foi agitada a -78°C por 1 h e, em seguida, deixada aquecer até à temperatura ambiente. A mistura foi interrompida com H₂O e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com H₂O e seca (Na₂SO₄). O solvente foi evaporado e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia (gel de SiO₂, 10 a 50%, EtOAc/Hexanos) para gerar os compostos do título como um líquido incolor.

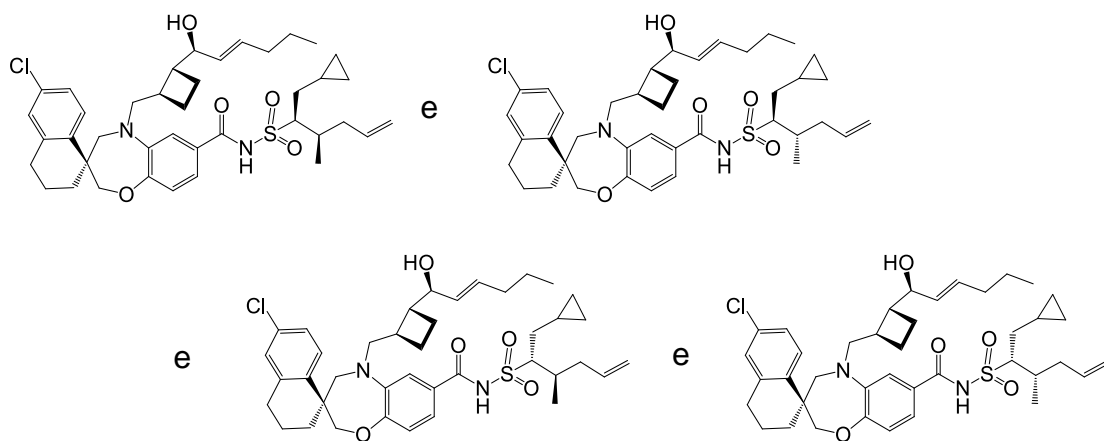
ETAPA 3: (120637-9): (2S, 3S)-1-CICLOPROPIL-3-METILHEX-5-ENO-2-SULFONAMIDA E (2S, 3R)-1-CICLOPROPIL-3-METILHEX-5-ENO-2-SULFONAMIDA E (2R, 3S)-1-CICLOPROPIL-3-METILHEX-5-ENO-2-SULFONAMIDA E (2R, 3R)-1-CICLOPROPIL-3-METILHEX-5-ENO-2-SULFONAMIDA

SULFONAMIDA



[00319] Uma mistura de (2S,3R)-1-ciclopropil-N,N-bis(4-metoxibenzil)-3-metil-5-hexeno-2-sulfonamida, (2R,3S)-1-ciclopropil-N,N-bis(4-metoxibenzil)-3-metil-5-hexeno-2-sulfonamida, (2R,3R)-1-ciclopropil-N,N-bis(4-metoxibenzil)-3-metil-5-hexeno-2-sulfonamida e (2S,3S)-1-ciclopropil-N,N-bis(4-metoxibenzil)-3-metil-5-hexeno-2-sulfonamida (510 mg, 1,11 mmol) foi tratada com anisol (1,81 g, 16,7 mmol) em TFA (3,81 g, 33,4 mmol). A mistura foi agitada, aquecida a 40°C por 18 h, e depois concentrada. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia (gel de SiO₂, hexano/EtOAc, 9:1 a 1:1) para gerar os compostos do título como um óleo marrom claro.

ETAPA 4: (3S)-6'-CLORO-N-(((2R,3S)-1-CICLOPROPIL-3-METIL-5-HEXEN-2-IL)SULFONIL)-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-HIDROXI-2-HEXEN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2'H-SPIRO[1,5-BENZOXAZEPINA-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXAMIDA E (3S)-6'-CLORO-N-(((2R,3R)-1-CICLOPROPIL-3-METIL-5-HEXEN-2-IL)SULFONIL)-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-HIDROXI-2-HEXEN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2'H-SPIRO[1,5-BENZOXAZEPINA-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXAMIDA E (3S)-6'-CLORO-N-(((2S,3S)-1-CICLOPROPIL-3-METIL-5-HEXEN-2-IL)SULFONIL)-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-HIDROXI-2-HEXEN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2'H-SPIRO[1,5-BENZOXAZEPINA-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXAMIDA E (3S)-6'-CLORO-N-(((2S,3R)-1-CICLOPROPIL-3-METIL-5-HEXEN-2-IL)SULFONIL)-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-HIDROXI-2-HEXEN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2'H-SPIRO[1,5-BENZOXAZEPINA-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXAMIDA



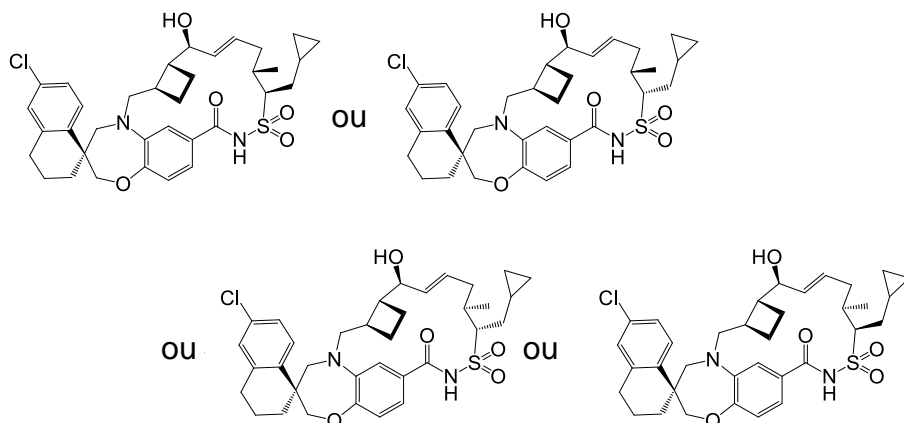
[00320] Uma mistura de (2S, 3S)-1-ciclopropil-3-metilhex-5-eno-2-sulfonamida, (2S, 3R)-1-ciclopropil-3-metilhex-5-eno-2-sulfonamida, (2R, 3S)-1-ciclopropil-3-metilhex-5-eno-2-sulfonamida e (2R, 3R)-1-ciclopropil-3-metilhex-5-eno-2-sulfonamida (160 mg, 0,74 mmol) foi adicionada ao ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2S)-2-((S,E)-1-hidroxihex-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (Intermediário AA12A; 250 mg, 0,49 mmol), cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (141 mg, 0,74 mmol), DMAP (90 mg, 0,74 mmol) e Et₃N (0,20 mL, 1,47 mmol) em DCM (1 mL). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 3 dias. A mistura foi então diluída com DCM e H₂O foi adicionado. A camada orgânica foi seca (MgSO₄) e concentrada. O resíduo resultante foi submetido à cromatografia (gel de SiO₂, 1:0 a 1:1, hexano/EtOAc+0,5%HOAc) para gerar o composto do título.

ETAPA 5: 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-12'-(CICLOPROPILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA [8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-CLORO-12'-(CICLOPROPILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-CLORO-12'-(CICLOPROPILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,

24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-
 CLORO-12'-(CICLOPROPILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-
 2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-
 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,
 24]TETRAEN]-15'-ONA

[00321] Um RBF foi carregado com a mistura acima de (3S)-6'-cloro-n-(((2R,3S)-1-ciclopropil-3-metil-5-hexen-2-il)sulfonil)-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-hidroxi-2-hexen-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2'H-spiro[1,5-benzoxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida, (3S)-6'-cloro-n-(((2R,3R)-1-ciclopropil-3-metil-5-hexen-2-il)sulfonil)-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-hidroxi-2-hexen-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2'H-spiro[1,5-benzoxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida, (3S)-6'-cloro-n-(((2S,3S)-1-ciclopropil-3-metil-5-hexen-2-il)sulfonil)-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-hidroxi-2-hexen-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2'H-spiro[1,5-benzoxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida e (3S)-6'-cloro-n-(((2S,3R)-1-ciclopropil-3-metil-5-hexen-2-il)sulfonil)-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-hidroxi-2-hexen-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2'H-spiro[1,5-benzoxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida (210 mg, 0,30 mmol) em DCE (100 mL). Após efervescência no frasco com argônio por 15 min, à solução homogênea foi adicionado Hoveyda-Grubbs II (65 mg, 0,35 mmol) e os conteúdos do frasco foram agitados a 50 °C por 18 h. A mistura de reação foi resfriada e ar foi introduzido por efervescência no frasco por 2 min. O solvente foi evaporado e o resíduo bruto foi purificado por HPLC de fase reversa preparativa (coluna Gemini™ Prep C₁₈ 5 µm; eluição de gradiente de 25% a 75% MeCN em H₂O, onde ambos os solventes contêm 0,1% TFA, método de 30 min) para gerar o composto do título como o primeiro isômero de eluição. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.08 (s, 1 H), 7.70 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J=2.2, 8.6 Hz, 1 H), 7.10 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 6.99 (br s, 1 H), 6.97 - 6.89 (m, 2 H), 5.97 - 5.88 (m, 1 H), 5.72 (dd, J=8.1, 15.2 Hz, 1 H), 4.30 - 4.22 (m, 2 H), 4.10 (s, 2 H), 3.82 (d, J=14.9 Hz, 1 H), 3.69 (d, J=14.2 Hz, 1 H), 3.26 (d, J=14.2 Hz, 1 H), 3.06 (br s, 1 H), 2.85 - 2.71 (m, 2 H), 2.53 - 2.39 (m, 1 H), 2.33 (quin, J=8.7 Hz, 1 H), 2.27 - 2.12 (m, 2 H), 2.09 - 1.86 (m, 5 H), 1.86 - 1.77 (m, 3 H), 1.75 - 1.61 (m, 1 H), 1.50 - 1.31 (m, 2 H), 1.23 - 1.12 (m, 1 H), 1.05 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 0.63 (d, J=7.8 Hz, 2 H), 0.35 - 0.25 (m, 1 H), 0.13 - 0.06 (m, 1 H). m/z (ESI, íon positivo) 639.2 (M+H)⁺.

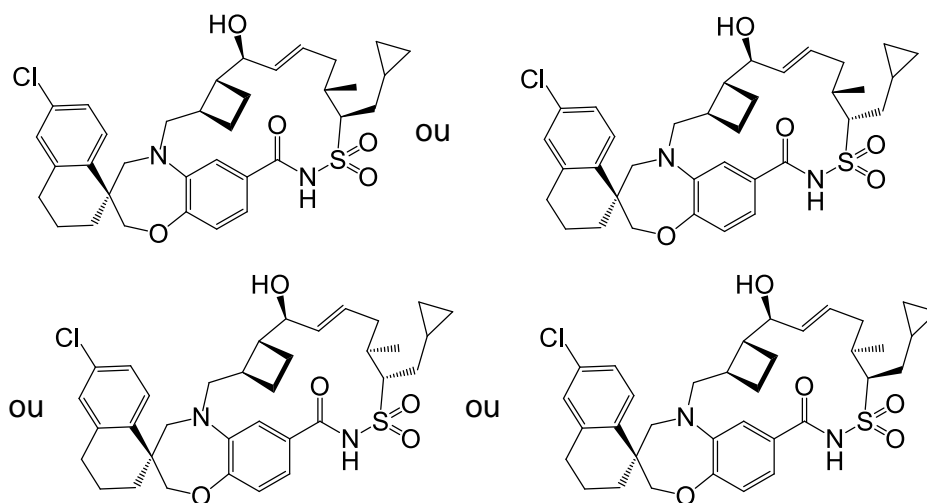
EXEMPLO 59. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-COLORO-12'-(CICLOPROPIL METIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14] DIAZATETRACICLO [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA [8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-COLORO-12'-(CICLOPROPILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-COLORO-12'-(CICLOPROPILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACYCLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-COLORO-12'-(CICLOPROPILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



[00322] O composto do título foi obtido como um isômero único (segundo pico de eluição) a partir da HPLC de fase reversa preparativa no Exemplo 58. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.17 (br s, 1 H), 7.79 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.24 - 7.15 (m, 2 H), 7.10 (s, 1 H), 6.98 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.67 (br s, 1 H), 6.03 (m, 1 H), 5.66 (dd, J=6.4, 15.2 Hz, 1 H), 4.32 - 4.02 (m, 3 H), 3.91 - 3.82 (m, 1 H), 3.80 - 3.72 (m, 1 H), 3.63 (m, 1 H), 3.42 - 3.38 (m, 1 H), 3.30 - 3.20 (m, 1 H), 2.85 - 2.73 (m, 2 H), 2.55 - 2.50 (m, 2 H), 2.29 (br s, 1 H), 2.20 - 2.15 (m, 1 H), 2.10 - 1.60 (m, 9 H), 1.55

- 1.43 (m, 2 H), 1.42 -1.35 (m, 1 H), 1.13 (d, J=7.1 Hz, 3 H), 0.61 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 0.30 - 0.25 (m, 1 H), 0.15 -0.11 (m, 1 H). m/z (ESI, íon positivo) 639.2 (M+H)⁺.

EXEMPLO 60. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-12'-(CICLOPROPILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA [8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-CLORO-12'-(CICLOPROPILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-CLORO-12'-(CICLOPROPILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-CLORO-12'-(CICLOPROPILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA [8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



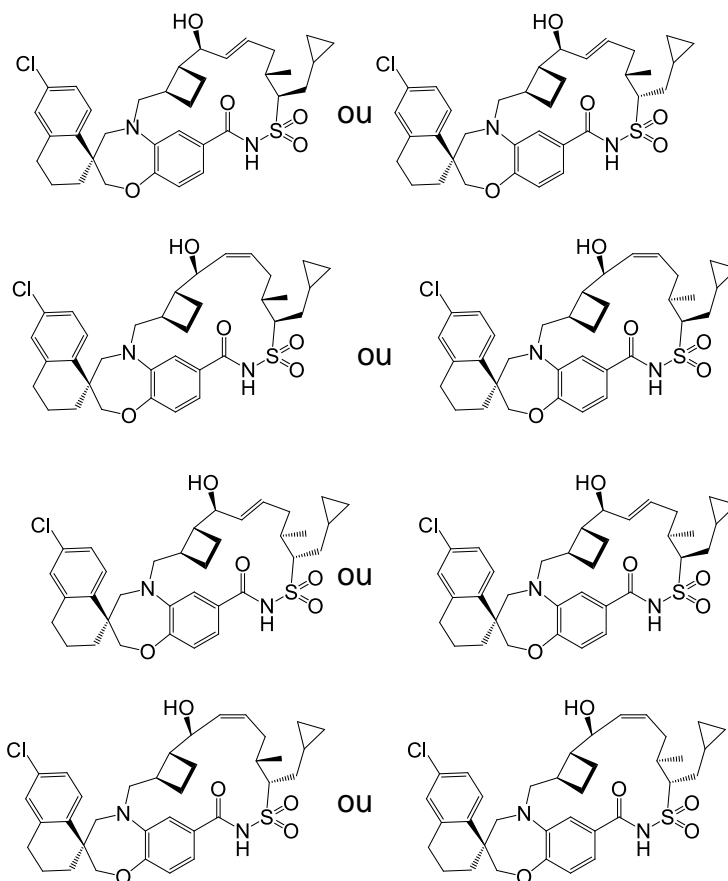
[00323] O composto do título foi obtido como um isômero único (terceiro pico de eluição) a partir da HPLC de fase reversa preparativa no Exemplo 58. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.19 (br s, 1 H), 7.72 (br s, 1 H), 7.65 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.17 (dd, J=2.2, 8.6 Hz, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 6.92 (s, 2 H), 5.72 (dd, J=3.7, 15.7 Hz, 1 H), 5.55 (br s, 1 H), 4.27 - 4.20 (m, 2 H), 4.20 - 4.14 (m, 1 H), 4.14 -

4.10 (m, 1 H), 4.00 - 3.88 (m, 1 H), 3.79 (d, J=12.7 Hz, 1 H), 3.30 (d, J=13.9 Hz, 1 H), 3.10 (d, J=15.7 Hz, 1 H), 2.80 - 2.70 (m, 2 H), 2.58 - 2.39 (m, 2 H), 2.35 - 2.06 (m, 3 H), 2.05 - 1.93 (m, 3 H), 1.90 - 1.62 (m, 4 H), 1.70 - 1.64 (m, 1 H), 1.51 - 1.30 (m, 2 H), 1.24 - 1.15 (m, 1 H), 1.11 (d, J=5.1 Hz, 3 H), 0.71 - 0.50 (m, 2 H), 0.31 (qd, J=4.8, 9.4 Hz, 1 H), 0.15 (qd, J=4.6, 9.3 Hz, 1 H). m/z (ESI, íon positivo) 639.2 (M+H)⁺.

EXEMPLO 61. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-COLORO-12'-(CICLOPROPILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA [8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-COLORO-12'-(CICLOPROPILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA [8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-COLORO-12'-(CICLOPROPILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA [8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-COLORO-12'-(CICLOPROPILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA [8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'S,12'R)-6-COLORO-12'-(CICLOPROPILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA [8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'S,12'S)-6-COLORO-12'-(CICLOPROPILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA [8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'R,12'R)-6-COLORO-12'-(CICLOPROPILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'R,12'S)-6-CLORO-12'-(CICLOPROPILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22']-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



[00324] O composto do título foi obtido como um isômero único (quarto pico de eluição) a partir da HPLC de fase reversa preparativa no Exemplo 58. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.72 (d, J=11 Hz, 1 H), 7.50 - 7.44 (m, 1 H), 7.21 - 7.16 (m, 1 H), 7.15 - 7.05 (m, 2 H), 7.00 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 5.75 (m, 1 H), 5.54 (m, 1 H), 4.42 (br s, 1 H), 4.16 - 4.01 (m, 2 H), 3.90 (d, J=15.2 Hz, 1 H), 3.80 - 3.60 (m, 2 H), 3.25 - 3.04 (m, 2 H), 2.87 - 2.70 (m, 2 H), 2.27 - 2.10 (m, 3 H), 2.09 - 1.52 (m, 9 H), 1.53 - 1.39 (m, 3 H), 1.21 - 1.14 (m, 1 H), 1.08 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 0.71 - 0.50 (m, 2 H), 0.31 - 0.20 (m, 1 H), 0.16 - 0.10 (m, 1 H). m/z (ESI, íon positivo) 639.2 (M+H)⁺.

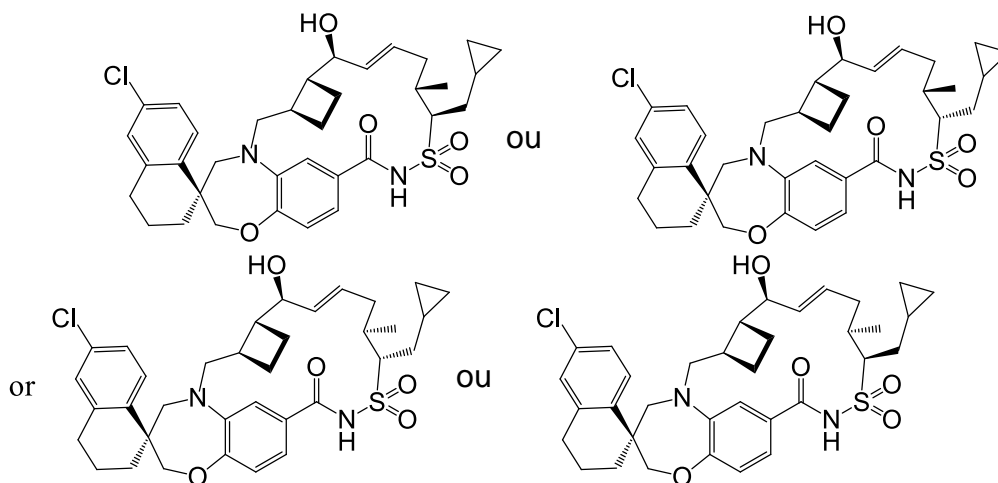
EXEMPLO 62. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-12'-(CICLOPROPILMETIL)-7'-METOXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22']-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-COLORO-12'-(CICLOPROPILMETIL)-7'-METOXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22']-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-COLORO-12'-(CICLOPROPILMETIL)-7'-METOXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22']-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-COLORO-12'-(CICLOPROPILMETIL)-7'-METOXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22']-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



[00325] A um RBF de 15 mL foi adicionado hidreto de sódio, 60% de dispersão em óleo mineral (8,3 mg, 0,203 mmol) e 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-cloro-12'-(ciclopropilmetil)-7'-hidroxi-11'-metil-3,4-dihidro-2h,15'h-spiro[naftaleno-1,22']-

[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona ou 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-cloro-12'-(ciclopropilmetil)-7'-hidroxi-11'-metil-3,4-dihidro-2h,15'h-spiro[naftaleno-1,22']-

[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona ou 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-cloro-12'-(ciclopropilmetil)-7'-hidroxi-11'-metil-3,4-dihidro-2h,15'h-spiro[naftaleno-1,22']-

[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona ou 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-cloro-12'-(ciclopropilmetil)-7'-hidroxi-11'-metil-3,4-dihidro-2h,15'h-spiro[naftaleno-1,22']-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (13 mg, 0,020 mmol) em THF (1 mL) a 0°C. A mistura de reação foi agitada em 0°C por 30 min e Mel (6.32 µl, 0.102 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada e deixada aquecer de 0°C até a temperatura ambiente por 18 h, interrompida com 1,0 N HCl aquoso, e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi seca (MgSO₄) e concentrada. O resíduo foi submetido à cromatografia (gel de SiO₂, 10-40%, EtOAc+10% metanol/hexano) para gerar o composto do título como um sólido branco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.08 (s, 1 H), 7.70 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J=2.2, 8.5 Hz, 1 H), 7.10 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 6.96 - 6.90 (m, 3 H), 5.90 - 5.70 (m, 1 H), 5.53 (dd, J=9.8, 14.5 Hz, 1 H), 4.32 (dd, J=4.7, 7.0 Hz, 1 H), 4.10 (s, 2 H), 3.83 (d, J=15.1 Hz, 1 H), 3.74 - 3.66 (m, 2 H), 3.28 - 3.20 (m, 4 H), 3.02 (dd, J=10.2, 15.3 Hz, 1 H), 2.84 - 2.71 (m, 2 H), 2.51 - 2.43 (m, 1 H), 2.39 - 2.18 (m, 3 H), 2.14 - 1.92 (m, 4 H), 1.90 - 1.75 (m, 3 H), 1.65 - 1.50 (m, 2 H), 1.47 - 1.35 (m, 2 H), 1.25 - 1.18 (m, 1 H), 1.05 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 0.67 - 0.58 (m, 2 H), 0.34 - 0.26 (m, 1 H), 0.12 - 0.04 (m, 1 H). m/z (ESI, íon positivo) 653.2 (M+H)⁺.

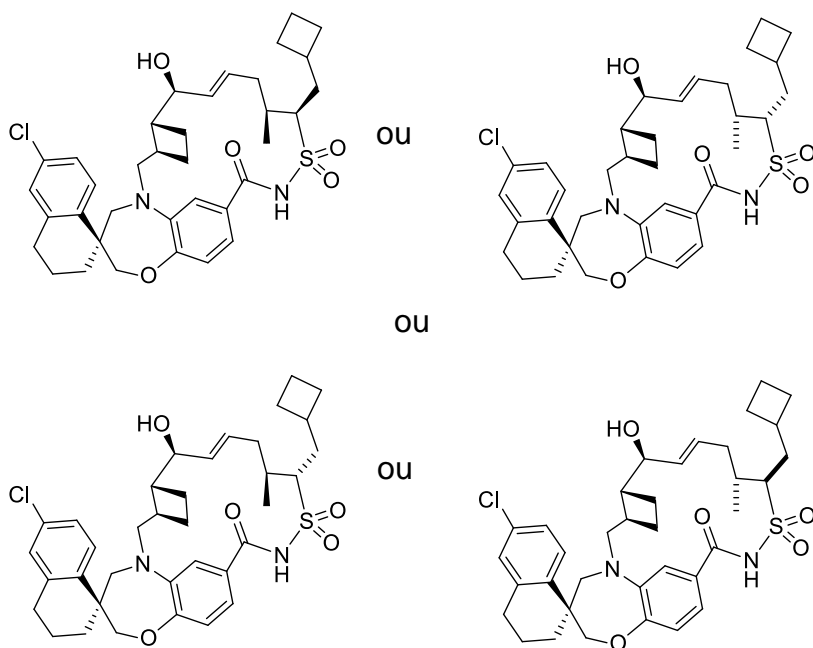
EXEMPLO 63. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-CLORO-12'-(CICLOBUTILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22']-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-12'-(CICLOBUTILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22']-

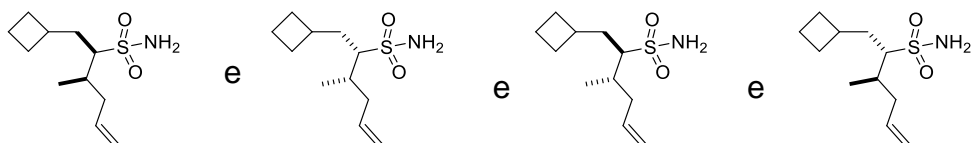
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-CLORO-12'-(CICLOBUTILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22']-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-CLORO-12'-(CICLOBUTILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22']-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



ETAPA 1: (2R,3R)-1-CICLOBUTIL-3-METILHEX-5-ENO-2-SULFONAMIDA E (2S,3S)-1-CICLOBUTIL-3-METILHEX-5-ENO-2-SULFONAMIDA E (2R,3S)-1-CICLOBUTIL-3-METILHEX-5-ENO-2-SULFONAMIDA E (2S,3R)-1-CICLOBUTIL-3-METILHEX-5-ENO-2-SULFONAMIDA



[00326] O composto do título foi preparado a partir de (R)-N,N-bis(4-metoxibenzil)-2-metilpent-4-eno-1-sulfonamida e (S)-N,N-bis(4-metoxibenzil)-2-metilpent-4-eno-1-sulfonamida e (bromometil)ciclobutano por um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 58, Etapas 2 a 3.

ETAPA 2: 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-COLOR-12'-(CICLOBUTILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-COLOR-12'-(CICLOBUTILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-COLORO-12'-(CICLOBUTILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-COLORO-12'-(CICLOBUTILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA

[00327] O composto do título foi preparado a partir do ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hidroxi-hex-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (Intermediário AA12) e uma mistura de (2R,3R)-1-ciclobutil-3-metilhex-5-eno-2-sulfonamida, (2S,3S)-1-ciclobutil-3-metilhex-5-eno-2-sulfonamida, (2R,3S)-1-ciclobutil-3-metilhex-5-eno-2-sulfonamida e (2S,3R)-1-ciclobutil-3-metilhex-5-eno-2-sulfonamida (da Etapa 1) por um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 58, Etapas 4 a 5. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa preparativa (coluna Gemini™ Prep C₁₈ 5 µm; eluição de gradiente de 50% a 95% MeCN em H₂O, onde ambos os solventes contêm 0,1% TFA, método de 30 min) para fornecer um dos compostos do título, como o isômero de eluição mais rápida, como uma espuma branca. ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 8.09 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=2.2, 8.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.95 - 6.88 (m, 3H), 5.82 - 5.68 (m, 2H), 4.19 (dd, J=4.1, 7.6 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.93 (dd, J=2.5, 8.8 Hz, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.68 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.25 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.05 (dd, J=9.4, 15.3 Hz, 1H), 2.83 - 2.68 (m, 3H), 2.41 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.23 - 2.10 (m, 4H), 2.08 - 2.00 (m, 2H), 1.98 - 1.52 (m, 12H), 1.48 - 1.33 (m, 1H), 1.01 (d, J=6.8 Hz, 3H); m/z (ESI, íon positivo) 653 (M+H)⁺.

EXEMPLO 64. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-COLORO-12'-(CICLOBUTILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

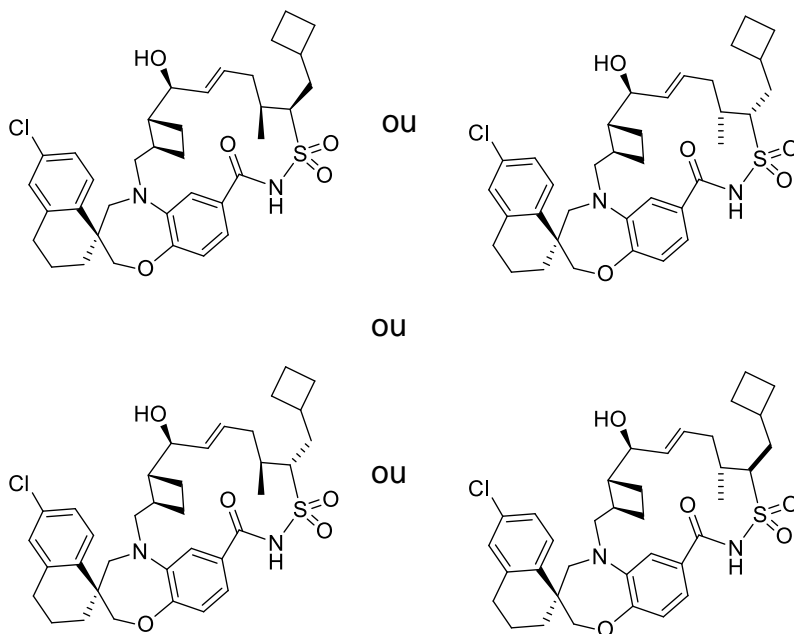
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-

COLORO-12'-(CICLOBUTILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-COLORO-12'-(CICLOBUTILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-COLORO-12'-(CICLOBUTILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



[00328] Um dos compostos do título foi obtido como o segundo isômero de eluição (mais lento) usando HPLC de fase reversa preparativa, conforme descrito no Exemplo 63. ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 8.05 (s, *J*=7.4, 7.4 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J*=2.2, 8.5 Hz, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 2H), 6.97 - 6.90 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.00 (m, 1H), 5.65 (dd, *J*=6.1, 15.1 Hz, 1H), 4.19 - 4.02 (m, 3H), 3.76 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.43 (d, *J*=14.5 Hz, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.83 - 2.73 (m, 2H), 2.73 - 2.62 (m, 1H), 2.55 - 2.46 (m, 1H), 2.35 - 2.10 (m, 5H), 2.08 - 1.96 (m, 3H), 1.95 - 1.81 (m, 6H), 1.79 - 1.65 (m, 5H), 1.47 (d, *J*=15.3 Hz, 1H), 1.16 - 1.07 (m, 3H); *m/z* (ESI, íon positivo) 653 (M+H)⁺.

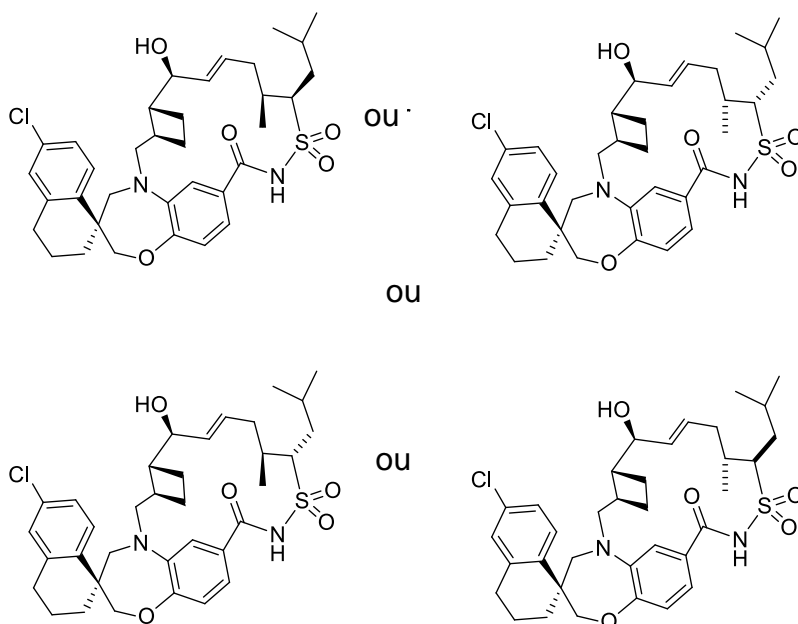
EXEMPLO 65. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-COLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(2-METILPROPIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-COLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(2-METILPROPIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

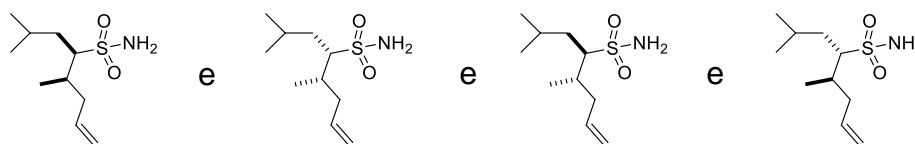
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-COLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(2-METILPROPIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-COLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(2-METILPROPIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



[00329] ETAPA 1: (4R,5R)-2,5-DIMETILOCT-7-ENO-4-SULFONAMIDA E (4S,5S)-2,5-DIMETILOCT-7-ENO-4-SULFONAMIDA E (4R,5S)-2,5-DIMETILOCT-7-ENO-4-SULFONAMIDA E (4S,5R)-2,5-DIMETILOCT-7-ENO-4-SULFONAMIDA



[00330] O composto do título foi preparado a partir de (R)-N,N-bis(4-metoxibenzil)-2-metilpent-4-eno-1-sulfonamida e (S)-N,N-bis(4-metoxibenzil)-2-metilpent-4-eno-1-sulfonamida (Exemplo 58, Etapa 1) e brometo de isobutila por um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 58, Etapas 2 a 3.

ETAPA 2: 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(2-METILPROPIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]THIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(2-METILPROPIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(2-METILPROPIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(2-METILPROPIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA

[00331] O composto do título foi preparado a partir do ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hidroxihex-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (Intermediário AA12) e de uma mistura de (4R,5R)-2,5-dimetiloct-7-eno-4-sulfonamida, (4S,5S)-2,5-dimetiloct-7-eno-4-sulfonamida, (4R,5S)-2,5-dimetiloct-7-eno-4-sulfonamida, e (4S,5R)-2,5-dimetiloct-7-eno-4-sulfonamida (da Etapa 1) por um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 58, Etapas 4 a 5. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa preparativa (coluna Gemini™ Prep C₁₈ 5 µm; eluição de gradiente de 50% a 95% MeCN em H₂O, onde ambos os solventes contêm 0,1%

TFA, método de 30 min) para fornecer um dos compostos do título, como o isômero de eluição mais rápido, como uma espuma branca. ^1H NMR (400MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 8.09 (s, 1H), 7.71 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J=2.3, 8.6$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 6.96 - 6.90 (m, 3H), 5.86 - 5.78 (m, 1H), 5.76 - 5.68 (m, 1H), 4.22 - 4.12 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.69 (d, $J=14.3$ Hz, 1H), 3.26 (d, $J=14.3$ Hz, 1H), 3.05 (dd, $J=9.4, 15.3$ Hz, 1H), 2.83 - 2.70 (m, 2H), 2.46 - 2.28 (m, 2H), 2.18 - 1.91 (m, 8H), 1.88 - 1.76 (m, 3H), 1.76 - 1.66 (m, 1H), 1.46 - 1.31 (m, 2H), 1.04 - 0.98 (m, 9H); m/z (ESI, íon positivo) 641 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

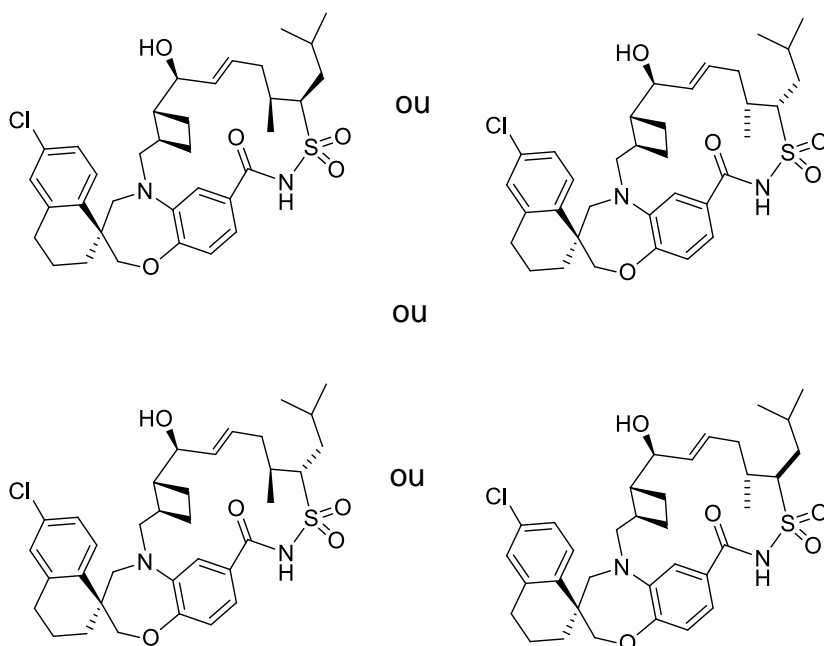
EXEMPLO 66. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(2-METILPROPIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(2-METILPROPIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(2-METILPROPIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(2-METILPROPIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

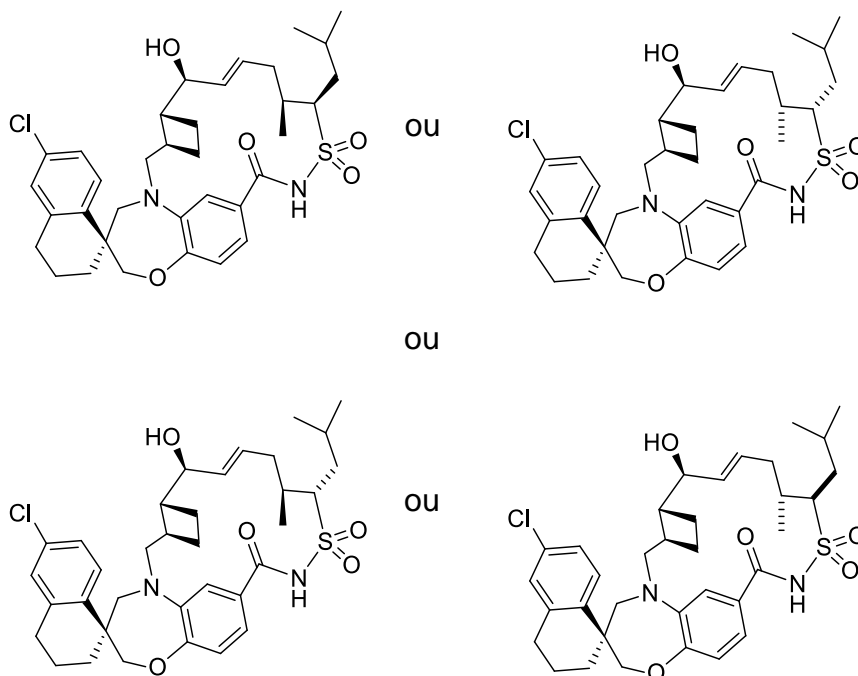
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



[00332] Um dos compostos do título foi obtido como um isômero único (segundo pico de eluição, mais lenta) usando HPLC de fase reversa preparativa conforme descrito no Exemplo 65. ^1H NMR (400MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 8.11 - 8.04 (m, 1H), 7.71 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J=2.2, 8.4$ Hz, 1H), 7.15 - 7.09 (m, 2H), 6.97 - 6.90 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.04 (m, 1H), 5.65 (dd, $J=6.4, 15.4$ Hz, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.07 (q, $J=12.2$ Hz, 2H), 3.81 - 3.69 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.43 (d, $J=14.3$ Hz, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.82 - 2.71 (m, 2H), 2.56 - 2.48 (m, 1H), 2.29 - 2.18 (m, 1H), 2.07 - 1.82 (m, 9H), 1.81 - 1.65 (m, 2H), 1.51 - 1.38 (m, 3H), 1.09 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.05 - 0.93 (m, 6H); m/z (ESI, íon positivo) 641 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

EXEMPLO 67. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(2-METILPROPIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(2-METILPROPIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(2-METILPROPIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-

COLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(2-METILPROPIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



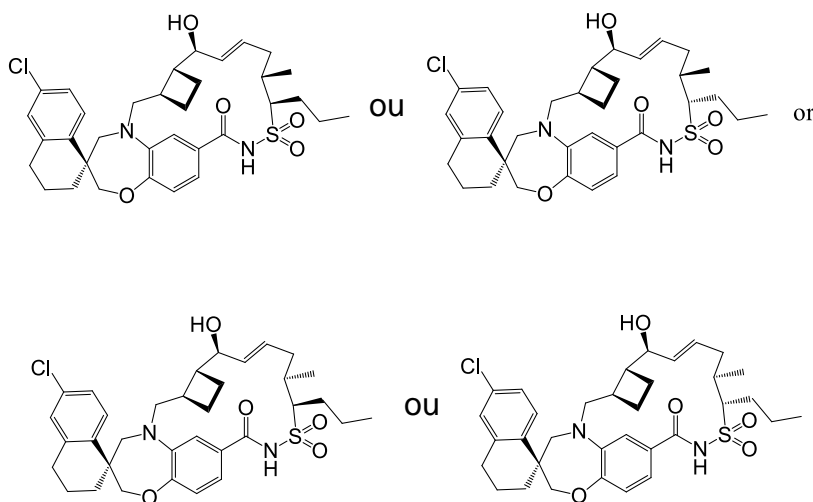
[00333] Um dos compostos do título foi obtido como um isômero único (terceiro pico de eluição) usando HPLC de fase reversa preparativa conforme descrito no Exemplo 65. ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 8.17 (br. s., 1H), 7.74 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.73 - 5.66 (m, 2H), 4.43 (br. s., 1H), 4.23 (s, 2H), 4.15 - 4.04 (m, 4H), 3.90 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 3.70 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.33 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.22 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 3.11 (d, *J* = 15.1 Hz, 2H), 2.75 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H), 2.51 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.07 - 1.88 (m, 10H), 1.06 - 1.00 (m, 9H) m/z (ESI, íon positivo) 641 (M+H)⁺.

EXEMPLO 68. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-COLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-PROPIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-COLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-PROPIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

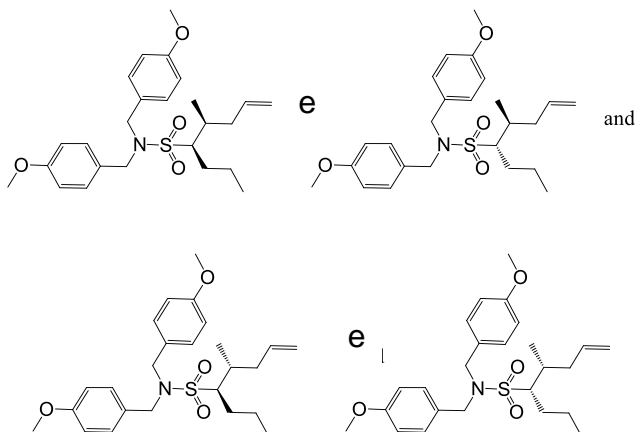
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-COLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-PROPIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-COLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-PROPIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA

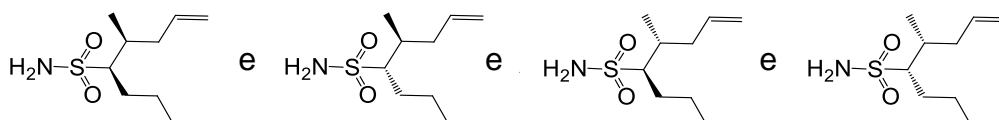


[00334] ETAPA 1: (4R,5S)-N,N-BIS(4-METOXIBENZIL)-5-METIL-7-OCTENO-4-SULFONAMIDA E (4S,5S)-N,N-BIS(4-METOXIBENZIL)-5-METIL-7-OCTENO-4-SULFONAMIDA E (4S,5R)-N,N-BIS(4-METOXIBENZIL)-5-METIL-7-OCTENO-4-SULFONAMIDA E (4R,5R)-N,N-BIS(4-METOXIBENZIL)-5-METIL-7-OCTENO-4-SULFONAMIDA E



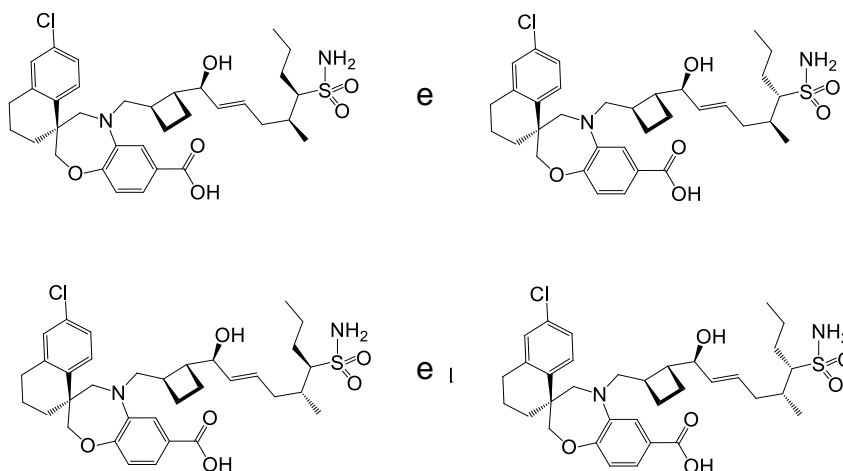
[00335] Os compostos do título foram preparados a partir de (2S)-N, N-bis(4-metoxibenzil)-2-metilpent-4-eno-1-sulfonamida e (2R)-N, N-bis(4-metoxibenzil)-2-metilpent-4-eno-1-sulfonamida (do Exemplo 58, Etapa 1) com 1-bromopropano, seguindo um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 58, Etapa 2.

ETAPA 2: (4R,5S)-5-METIL-7-OCTENO-4-SULFONAMIDA E (4R,5R)-5-METIL-7-OCTENO-4-SULFONAMIDA E (4S,5S)-5-METIL-7-OCTENO-4-SULFONAMIDA E (4S,5R)-5-METIL-7-OCTENO-4-SULFONAMIDA



[00336] Os compostos do título foram preparados a partir de uma mistura de (4R,5S)-N,N-bis(4-metoxibenzil)-5-metil-7-octeno-4-sulfonamida, (4S,5S)-N,N-bis(4-metoxibenzil)-5-metil-7-octeno-4-sulfonamida, (4S,5R)-N,N-bis(4-metoxibenzil)-5-metil-7-octeno-4-sulfonamida e (4R,5R)-N,N-bis(4-metoxibenzil)-5-metil-7-octeno-4-sulfonamida por um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 58, Etapa 3.

ETAPA 3: ÁCIDO (3S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E,5R,6S)-1-HIDROXI-5-METIL-6-SULFAMOIL-2-NONEN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2'H-SPIRO[1,5-BENZOXAZEPINA-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXÍLICO E ÁCIDO (3S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E,5R,6R)-1-HIDROXI-5-METIL-6-SULFAMOIL-2-NONEN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2'H-SPIRO[1,5-BENZOXAZEPINA-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXÍLICO E ÁCIDO (3S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E,5S,6S)-1-HIDROXI-5-METIL-6-SULFAMOIL-2-NONEN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2'H-SPIRO[1,5-BENZOXAZEPINA-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXÍLICO E ÁCIDO (3S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E,5S,6R)-1-HIDROXI-5-METIL-6-SULFAMOIL-2-NONEN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2'H-SPIRO[1,5-BENZOXAZEPINA-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXÍLICO



[00337] Uma mistura de ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2S)-2-((S,E)-1-hidroxi-hex-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetra-hidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (Intermediário AA12A, 120 mg, 0,24 mmol), uma mistura de (4R,5S)-5-metil-7-octeno-4-sulfonamida, (4R,5R)-5-metil-7-octeno-4-sulfonamida, (4S,5S)-5-metil-7-octeno-4-sulfonamida, e (4S,5R)-5-metil-7-octeno-4-sulfonamida (da Etapa 2, 121 mg; 0,59 mmol) em 1,2 dicloroetano (2 mL) foi introduzida ao argônio através da efervescência do argônio no frasco de reação por 20 min. Hoveyda-Grubbs II foi adicionado em seguida. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 h, concentrada, e o resíduo foi submetido à cromatografia (gel de SiO₂, 9:1 a 0:1, hexano/0,3%AcOH+EtOAc) para gerar um óleo cinza como os compostos do título.

ETAPA 4: 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-PROPIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-PROPIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-PROPIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-

COLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-PROPIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-
SPIRO[NAFTALENO-1,22'-
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,
24]TETRAEN]-15'-ONA

[00338] Uma mistura de ácido (3S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E,5R,6S)-1-hidroxi-5-metil-6-sulfamoil-2-nonen-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2'H-spiro[1,5-benzoxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico, ácido (3S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E,5R,6R)-1-hidroxi-5-metil-6-sulfamoil-2-nonen-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2'H-spiro[1,5-benzoxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico, ácido (3S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E,5S,6S)-1-hidroxi-5-metil-6-sulfamoil-2-nonen-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2'H-spiro[1,5-benzoxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico, e ácido (3S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E,5S,6R)-1-hidroxi-5-metil-6-sulfamoil-2-nonen-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2'H-spiro[1,5-benzoxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (110 mg, 0,170 mmol) foi adicionada à 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida, HCl (98 mg, 0,51 mmol), e DMAP (41,7 mg, 0,341 mmol) em DCM (80 mL) a 0 °C. A mistura de reação foi então deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada por 18 h. O solvente foi evaporado e o resíduo bruto foi submetido à cromatografia (gel de SiO₂, 9:1 a 0:1, hexano/EtOAc+0,3%AcOH) para gerar um óleo cinza (65 mg). A purificação adicional do óleo por HPLC de fase reversa preparativa (coluna Gemini™ Prep C₁₈ 5 µm; eluição de gradiente de 25% a 75% MeCN em H₂O, onde ambos os solventes contêm 0,1% TFA, método de 30 min) gerou o primeiro isômero de eluição, como o composto do título, como um sólido branco. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.07 (s, 1 H), 7.70 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J=2.0, 8.6 Hz, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 6.98 - 6.88 (m, 3 H), 5.93 - 5.85 (m, 1 H), 5.72 (dd, J=7.9, 15.3 Hz, 1 H), 4.26 (dd, J=4.0, 8.2 Hz, 1 H), 4.16 - 4.06 (m, 3 H), 3.83 (d, J=14.9 Hz, 1 H), 3.70 (d, J=14.4 Hz, 1 H), 3.24 (d, J=14.2 Hz, 1 H), 3.03 (dd, J=9.8, 15.2 Hz, 1 H), 2.83 - 2.72 (m, 2 H), 2.45 (dd, J=3.7, 8.6 Hz, 1 H), 2.32 (t, J=9.0 Hz, 1 H), 2.16 - 1.94 (m, 7 H), 1.91 - 1.74 (m, 5 H), 1.74 - 1.62 (m, 2 H), 1.40 (t, J=12.8 Hz, 1 H), 1.10 - 0.98 (m, 6 H). m/z (ESI, íon positivo) 627.2 (M+H)⁺.

EXEMPLO 69. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-COLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-PROPIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-

SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA

[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-COLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-PROPIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-COLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-PROPIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-

SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-COLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-PROPIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-

SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-COLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-PROPIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-

SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'R,12'R)-6-COLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-PROPIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-

SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

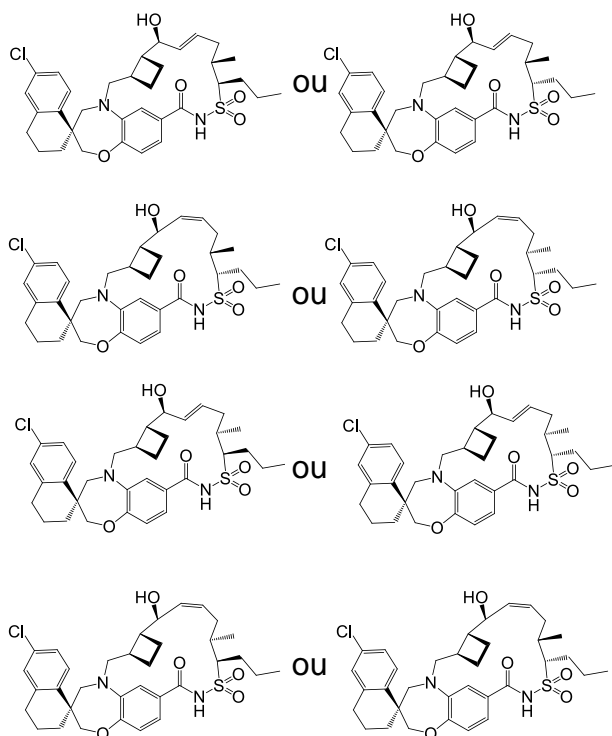
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'S,12'S)-6-COLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-PROPIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-

SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACYCLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'R,12'S)-6-COLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-PROPIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-

SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



[00339] Os compostos do título foram obtidos como o segundo isômero de eluição a partir da separação por HPLC de fase reversa preparativa no Exemplo 68. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.71 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.11 - 7.08 (m, 1 H), 7.00 - 6.87 (m, 2 H), 6.84 (br s, 1 H), 6.14 (br s, 1 H), 5.81 (br s, 1 H), 4.23 (br s, 1 H), 4.19 - 4.04 (m, 3 H), 3.69 (d, $J=14.4$ Hz, 2 H), 3.58 (br s, 1 H), 3.40 - 3.18 (br, 2 H), 3.15 - 3.00 (br s, 1 H), 2.85 - 2.70 (m, 2 H), 2.44 (br s, 1 H), 2.35 (br s, 2 H), 2.18 (br s, 1 H), 2.10 - 1.90 (m, 3 H), 1.80 - 1.63 (m, 6 H), 1.63 - 1.54 (m, 1 H), 1.48 (br s, 1 H), 1.11 (br s, 3 H), 1.05 - 0.99 (m, 3 H). m/z (ESI, íon positivo) 627.2 ($M+H$) $^+$.

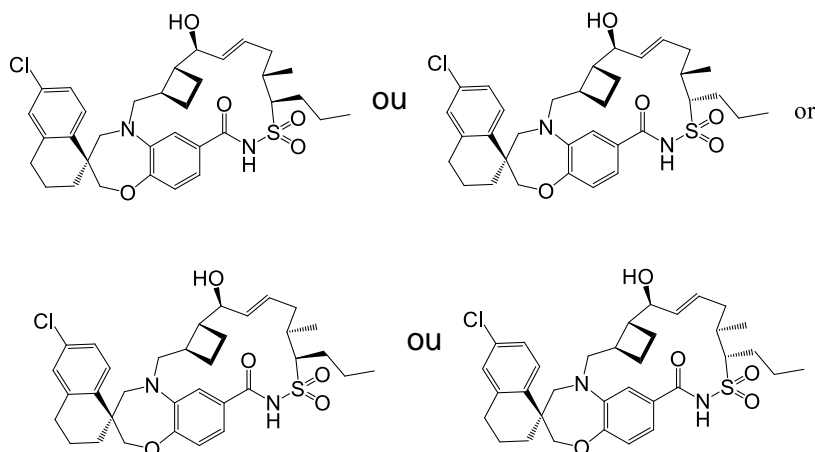
EXEMPLO 70. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-PROPIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-PROPIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-PROPIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-

SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-COLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-PROPIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-

SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



[00340] Os compostos do título foram obtidos como o terceiro isômero de eluição a partir da separação por HPLC de fase reversa preparativa no Exemplo 68. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm 8.32 (br s, 1 H), 7.70 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.23 - 7.16 (m, 2 H), 7.10 (s, 1 H), 6.97 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.66 (br s, 1 H), 6.08 (br s, 1 H), 5.66 (dd, J=6.2, 15.3 Hz, 1 H), 4.21 (br s, 1 H), 4.15 - 4.00 (m, 2 H), 3.83 - 3.60 (m, 3 H), 3.42 (d, J=14.7 Hz, 1 H), 3.25 (br s, 1 H), 2.85 - 2.74 (m, 2 H), 2.60 - 2.47 (m, 2 H), 2.38 - 2.18 (m, 2 H), 2.15 - 2.00 (m, 3 H), 2.00 - 1.58 (m, 9 H), 1.46 (br s, 1 H), 1.17 - 1.08 (m, 3 H), 1.07 - 0.96 (m, 3 H). m/z (ESI, íon positivo) 627.2 (M+H)⁺.

EXEMPLO 71. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-12'-BUTIL-6-COLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-

SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-12'-BUTIL-6-COLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-

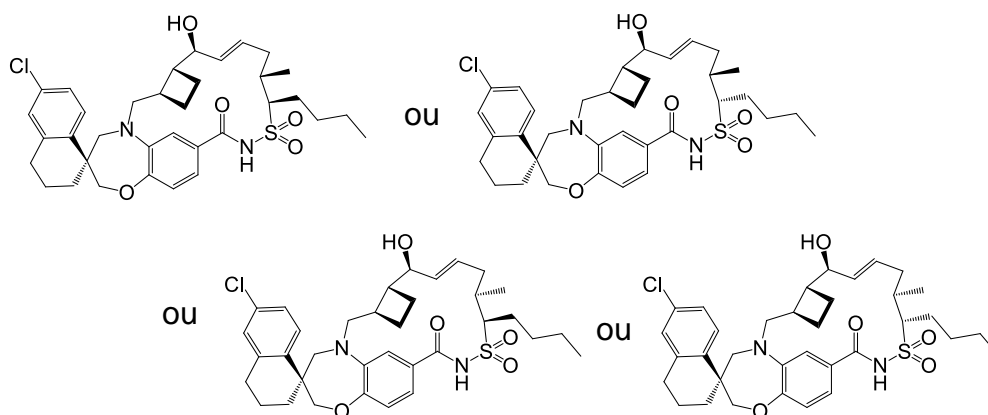
SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,

24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-12'-BUTIL-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-12'-BUTIL-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

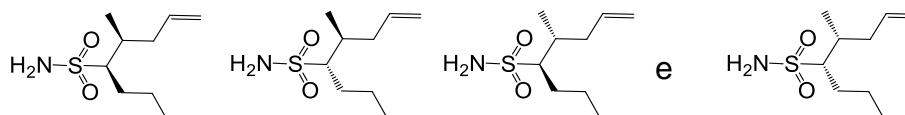
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



ETAPA 1: (4S,5R)-N,N-BIS(4-METOXIBENZIL)-4-METIL-1-NONENO-5-SULFONAMIDA E (4R,5R)-N,N-BIS(4-METOXIBENZIL)-4-METIL-1-NONENO-5-SULFONAMIDA E (4S,5S)-N,N-BIS(4-METOXIBENZIL)-4-METIL-1-NONENO-5-SULFONAMIDA E (4R,5S)-N,N-BIS(4-METOXIBENZIL)-4-METIL-1-NONENO-5-SULFONAMIDA

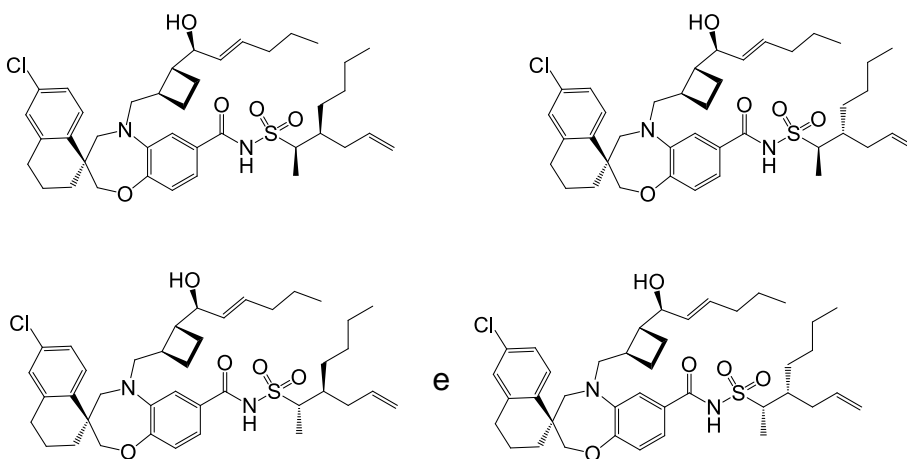
[00341] Os compostos do título foram preparados a partir de (2S)-N, N-bis(4-metoxibenzil)-2-metilpent-4-eno-1-sulfonamida e (2R)-N, N-bis(4-metoxibenzil)-2-metilpent-4-eno-1-sulfonamida (do Exemplo 58, Etapa 1) com 1-bromobutano, seguindo um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 58, Etapa 2.

ETAPA 2: (4S,5R)-4-METIL-1-NONENO-5-SULFONAMIDA E (4S,5R)-4-METIL-1-NONENO-5-SULFONAMIDA E (4S,5R)-4-METIL-1-NONENO-5-SULFONAMIDA E (4S,5R)-4-METIL-1-NONENO-5-SULFONAMIDA



[00342] Os compostos do título foram preparados a partir de uma mistura de (4S,5R)-N,N-bis(4-metoxibenzil)-4-metil-1-noneno-5-sulfonamida, (4R,5R)-N,N-bis(4-metoxibenzil)-4-metil-1-noneno-5-sulfonamida, (4S,5S)-N,N-bis(4-metoxibenzil)-4-metil-1-noneno-5-sulfonamida, (4R,5S)-N,N-bis(4-metoxibenzil)-4-metil-1-noneno-5-sulfonamida por um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 58, Etapa 3.

ETAPA 3: (3S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-HIDROXI-2-HEXEN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-N-(((2R,3S)-3-(2-PROPEN-1-IL)-2-HEPTANIL)SULFONIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2'H-SPIRO[1,5-BENZOXAZEPINA-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXAMIDA E (3S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-HIDROXI-2-HEXEN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-N-(((2R,3S)-3-(2-PROPEN-1-IL)-2-HEPTANIL)SULFONIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2'H-SPIRO[1,5-BENZOXAZEPINA-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXAMIDA E (3S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-HIDROXI-2-HEXEN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-N-(((2R,3S)-3-(2-PROPEN-1-IL)-2-HEPTANIL)SULFONIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2'H-SPIRO[1,5-BENZOXAZEPINA-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXAMIDA E (3S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-HIDROXI-2-HEXEN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-N-(((2R,3S)-3-(2-PROPEN-1-IL)-2-HEPTANIL)SULFONIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2'H-SPIRO[1,5-BENZOXAZEPINA-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXAMIDA



[00343] Os compostos do título foram preparados a partir de uma mistura de (4S,5R)-4-metil-1-noneno-5-sulfonamida, (4R,5R)-4-metil-1-noneno-5-sulfonamida, (4S,5S)-4-metil-1-noneno-5-sulfonamida e (4R,5R)-4-metil-1-noneno-5-sulfonamida (Etapa 2) e ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2S)-2-((S,E)-1-

hidroxi-hex-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (Intermediário AA12A) usando um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 58, Etapa 4.

ETAPA 4: 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-12'-BUTIL-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-12'-BUTIL-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-12'-BUTIL-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

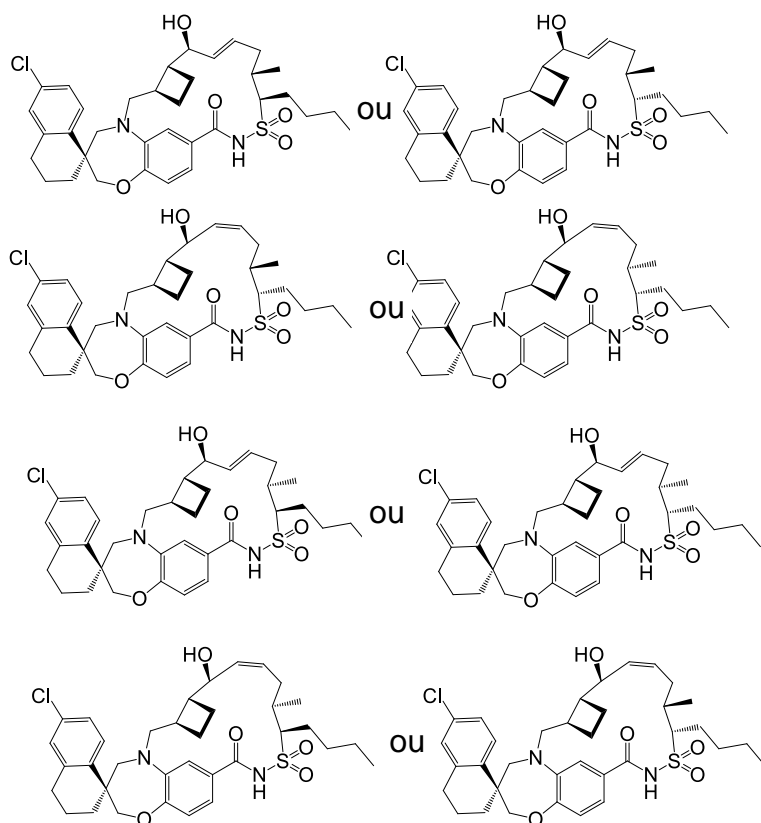
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-12'-BUTIL-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA

[00344] Os compostos do título foram preparados a partir da mistura acima de (3S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-hidroxi-2-hexen-1-il)ciclobutil)metil)-N-(((2R,3S)-3-(2-propen-1-il)-2-heptanil)sulfonil)-3',4,4',5-tetrahidro-2'H-spiro[1,5-benzoxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida e (3S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-hidroxi-2-hexen-1-il)ciclobutil)metil)-N-(((2R,3S)-3-(2-propen-1-il)-2-heptanil)sulfonil)-3',4,4',5-tetrahidro-2'H-spiro[1,5-benzoxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida e (3S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-hidroxi-2-hexen-1-il)ciclobutil)metil)-N-(((R,3S)-3-(2-propen-1-il)-2-heptanil)sulfonil)-3',4,4',5-tetrahidro-2'H-spiro[1,5-benzoxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida e (3S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-hidroxi-2-hexen-1-il)ciclobutil)metil)-N-(((2R,3S)-3-(2-propen-1-il)-2-heptanil)sulfonil)-3',4,4',5-tetrahidro-2'H-spiro[1,5-benzoxazepina-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida usando um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 58, Etapa 5. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.07 (br s, 1 H), 7.70

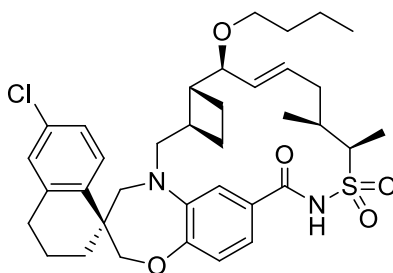
(d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.19 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.11 - 7.09 (m, 1 H), 6.99 - 6.87 (m, 3 H), 5.93 - 5.86 (m, 1 H), 5.72 (dd, J=8.2, 15.3 Hz, 1 H), 4.26 (dd, J=3.9, 8.3 Hz, 1 H), 4.13 - 4.07 (m, 3 H), 3.83 (d, J=15.4 Hz, 1 H), 3.70 (d, J=14.4 Hz, 1 H), 3.24 (d, J=14.2 Hz, 1 H), 3.03 (dd, J=9.5, 15.2 Hz, 1 H), 2.83 - 2.72 (m, 2 H), 2.51 - 2.39 (m, 1 H), 2.32 (t, J=9.4 Hz, 1 H), 2.20 - 1.64 (m, 6 H), 1.63 - 1.63 (m, 7 H), 1.63 - 1.53 (m, 1 H), 1.50 - 1.33 (m, 3 H), 1.06 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 0.97 (t, J=7.3 Hz, 3 H). m/z (ESI, íon positivo) 641.2 (M+H)⁺.

EXEMPLO 72. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'R,12'R)-12'-BUTIL-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'R,12'S)-12'-BUTIL-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'S,12'R)-12'-BUTIL-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'S,12'S)-12'-BUTIL-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



[00345] Os compostos do título foram obtidos como um isômero único (segundo pico de eluição) a partir da HPLC de fase reversa preparativa no Exemplo 71. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ = 9.92 (br s, 1 H), 7.71 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.47 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.20 - 7.12 (m, 1 H), 7.12 - 7.06 (m, 2 H), 6.98 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 5.75 (br s, 1 H), 5.53 (td, $J= 2.4, 2.4, 11.8$ Hz, 1 H), 4.41 (br s, 1 H), 4.13 - 4.01 (m, 2 H), 3.88 (d, $J=15.4$ Hz, 1 H), 3.64 (d, $J=14.4$ Hz, 1 H), 3.57 (br s, 1 H), 3.19 - 2.99 (m, 2 H), 2.83 - 2.71 (m, 2 H), 2.29 - 2.15 (m, 2 H), 2.13 - 2.02 (m, 2 H), 2.02 - 1.87 (m, 4 H), 1.77 - 1.63 (m, 7 H), 1.62 - 1.50 (m, 1 H), 1.49 - 1.31 (m, 3 H), 1.12 - 1.03 (m, 3 H), 1.02 - 0.88 (m, 3 H). m/z (ESI, íon positivo) 641.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

EXEMPLO 73. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-7'-BUTOXI-6-CLORO-11',12'-DIMETIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



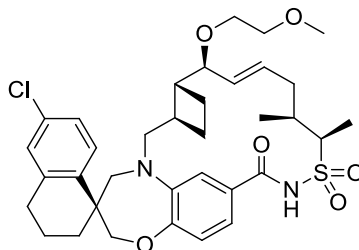
[00346] A uma solução de 13',13'-dióximo de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-cloro-7'-hidroxi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2h,15'h-spiro[naftaleno-1,22']-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (Exemplo 2; 60 mg, 0,1 mmol) em THF (2 mL) foi adicionado 60% de hidreto de sódio em óleo mineral (20 mg, 0,5 mmol) a 0°C. A mistura foi agitada a 0°C por 30 min. 1-Iodobutano (92 mg, 54 μ L, 0,5 mmol) foi adicionado e a mistura assim obtida foi agitada a 0°C por 4 h e a análise de HPLC-MS indicou a conclusão da reação. A reação foi interrompida com NH₄Cl saturado e extraído com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secas sobre MgSO₄. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash em gel de SiO₂ (24 g, HP SiO₂, Teledyne ISCO) eluindo-se com 15% a 65% EtOAc em hexano para fornecer 13',13'-dióximo de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-7'-butoxi-6-cloro-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2h,15'h-spiro[naftaleno-1,22']-

[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona como um sólido branco (15 mg, 23% de rendimento). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.13 (s, 1 H), 7.70 (d, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1 H), 7.09 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 6.92 – 6.95 (m, 2 H), 6.89 (s, 1 H), 5.80 (ddd, *J* = 15.1, 9.6, 3.2 Hz, 1 H), 5.54 (dd, *J* = 15.1, 9.6 Hz, 1 H), 4.31-4.36 (m, 1 H), 4.07-4.11 (m, 2 H), 3.84 (d, *J* = 15.4 Hz, 1 H), 3.68-3.74 (m, 2 H), 3.39 (dt, *J* = 9.3, 6.7 Hz, 1 H), 3.22-3.27 (m, 2 H), 3.00 (dd, *J* = 15.2, 10.3 Hz, 1 H), 2.75-2.83 (m, 2 H), 2.41-2.47 (m, 1 H), 2.30-2.36 (m, 1 H), 2.14-2.21 (m, 1 H), 1.94-2.12 (m, 2 H), 1.73-1.88 (m, 4 H), 1.58-1.62 (m, 1 H), 1.48-1.55 (m, 4 H), 1.20-1.42 (m, 4 H), 1.05 (d, *J* = 10.0 Hz, 3 H), 0.92 (t, *J* = 10.0 Hz, 3H); MS *m/z* (ESI, íon positivo) 656.0 (M+H)⁺.

EXEMPLO 74. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-7'-(2-METOXIETOXI)-11',12'-DIMETIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22']-

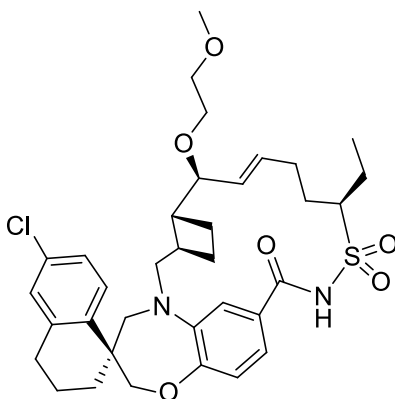
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,

24]TETRAEN]-15'-ONA



[00347] A uma solução de 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-cloro-7'-hidroxi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (Exemplo 2, 100 mg, 0,167 mmol) em DMF (3,34 mL) resfriado a 0°C foi adicionado hidreto de sódio, 60% de dispersão em óleo mineral (66,8 mg, 1,67 mmol). A mistura de reação foi agitada a 0 °C por 15 min, em seguida 2-bromoetil metil éter (Alfa Aesar, 0,078 mL, 0,834 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente. Após 48 h, a mistura foi interrompida com NH₄Cl aquoso e diluída com água, em seguida, extraída com EtOAc. A camada orgânica foi seca sobre MgSO₄ e concentrada. O material bruto foi purificado por cromatografia através de uma coluna de gel de sílica pré-embalada Redi-Sep (12 g), eluindo-se com 10-40 % EtOAc (contendo 0,3% AcOH)/heptanos para fornecer o composto do título (61 mg, 0,093 mmol, 55,6% de rendimento). ¹H NMR (500MHz, CD₂Cl₂) δ 8.02 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=2.2, 8.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 5.79 (ddd, J=3.3, 9.6, 15.2 Hz, 1H), 5.54 (dd, J=9.8, 14.4 Hz, 1H), 4.26 (ddd, J=1.0, 7.3, 14.4 Hz, 1H), 4.12 - 4.04 (m, 2H), 3.82 (d, J=15.2 Hz, 1H), 3.75 (dd, J=3.3, 9.2 Hz, 1H), 3.69 (d, J=14.7 Hz, 1H), 3.53 - 3.49 (m, 1H), 3.48 - 3.41 (m, 2H), 3.39 - 3.34 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.25 (d, J=14.2 Hz, 1H), 3.02 (dd, J=10.3, 15.4 Hz, 1H), 2.83 - 2.70 (m, 2H), 2.49 - 2.41 (m, 1H), 2.36 - 2.28 (m, 1H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 2.13 - 2.07 (m, 1H), 2.05 (d, J=13.7 Hz, 1H), 1.99 - 1.91 (m, 3H), 1.89 - 1.77 (m, 3H), 1.71 - 1.59 (m, 1H), 1.44 (d, J=7.3 Hz, 3H), 1.39 (t, J=13.1 Hz, 1H), 1.02 (d, J=6.8 Hz, 3H). MS (ESI, íon positivo) *m/z* 657.1 (M+H)⁺.

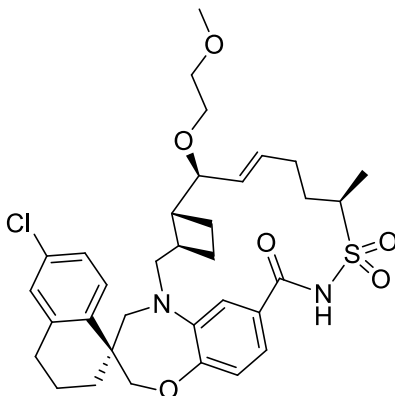
EXEMPLO 75. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-CLORO-12'-ETIL-7'-(2-METOXIETOXI)-3,4-DIHIIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



[00348] O composto do título foi preparado de uma forma análoga àquela descrita no Exemplo 74 usando 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-cloro-12'-etil-7'-hidroxi-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-

[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (Exemplo 17) e 1-bromo-2-metoxietano (Aldrich). ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.75 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=2.2, 8.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.01 (dd, J=1.6, 8.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J=1.6 Hz, 1H), 5.89 (ddd, J=6.1, 13.1, 21.5 Hz, 1H), 5.60 (dd, J=9.0, 15.1 Hz, 1H), 4.09 (dd, J=12.7, 15.3 Hz, 2H), 4.05 - 3.99 (m, 1H), 3.91 - 3.82 (m, 2H), 3.69 (d, J=14.5 Hz, 1H), 3.62 - 3.57 (m, 1H), 3.53 (dd, J=4.1, 8.0 Hz, 2H), 3.50 - 3.45 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.08 (dd, J=10.3, 15.2 Hz, 1H), 2.87 - 2.73 (m, 2H), 2.55 - 2.40 (m, 2H), 2.40 - 2.26 (m, 2H), 2.11 (dd, J=7.4, 15.1 Hz, 2H), 1.98 - 1.65 (m, 10H), 1.46 (t, J=10.9 Hz, 1H), 1.20 (t, J=7.4 Hz, 3H). m/z (ESI, íon positivo) 657.2 (M+H)⁺.

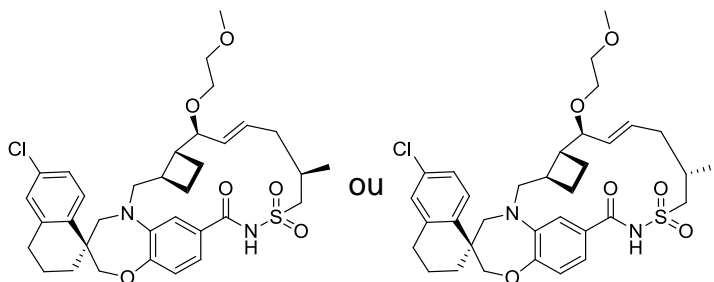
EXEMPLO 76. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-CLORO-7'-(2-METOXIETOXI)-12'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



[00349] O composto do título foi preparado de uma forma análoga àquela descrita no Exemplo 74 usando 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-cloro-7'-hidroxi-12'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-

[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (Exemplo 11) e 1-bromo-2-metoxietano (Aldrich). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.72 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.16 (dd, J=8.5, 2.2 Hz, 1 H), 7.10 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 6.98 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.91 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 6.85 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 5.80 - 5.87 (m, 1 H), 5.58 (dd, J=15.5, 8.8 Hz, 1 H), 4.03 - 4.18 (m, 3 H), 3.80 - 3.86 (m, 2 H), 3.41 - 3.68 (m, 5 H), 3.35 (s, 3 H), 3.06 (dd, J=15.3, 10.4 Hz, 1 H), 2.70 - 2.81 (m, 2 H), 2.24 - 2.53 (m, 4 H), 2.09 (d, J=13.7 Hz, 1 H), 1.68 - 1.96 (m, 7 H), 1.50 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.39 - 1.47 (m, 2 H). m/z (ESI, íon positivo) 643.2 (M+H)⁺.

EXEMPLO 77. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-COLORO-7'-(2-METOXIETOXI)-11'-METIL-3,4-DIHI-DRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA [8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-COLORO-7'-(2-METOXIETOXI)-11'-METIL-3,4-DIHI-DRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



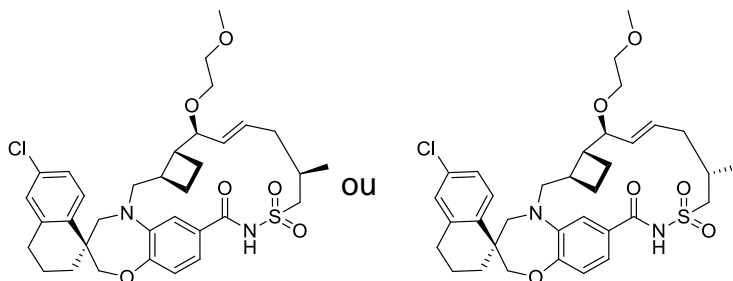
[00350] O composto do título foi preparado de uma forma análoga àquela descrita no Exemplo 74 usando 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-cloro-7'-hidroxi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-

[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona ou 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-cloro-7'-hidroxi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-

[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (Exemplo 30) e 1-bromo-2-metoxietano (Aldrich). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.32 (s, 1 H), 7.68 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.17 (dd, J=2.2, 8.6 Hz, 1 H),

7.09 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.05 - 6.97 (m, 1 H), 6.92 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 5.94 - 5.85 (m, 1 H), 5.51 (dd, J=7.0, 15.3 Hz, 1 H), 4.17 - 4.04 (m, 2 H), 3.75 - 3.68 (m, 2 H), 3.66 - 3.46 (m, 7 H), 3.44 - 3.34 (m, 4 H), 2.80-2.72 (m 2 H), 2.45 - 2.40 (m, 2 H), 2.22 - 2.10 (m, 3 H), 2.00 - 1.75 (m, 6 H), 1.75-1.55 (m, 2 H), 1.53-1.48 (m, 1 H), 1.18 (d, J=6.4 Hz, 3 H). m/z (ESI, íon positivo) 643.2 (M+H)⁺.

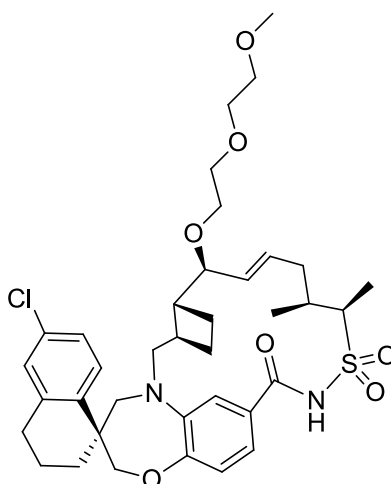
EXEMPLO 78. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-CLORO-7'-(2-METOXIETOXI)-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA [8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-CLORO-7'-(2-METOXIETOXI)-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



[00351] O composto do título foi preparado de uma forma análoga àquela descrita no Exemplo 74 usando 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-cloro-7'-metoxi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona ou 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-cloro-7'-metoxi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (Exemplo 31) e 1-bromo-2-metoxietano (Aldrich). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.22 (s, 1 H), 7.70 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J=2.1, 8.4 Hz, 1 H), 7.09 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 6.95 - 6.88 (m, 2 H), 6.83 (s, 1 H), 5.88 - 5.80 (m, 1 H), 5.56 (dd, J=9.0, 15.2 Hz, 1 H), 4.36 (dd, J=4.8, 15.3 Hz, 1 H), 4.14 - 4.04 (m, 2 H), 3.85 - 3.78 (m, 2 H), 3.71 (d, J=14.2 Hz, 1 H), 3.60 - 3.48 (m, 3 H), 3.45 - 3.34 (m, 4 H), 3.23 (d, J=14.4 Hz, 1 H), 3.09 - 2.91 (m, 2 H), 2.84 - 2.71 (m, 2 H), 2.53 - 2.44 (m, 1 H), 2.36 - 2.23 (m, 2 H), 2.13 - 1.92 (m, 5 H), 1.89 - 1.74 (m, 3 H), 1.69 -

1.54 (m, 1 H), 1.39 (t, J=12.6 Hz, 1 H), 1.16 (d, J=6.6 Hz, 3 H). m/z (ESI, íon positivo) 643.2 (M+H)⁺.

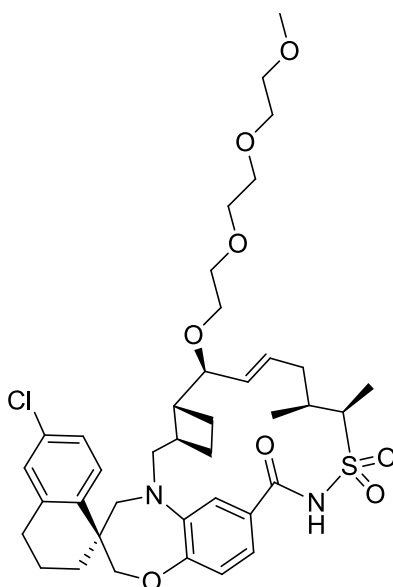
EXEMPLO 79. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-7'-(2-(2-METOXIETOXI)ETOXI)-11',12'-DIMETIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



[00352] Uma mistura de 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-cloro-7'-hidroxi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (15 mg, 0,025 mmol) (Exemplo 2) e hidreto de sódio, 60% de dispersão em óleo mineral (9,9 mg, 0,43 mmol) em DMF foi agitada sob argônio por 10 min. 1-(2-bromoetoxi)-2-metoxietano (22,6 mg, 0,124 mmol) foi adicionado em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada por 18 h, interrompida com NH₄Cl aquoso saturado e extraída com EtOAc (X3). As camadas orgânicas combinadas foram secas (MgSO₄) e concentradas. O resíduo foi submetido à cromatografia (gel de sílica, 0-50%, EtOAc+0,3%HOAc/hexano) para gerar o composto do título como um sólido branco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.09 (s, 1 H), 7.70 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J=2.2, 8.5 Hz, 1 H), 7.09 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 6.95 - 6.87 (m, 3 H), 5.82 (ddd, J=3.2, 9.4, 15.1 Hz, 1 H), 5.54 (dd, J=9.1, 15.2 Hz, 1 H), 4.35 - 4.24 (m, 1 H), 4.16 - 4.05 (m, 2 H), 3.87 - 3.74 (m, 2 H), 3.70- 3.54 (m, 8 H), 3.45 - 3.44 (m, 1 H), 3.40 (s, 3 H), 3.23 (d, J=14.3 Hz, 1 H), 2.99 (dd, J=10.2, 15.3 Hz, 1 H), 2.84 - 2.71 (m, 2 H), 2.53 - 2.42 (m, 1 H), 2.38 - 2.24 (m, 1

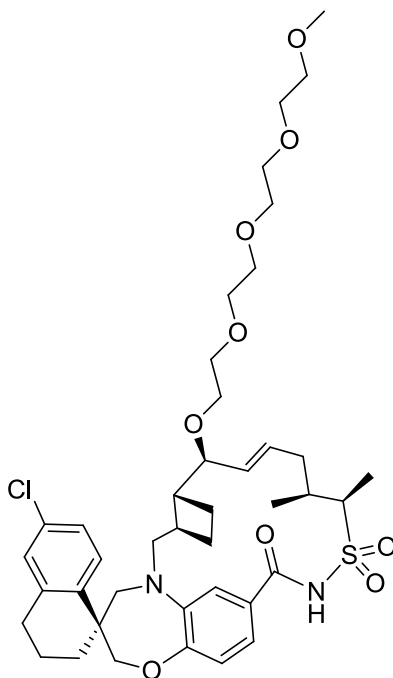
H), 2.15 - 1.93 (m, 4 H), 1.90 - 1.72 (m, 3 H), 1.72 - 1.57 (m, 3 H), 1.49 (d, J=7.2 Hz, 3 H), 1.42-1.35 (m, 1 H), 1.05 (d, J=6.8 Hz, 3 H). m/z (ESI, íon positivo) 701.2 (M+H)⁺.

EXEMPLO 80. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-7'-(2-(2-(2-METOXIETOXI)ETOXI)ETOXI)-11',12'-DIMETIL-3,4-DIHI-DRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



[00353] O composto do título foi preparado a partir de 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-cloro-7'-hidroxi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (Exemplo 2) usando um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 79 que substitui 1-(2-bromoetoxi)-2-metoxietano por 1-bromo-2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etano. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.97 (s, 1 H), 7.70 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J=2.2, 8.4 Hz, 1 H), 7.10 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 6.95 - 6.87 (m, 3 H), 5.86 - 5.75 (m, 1 H), 5.54 (dd, J=9.0, 15.1 Hz, 1 H), 4.35 - 4.22 (m, 1 H), 4.13 - 4.05 (m, 2 H), 3.86 - 3.76 (m, 2 H), 3.72 - 3.63 (m, 7 H), 3.63 - 3.54 (m, 5 H), 3.44 - 3.42 (m, 1 H), 3.40 (s, 3 H), 3.23 (d, J=14.3 Hz, 1 H), 2.99 (dd, J=10.1, 15.4 Hz, 1 H), 2.84 - 2.71 (m, 2 H), 2.48 (d, J=10.6 Hz, 1 H), 2.38 - 2.26 (m, 1 H), 2.21 - 1.90 (m, 4 H), 1.89 - 1.72 (m, 3 H), 1.70 - 1.58 (m, 3 H), 1.50 (d, J=7.2 Hz, 3 H), 1.45-1.32 (m, 1 H), 1.06 (d, J=6.8 Hz, 3 H). m/z (ESI, íon positivo) 745.2 (M+H)⁺.

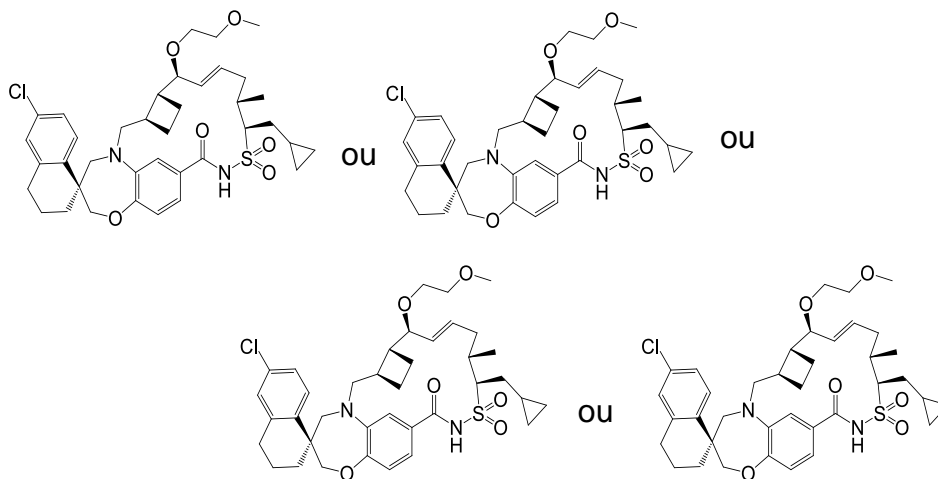
EXEMPLO 81. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-11',12'-DIMETIL-7'-(3,6,9,12-TETRAOXATRIDECA-1-ILÓXI)-3,4-DIHYDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



[00354] O composto do título foi preparado a partir de 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-cloro-7'-hidroxi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (Exemplo 2) usando um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 79, que substitui 1-(2-bromoetoxi)-2-metoxietano por trietilenoglicol 2-bromoetil metil éter. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.02 (s, 1 H), 7.70 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J=2.2, 8.4 Hz, 1 H), 7.09 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 6.94 - 6.88 (m, 3 H), 5.85 - 5.77 (m, 1 H), 5.54 (dd, J=8.5, 15.4 Hz, 1 H), 4.31 (q, J=7.4 Hz, 1 H), 4.09 (s, 2 H), 3.85 - 3.75 (m, 2 H), 3.74 - 3.62 (m, 11 H), 3.62-3.50 (m, 5 H), 3.45 - 3.42 (m, 1 H), 3.39 (s, 3 H), 3.23 (d, J=14.3 Hz, 1 H), 3.03 - 2.95 (m, 1 H), 2.83 - 2.72 (m, 2 H), 2.52 - 2.43 (m, 1 H), 2.32 (t, J=9.5 Hz, 1 H), 2.21 - 1.92 (m, 4 H), 1.90 - 1.74 (m, 3 H), 1.68 - 1.56 (m, 3 H), 1.50 (d, J=7.2 Hz, 3 H), 1.40 (t, J=13.2 Hz, 1 H), 1.06 (d, J=6.8 Hz, 3 H). m/z (ESI, íon positivo) 789.2 (M+H)⁺.

EXEMPLO 82. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-

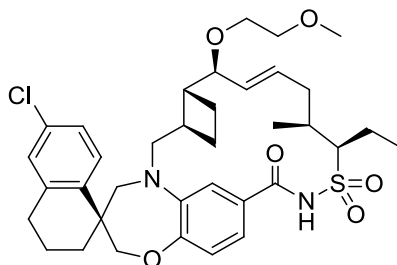
COLORO-12'-(CICLOPROPILMETIL)-7'-(2-METOXIETOXI)-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-
 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-COLORO-12'-(CICLOPROPILMETIL)-7'-(2-METOXIETOXI)-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-
 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA [8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-COLORO-12'-(CICLOPROPILMETIL)-7'-(2-METOXIETOXI)-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-
 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA OU 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-COLORO-12'-(CICLOPROPILMETIL)-7'-(2-METOXIETOXI)-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-
 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



[00355] O composto do título foi preparado de uma forma análoga àquela descrita no Exemplo 74 usando 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-cloro-12'-(ciclopropilmetil)-7'-hidroxi-11'-metil-3,4-dihidro-2h,15'h-spiro[naftaleno-1,22'-
 [20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona ou 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-cloro-12'-(ciclopropilmetil)-7'-hidroxi-11'-metil-3,4-dihidro-2h,15'h-spiro[naftaleno-1,22'-
 [20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-

15'-ona ou 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-cloro-12'-(ciclopropilmetil)-7'-hidroxi-11'-metil-3,4-dihidro-2h,15'h-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona ou 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-cloro-12'-(ciclopropilmetil)-7'-hidroxi-11'-metil-3,4-dihidro-2h,15'h-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (Exemplo 59) e 1-bromo-2-metoxietano (Aldrich). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.05 (s, 1 H), 7.70 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J=2.2, 8.5 Hz, 1 H), 7.09 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 6.96 - 6.90 (m, 3 H), 5.91 - 5.83 (m, 1 H), 5.56 (dd, J=9.0, 15.1 Hz, 1 H), 4.30 (dd, J=4.5, 7.2 Hz, 1 H), 4.09 (s, 2 H), 3.87 - 3.79 (m, 2 H), 3.74 - 3.67 (m, 1 H), 3.59 - 3.50 (m, 3 H), 3.48 - 3.41 (m, 1 H), 3.41 - 3.35 (s, 3 H), 3.23 (d, J=14.5 Hz, 1 H), 3.00 (dd, J=10.2, 15.3 Hz, 1 H), 2.84 - 2.71 (m, 2 H), 2.50 (d, J=10.6 Hz, 1 H), 2.37 - 2.16 (m, 3 H), 2.13 - 1.92 (m, 4 H), 1.91 - 1.73 (m, 3 H), 1.71 - 1.52 (m, 2 H), 1.51 - 1.34 (m, 2 H), 1.23 - 1.14 (m, 1 H), 1.05 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 0.67 - 0.58 (m, 2 H), 0.29 (dd, J=4.4, 9.1 Hz, 1 H), 0.08 (dd, J=4.1, 9.0 Hz, 1 H). m/z (ESI, íon positivo) 697.3 (M+H)⁺.

EXEMPLO 83. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-COLORO-12'-ETIL-7'-(2-METOXIETOXI)-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-SPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



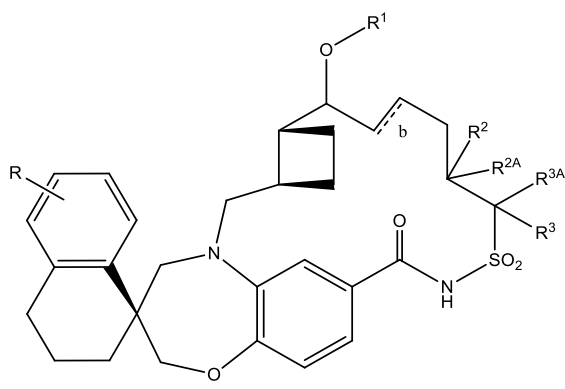
[00356] O composto do título foi preparado de uma forma análoga àquela descrita no Exemplo 74 usando 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-cloro-12'-etil-7'-hidroxi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (Exemplo 24) e 1-bromo-2-metoxietano (Aldrich). ¹H NMR (500MHz, CD₂Cl₂) δ 8.08 (s, 1H), 7.71 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=2.4, 8.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J=0.7 Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 5.82 (ddd, J=3.4, 9.4, 15.3

Hz, 1H), 5.54 (dd, $J=9.4$, 15.8 Hz, 1H), 4.11 - 4.05 (m, 2H), 4.00 (dd, $J=2.8$, 9.4 Hz, 1H), 3.82 (d, $J=14.9$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J=3.2$, 9.0 Hz, 1H), 3.69 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 3.53 (ddd, $J=3.4$, 5.4, 9.3 Hz, 1H), 3.45 (dt, $J=3.7$, 5.0 Hz, 2H), 3.38 (ddd, $J=3.4$, 5.9, 9.5 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.25 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 3.02 (dd, $J=10.3$, 15.4 Hz, 1H), 2.84 - 2.70 (m, 2H), 2.45 (ddd, $J=3.7$, 10.0, 19.1 Hz, 1H), 2.37 - 2.29 (m, 1H), 2.29 - 2.19 (m, 1H), 2.13 - 2.08 (m, 1H), 2.08 - 2.01 (m, 2H), 2.00 - 1.89 (m, 3H), 1.89 - 1.77 (m, 4H), 1.66 (quin, $J=8.6$ Hz, 1H), 1.44 - 1.35 (m, 1H), 1.28 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J=6.8$ Hz, 3H). MS (ESI, íon positivo) m/z 671.1 (M+H)⁺; 693.1 (M+Na)⁺.

[00357] A descrição anterior é meramente ilustrativa da invenção e não se destina a limitar a invenção aos compostos, composições e métodos divulgados. Variações e alterações, que sejam óbvias aos versados na técnica, se destinam a estar dentro do escopo e natureza da invenção, conforme definido nas reivindicações anexas. A partir da descrição acima, um indivíduo versado na técnica pode facilmente determinar as características essenciais desta invenção e, sem se afastar do espírito e do escopo da mesma, pode fazer várias alterações e modificações da invenção para adaptá-la a vários usos e condições. Todas as patentes e outras publicações referidas neste documento estão incorporadas integralmente por referência.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da Fórmula I:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

caracterizado pelo fato de que:

em que b, representado pelo símbolo ----- , é uma ligação química simples ou dupla que pode ser cis ou trans;

R é halo;

R¹ é H, alquil C₁₋₆ ou $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_3$, em que n é um inteiro de 1 a 4;

R² é H ou alquil C₁₋₆;

R^{2A} é H ou alquil C₁₋₆;

R³ é H ou alquil C₁₋₆; e

R^{3A} é H, alquil C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆ ou $(\text{CH}_2)_m\text{-cicloalquil C}_{3-6}$, em que m é um inteiro de 1 a 4.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de b = indicar uma ligação dupla.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de R ser Cl.

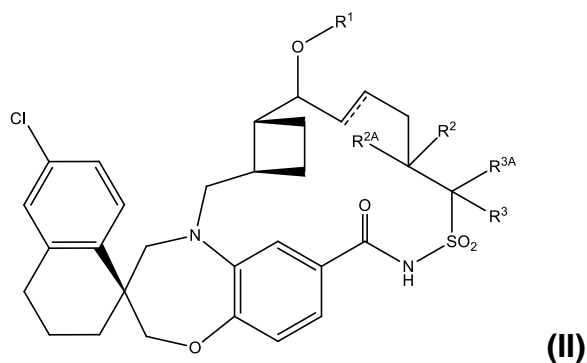
4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de R¹ ser alquil C₁₋₆.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado** pelo fato de R¹ ser CH₃.

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizado** pelo fato de R² ser H e R^{2A} ser alquil C₁₋₆.

7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizado** pelo fato de R³ ser H e R^{3A} ser alquil C₁₋₆.

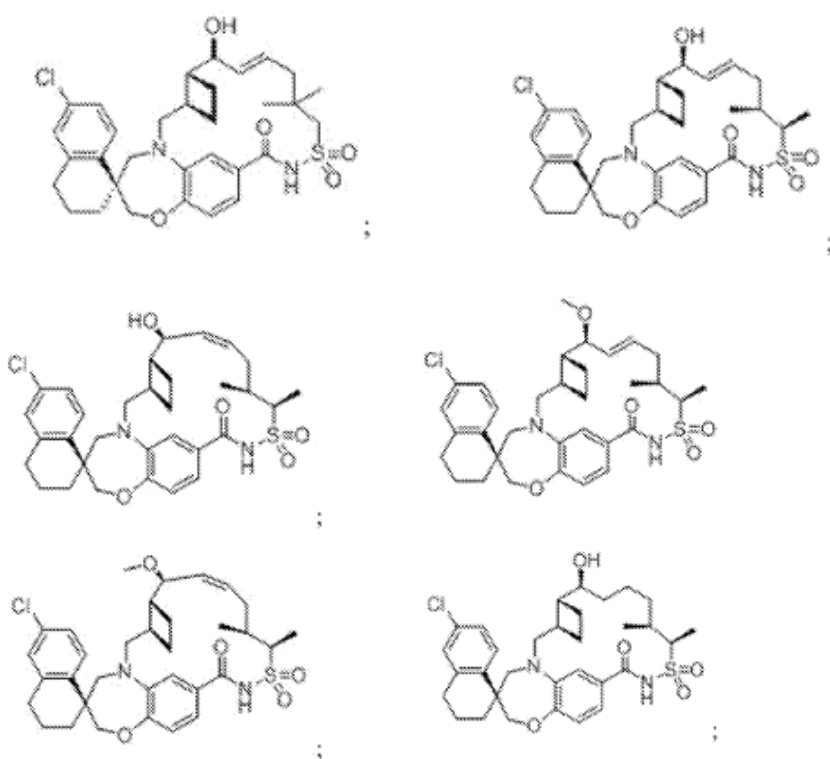
8. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato do composto da Fórmula I ter a Fórmula II:

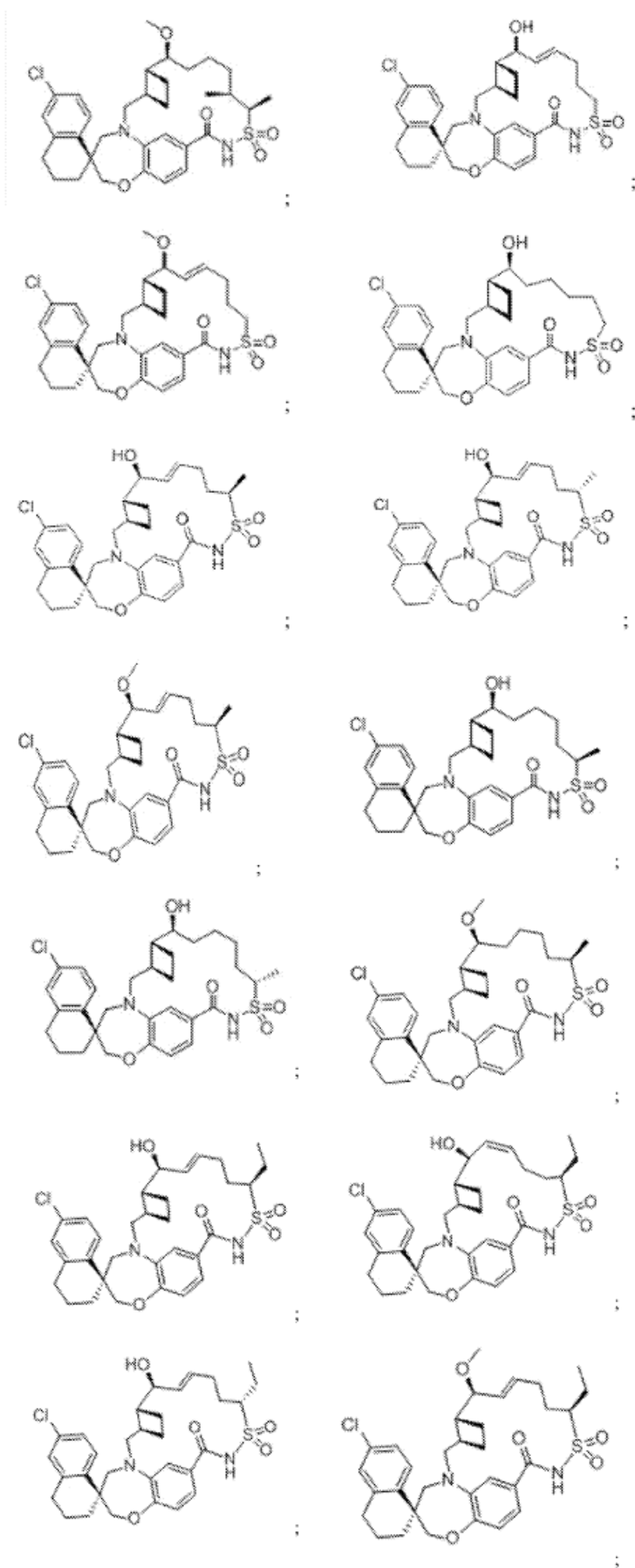


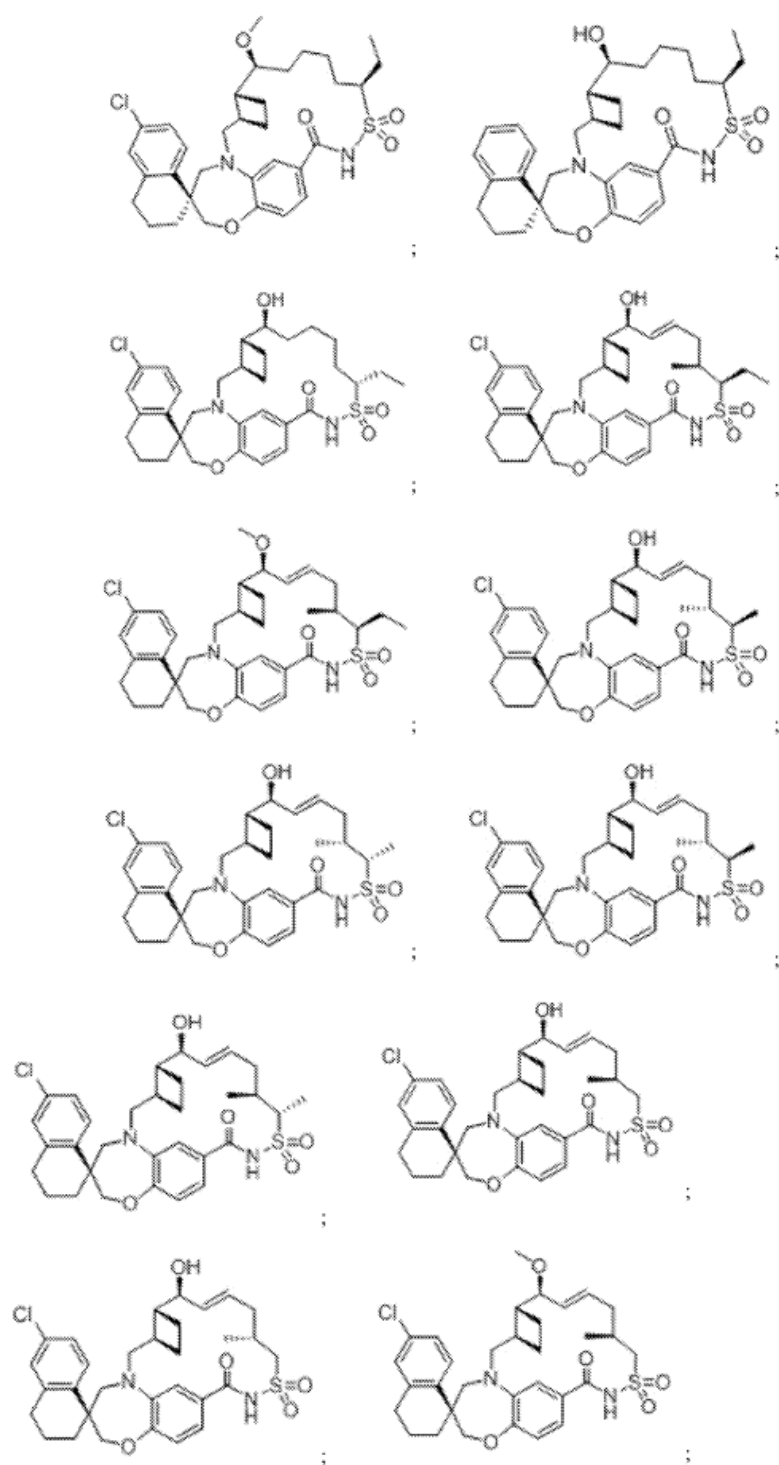
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,
em que:

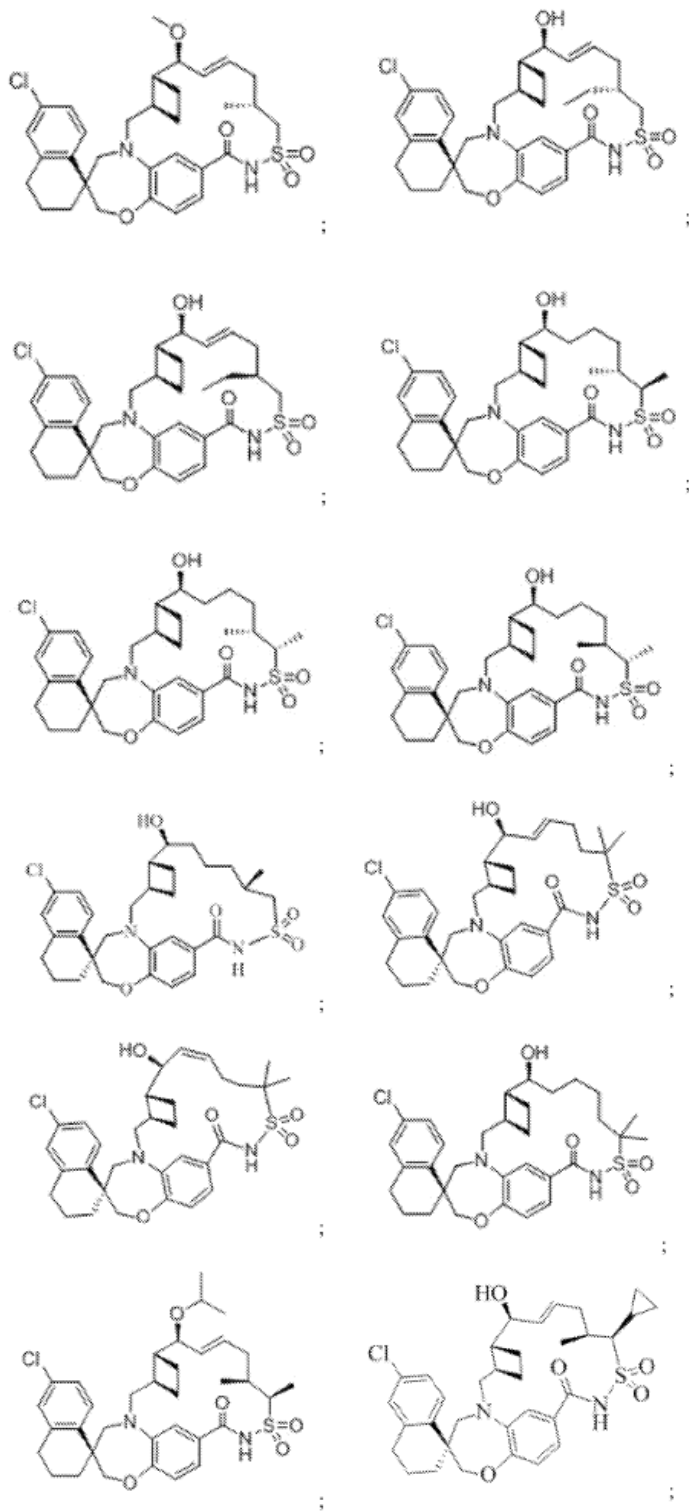
R^1 , R^2 , R^{2A} , R^3 e R^{3A} estão definidos acima.

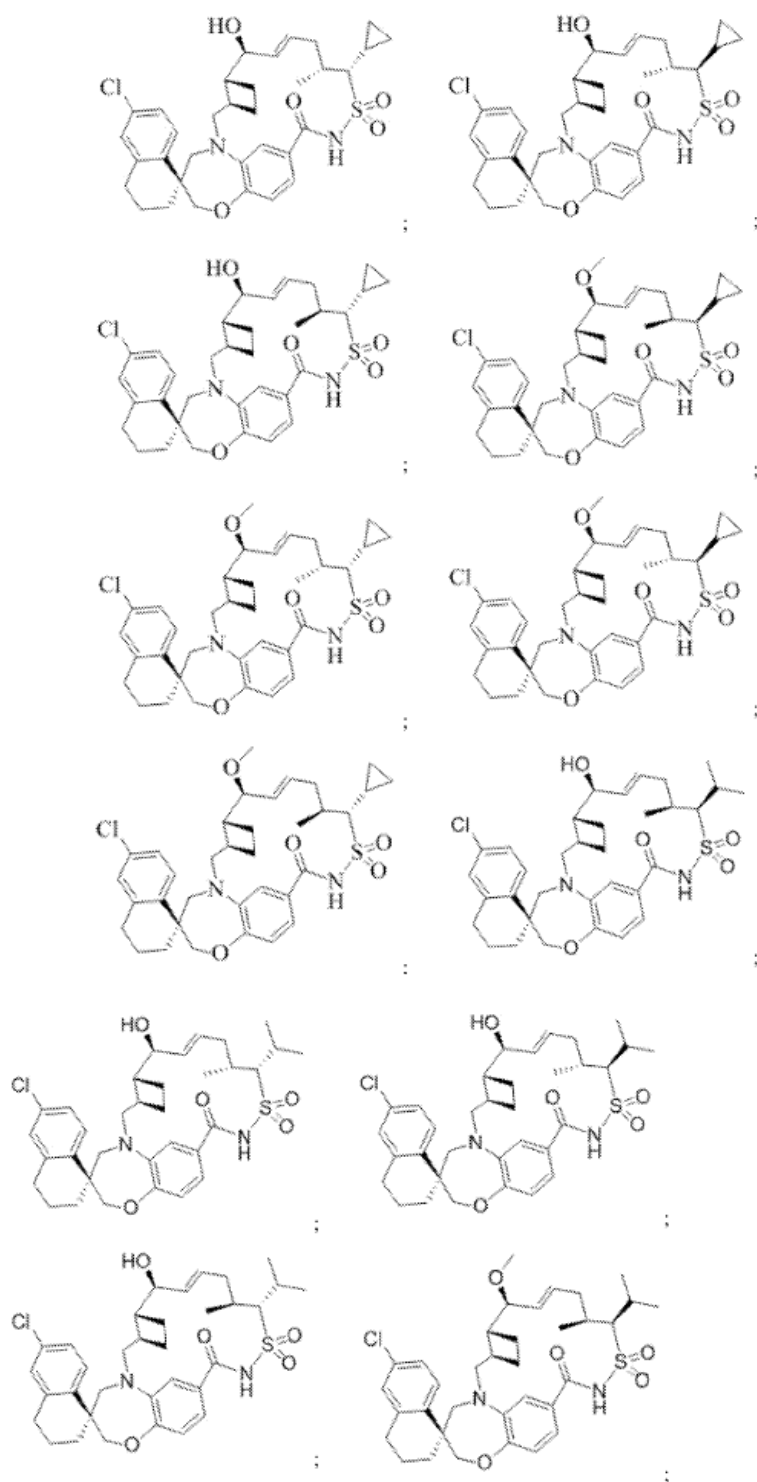
9. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por ter uma estrutura selecionada a partir de:

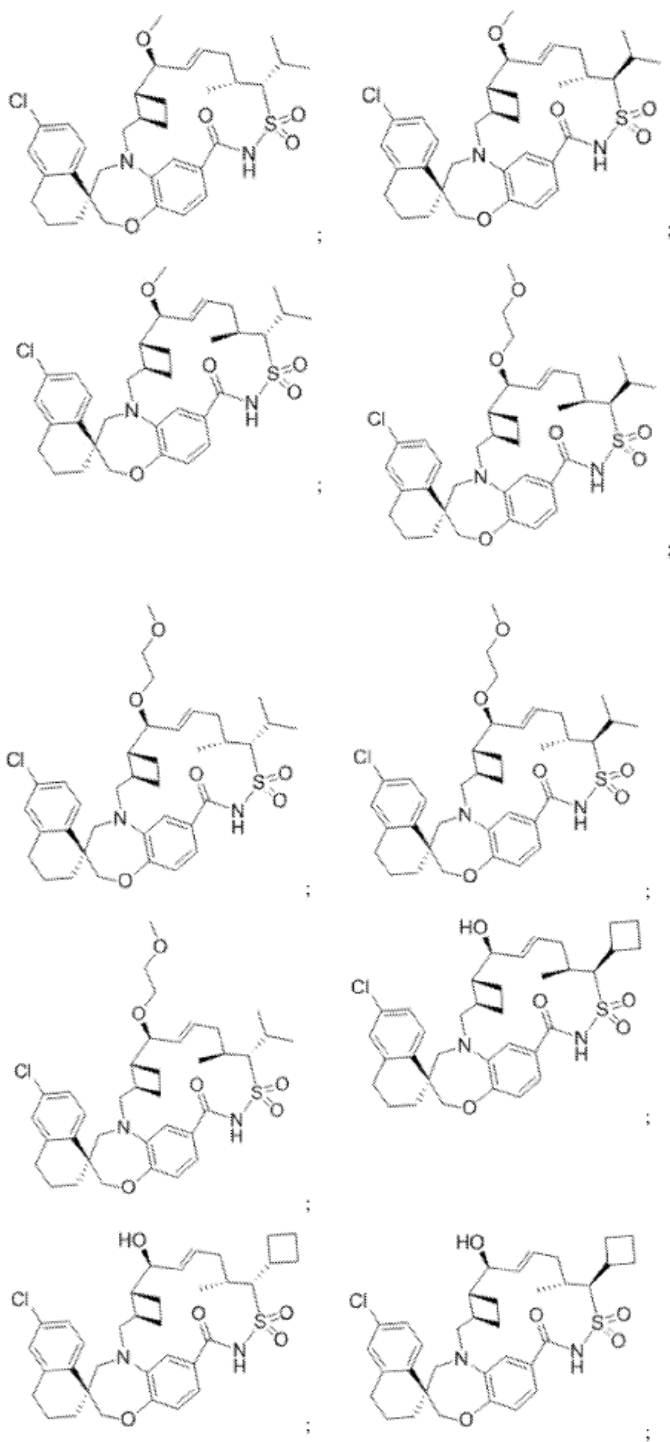


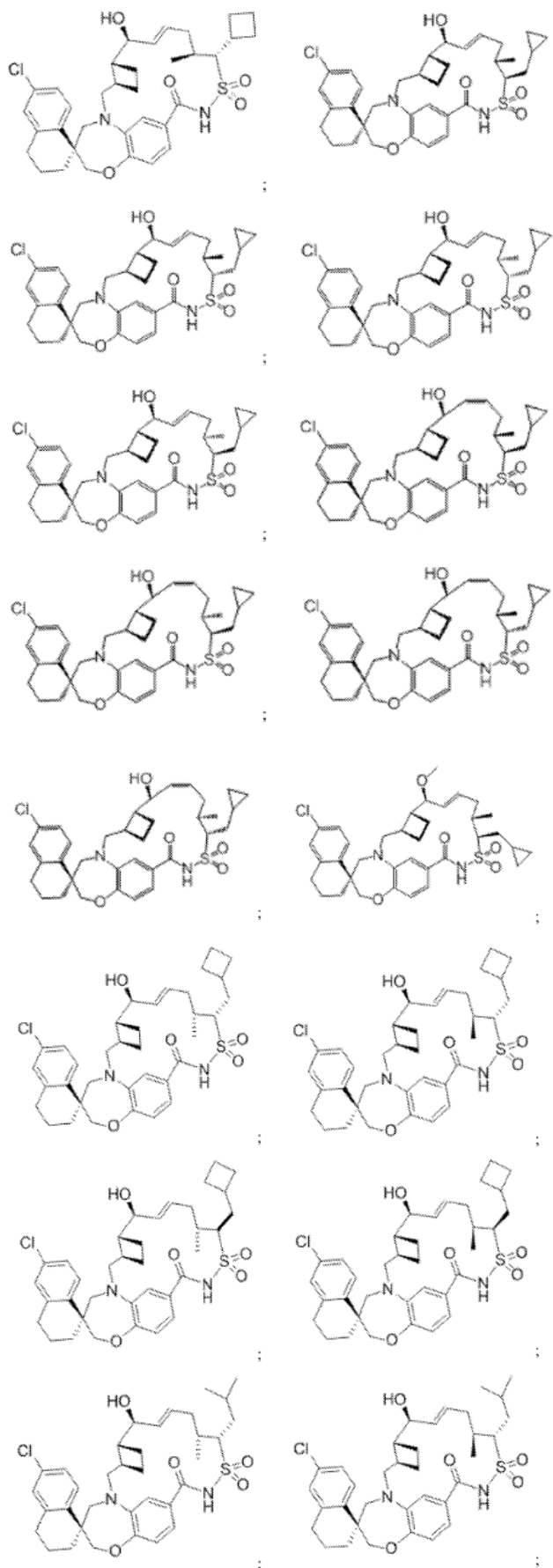


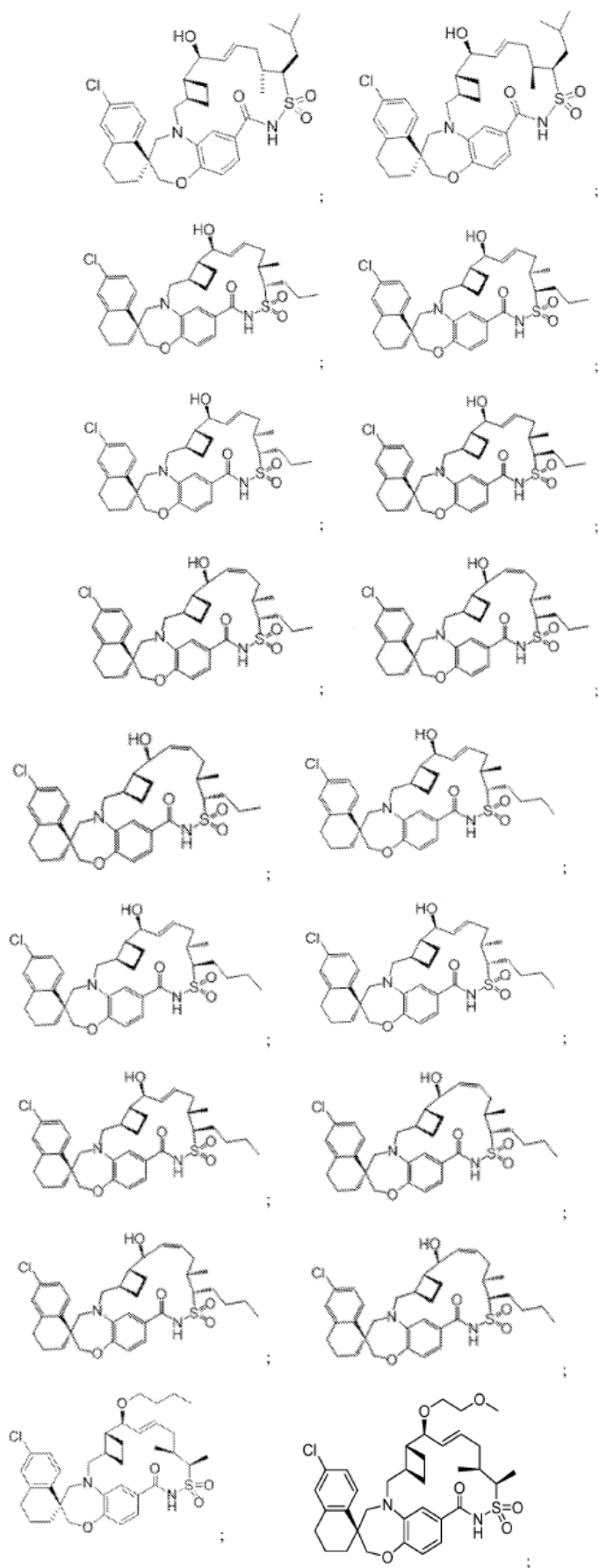


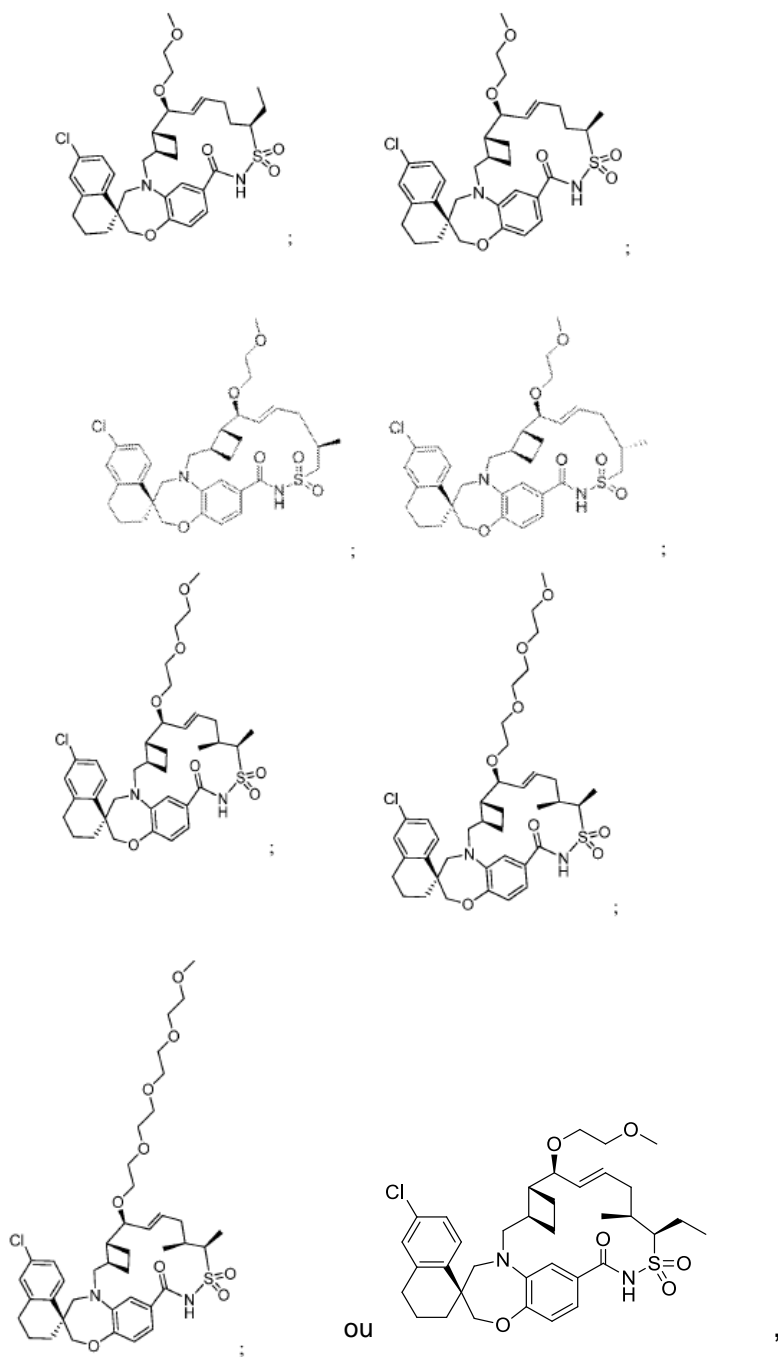






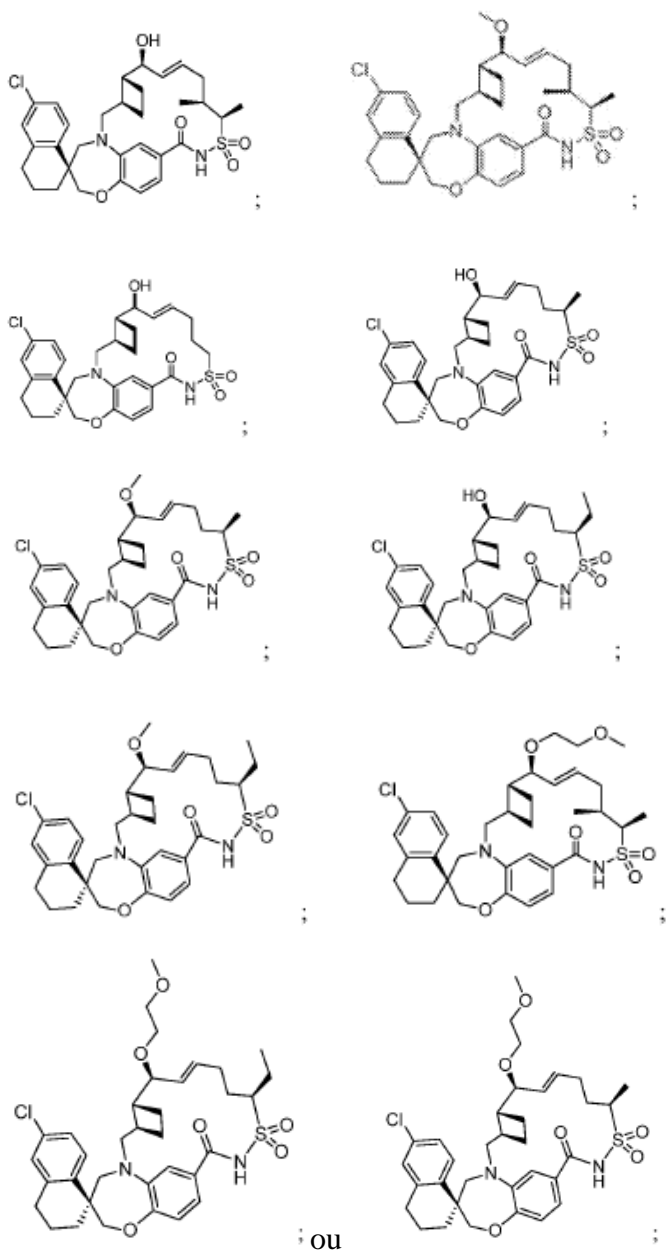






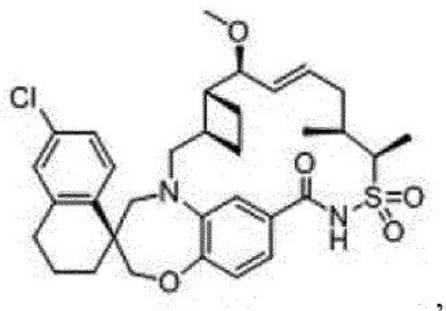
ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato do composto ter uma estrutura selecionada a partir de:



ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de o composto ter a estrutura:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

12. Composição farmacêutica **caracterizada** por compreender um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 ou 11, ou seu sal farmaceuticamente aceitável e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

13. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 12, **caracterizada** pelo fato do composto ou o sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ser o composto, conforme definido na reivindicação 11, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

14. Uso de um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, em uma quantidade eficaz para inibir a Mcl-1, **caracterizado** por ser na fabricação de um medicamento para inibir a proteína da leucemia da célula mieloide 1 (Mcl-1) em um indivíduo em necessidade do mesmo.

15. Uso, de acordo com a reivindicação 14, **caracterizado** pelo fato da administração do medicamento ser por via oral, parentérica, injeção, inalação, transdérmica ou transmucosa.

16. Uso, de acordo com a reivindicação 14, **caracterizado** pelo fato do indivíduo sofrer de câncer.

17. Uso de um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **caracterizado** por ser na fabricação de um medicamento para tratar câncer.

18. Uso, de acordo com a reivindicação 17, **caracterizado** pelo fato do câncer ser uma malignidade hematológica.

19. Uso, de acordo com a reivindicação 17, **caracterizado** pelo fato do câncer ser selecionado do grupo que consiste em câncer de mama, câncer colorretal, câncer de pele, melanoma, câncer de ovário, câncer de rim, câncer de pulmão, câncer de pulmão de células não pequenas, linfoma, linfoma não-Hodgkin, mieloma, mieloma múltiplo, leucemia e leucemia mieloide aguda.

20. Uso, de acordo com a reivindicação 17, **caracterizado** pelo fato do câncer ser mieloma múltiplo.

21. Uso, de acordo com a reivindicação 17, **caracterizado** por compreender ainda um composto farmaceuticamente ativo adicional.

22. Uso, de acordo com a reivindicação 21, **caracterizado** pelo fato do composto farmacologicamente ativo adicional ser carfilzomibe.