



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

(11) PI 0713031-7 B1



(22) Data do Depósito: 15/06/2007

(45) Data de Concessão: 06/10/2020

(54) Título: COMPOSTO DE DI-HIDRO-PIRAN-2-ONA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E USO DOS MESMOS

(51) Int.Cl.: C07D 309/32; A61K 31/351; A61P 35/00.

(30) Prioridade Unionista: 16/06/2006 EP 06380173.2.

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

(72) Inventor(es): LAURA COELLO MOLINERO; JOSÉ FERNANDO REYES BENÍTEZ; MARÍA GARRANZO GARCÍA-IBARROLA; CARMEN MURCIA PÉREZ; ANDRÉS FRANCESCH SOLLOSO; FRANCISCO SÁNCHEZ SANCHO; MARÍA DEL CARMEN CUEVAS MARCHANTE; ROGELIO FERNÁNDEZ RODRÍGUEZ; ALBERTO RODRÍGUEZ VICENTE; M^a JESÚS MARTÍN LÓPEZ.

(86) Pedido PCT: PCT EP2007055959 de 15/06/2007

(87) Publicação PCT: WO 2007/144423 de 21/12/2007

(85) Data do Início da Fase Nacional: 16/12/2008

(57) Resumo: COMPOSTO ANTITUMORAL, PROCESSO PARA OBTENÇÃO DESTES, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE O COMPREENDE E USO DESTES. São proporcionados compostos antitumorais obtidos a partir de poríferos, da família Raspailiidae, gênero Lithoplocamia, espécie lithistoides e derivados dos mesmos.

"COMPOSTO DE DI-HIDRO-PIRAN-2-ONA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA,
E USO DOS MESMOS"

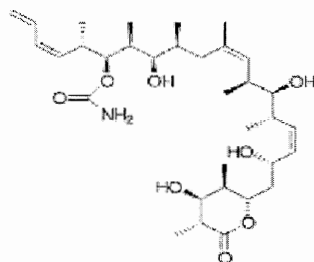
DESCRIÇÃO

CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção se refere a novos compostos antitumorais, a composições farmacêuticas que os contêm e ao seu uso como agentes antitumorais.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Em 1990, Gunasekera SP et al. relataram o
10 isolamento de uma nova lactona poli-hidroxilada, (+)-discodermolida, da esponja de águas profundas do Caribe *Discodermia dissoluta* (Gunasekera SP et al. J. Org. Chem. 1990, 55, 4912-4915 e J. Org. Chem. 1991, 56, 1346).

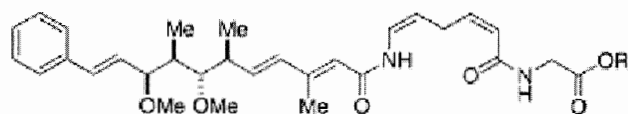


(+)-Discodermolida

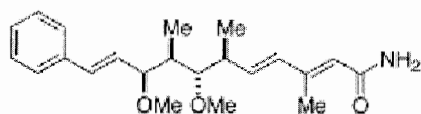
15 Este composto se mostrou ser um agente antimitótico potente (Hung DT et al. Chem. Biol. 1996, 3, 287-293 e ter Haar E et al. Biochemistry 1996, 35, 243-250), possuindo um modo de ação similar a esse do agente anticâncer clinicamente provado paclitaxel (Schiff PB et
20 al. Nature 1979, 277, 665-667). Ambos os produtos naturais detêm o ciclo celular na fase M, promovem a formação de microtúbulo e têm efeitos inibitórios similares contra o

carcinoma de câncer de mama (CI₅₀ de 2,4 nM e 2,1 nM, respectivamente).

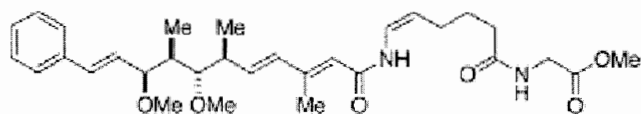
Por outro lado, alguns dipeptídeos lineares não usuais que contêm uma funcionalidade enamida N-acila foram isolados a partir de uma mixobactéria que pertence ao gênero *Chondromyces* (Kunze B et al. J. Antibiot. 1994, 47, 881-886 e Jansen R et al. J. Org. Chem. 1999, 1085-1089). Especificamente, estes compostos são crocacinas A, B, C e D e são um grupo de inibidores de transporte de elétrons.



Crocacina A; R = Me
Crocacina B; R = H



Crocacina C



Crocacina D

10

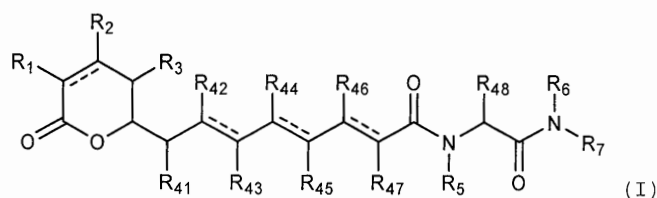
As crocacinas A-D inibem moderadamente o crescimento de algumas bactérias Gram-positivas e são inibidoras potentes de culturas de células animais e muitas leveduras e fungos. A mais ativa é a crocacina D que mostra um CIM de 1,4 ng/mL contra o fungo *Saccharomyces cerevisiae* e forte toxicidade (CI₅₀ de 0,06 mg/L) para a cultura celular de fibroblasto de rato L929.

15

O câncer é uma causa importante de morte em animais e seres humanos. Esforços imensos foram feitos e ainda estão sendo empreendidos a fim de obter um agente antitumoral ativo e seguro para ser administrado a 5 pacientes que sofrem de câncer. O problema a ser resolvido pela presente invenção é proporcionar compostos que são úteis no tratamento de câncer.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Em um aspecto, a presente invenção se refere a 10 compostos de fórmula geral I ou sais, tautômeros, pró-fármacos ou estereoisômeros farmacologicamente aceitáveis dos mesmos



em que:

15 R_1 é selecionado dentre hidrogênio, OR_a , $OCOR_a$, $OCOOR_a$, NR_aR_b , NR_aCOR_b e $NR_aC(NR_a)NR_bR_b$;

R_2 e R_3 , cada um, é selecionado independentemente dentre hidrogênio, alquila C_1-C_{12} substituída ou não-substituída, alquenila C_2-C_{12} substituída ou não-substituída 20 e alquinila C_2-C_{12} substituída ou não-substituída;

R_{41} , R_{42} , R_{43} , R_{44} , R_{45} , R_{46} , R_{47} e R_{48} , cada um, é selecionado independentemente dentre hidrogênio, alquila C_1-C_{12} substituída ou não-substituída, alquenila C_2-C_{12} substituída ou não-substituída e alquinila C_2-C_{12} 25 substituída ou não-substituída;

R_5 , R_6 e R_7 , cada um, é selecionado independentemente dentre hidrogênio, COR_a , $COOR_a$, alquila C_1-C_{12} substituída ou não-substituída, alquenila C_2-C_{12} substituída ou não-substituída e alquinila C_2-C_{12} substituída ou não-substituída, ou R_5 e R_6 juntos com o átomo de N e o átomo de C correspondentes aos quais estão ligados podem formar um grupo heterocíclico substituído ou não-substituído;

R_a e R_b , cada um, é selecionado independentemente dentre hidrogênio, alquila C_1-C_{12} substituída ou não-substituída, alquenila C_2-C_{12} substituída ou não-substituída, alquinila C_2-C_{12} substituída ou não-substituída, arila substituída ou não-substituída e grupo heterocíclico substituído ou não-substituído; e

cada linha pontilhada representa uma ligação adicional opcional.

Em um outro aspecto, a presente invenção se refere a compostos de fórmula I ou sais, tautômeros, pró-fármacos ou estereoisômeros farmacologicamente aceitáveis dos mesmos para uso como um medicamento, e em particular como um medicamento para tratar câncer.

Em um aspecto adicional, a presente invenção também se refere ao uso de compostos de fórmula I ou sais, tautômeros, pró-fármacos ou estereoisômeros farmacologicamente aceitáveis dos mesmos no tratamento de câncer, ou na preparação de um medicamento, preferivelmente para o tratamento de câncer. Outros aspectos da invenção são os métodos de tratamento e os compostos para uso nestes métodos. Portanto, a presente invenção proporciona ademais

um método de tratar qualquer mamífero, particularmente um ser humano, afetado por câncer que compreende administrar ao indivíduo afetado uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto tal como definido acima.

5 Em outro aspecto, a presente invenção é dirigida a composições farmacêuticas que compreendem um composto de fórmula I ou sais, tautômeros, pró-fármacos ou estereoisômeros farmaceuticamente aceitáveis do mesmo junto com um carreador ou diluente farmaceuticamente aceitável.

10 A presente invenção também se refere ao isolamento dos compostos de fórmula I a partir de um porífero da família *Raspailiidae*, gênero *Lithoplocamia*, espécie *lithistoides*, o processo para obtê-los e a formação de derivados a partir destes compostos.

15 **DESCRIÇÃO DETALHADA DAS MODALIDADES PREFERIDAS**

A presente invenção se refere a compostos de fórmula geral I tal como definidos acima.

Nestes compostos os substituintes podem ser selecionados de acordo com a seguinte orientação:

20 Os grupos alquila podem ser ramificados ou não-ramificados e preferivelmente têm de 1 a cerca de 12 átomos de carbono. Uma classe mais preferida de grupos alquila tem de 1 a cerca de 6 átomos de carbono. Ainda mais preferidos são os grupos alquila que têm 1, 2, 3 ou 4 átomos de
25 carbono. Metila, etila, propila, isopropila e butila, incluindo terc-butila, sec-butila e isobutila são grupos alquila particularmente preferidos nos compostos da presente invenção. Outra classe preferida de grupos alquila tem de 6 a cerca de 10 átomos de carbono; e ainda mais

preferivelmente 7, 8 ou 9 átomos de carbono. Heptila, octila e nonila são os grupos alquila mais preferidos desta classe.

Os grupos alquenila e alquinila preferidos nos
5 compostos da presente invenção podem ser ramificados ou não-ramificados, e têm uma ou mais ligações insaturadas e de 2 a cerca de 12 átomos de carbono. Uma classe mais preferida de grupos alquenila e alquinila tem de 2 a cerca de 6 átomos de carbono. Ainda mais preferidos são grupos
10 alquenila e alquinila que têm 2, 3 ou 4 átomos de carbono. Outra classe preferida de grupos alquenila e alquinila tem de 4 a cerca de 10 átomos de carbono, todavia mais preferivelmente de 6 a cerca de 10 átomos de carbono; e ainda mais preferivelmente 7, 8 ou 9 átomos de carbono.

15 Os grupos arila adequados nos compostos da presente invenção incluem compostos de anéis múltiplos e simples, incluindo compostos de anéis múltiplos que contêm grupos arila separados e/ou fundidos. Os grupos arila típicos contêm de 1 a 3 anéis separados ou fundidos e de 6
20 a cerca de 18 átomos de anel de carbono. Preferivelmente, os grupos arila contêm de 6 a cerca de 10 átomos de anel de carbono. Os grupos arila especialmente preferidos incluem fenila substituída ou não-substituída, naftila substituída ou não-substituída, bifenila substituída ou não-
25 substituída, fenantrila substituída ou não-substituída e antrila substituída ou não-substituída.

Os grupos heterocíclicos adequados incluem grupos heteroaromáticos e heteroalíclicos que contêm de 1 a 3 anéis separados ou fundidos e de 5 a cerca de 18 átomos de

anel. Preferivelmente, os grupos heteroaromáticos e heteroalíclicos contêm de 5 a cerca de 10 átomos de anel. Os grupos heteroaromáticos adequados nos compostos da presente invenção contêm um, dois ou três heteroátomos

5 selecionados de átomos de N, O ou S e incluem, por exemplo, coumarinila incluindo 8-coumarinila, quinolila incluindo 8-quinolila, isoquinolila, piridila, pirazinila, pirazolila, pirimidinila, furila, pirrolila, tienila, tiazolila, isotiazolila, triazolila, tetrazolila, isoxazolila,

10 oxazolila, imidazolila, indolila, isoindolila, indazolila, indolizínila, ftalazinila, pteridinila, purinila, oxadiazolila, tiadiazolila, furazanila, piridazinila, triazinila, cinolinila, benzimidazolila, benzofuranila, benzofurazanila, benzotiofenila, benzotiazolila,

15 benzoxazolila, quinazolinila, quinoxalinila, naftiridinila e fuopiridila. Os grupos heteroalíclicos adequados nos compostos da presente invenção contêm um, dois ou três heteroátomos selecionados dentre os átomos de N, O ou S e incluem, por exemplo, pirrolidinila, tetra-hidrofuranila,

20 di-hidrofuranila, tetra-hidrotienila, tetra-hidrotiopiranila, piperidila, morfolinila, tiomorfolinila, tioxanila, piperazinila, azetidínila, oxetanila, tietanila, homopiperidila, oxepanila, tiepanila, oxazepínila, diazepínila, tiazepínila, 1,2,3,6-tetra-hidropiridila, 2-

25 pirrolínila, 3-pirrolínila, indolinila, 2H-piranila, 4H-piranila, dioxanila, 1,3-dioxolanila, pirazolinila, ditianila, ditiolanila, di-hidropiranila, di-hidrotienila, di-hidrofuranila, pirazolidínila, imidazolinila,

imidazolidinila, 3-azabíciclo[3.1.0]hexila, 3-azabíciclo[4.1.0] heptila, 3H-indolila e quinolizínila.

Os grupos mencionados acima podem ser substituídos em uma ou mais posições disponíveis por um ou
 5 mais grupos adequados tais como OR' , $=O$, SR' , SOR' , SO_2R' , NO_2 , NHR' , $N(R')_2$, $=N-R'$, $NHCOR'$, $N(COR')_2$, $NHSO_2R'$, $NR'C(=NR')NR'R'$, CN , halogênio, COR' , $COOR'$, $OCOR'$, $CONHR'$, $CON(R')_2$, OH protegido, arila substituída ou não-substituída e grupo heterocíclico substituído ou não-
 10 substituído, em que cada um dos grupos R' é selecionado independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, OH , NO_2 , NH_2 , SH , CN , halogênio, COH , CO -alquila, CO_2H , alquila C_1-C_{12} substituída ou não-substituída, alquênica C_2-C_{12} substituída ou não-substituída, alquínica C_2-C_{12} substituída
 15 ou não-substituída, arila substituída ou não-substituída e grupo heterocíclico substituído ou não-substituído. Quando tais grupos são substituídos em si, os substituintes podem ser escolhidos da lista anterior.

Os substituintes halogênicos adequados nos
 20 compostos da presente invenção incluem F , Cl , Br e I .

Os grupos protetores adequados para OH são bem conhecidos pelos técnicos no assunto. Uma revisão geral de grupos protetores em química orgânica é proporcionada por Wuts, PGM e Greene TW em *Protecting Groups in Organic*
 25 *Synthesis*, 4ª Ed. Wiley-Interscience e por Kocienski PJ em *Protecting Groups*, 3ª Ed. Georg Thieme Verlag. Estas referências proporcionam seções sobre grupos protetores para OH . Todas estas referências são incorporadas como referência em sua totalidade. Exemplos de tais OH

protegidos incluem éteres, silil-éteres, ésteres, sulfonatos, sulfenatos e sulfinatos, carbonatos e carbamatos. No caso de éteres, o grupo protetor para o OH

5 tiometila, (fenil-dimetil-silil)metóxi-metila, benzilóxi-metila, p-metóxi-benzilóxi-metila, [(3,4-dimetóxi-benzil)oxi]metila, p-nitrobenzilóxi-metila, o-nitrobenzilóxi-metila, [(R)-1-(2-nitrofenil)etóxi]metila, (4-metóxi-fenóxi)metila, metil-guaiacol, [(p-fenil-

10 fenil)oxi]metila, t-butóxi-metila, 4-pentenilóxi-metila, silóxi-metila, 2-metóxi-etóxi-metila, 2-cianoetóxi-metila, bis(2-cloroetóxi)metila, 2,2,2-tricloroetóxi-metila, 2-(trimetil-silil)etóxi-metila, mentóxi-metila, o-bis(2-acetóxi-etóxi)metila, tetra-hidropiranila, flúor-tetra-

15 hidropiranila, 3-bromo-tetra-hidropiranila, tetra-hidrotiopiranila, 1-metóxi-ciclo-hexila, 4-metóxi-tetra-hidropiranila, 4-metóxi-tetra-hidrotiopiranila, 4-metóxi-tetra-hidrotiopiranila S,S-dióxido, 1-[(2-cloro-4-metil)fenil]-4-metóxi-piperidin-4-ila, 1-(2-flúor-fenil)-4-

20 metóxi-piperidin-4-ila, 1-(4-cloro-fenil)-4-metóxi-piperidin-4-ila, 1,4-dioxan-2-ila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidrotiotofuranila, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octa-hidro-7,8,8-trimetil-4,7-metano-benzofuran-2-ila, 1-etóxi-etila, 1-(2-cloroetóxi)etila, 2-hidróxi-etila, 2-bromo-etila, 1-[2-

25 (trimetil-silil)etóxi]etila, 1-metil-1-metóxi-etila, 1-metil-1-benzilóxi-etila, 1-metil-1-benzilóxi-2-flúor-etila, 1-metil-1-fenóxi-etila, 2,2,2-tricloro-etila, 1,1-dianisil-2,2,2-tricloro-etila, 1,1,1,3,3,3-hexaflúor-2-fenil-isopropila, 1-(2-cianoetóxi)etila, 2-trimetil-silil-etila,

2-(benziltio)etila, 2-fenil-selenil)etila, t-butila, ciclo-
 hexila, 1-metil-1'-ciclopropil-metila, alila, prenila,
 cinamila, 2-fenalila, propargila, p-clorofenila, p-metóxi-
 fenila, p-nitrofenila, 2,4-dinitrofenila, 2,3,5,6-
 5 tetraflúor-4-(triflúor-metil)fenila, benzila, p-metóxi-
 benzila, 3,4-dimetóxi-benzila, 2,6-dimetóxi-benzila, o-
 nitrobenzila, p-nitrobenzila, pentadienil-nitrobenzila,
 pentadienil-nitropiperonila, halobenzila, 2,6-dicloro-
 benzila, 2,4-dicloro-benzila, 2,6-diflúor-benzila, p-
 10 cianobenzila, flúor--benzila, 4-flúor-alcóxi-benzila,
 trimetil-silil-xilila, p-fenil-benzila, 2-fenil-2-propila,
 p-acil-amino-benzila, p-azidobenzila, 4-azido-3-
 clorobenzila, 2-triflúor-metil-benzila, 4-triflúor-metil-
 benzila, p-(metil-sulfinil)benzila, p-siletanil-benzila, 4-
 15 acetóxi-benzila, 4-(2-trimetil-silil)etóxi-metóxi-benzila,
 2-naftil-metila, 2-picolila, 4-picolila, 3-metil-2-picolil-
 N-óxido, 2-quinolinil-metila, 6-metoxil-2-(4-metil-fenil-4-
 quinolino-metila, 1-pirenil-metila, difenil-metila, 4-
 metóxi-difenil-metila, 4-fenil-difenil-metila, p,p'-
 20 dinitrobenzidрила, 5-dibenzo-suberila, trifenil-metila,
 tris(4-t-butil-fenil)metila, α -naftil-difenil-metila, p-
 metóxi-fenil-difenil-metila, di(p-metóxi-fenil) fenil-
 metila, tri(p-metóxi-fenil)metila, 4-(4'-bromo-
 fenacilóxi)fenil-difenil-metila, 4,4',4''-tris(4,5-dicloro-
 25 ftalimido-fenil)metila, 4,4',4''-tris(levulinoilóxi-fenil)
 metila, 4,4',4''-tris(benzoilóxi-fenil)metila, 4,4'-
 dimetóxi-3''-[N-(imidazolil-metil)]tritila, 4,4'-dimetóxi-
 3''-[N-(imidazolil-etil)carbamoil]tritila, bis(4-metóxi-
 fenil)-1'-piren-il-metila, 4-(17-tetrabenzo

[a,c,g,i]fluorenil-metil)-4,4''-dimetóxi-tritila, 9-antrila, 9-(9-fenil) xantenila, 9-fenil-tioxantila, 9-(9-fenil-10-oxo) antrila, 1,3-benzoditiolan-2-ila e 4,5-bis(etóxi-carbonil)-[1,3]-dioxolan-2-ila, benzoisotiazolila
 5 de S,S-dióxido. No caso de silil-éteres, o grupo protetor para o OH pode ser selecionado dentre trimetil-silila, trietil-silila, tri-isopropil-silila, dimetil-isopropil-silila, dietil-isopropil-silila, dimetil-hexil-silila, 2-norbornil-dimetil-silila, t-butil-dimetil-silila, t-butil-
 10 difenil-silila, tribenzil-silila, tri-p-xilil-silila, trifenil-silila, difenil-metil-silila, di-t-butil-metil-silila, bis(t-butil)-1-pirenil-metóxi-silila, tris(trimetil-silil)silila, (2-hidróxi-estiril)dimetil-silila, (2-hidróxi-estiril)di-isopropil-silila, t-butil-
 15 metóxi-fenil-silila, t-butóxi-difenil-silila, 1,1,3,3-tetra-isopropil-3-[2-(trifenil-metóxi)etóxi]di-siloxan-1-ila e silila de flúor. No caso de ésteres, o grupo protetor para o OH pode ser selecionado dentre formiato, benzoil-formiato, acetato, cloroacetato, dicloroacetato,
 20 tricloroacetato, tricloroacetamidata, triflúor-acetato, metóxi-acetato, trifenil-metóxi-acetato, fenóxi-acetato, p-clorofenóxi-acetato, acetato de fenila, acetato de difenila, 3-fenil-propionato, propanoila de tipo de cadeia bisflúor, 4-pentenoato, 4-oxopentanoato, 4,4-(etileno-
 25 ditio) pentanoato, 5[3-bis(4-metóxi-fenil)hidróxi-metil-fenóxi] levulinato, pivaloato, 1-adamantoato, crotonato, 4-metóxi-crotonato, benzoato, p-fenil-benzoato, 2,4,6-trimetil-benzoato, 4-bromobenzoato, 2,5-diflúor-benzoato, p-nitrobenzoato, picolinato, nicotinato, 2-

(azidometil)benzoato, 4-azidobutirato, (2-azidometil)fenil-
 acetato, 2-([(trilitio)oxi]metil)benzoato, 2-([(4-metóxi-
 trilitio)oxi]metil) benzoato, 2-{[metil (trilitio)
 amino]metil}benzoato, 2-([(4-metóxi-trilitio)metil-
 5 amino}-metil}benzoato, 2-(alilóxi)fenil-acetato, 2-
 (prenilóxi-metil)benzoato, 6-(levulinilóxi-metil)-3-
 metóxil-2-nitrobenzoato, 6-(levulinilóxi-metil)-3-metóxil-
 4-nitrobenzoato, 4-benzilóxi-butirato, 4-trialquil-
 sililóxi-butirato, 4-acetóxi-2,2-dimetil-butirato, 2,2-
 10 dimetil-4-pentenoato, 2-iodobenzoato, 4-nitro-4-metil-
 pentanoato, o-(dibromo-metil)benzoato, 2-formil-benzeno-
 sulfonato, 4-(metil-tio-metóxi)butirato, 2-(metil-
 tiometóxi-metil)benzoato, 2-(cloro-acetóxi-metil)benzoato,
 2-[(2-cloro-acetóxi)etil]benzoato, 2-[2-(benzilóxi)
 15 etil]benzoato, 2-[2-(4-metóxi-benzilóxi)etil]benzoato, 2,6-
 dicloro-4-metil-fenóxi-acetato, 2,6-dicloro-4-(1,1,3,3-
 tetrametil-butil)fenóxi-acetato, 2,4-bis(1,1-dimetil-
 propil)fenóxi-acetato, clorodifenil-acetato, isobutirato,
 mono-succinato, (E)-2-metil-2-butenato, o-(metóxi-
 20 carbonil)benzoato, α -naftoato, nitrato, N,N,N',N'-
 tetrametil-fósforo-diamidato de alquila e 2-clorobenzoato.
 No caso de sulfonatos, sulfenatos e sulfinatos, o grupo
 protetor para o OH pode ser selecionado de sulfato, alil-
 sulfonato, metano-sulfonato, benzil-sulfonato, tosilato, 2-
 25 [(4-nitrofenil)etil]sulfonato, 2-triflúor-metil-benzeno-
 sulfonato, 4-monometóxi-trilitil-sulfenato, 2,4-dinitro-
 fenil-sulfenato de alquila, 2,2,5,5-tetrametil-pirrolidin-
 3-ona-1-sulfinato, borato e dimetil-fosfino-tiolila. No
 caso de carbonatos, o grupo protetor para o OH pode ser

selecionado dentre carbonato de metila, carbonato de metóxi-metila, carbonato de 9-fluorenil-metila, carbonato de etila, carbonato de bromoetila, carbonato de 2-(metil-tiomatóxi)etila, carbonato de 2,2,2-tricloro-etila, 5 carbonato de 1,1-dimetil-2,2,2-tricloro-etila, carbonato de 2-(trimetil-silil)etila, carbonato de 2-[dimetil(2-naftil-metil)silil]etila, carbonato de 2-(fenil-sulfonil)etila, carbonato de 2-(trifenil-fosfonio)etila, carbonato de cis-[4-[(metóxi-tritil)sulfenil]oxi]tetra-hidrofuran-3-
 10 il]oxila, carbonato de isobutila, carbonato de t-butila, carbonato de vinila, carbonato de alila, carbonato de cinamila, carbonato de propargila, carbonato de p-clorofenila, carbonato de p-nitrofenila, carbonato de 4-etóxi-1-naftila, carbonato de 6-bromo-7-hidróxi-coumarin-4-
 15 il-metila, carbonato de benzila, carbonato de o-nitrobenzila, carbonato de p-nitrobenzila, carbonato de p-metóxi-benzila, carbonato de 3,4-dimetóxi-benzila, carbonato de antraquinon-2-il-metila, carbonato de 2-dansil-etila, carbonato de 2-(4-nitro-fenil)etila,
 20 carbonato de 2-(2,4-dinitro-fenil)etila, carbonato de 2-(2-nitro-fenil)propila, carbonato de alquil-2-(3,4-metilenodioxi-6-nitro-fenil)propila, carbonato de 2-ciano-1-fenil-etila, carbonato de 2-(2-piridil)amino-1-fenil-etila, carbonato de 2-[N-metil-N-(2-piridil)]amino-1-fenil-etila,
 25 carbonato de fenacila, carbonato de 3',5'-dimetóxi-benzoina, ditiocarbonato de metila e tiocarbonato de S-benzila. E no caso de carbamatos o grupo protetor para o OH pode ser selecionado de dimetil-tiocarbamato, N-fenil-carbamato, N-metil-N-(o-nitrofenil)carbamato. A menção

destes grupos não deve ser interpretada como uma limitação do escopo da invenção, uma vez que foram mencionados como uma mera ilustração de grupos protetores para OH, mas grupos adicionais que têm dita função podem ser conhecidos 5 pelo técnico no assunto e devem ser entendidos como também englobados pela presente invenção.

A expressão "sais, derivados, pró-fármacos farmacêuticamente aceitáveis" se refere a qualquer sal, éster, solvato, hidrato ou qualquer outro composto 10 farmacêuticamente aceitável que, em administração ao paciente é capaz de proporcionar (diretamente ou indiretamente) um composto tal como descrito no presente documento. No entanto, será considerado que sais não farmacêuticamente aceitáveis também estão dentro do escopo 15 da invenção uma vez que esses podem ser úteis na preparação de sais farmacêuticamente aceitáveis. A preparação de sais, pró-fármacos e derivados poder ser levada a cabo por métodos conhecidos na técnica.

Por exemplo, sais farmacêuticamente aceitáveis de 20 compostos proporcionados no presente documento são sintetizados a partir do composto de origem, que contém uma fração ácida ou básica, por meio de métodos químicos convencionais. Geralmente, tais sais são, por exemplo, preparados reagindo as formas de ácido ou base destes 25 compostos com uma quantidade estequiométrica do ácido ou da base apropriada em água ou em um solvente orgânico ou em uma mistura dos dois. Geralmente, são preferidos meios não aquosos como éter, acetato de etila, etanol, isopropanol ou acetonitrila. Exemplos dos sais de adição de ácido incluem

sais de adição de ácido minerais tais como, por exemplo, cloridrato, bromidrato, iodidrato, sulfato, nitrato, fosfato e sais de adição de ácido orgânicos tais como, por exemplo, acetato, triflúor-acetato, maleato, fumarato, 5 citrato, oxalato, succinato, tartarato, malato, mandelato, metano-sulfonato e p-tolueno-sulfonato. Exemplos dos sais de adição de álcali incluem sais inorgânicos tais como, por exemplo, sais de sódio, potássio, cálcio e amônio e sais de álcali orgânicos tais como, por exemplo, etileno-diamina, 10 etanol-amina, N,N-dialquileno-etanol-amina, trietanol-amina e sais de aminoácidos básicos.

Os compostos da invenção podem estar em forma cristalina ou como compostos livres ou como solvatos (por exemplo, hidratos) e pretende-se que ambas as formas 15 estejam dentro do escopo da presente invenção. Métodos de solvatação são geralmente conhecidos na técnica.

Qualquer composto que é um pró-fármaco de um composto de fórmula I está dentro do escopo e do espírito da invenção. O termo "pró-fármaco" é usado em seu sentido 20 mais amplo e engloba aqueles derivados que são convertidos *in vivo* nos compostos da invenção. Tais derivados facilmente ocorreriam aos técnicos no assunto e incluem, por exemplo, compostos em que um grupo hidroxila livre é convertido em um derivado de éster.

25 Qualquer composto referido no presente documento pretende-se que represente tal composto específico, bem como certas variações ou formas. Em particular, os compostos referidos no presente documento podem ter centros assimétricos e, portanto, existem em formas enantioméricas

diferentes. Todos os isômeros óticos e estereoisômeros dos compostos referidos no presente documento e misturas dos mesmos, são considerados dentro do escopo da presente invenção. Assim, qualquer composto dado referido no

5 presente documento pretende-se que represente qualquer um de um racemato, uma ou mais formas enantioméricas, uma ou mais formas diastereoméricas, uma ou mais formas atropisoméricas e misturas das mesmas. Particularmente, os compostos da presente invenção representados pela fórmula I

10 descrita acima podem incluir enantiômeros dependendo de sua assimetria ou diastereoisômeros. É também possível estereoisomerismo com relação a dupla ligação, portanto, em alguns casos a molécula poderia existir como isômero (E) ou isômero (Z). Se a molécula contém várias duplas ligações,

15 cada dupla ligação terá seu próprio estereoisomerismo, que pode ser o mesmo ou diferente do estereoisomerismo das outras duplas ligações da molécula. Os isômeros individuais e as misturas de isômeros estão dentro do escopo da presente invenção.

20 Além disso, os compostos referidos no presente documento podem existir como isômeros geométricos (isto é, isômeros cis e trans), como tautômeros, ou como atropisômeros. Especificamente, o termo tautômero se refere a um de dois ou mais isômeros estruturais de um composto,

25 que existem em equilíbrio e são facilmente convertidos de uma forma isomérica em outra. Pares tautoméricos comuns são amina-imina, amida-imida, ceto-enol, lactama-lactima, etc. Adicionalmente, qualquer composto referido no presente documento pretende-se que represente hidratos, solvatos e

polimorfos e misturas dos mesmos quando tais formas existem no meio. Além disso, os compostos referidos no presente documento podem existir em formas marcadas de maneira isotópica. Todos os isômeros geométricos, tautômeros, 5 atropisômeros, hidratos, solvatos, polimorfos e formas marcadas de maneira isotópica dos compostos referidos no presente documento e misturas dos mesmos, são considerados dentro do escopo da presente invenção.

Para proporcionar uma descrição mais concisa, 10 algumas das expressões quantitativas dadas no presente documento não são qualificadas com o termo "aproximadamente" ou "cerca de". Entende-se que, se o termo "aproximadamente" ou "cerca de" é usado explicitamente ou não, qualquer quantidade dada no presente documento 15 significa que se refere ao valor dado real e também significa que se refere à aproximação de tal valor dado que se inferiria razoavelmente baseado no técnico no assunto, incluindo equivalentes e aproximações devido às condições experimentais e/ou de medições para tal valor dado.

20 Em compostos de fórmula geral I, o R_1 particularmente preferido é hidrogênio, OR_a e $OCOR_a$, em que R_a é selecionado de hidrogênio e alquila C_1-C_{12} substituída ou não-substituída. O R_a particularmente preferido é hidrogênio e alquila C_1-C_6 substituída ou não-substituída; 25 e ainda mais preferido é hidrogênio, metila, etila, propila, isopropila e butila, incluindo terc-butila. Hidrogênio, OH e metoxila são os grupos R_1 mais preferidos.

Os grupos R_2 e R_3 particularmente preferidos são hidrogênio e alquila C_1-C_{12} substituída ou não-substituída.

Os grupos R_2 e R_3 mais preferidos são hidrogênio e alquila C_1-C_6 substituída ou não-substituída e ainda mais preferidos são hidrogênio.

Os grupos R_{41} , R_{42} , R_{43} , R_{44} , R_{45} , R_{46} , R_{47} e R_{48} particularmente preferidos são hidrogênio e alquila C_1-C_{12} substituída ou não-substituída. Os grupos R_{41} , R_{42} , R_{43} , R_{44} , R_{45} , R_{46} , R_{47} e R_{48} mais preferidos são hidrogênio e alquila C_1-C_6 substituída ou não-substituída e ainda mais preferidos são hidrogênio, metila substituída ou não-substituída, etila substituída ou não-substituída, propila substituída ou não-substituída, isopropila substituída ou não-substituída e butila substituída ou não-substituída, incluindo terc-butila substituída ou não-substituída, isobutila substituída ou não-substituída e sec-butila substituída ou não-substituída. Os substituintes preferidos de ditos grupos são OR' , $=O$, SR' , SOR' , SO_2R' , NO_2 , NHR' , $N(R')_2$, $=N-R'$, $NHCOR'$, $N(COR')_2$, $NHSO_2R'$, $NR'C(=NR')NR'R'$, CN , halogênio, COR' , $COOR'$, $OCOR'$, $OCONHR'$, $OCON(R')_2$, OH protegido, arila substituída ou não-substituída e grupo heterocíclico substituído ou não-substituído, em que cada um dos grupos R' é selecionado independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, OH , NO_2 , NH_2 , SH , CN , halogênio, COH , CO -alquila, $COOH$, alquila C_1-C_{12} substituída ou não-substituída, alquenila C_2-C_{12} substituída ou não-substituída, alquinila C_2-C_{12} substituída ou não-substituída, arila substituída ou não-substituída e grupo heterocíclico substituído ou não-substituído. Quando tais grupos são substituídos em si, os substituintes podem ser escolhidos da lista anterior. Os substituintes ainda mais

preferidos dos grupos mencionados acima são OH, SCH₃, SH, NH₂, NHC(=NH)NH₂, CONH₂, COOH, fenila, p-, m- ou o-hidróxi-fenila, indolila, incluindo 1-, 2- e 3-indolila e imidazolila, incluindo 4- e 5-imidazolila. Hidrogênio, metila, isopropila, terc-butila e benzila são os grupos R₄₁, R₄₂, R₄₃, R₄₄, R₄₅, R₄₆, R₄₇ e R₄₈ mais preferidos. Especificamente, os grupos R₄₂, R₄₄, R₄₅, R₄₆ e R₄₇ particularmente preferidos são hidrogênio. Os grupos R₄₁ e R₄₃ particularmente preferidos são metila. O grupo R₄₈ particularmente preferido é isopropila, terc-butila ou benzila.

Os grupos R₅ e R₆ particularmente preferidos são hidrogênio e alquila C₁-C₁₂ substituída ou não-substituída. Os R₅ e R₆ mais preferidos são hidrogênio e alquila C₁-C₆ substituída ou não-substituída; e ainda mais preferidos são hidrogênio, metila, etila, propila, isopropila e butila, incluindo terc-butila. Hidrogênio é o mais preferido.

Em outra modalidade da invenção, também é preferido que R₅ e R₄₈ juntos com o átomo de N e o átomo de C correspondentes aos quais estão ligados formem um grupo heterocíclico substituído ou não-substituído. O grupo heterocíclico preferido é pirrolidinila, incluindo 1-, 2- e 3-pirrolidinila.

O grupo R₇ particularmente preferido é o hidrogênio, alquila C₁-C₁₂ substituída ou não-substituída e alquenila C₂-C₁₂ substituída ou não-substituída e mais preferivelmente é hidrogênio, alquila C₁-C₁₂ substituída e alquenila C₂-C₁₂ substituída. A alquila substituída e a alquenila substituída preferidas podem apresentar não

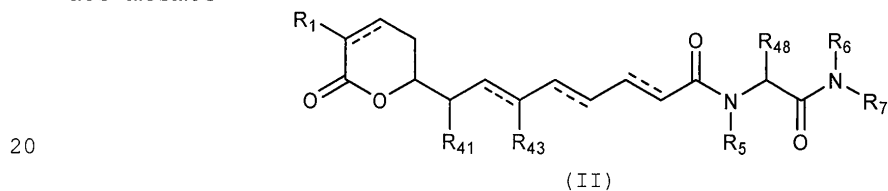
apenas um, mas dois ou mais substituintes. Os grupos alquila mais preferidos são aqueles que têm desde 6 até aproximadamente 10 átomos de carbono; e ainda mais preferivelmente 7, 8 ou 9 átomos de carbono. Heptila, 5 octila e nonila são os grupos alquila mais preferidos. Por outro lado, os grupos alquenila mais preferidos são aqueles que têm desde 6 a cerca de 10 átomos de carbono; e ainda mais preferivelmente 7, 8 ou 9 átomos de carbono. Octa-1,6-
 10 dienila, octa-1,5-dienila, octa-1,4-dienila, octa-1,3-dienila, nona-1,7-dienila, nona-1,6-dienila, nona-1,5-dienila, nona-1,4-dienila, nona-1,3-dienila, hepta-1,5-dienila, hepta-1,4-dienila, hepta-1,3-dienila são os grupos alquenila mais preferidos. Os substituintes preferidos para ditos grupos alquila e alquenila são OR', =O, SR', SOR',
 15 SO₂R', NO₂, NHR', N(R')₂, =N-R', NHCOR', N(COR')₂, NHSO₂R', NR'C(=NR')NR'R', CN, halogênio, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCON(R')₂, OH protegido, arila substituída ou não-substituída e grupo heterocíclico substituído ou não-substituído, em que cada um dos grupos R' é selecionado
 20 independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, OH, NO₂, NH₂, SH, CN, halogênio, COH, CO-alquila, COOH, alquila C₁-C₁₂ substituída ou não-substituída, alquenila C₂-C₁₂ substituída ou não-substituída, alquinila C₂-C₁₂ substituída ou não-substituída, arila substituída ou não-substituída e
 25 grupo heterocíclico substituído ou não-substituído. Onde tais grupos são substituídos em si, os substituintes podem ser escolhidos da lista anterior. Os substituintes mais preferidos para os grupos alquila e alquenila acima mencionados são halogênio, OR', =O, OCOR', OCONHR',

OCON(R')₂ e OH protegido, em que cada um dos grupos R' é preferivelmente selecionado de hidrogênio, alquila C₁-C₁₂ substituída ou não-substituída, alquenila C₂-C₁₂ substituída ou não-substituída, alquinila C₂-C₁₂ substituída ou não-substituída e arila substituída ou não-substituída. Os substituintes ainda mais preferidos para estes grupos alquila e alquenila são halogênio, OR', =O, OCONHR', OCON(R')₂ e OH protegido em que o grupo protetor para o OH é preferivelmente selecionado de trimetil-silila, trietil-silila, tri-isopropil-silila, dimetil-isopropil-silila, dietil-isopropil-silila, dimetil-hexil-silila, 2-norbornil-dimetil-silila, t-butil-dimetil-silila, t-butil-difenil-silila, tribenzil-silila, tri-p-xilil-silila, trifenil-silila, difenil-metil-silila, di-t-butil-metil-silila, bis(t-butil)-1-pirenil-metóxi-silila, tris(trimetil-silil)silila, (2-hidróxi-estiril)dimetil-silila, (2-hidróxi-estiril)di-isopropil-silila, t-butil-metóxi-fenil-silila, t-butóxi-difenil-silila, 1,1,3,3-tetra-isopropil-3-[2-(trifenil-metóxi)etóxi]di-siloxano-1-ila e silila de flúor e em que cada um dos grupos R' é mais preferivelmente selecionado de hidrogênio, alquila C₁-C₆ não-substituída e arila substituída ou não-substituída. Os grupos Cl, OH, =O, OCONH₂, OCONH-fenila e OH protegido em que o grupo protetor para o OH é preferivelmente selecionado dentre trimetil-silila, trietil-silila, tri-isopropil-silila, dimetil-isopropil-silila, dietil-isopropil-silila, dimetil-hexil-silila, 2-norbornil-dimetil-silila, t-butil-dimetil-silila, t-butil-difenil-silila, tribenzil-silila, tri-p-xilil-silila, trifenil-silila, difenil-metil-silila, di-t-butil-

metil-silila, bis(t-butil)-1-pirenil-metóxi-silila,
 tris(trimetil-silil)silila, (2-hidróxi-estiril)dimetil-
 silila, (2-hidróxi-estiril)di-isopropil-silila, t-butil-
 metóxi-fenil-silila, t-butóxi-difenil-silila, 1,1,3,3-
 5 tetra-isopropil-3-[2-(trifenil-metóxi)etóxi]di-siloxano-1-
 ila e silila de flúor são os substituintes mais preferidos
 para estes grupos alquila e alquenila.

É particularmente preferida a presença de uma ou
 mais ligações adicionais nos locais indicados com uma linha
 10 pontilhada. É mais preferida a presença de uma ligação
 adicional em todos os lugares indicados com uma linha
 pontilhada. Além disso, a estereoquímica de cada dupla
 ligação pode existir como (E) ou (Z). Os isômeros
 individuais e misturas dos isômeros estão dentro do escopo
 15 da invenção.

Mais particularmente, a invenção proporciona
 compostos de fórmula geral II ou sais, tautômeros, pró-
 fármacos ou estereoisômeros farmaceuticamente aceitáveis
 dos mesmos



em que

R_1 é selecionado dentre hidrogênio, OR_a ,
 $OCOR_a$, $OCOOR_a$, NR_aR_b , NR_aCOR_b e $NR_aC(NR_a)NR_aR_b$;

25 R_{41} , R_{43} e R_{48} , cada um, é selecionado
 independentemente dentre hidrogênio, alquila C_1 - C_{12}
 substituída ou não-substituída, alquenila C_2 - C_{12} substituída

ou não-substituída e alquinila C_2-C_{12} substituída ou não-substituída;

R_5 , R_6 e R_7 , cada um, é selecionado independentemente dentre hidrogênio, COR_a , $COOR_a$, alquila C_1-C_{12} substituída ou não-substituída, alquenila C_2-C_{12} substituída ou não-substituída e alquinila C_2-C_{12} substituída ou não-substituída, ou R_5 e R_{48} juntos com o átomo de N e o átomo de C correspondentes aos quais estão ligados podem formar um grupo heterocíclico substituído ou não-substituído;

R_a e R_b , cada um, é selecionado independentemente dentre hidrogênio, alquila C_1-C_{12} substituída ou não-substituída, alquenila C_2-C_{12} substituída ou não-substituída, alquinila C_2-C_{12} substituída ou não-substituída, arila substituída ou não-substituída e grupo heterocíclico substituído ou não-substituído; e

cada linha pontilhada representa uma ligação adicional opcional.

Em compostos de fórmula geral II, o grupo R_1 particularmente preferido é hidrogênio, OR_a e $OCOR_a$, em que R_a é selecionado dentre hidrogênio e alquila C_1-C_{12} substituída ou não-substituída. O R_a particularmente preferido é hidrogênio e alquila C_1-C_6 substituída ou não-substituída; e ainda mais preferido é hidrogênio, metila, etila, propila, isopropila e butila, incluindo terc-butila. Hidrogênio, OH e metoxila são os grupos R_1 mais preferidos.

Os grupos R_{41} , R_{43} e R_{48} particularmente preferidos são hidrogênio e alquila C_1-C_{12} substituída ou não-substituída. Os grupos R_{41} , R_{43} e R_{48} mais preferidos são

hidrogênio e alquila C₁-C₆ substituída ou não-substituída e
 ainda mais preferido é hidrogênio, metila substituída ou
 não-substituída, etila substituída ou não-substituída,
 propila substituída ou não-substituída, isopropila
 5 substituída ou não-substituída e butila substituída ou não-
 substituída, incluindo terc-butila substituída ou não-
 substituída, isobutila substituída ou não-substituída e
 sec-butila substituída ou não-substituída. Os substituintes
 preferidos de ditos grupos são OR', =O, SR', SOR', SO₂R',
 10 NO₂, NHR', N(R')₂, =N-R', NHCOR', N(COR')₂, NHSO₂R',
 NR'C(=NR')NR'R', CN, halogênio, COR', COOR', OCOR',
 OCONHR', OCON(R')₂, OH protegido, arila substituída ou não-
 substituída e grupo heterocíclico substituído ou não-
 substituído, em que cada um dos grupos R' é selecionado
 15 independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, OH,
 NO₂, NH₂, SH, CN, halogênio, COH, CO-alquila, COOH, alquila
 C₁-C₁₂ substituída ou não-substituída, alquenila C₂-C₁₂
 substituída ou não-substituída, alquinila C₂-C₁₂ substituída
 ou não-substituída, arila substituída ou não-substituída e
 20 grupo heterocíclico substituído ou não-substituído. Onde
 tais grupos são substituídos em si, os substituintes podem
 ser escolhidos da lista anterior. Os substituintes ainda
 mais preferidos dos grupos mencionados acima são OH, SCH₃,
 SH, NH₂, NHC(=NH)NH₂, CONH₂, COOH, fenila, p-, m- ou o-
 25 hidróxi-fenila, indolila, incluindo 1-, 2- e 3-indolila e
 imidazolila, incluindo 4- e 5-imidazolila. Hidrogênio,
 metila, isopropila, terc-butila e benzila são os grupos
 R₄₁, R₄₃ e R₄₈ mais preferidos. Especificamente, os grupos
 R₄₁ e R₄₃ particularmente preferidos são metila e o grupo R₄₈

particularmente preferido é isopropila, terc-butila, ou benzila.

Os grupos R_5 e R_6 particularmente preferidos são hidrogênio e alquila C_1-C_{12} substituída ou não-substituída.

5 Os R_5 e R_6 mais preferidos são hidrogênio e alquila C_1-C_6 substituída ou não-substituída; e ainda mais preferidos são hidrogênio, metila, etila, propila, isopropila e butila, incluindo terc-butila. Hidrogênio é o mais preferido.

Em outra modalidade da invenção, também é
10 preferido que os grupos R_5 e R_{48} juntos com o átomo de N e o átomo de C correspondentes aos quais estão ligados formem um grupo heterocíclico substituído ou não-substituído. O grupo heterocíclico preferido é pirrolidinila, incluindo 1-, 2- e 3-pirrolidinila.

15 O grupo R_7 particularmente preferido é hidrogênio, alquila C_1-C_{12} substituída ou não-substituída e alquenila C_2-C_{12} substituída ou não-substituída e mais preferivelmente é hidrogênio, alquila C_1-C_{12} substituída e alquenila C_2-C_{12} substituída. Os grupos alquila mais
20 preferidos são aqueles que têm de 6 a cerca de 10 átomos de carbono; e ainda mais preferivelmente 7, 8 ou 9 átomos de carbono. Heptila, octila e nonila são os grupos alquila mais preferidos. Por outro lado, os grupos alquenila mais preferidos são aqueles que têm de 6 a aproximadamente 10
25 átomos de carbono; e ainda mais preferivelmente 7, 8 ou 9 átomos de carbono. Octa-1,6-dienila, octa-1,5-dienila, octa-1,4-dienila, octa-1,3-dienila, nona-1,7-dienila, nona-1,6-dienila, nona-1,5-dienila, nona-1,4-dienila, nona-1,3-dienila, hepta-1,5-dienila, hepta-1,4-dienila, hepta-1,3-

dienila são os grupos alquenila mais preferidos. Os substituintes preferidos para ditos grupos alquila e alquenila são OR' , $=O$, SR' , SOR' , SO_2R' , NO_2 , NHR' , $N(R')_2$, $=N-R'$, $NHCOR'$, $N(COR')_2$, $NHSO_2R'$, $NR'C(=NR')NR'R'$, CN ,
5 halogênio, COR' , $COOR'$, $OCOR'$, $OCONHR'$, $OCON(R')_2$, OH protegido, arila substituída ou não-substituída e grupo heterocíclico substituído ou não-substituído, em que cada um dos grupos R' é selecionado independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, OH , NO_2 , NH_2 , SH , CN ,
10 halogênio, COH , CO -alquila, $COOH$, alquila C_1 - C_{12} substituída ou não-substituída, alquenila C_2 - C_{12} substituída ou não-substituída, alquinila C_2 - C_{12} substituída ou não-substituída, arila substituída ou não-substituída e grupo heterocíclico substituído ou não-substituído. Onde tais
15 grupos são substituídos em si, os substituintes podem ser escolhidos da lista anterior. Os substituintes mais preferidos para os grupos alquila e alquenila acima mencionados são halogênio, OR' , $=O$, $OCOR'$, $OCONHR'$, $OCON(R')_2$ e OH protegido, em que cada um dos grupos R' é
20 preferivelmente selecionado de hidrogênio, alquila C_1 - C_{12} substituída ou não-substituída, alquenila C_2 - C_{12} substituída ou não-substituída, alquinila C_2 - C_{12} substituída ou não-substituída e arila substituída ou não-substituída. Os substituintes ainda mais preferidos para estes grupos
25 alquila e alquenila são halogênio, OR' , $=O$, $OCONHR'$, $OCON(R')_2$ e OH protegido em que o grupo protetor para o OH é preferivelmente selecionado de trimetil-silila, trietil-silila, tri-isopropil-silila, dimetil-isopropil-silila, dietil-isopropil-silila, dimetil-hexil-silila, 2-norbornil-

dimetil-silila, t-butil-dimetil-silila, t-butil-difenil-silila, tribenzil-silila, tri-p-xilil-silila, trifenil-silila, difenil-metil-silila, di-t-butil-metil-silila, bis(t-butil)-1-pirenil-metóxi-silila, tris(trimetil-silil)silila, (2-hidróxi-estiril)dimetil-silila, (2-hidróxi-estiril)di-isopropil-silila, t-butil-metóxi-fenil-silila, t-butóxi-difenil-silila, 1,1,3,3-tetraisopropil-3-[2-(trifenil-metóxi)etóxi]di-siloxano-1-ila e silila de flúor e em que cada um dos grupos R' é mais preferivelmente

5 selecionado de hidrogênio, alquila C₁-C₆ não-substituída e arila substituída ou não-substituída. Cl, OH, =O, OCONH₂, OCONH-fenila e OH protegido em que o grupo protetor para o OH é preferivelmente selecionado dentre trimetil-silila, trietil-silila, tri-isopropil-silila, dimetil-isopropil-silila, dietil-isopropil-silila, dimetil-hexil-silila, 2-norbornil-dimetil-silila, t-butil-dimetil-silila, t-butil-difenil-silila, tribenzil-silila, tri-p-xilil-silila, trifenil-silila, difenil-metil-silila, di-t-butil-metil-silila, bis(t-butil)-1-pirenil-metóxi-silila,

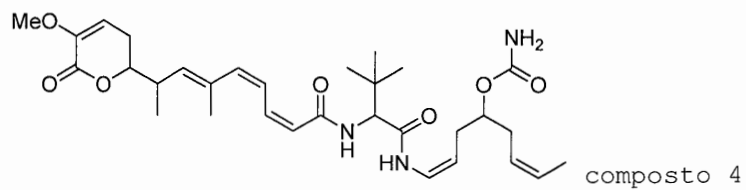
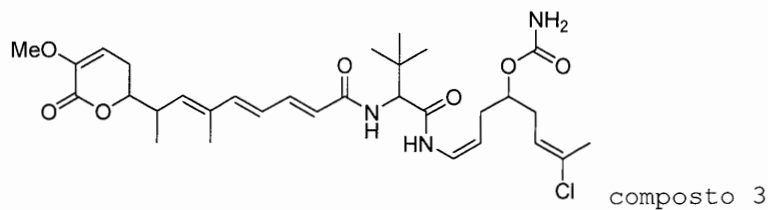
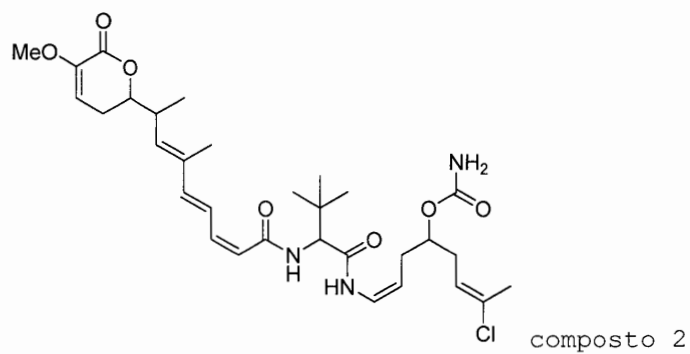
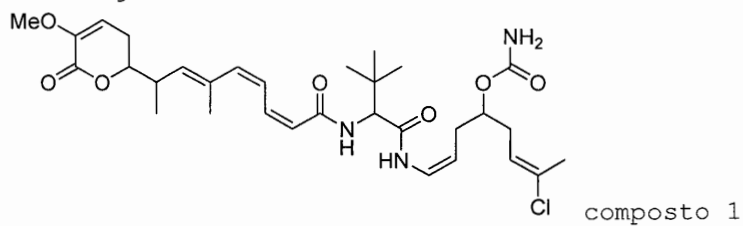
15 tris(trimetil-silil)silila, (2-hidróxi-estiril)dimetil-silila, (2-hidróxi-estiril)di-isopropil-silila, t-butil-metóxi-fenil-silila, t-butóxi-difenil-silila, 1,1,3,3-tetra-isopropil-3-[2-(trifenil-metóxi)etóxi]disiloxano-1-ila e silila de flúor, são os substituintes mais preferidos

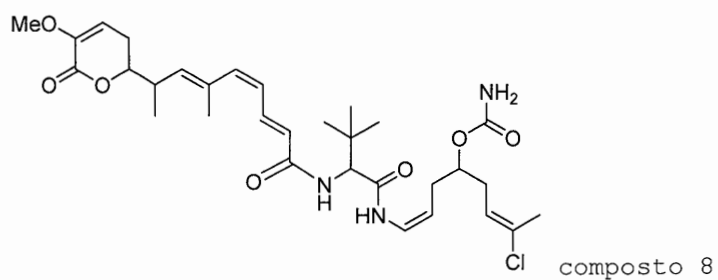
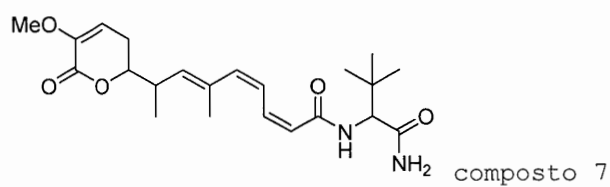
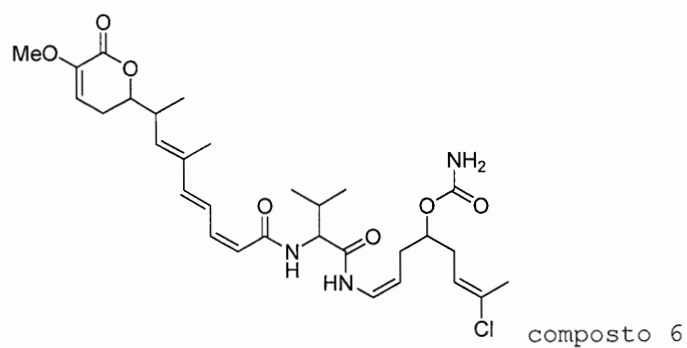
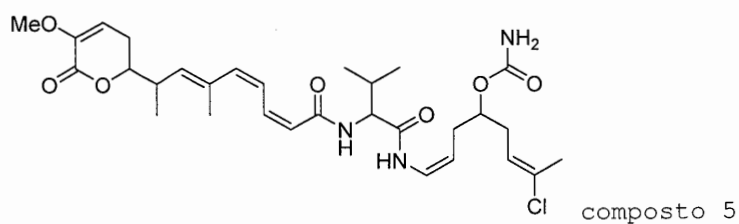
20 para estes grupos alquila e alquenila.

É particularmente preferida a presença de uma ou mais ligações adicionais nos lugares indicados com uma linha pontilhada. É mais preferida a presença de uma ligação adicional em todos os lugares indicados com uma

linha pontilhada. Além disso, a estereoquímica de cada dupla ligação pode existir como (E) ou (Z). Os isômeros individuais e misturas dos isômeros estão dentro do escopo de a presente invenção.

- 5 Os compostos particularmente preferidos da invenção são os seguintes:





5 Os compostos 1-8 foram isolados a partir de um porífero, da família *Raspailiidae*, gênero *Lithoplocamia*, espécie *lithistoides*.

Uma amostra de *Lithoplocamia lithistoides* foi depositada no "Instituto de Ciencias del Mar y Limnología"
 10 da Universidad Nacional Autónoma de México em Mazatlan, no México, com o código de referência LEB-ICML-UNAM-11-2004.

Esta esponja foi coletada manualmente usando mergulho autônomo em Madagascar (S 17° 06,071' / E 49° 51,385') em uma profundidade variando entre 6 e 20 m e sua descrição é a seguinte:

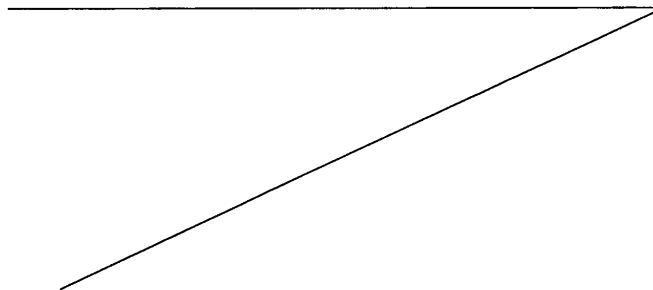
5 Família *Raspailiidae*: *Raspailiidae* Hentschel, 1923 são esponjas com formas de crescimento incrustantes, massivas, lobulares, em forma de leque ou ramificadas, usualmente com uma superfície bastante hispida. Um esqueleto ectossomal especializado está presente
10 tipicamente, consistindo em escovas de pequenos estilos finos (Hooper & Wiedenmayer 1994: fig. 17) ou óxeas (Hooper & Wiedenmayer 1994: fig. 5), cercando estilos grossos longos individuais ou óxeas. O esqueleto coanossomal varia desde um esqueleto axial comprimido até estruturas
15 reticuladas exclusivamente ou plumo-reticuladas. As fibras de espongina usualmente envolvem completamente as espículas de núcleo (agulhas coanossomais, óxeas ou ambas). Uma categoria especial de estilos espinhosos (Hooper & Wiedenmayer 1994: fig. 22), ou modificações para estilos
20 (por exemplo, Fig. 22-25, 28), fibras equinantes, projetam-se em ângulos direitos das fibras. Microscleras estão usualmente ausentes, embora ráfides simples (Hooper & Wiedenmayer 1994: fig. 109) ou feixes (tricodragma; Hooper & Wiedenmayer 1994: fig. 110) possam ocorrer em alguns
25 gêneros. *Raspailiidae* são amplamente distribuídos, variando desde águas rasas até pelo menos 2460 m em profundidade (Hartman 1982).

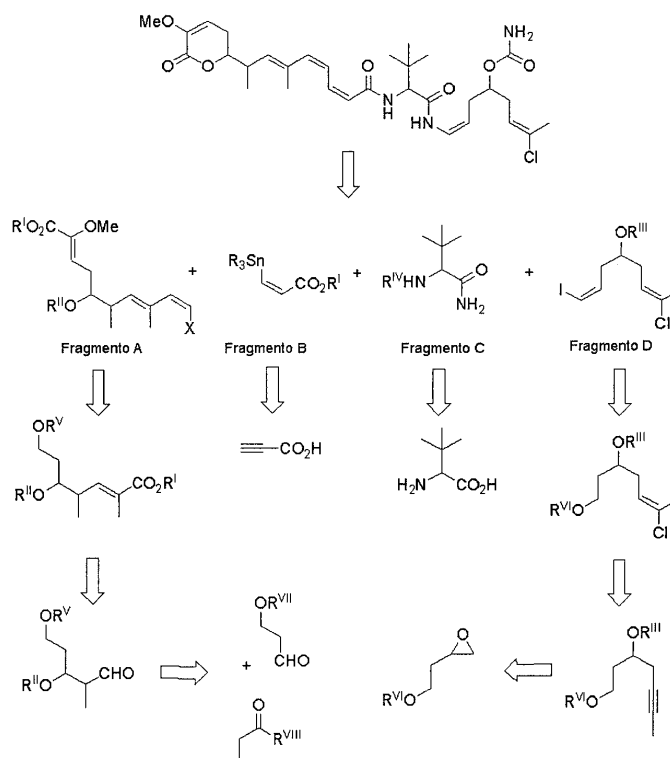
Gênero *Lithoplocamia*, espécie *lithistoides* são formas de crescimento incrustantes e massivas, o esqueleto

coanossomal é uma reticulação de acantoestrôngilos densa isodictial ou irregularmente subisodictial, em 1 ou 2 categorias de tamanho, sem condensação axial, sem acantóstilos equinantes, com tratos extra-axial radial de 5 estilos lisos e tipicamente sem um esqueleto ectossomal de raspailiideo especializado (embora quando apresenta espículas ectossomais são óxeas delgadas longas); microscleras ausentes.

As amostras de *Lithoplocamia lithistoides* também 10 foram coletadas no Kenia (S 04° 40' 5,5'' / E 39° 26' 4,3'' e S 03° 38' 36,5'' / E 39° 53' 53,8'') e na Tanzânia (S 08° 55' 31,7'' / E 39° 34' 53,5'' e S 05° 24,200' / E 39° 47,730') em uma profundidade variando entre 30 e 40 m.

Adicionalmente, os compostos da invenção podem 15 ser obtidos por meio de síntese. Por exemplo, o composto 1 pode ser feito juntando diferentes fragmentos tal como indicado no esquema 1.





Esquema 1

em que R, R^I , R^{II} , R^{III} , R^{IV} , R^V , R^{VI} , R^{VII} e R^{VIII} são o grupo desejado ou um grupo protetor apropriado conforme seja necessário.

Este processo pode compreender as seguintes etapas chave:

a) Amidação do derivado iodoalquenila (Fragmento D) com o Fragmento C seguindo procedimentos padrão da literatura (Kozawa Y et al. Tetrahedron Lett. 2002, 43, 111) para proporcionar a enamida correspondente (fragmento CD).

b) Reação de acoplamento de Stille entre o Fragmento A e o Fragmento B seguindo procedimentos

conhecidos em síntese orgânica (Scott WJ *et al.* J. Am. Chem. Soc. 1984, 106, 4630; Labadie J W *et al.* J. Org. Chem. 1983, 48, 4634-4642; Farina V *et al.* Organic Reactions 1998, Wiley) para obter o polieno linear
 5 (fragmento AB).

c) Os fragmentos AB e CD podem ser acoplados seguindo procedimentos padrão (Bodanszky M e Bodanszky A, The Practice of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, 1993) para obter o esqueleto de carbono do composto 1.

10 d) A desproteção do álcool OR^{II} seguida por lactonização pode ser alcançada de acordo com procedimentos conhecidos em síntese orgânica (Greene e Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a ed., Wiley-Interscience; Burke e Danheiser, Handbook of Reagents for Organic
 15 Synthesis: Oxidizing and Reducing Agents, Wiley; Pla D *et al.* J. Org. Chem. 2005, 70, 8231).

e) Finalmente, a desproteção do álcool OR^{III} seguida por formação do carbamato pode ser alcançada por meio de procedimentos padrão da literatura (Love B *et al.*
 20 Organic Syntheses, Coll. Vol. 5, p. 162; Vol. 48, p. 32; Müller E *et al.* Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weil), 4^a ed., Vol. 8, G. Tieme, Stuttgart, 1952, p. 137) para obter o composto 1.

A sequência das etapas por ser intercambiada para
 25 obter o composto final. Por exemplo, o fragmento BC pode ser preparado em um primeiro estágio e então acoplamento sequencial com os fragmentos A e D proporciona o esqueleto de carbono do composto 1. Igualmente, o composto 1 pode ser preparado pelo acoplamento sequencial dos fragmentos A, B,

C e D em qualquer ordem. Outra opção é realizar a formação da fração de lactona no fragmento A antes do acoplamento com qualquer outro fragmento.

Os análogos de composto 1 podem ser sintetizados
5 por um processo equivalente como aqueles descritos para o composto 1, encolhendo os substituintes apropriados dos compostos intermediários em cada caso.

Quando necessário, grupos protetores apropriados podem ser usados nos substituintes para assegurar que os
10 grupos reativos não sejam afetados. A síntese pode ser projetada para empregar substituintes precursores que podem ser convertidos no estágio apropriado para o substituinte desejado. A saturação ou insaturação na estrutura de anel pode ser introduzida ou removida como parte da síntese.
15 Materiais de partida e reagentes podem ser modificados como desejado para assegurar a síntese do composto pretendido. Além disso, os análogos também podem ser sintetizados a partir do composto 1 por procedimentos usuais em química orgânica sintética que são conhecidos por um técnico no
20 assunto.

As rotas sintéticas mencionadas acima podem ser modificadas conforme desejado para dar compostos estereoespecíficos, bem como misturas de estereoisômeros. É possível sintetizar estereoisômeros específicos ou misturas
25 específicas por diversos métodos incluindo o uso de reagentes estereoespecíficos ou introduzindo centros quirais nos compostos durante a síntese. É possível introduzir um ou mais estereocentros durante a síntese e também inverter estereocentros existentes. Além disso, é

possível separar estereoisômeros uma vez que o composto foi sintetizado por meio de técnicas de resolução padrão conhecidas pelo leitor especializado.

Uma característica importante dos compostos
5 descritos acima de fórmula I e II é sua bioatividade e em particular sua citotoxicidade e atividade antimitótica.

Com esta invenção se proporcionam composições farmacêuticas inovadoras dos compostos de fórmula geral I e II que possuem atividades citotóxica e antimitótica e seu
10 uso como agentes antitumorais. Assim, a presente invenção proporciona ademais composições farmacêuticas que compreendem um composto desta invenção, um sal, derivado, tautômero, pró-fármaco ou estereoisômero farmacêuticamente aceitável do mesmo com um carreador farmacêuticamente
15 aceitável.

Exemplos de composições farmacêuticas incluem quaisquer composições sólidas (comprimidos, pílulas, cápsulas, grânulos, etc.) ou líquidas (soluções, suspensões ou emulsões) para administração oral, tópica ou parenteral.

20 A administração dos compostos ou composições da presente invenção pode ser mediante qualquer método adequado, tal como infusão intravenosa, preparações orais e administração intraperitoneal e intravenosa. Prefere-se que tempos de infusão de até 24 horas sejam usados, mais
25 preferivelmente 1-12 horas, com 1-6 horas sendo o mais preferido. Tempos de infusão curtos que permitem levar a cabo o tratamento sem uma estadia durante a noite em hospital são especialmente desejáveis. No entanto, a infusão poder ser de 12 a 24 horas ou ainda mais longa, se

necessário. A infusão pode ser levada a cabo em intervalos adequados de 1 a 4 semanas. As composições farmacêuticas que contêm os compostos da invenção podem ser administradas mediante encapsulamento em nanoesferas ou lipossomas, em 5 formulações de liberação sustentada por outros meios de administração padrão.

A dosagem correta dos compostos variará de acordo com a formulação particular, o modo de aplicação e o local particular, o hospedeiro e o tumor que está sendo tratado. 10 Outros fatores como a idade, o peso corporal, o sexo, a dieta, o tempo de administração, a taxa de excreção, a condição do hospedeiro, as combinações de fármacos, as sensibilidades de reação e a gravidade da doença deverão ser levados em conta. A administração pode ser levada a 15 cabo continuamente ou periodicamente dentro da dose máxima tolerada.

Os compostos e composições desta invenção podem ser usados com outros fármacos para proporcionar uma terapia de combinação. Os outros fármacos podem formar 20 parte da mesma composição, ou serem proporcionados como uma composição separada para administração ao mesmo tempo ou em tempos diferentes.

As atividades antitumorais destes compostos incluem, mas não se limitam a, câncer de pulmão, câncer de 25 colo, câncer de mama e câncer de colo uterino.

Exemplos

EXEMPLO 1: DESCRIÇÃO DO ORGANISMO MARINHO E LOCAL DE COLETA

Lithoplocamia lithistoides foi coletada manualmente usando mergulho autônomo em Madagascar (S 17° 06,071' / E 49° 51,385') em uma profundidade variando entre 6 e 20 m. O material animal foi identificado por José Luis Carballo (Universidad Autónoma de México). A amostra do espécime foi depositada no "Instituto de Ciencias del Mar y Limnología" da Universidad Nacional Autónoma de México em Mazatlan, no México, com o código de referência LEB-ICML-UNAM-11-2004.

10 EXEMPLO 2: ISOLAMENTO DO COMPOSTO 1

O espécime congelado do exemplo 1 (61 g) foi cortado em cubos e extraído com H₂O (3 x 200 mL) e então com uma mistura de MeOH:diclorometano (1:1, 3 x 200 mL) a temperatura ambiente. Os extratos orgânicos combinados foram concentrados dando um produto bruto de 1,11 g. Este material foi submetido a VLC em Lichroprep RP-18 com um gradiente em etapas desde H₂O até MeOH.

O composto 1 (1,6 mg) foi isolado das frações eluindo com MeOH por HPLC de fase reversa semipreparativa (SymmetryPrep C18 7 µm, 7,8 x 150 mm, gradiente H₂O:MeCN desde 35 até 100% MeCN em 30 min, detecção de UV, fluxo 2,5 mL/min, tr 14,4 min.).

Composto 1: sólido branco amorfo. (+)HRESIMS m/z 606,2940 [M+H]⁺ (Calculado para C₃₁H₄₅³⁵ClN₃O₇ 606,2946); ¹H (500 MHz) e ¹³C RMN (125 MHz) veja a tabela 1.

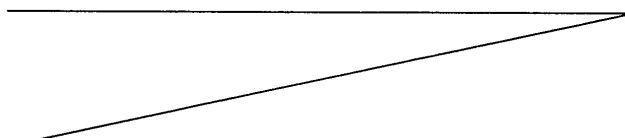
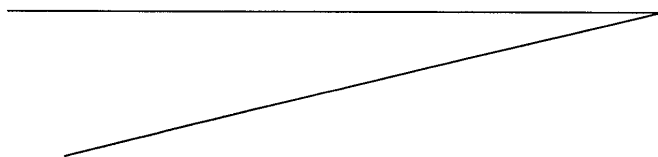
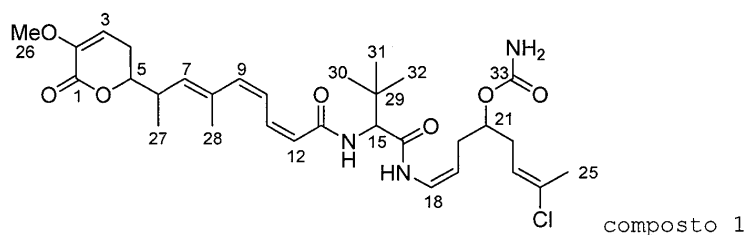


Tabela 1. Dados de ^1H e ^{13}C RMN do composto 1 (CDCl_3)

Nº	^1H (Multiplicidade, J)	^{13}C	Nº	^1H (Multiplicidade, J)	^{13}C
1	-	161,6	18	6,84 (br dd, 10,8, 9,7)	124,5
2	-	145,2	19	4,80 (m)	105,0
3	5,63 (dd, 6,5, 2,6)	108,2	20	2,46 (m) 2,09 (ddd, 14,1, 8,4, 8,1)	30,7
4	2,45 (ddd, 17,3, 11,5, 2,6) 2,37 (ddd, 17,3, 6,5, 4,1)	26,1	21	4,41 (m)	74,9
5	4,24 (ddd, 11,5, 7,1, 4,1)	81,9	22	2,33 (m), 2H	33,0
6	2,85 (ddq, 9,8, 7,1, 6,7)	37,1	23	5,61 (br t, 6,8)	122,4
7	5,29 (d, 9,8)	134,1	24	-	132,0
8	-	133,7	25	2,06 (s), 3H	21,0
9	6,17 (d, 11,6)	140,2	26	3,66 (s), 3H	55,4
10	7,30 (dd, 11,6, 11,6)	124,6	27	1,15 (d, 6,7), 3H	16,3
11	6,91 (dd, 11,6, 11,6)	137,6	28	1,82 (s), 3H	17,1
12	5,70 (d, 11,6)	120,7	29	-	34,7
13	-	166,3	30	1,04 (s), 3H	26,7
14	6,51 (d, 9,5)	-	31	1,04 (s), 3H	26,7
15	4,41 (d, 9,5)	60,8	32	1,04 (s), 3H	26,7
16	-	168,2	33	-	157,2
17	8,78 (d, 10,8)	-			





EXEMPLO 3: ISOLAMENTO DOS COMPOSTOS 2, 3, 4, 5, 6

e 7

Um segundo grupo de amostras de *Lithoplocamia lithistoides* (7,66 kg) foi triturado e extraído exaustivamente com uma mistura de MeOH:diclorometano (1:1, 14 L, 2 × 5 L, 4 L). O solvente foi removido a vácuo e a solução aquosa restante foi extraída com EtOAc (12 L, 3 × 8 L). A camada orgânica foi evaporada dando um produto bruto de 21,71 g.

Este material foi submetido a cromatografia em coluna RP-18 com um gradiente em etapas desde H₂O:MeOH (4:6) até MeOH. Frações eluídas com H₂O:MeOH (2:8, 430 mg) foram agrupadas e submetidas a HPLC preparativa (Atlantis dC18, OBD, 5 μm, 19 × 150 mm, H₂O isocrática:MeOH (39:61), fluxo: 20 mL/min, detecção de UV) dando o compostos puros 1 (160,8 mg), 2 (13,2 mg) e 7 (1,8 mg) e misturas de 3 e 4 (11,4 mg) e 5 e 6 (10,0 mg). Os compostos puros 3 (5,1 mg) e 4 (2,6 mg) foram obtidos depois da purificação final da mistura por HPLC semipreparativa (X-Terra Prep RP-18, 10 μm, 10 × 150 mm, gradiente H₂O:MeOH desde 50 até 70% MeOH em 70 min, fluxo: 2,5 mL/min, detecção de UV). Os compostos 5 (3,6 mg) e 6 (1,0 mg) foram separados de uma maneira similar por HPLC semipreparativa (X-Terra Prep RP-18, 10

μm , 10 $\times$ 150 mm, H_2O isocrática:MeOH (45:55), fluxo: 2,5 mL/min, detecção de UV).

Composto 2: sólido branco amorfo. EM (ES) m/z 606,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 628,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; ^1H (500 MHz) e ^{13}C RMN (125 MHz) veja a tabela 2.

Composto 3: sólido branco amorfo. (+)HRESIMS m/z 628,2774 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (Calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{44}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_7\text{Na}$ 628,2760); ^1H (500 MHz) e ^{13}C RMN (125 MHz) veja a tabela 3.

Composto 4: sólido branco amorfo. (+)HRESIMS m/z 594,3152 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (Calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_7\text{Na}$ 594,3150); ^1H (500 MHz) e ^{13}C RMN (125 MHz) veja a tabela 4.

Composto 5: sólido branco amorfo. EM (ES) m/z 592,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 614,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; ^1H (500 MHz) e ^{13}C RMN (125 MHz) veja a tabela 5.

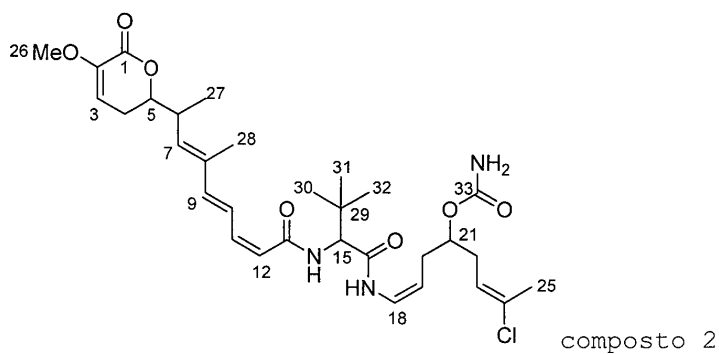
Composto 6: sólido branco amorfo. EM (ES) m/z 592,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 614,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; ^1H (500 MHz) e ^{13}C RMN (125 MHz) veja a tabela 6.

Composto 7: sólido branco amorfo. (+)HRESIMS m/z 427,2207 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$ 427,2203); ^1H (500 MHz) e ^{13}C RMN (125 MHz) veja a tabela 7.

Tabela 2. Dados de ^1H e ^{13}C RMN do composto 2 (CDCl_3)

Nº	^1H (Multiplicidade, J)	^{13}C	Nº	^1H (Multiplicidade, J)	^{13}C
1	-	161,5	18	6,83 (ddd, 10,8, 8,9, 1,2)	124,4
2	-	145,2	19	4,80 (m)	105,5
3	5,61 (dd, 6,4, 3,1)	108,1	20	2,43 (m) 2,12 (m)	30,6
4	2,41 (ddd, 17,1, 11,3, 3,0) 2,34 m	26,6	21	4,50 (m)	74,9

5	4,18 (ddd, 11,3, 7,8, 4,3)	81,6	22	2,36 (m), 2H	33,2
6	2,88 (ddq, 10,0, 7,8, 6,7)	37,4	23	5,61 (br t, 6,5)	122,2
7	5,46 (br d, 10,0)	136,5	24	-	132,1
8	-	135,6	25	2,07 (d, 1,0), 3H	21,0
9	6,41 (d, 15,5)	145,0	26	3,65 (s), 3H	55,4
10	7,60 (dd, 15,5, 11,4)	124,2	27	1,16 (d, 6,7), 3H	16,5
11	6,49 (dd, 11,4, 11,3)	142,5	28	1,86 (d, 1,0), 3H	13,1
12	5,63 (d, 11,3)	119,0	29	-	34,6
13	-	166,5	30	1,05 (s), 3H	26,6
14	6,39 (d, 9,4)	-	31	1,05 (s), 3H	26,6
15	4,44 (d, 9,4)	60,7	32	1,05 (s), 3H	26,6
16	-	168,3	33	-	157,0
17	8,50 (br d, 10,8)	-			

Tabela 3. Dados de ^1H e ^{13}C RMN do composto 3 (CDCl_3)

N°	^1H (Multiplicidade, J)	^{13}C	N°	^1H (Multiplicidade, J)	^{13}C
1	-	161,5	18	6,83 (br dd, 10,7, 9,6)	124,4
2	-	145,3	19	4,81 (m)	105,4
3	5,61 (dd, 6,3, 3,0)	108,1	20	2,47 (m) 2,10 (m)	30,8
4	2,39 (m) 2,37 (m)	26,3	21	4,43 (m)	75,0

5	4,21 (ddd, 10,9, 7,6, 4,7)	81,7	22	2,34 (m), 2H	33,0
6	2,90 (ddq, 10,0, 7,6, 6,6)	37,4	23	5,62 (br t, 6,5)	122,4
7	5,46 (br d, 10,0)	136,4	24	-	132,0
8	-	135,1	25	2,07 (s), 3H	21,0
9	6,51 (d, 15,3)	144,1	26	3,65 (s), 3H	55,4
10	6,27 (dd, 15,3, 11,1)	125,2	27	1,15 (d, 6,6), 3H	16,6
11	7,25 (dd, 14,8, 11,1)	141,9	28	1,83 (d, 1,0), 3H	12,9
12	5,96 (d, 14,8)	122,9	29	-	35,1
13	-	166,0	30	1,03 (s), 3H	26,6
14	6,39 (d, 9,3)	-	31	1,03 (s), 3H	26,6
15	4,43 (d, 9,3)	60,8	32	1,03 (s), 3H	26,6
16	-	168,3	33	-	157,9
17	8,82 (d, 10,7)	-			

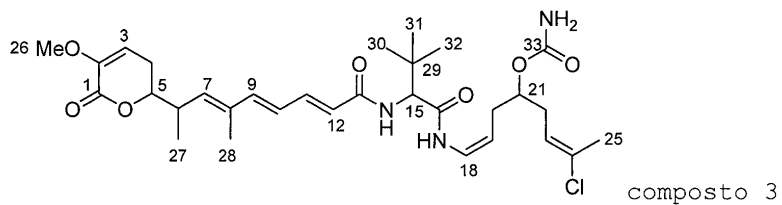
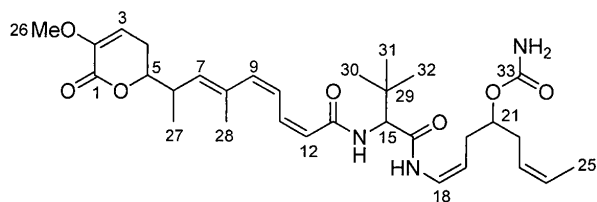


Tabela 4. Dados de ^1H e ^{13}C RMN do composto 4 (CDCl_3)

N°	¹ H (Multiplicidade, J)	¹³ C	N°	¹ H (Multiplicidade, J)	¹³ C
1	-	161,6	18	6,82 (ddd, 10,4, 9,1, 0,9)	124,2
2	-	145,2	19	4,82 (m)	105,8
3	5,63 (dd, 6,6, 2,7)	108,2	20	2,46 (m) 2,12 (ddd, 14,1, 8,0, 8,0)	30,9
4	2,44 (m) 2,39 (m)	26,1	21	4,45 (m)	75,6
5	4,25 (ddd, 11,3, 7,0, 4,0)	81,9	22	2,35 (m), 2H	31,4
6	2,85 (ddq, 9,9, 7,0,	37,1	23	5,40 (m)	124,9

	6,7)				
7	5,29 (d, 9,9)	134,1	24	5,60 (m)	127,1
8	-	133,8	25	1,63 (dd, 6,8, 1,0), 3H	13,0
9	6,15 (d, 11,6)	140,2	26	3,66 (s), 3H	55,4
10	7,31 (dd, 11,6, 11,6)	124,4	27	1,15 (d, 6,7), 3H	16,4
11	6,90 (dd, 11,6, 11,6)	137,5	28	1,82 (s), 3H	17,1
12	5,72 (br d, 11,6)	120,8	29	-	34,8
13	-	166,3	30	1,04 (s), 3H	26,7
14	6,53 (d, 9,6)	-	31	1,04 (s), 3H	26,7
15	4,44 (d, 9,6)	60,7	32	1,04 (s), 3H	26,7
16	-	168,2	33	-	157,6
17	8,69 (d, 10,4)	-			

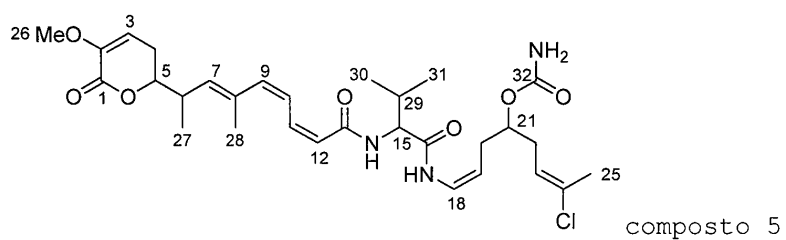


composto 4

Tabela 5. Dados de ^1H e ^{13}C RMN do composto 5 (CDCl_3)

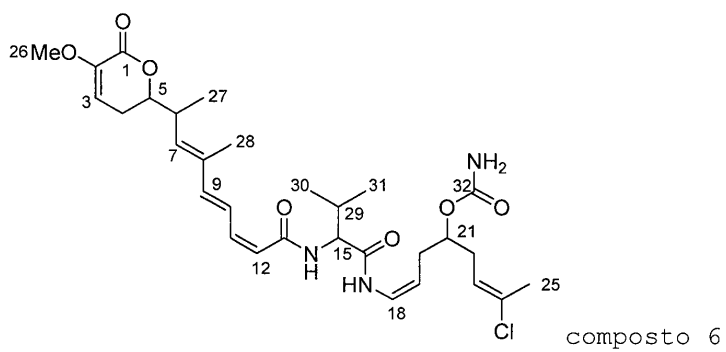
Nº	^1H (Multiplicidade, J)	^{13}C	Nº	^1H (Multiplicidade, J)	^{13}C
1	-	161,7	17	8,69 (d, 10,7)	-
2	-	145,1	18	6,84 (ddd, 10,7, 9,8, 0,9)	124,5
3	5,64 (dd, 6,6, 2,6)	108,3	19	4,80 (m)	105,2
4	2,48 (ddd, 17,4, 12,0, 2,6) 2,37 (ddd, 17,4, 6,6, 3,9)	26,0	20	2,45 (m) 2,10 (ddd, 15,0, 7,1, 6,2)	30,7
5	4,28 (ddd, 12,0, 6,6, 3,9)	81,9	21	4,44 (m)	74,8
6	2,85 (ddq, 9,7, 6,6, 6,7)	37,0	22	2,33 (m), 2H	33,0
7	5,31 (d, 9,7)	134,1	23	5,60 (br t, 7,1)	122,4

8	-	133,6	24	-	132,0
9	6,17 (d, 11,5)	140,3	25	2,06 (s), 3H	21,0
10	7,31 (dd, 11,5, 11,5)	124,5	26	3,66 (s), 3H	55,4
11	6,93 (dd, 11,5, 11,5)	137,6	27	1,15 (d, 6,7), 3H	16,2
12	5,73 (d, 11,5)	120,5	28	1,82 (br s), 3H	17,1
13	-	166,5	29	2,22 (m)	31,1
14	6,54 (d, 9,2)	-	30	1,00 (d, 6,8), 3H	19,3
15	4,46 (dd, 9,2, 6,4)	58,5	31	0,96 (d, 6,8), 3H	18,0
16	-	169,1	32	-	157,4

Tabela 6. Dados de ^1H e ^{13}C RMN do composto 6 (CDCl_3)

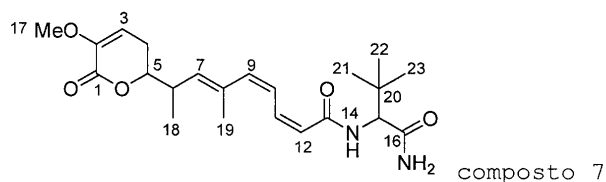
Nº	^1H (Multiplicidade, J)	^{13}C	Nº	^1H (Multiplicidade, J)	^{13}C
1	-	161,5	17	8,59 (d, 10,8)	-
2	-	145,2	18	6,84 (br dd, 10,8, 8,7)	124,5
3	5,61 (dd, 6,8, 2,8)	108,2	19	4,81 (m)	105,5
4	2,41 (m), 2H	26,6	20	2,42 (m) 2,13 (ddd, 14,1, 7,5, 7,2)	30,6
5	4,18 (ddd, 11,6, 7,7, 4,2)	81,6	21	4,49 (m)	74,7
6	2,88 (ddq, 10,0, 7,7, 6,6)	37,4	22	2,35 (m), 2H	33,1
7	5,47 (br d, 10,0)	136,5	23	5,61 (m)	122,3
8	-	135,5	24	-	132,1
9	6,41 (d, 15,4)	145,0	25	2,07 (s), 3H	21,0
10	7,61 (dd, 15,4, 11,3)	124,2	26	3,65 (s), 3H	55,4
11	6,49 (dd, 11,3, 11,3)	142,5	27	1,15 (d, 6,6), 3H	16,5
12	5,63 (d, 11,3)	118,9	28	1,86 (s), 3H	13,1

13	–	166,6	29	2,20 (m)	30,9
14	6,34 (d, 8,9)	–	30	1,01 (d, 6,7), 3H	19,3
15	4,42 (dd, 8,9, 7,1)	58,6	31	0,98 (d, 6,8), 3H	18,2
16	–	169,0	32	–	157,0

Tabela 7. Dados de ^1H e ^{13}C RMN do composto 7 (CDCl_3)

Nº	^1H (Multiplicidade, J)	^{13}C
1	–	161,5
2	–	145,3
3	5,62 (dd, 6,1, 3,2)	108,1
4	2,43 (m) 2,38 (m)	26,3
5	4,21 (ddd, 12,0, 7,0, 4,8)	81,8
6	2,86 (ddq, 9,9, 7,0, 6,6)	37,4
7	5,29 (d, 9,9)	134,2
8	–	134,1
9	6,17 (d, 11,6)	140,2
10	7,26 (dd, 11,6, 11,5)	124,1
11	6,90 (dd, 11,5, 11,5)	137,4
12	5,67 (d, 11,5)	120,8
13	–	166,2
14	6,22 (d, 9,2)	–
15	4,34 (d, 9,2)	59,8
16	–	172,5
17	3,66 (s), 3H	55,4

18	1,17 (d, 6,6), 3H	16,7
19	1,85 (s), 3H	17,2
20	-	34,5
21	1,05 (s), 3H	26,6
22	1,05 (s), 3H	26,6
23	1,05 (s), 3H	26,6



EXEMPLO 4: ISOLAMENTO DO COMPOSTO 8

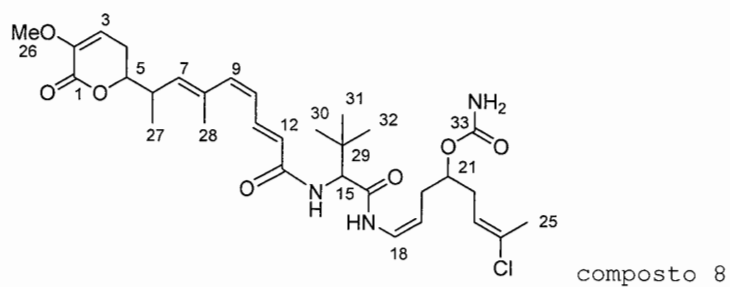
Uma fração que continha o composto 1 (61,6 mg) proveniente do procedimento de extração revelado no exemplo 3 foi purificado adicionalmente por HPLC semipreparativa (Symmetryprep C-18, 7 μ m, 7,8 $\times$ 150 mm, H₂O isocrática:CH₃CN (55:45), fluxo: 2,3 mL/min, detecção de UV) e 0,9 mg do composto 8 foram obtidos em uma forma pura.

Composto 8: sólido branco amorfo. EM (ES) m/z 606,2 [M+H]⁺, 628,3 [M+Na]⁺; ¹H (500 MHz) e ¹³C RMN (125 MHz) veja a tabela 8.

Tabela 8. Dados de ¹H e ¹³C RMN do composto 8 (CDCl₃)

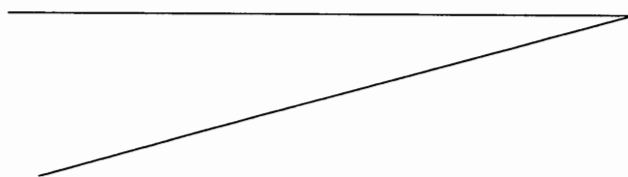
N°	¹ H (Multiplicidade, J)	¹³ C	N°	¹ H (Multiplicidade, J)	¹³ C
1	-	161,6	18	6,83 (ddd, 10,8, 8,7, 1,0)	124,4
2	-	145,2	19	4,80 (m)	105,2
3	5,66 (br t, 4,6)	108,4	20	2,11 (ddd, 14,2, 8,1, 7,8) 2,45 (m)	30,7
4	2,45 (m), 2H	26,6	21	4,46 (m)	75,0
5	4,21 (ddd, 7,7, 7,7, 7,7)	81,7	22	2,34 (t, 6,7), 2H	33,0

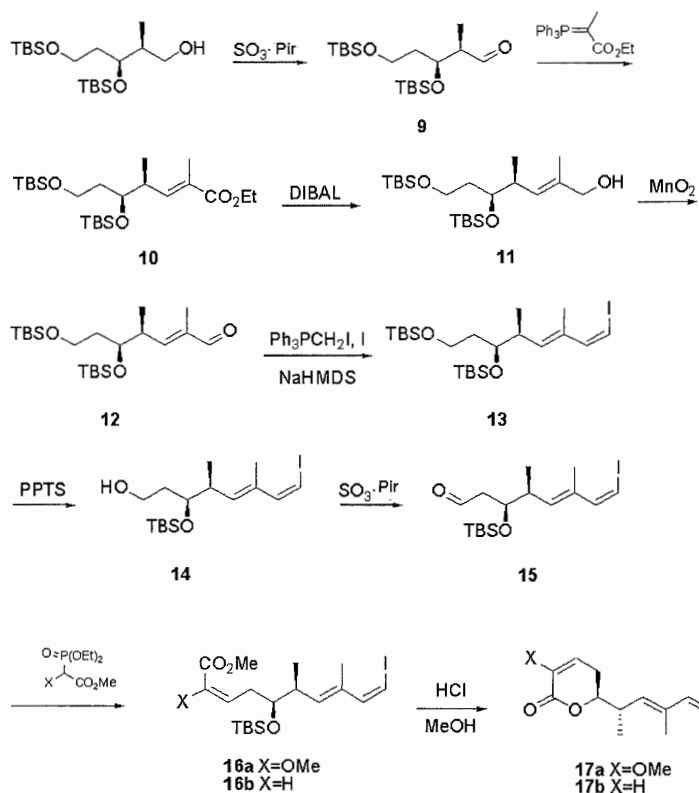
	7,7)				
6	2,85 (ddq, 10,0, 7,7, 6,7)	37,4	23	5,60 (td, 7,8, 1,2)	122,3
7	5,35 (d, 10,0)	135,1	24	-	132,0
8	-	134,6	25	2,06 (s), 3H	21,0
9	6,16 (d, 11,7)	140,6	26	3,66 (s), 3H	55,4
10	6,06 (dd, 11,7, 11,7)	125,6	27	1,17 (d, 6,7), 3H	16,6
11	7,71 (dd, 14,7, 11,7)	137,9	28	1,91 (d, 0,7), 3H	17,0
12	5,95 (d, 14,7)	124,5	29	-	34,8
13	-	166,0	30	1,04 (s), 3H	26,6
14	6,35 (d, 9,5)	-	31	1,04 (s), 3H	26,6
15	4,47 (d, 9,5)	61,0	32	1,04 (s), 3H	26,6
16	-	168,3	33	-	157,1
17	8,65 (d,10,8)	-			



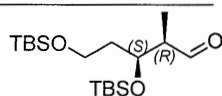
EXEMPLO 5: SÍNTESE DO FRAGMENTO A

O esquema 2 proporciona vários exemplos de síntese do fragmento A, de acordo com a nomenclatura proporcionada no esquema 1.





Síntese do intermediário 9



5 A uma solução a 0°C de (2S,3S)-3,5-Bis{[(terc-butil)dimetil-silil]oxi}-4-metil-pentan-1-ol (P. Phukan, S. Sasmal e M.E. Maier Eur. J. Org. Chem. 2003, 1733-1740) (50 g, 0,14 mol) em uma mistura de diclorometano/DMSO (331 mL/149 mL), foi adicionado Et₃N (96,1 mL, 0,69 mol) via

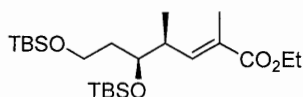
10 funil de adição. Depois de 10 min, SO₃·pir (54,8 g, 0,34 mol) foi adicionado em porções e a solução foi agitada durante outras 2 h a 0°C. Então, foi diluída com

diclorometano (800 ml) e extinta com HCl (0,5 N, 800 mL). A camada orgânica foi decantada, seca com MgSO₄ e concentrada a vácuo. A purificação por cromatografia em coluna (hexano/EtOAc de 100:0 a 10:1) proporcionou 45 g (rendimento: 90%) de aldeído 9.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 9,79 (s, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 2,51 (m, 1H), 1,69 (m, 2H), 1,04 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 0,85-0,88 (m, 18H), 0,03-0,07 (m, 12H).

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 205,4, 69,4, 59,6, 51,7, 37,5, 26,1, 26,0, 18,4, 18,2, 8,0, -4,3, -4,5, -5,2.

Síntese do intermediário 10



Sobre uma solução de aldeído 9 (45 g, 0,12 mol) em tolueno (625 mL) foi adicionado carboetóxi-etilideno-trifenil-fosforano (113 g, 0,31 mol) e a mistura foi aquecida a 60°C ao longo de 17 h. Então, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o óleo resultante foi purificado por cromatografia em coluna (hexano/EtOAc de 100:0 a 10:1) proporcionando 53,3 g (rendimento: 96%) de composto éster 10.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 6,71 (dd, 1H, J = 1,5, 10,2 Hz), 4,19 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,66 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 1,85 (d, 3H, J = 1,5 Hz), 1,68 (m, 2H), 1,30 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 0,98 (d, 3H, 6,9 Hz), 0,90 (m, 18H), 0,05 (m, 12H).

C[C@H](O)C=C[C@@H](TBSO)[C@H](TBSO)CC

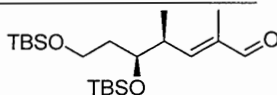
5

Sobre uma solução de éster 10 esfriada a -78°C (46,7 g, 0,105 mol) em THF anidro (525 mL) sob atmosfera de argônio, foi adicionado hidreto de di-isobutil-alumínio (DIBAL) 1 M em tolueno (231 mL, 0,231 mol) ao longo de um período de 10 min e a mistura foi agitada a -78°C . Depois de 4 horas, a reação foi extinta com MeOH (10 mL) e uma solução saturada de tartarato de sódio e potássio foi adicionada (800 mL) e diluída com EtOAc (1000 mL). Esta mistura foi agitada durante 2 h e então a camada orgânica foi decantada. O resíduo aquoso foi extraído com EtOAc adicional (2 x 400 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4) e o solvente foi evaporado. O óleo resultante foi purificado por cromatografia em coluna (hexano/EtOAc de 20:1 a 10:1) proporcionando 32,5 g (rendimento: 77%) de álcool 11.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 5,31 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 3,98 (m, 2H), 3,66 (m, 3H), 2,49 (m, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,70-1,62 (m, 2H), 0,91 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 0,88 (m, 18H), 0,03 (m, 12H).

25 ^{13}C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ : 133,9, 129,8, 73,1,
69,1, 59,9, 37,8, 37,5, 25,9, 18,3, 18,1, 15,9, 13,9, -4,4,
-4,4, -5,3.

Síntese do intermediário 12

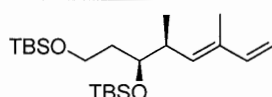


Sobre uma solução de álcool 11 (31,2 g, 77,5 mmol) em éter etílico (387 mL) sob atmosfera de argônio, foi adicionado MnO₂ (101 g, 1,16 mol) e a mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. Esta mistura foi filtrada sobre uma coluna de sílica gel eluindo com EtOAc (3 L) e a solução resultante foi seca sob pressão reduzida proporcionando 29,1 g (rendimento: 94%) de aldeído 12.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 9,37 (s, 1H), 6,44 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 3,82 (dd, 1H, J = 6,3, 10,8 Hz), 3,65 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,67 (m, 2H), 1,02 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 0,86 (s, 18H), 0,04-0,01 (m, 12H).

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 195,4, 157,8, 138,3, 134,5, 72,0, 59,5, 36,7, 37,5, 25,8, 18,2, 18,1, 14,3, 9,4, -4,4, -4,5, -5,4.

Síntese do intermediário 13



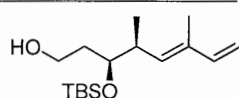
A uma suspensão de iodeto de iodometil-trifenil-fosfônio (Gilbert Stork, KZ. Tetrahedron letters 1989, 30(17), 2173) (96,3 g, 181,7 mmol) em THF (727 mL) a 0°C, uma solução 1 M de hexametil-di-silazano de sódio (NaHMDS) (181,7 mL, 181,7 mmol) foi adicionada lentamente, via um funil de adição, ao longo de um período de 10 min. Depois de agitar durante 5 min adicionais, a solução foi esfriada

até -78°C e 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU) (43,9 mL, 363,4 mmol) foi então adicionada via cânula, seguido pela adição de aldeído 12 (29,1 g, 72,7 mmol) dissolvido em THF (727 mL). A
 5 temperatura foi mantida a -78°C enquanto a mistura de reação foi agitada durante 2 horas. Foi adicionado hexano (1 L) e a pasta resultante foi filtrada em celite e lavada com hexano adicional (3 L). O filtrado foi evaporado sob
 10 pressão reduzida e o óleo resultante foi purificado por cromatografia em coluna (hexano/EtOAc de 100:0 a 20:1) proporcionando 32 g (rendimento: 84%) de iodeto 13.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 6,73 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,09 (dd, 1H, $J = 8,4, 1,2$ Hz), 5,57 (dd, 1H, $J = 9,6, 1,2$ Hz), 3,63-3,71 (m, 3H), 2,58 (m, 1H), 1,90 (s, 3H),
 15 1,70 (m, 2H), 0,96 (dd, 3H, $J = 6,6, 1,2$ Hz), 0,88 (s, 18H), 0,04 (m, 12H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 142,3, 138,1, 131,8, 74,6, 72,9, 59,8, 38,1, 37,9, 26,0, 18,3, 18,2, 15,7, 15,7, -4,4, -5,2, -5,2.

20 Síntese do intermediário 14



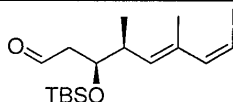
A uma solução de iodeto 13 (12 g, 22,9 mmol) em EtOH (114 mL) foi adicionado p-tolueno-sulfonato de piridínio (PPTS) (2,01 g, 8,0 mmol) e a mistura de reação
 25 foi agitada a temperatura ambiente durante 25 horas. Então, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o óleo resultante foi purificado por cromatografia em coluna

(hexano/EtOAc 10:1) proporcionando 8,7 g (rendimento: 93%) de álcool 14.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 6,69 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,12 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 5,47 (d, 1H, $J = 9,9$ Hz),
 5 3,67-3,87 (m, 4H), 2,71 (m, 1H), 1,89 (s, 3H), 1,73-1,86 (m, 2H), 1,01 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 0,91 (s, 9H), 0,087-0,115 (m, 6H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 142,4, 136,4, 132,6, 75,8, 75,2, 60,0, 38,1, 36,4, 26,1, 18,2, 17,1, 16,0, -4,1,
 10 -4,2.

Síntese do intermediário 15

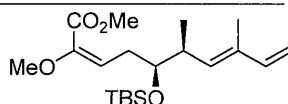


A uma solução a 0°C de álcool 14 (8,7 g, 21,2 mmol) em uma mistura de diclorometano/DMSO (50,9 mL/22,9 mL), foi adicionado Et_3N (14,8 mL, 106 mmol) via funil de
 15 adição. Depois de 10 min, $\text{SO}_3\cdot\text{pir}$ (8,43 g, 53,0 mol) foi adicionado em porções e a solução foi agitada durante outras 2 h a 0°C . Então, foi diluída com diclorometano (800 mL) e extinta com HCl (0,5N, 50 mL). A camada orgânica foi
 20 decantada, seca com MgSO_4 e concentrada a vácuo. A purificação por cromatografia em coluna (hexano/EtOAc 10:1) proporcionou 6,9 g (rendimento: 80%) de aldeído 15.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 9,89 (t, 1H, $J = 1,5$ Hz), 6,67 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,13 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz),
 25 5,43 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz), 3,98 (m, 1H), 2,59-2,69 (m, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,01 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 0,86 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), 0,03 (s, 3H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : .201,8, 141,9, 135,2, 133,3, 76,3, 71,9, 49,3, 39,3, 25,8, 18,0, 16,7, 15,9, -4,4, -4,5.

Síntese do intermediário 16a



5

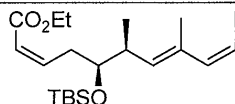
A uma solução de (metóxi[metóxi-carbonil] metil)fosfonato de dietila (5,51 g, 14,45 mmol) e 18-coroa-6 (11,5 g, 43,34 mmol) em THF seco (390 mL) agitada sob atmosfera de argônio a -78°C , foi adicionada gota a gota uma solução de bis(trimetil-silil)amida de potássio (KHMDs) 0,5 M (43,34 mL, 21,67 mmol). Depois de 15 min foi adicionado gota a gota aldeído 15 (5,9 g, 14,45 mmol) em THF seco ao longo de um período de 30 min e agitado a -78°C durante 90 min. Então, a reação foi extinta com uma solução de NH_4Cl saturada (200 mL), aquecida até temperatura ambiente e diluída com diclorometano (1000 mL). A fase orgânica foi seca (Na_2SO_4) e evaporada sob pressão reduzida. A purificação por cromatografia em coluna (hexano/ Et_2O 20:1) proporcionou 4,2 g (59%) de (E)-16a puro.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 6,70 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,08 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 5,47 (d, 1H, $J = 9,9$ Hz), 5,37 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz), 3,78 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,60 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,52-2,67 (m, 2H), 1,83 (s, 3H), 0,99 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 0,89 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), 0,04 (s, 3H).

25

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 163,7, 145,9, 142,1, 137,3, 132,1, 110,4, 75,4, 74,8, 55,4, 51,9, 38,1, 32,3, 25,9, 18,1, 16,5, 15,7, -4,3, -4,5.

Síntese do intermediário 16b



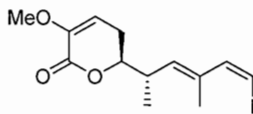
5

A uma solução de [bis(2,2,2-trifluoro-
etóxi)fosfinil]acetato de etila (0,16 mL, 0,66 mmol) e 18-
coroa-6 (350 mg, 1,32 mmol) em THF seco (2,4 mL) agitada
sob atmosfera de argônio a 0°C, foi adicionado gota a gota
10 KHMDS (1,23 mL, 0,62 mmol). Depois de 30 min foi adicionado
gota a gota aldeído 15 (180 mg, 0,44 mmol) em THF seco e
agitado a -78°C durante 60 min. Então, a reação foi extinta
com solução de NH_4Cl saturada, aquecida até temperatura
ambiente e diluída com EtOAc. A fase orgânica foi seca
15 (Na_2SO_4) e evaporada sob pressão reduzida. A purificação
por cromatografia em coluna (hexano/EtOAc de 100:1 a 15:1)
proporcionou 172 mg (rendimento: 82%) de (Z)-16b.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 6,70 (d, 1H, $J = 8,7$
Hz), 6,44-6,36 (m, 1H), 6,09 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 5,86-5,81
20 (m, 1H), 5,47 (d, 1H, $J = 9,9$ Hz), 4,14 (q, 2H, $J = 7,2$
Hz), 3,69-3,64 (m, 1H), 3,06-3,00 (m, 1H), 2,85-2,75 (m,
1H), 2,59-2,51 (m, 1H), 1,84 (s, 3H), 1,28 (t, 3H, $J = 7,2$
Hz), 1,00 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 0,89 (s, 9H), 0,06 (s, 3H),
0,05 (s, 3H).

25 EM (ES) m/z 501,0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Síntese do intermediário 17a



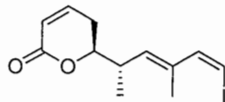
A uma solução de éster 16a (4,15 g, 8,39 mmol) em MeOH (125 mL) a temperatura ambiente, foi adicionado HCl a 37% (1,04 mL) e a mistura de reação foi agitada durante 6 horas. Então, a mistura foi neutralizada com uma solução saturada de NaHCO₃ (pH 7-8) e o solvente orgânico foi evaporado sob pressão reduzida. A suspensão resultante foi extraída com diclorometano (3 x 200 mL), seca e evaporada. A filtração por cromatografia em coluna (hexano/EtOAc de 10:1 a 2:1) proporcionou 2,76 g (rendimento: 94%) de lactona 17a.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 6,68 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,20 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 5,63 (dd, 1H, J = 2,5, 6,5 Hz), 5,43 (d, 1H, J = 10,0 Hz), 4,19 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,84 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,43 (dc, J = 1H, 3,0, 12,0, 15,0, 18,0 Hz), 1,87 (s, 3H), 1,16 (d, 3H, J = 6,5 Hz).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 161,6, 145,2, 141,8, 134,4, 132,7, 108,3, 81,7, 77,4, 55,4, 37,1, 26,6, 16,5, 16,1.

20

Síntese do intermediário 17b



A uma solução de éster 16b (172 mg, 0,36 mmol) em MeOH (4,5 mL) a temperatura ambiente, foi adicionado HCl a 37% (0,03 mL) e a mistura de reação foi agitada durante 3 horas. Então, a mistura foi neutralizada com uma solução

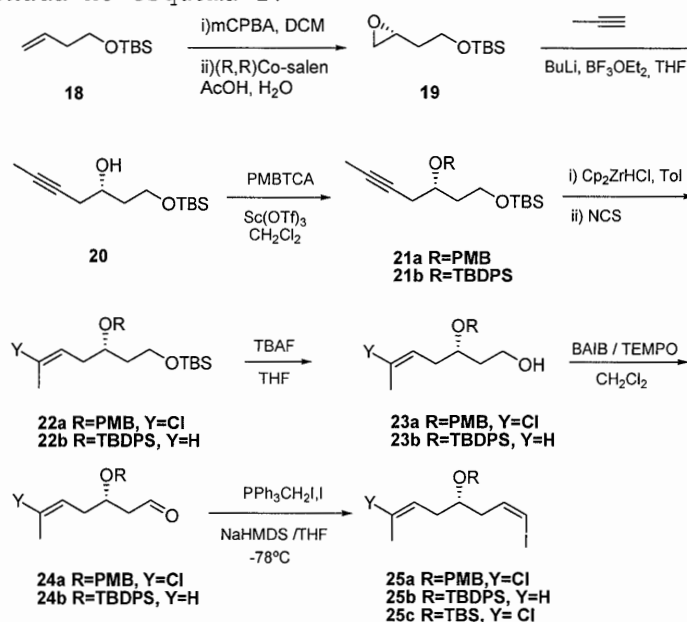
25

saturada de NaHCO_3 (pH 7-8) e o solvente orgânico foi evaporado sob pressão reduzida. A suspensão resultante foi extraída com diclorometano, seca e evaporada. A filtração por cromatografia em coluna (hexano/EtOAc de 10:1 a 5:1) proporcionou 70 mg (rendimento: 61%) de lactona 17b.

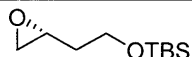
^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 6,91-6,85 (m, 1H), 6,68 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,62 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,02 (dd, 1H, $J = 2,7, 9,6$ Hz), 5,45 (d, 1H, $J = 9,9$ Hz), 4,19 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 4,26-4,18 (m, 1H), 2,92-2,79 (m, 1H), 2,57-2,48 (m, 1H), 2,39-2,28 (m, 1H), 1,88 (s, 3H), 1,17 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz).

EXEMPLO 6: SÍNTESE DO FRAGMENTO D

O esquema 3 proporciona vários exemplos de síntese de fragmento D, de acordo com a nomenclatura proporcionada no esquema 1.



Esquema 3

Síntese do intermediário 19

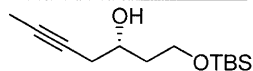
A uma solução de intermediário 18 (72,3 g) em diclorometano (DCM) (918 mL) a temperatura ambiente foi
 5 adicionado em porções o ácido 3-cloro-perbenzóico (m-CPBA) (100 g, 0,58 mol) e a mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 18 h. O precipitado branco foi extinto com solução saturada de NaHCO₃, extraído com DCM (3 x 250 mL) e lavado novamente com solução saturada aquosa de NaHCO₃ (3 x
 10 250 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secas com Na₂SO₄ e concentradas a vácuo. O óleo resultante foi purificado em sílica gel (hexano-AcOEt; 15:1) proporcionando epóxido como um óleo incolor (64,5 g, 82%). A uma solução de epóxido racêmico (30 g) em THF anidro (7,5
 15 mL) foi adicionado o complexo (R,R)Co(II) (448 mg, 0,74 mmol), seguido por AcOH (0,14 mL). A solução foi esfriada até 0°C e água (1,2 mL) foi adicionada gota a gota. A reação foi permitida aquecer até temperatura ambiente e agitar durante 18 h. Depois deste tempo os materiais
 20 voláteis foram concentrados a vácuo e o produto bruto foi diretamente carregado em uma coluna de sílica gel. Cromatografia flash usando hexano/EtOAc (de 15:1 a 12:1) como eluente, proporcionou epóxido quiral (+)-19 (13,6 g, rendimento: 46%) como um óleo incolor.

25 $[\alpha]_D = +14,1$ (c= 1, CHCl₃).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ : 3,74 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,01 (m, 1H), 2,74 (t, 1H, J = 4,6 Hz), 2,48 (dd, 1H, J = 5,1, 3,1 Hz), 1,70 (m, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 60,2, 50,2, 47,3, 36,1, 26,1, 18,4, -5,2.

Síntese do intermediário 20



5 Propino foi condensado a -78°C e dissolvido em THF anidro (165 mL). n-Butil-lítio foi adicionado gota a gota sob Ar ao longo de 30 min e a suspensão branca resultante foi agitada durante 30 min adicionais a -78°C . Então, a solução de (+)(R)-2-[2-(terc-butil-dimetil-

10 sililóxi) etil]oxirano 19 (23,7 g) em THF anidro (125 mL) foi adicionada gota a gota seguido por adição de BF_3OEt_2 . A mistura foi agitada durante 1 h a -78°C e durante uma hora adicional a 0°C . A reação foi extinta com solução saturada aquosa de NH_4Cl (150 mL) e extraída com Et_2O (3 x 150

15 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas com NaSO_4 , filtradas e concentradas. A cromatografia flash (hexano/ EtOAc de 10:1 a 1:1) proporcionou 22,7 g, (rendimento: 80%) de álcool 20 como um óleo incolor.

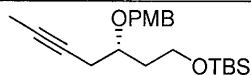
$[\alpha]_D = +5,6$ ($c = 0,1$, CHCl_3).

20 ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 3,75-3,90 (m, 3H), 3,47 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz, OH), 2,34 (m, 2H), 1,79, (t, 3H, $J = 2,4$ Hz), 1,75 (m, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 77,8, 75,8, 70,7, 62,4, 37,6, 27,6, 26,1, 18,3, 3,7, -5,3, -5,4.

25 EM (ES) m/z 243,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 265,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

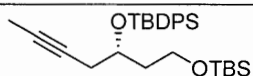
Síntese do intermediário 21a



A solução de intermediário 20 (22,7 g) e p-metóxi-benzil-tricloro-acetimidato (PMBTCA) em DCM foi tratado com $\text{Sc}(\text{OTf})_3$. A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 2 h (controle por TLC) e a reação foi concentrada a vácuo e purificada por cromatografia em coluna (hexano/ EtOAc de 50:1 a 15:1) dando 21a como um óleo amarelo (18,3 g; rendimento: 55%).

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,25 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 6,90 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 4,45 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,65 (m, 3H), 2,40 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,79 (t, 3H, $J = 2,4$ Hz), 0,92 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

Síntese do intermediário 21b

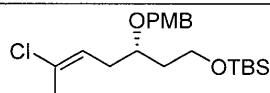


Uma solução de álcool 20 (2,88 g, 11,9 mmol), cloreto de terc-butil-difenil-silila (4,39 mL, 16,89 mmol) e 4-(dimetil-amino)piridina (43,6 mg) em N,N -dimetilformamida (DMF) (14 mL) foi agitada durante a noite a temperatura ambiente. A mistura foi diluída com água e extraída com Et_2O e a fase orgânica foi lavada com salmoura, seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. A cromatografia flash (hex/ EtOAc , 95:1) deu o silil éter 21b (5,3 g, rendimento: 93%) como um líquido incolor.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,70-7,66 (m, 4H), 7,40-7,34 (m, 6H), 3,99-3,95 (m, 1H), 3,70-3,62 (m, 2H), 2,23-2,22 (m, 2H), 1,84-1,81 (m, 2H), 1,69 (t, 3H, $J = 2,7$ Hz), 1,05 (s, 9H), 0,84 (s, 9H), 0,01 (s, 6H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 136,1; 134,6; 129,7; 127,8; 77,8; 76,2; 69,9; 60,1; 39,6; 27,5; 27,2; 26,2; 19,6; 18,5; 3,7; -5,1.

Síntese do intermediário 22a



5

A uma solução de 21a em tolueno anidro, sob Ar e a 0°C foi adicionado reagente de Schwartz (cloridrato de bis(ciclo-pentadienil)zircônio(IV), Cp_2ZrHCl) e a reação foi agitada 5 min a temperatura ambiente. A temperatura da reação foi elevada até 50°C ao longo de um período de 20 min e agitada a 50°C durante 2:30 h. Durante este tempo a solução de reação se tornou de cor laranja. A reação foi esfriada até 0°C e N-cloro-succinimida foi adicionada em uma porção. A agitação foi continuada durante 30 min a

10 reação foi elevada até 50°C ao longo de um período de 20 min e agitada a 50°C durante 2:30 h. Durante este tempo a solução de reação se tornou de cor laranja. A reação foi esfriada até 0°C e N-cloro-succinimida foi adicionada em uma porção. A agitação foi continuada durante 30 min a

15 temperatura ambiente e a reação foi diluída com hexano/EtOAc (95:5; 500 mL). A remoção do sólido por filtração e evaporação de voláteis proporcionou 22a como um óleo amarelo que foi usado sem purificação adicional (15,1 g; rendimento: 86%).

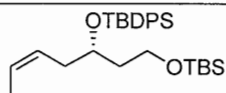
20 $[\alpha]_D = +20,5$ ($c = 1$, CHCl_3).

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,25 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 6,87 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 5,64 (td, 1H, $J = 7,8$, 0,9 Hz), 4,45 (q, 2H, $J = 11,1$ Hz), 3,80 (s, 3H), 3,70 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 2,27 (t, 2H, $J = 6,9$ Hz), 2,03 (s, 3H), 1,70

25 (m, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 159,4, 130,9, 130,7, 129,6, 124,2, 114,0, 75,2, 71,4, 59,8, 55,5, 37,7, 33,8, 26,1, 21,2, 18,5, -5,1.

Síntese do intermediário 22b



5

Um frasco contendo uma mistura de 21b (4,73 g, 9,85 mmol), quinolina (0,582 mL, 4,92 mmol) e catalisador de Lindlar (2,18 g) em acetato de etila foi evacuado e lavado com jato de H_2 . A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente sob H_2 (1 atm) durante 2 h e então filtrada através de um tampão de celite. O tampão foi enxaguado com acetato de etila e os filtrados combinados foram lavados com HCl a 0,1%. A camada orgânica foi seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada dando o intermediário 22b (4,27 g, rendimento: 90%) como um óleo incolor que foi usado sem purificação adicional.

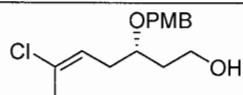
^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,70-7,67 (m, 4H), 7,44-7,36 (m, 6H), 5,48 (m, 1H), 5,36-5,27 (m, 1H), 3,95-3,87 (m, 1H), 3,71-3,55 (m, 2H), 2,16 (dd, 2H, $J = 6,9, 6,3$ Hz), 1,73-1,66 (m, 2H), 1,41 (dd, 3H, $J = 6,6, 1,2$ Hz), 1,05 (s, 9H), 0,84 (s, 9H), -0,02 (s, 6H).

20

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 136,2; 134,8; 129,8; 127,8; 126,4; 125,8; 70,9; 60,4; 39,6; 34,8; 27,3; 26,2; 19,7; 18,5; 13,1; -5,1.

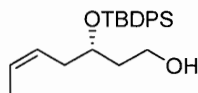
25

Síntese do intermediário 23a



^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,25 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 6,86 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 5,62 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 4,45 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,70 (m, 3H), 2,35 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,75 (m, 2H).

CHIRBO



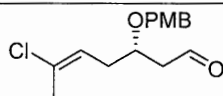
20 PPTS (837,7 mg, 3,33 mmol) foi adicionado em uma
porção a uma solução de 22b (4 g, 8,33 mmol) em etanol (80
mL). A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente
durante 7 h e então foi concentrada. O resíduo foi diluído
em DCM e lavado com uma solução saturada de NaHCO_3 . A
25 camada orgânica foi extraída, seca com Na_2SO_4 , filtrada e
concentrada. A cromatografia flash (hex/EtOAc, 95:1) deu o

silil éter 23b (2,12 g, rendimento: 69%) como um óleo incolor.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,73-7,69 (m, 4H), 7,44-7,36 (m, 6H), 5,44-5,38 (m, 1H), 5,21-5,17 (m, 1H), 5 4,01-3,94 (m, 1H), 3,84-3,76 (m, 1H), 3,69-3,64 (m, 1H), 2,32-2,14 (m, 2H), 1,89-1,78 (m, 1H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,37 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 1,07 (s, 9H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 136,2; 134,1; 130,0; 127,8; 126,3; 125,9; 72,3; 60,1; 37,7; 34,3; 27,2; 19,5; 10 13,0.

Síntese do intermediário 24a



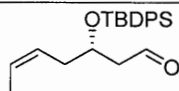
(Diacetóxi-iodo)benzeno (BAIB) (11,5 g, 35,7 mmol) foi adicionado a uma solução de álcool 23a (9,2 g, 32 15 4 mmol) e 2,2,6,6-tetrametil-piperidina 1-oxila (TEMPO) (515 mg, 3,3 mmol) em diclorometano anidro (92 mL). A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante 20 h até que o álcool não era mais detectável (TLC) e então foi extinta com uma solução saturada aquosa de 20 NH_4Cl e extraído com DCM (3 x 100 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com Na_2SO_4 , filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (hexano/EtOAc de 4:1 a 1:1) dando 24a como um óleo incolor (6,3 g; rendimento: 70%)

25 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 9,78 (s, 1H), 7,25 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 6,85 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 5,64 (t, 1H, $J =$

7,8 Hz), 4,45 (q, 2H, J = 11,1 Hz), 4,02 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,03 (s, 3H).

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 201, 159,6, 132,1, 130,1, 129,7, 122,8, 114,1, 73,3, 71,5, 55,5, 48,3, 33,5, 21,3.

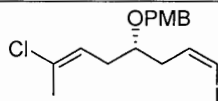
Síntese do intermediário 24b



BAIB (1,97 g, 6,11 mmol) foi adicionado a uma solução de álcool 23b (2,05 g, 5,56 mmol) e TEMPO (86,87 mg, 0,56 mmol) em 25 mL de DCM. A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante 16-18 h até que o álcool não fosse mais detectável (TLC) e então foi extinta com uma solução saturada aquosa de NH₄Cl e extraído com DCM. As fases orgânicas combinadas foram secas com Na₂SO₄, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (hexano/DCM de 5:1 a 1:2) dando 24b (1,733 mg, rendimento: 79%) como um óleo incolor.

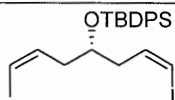
¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 9,72 (t, 1H, J = 2,7 Hz), 7,74-7,67 (m, 4H), 7,48-7,37 (m, 6H), 5,56-5,45 (m, 1H), 5,32-5,23 (m, 1H), 4,29-4,20 (m, 1H), 2,51-2,48 (m, 2H), 2,31-2,27 (m, 2H), 1,43 (dd, 3H, J = 6,9, 1,5 Hz), 1,06 (s, 9H).

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 202,3; 136,1; 134,0; 130,1; 127,9; 127,4; 125,1; 69,4; 50,1; 35,1; 27,2; 19,5; 13,1.

Síntese do intermediário 25a

A uma suspensão de iodeto de iodometil-trifenil-fosfônio (16,6 g; 31 mmol) em THF anidro (126 mL), a
 5 temperatura ambiente, foi adicionada lentamente uma solução
 de NaHMDS 1 M em THF (31,27 mL). Depois de agitar durante 2
 min, a mistura amarela foi esfriada até -78°C e então a
 solução de 24a (6,3 g, 22 mmol) em THF (82 mL) foi
 adicionada. A mistura de reação foi agitada a -78°C durante
 10 2 h e a temperatura ambiente durante 5 min, diluída com
 hexano e filtradas através de um tampão de celite. O tampão
 foi enxaguado com hexano e os filtrados combinados foram
 evaporados sob pressão reduzida e o óleo resultante foi
 purificado por cromatografia em coluna (hexano/EtOAc de
 15 12:1 a 8:1) proporcionando 25a como um óleo amarelo (5,6 g;
 rendimento: 62%).

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,25 (d, 2H, $J = 8,7$
 Hz), 6,85 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 6,25 (m, 2H) 5,64 (t, 1H, J
 = 7,8 Hz), 4,42 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 2,40
 20 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,03 (s, 3H).

Síntese do intermediário 25b

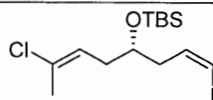
A uma suspensão de iodo-metil-trifenil-fosforano
 (3,32 g, 6,38 mmol) em THF (60 mL) a temperatura ambiente
 25 foram adicionados lentamente 6,83 mL de uma solução de
 NaHMDS 1 M (6,38 mmol) em THF. Depois de agitar durante 2

min, a mistura amarela foi esfriada até -78°C e a solução de 24b (1,67 g, 4,56 mmol) em THF (40 mL) foi então adicionada. A mistura de reação foi agitada a -78°C durante 90 min, então a temperatura ambiente durante 5 min, diluída com hexano e filtradas através de um tampão de celite/ SiO_2 . O tampão foi enxaguado com hexano/EtOAc (de 10:1 a 5:1) dando o composto 25b (2 g, rendimento: 89%) como um óleo incolor que foi usado sem purificação adicional.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,70-7,66 (m, 4H), 7,45-7,34 (m, 6H), 6,21-6,31 (m, 2H), 5,49-5,43 (m, 1H), 5,35-5,27 (m, 1H), 3,94-3,75 (m, 1H), 2,30-2,27 (m, 2H), 2,24-2,04 (m, 2H), 1,43 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,06 (s, 9H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 138,2; 136,2; 134,3; 129,9; 127,8; 126,4; 126,0; 84,1; 71,9; 41,6; 34,5; 27,2; 19,6; 13,2.

Síntese do intermediário 25c



2,3-Dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona (DDQ) (3,6g, 16 mmol) foi adicionada a uma solução de 25a (5 g; 12 mmol) em DCM- H_2O (20:1) sob atmosfera de Ar a temperatura ambiente. Depois de 1:30 h (TLC hexano/EtOAc 4:1 não mostrou material de partida) a reação foi extinta vertendo em Et_2O (200 mL) e lavando com NaOH 1 M (3 x 50 mL) e salmoura (50 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. A separação cromatográfica de p-metóxi-benzaldeído foi facilitada pela redução a álcool p-metóxi-benzílico. Com este fim, uma solução do

resíduo obtido em MeOH com NaBH₄ sob atmosfera de Ar foi mantida a temperatura ambiente durante 1 h. A mistura de reação foi então extinta vertendo em Et₂O (100 mL) e lavando com HCl 1 M (40 mL) e salmoura (40 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O óleo resultante foi purificado em sílica gel (hexano/EtOAc de 10:1 a 4:1) proporcionando o álcool secundário como um óleo incolor. (2,8 g; rendimento: 80%).

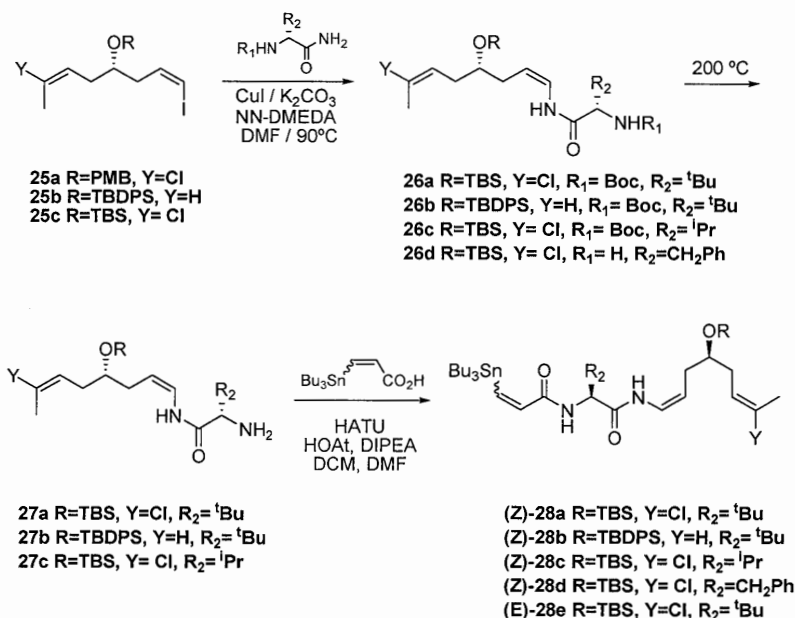
A uma solução de álcool secundário (2,8 g; 10 mmol) em DCM anidro, sob Ar e a 0°C foi adicionada gota a gota 2,6-lutidina, seguido por adição de triflúor-metano-sulfonato de terc-butil-dimetil-silila (TBSOTf) (TLC hexano/DCM 4:1 não mostrou material de partida). Neste ponto, a mistura de produto bruto foi extinta com HCl 0,5 M (25 mL) e extraída com DCM (2 x 25 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução saturada aquosa de NaHCO₃ e salmoura. A fase orgânica foi seca com NaSO₄, filtrada e concentrada. A cromatografia flash (hexano /EtOAc de 100:1 a 20:1) proporcionou 25c como um óleo incolor (3,14 g; rendimento: 80%).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 6,25 (m, 2H) 5,64 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 3,82 (m, 1H), 2,38 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,20 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 2,03 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 137,7, 130,9, 124,3, 84,6, 70,6, 42,5, 36,6, 25,9, 21,3, 18,2, -4,4.

EXEMPLO 7: SÍNTESE DO FRAGMENTO BCD

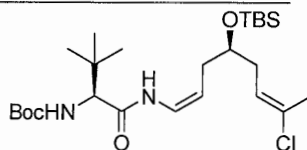
O esquema 4 proporciona vários exemplos de síntese de fragmento BCD, de acordo com a nomenclatura proporcionada no esquema 1.



5

Esquema 4

Síntese do intermediário 26a



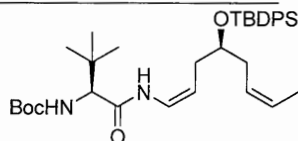
Um tubo de Schlenk resselável foi carregado com
 10 iodeto de cobre (I) (148 mg, 0,78 mmol), carbonato de
 potássio (1,076 g, 7,78 mmol) e Boc-terc-LeuCONH₂
 (preparado seguindo o procedimento descrito em Pozdnev, V.
 F., Tetrahedron Letters 1995, 36, 7115-7118) (0,96 g, 4,15
 mmol), evacuado e enchido com argônio. N,N'-Dimetil-
 15 etileno-diamina (DMEDA) (0,166 mL, 1,55 mmol), iodeto de

vinila 25c (1,04g, 2,59 mmol) e DMF seco (15 mL) foram adicionados sob argônio. O tubo de Schlenk foi selado, aquecido a 90°C durante 16-18 h e esfriado até temperatura ambiente. A mistura resultante foi diluída com EtOAc e
 5 extinta com água. A camada orgânica foi lavada com água e seca com Na₂SO₄. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (hexano/ EtOAc, de 20:1 a 15:1). O intermediário 26a (670 mg, rendimento, 53%) foi obtido como
 10 um óleo.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,72 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 6,70 (t, 1H, J = 9,6 Hz), 5,54 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 5,35 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 4,76 (q, 1H, J = 7,8 Hz), 3,89 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 3,73-3,68 (m, 1H), 2,12 (m, 4H), 1,98
 15 (s, 3H), 0,971 (s, 9H), 0,84 (s, 9H), 0,02 (s, 3H), 0,01 (s, 3H).

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 168,9, 156,0 131,1, 123,9, 122,6, 108,2, 79,9, 71,6, 62,5, 36,5, 34,8, 33,8, 28,1, 26,7, 25,9, 21,2, 18,3, -4,3, -4,4.

20 Síntese do intermediário 26b

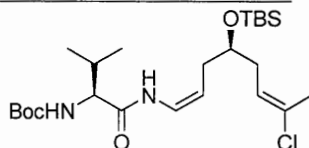


Um tubo de Schlenk resselável foi carregado com iodeto de cobre (I) (232,4 mg, 1,22 mmol), carbonato de potássio (1,688 g, 12,23 mmol) e Boc-terc-LeuCONH₂ (2,474
 25 g, 6,12 mmol), evacuado e enchido com argônio. N,N'-Dimetil-etileno-diamina (0,26 mL, 2,45 mmol), iodeto de

vinila 25b (2 g, 4,08 mmol) e DMF seco (35 mL) foram adicionados sob argônio. O tubo de Schlenk foi selado, aquecido a 90°C durante 16-18 h e esfriado até temperatura ambiente. A mistura resultante foi diluída com EtOAc e
 5 extinta com água. A camada orgânica foi lavada com água e seca com Na₂SO₄. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (hexano/ EtOAc, 20:1 a 15:1). O intermediário 26b (1,06 g, rendimento: 44%) foi obtido como um óleo.

10 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,70-7,67 (m, 4H), 7,43-7,35 (m, 6H), 7,13 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 6,67 (dd, 1H, J = 10,2, 9,6 Hz), 5,56-5,45 (m, 1H), 5,36-5,28 (m, 2H), 4,86-4,78 (m, 2H), 3,88-3,77 (m, 1H), 2,26-2,04 (m, 4H), 1,44 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,43 (s, 9H), 1,06 (s, 9H), 0,96
 15 (s, 9H).

Síntese do intermediário 26c



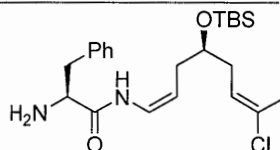
Um tubo de Schlenk resselável foi carregado com iodeto de cobre (I) (40,4 mg, 0,213 mmol), carbonato de
 20 potássio (294 mg, 2,13 mmol) e Boc-Val-CONH₂ (preparado seguindo o procedimento descrito em Pozdnev, V. F., Tetrahedron Letters 1995, 36, 7115-7118) (230 mg, 1,06 mmol), evacuado e enchido com argônio. N,N'-Dimetil-etileno-diamina (45 µL, 0,426 mmol), iodeto de vinila 25c
 25 (283 mg, 0,71 mmol) e DMF seco (35 mL) foram adicionados sob argônio. O tubo de Schlenk foi selado, aquecido a 90°C

durante 16-18 h e esfriado até temperatura ambiente. A mistura resultante foi diluída com EtOAc e extinta com água. A camada orgânica foi lavada com água e seca com Na₂SO₄. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o
 5 resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (hexano/EtOAc, 7:1 a 3:1). O intermediário 26c (270 g, rendimento: 77%) foi obtido como um óleo.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,80 (d, 1H, J = 9,3), 6,79-6,73 (m, 1H), 5,58 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 5,02 (br s, 10 1H), 4,85-4,76 (m, 1H), 3,93 (dd, 1H, J = 8,4, 6,0 Hz), 3,80-3,73 (m, 1H), 2,12-2,22 (m, 5H), 2,02 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 0,98 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 0,93 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 0,89 (s, 9H), 0,07 (s, 3H), 0,06 (s, 3H).

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 169,3, 131,1, 124,0, 15 122,7, 108,9, 71,6, 36,5, 33,8, 30,6, 28,5, 26,1, 21,3, 19,6, 18,3, 17,9, -4,3, -4,4.

Síntese do intermediário 26d



Um tubo de Schlenk resselável foi carregado com
 20 iodeto de cobre (I) (14,2 mg, 0,075 mmol), carbonato de potássio (104 mg, 0,75 mmol) e Fmoc-Fe-CONH₂ (preparado seguindo o procedimento descrito em Pozdnev, V. F., Tetrahedron Letters 1995, 36, 7115-7118) (145 mg, 0,375 mmol), evacuado e enchido com argônio. N,N'-Dimetil-
 25 etileno-diamina (16 µL, 0,15 mmol) iodeto de vinila 25c (100 mg, 0,25 mmol) e DMF seco (2,5 mL) foram adicionados

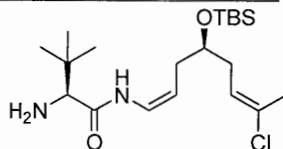
sob argônio. O tubo de Schlenk foi selado, aquecido a 90°C durante 16-18 h e esfriado até temperatura ambiente. A mistura resultante foi diluída com EtOAc e extinta com água. A camada orgânica foi lavada com água e seca com Na₂SO₄. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (hexano/EtOAc, 4:1 a 1:1). O intermediário 26d (46 mg, rendimento: 42%) foi obtido como um óleo.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 9,19 (d, 1H, J = 11,1 Hz), 7,36-7,21 (m, 5H), 6,77 (ddd, 1H, J = 10,2, 9,3, 0,9), 5,60 (br t, 1H, J = 7,8 Hz), 4,82-4,78 m, 1H), 3,79-3,71 (m, 1H), 3,67 (dd, 1H, J = 9,6, 3,9 Hz), 3,32 (dd, 1H, J = 13,8, 3,9 Hz), 2,69 (dd, 1H, J = 13,8, 9,6 Hz), 2,20-2,11 (m, 4H), 1,99 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), 0,04 (s, 3H).

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 171,9, 137,9, 130,9, 129,5, 129,1, 127,2, 124,1, 122,5, 107,9, 71,4, 56,6, 40,9, 36,3, 33,6, 26,1, 21,3, 18,3, -4,4, -4,5.

EM (ES) m/z 437,1 [M+H]⁺, 459,0 [M+Na]⁺

Síntese do intermediário 27a



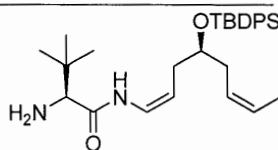
Uma solução de derivado 26a amino protegido (670 mg, 1,33 mmol) em etilenoglicol (30 mL) foi aquecida a 200°C durante 10-20 min. A mistura de reação foi então esfriada a temperatura ambiente, diluída com DCM, extinta com salmoura e vertida em água. Algumas gotas de NaOH 3 M

foram adicionadas até que a solução alcançou pH 14 e então foi extraída inteiramente com DCM. As fases orgânicas combinadas foram secas com Na₂SO₄, filtradas e concentradas a vácuo dando a amina primária 27a (510 mg, rendimento: 5 95%) como um óleo amarelo que foi usado sem purificação adicional.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,77 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 6,71 (t, 1H, J = 9,6 Hz), 5,56 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 4,71 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,14 (s, 1H), 2,14 (m, 4H), 10 1,97 (s, 3H), 0,97 (s, 9H), 0,84 (s, 9H), 0,02 (s, 6H).

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 171,2, 131,0, 124,1, 122,5, 107,1, 71,5, 64,3, 36,2, 34,5, 33,8, 26,5, 26,0, 21,2, 18,2, -4,4, -4,5.

Síntese do intermediário 27b



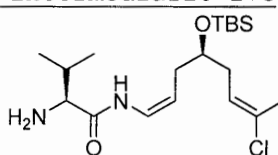
15

Uma solução de derivado 26b amino protegido (847 mg, 1,43 mmol) em etilenoglicol (50 mL) foi aquecida a 200°C durante 10-20 min. A mistura de reação foi então esfriada a temperatura ambiente, diluída com DCM, extinta 20 com salmoura e vertida em água. Algumas gotas de NaOH 3 M foram adicionadas até que a solução alcançou pH 14 e então foi extraída inteiramente com DCM. As fases orgânicas combinadas foram secas com Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo dando a amina primária 27b (435 mg, 62%) como uma 25 espuma branca depois de purificação por cromatografia flash (hexano/EtOAc de 10:1 a 1:2).

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8,50 (d, 1H, $J = 10,8$ Hz), 7,70-7,66 (m, 4H), 7,45-7,33 (m, 6H), 6,67 (dd, 1H, $J = 11,1, 9,3$ Hz), 5,48-5,40 (m, 1H), 5,36-5,28 (m, 1H), 4,79 (dd, 1H, $J = 16,2, 7,5$ Hz), 3,87-3,79 (m, 1H), 3,08 (s, 1H), 2,22-2,14 (m, 4H), 1,43 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 1,05 (s, 9H), 0,97 (s, 9H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 171,0; 136,1; 134,5; 129,8; 127,8; 126,3; 126,2; 122,1; 107,6; 72,6; 64,4; 34,0; 34,4; 32,8; 27,2; 26,9; 19,6; 13,2.

10 Síntese do intermediário 27c



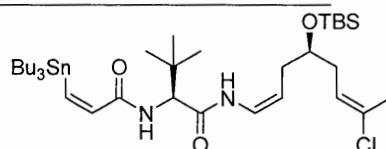
Uma solução de derivado 26c amino protegido (255 mg, 0,52 mmol) em etilenoglicol (15 mL) foi aquecida a 200°C durante 10-20 min. A mistura de reação foi então
15 esfriada a temperatura ambiente, diluída com DCM, extinta com salmoura e vertida em água. Algumas gotas de NaOH 3 M foram adicionadas até que a solução alcançou pH 14 e então foi extraída inteiramente com DCM. As fases orgânicas combinadas foram secas com Na_2SO_4 , filtradas e concentradas
20 a vácuo dando a amina primária 27c (170 mg, 85%) como um óleo amarelo que foi usado sem purificação adicional.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 9,27 (d, 1H, $J = 10,2$), 6,76 (dd, 1H, $J = 11,1, 9,6$ Hz), 5,61 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 4,80-4,72 (m, 1H), 3,81-3,73 (m, 1H), 3,31 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 2,44-2,33 (m, 1H), 2,20-2,16 (m, 4H), 2,03 (s, 3H),

1,59 (br s, 2H), 1,00 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 0,89 (s, 9H),
0,82 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 0,05 (s, 6H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 172,1, 131,1, 124,1,
122,5, 107,4, 71,5, 36,5, 33,7, 30,8, 26,0, 21,3, 20,0,
5 16,1, -4,3, -4,4.

Síntese do intermediário 28a



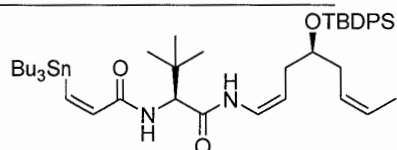
A uma solução de amina 27a (918 mg, 2,27 mmol) em
DCM/DMF (10:1, 39,6 mL), foi adicionada uma solução de
10 ácido (Z)-3-tributil-estanil-propenóico (1028 mg, 2,84
mmol) em DCM seco, sob atmosfera de argônio e então foi
esfriada a 0°C. Di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (0,6 mL,
3,4 mmol), 1-hidróxi-7-azabenzotriazol (HOAt) (310 mg, 2,27
mmol) e hexaflúor-fosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-
15 azabenzotriazol-1-il)urônio (HATU) (860 mg, 2,27 mmol)
foram adicionados à solução e depois de 30 min, o banho
frio foi removido. A mistura de reação foi agitada a
temperatura ambiente durante 2 h, extinta com uma solução
saturada aquosa de NH_4Cl , vertida em água e extraída com
20 DCM. As fases orgânicas combinadas foram secas com Na_2SO_4 ,
filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por
cromatografia flash (hexano/EtOAc de 20:1 a 15:1) dando a
amida 28a (1110 mg; rendimento: 66%) como um óleo.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,63 (d, 1H, $J = 10,5$
25 Hz), 6,97 (d, 1H, $J = 12,3$ Hz), 6,75 (d, 1H, $J = 12,3$ Hz),
6,72 (t, 1H, $J = 9,5$ Hz), 6,50 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 5,56

(t, 1H, $J = 6,6$ Hz), 4,83 (q, 1H, $J = 9,0$ Hz), 4,41 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz) 3,76 (m, 1H), 2,17 (m, 4H), 2,01 (s, 3H), 1,45 (m, 6H), 1,25 (m, 8H), 1,0 (s, 9H), 0,88 (s, 9H), 0,84 (m, 13H), 0,06 (s, 6H).

5

Síntese do intermediário 28b



A uma solução de amina 27b (575 mg, 1,17 mmol) em DCM/DMF (4:1, 12,5 mL), foi adicionada uma solução de ácido (Z)-3-tributil-estanil-propenóico (505,6 mg, 1,4 mmol) em DCM seco, sob atmosfera de argônio e então foi esfriada a 0°C. DIPEA (0,243 mL, 1,76mmol), 7-hidróxi-benzotriazol (HOBt) (189,2 mg, 1,4 mmol) e HATU (532,28 mg, 1,4 mmol) foram adicionados à solução e depois de 30 min, o banho frio foi removido. A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante 2 h, extinta com uma solução saturada aquosa de NH_4Cl , vertida em água e extraída com DCM. As fases orgânicas combinadas foram secas com Na_2SO_4 , filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (hexano/EtOAc de 20:1 a 15:1) dando a amida 28b (780,4 mg; rendimento: 77%) como uma espuma branca.

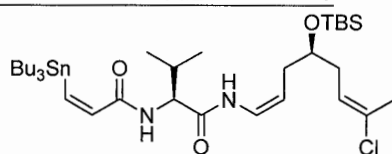
^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,70-7,68 (m, 4H), 7,43-7,36 (m, 6H), 7,02 (d, 1H, $J = 12,3$ Hz), 7,00 (d, 1H, $J = 10,8$ Hz), 6,75 (d, 1H, $J = 12,3$ Hz), 6,66 (t, 1H, $J = 9,3$ Hz), 6,26 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz), 5,57-5,34 (m, 1H), 5,38-5,28 (m, 1H), 4,83 (dd, 1H, $J = 16,5, 7,8$ Hz), 4,31 (d, 1H,

25

$J = 9,6 \text{ Hz}$), 3,89-3,82 (m, 1H), 2,26-2,02 (m, 4H), 1,50-1,42 (m, 6H), 1,43 (d, 3H, $J = 6,9 \text{ Hz}$), 1,33-1,20 (m, 6H), 1,06 (s, 9H), 0,96 (s, 9H), 0,95-0,83 (m, 15H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 168,0; 166,2; 153,8; 136,3; 136,1; 134,3; 130,0; 127,8; 126,7; 126,0; 121,6; 109,0; 72,6; 60,7; 35,7; 34,0; 32,7; 29..5; 27,7; 27,2; 26,7; 19,5; 14,0; 13,2; 11,8.

Síntese do intermediário 28c



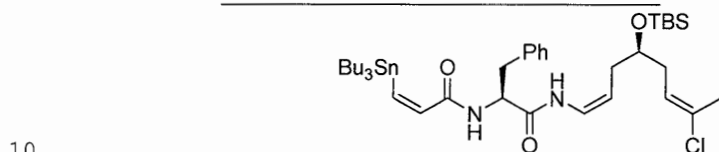
10 A uma solução de amina 27c (170 mg, 0,437 mmol) em DCM/DMF (10:1, 7,7 mL), foi adicionada uma solução de ácido (Z)-3-tributyl-estanol-propenóico (197,2 mg, 0,546 mmol) em DCM seco, sob atmosfera de argônio e então foi esfriada a 0°C. DIPEA (0,11 mL, 0,655 mmol), HOAt (59,4 mg, 15 0,437 mmol) e HATU (166 mg, 0,437 mmol) foram adicionados à solução e depois de 30 min, o banho frio foi removido. A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante 2 h, extinta com uma solução saturada aquosa de NH_4Cl , vertida em água e extraída com DCM. As fases 20 orgânicas combinadas foram secas com Na_2SO_4 , filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (hexano/EtOAc de 20:1 a 15:1) dando a amida 28c (250 mg, rendimento: 78%) como uma espuma branca.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,94 (d, 1H, $J = 10,8 \text{ Hz}$), 7,00 (d, 1H, $J = 12,3 \text{ Hz}$), 6,75 (d, 1H, $J = 12,3 \text{ Hz}$), 25 6,72 (t, 1H, $J = 9,5 \text{ Hz}$), 6,50 (d, 1H, $J = 9,0 \text{ Hz}$), 5,56

(t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,83 (q, 1H, $J = 9,0$ Hz), 4,41 (t, 1H, $J = 9,0$ Hz), 3,76 (m, 1H), 2,17 (m, 4H), 2,01 (s, 3H), 1,45 (m, 7H), 1,25 (m, 8H), 0,88 (s, 9H), 0,84 (m, 19H), 0,06 (s, 6H).

5 ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 169,2, 166,8, 153,8, 136,2, 131,1, 123,9, 122,6, 108,7, 71,6, 59,2, 36,5, 33,7, 31,4, 29,5, 29,4, 27,6, 26,1, 21,3, 19,5, 18,5, 18,3, 14,0, 11,8, -4,3, -4,4.

Síntese do intermediário 28d



A uma solução de amina 26d (44 mg, 0,1 mmol) em DCM/DMF (10:1, 1,3 mL), foi adicionada uma solução de ácido (Z)-3-tributil-estanil-propenóico (45 mg, 0,125 mmol) em DCM seco, sob atmosfera de argônio e então foi esfriada a 15 0°C. DIPEA (26 μL , 0,15 mmol), HOAt (13,6 mg, 0,1 mmol) e HATU (38 mg, 0,1 mmol) foram adicionados à solução e depois de 30 min, o banho frio foi removido. A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante 2 h, extinta com uma solução saturada aquosa de NH_4Cl , vertida em água e 20 extraída com DCM. As fases orgânicas combinadas foram secas com Na_2SO_4 , filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (hexano/EtOAc de 20:1 a 15:1) dando a amida 28d (60 mg, rendimento: 80%) como um óleo.

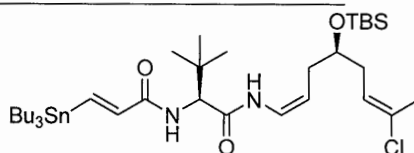
25 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,43 (d, 1H, $J = 10,8$ Hz), 7,34-7,22 (m, 5H), 7,02 (d, 1H, $J = 12,3$ Hz), 6,70 (d,

1H, J = 12,3 Hz), 6,66 (dd, 1H, J = 9,9, 9,3 Hz), 6,34 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 5,51 (dd, 1H, J = 8,1, 7,5 Hz), 4,81-4,71 (m, 2H), 3,68-3,59 (m, 1H), 3,18 (dd, 1H, J = 13,5, 6 Hz), 2,69 (dd, 1H, J = 13,5, 8,4 Hz), 2,11-2,04 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,96-1,87 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,53-1,43 (m, 8H), 1,31-1,24 (m, 10H), 0,89-0,85 (m, 9H), 0,88 (s, 9H), 0,04 (s, 3H), 0,01 (s, 3H).

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 168,5, 166,5, 154,4, 136,7, 135,9, 131,0, 129,5, 129,1, 127,4, 124,0, 122,3, 108,8, 71,5, 55,1, 38,8, 36,6, 33,3, 29,5, 29,4, 27,6, 26,0, 21,3, 18,2, 14,0, 11,8, -4,3, -4,5.

EM (ES) m/z 781,2 [M+H]⁺, 803,2 [M+Na]⁺

Síntese do intermediário 28e



15 A uma solução de amina 27a (30 mg, 0,075 mmol) em DCM/DMF (10:1, 1 mL), foi adicionada uma solução de ácido (E)-3-tributil-estanil-propenóico (33,5 mg, 0,095 mmol) em DCM seco, sob atmosfera de argônio e então foi esfriada a 0°C. DIPEA (19 µL, 0,11 mol), HOAt (10 mg, 0,075 mmol) e HATU (27,5 mg, 0,075 mmol) foram adicionados à solução e depois de 30 min, o banho frio foi removido. A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante 2 h, extinta com uma solução saturada aquosa de NH₄Cl, vertida em água e extraída com DCM. As fases orgânicas combinadas foram secas com Na₂SO₄, filtradas e concentradas. O resíduo

25

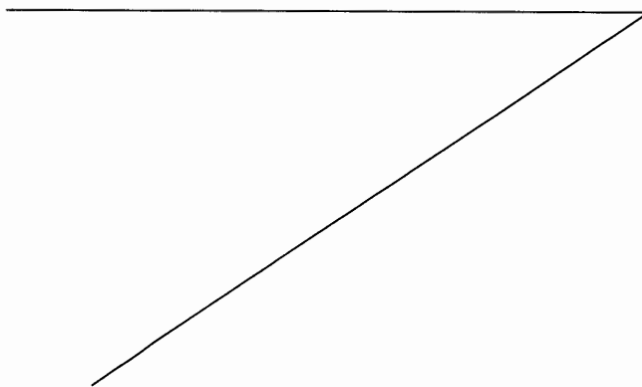
foi purificado por cromatografia flash (hexano/EtOAc 6:1) dando a amida 28e (25 mg, rendimento: 45%) como um óleo.

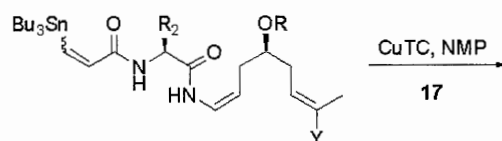
^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,68 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz), 7,52 (d, 1H, $J = 18,9$ Hz), 6,73 (t, 1H, $J = 9,2$ Hz),
5 6,28 (d, 1H, $J = 10,8$ Hz), 6,25 (d, 1H, $J = 18,9$ Hz), 5,60 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz), 4,83 (q, 1H, $J = 9,2$ Hz), 4,40 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz), 3,77 (m, 1H), 2,17 (m, 4H), 2,01 (s, 3H), 1,45 (m, 6H), 1,25 (m, 8H), 1,0 (s, 9H), 0,88 (s, 9H), 0,84 (m, 13H), 0,06 (s, 6H).

10

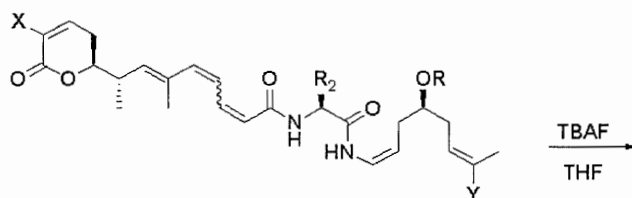
EXEMPLO 8

O esquema 5 proporciona a síntese de vários compostos da invenção.

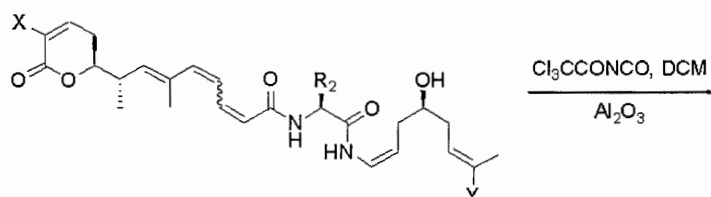




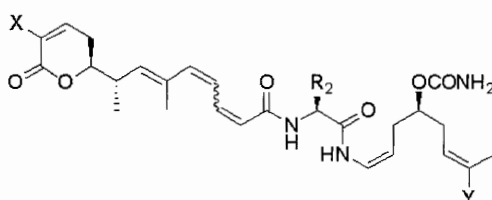
(Z)-28a R=TBS, Y=Cl, R₂=^tBu
 (Z)-28b R=TBDPS, Y=H, R₂=^tBu
 (Z)-28c R=TBS, Y= Cl, R₂=ⁱPr
 (Z)-28d R=TBS, Y= Cl, R₂=CH₂Ph
 (E)-28e R=TBS, Y=Cl, R₂=^tBu



(7E,9Z,11Z)-29a R=TBS, R₂=^tBu, X=OMe, Y=Cl
 (7E,9Z,11Z)-29b R=TBDPS, R₂=^tBu, X=OMe, Y=H
 (7E,9Z,11Z)-29c R=TBS, R₂=ⁱPr, X=OMe, Y=Cl
 (7E,9Z,11Z)-29d R=TBS, R₂= CH₂Ph, X=OMe, Y=Cl
 (7E,9Z,11E)-29e R=TBS, R₂=^tBu, X=OMe, Y=Cl
 (7E,9Z,11Z)-29f R=TBS, R₂=^tBu, X=H, Y=Cl



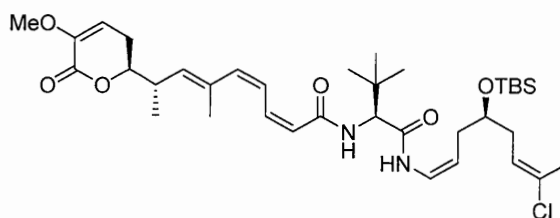
(7E,9Z,11Z)-30a R₂=^tBu, X=OMe, Y=Cl
 (7E,9Z,11Z)-30b R₂=^tBu, X=OMe, Y=H
 (7E,9Z,11Z)-30c R₂=ⁱPr, X=OMe, Y=Cl
 (7E,9Z,11Z)-30d R₂= CH₂Ph, X=OMe, Y=Cl
 (7E,9Z,11E)-30e R₂=^tBu, X=OMe, Y=Cl
 (7E,9Z,11Z)-30f R₂=^tBu, X=H, Y=Cl



(7E,9Z,11Z)-Composto 1 R₂=^tBu, X=OMe, Y=Cl
 (7E,9Z,11Z)-Composto 4 R₂=^tBu, X=OMe, Y=H
 (7E,9Z,11Z)-Composto 5 R₂=ⁱPr, X=OMe, Y=Cl
 (7E,9Z,11Z)-Composto 31 R₂= CH₂Ph, X=OMe, Y=Cl
 (7E,9Z,11E)-Composto 8 R₂=^tBu, X=OMe, Y=Cl

Esquema 5

Síntese do composto 29a

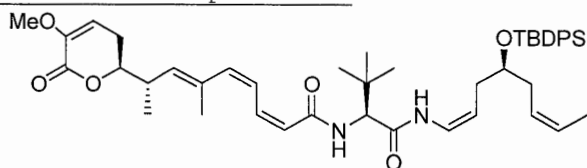


A uma solução de alquenil-estanano 28a (1,1 g, 1,47 mmol) e 17a (0,62 g, 1,77 mmol em 1-metil-2-pirrolidinona (NMP) (14,7 mL) a 0°C, foi adicionado tiofeno-carboxilato de cobre (CuTC) (422 mg, 2,2 mmol). A reação foi agitada a 0°C durante 45 min e 20 min a temperatura ambiente. Então, a mistura de produto bruto foi filtrada através de um tampão de alumina neutra, lavada com EtOAc/Éter 50:50 e os filtrados combinados foram lavados com HCl 0,5N (3 x 15 mL). A solução orgânica foi seca e evaporada dando o produto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna (hexano/EtOAc de 5:1 a 1:1) dando o trieno 29a (0,66 g, rendimento: 66%) como um óleo.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,89 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 7,22 (dd, 1H, J = 12,3, 11,4 Hz), 6,86 (dd, 1H, J = 11,7, 11,4 Hz), 6,70 (dd, 1H, J = 9,9, 9,3 Hz), 6,35 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 6,13 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 5,66 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 5,60 (dd, 1H, J = 5,4, 3,9 Hz), 5,55 (br t, 1H, J = 7,8 Hz), 5,26 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 4,84-4,76 (m, 1H), 4,3 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 4,20-4,16 (m, 1H), 3,77-3,69 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,89-2,77 (m, 1H), 2,41-2,33 (m, 2H), 2,19-2,13 (m, 4H), 2,00 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,13 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,02 (s, 9H), 0,86 (s, 9H), 0,4 (s, 3H), 0,03 (s, 3H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 168,5; 166,4; 161,8;
 145,4; 140,3, 137,3; 134,4; 134,3; 131,0, 124,3; 124,1,
 122,4; 121,2; 108,7; 108,4; 82,0; 71,6; 60,6; 55,6; 37,5;
 36,5, 35,1; 33,8; 26,5; 26,0; 21,3, 18,3, 17,4, 16,9, -4,3,
 5 -4,4.

Síntese do composto 29b



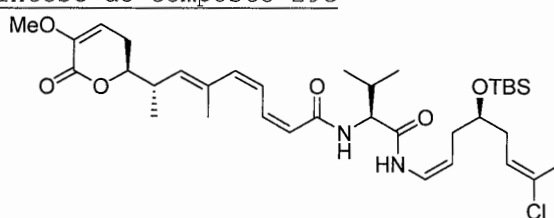
A uma solução de alquênio-estanano 28b (780,4 mg,
 0,904 mmol) e 17a (377,4 mg, 1,085 mmol) em NMP (9 mL) a
 10 0°C, foi adicionado tiofeno-carboxilato de cobre (258,5 mg,
 1,36 mmol). A reação foi agitada a 0°C durante 45 min e 20
 min a temperatura ambiente. Então, a mistura de produto
 bruto foi filtrada através de um tampão de alumina neutra,
 lavada com EtOAc/Éter 50:50 e os filtrados combinados foram
 15 lavados com HCl 0,5N (3 x 10 mL). A solução orgânica foi
 seca e evaporada dando o produto bruto que foi purificado
 por cromatografia em coluna (hexano/EtOAc de 5:1 a 1:1)
 dando o trieno 29b (459,7 mg, rendimento: 66%) como um
 óleo.

20 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,66-7,64 (m, 4H),
 7,43-7,32 (m, 7H), 7,23 (t, 1H, J = 11,7 Hz), 6,85 (t, 1H,
 J = 11,7 Hz), 6,62 (dd, 1H, J = 10,5, 9,3 Hz), 6,41 (d, 1H,
 J = 9,3 Hz), 6,11 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 5,66 (d, 1H, J =
 11,4 Hz), 5,60 (dd, 1H, J = 5,7, 5,1 Hz), 5,49-5,41 (m,
 25 1H), 5,32-5,27 (m, 1H), 5,25 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 4,83-4,75
 (m, 1H), 4,32 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 4,22-4,15 (m, 1H), 3,83-

3,78 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,86-2,78 (m, 1H), 2,40-2,35 (m, 2H), 2,20-2,04 (m, 4H), 1,81 (s, 3H), 1,40 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 1,13 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 1,03 (s, 9H), 0,97 (s, 9H).

5 ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 168,3; 166,3; 161,8; 145,4; 140,2; 137,3; 136,1; 134,8; 134,4; 134,3; 129,9; 127,8; 126,4; 126,1; 124,4; 121,7; 121,2; 108,4; 109,1; 82,0; 72,6; 60,6; 55,6; 37,5; 35,2; 32,7; 31,1; 27,2; 26,8, 26,5; 19,5; 17,4; 16,9; 13,1.

10 Síntese do composto 29c



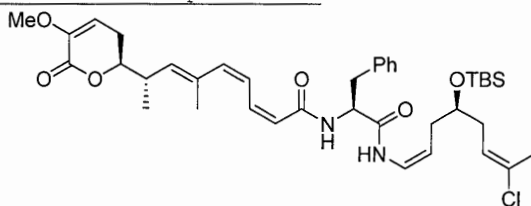
A uma solução de alquenil-estanano 28c (250 mg, 0,34 mmol) e 17a (142 mg, 0,409 mmol) em NMP (2,5 mL) a 0°C, foi adicionado tiofeno-carboxilato de cobre (97 mg, 0,51 mmol). A reação foi agitada a 0°C durante 45 min e 20 min a temperatura ambiente. Então, a mistura de produto bruto foi filtrada através de um tampão de alumina neutra, lavada com EtOAc/Éter 50:50 e os filtrados combinados foram lavados com HCl 0,5N (3 x 10 mL). A solução orgânica foi
20 seca e evaporada dando o produto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna (hexano/EtOAc de 10:1 a 6:1) dando o trieno 29c (150 mg, rendimento: 67%) como um óleo.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8,21 (d, 1H, $J = 10,8$ Hz), 7,28 (t, 1H, $J = 11,7$ Hz), 6,88 (dd, 1H, $J = 11,7$, 11,4 Hz), 6,72 (dd, 1H, $J = 10,2$, 9,3 Hz), 6,42 (d, 1H, $J =$
25

8,4 Hz), 6,15 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz), 5,66 (d, 1H, $J = 11,4$ Hz), 5,61 (dd, 1H, $J = 5,7, 3,6$ Hz), 5,56 (br t, 1H, $J = 8,1$ Hz), 5,27 (d, 1H, $J = 9,9$ Hz), 4,85-4,77 (m, 1H), 4,30 (dd, 1H, $J = 8,1, 7,5$ Hz), 4,24-4,16 (m, 1H), 3,79-3,72 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,88-2,80 (m, 1H), 2,42-2,37 (m, 2H), 2,18-2,14 (m, 5H), 2,00 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 1,14 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 0,97 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 0,96 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 0,86 (s, 9H), 0,4 (s, 6H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 169,2 166,8; 161,8; 145,4; 140,5, 137,7; 134,6; 134,3; 131,0, 124,3; 124,2, 122,6; 121,2; 108,6; 108,4; 82,0; 71,5; 58,9; 55,6; 37,5; 36,4; 33,8; 30,8, 26,5; 26,1; 21,3, 19,6, 18,5, 18,3, 17,4, 16,9, -4,3, -4,4.

Síntese do composto 29d



15

A uma solução de alquenil-estanano 28d (60 mg, 0,08 mmol) e 17a (32,4 mg, 0,09 mmol) em NMP (1 mL) a 0°C , foi adicionado tiofeno-carboxilato de cobre (22 mg, 0,12 mmol). A reação foi agitada a 0°C durante 45 min e 20 min a temperatura ambiente. Então, a mistura de produto bruto foi filtrada através de um tampão de alumina neutra, lavada com EtOAc/Éter 50:50 e os filtrados combinados foram lavados com HCl 0,5N (3 x 10 mL). A solução orgânica foi seca e evaporada dando o produto bruto que foi purificado por

20

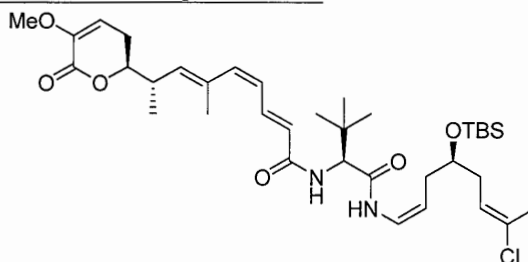
cromatografia em coluna (hexano/EtOAc de 4:1 a 1:1) dando o trieno 29d (13 mg, rendimento: 25%) como um óleo.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,59 (d, 1H, $J = 11,1$ Hz), 7,33-7,24 (m, 5H), 7,23 (t, 1H, $J = 11,7$ Hz), 6,90 (dd, 1H, $J = 11,7, 11,4$ Hz), 6,66 (dd, 1H, $J = 10,5, 9$ Hz), 6,24 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 6,17 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz), 5,63-5,58 (m, 2H), 5,51 (td, 1H, $J = 7,8, 1,2$ Hz), 5,28 (d, 1H, $J = 10,8$ Hz), 4,79-4,67 (m, 2H), 4,24-4,17 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,65-3,62 (m, 1H), 3,22 (dd, 1H, $J = 13,5, 6,3$ Hz), 3,04 (dd, 1H, $J = 13,8, 8,4$ Hz), 2,89-2,81 (m, 1H), 2,43-2,37 (m, 2H), 2,11-2,04 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,84 (s, 3H), 1,93-1,72 (m, 2H), 1,16 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 0,86 (s, 9H), 0,03 (s, 3H), 0,01 (s, 3H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 168,4, 166,5, 161,7, 145,5, 140,8, 138,1, 136,8, 134,5, 134,3, 131,0, 129,5, 129,1, 127,4, 124,2, 124,1, 122,3, 120,4, 108,7, 108,3, 82,0, 71,4, 55,7, 54,9, 38,3, 37,5, 36,6, 33,4, 26,5, 26,0, 21,3, 18,2, 17,4, 16,9, -4,3, -4,4.

EM (ES) m/z 711,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Síntese do composto 29e



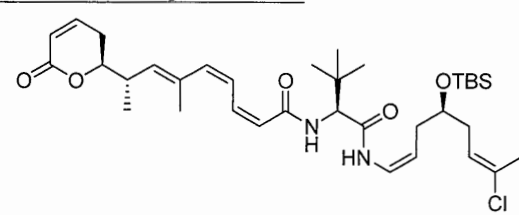
A uma solução de alquenil-estanano 28e (50 mg, 0,067 mmol) e 17a (28 mg, 0,08 mmol) em NMP (1 mL) a 0°C , foi adicionado tiofeno-carboxilato de cobre (19,1 mg, 0,10

5

10

20

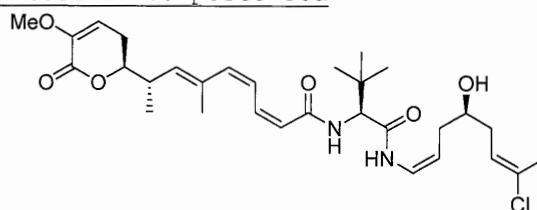
Síntese do composto 29f



A uma solução de alquenil-estanano 28a (60 mg, 0,083 mmol) e 17b (29 mg, 0,09 mmol) em NMP (0,9 mL) a 0°C, foi adicionado tiofeno-carboxilato de cobre (24 mg, 0,12 mmol). A reação foi agitada a 0°C durante 45 min e 20 min a 5 temperatura ambiente. Então, a mistura de produto bruto foi filtrada através de um tampão de alumina neutra, lavada com EtOAc/Éter 50:50 e os filtrados combinados foram lavados com HCl 0,5N (3 x 10 mL). A solução orgânica foi seca e evaporada dando o produto bruto que foi purificado por 10 cromatografia em coluna (hexano/EtOAc de 5:1 a 1:1) dando a amida 29f (27 mg, rendimento: 50%) como um óleo.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,62 (d, 1H, $J = 10,5$ Hz), 7,25 (dd, 1H, $J = 12,6, 11,4$ Hz), 6,94-6,84 (m, 2H), 6,73 (dd, 1H, $J = 10,5, 9,0$ Hz), 6,23 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 15 6,17 (d, 1H, $J = 11,4$ Hz), 6,06-6,01 (m, 1H), 5,66 (d, 1H, $J = 11,4$ Hz), 5,60-5,55 (m, 1H), 5,29 (d, 1H, $J = 9,9$ Hz), 4,88-4,80 (m, 1H), 4,34 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 4,27-4,19 (m, 1H), 3,79-3,72 (m, 1H), 2,90-2,81 (m, 1H), 2,36-2,30 (m, 2H), 2,21-2,13 (m, 4H), 2,03 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,17 20 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,03 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,08 (s, 3H), 0,06 (s, 3H).

Síntese do composto 30a

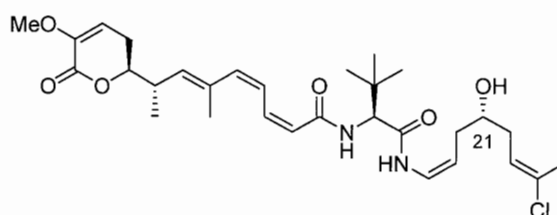


A uma solução de 29a (275 mg, 0,41 mmol) em THF 25 (6 mL) sob N_2 e a temperatura ambiente, foi adicionado TBAF

1 M em THF (0,82 mL, 0,82 mmol). A reação foi agitada a temperatura ambiente durante 18 horas e então extinta com uma solução saturada aquosa de NH_4Cl e extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secas com Na_2SO_4 ,
5 filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (hexano/EtOAc de 3:1 a 1:2) dando o álcool 30a (175 mg; rendimento: 76%) como um sólido branco.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 9,00 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz), 7,25 (dd, 1H, $J = 12,0, 11,4$ Hz), 6,86 (dd, 1H, $J =$
10 11,7, 11,4 Hz), 6,72 (dd, 1H, $J = 9,6, 8,7$ Hz), 6,68 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 6,13 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz), 5,68 (d, 1H, $J = 11,4$ Hz), 5,63-5,58 (m, 2H), 5,27 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz), 4,85-4,76 (m, 1H), 4,42 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 4,25-4,17 (m, 1H), 3,70-3,69 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,48 (br s, 1H),
15 2,89-2,75 (m, 1H), 2,42-2,36 (m, 2H), 2,22-2,11 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,14 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,03 (s, 9H).

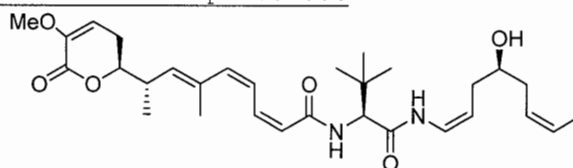
O isômero (21S)- do composto 30a foi obtido quando o processo sintético foi realizado partindo do
20 fragmento racêmico D. A mistura final de isômeros [(21S)-composto 30a e (21R)-composto 30a] foi separada por HPLC semipreparativa de fase reversa (SymmetryPrep C18 7 μm , 7,8 x 150 mm, gradiente $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN}$ de 50 a 60% MeCN em 30 min, detecção de UV, fluxo 2,5 mL/min, [tr ((21S)-30a): 15,4
25 min, tr ((21R)-30a):14,7 min]) e o (21S)-composto 30a foi obtido em forma pura:



^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8,62 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz), 7,28-7,22 (m, 1H), 6,93-6,86 (m, 1H), 6,81-6,75 (m, 1H), 6,32 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 6,17 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz), 5,68-5,58 (m, 3H), 5,28 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz), 4,93-4,84 (m, 1H), 4,32 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 4,25-4,17 (m, 1H), 3,78-3,67 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,89-2,81 (m, 1H), 2,43-2,38 (m, 2H), 2,28-2,20 (m, 4H), 2,08 (s, 3H), 1,84 (s, 3H), 1,16 (d, 3H $J = 6,9$ Hz), 1,02 (s, 9H).

10

Síntese do composto 30b



A uma solução de 29b (586 mg, 0,76 mmol) em THF (7,5 mL) sob N_2 e a temperatura ambiente, foi adicionado TBAF 1 M em THF (1,53 mL, 2 mmol). A reação foi agitada a temperatura ambiente durante 18 horas e então extinta com uma solução saturada aquosa de NH_4Cl e extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secas com Na_2SO_4 , filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (hexano/EtOAc de 3:1 a 1:2) dando o álcool 30b (320 mg, rendimento: 80%) como um sólido branco.

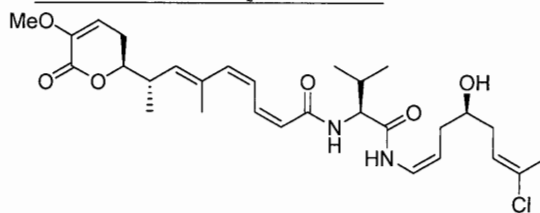
20

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8,95 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz), 7,25 (t, 1H, $J = 12,0$ Hz), 6,85 (t, 1H, $J = 11,7$ Hz),

6,73 (t, 1H, $J = 9,6$ Hz), 6,57 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 6,12 (d, 1H, $J = 11,4$ Hz), 5,67 (d, 1H, $J = 11,4$ Hz), 5,61 (dd, 1H, $J = 5,4, 3,9$ Hz), 5,63-5,58 (m, 1H), 5,44-5,35 (m, 1H), 5,26 (d, 1H, $J = 9,9$ Hz), 4,86 (q, 1H, $J = 8,1$ Hz), 4,38 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 4,24-4,16 (m, 1H), 3,81-3,71 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,96-2,92 (m, 1H), 2,86-2,79 (m, 1H), 2,41-2,37 (m, 2H), 2,28-2,14 (m, 4H), 1,82 (s, 3H), 1,61 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,14 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,02 (s, 9H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 168,7; 166,6; 161,8; 145,4; 140,3; 137,5; 134,4; 134,3; 127,7; 126,0; 124,4; 123,7; 121,1; 108,9; 108,4; 82,0; 72,1; 60,9; 55,7; 37,6; 35,0; 34,8; 33,2; 26,9; 26,5; 17,4; 16,9; 13,3.

Síntese do composto 30c



A uma solução de 29c (150 mg, 0,23 mmol) em THF (4,8 mL) sob N_2 e a temperatura ambiente, foi adicionado TBAF 1 M em THF (0,45 mL, 0,45 mmol). A reação foi agitada a temperatura ambiente durante 18 horas e então extinta com solução saturada aquosa de NH_4Cl e extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secas com Na_2SO_4 , filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (hexano/EtOAc de 3:1 a 1:2) dando o álcool 30c (90 mg, rendimento: 73%) como um sólido branco.

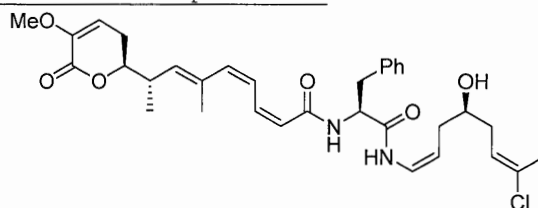
^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 9,16 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz), 7,26 (dd, 1H, $J = 12,0, 11,1$ Hz), 6,87 (dd, 1H, $J =$

11,7, 11,4 Hz), 6,79-6,70 (m, 2H), 6,14 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz), 5,68 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz), 5,63-5,58 (m, 2H), 5,27 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz), 4,85-4,76 (m, 1H), 4,35 (dd, 1H, $J = 8,4, 7,5$ Hz), 4,24-4,17 (m, 1H), 3,70-3,69 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,43 (br s, 1H), 2,89-2,76 (m, 1H), 2,42-2,36 (m, 2H), 2,21-2,14 (m, 4H), 2,03 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,13 (d, 3H $J = 6,9$ Hz), 0,96 (d, 6H, $J = 6,6$ Hz).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 169,7, 167,1, 161,8, 145,4, 140,5, 137,8, 134,6, 134,2, 131,6, 124,4, 123,9, 123,8, 120,7, 108,5, 108,4, 82,0, 59,1, 55,7, 37,5, 36,4, 33,5, 31,0, 26,5, 21,3, 19,5, 18,7, 17,4, 16,8.

EM (ES) m/z 549,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 571,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Síntese do composto 30d



15 A uma solução de 29d (11 mg, 0,02 mmol) em THF (0,32 mL) sob N_2 e a temperatura ambiente, foi adicionado TBAF 1 M em THF (0,03 mL, 0,03 mmol). A reação foi agitada a temperatura ambiente durante 18 horas e então extinta com solução saturada aquosa de NH_4Cl e extraída com EtOAc. As

20 fases orgânicas combinadas foram secas com Na_2SO_4 , filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (hexano/EtOAc de 3:1 a 1:2) dando o álcool 30d (6 mg, rendimento: 65%) como um sólido branco.

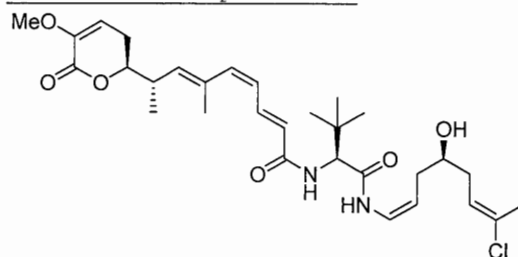
^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8,54 (d, 1H, $J = 9,9$ Hz), 7,34-7,23 (m, 5H), 7,20 (t, 1H, $J = 11,7$ Hz), 6,89

(dd, 1H, $J = 11,7, 11,4$ Hz), 6,72 (dd, 1H, $J = 9,9, 9,3$ Hz), 6,27 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 6,17 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz), 5,63-5,53 (m, 3H), 5,28 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz), 4,84-4,76 (m, 1H), 4,75-4,68 (m, 1H), 4,25-4,17 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,67-3,65 (m, 1H), 3,18 (dd, 1H, $J = 13,8, 6,3$ Hz), 3,06 (dd, 1H, $J = 13,8, 8,1$ Hz), 2,89-2,81 (m, 1H), 2,43-2,38 (m, 2H), 2,15-2,10 (m, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,92-1,87 (m, 1H), 1,84 (s, 3H), 1,16 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 168,6, 166,6, 160,8, 145,8, 140,8, 138,1, 136,8, 134,6, 134,2, 129,6, 129,0, 127,2, 124,1, 124,0, 123,4, 120,4, 108,3, 108,2, 82,0, 71,6, 55,7, 55,0, 38,4, 37,5, 36,4, 33,0, 26,5, 21,3, 17,4, 16,9.

EM (ES) m/z 597,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntese do composto 30e



A uma solução de 29e (32 mg, 0,047 mmol) em THF (1 mL) sob N_2 e a temperatura ambiente, foi adicionado TBAF 1 M em THF (0,094 mL, 0,094 mmol). A reação foi agitada a temperatura ambiente durante 18 horas e então extinta com solução saturada aquosa de NH_4Cl e extraído com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secas com Na_2SO_4 , filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por

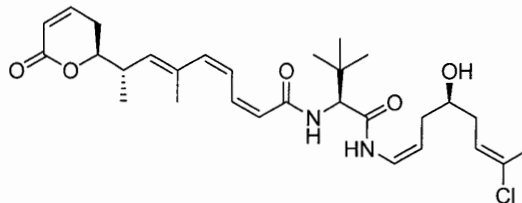
cromatografia flash (hexano/EtOAc de 3:1 a 1:2) dando o álcool 30e (14 mg, rendimento: 55%) como uma espuma branca.

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 8,97 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz), 7,71 (dd, ^1H $J = 14,7$, 11,7 Hz), 6,74 (dd, ^1H $J = 9,3$, 9,9 Hz), 6,57 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 6,15 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz), 6,03 (dd, 1H, $J = 11,7$, 11,4 Hz), 5,95 (d, 1H, $J = 14,7$ Hz), 5,65-5,58 (m, 2H), 5,35 (d, 1H, $J = 9,9$ Hz), 4,87-4,78 (m, 1H), 4,42 (d, 1H, $J = 9,3$), 4,25-4,18 (m, 1H), 3,72-3,68 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,25 (br s, 1H), 2,87-2,79 (m, 1H), 2,45-2,40 (m, 2H), 2,23-2,12 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,15 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz). 1,03 (s, 9H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 168,8, 166,5, 161,68, 145,3, 140,9, 138,2, 135,4, 134,7, 132,0, 125,68, 124,6, 123,9, 123,6, 108,6, 108,4, 81,9, 71,7, 61,3, 55,7, 37,5, 36,5, 36,3, 34,9, 33,3, 26,9, 26,7, 21,3, 17,0, 16,7.

EM (ES) m/z 563,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 585,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Síntese do composto 30f

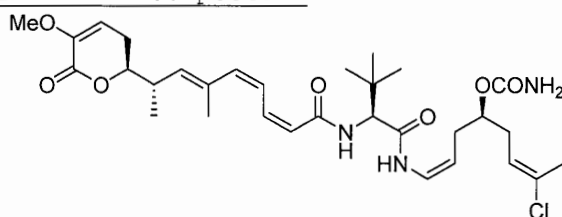


A uma solução de 29f (28 mg, 0,04 mmol) em THF (1 mL) sob N_2 e a temperatura ambiente, foi adicionado TBAF 1 M em THF (0,09 mL, 0,09 mmol). A reação foi agitada a temperatura ambiente durante 18 horas e então extinta com solução saturada aquosa de NH_4Cl e extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secas com Na_2SO_4 ,

filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (hexano/EtOAc de 3:1 a 1:2) dando o álcool 30f (17 mg; rendimento: 75%) como um sólido branco.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 9,05 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz), 7,35 (m, 2H), 7,0 (dd, 1H, $J = 11,7, 11,4$ Hz), 6,73 (dd, 1H, $J = 9,6, 8,7$ Hz), 6,56 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 6,05 (m, 3H), 5,63-5,58 (m, 2H), 5,30 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz), 4,78 (m, 1H), 4,50 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 3,68 (m, 1H), 3,48 (br s, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,42-2,36 (m, 2H), 2,22-2,11 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,14 (d, 3H $J = 6,6$ Hz), 1,03 (s, 9H).

Síntese do composto 1



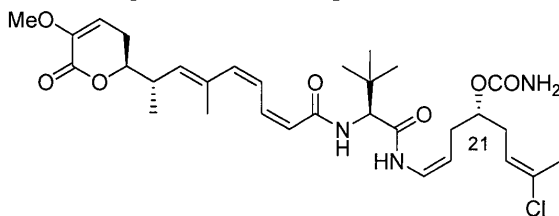
A uma solução de 30a (300 mg, 0,53 mmol) em diclorometano (7,5 mL) a 0°C , foi adicionado isocianato de tricloro-acetila (TCAI) (76 μL , 0,64 mmol). A reação foi agitada a 0°C durante 30 min e então óxido de alumínio neutro foi adicionado. A mistura foi agitada durante 5-30 min e então foi embebida em uma almofada de óxido de alumínio. O produto foi lavado usando uma mistura de DCM/MeOH 50:1. O filtrado foi evaporado a vácuo dando o produto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna (hexano/EtOAc de 2:1 a 1:2). O composto 1 (0,26 g, rendimento: 81%) foi obtido como um sólido branco e exibiu

características espectroscópicas e físicas (^1H , ^{13}C RMN e EM) equivalentes àsquelas reportadas no exemplo 2.

O isômero (21S)- de composto 1 foi obtido por quaisquer destes dois métodos:

5 A.- seguindo o mesmo procedimento partindo da mistura de isômeros (21R)- e (21S)-composto 30a e separação final de (21S)-composto 1 por HPLC semipreparativa de fase reversa (SymmetryPrep C18 7 μm , 7,8 x 150 mm, gradiente $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}$ de 50 a 100% MeOH em 30 min, detecção de UV, fluxo
10 2,5 mL/min, [tr ((21S)-1): 19,2 min, tr ((21R)-1): 19,8 min]).

B.- seguindo o mesmo procedimento como revelado para o composto 1, mas partindo do (21S)-composto 30a puro.

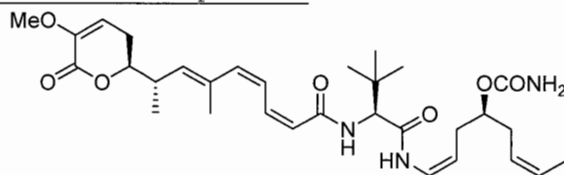


15 ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 8,69 (d, 1H, $J = 10,5$ Hz), 7,30 (t, 1H, $J = 11,5$ Hz), 6,90 (t, 1H, $J = 11,5$ Hz), 6,86-6,82 (m, 1H), 6,34 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 6,17 (d, 1H, $J = 11,5$ Hz), 5,66 (d, 1H, $J = 11,5$ Hz), 5,64-5,62 (m, 1H), 5,59-5,56 (m, 1H), 5,29 (d, 1H, $J = 9,5$ Hz), 4,81-4,77 (m,
20 1H), 4,50-4,45 (m, 1H), 4,42 (d, 1H, $J = 9,5$ Hz), 4,25-4,20 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,89-2,81 (m, 1H), 2,44-2,31 (m, 5H), 2,24-2,17 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,84 (s, 3H), 1,16 (d, 3H, $J = 6,5$ Hz), 1,04 (s, 9H).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 168,4, 166,1, 157,2,
25 148,3, 145,2, 140,2, 137,4, 134,1, 134,0, 132,0, 124,7,

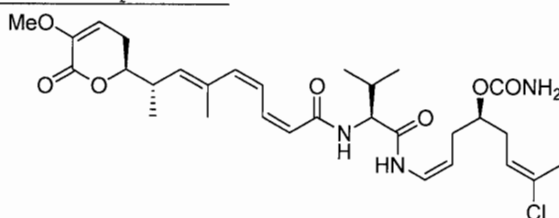
124,2, 122,4, 120,7, 108,1, 104,7, 81,8, 75,0, 60,8, 55,4,
37,2, 34,8, 32,5, 30,3, 26,7, 26,2, 21,0, 17,1, 16,6.

Síntese do composto 4



5 A uma solução de 30b (56 mg, 0,105 mmol) em
diclorometano (1 mL) a 0°C, foi adicionado isocianato de
tricloroacetila (15 µL, 0,126 mmol). A reação foi agitada a
0°C durante 30 min e então óxido de alumínio neutro foi
adicionado. A mistura foi agitada durante 5-30 min e então
10 foi embebida em uma almofada de óxido de alumínio. O
produto foi lavado usando uma mistura de DCM/MeOH 50:1. O
filtrado foi evaporado a vácuo dando o produto bruto que
foi purificado por cromatografia em coluna (hexano/EtOAc de
3:1 a 1:2). O composto 4 (57,6 mg, rendimento: 96%) foi
15 obtido como uma espuma branca e exibiu características
espectroscópicas e físicas (¹H, ¹³C RMN e EM) equivalentes
àquelas reportadas no exemplo 3.

Síntese do composto 5

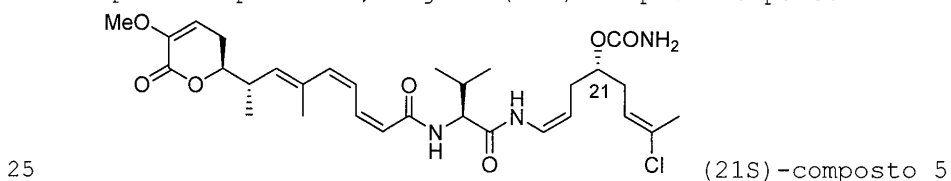


20 A uma solução de 30c (115 mg, 0,21 mmol) em
diclorometano (2 mL) a 0°C, foi adicionado isocianato de
tricloroacetila (27 µL, 0,23 mmol). A reação foi agitada a

0°C durante 30 min e então óxido de alumínio neutro foi adicionado. A mistura foi agitada durante 5-30 min e então foi embebida em uma almofada de óxido de alumínio. O produto foi lavado usando uma mistura de DCM/MeOH 50:1. O filtrado foi evaporado a vácuo dando o produto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna (hexano/EtOAc de 3:1 a 1:2). O composto 5 (71 mg, rendimento: 57%) foi obtido como uma espuma branca e exibiu características espectroscópicas e físicas (^1H , ^{13}C RMN e EM) equivalentes àquelas reportadas no exemplo 3.

A mistura final de isômeros (15 mg) foi separada por HPLC semipreparativa de fase reversa (SymmetryPrep C18 7 μm , 7,8 x 150 mm, gradiente $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}$ de 50 a 70% MeOH em 75 min, detecção de UV, fluxo 2,5 mL/min, [tr ((15R)-7): 18,15 min, tr ((15S)-7): 19,62 min) e foi obtido 3,1 mg de (15R)-composto 7 puro e 2,9 mg de (15S)-composto 7 puro:

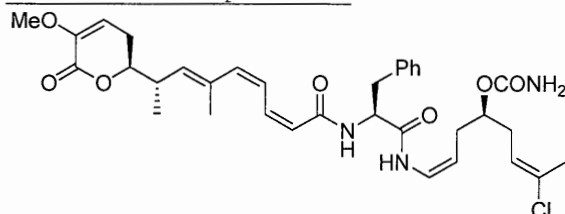
O isômero (21S)- do composto 5 foi isolado quando 5 foi purificado por HPLC semipreparativa de fase reversa (SymmetryPrep C8, gradiente $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN}$ desde 45 até 50% MeCN em 30 min, detecção de UV, fluxo 4,7 mL/min, [tr ((21S)-5): 21,6 min, tr ((21R)-5): 23,6 min). Partindo de uma amostra (50 mg) que continha ambos os isômeros, depois da separação acima mencionada, foi obtido 39 mg de (21R)-composto 5 puro e 6,1 mg de (21S)-composto 5 puro.



^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 8,74 (d, 1H, $J = 10,5$ Hz), 7,29 (dd, 1H, $J = 11,7, 11,4$ Hz), 6,94 (dd, 1H, $J = 11,7, 11,4$ Hz), 6,84 (dd, 1H, $J = 10,5, 9,3$ Hz), 6,22 (m, 2H), 5,68 (d, 1H, $J = 11,5$ Hz), 5,63 (m, 2H), 5,42 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 4,81 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,91 (m, 1H), 2,49-2,38 (m, 3H), 2,35-2,31 (m, 2H), 2,24-2,17 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,15 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 0,99 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 0,96 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz).

10 EM (ES) m/z 592,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Síntese do composto 31



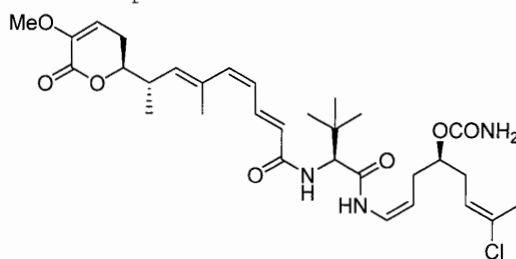
A uma solução de 30d (5 mg, 0,008 mmol) em diclorometano (0,7 mL) a 0°C , foi adicionado isocianato de tricloroacetila (1,1 μL , 0,009 mmol). A reação foi agitada a 0°C durante 30 min e então óxido de alumínio neutro foi adicionado. A mistura foi agitada durante 5-30 min e então foi embebida em uma almofada de óxido de alumínio. O produto foi lavado usando uma mistura de DCM/MeOH 50:1. O filtrado foi evaporado a vácuo dando o produto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna (hexano/EtOAc de 3:1 a 1:2). O composto 31 (3,5 mg, rendimento: 66%) foi obtido como um sólido branco

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8,43 (d, 1H, $J = 10,5$ Hz), 7,29-7,19 (m, 6H), 6,91 (dd, 1H, $J = 11,7, 11,4$ Hz),

6,77 (br dd, 1H, $J = 10,2, 9,6$ Hz), 6,51 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 6,16 (d, 1H, $J = 11,4$ Hz), 5,69-5,63 (m, 2H), 5,59-5,54 (m, 1H), 5,31 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 5,12 (br s, 1H), 4,91-4,84 (m, 1H), 4,76-4,70 (m, 1H), 4,31-4,13 (m, 2H, CH-
 5 5), 3,66 (s, 3H), 3,20 (dd, 1H, $J = 13,5, 6,9$ Hz), 3,09 (dd, 1H, $J = 13,5, 6,6$ Hz), 2,89-2,81 (m, 1H), 2,48-2,35 (m, 2H), 2,28-2,23 (m, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,01-1,90 (m, 1H), 1,81 (s, 3H), 1,15 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 168,9, 166,5, 161,9,
 10 157,1, 145,4, 140,6, 137,9, 136,4, 134,4, 133,9, 132,1, 129,7, 128,8, 127,2, 124,6, 124,6, 122,7, 120,7, 108,5, 105,6, 82,1, 74,8, 55,7, 54,6, 38,7, 37,2, 33,1, 30,5, 26,2, 21,2, 17,3, 16,4.

Síntese do composto 8



15

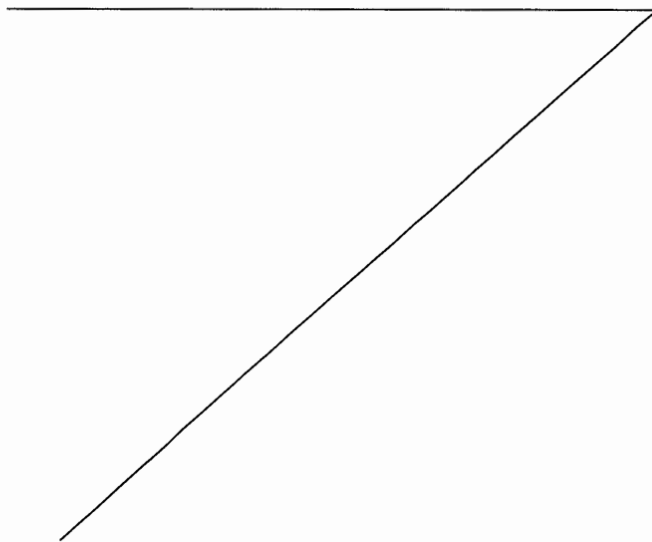
A uma solução de 30e (13 mg, 0,023 mmol) em diclorometano (1,7 mL) a 0°C, foi adicionado isocianato de tricloroacetila (3 μl , 0,025 mmol). A reação foi agitada a 0°C durante 30 min e então óxido de alumínio neutro foi
 20 adicionado. A mistura foi agitada durante 5-30 min e então foi embebida em uma almofada de óxido de alumínio. O produto foi lavado usando uma mistura de DCM/MeOH 50:1. O filtrado foi evaporado a vácuo dando o produto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna (hexano/EtOAc de

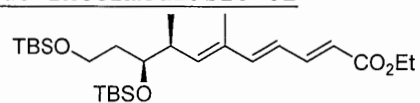
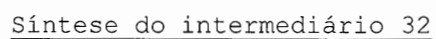
3:1 a 1:2). O composto 8 (14,3 mg, rendimento: 100%) foi obtido como um sólido branco e exibiu características espectroscópicas e físicas (^1H , ^{13}C RMN e EM) equivalentes àquelas reportadas no exemplo 4.

5

EXEMPLO 9

O esquema 6 representa um processo sintético para vários compostos da invenção.

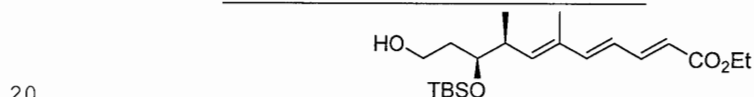




A uma solução de 4-fosfonocrotonato de trietila (3,7 g, 14,66 mmol) e 18-coroa-6 (6,2 g, 23,46 mmol) em THF seco (59 mL) agitada sob atmosfera de argônio a -78°C foi adicionado gota a gota KHMDs (28,1 mL, 14,07 mmol). Depois de 15 min foi adicionado gota a gota aldeído 12 (2,35 g, 5,86 mmol) e agitado durante 20 horas a temperatura ambiente. Então, a reação foi extinta com solução de NH₄Cl saturada (200 mL) e diluída com EtOAc. A fase orgânica foi seca (Na₂SO₄) e evaporada sob pressão reduzida. A purificação por cromatografia em coluna (hexano/EtOAc de 20:1 a 10:1) proporcionou 2,7 g (rendimento: 93%) de trieno 32.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,31 (dd, 1H, J = 11,2, 15,3 Hz), 6,53 (d, 1H, J = 15,0 Hz), 6,21 (dd, 1H, J = 11,7, 13,8 Hz), 5,84 (d, 1H, J = 15,1 Hz), 5,61 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 4,17 (m, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 1,78 (s, 3H), 1,67 (m, 2H), 1,26 (m, 3H), 0,94 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 0,87 (s, 18H), 0,01 (m, 12H).

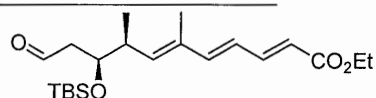
Síntese do intermediário 33



A uma solução de 32 (3,75 g, 7,54 mmol) em EtOH (38 mL), foi adicionado p-tolueno-sulfonato de piridínio (663 mg, 2,64 mmol). A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante 17 horas. Então, o solvente
25 foi removido sob pressão reduzida e o óleo resultante foi purificado por cromatografia em coluna (hexano/EtOAc de 4:1 a 1:1) proporcionando 2,11 g (rendimento: 73%) de álcool 33.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,31 (dd, 1H, $J = 10,8$, 15,0 Hz), 6,52 (d, 1H, $J = 15,3$ Hz), 6,23 (dd, 1H, $J = 11,1$, 15,0 Hz), 5,86 (d, 1H, $J = 15,3$ Hz), 5,52 (d, 1H, $J = 9,9$ Hz), 4,18 (q, 2H, $J = 7,5$ Hz), 3,72 (m, 3H), 2,73 (m, 1H), 1,82 (s, 3H), 1,68 (m, 2H), 1,28 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 0,98 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 0,88 (s, 9H), 0,08 (m, 6H).

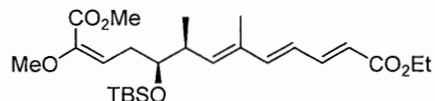
Síntese do intermediário 34



O álcool 33 (130 mg, 0,34 mmol) foi agitado a temperatura ambiente em DCM (3,4 mL) sob uma atmosfera inerte e foi adicionado em uma porção periodinano (DMP) (288,5 mg, 0,68 mmol). A reação foi agitada até a conclusão (TLC, aproximadamente 1 hora) e então foi extinta com NaHCO_3 (solução saturada), extraído com DCM, lavada com salmoura, seca com sulfato de magnésio, filtrada e concentrada a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com EtOAc/hexano 1:4 rendendo aproximadamente 125 mg (rendimento: 96%) de aldeído 34 como um óleo incolor.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 9,79 (s, 1H), 7,31 (dd, 1H, $J = 11,1$, 15,3 Hz), 6,52 (d, 1H, $J = 15,3$ Hz), 6,25 (dd, 1H, $J = 11,1$, 15,3 Hz), 5,87 (d, 1H, $J = 15,3$ Hz), 5,48 (d, 1H, $J = 10,5$ Hz), 4,19 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 4,03 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,54 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,29 (t, 3H, $J = 6,9$ Hz), 1,01 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 0,88 (s, 9H), 0,06 (m, 6H).

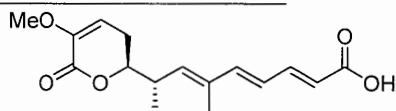
Síntese do intermediário 35



A uma solução de fosfonato (170 mg, 0,67 mmol) e 18-coroa-6 (357 mg, 1,35 mmol) em THF seco (10 mL) agitada sob atmosfera de argônio a -78°C foi adicionado gota a gota 5 KHMDS (1,34 mL, 0,67 mmol). Depois de 15 min foi adicionada gota a gota uma solução de aldeído 34 (170 mg, 0,45 mmol) em THF seco (8,5 mL) ao longo de um período de 30 min e agitada a -78°C durante 90 min. Então, a reação foi extinta com solução de NH₄Cl saturada, aquecida até temperatura 10 ambiente e diluída com diclorometano. A fase orgânica foi seca (Na₂SO₄) e evaporada sob pressão reduzida. A purificação por cromatografia em coluna (hexano/EtOAc de 20:1 a 10:2) proporcionou 170 mg (rendimento: 82%) de (E)-35.

15 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,29 (dd, 1H, J = 10,8, 15,3 Hz), 6,50 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 6,19 (dd, 1H, J = 10,8, 15,0 Hz), 5,83 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 5,48 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 5,33 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 4,17 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,61 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,73 (m, 1H), 2,57 (m, 20 2H), 1,71 (s, 3H), 1,25 (m, 3H), 0,97 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 0,88 (s, 9H), 0,03 (m, 6H).

Síntese do intermediário 36



LiOH (15,8 mg, 0,66 mmol) foi adicionado a uma 25 solução de éster 35 (140 mg, 0,30 mmol) em 20% água/dioxano (7 mL) e a mistura foi agitada durante 4 horas a 60°C. A

mistura foi esfriada, diluída com DCM e lavada com HCl (0,5N, 10 mL). A fase aquosa foi extraída repetidamente com DCM e as camadas orgânicas combinadas foram secas com Na₂SO₄, filtradas e evaporadas dando o produto bruto

5 diácido que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional.

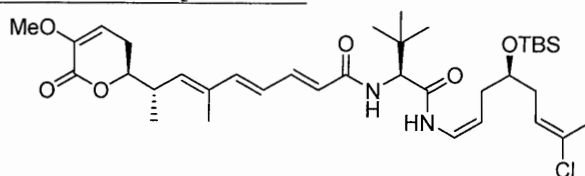
HCl concentrado (43 µL) foi adicionado a uma solução de produto bruto em MeOH (5,2 mL) e a mistura resultante foi agitada durante 1 hora a temperatura

10 ambiente. Então, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o óleo resultante foi purificado por cromatografia em coluna (hexano/EtOAc de 1:4 a EtOAc/MeOH 5:1) proporcionando 72 mg (rendimento: 70%) do ácido 36 como um óleo incolor.

15 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,40 (dd, 1H, J = 10,8, 15,0 Hz), 6,57 (d, 1H, J = 15,0 Hz), 6,31 (dd, 1H, J = 11,4, 15,3 Hz), 5,89 (d, 1H, J = 15,0 Hz), 5,60 (m, 1H), 5,52 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 4,22 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,90 (m, 1H), 2,38 (m, 2H), 1,84 (s, 3H), 1,15 (d, 3H, J = 6,9

20 Hz).

Síntese do composto 37



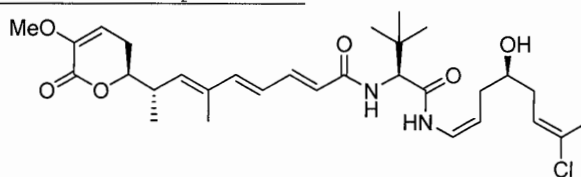
A uma solução de amina 27a (37,6 mg, 0,093 mmol) em DCM/DMF (10:1, 1,3 mL), foi adicionada uma solução de

25 ácido 36 (30 mg, 0,103 mmol) em DCM seco, sob atmosfera de argônio e então foi esfriada a 0°C. DIPEA (26 µL, 0,14

mmol), HOAt (12,7 mg, 0,093 mmol) e HATU (35,4 mg, 0,093 mmol) foram adicionados à solução e depois de 30 min, o banho frio foi removido. A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante 3 h, extinta com uma solução saturada aquosa de NH_4Cl , vertida em água e extraída com DCM. As fases orgânicas combinadas foram secas com Na_2SO_4 , filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (hexano/EtOAc de 2:1 a 1:4) dando a amida 37 (34,7 mg, rendimento: 55%) como um óleo.

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7,88 (d, ^1H J = 10,5 Hz), 7,26 (dd, 1H, J = 14,4, 11,4 Hz), 6,72 (dd, 1H, J = 9,9, 9,6 Hz), 6,50 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 6,31-6,22 (m, 2H), 5,94 (d, 1H, J = 14,7 Hz), 5,61-5,54 (m, 2H), 5,44 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 4,87-4,79 (m, 1H), 4,45 (d, 1H, J = 9,3), 4,24-4,16 (m, 1H), 3,77-3,44 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,96-2,2,81 (m, 1H), 2,39-2,35 (m, 2H), 2,16-2,15 (m, 4H), 2,01 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,14 (d, 3H, J = 6,6 Hz). 1,02 (s, 9H), 0,87 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), 0,05 (s, 3H).

Síntese do composto 38



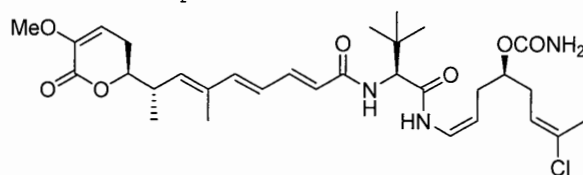
20

A uma solução de 37 (28 mg, 0,04 mmol) em THF (0,6 mL) sob N_2 e a temperatura ambiente, foi adicionado TBAF 1 M em THF (83 μL , 0,08 mmol). A reação foi agitada a temperatura ambiente durante 18 horas e então extinta com solução saturada aquosa de NH_4Cl e extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secas com Na_2SO_4 ,

filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (hexano/EtOAc de 3:1 a 1:2) dando o álcool 38 (22 mg, rendimento: 96%) como um sólido branco.

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 9,06 (d, 1H, $J = 9,9$ Hz), 7,24 (dd, 1H, $J = 14,7, 10,5$ Hz), 6,76 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz), 6,74 (dd, 1H, $J = 9,6, 9,6$ Hz), 6,50 (d, 1H, $J = 15,3$ Hz), 6,25 (dd, 1H, $J = 15,3, 11,1$ Hz), 5,99 (d, 1H, $J = 14,7$ Hz), 5,65-5,60 (m, 2H), 5,45 (d, 1H, $J = 9,9$ Hz), 4,87-4,81 (m, 1H), 4,45 (d, 1H, $J = 9,3$), 4,24-4,16 (m, 1H), 3,74-3,64 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,22-3,17 (m, 1H), 2,95-2,82 (m, 1H), 2,40-2,35 (m, 2H), 2,23-2,16 (m, 4H), 2,05 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,13 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,03 (s, 9H).

Síntese do composto 3



15

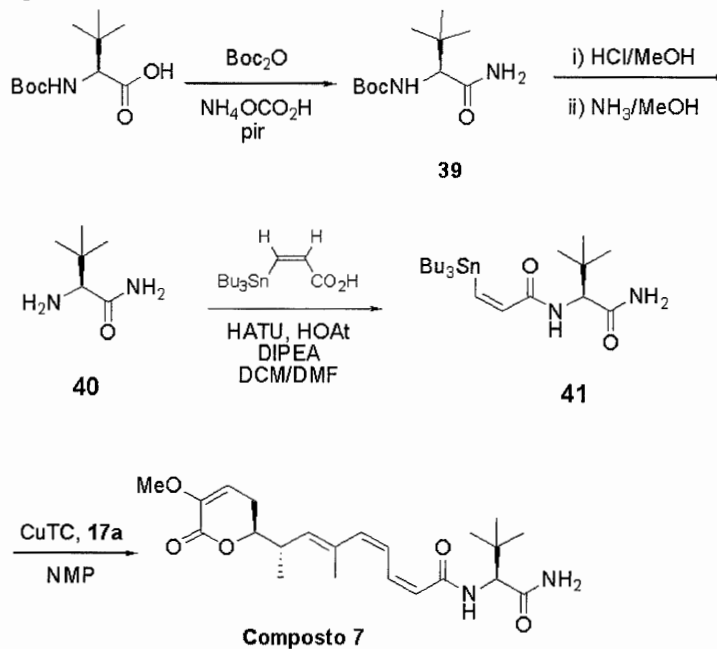
A uma solução de composto 38 (20 mg, 0,04 mmol) em diclorometano (0,35 ml) a 0°C , foi adicionado isocianato de tricloroacetila (5,1 μL , 0,04 mmol). A reação foi agitada a 0°C durante 30 min e então óxido de alumínio neutro foi adicionado. A mistura foi agitada durante 5-30 min e então foi embebida em uma almofada de óxido de alumínio. O produto foi lavado usando uma mistura de DCM/MeOH 50:1. O filtrado foi evaporado a vácuo dando o produto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna (hexano/EtOAc de 1:1 a 1:3). O composto 3 (13,6 mg, rendimento: 63%) foi obtido como uma espuma branca e exibiu

25

características espectroscópicas e físicas (^1H , ^{13}C RMN e EM) equivalentes às reportadas no exemplo 3.

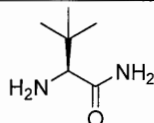
EXEMPLO 10

O esquema 7 representa um processo sintético para o composto 7.



Esquema 7

Síntese do intermediário 40

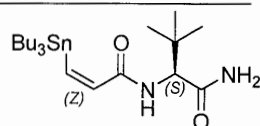


A uma solução de Boc-terc-LeuCONH₂ 39 (preparado seguindo o procedimento descrito em Pozdnev, V. F., Tetrahedron Letters 1995, 36, 7115-7118) (1,9 g, 8,26 mmol) em MeOH, foram adicionados 66 mL de uma solução 1,25 M de HCl em MeOH. A mistura de reação foi agitada durante 2

horas a temperatura ambiente e então foi concentrada sob pressão reduzida. Então, o sólido foi suspenso em MeOH e neutralizado com hidróxido de amônio concentrado. O solvente foi removido por evaporação giratória e o produto
 5 bruto foi dissolvido em diclorometano. A solução foi seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada dando 730 mg (rendimento: 68%) do intermediário 40 como um sólido branco.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 6,65-6,55 (br s, 1H),
 10 5,65-5,55 (br s, 1H), 3,18 (s, 1H), 1,65-1,55 (br s, 2H), 1,05 (s, 9H).

Síntese do intermediário 41

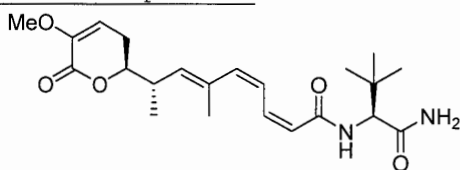


A uma solução de amina 40 (100 mg, 0,77 mmol) em
 15 DCM/DMF (10:1, 7,7 mL), foi adicionada uma solução de ácido (Z)-3-tributil-estanil-propenóico (306 mg, 0,85 mmol) em DCM seco, sob atmosfera de argônio e então foi esfriada a 0°C. DIPEA (0,27 mL, 1,54 mmol), HOAt (115,6 mg, 0,85 mmol) e HATU (323 mg, 0,85 mmol) foram adicionados à solução e
 20 depois de 30 min, o banho frio foi removido. A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante 2 h, extinta com uma solução saturada aquosa de NH_4Cl , vertida em água e extraída com DCM. As fases orgânicas combinadas foram secas com Na_2SO_4 , filtradas e concentradas. O resíduo
 25 foi purificado por cromatografia flash (hexano/EtOAc de 10:1 a 1:1) dando a amida 41 (228 mg, rendimento: 63%) como uma espuma branca.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 6,99 (d, 1H, $J = 12,3$ Hz), 6,77 (d, 1H, $J = 12,3$ Hz), 6,47 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz), 6,38 (br s, 1H), 6,12 (br s, 1H), 4,46 (d, 1H, $J = 9,9$ Hz), 1,48-1,40 (m, 6H), 1,31-1,19 (m, 12H), 1,00 (s, 9H), 0,89-0,83 (m, 9H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 173,4, 166,6, 153,4, 136,6, 60,0, 35,0, 29,6, 27,6, 26,8, 14,0, 11,7.

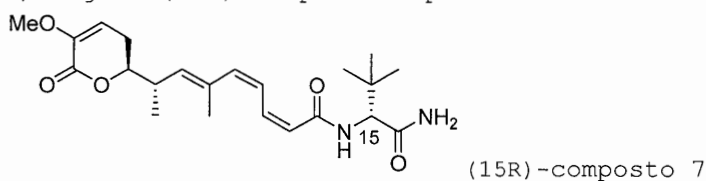
Síntese do composto 7



A uma solução de alquenil-estanano 41 (227,6 mg, 0,48 mmol) e 17a (200,9 mg, 0,58 mmol) em NMP (5 mL) a 0°C , foi adicionado tiofeno-carboxilato de cobre (19,1 mg, 0,10 mmol). A reação foi agitada a 0°C durante 45 min e 20 min a temperatura ambiente. Então, a mistura de produto bruto foi filtrada através de um tampão de alumina neutra, lavada com EtOAc/Éter 50:50 e os filtrados combinados foram lavados com HCl a 0,1%. A solução orgânica foi seca e evaporada dando o produto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna (dicloro-metano/MeOH de 100:1 a 10:1) dando o composto 7 (65,7 mg, rendimento: 34%) como uma espuma branca. Este produto sintético exibiu características espectroscópicas e físicas (^1H , ^{13}C RMN e EM) equivalentes às aquelas reportadas no exemplo 3.

O isômero (15R)- de composto 7 foi obtido quando uma mistura racêmica do aminoácido (Boc-terc-LeuCONH₂) foi usada para levar a cabo estas reações. A mistura final de

isômeros (15 mg) foi separada por HPLC semipreparativa de fase reversa (SymmetryPrep C18 7 μ m, 7,8 x 150 mm, gradiente H₂O:MeOH de 50 a 70% MeOH em 75 min, detecção de UV, fluxo 2,5 mL/min, [tr ((15R)-7): 18,15 min, tr ((15S)-7)]: 19,62 min) e foi obtido 3,1 mg de (15R)-composto 7 puro e 2,9 mg de (15S)-composto 7 puro:

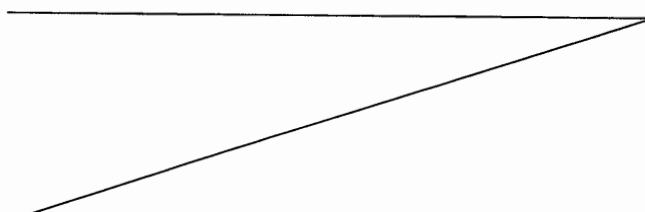


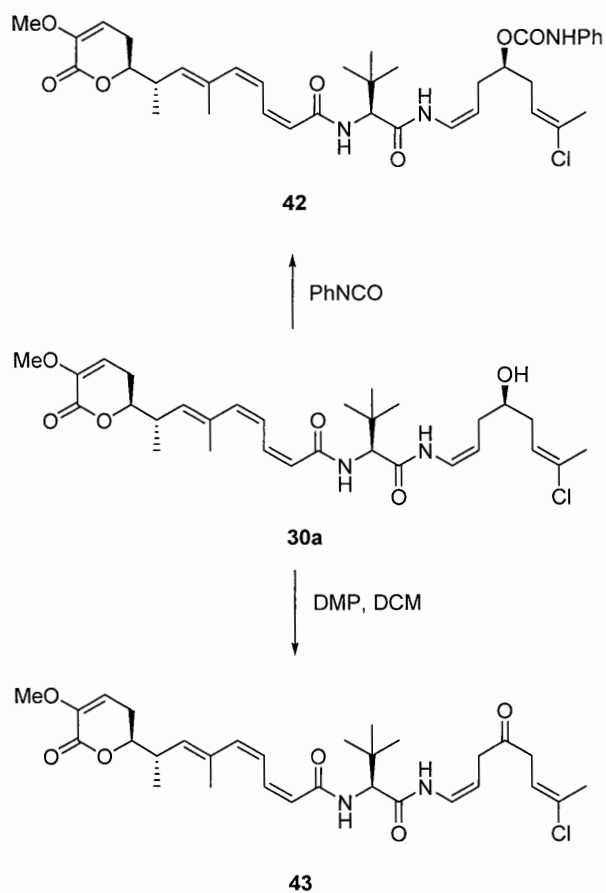
¹H RMN (MeOD, 500 MHz) δ : 7,23 (dd, 1H, J = 12,5, 11,5 Hz), 6,94 (dd, 1H, J = 12,5, 11,5 Hz), 6,18 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 5,91-5,88 (m, 1H), 5,86 (t, 1H, J = 4,5 Hz), 5,34 (d, 1H, J = 10,0 Hz), 4,33-4,28 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,92-2,88 (m, 1H), 2,47-2,44 (m, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,17 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,02 (s, 9H).

¹³C RMN (MeOD, 125 MHz) δ : 175,3, 168,6, 164,0, 146,0, 140,8, 138,2, 135,4, 135,4, 125,5, 121,9, 111,1, 83,5, 61,8, 55,9, 38,4, 35,0, 27,2, 27,1, 17,3, 16,8.

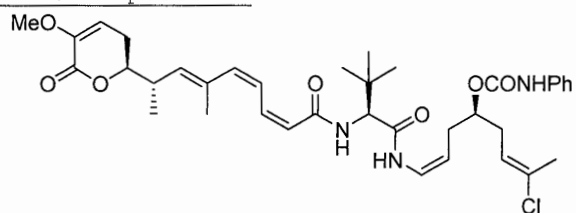
EXEMPLO 11

O esquema 8 representa os processos para obter os compostos 42 e 43.





Esquema 8

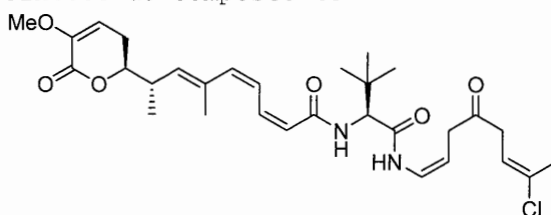
Síntese do composto 42

- 5 A uma solução de álcool 30a (5 mg, 8,8 μ mol) em piridina (0,45 mL), fenil-isocianato (29 mL, 0,27 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada a temperatura ambiente durante 20 horas e então extinta com solução saturada

aquosa de NH_4Cl e extraído com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secas com Na_2SO_4 , filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (hexano/EtOAc de 20:1 a 1:1) dando o composto 42 (2,7 mg, rendimento: 44%) como um sólido branco.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8,81-8,77 (m, 1H), 7,46-7,43 (m, 2H), 7,34-7,23 (m, 3H), 7,11-7,06 (m, 2H), 6,88-6,77 (m, 2H), 6,39 (d, 1H, $J = 9,9$ Hz), 6,10 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz), 5,67-5,57 (m, 3H), 5,27 (d, 1H, $J = 9,9$ Hz), 4,85-4,78 (m, 1H), 4,62-4,56 (m, 1H), 4,54 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 4,25-4,17 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,87-2,80 (m, 1H), 2,41-2,38 (m, 5H), 2,21-2,13 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,16 (d, 3H $J = 6,6$ Hz), 1,07 (s, 9H).

Síntese do composto 43



15

O álcool 30a (5 mg, 8,88 μmol) foi agitado a temperatura ambiente em DCM (0,1 mL) sob uma atmosfera inerte e periodinano (7,5 mg, 0,018 mmol) foi adicionado em uma porção. A reação foi agitada até conclusão (TLC, aproximadamente 1 hora) e então foi extinta com NaHCO_3 (solução saturada), extraída com DCM, lavada com salmoura, seca com sulfato de magnésio, filtrada e concentrada a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com EtOAc/hexano 1:1 rendendo aproximadamente 4,5 mg (rendimento: 90%) da cetona 43 como um óleo incolor.

25

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8,32 (d, 1H, $J = 9,9$ Hz), 7,31-7,23 (m, 1H), 6,91 (dd, 1H, $J = 11,7, 11,4$ Hz), 6,84 (dd, 1H, $J = 9,9, 8,7$ Hz), 6,26 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 6,18 (d, 1H, $J = 11,4$ Hz), 5,78-5,73 (m, 1H), 5,68 (d, 1H, $J = 11,4$ Hz), 5,64-5,61 (m, 1H), 5-30-5,27 (m, 1H), 4,94-4,86 (m, 1H), 4,41 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 4,25-4,17 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,18 (dd, 4H, $J = 18,3, 7,2$ Hz), 2,89-2,75 (m, 1H), 2,44-2,38 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,84 (s, 3H), 1,16 (d, 3H $J = 6,9$ Hz), 1,05 (s, 9H).

10 EXEMPLO 12: BIOENSAIOS PARA A DETECÇÃO DE ATIVIDADE ANTITUMORAL

O objetivo deste ensaio é avaliar a atividade citostática (habilidade para atrasar ou deter o crescimento celular tumoral) ou citotóxica (habilidade de matar células tumorais) *in vitro* das amostras que estão sendo testadas.

Linhagens celulares

Nome	N° ATCC	Espécie	Tecido	Características
A549	CCL-185	ser humano	pulmão	carcinoma de pulmão (NSCLC)
HT29	HTB-38	ser humano	colo	adenocarcinoma colorrectal
MDA-MB-231	HTB-26	ser humano	mama	adenocarcinoma de mama

Avaliação da atividade citotóxica usando o ensaio colorimétrico SRB

Um tipo de ensaio colorimétrico, usando reação de sulforodamina B (SRB) foi adaptado para a medição quantitativa de crescimento celular e viabilidade (seguindo a técnica descrita por Skehan P et al. J. Natl. Cancer Inst. 1990, 82, 1107-1112).

Esta forma de ensaio emprega microplacas de cultura celular de 96 poços SBS-padrão (Faircloth et al. Methods in cell science, 1988, 11(4), 201-205; Mosmann et al, Journal of. Immunological. Methods, 1983, 65(1-2), 55-
5 63). Todas as linhagens celulares usadas neste estudo, derivadas de tipos diferentes de câncer humano, foram obtidas da *American Type Culture Collection* [Coleção de cultura de tipo americana] (ATCC).

As células foram mantidas em meio Eagle
10 modificado por Dulbecco (DMEM) suplementado com soro fetal bovino (FBS) a 10%, L-glutamina 2 mM, 100 U/mL de penicilina e 100 U/mL de estreptomicina a 37°C, 5% de CO₂ e 98% de umidade. Para estes experimentos, as células foram colhidas culturas subconfluentes usando tripsinização e
15 ressuspensas em meio recente antes de contar e inocular em placa.

As células foram semeadas em placas de microtitulação de 96 poços em 5×10^3 células por poço em alíquotas de 150 µL e foi permitido que se unissem a
20 superfície da placa durante 18 horas em meio livre de fármaco. Uma placa de controle (não tratada) de cada linhagem celular foi fixada (tal como descrito abaixo) e usada como valor de referência de tempo zero. Subsequentemente, amostras de teste foram adicionadas às
25 culturas de dez diluições seriais, em alíquotas de 50 µL, variando desde 10 até 0,00262 µg/mL. Depois de 48 horas de exposição, o efeito antitumoral foi estimado pelo método SRB: Brevemente, as células foram lavadas duas vezes com PBS, fixadas durante 15 min em solução de glutaraldeído a

1%, enxaguadas duas vezes em PBS e coradas em solução de SRB a 0,4% durante 30 min a temperatura ambiente. Então, as células foram enxaguadas várias vezes com solução de ácido acético 1% e seca ao ar. Então, o SRB foi extraído em
5 solução de trizma base 10 mM e absorbância foi medida em um leitor de placa espectrofotométrico automático a 490 nm. A sobrevivência celular foi expressa como porcentagem do crescimento celular de controle. O efeito final da amostra sendo testada foi estimado aplicando o algoritmo NCI (Boyd
10 MR e Paull KD. Drug Dev. Res. 1995, 34, 91-104).

Usando a media + DP de culturas em triplicata, uma curva de resposta à dose foi gerada automaticamente usando análise de regressão não linear. Três parâmetros de referencia foram calculados (algoritmo NCI) por
15 interpolação automática: IC₅₀ = concentração que produz 50% de inibição de crescimento; ICT = inibição do crescimento total (efeito citostático) e CL₅₀ = concentração que produz 50% de morte celular líquida (efeito citotóxico).

Protocolo do ensaio antimitótico

20 A razão mitótica das culturas celulares (porcentagem de células detidas em mitose) foi estimada usando um imunoensaio em microplaca de 96 poços específico que detecta quantitativamente um marcador mitótico específico. Células HeLa (carcinoma de colo de útero-h,
25 ATCC nº CCL-2) foram incubadas durante 18 horas na presença ou ausência das amostras que estão sendo tratadas. Subsequentemente, as células foram lavadas com PBS e lisadas em gelo em 75 µL de tampão de lise preparado recentemente (EGTA 1 mM (pH 7,5), PMSF 0,5 mM e NaVO₃ 1 mM)

durante 30 min. Uma alíquota do extrato celular (60 μ L) foi transferida a uma placa de ELISA de superfície de alta ligação e seca em um Speed-vac durante 2 h a temperatura ambiente. Então, as placas foram bloqueadas em 100 μ L. PBS-
5 1% BSA durante 30 min a 30°C e sequencialmente incubada com anticorpo monoclonal de rato primário anti-MPM2 (Upstate Biotechnology, cat n° 05-368) durante 18 h a 4°C e anticorpo secundário conjugado com peroxidase apropriado durante 1 h a 30°C. Depois de lavagem intensiva em Tween-20
10 a 0,02%, a reação a peroxidase foi realizada usando 30 μ L de TMB (3,3',5,5'-tetrametil-benzidina) durante 30 min a 30°C. A reação foi parada adicionando 30 μ L de uma solução de H₂SO₄ a 4%. O ensaio foi quantificado medindo a D.O. a 450 nm em espectrofotômetro de microplaca. Os resultados
15 foram expressos como CI₅₀, concentração de amostra que produz detenção mitótica de 50% em culturas celulares tratadas, quando comparadas às culturas de controle não tratadas.

As tabelas 9 e 10 ilustram os dados da atividade
20 biológica de compostos da presente invenção.

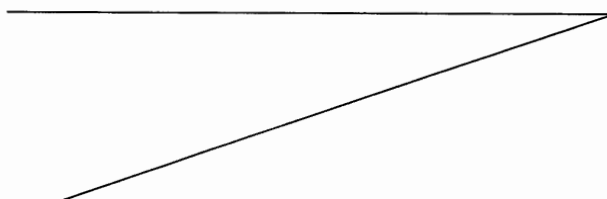


Tabela 9. Ensaio de citotoxicidade - Dados de atividade
(molar)

		composto 1	composto 2	composto 3	composto 4
MDA-MB-231	IC ₅₀	4,45E-10	9,85E-09	9,24E-10	6,13E-10
	ICT	9,90E-10	2,15E-08	2,47E-09	1,49E-09
	CL ₅₀	2,80E-09	7,20E-08	9,57E-09	8,23E-09
HT29	IC ₅₀	4,62E-10	8,31E-09	4,45E-10	< 4,31E-10
	ICT	6,10E-10	1,09E-08	7,59E-10	9,28E-10
	CL ₅₀	9,90E-10	1,72E-08	> 1,65E-07	1,12E-09
A549	IC ₅₀	3,79E-10	8,63E-09	1,02E-09	5,95E-10
	ICT	1,09E-09	2,37E-08	4,29E-09	2,45E-09
	CL ₅₀	> 1,65E-07	1,65E-05	> 1,65E-07	> 1,64E-06

Tabela 9. (cont.)

		composto 5	composto 6	composto 7	composto 8
MDA-MB-231	IC ₅₀	1,03E-10	4,90E-10	4,20E-07	3,46E-09
	ICT	4,56E-10	3,21E-09	8,41E-07	1,01E-08
	CL ₅₀	4,90E-09	1,55E-08	2,45E-06	4,12E-08
HT29	IC ₅₀	4,39E-11	5,91E-10	4,20E-07	2,14E-09
	ICT	1,28E-10	1,01E-09	5,44E-07	3,13E-09
	CL ₅₀	> 1,69E-07	4,90E-09	8,16E-07	6,27E-09
A549	IC ₅₀	6,08E-11	7,60E-10	6,18E-07	3,63E-09
	ICT	3,21E-10	> 1,64E-06	1,19E-06	1,30E-08
	CL ₅₀	> 1,69E-07	> 1,64E-06	> 2,47E-06	> 1,65E-06

5

Tabela 9. (cont.)

		composto 29a	composto 29d	composto 29e	composto 30a
MDA-MB-231	IC ₅₀	1,18E-06	1,10E-06	1,14E-06	1,95E-09
	ICT	2,80E-06	1,39E-06	1,48E-06	9,41E-09
	CL ₅₀	6,20E-06	1,83E-06	2,07E-06	8,52E-08
HT29	IC ₅₀	6,05E-07	8,29E-07	2,07E-06	1,35E-09
	ICT	1,42E-06	8,72E-07	2,21E-06	2,13E-09
	CL ₅₀	4,43E-06	9,28E-07	2,36E-06	1,01E-08

A549	IC ₅₀	8,86E-07	4,64E-07	1,15E-06	2,31E-09
	ICT	3,40E-06	8,01E-07	1,77E-06	1,37E-07
	CL ₅₀	8,56E-06	1,38E-06	2,66E-06	> 1,78E-06

Tabela 9. (cont.)

		composto 30b	composto 30c	composto 30d	composto 30f
MDA-MB- 231	IC ₅₀	2,08E-08	9,83E-10	3,10E-10	6,94E-07
	ICT	5,11E-07	5,83E-09	7,03E-10	1,07E-06
	CL ₅₀	5,11E-06	5,28E-08	> 1,67E-08	1,61E-06
HT29	IC ₅₀	9,84E-09	4,74E-10	1,32E-10	4,88E-07
	ICT	9,27E-08	8,38E-10	2,51E-10	7,13E-07
	CL ₅₀	4,73E-06	> 1,82E-07	> 1,67E-08	1,05E-06
A549	IC ₅₀	2,27E-08	7,10E-10	3,18E-10	4,88E-07
	ICT	3,22E-07	3,10E-09	1,06E-09	6,57E-07
	CL ₅₀	> 1,89E-05	> 1,82E-07	> 1,67E-08	9,19E-07

Tabela 9. (cont.)

		composto 30e	composto 31	composto 37	composto 38
MDA-MB- 231	IC ₅₀	2,31E-08	7,50E-11	3,10E-06	6,04E-08
	ICT	6,57E-08	1,50E-10	5,61E-06	> 1,78E-07
	CL ₅₀	2,66E-07	3,59E-10	> 1,48E-05	> 1,78E-07
HT29	IC ₅₀	1,35E-08	4,06E-11	1,92E-06	3,91E-08
	ICT	2,13E-08	1,02E-10	2,95E-06	6,39E-08
	CL ₅₀	4,44E-08	> 1,56E-08	1,00E-05	> 1,78E-07
A549	IC ₅₀	3,55E-08	9,22E-11	3,54E-06	4,62E-08
	ICT	3,02E-07	2,19E-10	6,64E-06	6,75E-08
	CL ₅₀	3,55E-06	> 1,56E-08	1,39E-05	> 1,78E-07

5

Tabela 9. (cont.)

		composto (21S)-1	composto (21S)-5	composto (15R)-7	composto (21S)-30a
MDA-MB- 231	IC ₅₀	1,65E-09	4,56E-09	7,66E-07	2,49E-09
	ICT	5,77E-09	1,86E-08	2,47E-06	2,13E-08

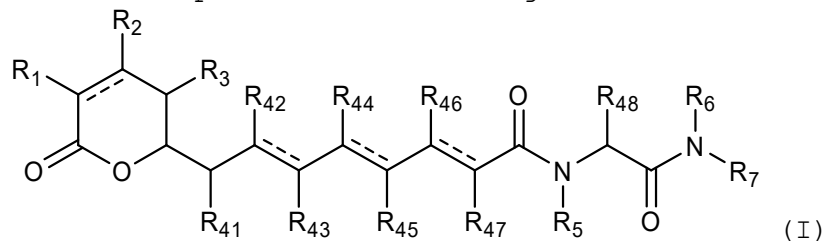
	CL ₅₀	3,46E-08	1,03E-07	> 2,47E-05	2,84E-07
HT29	IC ₅₀	8,91E-10	2,53E-09	3,46E-07	2,66E-09
	ICT	1,63E-09	2,87E-09	5,93E-07	3,02E-09
	CL ₅₀	2,31E-08	3,88E-09	1,31E-06	> 1,63E-06
A549	IC ₅₀	2,14E-09	6,92E-09	1,04E-06	3,73E-09
	ICT	4,29E-08	2,87E-08	3,46E-06	1,95E-07
	CL ₅₀	> 1,65E-06	> 1,69E-06	> 2,47E-05	> 1,63E-06

Tabela 10. Ensaio antimitótico - Dados de atividade (molar) dos compostos 1 e 2.

	CI ₅₀
composto 1	2,64E-8
composto 2	2,64E-8

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula geral I



caracterizado pelo fato de que R_1 é selecionado de hidrogênio, OR_a , $OCOR_a$, $OCOOR_a$, NR_aR_b , NR_aCOR_b e $NR_aC(NR_a)NR_aR_b$;

cada R_2 e R_3 é selecionado independentemente de hidrogênio, alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída, alquenila C_2-C_{12} substituída ou não substituída e alquinila C_2-C_{12} substituída ou não substituída;

cada R_{41} , R_{42} , R_{43} , R_{44} , R_{45} , R_{46} , R_{47} e R_{48} é selecionado independentemente de hidrogênio, alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída, alquenila C_2-C_{12} substituída ou não substituída e alquinila C_2-C_{12} substituída ou não substituída;

cada R_5 , R_6 e R_7 é selecionado independentemente de hidrogênio, COR_a , $COOR_a$, alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída, alquenila C_2-C_{12} substituída ou não substituída e alquinila C_2-C_{12} substituída ou não substituída, ou R_5 e R_{48} juntos com o átomo de N e o átomo de C correspondentes aos quais estão ligados podem formar um grupo heterocíclico substituído ou não substituído;

cada R_a e R_b é selecionado independentemente de hidrogênio, alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída, alquenila C_2-C_{12} substituída ou não substituída, alquinila C_2-C_{12} substituída ou não substituída, arila substituída ou não

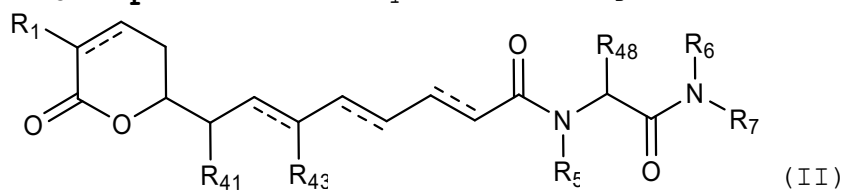
substituída e grupo heterocíclico substituído ou não substituído; e

cada linha pontilhada representa uma ligação adicional opcional;

em que os grupos substituintes são selecionados do grupo que consiste em: um ou mais dentre OR', =O, SR', SOR', SO₂R', NO₂, NHR', N(R')₂, =N-R', NHCOR', N(COR')₂, NHSO₂R', NR'C(=NR')NR'R', CN, halogênio, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCON(R')₂, OH protegido, arila não substituída e grupo heterocíclico não substituído, em que cada um dos grupos R' é selecionado independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, OH, NO₂, NH₂, SH, CN, halogênio, COH, CO-alquila, CO₂H, alquila C₁-C₁₂ não substituída, alquenila C₂-C₁₂ não substituída, alquinila C₂-C₁₂ não substituída, arila não substituída e grupo heterocíclico não substituído.

ou um sal, tautômero, ou estereoisômero farmacologicamente aceitável deste.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que tem a seguinte fórmula II



em que R₁, R₄₁, R₄₃ e R₄₈, R₅, R₆ e R₇ são conforme definidos na reivindicação 1, ou um sal, tautômero ou estereoisômero farmacologicamente aceitável deste.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que R₂ e R₃ são cada um

independentemente selecionado de hidrogênio e alquila C₁-C₆ substituída ou não substituída, em que os grupos substituintes são selecionados do grupo que consiste em: um ou mais dentre OR', =O, SR', SOR', SO₂R', NO₂, NHR', N(R')₂,
 5 =N-R', NHCOR', N(COR')₂, NHSO₂R', NR'C(=NR')NR'R', CN, halogênio, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCON(R')₂, OH protegido, arila não substituída e grupo heterocíclico não substituído, em que cada um dos grupos R' é selecionado independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, OH,
 10 NO₂, NH₂, SH, CN, halogênio, COH, CO-alquila, CO₂H, alquila C₁-C₁₂ não substituída, alquenila C₂-C₁₂ não substituída, alquinila C₂-C₁₂ não substituída, arila não substituída e grupo heterocíclico não substituído;
 ou um sal, tautômero, ou estereoisômero farmacologicamente aceitável deste.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado pelo** fato de que R₂ e R₃ são hidrogênio, ou um sal, tautômero, ou estereoisômero farmacologicamente aceitável deste.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado pelo** fato de que R₁ é selecionado de hidrogênio, OR_a e OCOR_a, em que R_a é selecionado de hidrogênio e alquila C₁-C₆ substituída ou não substituída, em que os grupos substituintes são
 25 selecionados do grupo que consiste em: um ou mais dentre OR', =O, SR', SOR', SO₂R', NO₂, NHR', N(R')₂, =N-R', NHCOR', N(COR')₂, NHSO₂R', NR'C(=NR')NR'R', CN, halogênio, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCON(R')₂, OH protegido, arila não substituída e grupo heterocíclico não substituído, em que

cada um dos grupos R' é selecionado independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, OH, NO₂, NH₂, SH, CN, halogênio, COH, CO-alquila, CO₂H, alquila C₁-C₁₂ não substituída, alquenila C₂-C₁₂ não substituída, alquinila C₂-C₁₂ não substituída, arila não substituída e grupo heterocíclico não substituído;

ou um sal, tautômero ou estereoisômero farmacologicamente aceitável deste.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado pelo** fato de que R₁ é hidrogênio ou metóxi, ou um sal, tautômero, ou estereoisômero farmacologicamente aceitável deste.

7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 3 a 6, **caracterizado pelo** fato de que os grupos R₄₂, R₄₄, R₄₅, R₄₆, R₄₇ são selecionados independentemente de hidrogênio, alquila C₁-C₆ substituída ou não substituída,

em que os grupos substituintes são selecionados do grupo que consiste em: um ou mais dentre OR', =O, SR', SOR', SO₂R', NO₂, NHR', N(R')₂, =N-R', NHCOR', N(COR')₂, NH₂SO₂R', NR'C(=NR')NR'R', CN, halogênio, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCON(R')₂, OH protegido, arila não substituída e grupo heterocíclico não substituído, em que cada um dos grupos R' é selecionado independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, OH, NO₂, NH₂, SH, CN, halogênio, COH, CO-alquila, CO₂H, alquila C₁-C₁₂ não substituída, alquenila C₂-C₁₂ não substituída, alquinila C₂-C₁₂ não substituída, arila não substituída e grupo heterocíclico não substituído;

ou um sal, tautômero ou estereoisômero farmacologicamente aceitável deste.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado pelo** fato de que os grupos R_{42} , R_{44} , R_{45} , R_{46} , R_{47} são selecionados independentemente de hidrogênio, metila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída e terc-butila substituída ou não substituída,

em que os grupos substituintes são selecionados do grupo que consiste em: um ou mais dentre OR' , $=O$, SR' , SOR' , SO_2R' , NO_2 , NHR' , $N(R')_2$, $=N-R'$, $NHCOR'$, $N(COR')_2$, $NHSO_2R'$, $NR'C(=NR')NR'R'$, CN , halogênio, COR' , $COOR'$, $OCOR'$, $CONHR'$, $CON(R')_2$, OH protegido, arila não substituída e grupo heterocíclico não substituído, em que cada um dos grupos R' é selecionado independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, OH , NO_2 , NH_2 , SH , CN , halogênio, COH , CO -alquila, CO_2H , alquila C_1-C_{12} não substituída, alquênica C_2-C_{12} não substituída, alquínica C_2-C_{12} não substituída, arila não substituída e grupo heterocíclico não substituído;

ou um sal, tautômero ou estereoisômero farmacologicamente aceitável deste.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 8, **caracterizado pelo** fato de que R_{42} , R_{44} , R_{45} , R_{46} e R_{47} são hidrogênio, ou um sal, tautômero ou estereoisômero farmacologicamente aceitável deste.

10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado pelo** fato de que os grupos R_{41} , R_{43} e R_{48} são selecionados independentemente

de hidrogênio e alquila C₁-C₆ substituída ou não substituída,

em que os grupos substituintes são selecionados do grupo que consiste em: um ou mais dentre OR', =O, SR', SOR', SO₂R', NO₂, NHR', N(R')₂, =N-R', NHCOR', N(COR')₂, NHSO₂R', NR'C(=NR')NR'R', CN, halogênio, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCON(R')₂, OH protegido, arila não substituída e grupo heterocíclico não substituído, em que cada um dos grupos R' é selecionado independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, OH, NO₂, NH₂, SH, CN, halogênio, COH, CO-alquila, CO₂H, alquila C₁-C₁₂ não substituída, alquenila C₂-C₁₂ não substituída, alquinila C₂-C₁₂ não substituída, arila não substituída e grupo heterocíclico não substituído;

ou um sal, tautômero, ou estereoisômero farmacologicamente aceitável deste.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado pelo** fato de que os grupos R₄₁, R₄₃ e R₄₈ são selecionados independentemente de hidrogênio, metila substituída ou não substituída, isopropila substituída ou não substituída e terc-butila substituída ou não substituída,

em que os grupos substituintes são selecionados do grupo que consiste em: um ou mais dentre OR', =O, SR', SOR', SO₂R', NO₂, NHR', N(R')₂, =N-R', NHCOR', N(COR')₂, NHSO₂R', NR'C(=NR')NR'R', CN, halogênio, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCON(R')₂, OH protegido, arila não substituída e grupo heterocíclico não substituído, em que cada um dos grupos R' é selecionado independentemente do grupo que

consiste em hidrogênio, OH, NO₂, NH₂, SH, CN, halogênio, COH, CO-alquila, CO₂H, alquila C₁-C₁₂ não substituída, alquenila C₂-C₁₂ não substituída, alquinila C₂-C₁₂ não substituída, arila não substituída e grupo heterocíclico não substituído;

ou um sal, tautômero ou estereoisômero farmacologicamente aceitável deste.

12. Composto, de acordo com a reivindicação 11, **caracterizado pelo** fato de que R₄₁ e R₄₃ são metila, ou um sal, tautômero, ou estereoisômero farmacologicamente aceitável deste.

13. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 e 12, **caracterizado pelo** fato de que R₄₈ é selecionado de isopropila, terc-butila e benzila, ou um sal, tautômero, ou estereoisômero farmacologicamente aceitável deste.

14. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado pelo** fato de que R₅ e R₆ são cada um independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e alquila C₁-C₆ substituída ou não substituída,

em que os grupos substituintes são selecionados do grupo que consiste em: um ou mais dentre OR', =O, SR', SOR', SO₂R', NO₂, NHR', N(R')₂, =N-R', NHCOR', N(COR')₂, NHSO₂R', NR'C(=NR')NR'R', CN, halogênio, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCON(R')₂, OH protegido, arila não substituída e grupo heterocíclico não substituído, em que cada um dos grupos R' é selecionado independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, OH, NO₂, NH₂, SH, CN, halogênio,

COH, CO-alquila, CO₂H, alquila C₁-C₁₂ não substituída, alquenila C₂-C₁₂ não substituída, alquinila C₂-C₁₂ não substituída, arila não substituída e grupo heterocíclico não substituído;

5 ou um sal, tautômero, ou estereoisômero farmacologicamente aceitável deste.

15. Composto, de acordo com a reivindicação 14, **caracterizado pelo** fato de que R₅ e R₆ são hidrogênio, ou um sal, tautômero, ou estereoisômero farmacologicamente
10 aceitável deste.

16. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado pelo** fato de que R₇ é selecionado de hidrogênio, alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída e alquenila C₂-C₁₂ substituída ou não substituída,
15

em que os grupos substituintes são selecionados do grupo que consiste em: um ou mais dentre OR', =O, SR', SOR', SO₂R', NO₂, NHR', N(R')₂, =N-R', NHCOR', N(COR')₂, NHSO₂R', NR'C(=NR')NR'R', CN, halogênio, COR', COOR', OCOR',
20 OCONHR', OCON(R')₂, OH protegido, arila não substituída e grupo heterocíclico não substituído, em que cada um dos grupos R' é selecionado independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, OH, NO₂, NH₂, SH, CN, halogênio, COH, CO-alquila, CO₂H, alquila C₁-C₁₂ não substituída, alquenila C₂-C₁₂ não substituída, alquinila C₂-C₁₂ não substituída, arila não substituída e grupo heterocíclico não substituído;
25

ou um sal, tautômero, ou estereoisômero farmacologicamente aceitável deste.

17. Composto, de acordo com a reivindicação 16, **caracterizado pelo** fato de que R_7 é selecionado de hidrogênio e alquênica C_2-C_{12} substituída, em que os grupos substituintes são selecionados do grupo que consiste em: um ou mais dentre OR' , $=O$, SR' , SOR' , SO_2R' , NO_2 , NHR' , $N(R')_2$, $=N-R'$, $NHCOR'$, $N(COR')_2$, $NHSO_2R'$, $NR'C(=NR')NR'R'$, CN , halogênio, COR' , $COOR'$, $OCOR'$, $CONHR'$, $CON(R')_2$, OH protegido, arila não substituída e grupo heterocíclico não substituído, em que cada um dos grupos R' é selecionado independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, OH , NO_2 , NH_2 , SH , CN , halogênio, COH , CO -alquila, CO_2H , alquila C_1-C_{12} não substituída, alquênica C_2-C_{12} não substituída, alquinila C_2-C_{12} não substituída, arila não substituída e grupo heterocíclico não substituído; ou um sal, tautômero ou estereoisômero farmacologicamente aceitável deste.

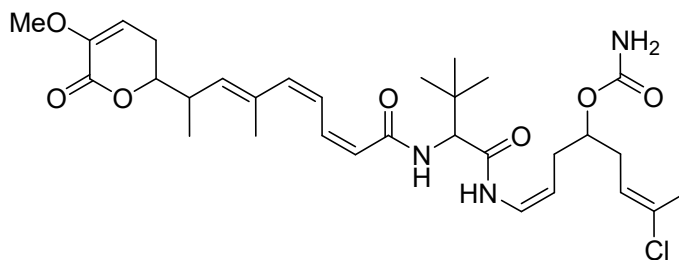
18. Composto, de acordo com a reivindicação 17, **caracterizado pelo** fato de que R_7 é um grupo alquênica que é substituído em uma ou mais posições por halogênio, OR' , $=O$, $OCOR'$, $CONHR'$, $CON(R')_2$ e OH protegido, em que cada um dos grupos R' é selecionado independentemente de hidrogênio, alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída, alquênica C_2-C_{12} substituída ou não substituída, alquinila C_2-C_{12} substituída ou não substituída e arila substituída ou não substituída, em que os grupos substituintes são selecionados do grupo que consiste em: um ou mais dentre OR' , $=O$, SR' , SOR' , SO_2R' , NO_2 , NHR' , $N(R')_2$, $=N-R'$, $NHCOR'$, $N(COR')_2$, $NHSO_2R'$,

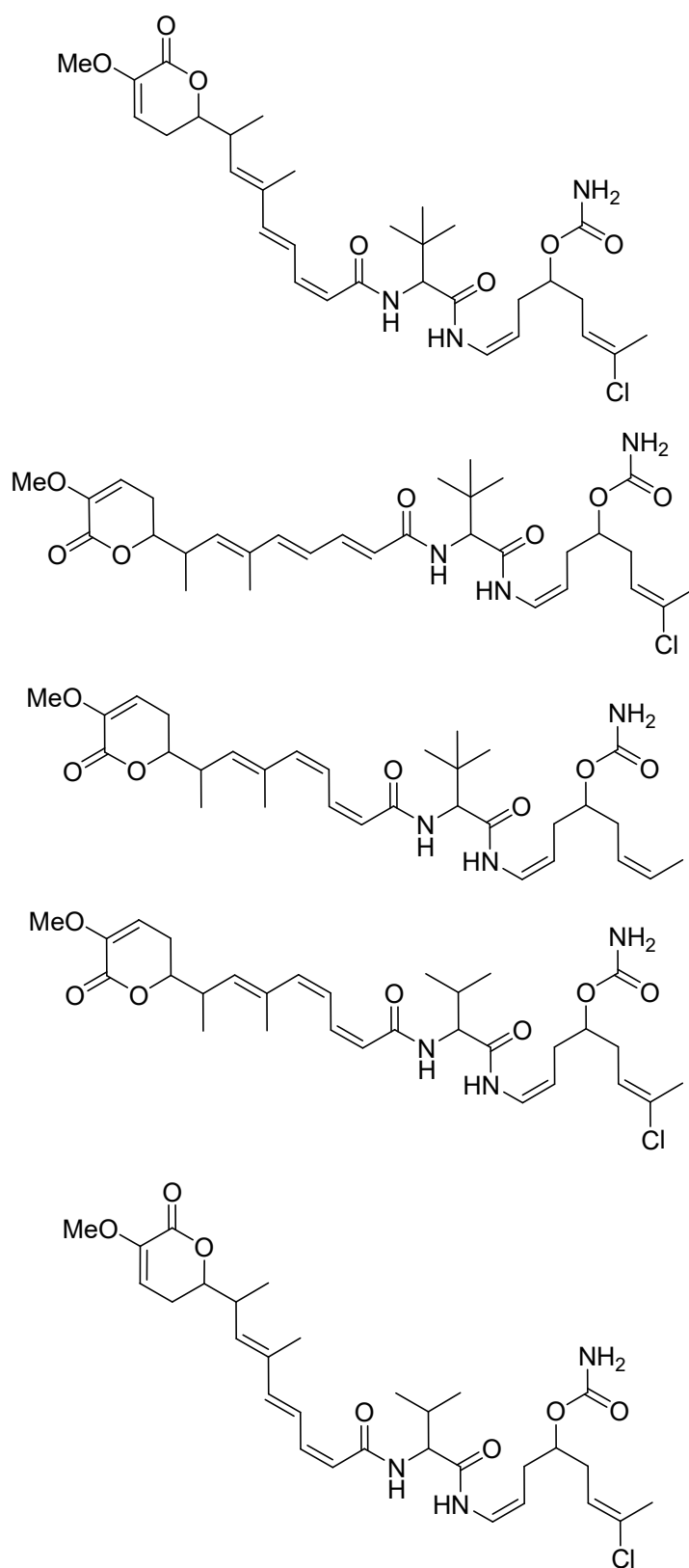
NR'C(=NR')NR'R', CN, halogênio, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCON(R')₂, OH protegido, arila não substituída e grupo heterocíclico não substituído, em que cada um dos grupos R' é selecionado independentemente do grupo que
 5 consiste em hidrogênio, OH, NO₂, NH₂, SH, CN, halogênio, COH, CO-alquila, CO₂H, alquila C₁-C₁₂ não substituída, alquenila C₂-C₁₂ não substituída, alquinila C₂-C₁₂ não substituída, arila não substituída e grupo heterocíclico não substituído;

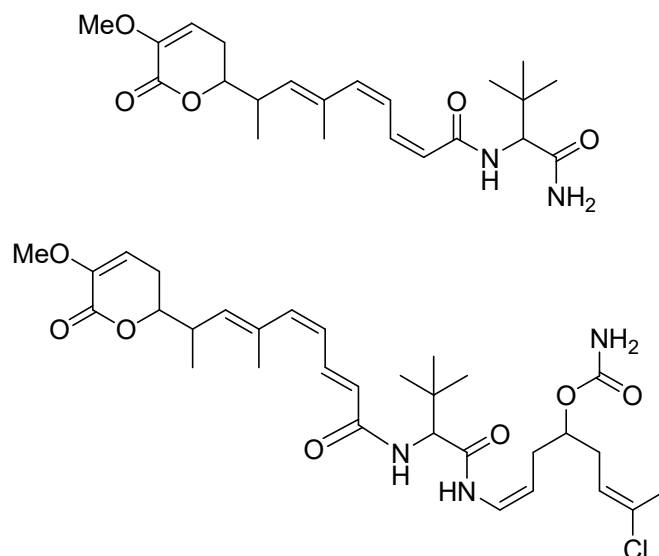
10 ou um sal, tautômero, ou estereoisômero farmacologicamente aceitável deste.

19. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado pelo** fato de que uma ligação adicional está presente em todos os lugares indicados com uma linha pontilhada, ou um sal, tautômero,
 15 ou estereoisômero farmacologicamente aceitável deste.

20. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2, **caracterizado pelo** fato de que tem a seguinte fórmula

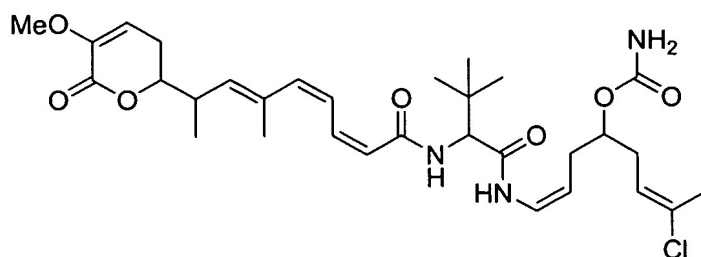






ou um sal, tautômero, ou estereoisômero farmacologicamente aceitável deste.

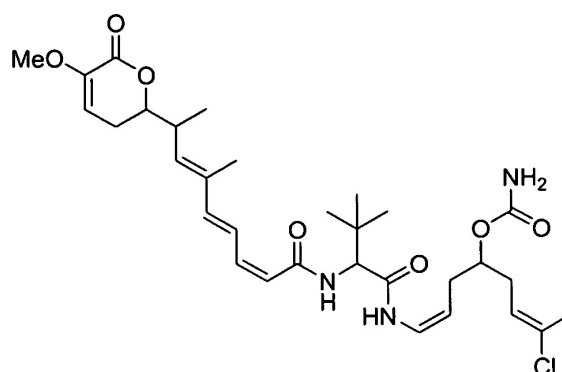
- 5 21. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2, **caracterizado pelo** fato de que tem a seguinte fórmula



ou um sal, tautômero, ou estereoisômero farmacologicamente aceitável deste.

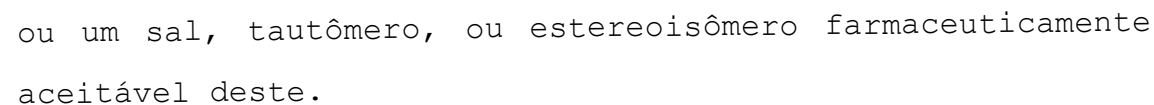
15

22. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2, **caracterizado pelo** fato de que tem a seguinte fórmula



20

23. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2, **caracterizado pelo** fato de que tem a seguinte fórmula

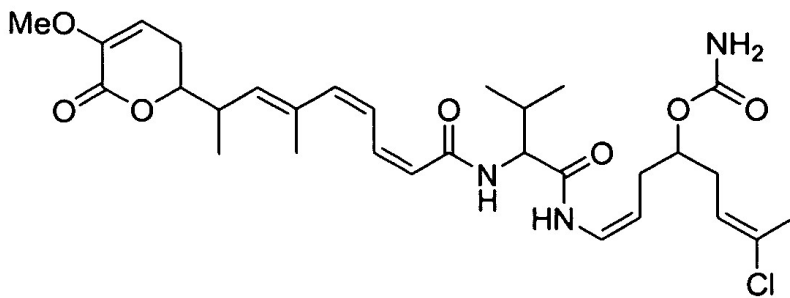


15

CC(C)C(=C/C=C/C=C/C(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)N/C=C/C[C@@H](OC(=O)N)C/C=C/C

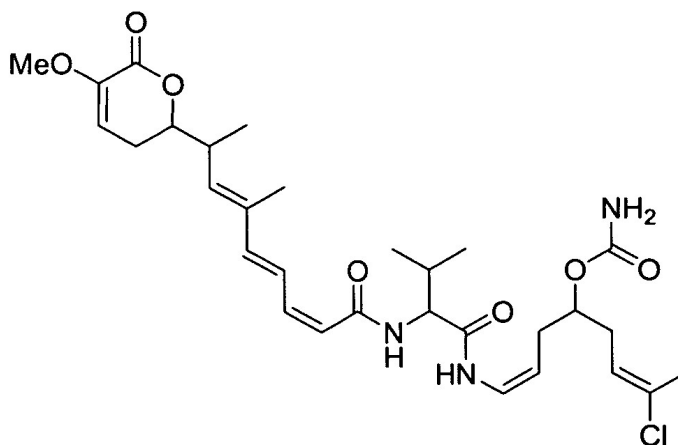
25

25. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2, **caracterizado pelo** fato de que tem a seguinte fórmula



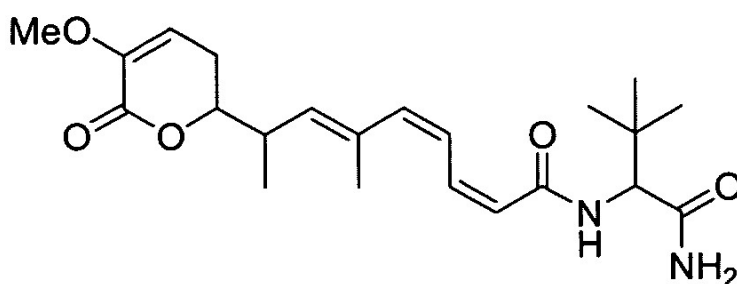
ou um sal, tautômero, ou estereoisômero farmacologicamente aceitável deste.

26. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2, **caracterizado pelo** fato de que tem a seguinte fórmula



ou um sal, tautômero, ou estereoisômero farmacologicamente aceitável deste.

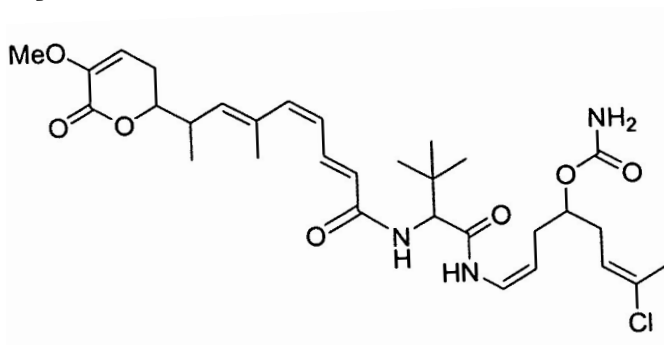
27. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2, **caracterizado pelo** fato de que tem a seguinte fórmula



ou um sal, tautômero, ou estereoisômero farmacologicamente aceitável deste.

5

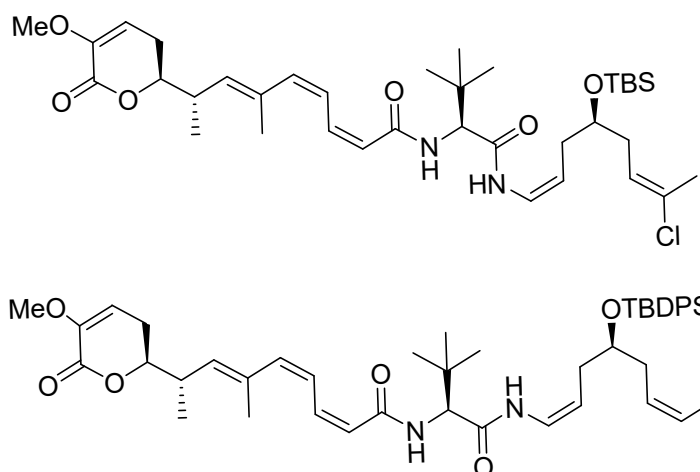
28. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2, **caracterizado pelo** fato de que tem a seguinte fórmula



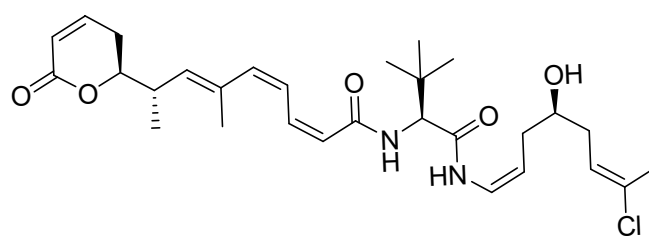
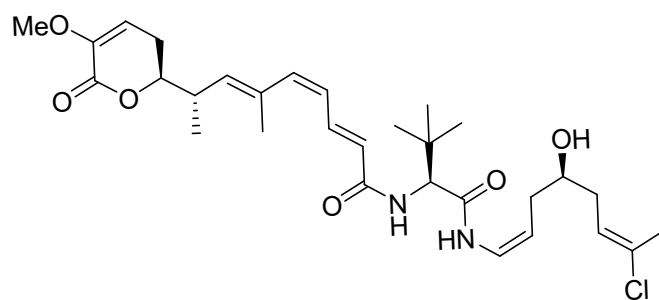
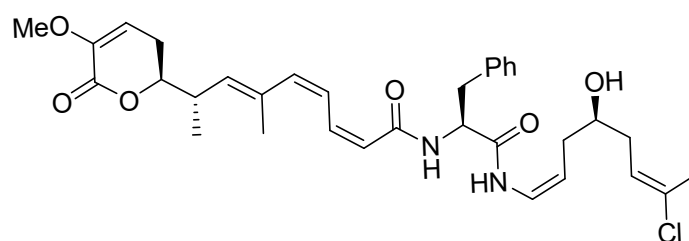
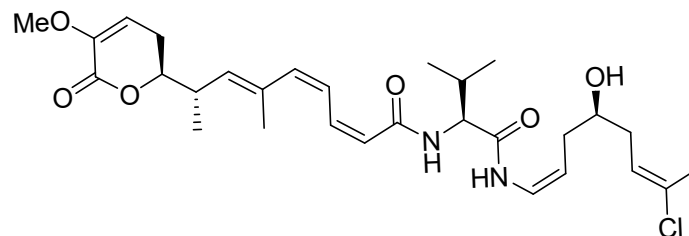
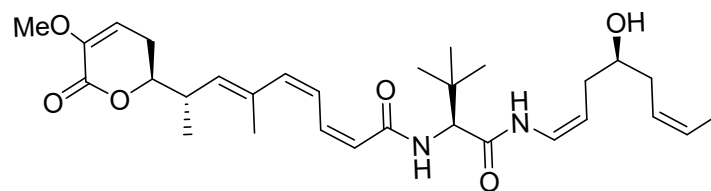
ou um sal, tautômero, ou estereoisômero farmacologicamente aceitável deste.

15

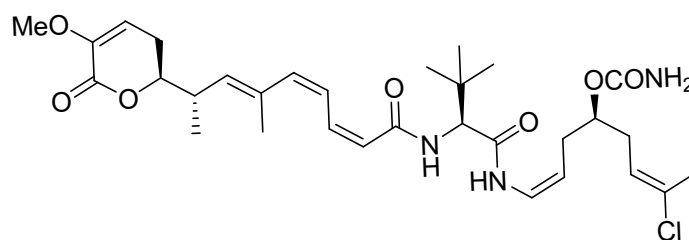
29. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2, **caracterizado pelo** fato de que tem a seguinte fórmula

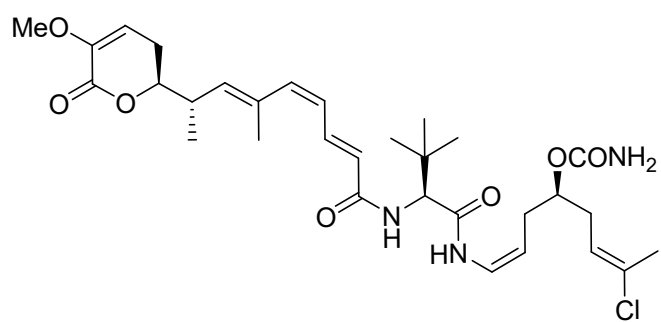
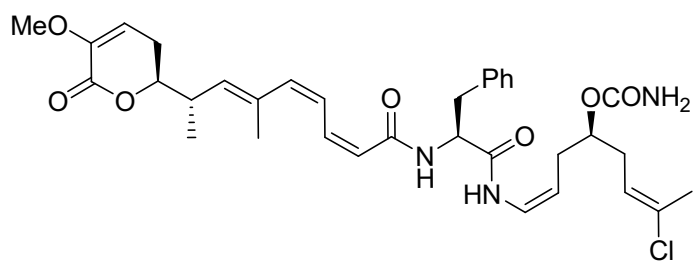
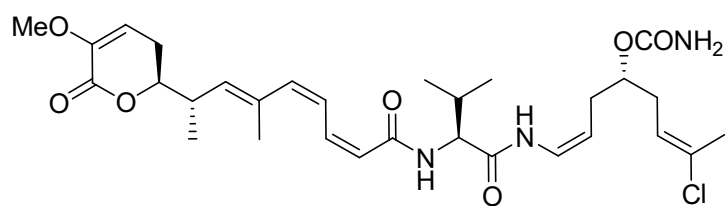
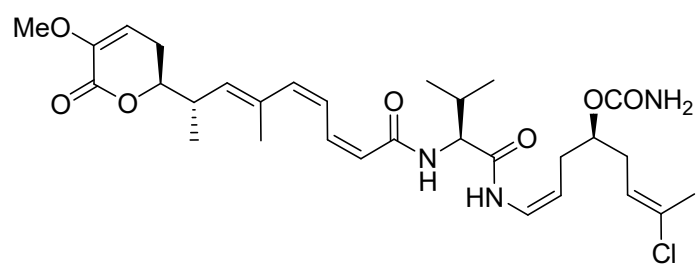
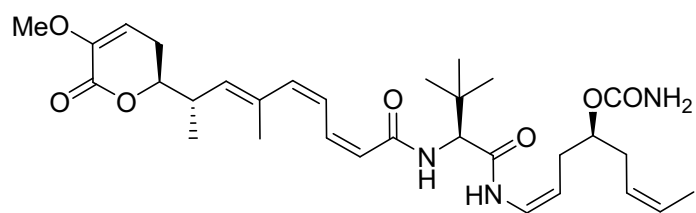
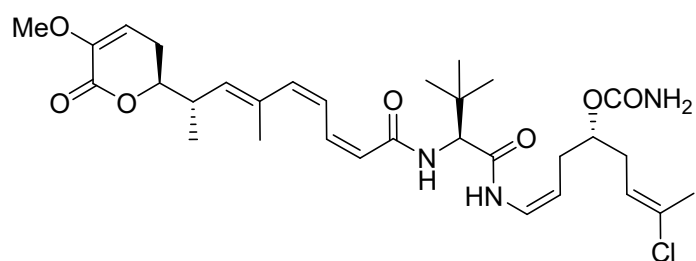


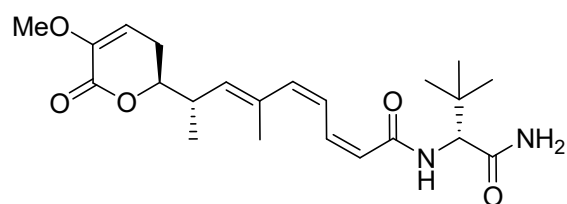
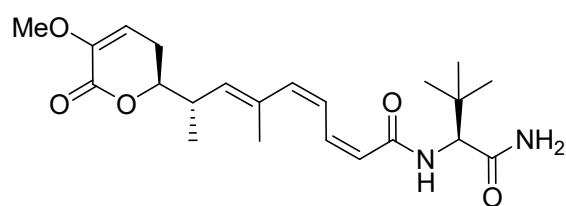
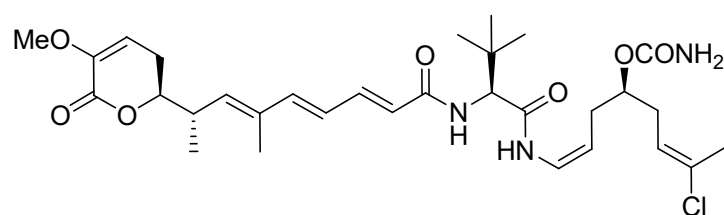
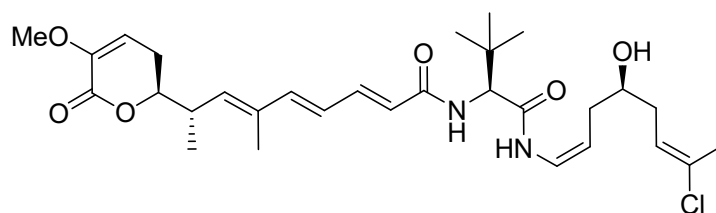
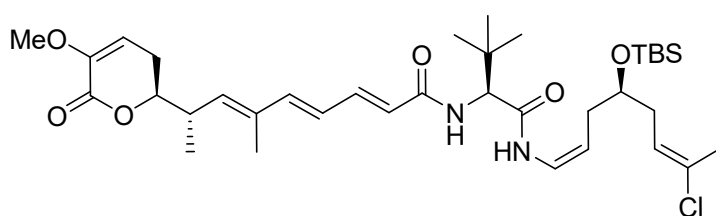
20



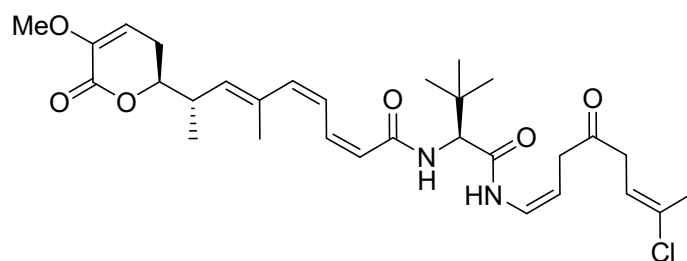
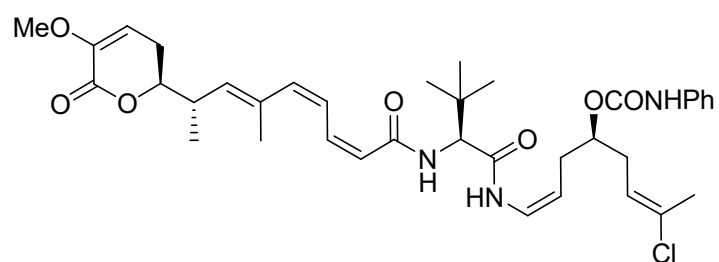
5





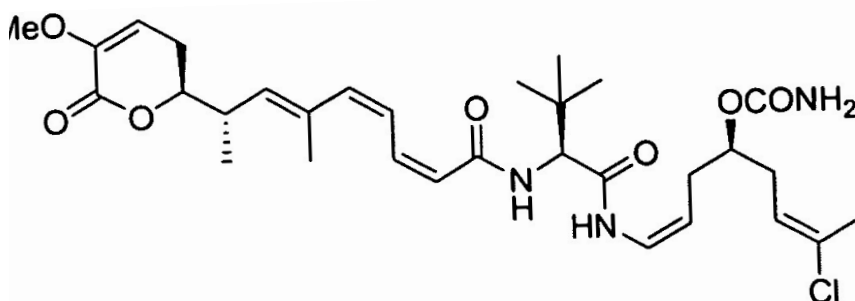


5



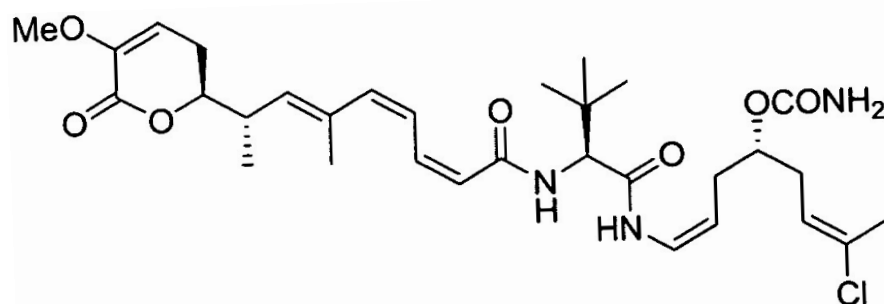
ou um sal, tautômero, ou estereoisômero farmacologicamente aceitável deste.

30. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2, **caracterizado pelo** fato de que tem a seguinte fórmula



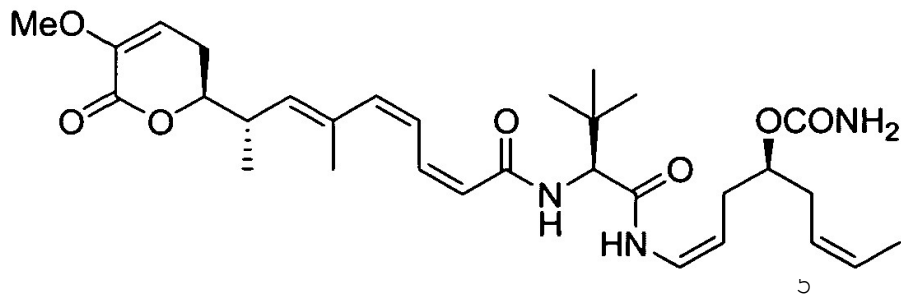
ou um sal, tautômero, ou estereoisômero farmacologicamente aceitável deste.

31. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2, **caracterizado pelo** fato de que tem a seguinte fórmula



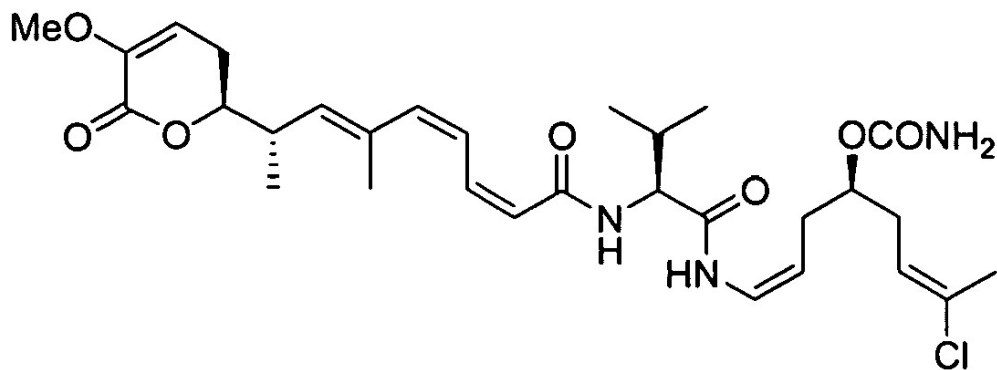
ou um sal, tautômero, ou estereoisômero farmacologicamente aceitável deste.

32. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2, **caracterizado pelo** fato de que tem a seguinte fórmula



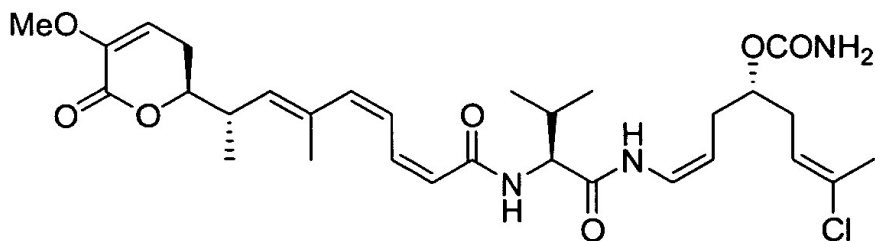
ou um sal, tautômero, ou estereoisômero farmacologicamente aceitável deste.

33. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2, **caracterizado pelo** fato de que tem a seguinte fórmula



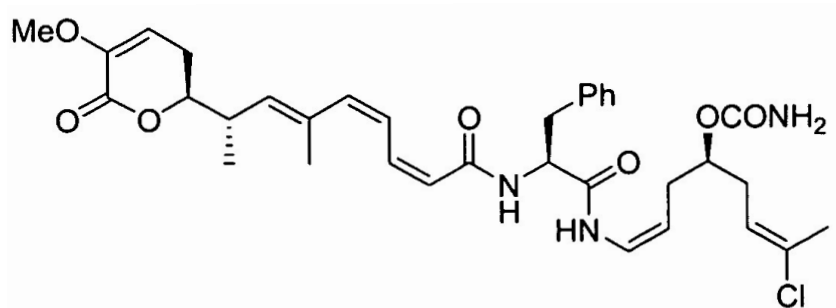
ou um sal, tautômero, ou estereoisômero farmacologicamente aceitável deste.

34. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2, **caracterizado pelo** fato de que tem a seguinte fórmula



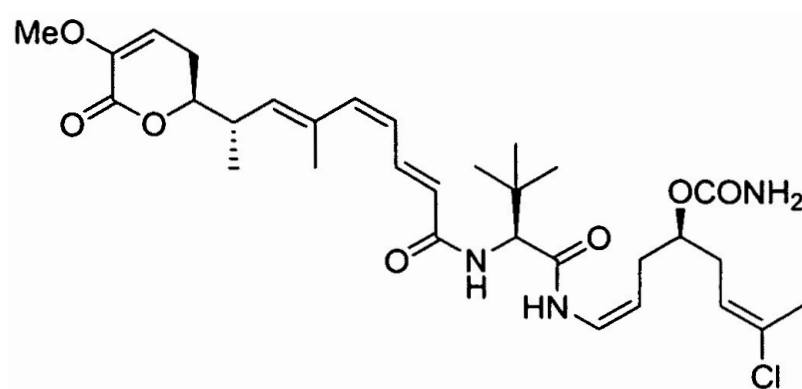
ou um sal, tautômero, ou estereoisômero farmacêuticamente aceitável deste.

35. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2, **caracterizado pelo** fato de que tem a seguinte fórmula



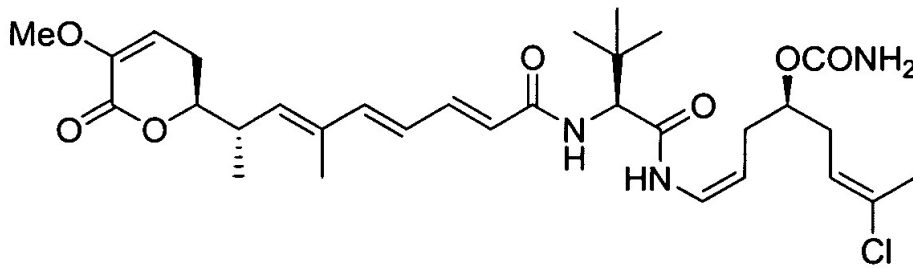
ou um sal, tautômero, ou estereoisômero farmacêuticamente aceitável deste.

36. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2, **caracterizado pelo** fato de que tem a seguinte fórmula



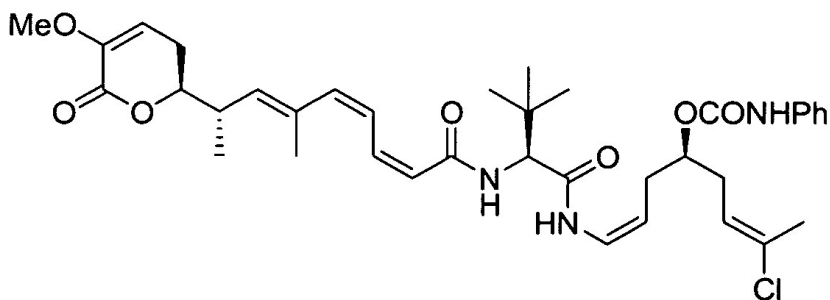
ou um sal, tautômero, ou estereoisômero farmacêuticamente aceitável deste.

37. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2, **caracterizado pelo** fato de que tem a seguinte fórmula



ou um sal, tautômero, ou estereoisômero farmacologicamente aceitável deste.

38. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2, **caracterizado pelo** fato de que tem a seguinte fórmula



ou um sal, tautômero, ou estereoisômero farmacologicamente aceitável deste.

39. Composição farmacêutica **caracterizada pelo** fato de compreender um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações anteriores, ou um sal, tautômero, ou estereoisômero farmacologicamente aceitável deste e um veículo ou diluente farmacologicamente aceitável.

40. Composto, ou um sal, tautômero, ou estereoisômero farmacologicamente aceitável deste, ou composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores **caracterizado pelo** fato de ser para uso como um medicamento.

41. Composto ou um sal, tautômero, ou estereoisômero farmacologicamente aceitável deste, ou composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 39, **caracterizado pelo** fato de ser para uso no tratamento de câncer.

42. Uso de um composto ou um sal, tautômero, ou estereoisômero farmacologicamente aceitável deste, ou de uma composição, conforme definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 39, o uso **caracterizado pelo** fato de ser na fabricação de um medicamento para o tratamento de câncer.