



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

(21) BR 112019021049-0 A2



(22) Data do Depósito: 09/04/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 12/05/2020

(54) Título: MACROCICLOS DE PEPTÍDEOS ANTIBACTERIANOS E USO DOS MESMOS

(51) Int. Cl.: C07K 5/02; A61K 38/00; A61P 31/04.

(30) Prioridade Unionista: 10/04/2017 EP 17165651.5.

(71) Depositante(es): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.

(72) Inventor(es): ALEXANDER ALANINE; KURT AMREIN; KONRAD BLEICHER; BERNHARD FASCHING; HANS HILPERT; SABINE KOLCZEWSKI; CARSTEN KROLL; ADRIAN SCHAEUBLIN; CLAUDIA ZAMPALONI.

(86) Pedido PCT: PCT EP2018058957 de 09/04/2018

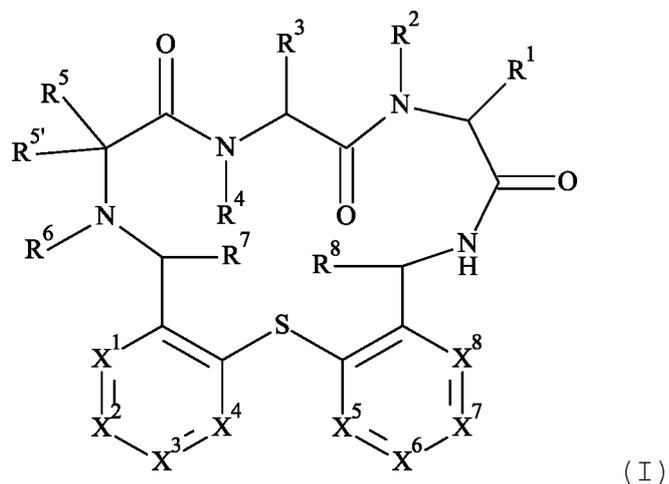
(87) Publicação PCT: WO 2018/189065 de 18/10/2018

(85) Data da Fase Nacional: 07/10/2019

(57) Resumo: A presente invenção refere-se aos compostos da fórmula (I) em que X1 a X8 e R1 a R8 são tais como descritos no presente caso, bem como os seus sais farmacologicamente aceitáveis para o uso no tratamento ou prevenção de infecções e enfermidades resultantes causadas pela *Pseudomonas aeruginosa*.

"MACROCICLOS DE PEPTÍDEOS ANTIBACTERIANOS E USO DOS MESMOS"

[001] Refere-se a presente invenção aos compostos de acordo com a fórmula (I)



em que X¹ a X⁸ e R¹ a R⁸ são tais como descritos mais adiante, da mesma forma que os seus sais farmacologicamente aceitáveis para o uso no tratamento ou prevenção de infecções e enfermidades resultantes causadas pela *Pseudomonas aeruginosa*.

Antecedentes

[002] A *P. aeruginosa* é considerada uma séria ameaça pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA e pertence aos chamados patógenos 'ESKAPE' (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter species & E. coli*) que atualmente causam a maioria das infecções nosocomiais e efetivamente "escapam" da atividade de agentes antimicrobianos.

[003] A *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) é um agente patogênico oportunista que raramente causa enfermidade em pessoas saudáveis, mas é um

problema significativo para indivíduos seriamente enfermos ou imunocomprometidos. A infecção é um grande problema em indivíduos com fibrose cística (FC) , onde *P. aeruginosa* é um agente causador da perda progressiva da função pulmonar resultante de infecções recorrentes e crônicas do trato respiratório pela bactéria. Outros pacientes em risco de infecção por *Pseudomonas aeruginosa* incluem os pacientes em ventiladores mecânicos, pacientes com câncer neutropênico e pacientes queimados. *P. aeruginosa* é frequentemente resistente à maioria dos antibióticos e novas abordagens de tratamento são muito necessárias.

[004] *P. aeruginosa* foi definida e continua a ser "um excelente exemplo de um descompasso entre as necessidades médicas não atendidas e a atual pesquisa e desenvolvimento antimicrobianos", de acordo com a Antimicrobial Availability Task Force (AATF) da Sociedade de Doenças Infecciosas da América (IDSA). Assim, há uma alta demanda e necessidade em identificar compostos adequados para o tratamento de enfermidades e infecções causadas pela *P. aeruginosa*.

Descrição Detalhada da Invenção

[005] A não ser que de outro modo definido, todos os termos técnicos e científicos usados no presente caso têm o mesmo significado que é comumente compreendido pela pessoa normalmente versada na técnica com a qual a presente invenção e relaciona. Muito embora métodos e materiais similares ou equivalentes àqueles descritos no presente caso possam ser usados na prática ou ensaio da invenção, métodos e materiais adequados são descritos mais adiante.

[006] Todas as publicações, pedidos de patente, patentes, e outras referências mencionadas no presente caso são incluídas por referência na sua totalidade.

[007] A nomenclatura usada no presente pedido é baseada na nomenclatura sistemática IUPAC, a não ser que de outro modo especificado.

[008] Empregou-se a AutoNom 2000 (Automatic Nomenclature) para ISIS/Draw para gerar os nomes químicos da IUPAC.

[009] Qualquer valência aberta que apareça em um átomo de carbono, oxigênio, enxofre ou nitrogênio nas estruturas indicadas no presente caso indica a presença de um hidrogênio, salvo indicação em contrário.

[0010] O termo "porção" refere-se a um átomo ou grupo de átomos ligados quimicamente que é anexado a outro átomo ou molécula por uma ou mais ligações químicas formando desse modo parte de uma molécula. Por exemplo, as variáveis R^1 , R^2 e R^3 da fórmula (I) referem-se a porções que são anexadas à estrutura central da fórmula (I) por uma ligação covalente.

[0011] Quando se indica o número de substituintes, o termo "um ou mais" refere-se à faixa que varia desde um substituinte até ao número mais alto possível de substituição, ou seja, substituição de um hidrogênio até a substituição de todos os hidrogênios por substituintes.

[0012] O termo "opcional" ou "opcionalmente" significa que um evento ou circunstância descrita subsequentemente pode, mas não tem necessidade de ocorrer,

e que a descrição inclui situações onde o evento ou circunstância ocorre e situações em que ele não ocorre.

[0013] O termo "substituente" significa um átomo ou um grupo de átomos substituindo um átomo de hidrogênio na molécula de origem.

[0014] O termo "substituído" significa que um grupo especificado possui um ou mais substituintes. Onde qualquer grupo pode transportar múltiplos substituintes e é proporcionada uma variedade de substituintes possíveis, os substituintes são selecionados independentemente e não precisam ser os mesmos. O termo "não substituído" significa que o grupo especificado não tem substituintes. O termo "opcionalmente substituído" significa que o grupo especificado é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes, selecionados independentemente a partir do grupo de substituintes possíveis. Ao indicar o número de substituintes, o termo "um ou mais" significa de um substituinte para o maior número possível de substituição, isto é, substituição de um hidrogênio até a substituição de todos os hidrogênios por substituintes.

[0015] O termo "composto(s) desta invenção" e "composto(s) da presente invenção" refere-se aos compostos tais como expostos no presente caso e estereoisômeros, tautômeros, solvatos, e seus sais (por exemplo, os sais farmacologicamente aceitáveis). Quando os compostos da invenção são compreendidos por sólidos, é compreendido pelas pessoas versadas na técnica que estes compostos, e os seus solvatos e sais, podem existir em diferentes formas sólidas, com particularidade diferentes formas de cristais, os quais se destinam todos eles a ficar situados dentro do

escopo da presente invenção e fórmulas especificadas.

[0016] O termo "substâncias estruturalmente relacionadas" significa substâncias que compartilham de uma estrutura comum ou central da substância que tem atividade biológica, tal como um farmacóforo ou olfactóforo comum. Não obstante, essas substâncias relacionadas estruturalmente podem diferir umas das outras sem seus grupos substituintes.

[0017] O termo "ésteres farmacologicamente aceitáveis" significa derivados dos compostos da presente invenção, em que o grupo carboxi foi convertido para um éster, em que o grupo carboxi significa $-C(O)O-$. Metil-, etil-, metoximetil-, metiltiometil-, e pivaloil oximetil ésteres são exemplos desses ésteres adequados. O termo "ésteres farmacologicamente aceitáveis" abrange, além disso, derivados dos compostos da presente invenção em que os grupos hidroxil foram convertidos para os correspondentes ésteres com ácidos inorgânicos ou orgânicos tais como ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanossulfônico ou ácido p-toluenossulfônico e que não são tóxicos para os organismos vivos.

[0018] O termo "sais farmacologicamente aceitáveis" significa os sais que não são biologicamente ou de outro modo indesejáveis. Os sais farmacologicamente aceitáveis incluem ambos os sais de adição de ácido e de base. O termo "sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável" significa aqueles sais farmacologicamente aceitáveis formados com ácidos inorgânicos tais como ácido

clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbônico, ácido fosfórico e ácidos orgânicos selecionados a partir das classes alifáticas, ciclo alifáticas, aromáticas, aralifáticas, heterocíclicas, carboxílicas e sulfônicas de ácidos orgânicos, tais como ácido fórmico, ácido acético, propiônico ácido, ácido glicólico, ácido glicônico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido maleico, ácido maloneico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido aspártico, ácido ascórbico, ácido glutâmico, ácido antranílico, ácido benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido embônico, ácido fenilacético, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico e ácido salicílico.

O termo "sais de adição de base farmacologicamente aceitáveis" significa aqueles sais farmacologicamente aceitáveis formados com uma base orgânica ou inorgânica. Exemplos de bases inorgânicas aceitáveis incluem sais de sódio, potássio, amônio, cálcio, magnésio, ferro, zinco, cobre, manganês e alumínio. Sais derivados de bases orgânicas não tóxicas farmacologicamente aceitáveis incluem os sais de aminas primárias, secundárias e terciárias, aminas substituídas incluindo aminas substituídas de ocorrência natural, aminas cíclicas e resinas de troca iônica básicas, tais como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2 - dietilaminoetanol, trimetamina, diciclo-hexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilenodiamina, glucosamina,

metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina e resinas de poliamina.

[0019] As definições e convenções estereoquímicas usadas no presente caso seguem de um modo geral S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; e Eliel, E. e Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. Na descrição de um composto opticamente ativo, os prefixos D e L, ou R e S, são utilizados para addinalar a configuração absoluta da molécula em torno do(s) seu(s) centro(s) quiral (ais). Os substituintes ligados ao centro quiral em consideração são classificados de acordo com a Sequence Rule of Cahn, Ingold e Prelog. (Cahn et al. Angew. Chem. Inter. Edit. 1966, 5, 385; errata 511). Os prefixos D e L ou (+) e (-) são empregados para designar o sinal de rotação da luz polarizada no plano pelo composto, com (-) ou L indicando que o composto é levorrotatório. Um composto prefixado com (+) ou D é dextrorrotatório.

[0020] O termo "halo", "halogênio", e "halogeneto" são usados indiferentemente no presente caso e significam flúor, cloro, bromo, ou iodo. Exemplos particulares de halo são compreendidos por flúor e cloro.

[0021] O termo "alquila" significa um grupo de hidrocarboneto saturado linear ou ramificado monovalente de 1 a 12 átomos de carbono. De acordo com concretizações particulares, o alquila =e dotado de 1 a 7 átomos de carbono e, de acordo com outras concretizações mais particulares, 1 a 4 átomos de carbono. Exemplos de alquila incluem metil, etil, propil, isopropil, n-butil, iso-butil,

sec-butil ou terc-butil. Exemplos particulares de alquila são compreendidos por metil, etil, isopropil, n-butil, sec-butil e terc-butil, com maior particularidade metil e etil.

[0022] O termo "alcoxi" significa um grupo da fórmula $-O-R'$, em que R' é compreendido por um grupo alquila. Exemplos de porções alcoxi incluem metoxi, etoxi, isopropoxi, e terc-butoxi. Exemplos particulares de alcoxi são compreendidos por metoxi.

[0023] O termo "halogenoalquila" significa um grupo alquila em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo alquila foi substituído por átomos de halogênio iguais ou diferentes, com particularidade átomos de flúor. Exemplos de haloalquila incluem monofluoro-, difluoro- ou trifluoro-metil, -etil ou -propil, por exemplo, 3,3,3-trifluoropropil, 2-fluoroetil, 2,2,2-trifluoroetil, fluorometil ou trifluorometil. O termo "per-haloalquila" significa um grupo alquila em que todos os átomos de hidrogênio do grupo alquila foram substituídos pelos átomos de halogênio iguais ou diferentes. Exemplos particulares de haloalquila são compreendidos por trifluorometil.

[0024] O termo "haloalcoxi" significa um grupo alcoxi em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo alcoxi foi substituído por átomos de halogênio iguais ou diferentes, com particularidade átomos de flúor. Exemplos de haloalcoxila incluem monofluoro-, difluoro- ou trifluoro-metoxi, -etoxi ou -propoxi, por exemplo, 3,3,3-trifluoropropoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, fluorometoxi, ou trifluorometoxi. O termo "perhalogenoalcoxi" significa um grupo alcoxi onde todos os átomos de hidrogênio do grupo alcoxi foram substituídos por

átomos de halogênio iguais ou diferentes .

[0025] O termo "hidroxialquila" significa um grupo alquila em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo alquila foi substituído por um grupo hidroxil. Exemplos de hidroxialquila incluem hidroximetil, 2-hidroxi-etil, 2-hidroxi-propil, 3-hidroxi-propil, 1-(hidroximetil)-2-metil-propil, 2-hidroxi-butil, 3-hidroxi-butil, 4-hidroxi-butil, 2,3-di-hidroxi-propil, 2-hidroxi-1-hidroxi-metil-etil, 2,3-di-hidroxi-butil, 3,4-di-hidroxi-butil ou 2-(hidroximetil)-3-hidroxi-propil.

[0026] O termo "sistema de anel bicíclico" significa dois anéis que são fundidos um ao outro por meio de uma ligação única ou dupla comum (sistema de anel bicíclico anelado) , por meio de uma sequência de três ou mais átomos comuns (sistema de anel bicíclico em ponte) ou por meio de um átomo único comum (sistema de anel bicíclico espira). Os sistemas de anéis bicíclicos podem ser saturados, parcialmente insaturados, insaturados ou aromáticos. Os sistemas de anéis bicíclicos podem compreender heteroátomos selecionados a partir de N, O e S.

[0027] O termo "cicloalquila" significa um grupo de hidrocarbonetos monocíclicos ou bicíclicos saturados monovalentes de 3 a 1) átomos de carbono de anel. Em concretizações particulares cicloalquila significa um grupo de hidrocarbonetos monocíclicos saturados monovalentes de 3 a 8 átomos de carbono de anel. Bicíclico significa que consiste de dois carbociclos saturados que são dotados de um ou mais átomos de carbono em comum. Grupos cicloalquila particulares são monocíclicos. Exemplos de cicloalquila monocíclica são ciclopropil, ciclobutil,

ciclopentil, ciclohexil ou ciclo heptil. Exemplos de cicloalquila biciclo são biciclo [2.2.1] heptanil ou biciclo [2.2.2] octanil. O cicloalquila particular é compreendido por ciclopropil.

[0028] O termo "hetero cicloalquila" significa um sistema de anel mono- ou biciclo saturado ou parcialmente insaturado monovalente de 3 a 9 átomos no anel, que compreende 1, 2 ou 3 heteroátomos de anel selecionados a partir de N, O e S, sendo os demais átomos do anel compreendidos por carbono. De acordo com concretizações particulares, hetero cicloalquila é um sistema de anel monocíclico saturado monovalente de 4 a 7 átomos no anel, que compreende 1, 2 ou 3 heteroátomos no anel selecionados a partir de N, O e S, sendo carbono os restantes átomos do anel. Exemplos para hetero cicloalquila monocíclico saturado são aziridinil, oxiranil, azetidil, oxetanil, pirrolidinil, tetra-hidrofuranil, tetra-hidroetilenil, pirazolidinil, imidazolidinil, oxazolidinil, isoxazolidinil, tiazolidinil, piperidinil, tetra-hidropiranil, tetra-hidrotiopiranil, piperazinil, morfolinil, tiomorfolinil, 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il, azepanil, diazepanil, homopiperazinil ou oxazepanil. Exemplos de heterocicloalquila saturado bicíclico são 8-aza-biciclo [3.2.1] octil, quinuclidinil, 8-oxa-3-aza-biciclo [3.2.1] octil, 9-aza-biciclo [3.3.1] nonil, 3-oxa-9-aza-biciclo [3.3.1] nonil, ou 3-tia-9-aza-biciclo [3.3.1] nonil. Exemplos de heterocicloalquila parcialmente insaturado são compreendidos por di-hidrofuril, imidazolinil, di-hidro-oxazolil, tetra-hidro-piridinil ou di-hidropiranil. Exemplos particulares de

heterocicloalquila são pirrolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, 2-oxa-5-aza-biciclo [2.2.1] heptil e di-hidropiraniolo. Exemplos particulares de heterocicloalquila saturado são pirrolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil e 2-oxa-5-aza-biciclo [2.2.1] heptil. Exemplos particulares de heterocicloalquila parcialmente insaturado são di-hidropiraniol e di-hidroindolil.

[0029] O termo "aromático" significa a ideia convencional de aromaticidade tal como se encontra definida na literatura, em particular no IUPAC - Compendium of Chemical Terminology, 2nd, A. D. McNaught & A. Wilkinson (Eds). Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997).

[0030] O termo "aril" significa um sistema de anel mono ou bicíclico carbocíclico aromático monovalente que compreende de 6 a 1) átomos do anel de carbono. Exemplos de porções de aril incluem fenil e naftila, com maior particularidade fenil. Aril substituído por aril particular é compreendido por bifenil.

[0031] O termo "heteroarila" significa um system de anel mono ou bicíclico heterocíclico aromático monovalente de 5 a 12 átomos de anel, que comreende 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos selecionados a partir de N, O e S, sendo os demais átomos de anel compreendidos por carbono. Exemplos de porções heteroaril incluem pirrolil, furanil, tienil, imidazolil, oxazolil, tiazolil, triazolil, oxadiazolil, tiadiazolil, tetrazolil, piridinil, pirazinil, pirazolil, pirimidinil, triazinil, azepinil, diazepinil, isoxazolil, benzofuranil, isotiazolil, benzotienil, indolil, isoindolil, isobenzofuranil, benzimidazolil,

benzoxazolil, benzoisoxazolil, benzotiazolil, benzoisotiazolil, benzooxadiazolil, benzotiadiazolil, benzotriazolil, purinil, quinolinil, isoquinolinil, quinazolinil ou quinoxalinil. Exemplos particulares de heteroaril são compreendidos por imidazolil, pirazolil, pirrolil, isoxazolil, piridinil, pirazinil, piridazinil, pirimidinil, indolil e quinolil. Os exemplos mais particulares de heteroaril são compreendidos por piridinil e indolil.

[0032] O termo "grupo de proteção" significa o grupo que bloqueia seletivamente um local reativo em um composto multifuncional de forma tal que uma reação química pode ser realizada seletivamente em outro local reativo desprotegido no significado convencionalmente com ele associado em química sintética. Os grupos de proteção podem ser removidos no ponto apropriado. Grupos de proteção exemplificativos são compreendidos pelos grupos de proteção amino, grupos de proteção carboxi ou grupos de proteção hidroxil.

[0033] O termo "grupo de proteção amino" significa grupos destinados a proteger um grupo amino e inclui benzil, benziloxicarbonil (carbobenziloxi, CBZ) , Fmoc (9-Fluorenil metiloxi carbonil) , p-metoxibenziloxi carbonil, p-nitrobenziloxicarbonil, terc-butoxicarbonil (BOC) , e trifluoroacetil. Outros exemplos destes grupos são encontrados em T. W. Greene e P. G. M. Wuts, "Protective Groups em Organic Synthesis", 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991, chapter 7; E. Haslam, "Protective Groups em Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, NY, 1973, Chapter 5, e

T.W. Greene, "Protective Groups em Organic Synthesis", John Wiley e Sons, New York, NY, 1981. O termo "grupo amino protegido" refere-se a um grupo amino substituído por um grupo de proteção amino.

[0034] O termo "grupo de proteção carboxi" significa grupos que se destinam a proteger um grupo carboxi e inclui grupos éster e grupos heterociclo alquila. Exemplos de tais grupos éster incluem ésteres arilalquila substituído, incluindo ésteres com benzilos substituídos, tais como 4-nitrobenzil, 4-metoxibenzil, 3,4-dimetoxibenzil, 2,4-dimetoxibenzil, 2,4,6-trimetoxibenzil, 2,4,6-trimetilbenzil, pentametilbenzil, 3,4-metilenedioxibenzil, benzidril, 4,4'-dimetoxibenzidril, 2,2',4,4'-tetrametoxibenzidril, ésteres com alquila ou alquila substituído tais como metil, etil, t-butil alil ou t-amil, trifenilmetil (tritol) , 4-metoxitritil, 4,4'-dimetoxitritil, 4,4',4''-trimetoxitritil, 2-fenilprop-2-il, tioésteres tais como t-butil tioáster, ésteres de silil tais como trimetilsilil, ésteres de t-butildimetilsilil, fenacil, 2,2,2-tricloroetil, beta-(trimetilsilil) etil, beta-(di(n-butil) metilsilil) etil, p-tolueno sulfoniletil, 4-nitrobenzil sulfoniletil, allil, cinamil, e 1-(trimetilsililmetil) prop-1-en-3-il. Outro Exemplo de grupos de proteção carboxi são compreendidos pelos grupos heterocicloalquila tais como 1,3-oxazolinil. Outros exemplos destes grupos são encontrados em T. W. Greene e P. G. M. Wuts, "Protective Groups em Organic Synthesis", 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, N.Y., 1991, chapter 5; E. Haslam, "Protective Groups em Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, N.Y., 1973,

Chapter 5, e T.W. Greene, "Protective Groups em Organic Synthesis", John Wiley e Sons, New York, NY, 1981, Chapter 5. O termo "grupos carboxi protegido" significa um grupo carboxi substituído por um grupo de proteção carboxi.

[0035] O termo "grupo de proteção hidroxí" significa grupos destinados a proteger um grupo de proteção hidroxí e incluem grupos de formação de éster e éter, em particular tetra hiropiraniloxi, benzoil, acetoxi, carbamoiyloxi, benzil, e grupos de éteres de silil (por exemplo, TBS, TBDPS). Outros exemplos destes grupos podem ser encontrados em T. W. Greene e P. G. M. Wuts, "Protective Groups em Organic Synthesis", 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991, chapters 2-3; E. Haslam, "Protective Groups em Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, NY, 1973, Chapter 5, e T.W. Greene, "Protective Groups em Organic Synthesis", John Wiley e Sons, New York, NY, 1981. O termo "grupo hidroxí protegido" refere-se a um grupo hidroxí substituído por um grupo de proteção hidroxí.

[0036] O termo "desprotegido" ou "de desproteção" significa o processo por meio do qual um grupo de proteção é removido depois de ser concluída a reação seletiva. Os reagentes de desproteção incluem ácidos, bases ou hidrogênio, em particular carbonetos de potáeeio ou sódio, hidróxido de titânio em soluções alcoólicas, zinco em metanol, ácido acético, ácido trifluoroacético, catalisadores de paládio, ou tri brometo de boro.

[0037] O termo "ingrediente farmacêutico ativo" (ou "API") significa o composto ou molécula em uma composição farmacêutica que é dotado de uma atividade

biológica particular.

[0038] Os termos "composição farmacêutica" e "formulação farmacêutica" (ou "formulação") são usados de forma intercambiável e significam uma mistura ou solução que compreende uma quantidade uma quantidade terapêuticamente efetiva de um ingrediente farmacêutico ativo em conjunto com excipientes farmacêuticamente aceitáveis a serem administrados a um mamífero, por exemplo, um ser humano com necessidade do mesmo.

[0039] O termo "farmacêuticamente aceitável" significa um atributo de um material que é de utilidade no preparo de uma composição farmacêutica que é de um modo geral seguro, não tóxico, e nem biologicamente ou de outro modo indesejável e é aceitável para o uso veterinário bem como para o uso farmacêutico humano.

[0040] Os termos "excipiente farmacêuticamente aceitável", "carreador farmacêuticamente aceitável" e "excipiente terapêuticamente inerte" podem ser usados de maneira intercambiável e significam qualquer ingrediente farmacêuticamente aceitável em uma composição farmacêutica que não tem atividade farmacêutica e que é não tóxico para o paciente administrado, tais como agentes de desintegração, aglutinantes, enchimentos, solventes, tampões, agentes de tonicidade, agentes de estabilização, antioxidantes, agentes tensioativos, carreadores, diluentes ou lubrificantes usados na formulação de produtos farmacêuticos.

[0041] O termo "quantidade terapêuticamente efetiva" significa uma quantidade de um composto ou molécula da presente invenção que, quando administrado a um

paciente, (i) trata ou previne a enfermidade, condição ou distúrbio específico, (ii) atenua, melhora ou elimina um ou mais sintomas da enfermidade, condição ou distúrbio específico, ou (iii) previne ou retarda o início de um ou mais sintomas da enfermidade, condição ou distúrbio específico descrito no presente caso. A quantidade terapêuticamente efetiva será variável na dependência do composto, do estado enfermo que está sendo tratado, da gravidade da enfermidade tratada, da idade e saúde relativa do paciente, da via e forma de administração, do critério do médico ou prático veterinário que efetua o atendimento, e outros fatores.

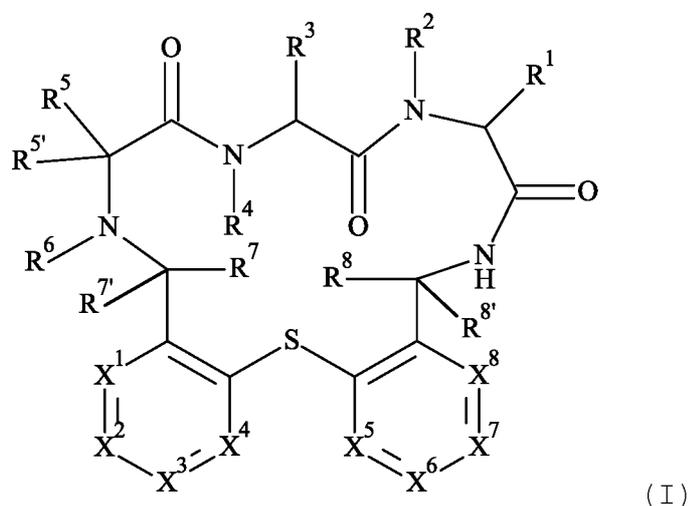
[0042] O termo "tratar" ou "tratamento" de um estado enfermo inclui inibir o estado da enfermidade, ou seja, impedir o desenvolvimento do estado patológico ou os seus sintomas clínicos, ou aliviar o estado patológico, ou seja, causando a regressão temporária ou permanente do estado patológico ou dos seus sintomas clínicos.

[0043] O termo "prevenir" ou "prevenção" de um estado enfermo significa inibir o estado de enfermidade, ou seja, deter o desenvolvimento do estado de enfermidade ou seus sintomas clínicos, ou aliviar o estado de enfermidade, ou seja, causar a regressão temporária ou permanente do estado de enfermidade ou seus sintomas clínicos, fazer com que os sintomas clínicos da enfermidade não se desenvolvam em um paciente que pode estar exposto ou predisposto ao estado de enfermidade, mas que ainda não experimenta ou apresenta sintomas do estado de enfermidade.

[0044] Da forma que é usado no presente caso o termo "aminoácido" significa uma molécula orgânica que é

dotada de uma porção amino localizada em uma posição para um grupo carboxílico. Exemplos de aminoácidos incluem: arginina, glicina, ornitina, lisina, histidina, ácido glutâmico, ácido asparágico, isoleucina, leucina, alanina, fenilalanina, tirosina, triptofano, metionina, serina, prolina. O aminoácido empregado é compreendido opcionalmente em cada caso pela forma L.

[0045] De uma maneira geral, a presente invenção refere-se a um composto de fórmula (I)



em que:

X^1 é compreendido por C-R¹¹ ou N;

X^2 é compreendido por C-R¹² ou N;

X^3 é compreendido por C-R¹³ ou N;

X^4 é compreendido por C-R¹⁴ ou N, com a condição de que não mais do que três de X^1 , X^2 , X^3 e X^4 sejam N;

X^5 é compreendido por C-R¹⁵ ou N;

X^6 é compreendido por C-R¹⁶ ou N;

X^7 é compreendido por C-R¹⁷ ou N;

X^8 é compreendido por C-R¹⁸ ou N, com a

condição de que não mais do que três de X^5 , X^6 , X^7 e X^8 são compreendidos por N;

R^1 é compreendido por $-(CH_2)$ -heteroarila opcionalmente substituído por um ou mais halo ou C_{1-7} -alquila;

R^2 , R^4 e R^6 são cada um deles selecionados individualmente a partir de hidrogênio ou C_{1-7} -alquila;

R^3 e R^5 são cada um deles selecionados independentemente a partir de hidrogênio, $-C_{1-7}$ -alquila, hidroxil $-C_{1-7}$ -alquila, $-(CH_2)_m-NR^{21}$, $-(CH_2)_m-C(O)NR^{21}$, $-(CH_2)_m-CF_2$, $-(CH_2)_m-NR^{21}$, $-(CH_2)_m-NH-C(O)-(CH_2)_m-NR^{21}$ ou $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-NR^{21}$, $-(CH_2)_m-NH-C(NH)-NR^{21}$, $-(CH_2)_m-NH-C(O)-OR^{21}$, $-(CH_2)_o-C_{3-7}$ -cicloalquila, $-(CH_2)_o$ -hetero cicloalquila, $-(CH_2)_o$ -heteroarila, $-(CH_2)_o$ -aril, em que cicloalquila, hetero cicloalquila, heteroarila e aril são opcionalmente substituído por halo, ciano, C_{1-7} -alquila, C_{1-7} -haloalquila, C_{1-7} -hidroxialquila, C_{1-7} -alcoxi ou aril;

$R^{5'}$ é compreendido por hidrogênio ou C_{1-7} -alquila;

R^7 , $R^{7'}$ e R^8 , $R^{8'}$ são cada um deles selecionados individualmente a partir de hidrogênio ou C_{1-7} -alquila;

R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} e R^{18} são cada um deles selecionados individualmente a partir de hidrogênio, halogênio, C_{1-7} -alquila, C_{1-7} -haloalquila, hidroxil, C_{1-7} -hidroxialquila, C_{1-7} -alcoxi, C_{1-7} -halo alcoxi, $-NR^{24}R^{25}$, C_{1-7} -alquila $-NR^{24}R^{25}$, aril $-C_{1-7}$ -alquila $-O-C_{1-7}$ -alquinil-, aril e heteroarila, em que aril e heteroarila são opcionalmente substituídos por um, dois ou três substituintes selecionados a partir da lista de halogênio,

ciano, C₁₋₇-alquila, C₁₋₇-haloalquila, hidroxi, C₁₋₇-alcoxi, -NR²⁴R²⁵, C₁₋₇-alquila -NR²⁴R²⁵, -CO -NH -(CH₂)_n -NR²⁴R²⁵, -CO -NH -(CH₂)_r -OH, -CO -NH -(CH₂)_o -hetero cicloalquila, -CO -OH, -O -C₁₋₇-hidroxialquila, -O -(CH₂)_r -CO -OH, -SO₂ -C₁₋₇-alquila, -SO₂ -NR²⁴R²⁵, hetero cicloalquila, -O -hetero cicloalquila e hetero cicloalquila substituído por C₁₋₇-alquila ou oxo;

R²¹ e R²² são selecionados cada um individualmente a partir de hidrogênio, C₁₋₇-alquila e benzil;

R²¹ e R²³ são cada um deles selecionados individualmente a partir de hidrogênio e C₁₋₇-alquila;

R²⁴ e R²⁵ são cada um deles selecionados individualmente a partir de hidrogênio, C₁₋₇-alquila, C₁₋₇-haloalquila, C₁₋₇-hidroxialquila, e C₃₋₇-cicloalquila;

m é compreendido por 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

n é compreendido por 2, 3, 4, 5 ou 6;

o é compreendido por) , 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8;

ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos, para o uso no tratamento ou prevenção de infecções e enfermidades resultantes causadas por *Pseudomonas aeruginosa*.

[0047] De acordo com uma concretização particular, a presente invenção refere-se a um composto de fórmula (I) descrito nos parágrafos precedentes, em que:

X¹ é compreendido por CR¹¹ ou N;

X² é compreendido por CR¹² ou N;

X³ é compreendido por CR¹³ ou N;

X⁴ é compreendido por CR¹⁴ ou N, com a condição de que não mais do que two of X¹, X², X³ e X⁴ sejam N;

X^5 é compreendido por CR^{15} ou N;

X^6 é compreendido por CR^{16} ou N;

X^7 é compreendido por CR^{17} ou N;

X^8 é compreendido por CR^{18} ou N, com a condição de que não mais do que dois de X^5 , X^6 , X^7 e X^8 sejam N;

R^1 é compreendido por $-(CH_2)_m$ -heteroarila opcionalmente substituído por um ou mais halo ou C_{1-7} -alquila;

R^2 , R^4 e R^6 são cada um deles selecionados individualmente a partir de hidrogênio ou C_{1-7} -alquila;

R^3 é compreendido por $-(CH_2)_m-NR^{21}R^{21}$;

R^5 é compreendido por $-(CH_2)_m-NR^{22}R^{23}$ ou $-(CH_2)_o$ -hetero cicloalquila, em que hetero cicloalquila é opcionalmente substituído por halo ou C_{1-7} -alquila;

R^7 , $R^{7'}$ e R^8 , $R^{8'}$ são hidrogênio;

R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} e R^{18} são cada um deles selecionados individualmente a partir de hidrogênio, halogênio, C_{1-7} -alquila, C_{1-7} -haloalquila, hidroxil, C_{1-7} -hidroxialquila, C_{1-7} -alcoxi, C_{1-7} -halo alcoxi, $-NR^{24}R^{25}$, C_{1-7} -alquila $-NR^{24}R^{25}$, aril $-C_{1-7}$ -alquila $-O-C_{1-7}$ -alquilil-, aril e heteroarila, em que aril e heteroarila são opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes selecionados a partir da lista de halogênio, ciano, C_{1-7} -alquila C_{1-7} -haloalquila, hidroxil, C_{1-7} -alcoxi, $-NR^{24}R^{25}$, C_{1-7} -alquila $-NR^{24}R^{25}$, $-CO-NH-(CH_2)_n-NR^{24}R^{25}$, $-CO-NH-(CH_2)_r-OH$, $-CO-NH-(CH_2)_o$ -hetero cicloalquila, $-CO-OH$, $-O-C_{1-7}$ -hidroxialquila, $-O-(CH_2)_o-CO-OH$, $-SO_2-C_{1-7}$ -alquila, $-SO_2-NR^{24}R^{25}$, hetero cicloalquila, $-O$ -hetero cicloalquila e hetero cicloalquila substituído por C_{1-7} -alquila ou oxo;

R^{21} , R^{21} , R^{22} e R^{23} são compreendidos por

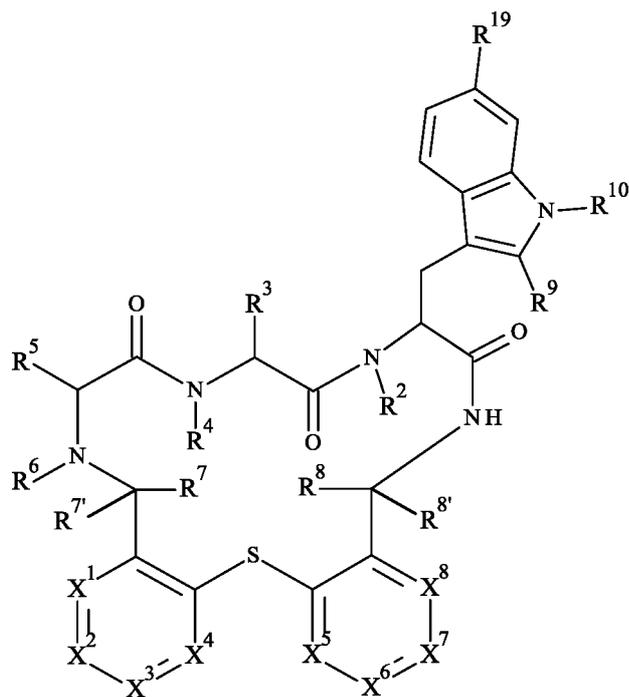
hidrogênio;

R^{24} e R^{25} são cada um deles selecionados individualmente a partir de hidrogênio e C_{1-7} -alquila;

m , n , o , p , q e r são cada um deles selecionados individualmente a partir de 1, 2, 3 e 4;

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, para o uso no tratamento ou prevenção de infecções e enfermidades resultantes causadas por *Pseudomonas aeruginosa*.

[0048] De acordo com outra concretização particular, a presente invenção refere-se a um composto de fórmula (Ia)



(Ia)

em que:

X^1 é compreendido por CR^{11} ou N;

X^2 é compreendido por CR^{12} ou N;

X^3 é compreendido por CR^{13} ou N;

X^4 é compreendido por CR^{14} ou N, com a condição de que não mais do que dois de X^1 , X^2 , X^3 e X^4 sejam N;

X^5 é compreendido por CR^{15} ou N;

X^6 é compreendido por CR^{16} ou N;

X^7 é compreendido por CR^{17} ou N;

X^8 é compreendido por CR^{18} ou N, com a condição de que não mais do que dois de X^5 , X^6 , X^7 e X^8 sejam compreendidos por N;

R^2 , R^4 e R^6 são cada um deles selecionados individualmente a partir de hidrogênio ou C_{1-7} -alquila;

R^3 é compreendido por $-(CH_2)_m-NR^{21}R^{21}$;

R^5 é compreendido por $-(CH_2)_m-NR^{22}R^{23}$ ou $-(CH_2)$ hetero cicloalquila, em que hetero cicloalquila é opcionalmente substituído por halo ou C_{1-7} -alquila;

R^7 , $R^{7'}$ e R^8 , $R^{8'}$ são compreendidos por hidrogênio;

R^9 é compreendido por hidrogênio, halo ou C_{1-7} -alquila;

R^{11} é compreendido por hidrogênio ou C_{1-7} -alquila;

R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} e R^{18} são cada um deles selecionados individualmente a partir de hidrogênio, halogênio, C_{1-7} -alquila, C_{1-7} -haloalquila, hidroxil, C_{1-7} -hidroxialquila, C_{1-7} -alcoxi, C_{1-7} -halo alcoxi, $-NR^{24}R^{25}$, C_{1-7} -alquila $-NR^{24}R^{25}$, aril $-C_{1-7}$ -alquila $-O-C_{1-7}$ -alquilil -, aril e heteroarila, em que aril e heteroarila são opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes selecionados a partir da lista de halogênio, ciano, C_{1-7} -alquila C_{1-7} -haloalquila, hidroxil, C_{1-7} -alcoxi, $-NR^{24}R^{25}$, C_{1-7} -alquila $-NR^{24}R^{25}$, $-CO-NH-(CH_2)_n-NR^{24}R^{25}$, $-CO-NH-(CH_2)_o-OH$, $-CO-NH-(CH_2)_o$ -hetero cicloalquila, $-CO-OH$, $-O-C_{1-7}$ -hidroxialquila, $-O-(CH_2)_o-CO-OH$, $-SO_2-C_{1-7}$ -alquila, $-SO_2-NR^{24}R^{25}$, hetero

cicloalquila, -O-hetero cicloalquila e hetero cicloalquila substituído por C₁₋₇-alquila ou oxo;

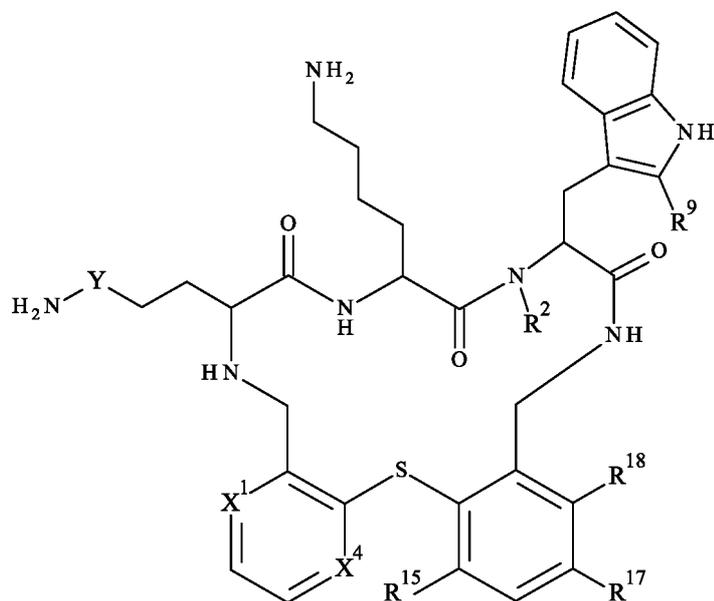
R¹⁹ é compreendido por hidrogênio, halo, C₁₋₇-alquila;

R²⁰, R²¹, R²² e R²³ são compreendidos por hidrogênio;

R²⁴ e R²⁵ são cada um deles selecionados individualmente a partir de hidrogênio e C₁₋₇-alquila;

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, para o uso no tratamento ou prevenção de infecções e enfermidades resultantes causadas por *Pseudomonas aeruginosa*.

[0049] Ainda de acordo com outra concretização particular, a presente invenção refere-se a um composto da fórmula (Ib)



(Ib)

em que:

X¹ é compreendido por CR¹¹ ou N;

X⁴ é compreendido por CR¹⁴ ou N;

R^2 é selecionado a partir de hidrogênio e C_{1-7} -alquila;

R^9 é compreendido por hidrogênio, halo ou C_{1-7} -alquila;

R^{15} é compreendido por hidrogênio, halogênio, C_{1-7} -alquila, C_{1-7} -haloalquila, $-NR^{24}R^{25}$, C_{1-7} -alquila $-NR^{24}R^{25}$, hidroxil, C_{1-7} -alcoxi, halo C_{1-7} -alcoxi, benziloxi -propinil ($-C\equiv C-CH_2-O$ -benzil) , hetero cicloalquila, aril e heteroarila, em que aril é opcionalmente substituído por um $-NR^{21}$ R^{21} ou hetero cicloalquila substituído por C_{1-7} -alquila;

R^{17} é compreendido por hidrogênio, halogênio, C_{1-7} -alquila, C_{1-7} -haloalquila, $-NR^{24}R^{25}$, C_{1-7} -alquila $-NR^{24}R^{25}$, hidroxil, C_{1-7} -alcoxi, halo C_{1-7} -alcoxi, benziloxi -prop-1-inil, hetero cicloalquila, aril e heteroarila, em que hetero cicloalquila é opcionalmente substituído por um $-NR^{24}R^{25}$, em que aril e heteroarila são opcionalmente substituídos por um, dois ou três ou substituintes selecionados a partir da lista de halogênio, C_{1-7} -alquila, C_{1-7} -haloalquila, C_{1-7} -hidroxialquila, hidroxil, C_{1-7} -alcoxi, $-NR^{24}R^{25}$, $-SO_2-C_{1-7}$ -alquila, $-SO_2-NR^{24}R^{25}$, hetero cicloalquila e hetero cicloalquila substituído por C_{1-7} -alquila;

R^{18} é compreendido por hidrogênio, halogênio, C_{1-7} -alquila, C_{1-7} -haloalquila, hidroxil, C_{1-7} -hidroxialquila, C_{1-7} -alcoxi, C_{1-7} -haloalcoxi, $-NR^{24}R^{25}$, C_{1-7} -alquila $-NR^{24}R^{25}$, aril e heteroarila, em que aril e heteroarila são opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes selecionados a partir da lista de halogênio, ciano, C_{1-7} -alquila C_{1-7} -haloalquila, hidroxil, C_{1-7} -alcoxi, $-NR^{24}R^{25}$, C_{1-7} -alquila $-NR^{24}R^{25}$, $-CO-NH-(CH_2)_o-NR^{24}R^{25}$, $-CO-NH-(CH_2)_r-OH$, $-CO-NH-$

(CH₂)_o-hetero cicloalquila, -CO-OH, -O-C₁₋₇-hidroxialquila, -O-(CH₂)_r-CO-OH, -SO₂-C₁₋₇-alquila, -SO₂-NR²⁴R²⁵, hetero cicloalquila, -O-hetero cicloalquila e hetero cicloalquila substituído por C₁₋₇-alquila ou oxo;

R¹⁹ é compreendido por hidrogênio, halo, C₁₋₇-alquila;

R²⁰, R²¹, R²² e R²³ são compreendidos por hidrogênio;

R²⁴ e R²⁵ são cada um deles selecionados individualmente a partir de hidrogênio e C₁₋₇-alquila;

Y é compreendido por -CH₂- ou -CO-;

ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos, para o uso no tratamento ou prevenção de infecções e enfermidades resultantes causadas por *Pseudomonas aeruginosa*.

[0050] Compostos particulares da fórmula (I) da presente invenção são aqueles selecionados a partir do grupo que consiste de:

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 -amino -propil) -6 -cloro -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 -metil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -tríciclo [19.4.) .) *3,8*] pentacosa -1(21) ,3,5,7,22,24 -hexaeno -11,14,17 -triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 -amino -propil) -5 -cloro -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 -metil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -tríciclo [19.4.) .) *3,8*] pentacosa -1(21) ,3,5,7,22,24 -hexaeno -11,14,17 -triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 -amino -propil) -4 -cloro -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 -

metil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -triciclo [19.4.).)
 3,8] pentacosa -1(21) ,3,5,7,22,24 -hexaeno -11,14,17 -
 triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 -
 amino -propil) -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 -metil -5 -
 trifluorometil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -triciclo
 [19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(21) ,3,5,7,22,24 -hexaeno -
 11,14,17 -triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 -
 amino -propil) -12 -(6 -cloro -1H -indol -3 -ilmetil) -13 -
 metil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -triciclo [19.4.).)
 3,8] pentacosa -1(21) ,3,5,7,22,24 -hexaeno -11,14,17 -
 triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 -
 amino -propil) -6 -cloro -13 -metil -12 -(1 -metil -1H -
 indol -3 -ilmetil) -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -
 triciclo [19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(21) ,3,5,7,22,24 -
 hexaeno -11,14,17 -triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 -
 amino -propil) -6 -cloro -12 -(6 -cloro -1H -indol -3 -
 ilmetil) -13 -metil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -
 triciclo [19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(21) ,3,5,7,22,24 -
 hexaeno -11,14,17 -triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 -
 amino -propil) -6 -cloro -12 -(6 -cloro -1 -metil -1H -
 indol -3 -ilmetil) -13 -metil -2 -tia -1) ,13,16,19 -
 tetraaza -triciclo [19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(21)
 ,3,5,7,22,24 -hexaeno -11,14,17 -triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 -
 amino -propil) -6,7 -dicloro -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -

13 -metil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -triciclo [19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno -11,14,17 -triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 -amino -propil) -4 -cloro -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 -metil -7 -trifluorometil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -triciclo [19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno -11,14,17 -triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 -amino -propil) -4 -cloro -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 -metil -6 -trifluorometil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -triciclo [19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno -11,14,17 -triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 -amino -propil) -4,6 -dicloro -23 -fluoro -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 -metil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -triciclo [19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno -11,14,17 -triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 -amino -propil) -6 -cloro -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 -metil -4 -trifluorometil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -triciclo [19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno -11,14,17 -triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 -amino -propil) -6 -cloro -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -4,13 -dimetil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -triciclo [19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno -11,14,17 -triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 -amino -propil) -6 -cloro -13 -metil -12 -(2 -metil -1H -

indol -3 -ilmetil) -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -
 triciclo [19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(21) ,3,5,7,22,24 -
 hexaeno -11,14,17 -triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 -
 amino -propil) -4,13 -dimetil -12 -(2 -metil -1H -indol -3
 -ilmetil) -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -triciclo
 [19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(21) ,3,5,7,22,24 -hexaeno -
 11,14,17 -triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 -
 amino -propil) -4,6 -dicloro -13 -metil -12 -(2 -metil -1H
 -indol -3 -ilmetil) -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -
 triciclo [19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(21) ,3,5,7,22,24 -
 hexaeno -11,14,17 -triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 -
 amino -propil) -6 -etil -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 -
 metil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -triciclo [19.4.).)
 3,8] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno -11,14,17 -
 triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 -
 amino -propil) -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 -metil -6 -
 fenil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -triciclo [19.4.).)
 3,8] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno -11,14,17 -
 triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 -
 amino -propil) -6 -terc -butil -12 -(1H -indol -3 -ilmetil)
 -13 -metil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -triciclo
 [19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno -
 11,14,17 -triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 -
 amino -propil) -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -6 -isopropil -

13 -metil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -triciclo [19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno -11,14,17 -triona;

(11S,14S,17S) -14 -(4 -Amino -butil) -11 -(3 -amino -propil) -17 -(1H -indol -3 -ilmetil) -16 -metil -23 -fenil -25 -trifluorometil -2 -tia -4,1) ,13,16,19 -pentaaza -triciclo [19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno -12,15,18 -triona;

(11S,14S,17S) -14 -(4 -Amino -butil) -11 -(3 -amino -propil) -17 -(1H -indol -3 -ilmetil) -16 -metil -23,25 -bis -trifluorometil -2 -tia -4,1) ,13,16,19 -pentaaza -triciclo [19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno -12,15,18 -triona;

(11S,14S,17S) -14 -(4 -Amino -butil) -11 -(3 -amino -propil) -25 -cloro -17 -(1H -indol -3 -ilmetil) -16 -metil -23 -trifluorometil -2 -tia -7,1) ,13,16,19 -pentaaza -triciclo [19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno -12,15,18 -triona;

(11R,14S,17S) -14 -(4 -Amino -butil) -11 -(3 -amino -propil) -25 -cloro -17 -(1H -indol -3 -ilmetil) -24 -fenil -2 -tia -4,1) ,13,16,19 -pentaaza -triciclo [19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno -12,15,18 -triona;

(11S,14S,17S) -14 -(4 -Amino -butil) -11 -(3 -amino -propil) -25 -cloro -17 -(1H -indol -3 -ilmetil) -24 -fenil -2 -tia -4,1) ,13,16,19 -pentaaza -triciclo [19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno -12,15,18 -triona;

(11R,14S,17S) -14 -(4 -Amino -butil) -11 -(3 -amino -propil) -25 -cloro -17 -(1H -indol -3 -ilmetil) -16

-metil -24 -fenil -2 -tia -4,1) ,13,16,19 -pentaaza -
 triciclo [19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -
 hexaeno -12,15,18 -triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 -
 amino -propil) -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 -metil -6 -
 fenil -4 -trifluorometil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -
 triciclo [19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -
 hexaeno -11,14,17 -triona;

(11S,14S,17S) -14 -(4 -Amino -butil) -11 -(3 -
 amino -propil) -25 -cloro -17 -(1H -indol -3 -ilmetil) -16
 -metil -22 -fenil -2 -tia -4,1) ,13,16,19 -pentaaza -
 triciclo [19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3(8)
 ,4,6,21,23 -hexaeno -12,15,18 -triona;

(12S,15S,18S) -15,18 -Bis -(3 -amino -propil) -
 4,6 -dicloro -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 -metil -2 -
 tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -triciclo [19.4.).) *3,8*]
 pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno -11,14,17 -triona;

(11S,14S,17S) -14 -(4 -Amino -butil) -11 -(3 -
 amino -propil) -25 -cloro -17 -(5 -cloro -1H -indol -3 -
 ilmetil) -16 -metil -22 -trifluorometil -2 -tia -4,1)
 ,13,16,19 -pentaaza -triciclo [19.4.).) *3,8*] pentacosa -
 1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno -12,15,18 -triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 -
 amino -propil) -4 -cloro -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 -
 metil -6 -fenil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -triciclo
 [19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno -
 11,14,17 -triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 -
 amino -propil) -4 -cloro -6 -(2 -cloro -fenil) -12 -(1H -
 indol -3 -ilmetil) -13 -metil -2 -tia -1) ,13,16,19 -

tetraaza -triciclo [19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25)
 ,3,5,7,21,23 -hexaeno -11,14,17 -triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 -
 amino -propil) -4 -cloro -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 -
 metil -6 -piridin -3 -il -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -
 triciclo [19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -
 hexaeno -11,14,17 -triona;

11 -(3 -amino -propil) -25 -cloro -17 -(1H -indol
 -3 -ilmetil) -16 -metil -23 -fenil -2 -tia -4,1) ,13,16,19
 -pentaaza -triciclo [19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25)
 ,3(8) ,4,6,21,23 -hexaeno -12,15,18 -triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 -
 amino -propil) -6 -bromo -4 -cloro -12 -(1H -indol -3 -
 ilmetil) -13 -metil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -
 triciclo [19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -
 hexaeno -11,14,17 -triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 -
 amino -propil) -4 -cloro -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 -
 metil -6 -(1 -metil -1H -imidazol -4 -il) -2 -tia -1)
 ,13,16,19 -tetraaza -triciclo [19.4.).) *3,8*] pentacosa -
 1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno -11,14,17 -triona;

3 - [(11S,14S,17S) -14 -(4 -Amino -butil) -17 -
 (1H -indol -3 -ilmetil) -16 -metil -12,15,18 -trioxo -23 -
 fenil -25 -trifluorometil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -
 triciclo [19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -
 hexaeno -11 -il] -propionamida;

3 - [(11S,14S,17S) -11 -(3 -Amino -propil) -17 -
 (1H -indol -3 -ilmetil) -16 -metil -12,15,18 -trioxo -23 -
 fenil -25 -trifluorometil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -
 triciclo [19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -

hexaen -14 -il] -propionamida;

(11S,14S,17S) -14 -(4 -Amino -butil) -11 -(3 - amino -propil) -25 -cloro -23 -(2 -cloro -piridin -4 -il) - 17 -(1H -indol -3 -ilmetil) -16 -metil -2 -tia -4,1) ,13,16,19 -pentaaza -triciclo [19.4.).) *3,8*] pentacosa - 1(21) ,3,5,7,22,24 -hexaeno -12,15,18 -triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 - amino -propil) -5 -bromo -4 -cloro -12 -(1H -indol -3 - ilmetil) -13 -metil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza - triciclo [19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 - hexaeno -11,14,17 -triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 - amino -propil) -4 -cloro -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 - metil -5 -fenil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -triciclo [19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno - 11,14,17 -triona;

(8S,11S,14S) -8 -((1H -Indol -3 -il) metil) -11 - (4 -aminobutil) -14 -(3 -aminopropil) -3 -cloro -9 -metil - 5,6,8,9,11,12,15,16 -octa hidrobenczo [b] pirido [3,2 -p] [1,5,8,11,14] tiatetra azaciclo heptadecina -7,1) ,13(14H) -triona;

(11S,14S,17S) -14 -(4 -Amino -butil) -11 -(3 - amino -propil) -25 -cloro -23 -(2 -cloro -piridin -4 -il) - 16 -metil -17 -(2 -metil -1H -indol -3 -ilmetil) -2 -tia - 4,1) ,13,16,19 -pentaaza -triciclo [19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3(8) ,4,6,21,23 -hexaeno -12,15,18 - triona;

(11S,14S,17S) -14 -(4 -Amino -butil) -11 -(3 - amino -propil) -23 -(3 -benziloxi -prop -1 -inil) -25 - cloro -17 -(1H -indol -3 -ilmetil) -16 -metil -2 -tia -4,1)

,13,16,19 -pentaaza -triciclo [19.4.).) *3,8*] pentacosa -
1(25) ,3(8) ,4,6,21,23 -hexaeno -12,15,18 -triona;

(8S,11S,14S) -8 -((1H -Indol -3 -il) metil) -11 -
(4 -aminobutil) -14 -(3 -aminopropil) -9 -metil -2 -
morpholino -5,6,8,9,11,12,15,16 -octa hidrobenzo [b] pirido
[3,2 -p] [1,5,8,11,14] tiatetra azaciclo heptadecina -7,1)
,13(14H) -triona;

(11S,14S,17S) -14 -(4 -Amino -butil) -11 -(3 -
amino -propil) -25 -cloro -16 -metil -17 -(2 -metil -1H -
indol -3 -ilmetil) -22 -piridin -4 -il -2 -tia -4,1)
,13,16,19 -pentaaza -triciclo [19.4.).) *3,8*] pentacosa -
1(25) ,3(8) ,4,6,21,23 -hexaeno -12,15,18 -triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 -
amino -propil) -23 -bromo -4 -cloro -12 -(1H -indol -3 -
ilmetil) -13 -metil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -
triciclo [19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -
hexaeno -11,14,17 -triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 -
amino -propil) -4 -cloro -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 -
metil -23 -fenil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -triciclo
[19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno -
11,14,17 -triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -23 -(4 -
aminometil -fenil) -18 -(3 -amino -propil) -4 -cloro -12 -
(1H -indol -3 -ilmetil) -13 -metil -2 -tia -1) ,13,16,19 -
tetraaza -triciclo [19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25)
,3,5,7,21,23 -hexaeno -11,14,17 -triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 -
amino -propil) -24 -bromo -4 -cloro -12 -(1H -indol -3 -
ilmetil) -13 -metil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -

triciclo [19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno -11,14,17 -triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 -amino -propil) -4 -cloro -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 -metil -24 -fenil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -triciclo [19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno -11,14,17 -triona;

4 - [(11S,14S,17S) -14 -(4 -Amino -butil) -11 -(3 -amino -propil) -25 -cloro -16 -metil -17 -(2 -metil -1H -indol -3 -ilmetil) -12,15,18 -trioxo -2 -tia -4,1) ,13,16,19 -pentaaza -triciclo [19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3(8) ,4,6,21,23 -hexaen -23 -il] -benzeno sulfonamida;

(11S,14S,17S) -14 -(4 -Amino -butil) -22 - [3 -(2 -amino -etil) -fenil] -11 -(3 -amino -propil) -25 -cloro -17 -(1H -indol -3 -ilmetil) -16 -metil -2 -tia -4,1) ,13,16,19 -pentaaza -triciclo [19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3(8) ,4,6,21,23 -hexaeno -12,15,18 -triona;

(11S,14S,17S) -14 -(4 -Amino -butil) -11 -(3 -amino -propil) -25 -cloro -17 -(1H -indol -3 -ilmetil) -16 -metil -22 -(4 -piperazin -1 -il -fenil) -2 -tia -4,1) ,13,16,19 -pentaaza -triciclo [19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3(8) ,4,6,21,2 -hexaeno -12,15,18 -triona; e

os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

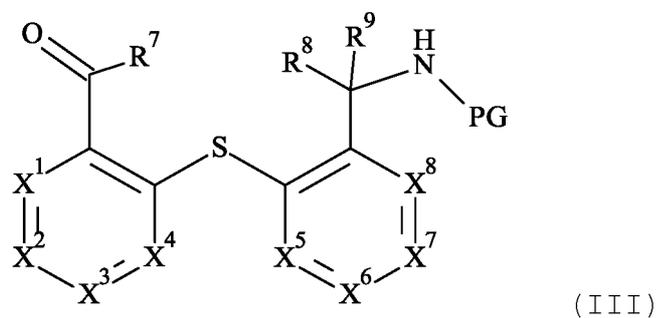
Processos de Manufatura

[0051] Compostos de fórmula (I), (I'), (Ia), (Ib) ou (Ic) e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis tais como definidos anteriormente neste contexto podem ser preparados seguindo-se métodos padrão tais como são

conhecidos na técnica.

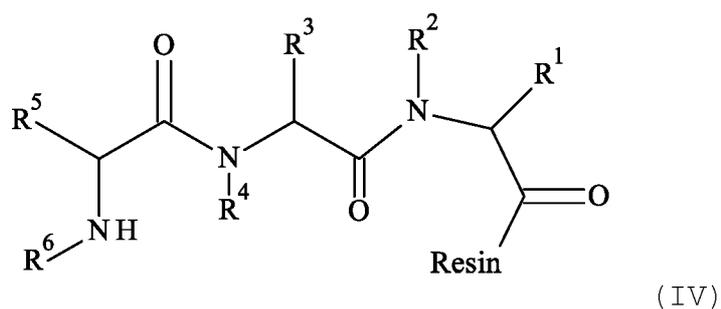
1. Síntese geral do agente de ligação

[0052] O intermediário de ligação da fórmula (III) pode ser preparado seguindo-se métodos padrão tais como são conhecidos na técnica, com particularidade de acordo com métodos tais como descritos nos exemplos (por exemplo, PG=Fmoc).



2. Síntese geral do tripeptídeo

[0053] O tripeptídeo da fórmula (IV) pode ser preparado seguindo-se métodos padrão tais como são conhecidos na técnica.



[0054] A sequência de tripeptídeo pode ser, por exemplo, sintetizada por meio de protocolos de síntese de peptídeo de fase sólida (SPPS) do estado da técnica (por exemplo, química Fmoc) como se segue:

a) Uma resina (por exemplo, resina 2-Cl-Tritil) na forma de suporte sólido é carregada com o primeiro aminoácido N protegido e base de Hünig (N,N-Diisopropiletilamina ou DIPEA) seguida por clivagem do grupo de proteção.

b) Um segundo aminoácido N protegido é acoplado com um reagente de acoplamento e base de Hünig seguido por clivagem do grupo de proteção (por exemplo, Fmoc).

c) Um terceiro aminoácido N protegido é acoplado com um reagente de acoplamento e base de Hünig, seguido por clivagem do grupo de proteção.

[0055] No caso de estarem presentes aminoácidos N metilados no composto de fórmula (IV) , a alquilação pode ser realizada na fase sólida. Após a etapa apropriada do SPPS, a amina terminal é protegida em uma primeira etapa, por exemplo, por meio de inchamento da resina em tetra-hidrofurano (THF) e adicionando-se base de Hunig e cloreto de 2-nitrobenzeno-1-sulfonil de base (Nbs). Na segunda etapa, o metil-4-nitrobenzeno sulfonato em conjunto com 7-metil-1,5,7-triazabicyclo [4.4.)] dec-5-eno pode ser adicionado à resina em dimetilfurano (DMF). Para a remoção do grupo de proteção 2-nitrobenzeno-1-sulfonamida, o 1,8-diazabicyclo [5.4.)] undec-7-eno (DBU) pode ser adicionado à resina em DMF seguido por adição de mercaptoetanol.

[0056] De acordo com uma concretização particular, o suporte sólido é compreendido por uma resina de 2-Clor-tritilcloreto.

[0057] De acordo com uma concretização particular, os aminoácidos N protegidos são protegidos com

9-fluorenilmetil oxycarbonil (Fmoc).

[0058] De acordo com uma concretização particular, a resina é carregada na etapa a) com), 1-1,0 eq. do primeiro aminoácido e excesso de base de Hunig em diclorometano (DCM).

[0059] De acordo com uma concretização particular, a resina é completamente lavada depois da reação de acoplamento na etapa a) com dimetilformamida (DMF) e diclorometano (DCM).

[0060] De acordo com uma concretização particular, o grupo de proteção Fmoc é clivado na etapa a) com uma mistura de 50% de Piperidina em DCM/DMF (1:1).

[0061] De acordo com uma concretização particular, a resina é completamente lavada depois da desproteção na etapa a) com DMF, DCM e Metanol (MeOH) seguida por secagem sob vácuo e pesagem.

[0062] De acordo com uma concretização particular, o reagente de acoplamento na etapa b) é compreendido por reagente de Mukaiyama (iodeto de 2-cloro-1-metilpiridínio).

[0063] De acordo com uma concretização particular, o segundo aminoácido na etapa b) é acoplado com 4 eq. de reagente de Mukaiyama na forma de reagente de acoplamento e 6 eq. de base de Hunig em DMF/DCM (1:1).

[0064] De acordo com uma concretização particular, a resina é completamente lavada depois da reação de acoplamento na etapa b) com dimetilformamida (DMF) e diclorometano (DCM).

[0065] De acordo com uma concretização particular, o grupo de proteção Fmoc é clivado na etapa b)

com uma mistura de 50% de Piperidina em DCM/DMF (1:1).

[0066] De acordo com uma concretização particular, a resina é completamente lavada depois da desproteção na etapa b) com DMF e DCM seguido por secagem sob vácuo e pesagem.

[0067] De acordo com uma concretização particular, o reagente de acoplamento na etapa c) é compreendido por HATU (1-[bis(dimetil-amino) metileno] -1H-1,2,3-triazolo [4,5-b] piridíneo 3-oxid hexafluoro fosfato).

[0068] De acordo com uma concretização particular, o terceiro aminoácido na etapa c) é acoplado com 4 eq. de HATU na forma de reagente de acoplamento e 6 eq. de base de Hünig em DMF/DCM (1:1).

[0069] De acordo com uma concretização particular, a resina é completamente lavada depois da reação de acoplamento na etapa c) com dimetilformamida (DMF) e diclorometano (DCM).

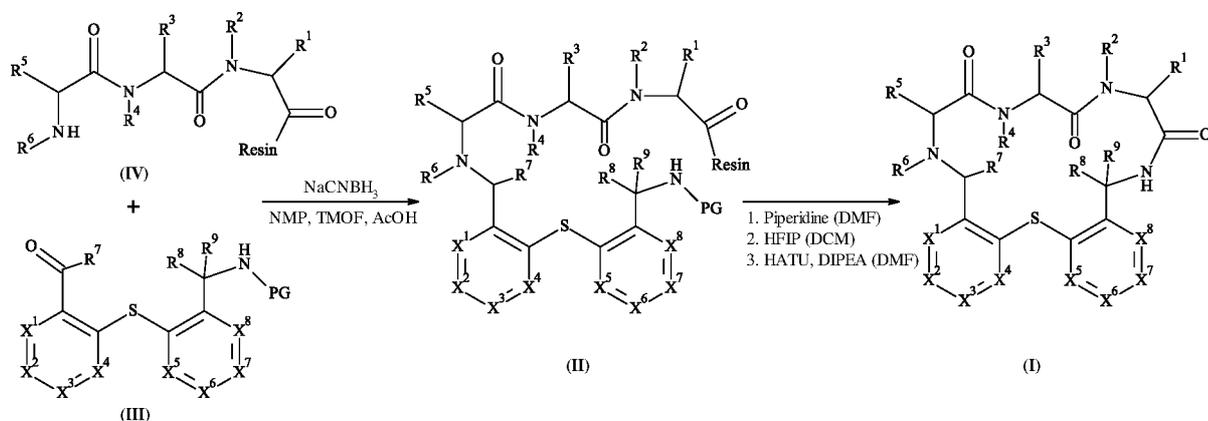
[0070] De acordo com uma concretização particular, o grupo de proteção Fmoc é clivado na etapa c) com uma mistura de 20% Piperidina em DMF.

[0071] De acordo com uma concretização particular, a resina é completamente lavada depois da desproteção na etapa c) com DMF e DCM seguida por secagem sob vácuo e pesagem.

3. Síntese geral para o acoplamento do tripeptídeo ao agente de ligação

[0072] O composto de fórmula (I) pode ser obtido a partir dos compostos de fórmula (III) e de fórmula

(IV) de acordo com o Esquema 1.



Esquema 1.

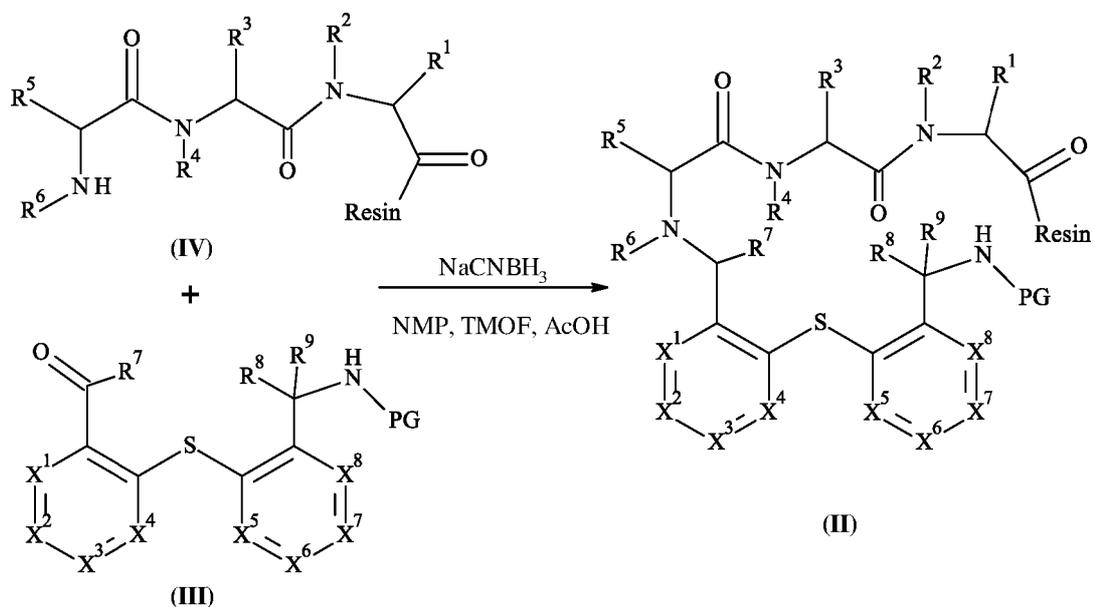
[0073] O aldeído de ligação ou cetona de fórmula (III) é dissolvido em uma mistura de N-metil-2-pirrolidona (NMP), trimetil ortoformato (TMOF) e ácido acético (AcOH) e a resina que compreende o tripeptídeo de fórmula (IV) é adicionado à solução. Depois de agitação da mistura, é adicionado ciano boro hidreto de sódio (NaCNBH_3) para proporcionar um composto de fórmula (II).

[0074] Depois da reação de Borch, o grupo de proteção (PG) no agente de ligação é clivado, por exemplo, com uma mistura de 20% de piperidina em DMF. A resina no tripeptídeo pode ser clivada, por exemplo, por meio de adição de 20% de hexafluoro isopropanol (HFIP) em DCM e filtrados. O composto de fórmula (I) é finalmente obtido por meio de ciclização do composto de fórmula (II) clivado utilizando-se HATU e base de Hünig seguido por desproteção global dos grupos amina protegidos remanescentes.

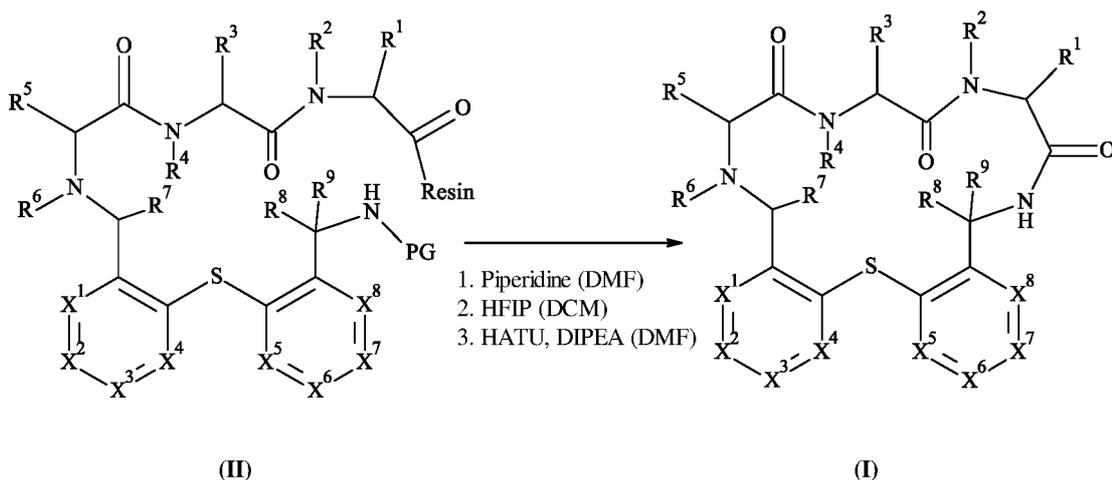
[0075] Uma concretização particular da invenção refere-se a um processo para a manufatura de um composto de fórmula (I) que compreende as etapas de:

a) fazer reagir um composto de fórmula (III) com

um composto de fórmula (IV) utilizando-se como boro hidreto de sódio (NaCNBH₃) para proporcionar um composto de fórmula (II) ;



b) clivar o grupo de proteção (PG) e a resina a partir do composto da fórmula (II) ;



c) seguido por ciclização do composto de fórmula (II) clivado utilizando-se HATU e base de Hünig.

[0076] Em uma concretização particular, o tripeptídeo de fórmula (IV) é lavado com DCM antes da

adição do mesmo ao aldeído de ligação ou cetona de fórmula (III).

[0077] De acordo com uma concretização particular, o solvente do aldeído de ligação de fórmula (III) consiste de uma mistura de N-metil-2-pirrolidona (NMP), ortoformato de trimetil (TMOF) e ácido acético (AcOH).

[0078] De acordo com uma concretização particular, a mistura de reação é lavada depois da reação de Borch com DMF, DCM, MeOH/DCM e/ou DMF.

[0079] De acordo com uma concretização particular, a ciclização do composto de fórmula (II) desprotegido e clivado ocorre por meio de utilização de HATU e DIPEA em DMF.

[0080] De acordo com uma concretização particular, a desproteção de BOC global é alcançada por meio de tratamento com TFA em um solvente, com particularidade DCM, sob a temperatura ambiente.

Composições Farmacêuticas

[0081] Outra concretização proporciona composições farmacêuticas ou medicamentos que compõem os compostos da invenção e um veículo, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável terapeuticamente inerte, bem como métodos de utilização dos compostos da invenção para preparar tais composições e medicamentos.

[0082] As composições são formuladas,, dosadas, e administradas de uma maneira condizente com a boa prática médica. Fatores para consideração neste contexto incluem o distúrbio específico que está sendo

tratado, o mamíferos particular que está sendo tratado, a condição clínica do paciente individual, a causa do distúrbio, o local de administração do agente, o método de administração, o programa de administração, e outros fatores do conhecimento médico.

[0083] Os compostos da invenção podem ser administrados por quaisquer meios adequados, incluindo oral, tópico (incluindo bucal e sublingual) , retal, vaginal, transdérmico, parenteral, subcutâneo, intraperitoneal, intrapulmonar, intradérmico, intratecal e epidural e intranasal, e, se desejado para tratamento local, administração intralesional. As infusões parenterais incluem a administração intramuscular, intravenosa, intra arterial, intraperitoneal, ou subcutânea.

[0084] Os compostos da presente invenção podem ser administrados de acordo com qualquer forma de administração conveniente, por exemplo, comprimidos, pós, cápsulas, soluções, dispersões, suspensões, xaropes, sprays, supositórios, géis, emulsões, emplastros, e assim por diante. Essas composições podem compreender componentes convencionais nos preparados farmacêuticos, por exemplo, diluentes, carreadores, agentes de modificação de pH, preservativos, agentes de solubilização, agentes de estabilização, agentes de umedecimento, emulsionadores, adoçantes, corantes, aromatizantes, geis para variação da pressão osmótica, tampões, agentes de dissimulação, antioxidantes, e outros agentes ativos. Eles também poderão compreender ainda outras substâncias terapeuticamente valiosas.

[0085] Uma formulação típica é preparada pela

mistura de um composto da presente invenção e um carreador ou excipiente. Carreadores e excipientes que são adequados são amplamente conhecidos daqueles versados na técnica e encontram-se descritos de forma detalhada, por exemplo, em *Ansel H.C. et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms e Fármaco Delivery Systems (2004) Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia; Gennaro A.R. et al., Remington: The Science e Practice of Pharmacy (2000) Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia; e Rowe R.C, Handbook of Pharmaceutical Excipients (2005) Pharmaceutical Press, Chicago*. As formulações também podem incluir um ou mais tampões, agentes de estabilização, agentes tensioativos, agentes de umedecimento, agentes de lubrificação, emulsionadores, agentes de suspensão, preservativos, antioxidantes, agentes opacificantes, agentes de deslizamento, auxiliares de processamento, corantes, adoçantes, agentes perfumantes, agentes aromatizantes, diluentes e outros aditivos conhecidos para proporcionar uma apresentação elegante do fármaco (ou seja, um composto da presente invenção ou sua composição farmacêutica) ou auxiliar na manufatura do produto farmacêutico (ou seja, medicamento).

[0086] A dosagem sob a qual os compostos da invenção podem ser administrados poderá variar dentro de limites amplos e será, naturalmente, adaptada aos requisitos individuais em cada caso particular. De uma maneira geral, no caso de administração oral uma dosagem diária de cerca de 0,01 a 1000 mg por pessoa de um composto da fórmula geral (I) deverá ser apropriada, muito embora o limite superior supracitado também possa ser excedido

quando necessário.

[0087] Um Exemplo de uma forma de dosagem oral adequada é compreendida, por um comprimido que corresponde cerca de 100 mg a cerca de 500 mg do composto da invenção com cerca de 3) a 9) mg de lactose anidra, cerca de 5 a 40 mg de croscarmelose de sódio, cerca de 5 a 30 mg de polivinilpirrolidona (PVP) K3) , e cerca de 1 a 10 mg de estearato de magnésio. Os ingredientes em pó são primeiro misturados entre si e depois misturados com uma solução do PVP. A composição resultante pode ser submetida a secagem, granulada, misturada com o estearato de magnésio e comprimida em forma de comprimido usando-se equipamento convencional.

[0088] Um e exemplo de uma formulação de aerossol pode ser preparada pela dissolução do composto, por exemplo, 10 a 100 mg, da invenção em uma solução de tampão adequada, por exemplo, um tampão de fosfato, adicionando-se um tonificante, por exemplo, um sal tais como cloreto de sódio, se desejado. A solução pode ser filtrada, por exemplo, utilizando-se um filtro de 0,2 µm, para se removerem as impurezas e agentes de contaminação.

Usos

[0089] Tal como se descreveu anteriormente no presente caso, os compostos de fórmulas (I), (Ia) e (Ib) e seus sais farmacologicamente aceitáveis possuem propriedades farmacológicas valiosas para o tratamento ou prevenção de infecções e enfermidades resultantes, com particularidade bacteremia, pneumonia, meningite, infecção do trato urinário, e infecção de feridas, causada por agentes

patogênicos, com particularidade por bactérias, com maior particularidade por espécies *Pseudomonas*, com maior particularidade por meio de *Pseudomonas aeruginosa*.

[0090] Os compostos de fórmula (I), (Ia) e (Ib) e seus sais farmacologicamente aceitáveis apresentam atividade como antibióticos, com particularidade como antibióticos contra espécies de *Pseudomonas*, com maior particularidade como antibióticos contra *Pseudomonas aeruginosa*, com maior particularidade como antibióticos patogênicos específicos contra *Pseudomonas aeruginosa*.

[0091] Os compostos de fórmulas (I), (Ia) e (Ib) e seus sais farmacologicamente aceitáveis podem ser usados como antibióticos, ou seja, na forma de ingredientes farmacêuticos antibacterianos adequados no tratamento e prevenção de infecções bacterianas, com particularidade no tratamento e prevenção de infecções bacterianas causadas pelas espécies de *Pseudomonas*, com maior particularidade no tratamento e prevenção de infecções bacterianas causadas pela *Pseudomonas aeruginosa*.

[0092] Os compostos da presente invenção podem ser usados, seja isoladamente ou em combinação com outros fármacos, para o tratamento ou prevenção de infecções e enfermidades resultantes, com particularidade bacteremia, pneumonia, meningite, infecção do trato urinário, e infecção de feridas, causadas por agentes patogênicos, com particularidade por meio de bactérias, com maior particularidade causadas pelas espécies *Pseudomonas*, com maior particularidade pela *Pseudomonas aeruginosa*.

[0093] Uma concretização particular da presente invenção refere-se a composições farmacêuticas que

compreendem compostos das fórmulas (I), (Ia) e (Ib) tais como definidas anteriormente ou seus sais farmacologicamente aceitáveis tais como definidos anteriormente e um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis.

[0094] Uma concretização particular da presente invenção refere-se às composições farmacêuticas que compreendem compostos das fórmulas (I), (Ia) e (Ib) ou seus sais farmacologicamente aceitáveis tais como definidos anteriormente e um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis para o tratamento ou prevenção de infecções e enfermidades resultantes, com particularidade bacteremia, pneumonia, meningite, infecção do trato urinário, e infecção de feridas, causadas por agentes patogênicos, com particularidade por bactérias, com maior particularidade causadas pelas espécies *Pseudomonas*, com maior particularidade pela *Pseudomonas aeruginosa*.

[0095] Uma concretização particular da presente invenção refere-se aos compostos de fórmula (I), (Ia) e (Ib) ou os seus sais farmacologicamente aceitáveis tais como definidos anteriormente no presente caso para o uso na forma de substâncias terapêuticamente ativas, especialmente para o uso na forma de substâncias terapêuticamente ativas para o tratamento ou prevenção de infecções e enfermidades resultantes, com particularidade bacteremia, pneumonia, meningite, infecção do trato urinário, e infecção de feridas, causadas por agentes patogênicos, com particularidade por bactérias, com maior particularidade causadas pelas espécies *Pseudomonas*, com maior particularidade pela *Pseudomonas aeruginosa*.

[0096] Uma concretização particular da

presente invenção refere-se aos compostos de fórmulas (I), (Ia) e (Ib) ou seus sais farmacologicamente aceitáveis tais como definidos anteriormente para o uso no tratamento ou prevenção de infecções e enfermidades resultantes, com particularidade bacteremia, pneumonia, meningite, infecção do trato urinário, e infecção de feridas, causadas por agentes patogênicos, com particularidade por bactérias, com maior particularidade causadas pelas espécies *Pseudomonas*, com maior particularidade pela *Pseudomonas aeruginosa*.

[0097] Uma concretização particular da presente invenção refere-se a um método para o tratamento ou prevenção de infecções e enfermidades resultantes, com particularidade bacteremia, pneumonia, meningite, infecção do trato urinário, e infecção de feridas, causadas por agentes patogênicos, com particularidade por bactérias, com maior particularidade causadas pelas espécies *Pseudomonas*, com maior particularidade pela *Pseudomonas aeruginosa*, método esse que compreende administrar compostos das fórmulas (I) , (Ia) e (Ib) ou os seus sais farmacologicamente aceitáveis tais como definidos anteriormente no presente caso a um paciente.

[0098] Uma concretização particular da presente invenção refere-se ao uso de compostos da fórmula (I) , (Ia) e (Ib) ou os seus sais farmacologicamente aceitáveis tais como definidos anteriormente no presente caso para o tratamento ou prevenção de infecções e enfermidades resultantes, com particularidade bacteremia, pneumonia, meningite, infecção do trato urinário, e infecção de feridas, causadas por agentes patogênicos, com particularidade por bactérias, com maior particularidade

causadas pelas espécies *Pseudomonas*, com maior particularidade pela *Pseudomonas aeruginosa*.

[0099] A concretização particular da presente invenção refere-se ao uso de compostos da fórmula (I), (Ia) e (Ib) ou os seus sais farmacologicamente aceitáveis tais como definidos anteriormente no presente caso para a preparação de medicamentos para o tratamento ou prevenção de infecções e enfermidades resultantes, com particularidade bacteremia, pneumonia, meningite, infecção do trato urinário, e infecção de feridas, causadas por agentes patogênicos, com particularidade por bactérias, com maior particularidade causadas pelas espécies *Pseudomonas*, com maior particularidade pela *Pseudomonas aeruginosa*. Esses medicamentos compreendem compostos da fórmula (I), (Ia) e (Ib) ou os seus sais farmacologicamente aceitáveis tais como definidos anteriormente no presente caso.

Exemplos

[00100] A invenção será mais amplamente compreendida pela referência aos exemplos expostos em seguida. Não obstante, os mesmos não deverão ser interpretados como limitativos do escopo da invenção.

[00101] Abreviaturas usadas

Agp: ácido 2-amino-3-guanidino-propiónico
Boc: terc. Butiloxicarbonil
DCM: Diclorometano
DIPEA: N,N-Diisopropilamina
DMF: N,N-Dimetilformamida
EA: Acetato de etil
EtOAc: Acetato de etil

EtOH: Etanol

Fmoc: 9-Fluorenil metoxi carbonil

Fmoc-OSu: N-(9-Fluorenil metoxi carbonil oxil) succinimida

HATU: O-(7-Azabenzotriazol-1-il) -N,N,N',N'-tetrametilurônio-hexafluoro fosfato

HFIP: Hexafluoroisopropanol

HOBt: hidroxil -benzotriazol

LAH: Hidreto de lítio e alumínio

Lys: Lisina

MeCN: Acetonitrila

Reagente de Mukaiyama: Iodeto de 2-cloro-1-metil-piridínio

MTBD: 7-Metil-1,5,7-triazabicyclo [4.4.] dec-5-eno

NMP: N-Metilprolidona

Orn: Ornitina

Pd₂(dba)₃: Tris(dibenzilideno acetona) dipaládio (0)

THF: tetra hidrofurano

TLC: Cromatografia de camada fina

TMOF: Ortoformiato de trimetil

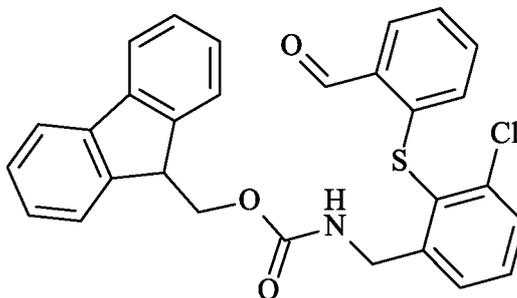
Trp: Triptofano

p-TSA: Ácido p-Toluenossulfônico ou ácido tosílico

HMPA: Hexametil fosforamida

Intermediário 1

9H -fluorenil -9 -ilmetil N -[[3 -cloro -2 -(2 -formilfenil) sulfanil -fenil] metil] carbamato



[00102] A uma suspensão de 3 -Cloro -2 -fluoro -benzaldeído (2,8 g, 16,64 mmol) e K_2CO_3 (4,5 g, 33,29 mmol) em DMF (15 mL) foi adicionado éster metílico de ácido 2 -mercapto -benzóico (7,9 g, 49,93 mmol) e a mistura de reação foi submetida a agitação durante 2 h sob a temperatura ambiente. O desenvolvimento da reação foi monitorado por meio de TLC. Depois de ser concluída, a mistura de reação foi diluída com água (100 mL) e extraída com (3 x 100 mL) acetato de etil. A camada orgânica combinada foi submetida a secagem sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar o composto em bruto que foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica gel (20% acetato de etil e hexano) para se proporcionar metil 2 -(2 -cloro -6 -formil -fenil) sulfanil benzoato (4,4 g, 86,17%) na forma de um sólido de cor branca. LC -MS: 307,2 [M+H]⁺.

[00103] A uma solução de metil 2 -(2 -cloro -6 -formil -fenil) sulfanil benzoato (4,4 g, 14,37 mmol) e terc -butil sulfinamida (2,61 g, 21,56 mmol) em THF (50 mL) foi adicionado tetra etóxido de titânio (4,92 g, 21,56 mmol) e a mistura de reação foi aquecida para 80°C durante 3 h. O desenvolvimento da reação foi monitorado por meio de TLC. Depois de ser concluída, a mistura de reação foi diluída

com água (100 mL) e extraída com acetato de etil (3 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram submetidas a secagem sobre sulfato de sódio e concentradas sob pressão reduzida para se proporcionar o composto em bruto que foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica gel (2) % acetato de etil e hexano) para se proporcionar metil 2 -[2 -[(E) -terc -butil sulfinil iminometil] -6 -cloro -fenil] sulfanil benzoato (4,2 g, 71,25%) na forma de um sólido de cor castanha. LC -MS: = 4) 9,8 [M+H]⁺.

[00104] A uma solução resfriada por meio de gelo de metil 2 -[2 -[(E) -terc -butilsulfinil iminometil] -6 -cloro -fenil] sulfanil benzoato (4,2 g, 10,26 mmol) em THF (50 mL) foi adicionado LAH (1,1 g, 37,95 mmol) por partes e a mistura de reação foi submetida a agitação durante 1 h sob a mesma temperatura. O desenvolvimento da reação foi monitorado por meio de TLC. Depois de ser concluída, a mistura de reação foi diluída solução de sulfato de sódio aquosa (50 mL) e extraída com acetato de etil (3 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram submetidas a secagem sobre sulfato de sódio e concentradas sob pressão reduzida para se proporcionar o composto em bruto que foi purificado por meio de trituração com hexano seguido por pentano para se proporcionar N -[[3 -cloro -2 -[2 -(hidroxi metil) fenil] sulfanil -fenil] metil] -2 -metil -propano -2 -sulfinamida (3,7 g, 94,06 %) na forma de um sólido de cor castanha. LC -MS: 383,8 [M+H]⁺.

[00105] A uma solução de N -[[3 -cloro -2 -[2 -(hidroxi metil) fenil] sulfanil -fenil] metil] -2 -metil -propano -2 -sulfinamida (3,7 g, 9,64 mmol) em DCM (100 mL) foi adicionado periodinano de Dess -Martin (1,1,1 -

Triacetoxi -1,1 -diidro -1,2 -benziodoxol -3(1H) -ona) (12,26 g, 28,9) mmol) e a mistura de reação foi submetida a agitação sob a temperatura ambiente durante 4 h. O desenvolvimento da reação foi monitorado por meio de TLC. Depois de ser concluída, a mistura de reação foi diluída com água (100 mL) e extraída com DCM (3 x 100 mL). A camada orgânica combinada foi submetida a secagem sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida para se proporcionar o composto em bruto. O composto em bruto foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica gel (acetato de etil) para se proporcionar N -[[3 -cloro -2 -(2 -formilfenil) sulfanil -fenil] metil] -2 -metil -propano -2 -sulfinamida (0,7 g, 19,02%) na forma de um sólido de cor branca. LC -MS: 381,8 [M+H]⁺.

[00106] A uma solução resfriada por meio de gelo de N -[[3 -cloro -2 -(2 -formilfenil) sulfanil -fenil] metil] -2 -metil -propano -2 -sulfinamida (0,800 g, 2,09 mmol) em dioxano (10 mL) foi adicionado 4M HCl em dioxano (0,9 mL) e a mistura de reação resultante foi submetida a agitação sob a temperatura ambiente durante 2 h. O desenvolvimento da reação foi monitorado por meio de TLC. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida para se obter 2 -[2 -(aminometil) -6 -cloro -fenil] sulfanil benzaldeído (0,660 g, quantitativo na forma de um sólido esbranquiçado. LC -MS: 278,0 [M+H]⁺.

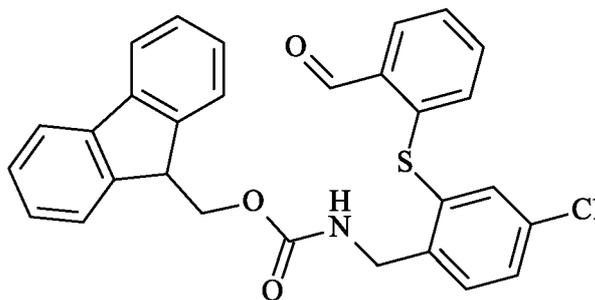
[00107] A uma solução de 2 -[2 -(aminometil) -6 -cloro -fenil] sulfanil benzaldeído (0,66) g, 2,09 mmol) em NaHCO₃ aquoso a 5% (6 mL) foi adicionado Fmoc -OSu (0,754 g, 2,24 mmol) em CH₃CN (20 mL) e a mistura de reação foi submetida a agitação sob a temperatura ambiente durante

3 h. O desenvolvimento da mistura de reação foi monitorado por meio de TLC. Depois de ser concluída, a mistura de reação foi diluída com acetato de etil e lavada com água seguida por solução salina. A camada orgânica foi submetida a secagem sobre sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida para se proporcionar o composto em bruto que foi purificado por meio de cromatografia flash (5 -7% acetato de etil em hexano) para se proporcionar 9H -fluoren -9 -ilmetil N -[[3 -cloro -2 -(2 -formilfenil) sulfanil -fenil] metil] carbamato (0,46) g, 44%) na forma de um sólido esbranquiçado. LC -MS: 500,3 [M+H] .

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, DMSO- d_6): δ 4.22-4.19 (1H, m), 4.33-4.29 (4H, m), 6.47 (1H, d, $J = 8.00$ Hz), 7.37-7.28 (4H, m), 7.47-7.40 (3H, m), 7.57 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.68 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.90-7.81 (3H, m), 8.00 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 10.20 (1H, s).

Intermediário 2

9H-fluoren-9-ilmetil N-[[4-cloro-2-(2-formilfenil)sulfanil-fenil]metil]carbamato

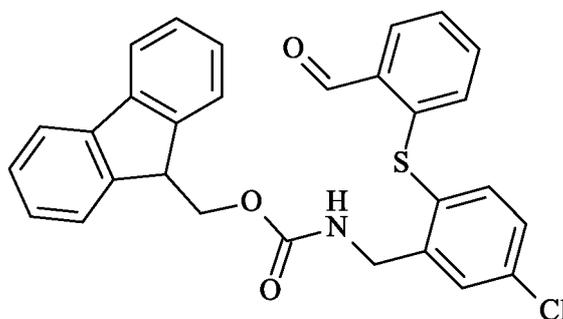


[00108] Intermediário 2 foi gerado em analogia ao Intermediário 1 partindo-se do benzaldeído substituído de forma correspondente.

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4.20-4.22 (m; 3H); 4.32 (2H; d; $J = 6.8$ Hz); 7.6 (1H; d; $J = 7.6$ Hz); 7.31-7.36 (m; 4H); 7.40 (3H; t; $J = 7.4$ Hz); 7.46 (1H; br s); 7.54 (2H; t; $J = 8.4$ Hz); 7.69 (2H; d; $J = 7.6$ Hz); 7.82-7.84 (m; 1H); 7.90 (2H; d; $J = 7.2$ Hz); 7.99 (1H; d; $J = 7.2$ Hz); 10.21 (1H; s).

Intermediário 3

9H-fluoren-9-ilmetil N-[[5-cloro-2-(2-formilfenil)sulfanil-fenil]metil]carbamato

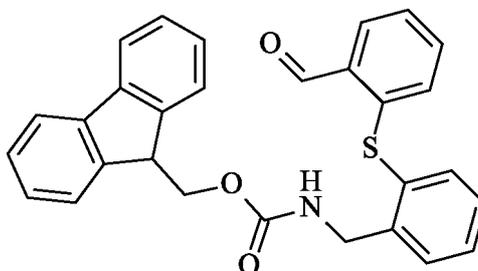


[00109] O intermediário 3 foi gerado em analogia ao Intermediário 1 partindo-se do benzaldeído substituído de forma correspondente.

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4.23-4.25 (m; 3H); 4.32 (2H; d; $J = 6.8$ Hz); 6.7 (1H; d; $J = 8.0$ Hz); 7.31 (2H; t; $J = 7.4$ Hz); 7.39-7.43 (4H; m); 7.44-7.54 (2H; m); 7.70 (2H; d; $J = 7.6$ Hz); 7.82-7.84 (m; 2H); 7.98 (2H; d; $J = 7.2$ Hz); 10.20 (1H; s).

Intermediário 4

9H-fluoren-9-ilmetil N-[[2-(2-formilfenil)sulfanilfenil]metil] carbamato

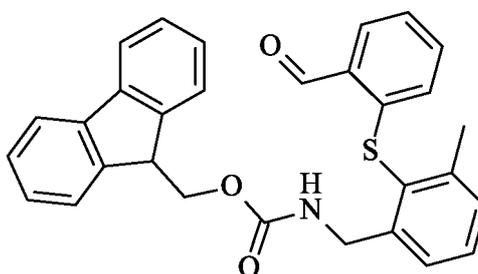


[00110] O Intermediário 4 foi gerado de forma correspondente a partir de [2-[2-(aminometil)fenil]sulfanilfenil] metanol disponível comercialmente.

¹H NMR (600 MHz, CHCl₃-d₆) δ ppm 4.15 - 4.22 (m, 1 H) 4.38 (d, J=6.9 Hz, 2 H) 4.48 (d, J=6.3 Hz, 2 H) 5.12 - 5.20 (m, 1 H) 6.77 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.17 - 7.25 (m, 1 H) 7.27 - 7.58 (m, 12 H) 7.76 (d, J=7.6 Hz, 2 H) 7.86 (d, J=7.6 Hz, 1 H) 10.13 - 10.40 (m, 1 H).

Intermediário 5

9H-fluoren-9-ilmetil N-[[2-(2-formilfenil)sulfanil-3-metil-fenil] metil] carbamato



[00111] Uma suspensão de Na₂S · 9H₂O (4,79 g, 61,41 mmol) e MgSO₄ (10,87 g, 90,31 mmol) em NMP (100 mL) foi submetida a agitação sob 80°C durante um período de 30

min., sob atmosfera de argônio. À mistura de reação resultante foi adicionada uma solução de 2 -Fluoro -3 - metil benzaldeído (5 g, 36,12 mmol) em NMP (25 mL) gota a gota sob 80°C e continuou-se com a agitação durante 30 min. sob 80°C. Então, a mistura de reação foi resfriada em um banho de gelo. À mistura de reação resultante foi adicionado anidrido acético (6 mL) gota a gota e a mistura de reação foi submetida a agitação durante 30 min. O desenvolvimento da reação foi monitorado por meio de TLC. A mistura de reação foi então dividida entre água e acetato de etil; a camada orgânica foi separada, submetida a secagem sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para se proporcionar o composto em bruto. O composto em bruto foi purificado por meio de cromatografia flash (25% acetato de etil em hexano) para se proporcionar S-(2-formil-6-metil-fenil) etano tioato (3,2 g, 45,64%) na forma de um sólido de cor castanha. LC -MS: 194,25 (M+H).

[00112] A uma solução de S-(2-formil-6-metil-fenil) etanotioato (3,2 g, 16,47 mmol) em THF anidro (100 mL) foram adicionados 2-metilpropano-2-sulfinamida (1,99 g, 16,47 mmol) e tetra etóxido de titânio (3,76 g, 16,474 mmol) em sequência. A mistura de reação resultante foi submetida a agitação durante um período de 2 h sob atmosfera de argônio sob 60°C. Então a mistura de reação foi refrigerada para a temperatura ambiente, vazada sobre água gelada e filtrada através de um chumaço curto de Celite. O filtrado foi extraído com acetato de etil (100mLx 2) e a camada orgânica combinada foi lavada com solução salina (100 mL x 2), submetida a secagem sobre sulfato de

sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para se proporcionar o composto em bruto que foi purificado por meio de cromatografia flash (10-20% acetato de etil em hexano) para se proporcionar S-[2-[(E)-terc-butilsulfinil iminometil]-6-metil-fenil] etanotioato (2,9 g, 59,3 %) na forma de um óleo viscoso. LC -MS: 297,44 (M+H).

[00113] Uma solução de S-[2-[(E)-terc-butilsulfinil iminometil]-6-metil-fenil] etanotioato (2,7 g, 9,091 mmol) em THF -Etanol (4:1; 75 mL) foi desgaseificada com argônio durante 15 min. e então boro hidreto de sódio (2,75 g, 72,727 mmol) foi adicionado por partes sob 0°C. A mistura de reação resultante foi submetida a agitação durante 30 min. sob 0°C e 30 min. sob a temperatura ambiente. Então a mistura de reação foi finalizada com acetona/etanol (1:1; 30 mL) (desgaseificada com argônio) e submetida a agitação durante 1 hora sob 0°C. Os voláteis foram evaporados sob pressão reduzida e liberados sob argônio para se proporcionar 2-metil-N-[(3-metil-2-sulfanil-fenil) metil] propano-2-sulfinamida (em bruto) na forma de um sólido de cor amarela. Este composto foi usado da mesma forma na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. LC -MS: 257,41(M+H).

[00114] A uma solução de 2-metil-N-[(3-metil-2-sulfanil-fenil)metil] propano-2-sulfinamida (2,31 g, 8,98 mmol) em DMF (80 ml) (desgaseificado com argônio antes da adição durante 10 min.) foram adicionados carbonato de potássio (2,48 g, 17,947 mmol) e 2-Fluorobenzaldeído (3,34 g, 26,92 mmol) e a mistura de reação foi aquecida para 70°C durante 5 h. Então, a mistura de reação foi diluída com acetato de etil (50 ml), lavada com água (50 ml) seguida

por solução salina (50 ml x 2), submetida a secagem sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida para se proporcionar o composto em bruto. O composto em bruto assim obtido foi purificado por meio de sílica gel (100-200 malhas) cromatografia de coluna (3% metanol em DCM) para se proporcionar N -[[2-(2-formilfenil) sulfanil-3-metil-fenil] metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (1,0 g, 25% em duas etapas) na forma de um óleo viscoso de cor castanha LC -MS: 361,53 (M+H).

[00115] A uma solução resfriada por meio de gelo de N-[[2-(2-formilfenil) sulfanil-3-metil-fenil] metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (0,95) g, 2,63 mmol) em dioxano (10 ml) foi adicionado 4M HCl em dioxano (0,95mL) e a mistura de reação resultante foi submetida a agitação sob a temperatura ambiente durante 2 h. O desenvolvimento da reação foi monitorado por meio de TLC. Os voláteis foram evaporados sob pressão reduzida para se obter o composto em bruto que foi lavado com éter dietílico e submetido a secagem para se proporcionar 2-[2-(aminometil)-6-metil-fenil] sulfanil benzaldeído (0,67) g, 87,10 %) na forma de um sólido de cor branca. Este composto foi usado da mesma forma na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. LC -MS: 257,36 (M+H).

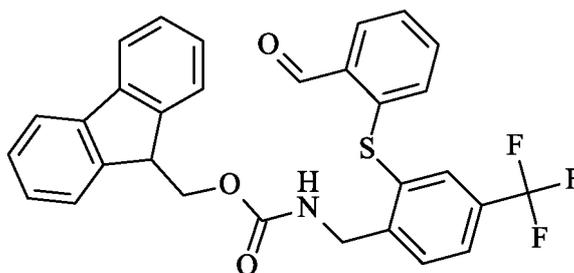
[00116] A uma suspensão submetida a agitação de 2-[2-(aminometil)-6-metil-fenil] sulfanil benzaldeído (0,670 g, 2,607 mmol) em bicarbonato de sódio a 5% (5 mL) foi adicionado uma solução de Fmoc-OSU (0,879g, 2,6) 7 mmol) em acetonitrila (10 ml) e a mistura de reação foi submetida a agitação sob a temperatura ambiente durante 3 h. A mistura de reação foi então diluída com acetato de

etil (50 ml) e lavada com solução salina (50 ml) , submetida a secagem sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para se proporcionar o composto em bruto. O produto em bruto assim obtido foi purificado por meio de cromatografia flash (25% acetato de etil em hexano) para se proporcionar 9H -fluoren -9 -ilmetil N-[[2-(2-formilfenil) sulfanil-3-metil-fenil] metil] carbamato (0,48 g, 44,12%) na forma de um sólido de cor branca. LC -MS: 479,6) (M+H).

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.29 (3H, s), 4.20 (1H, t, J = 6.7 Hz), 4.26 (2H, d, J = 6.00 Hz), 4.30 (2H, t, J = 6.8 Hz), 6.45 (1H, d, J = 8.00 Hz), 7.21 (1H, d, J = 7.56 Hz), 7.35-7.29 (4H, m), 7.48-7.38 (4H, m), 7.69 (2H, d, J = 7.52 Hz), 7.78 (1H, t, J = 6.00 Hz), 7.89 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.97 (1H, d, J = 6.2 Hz), 10.22 (1H, s).

Intermediário 6

9H-fluoren-9-ilmetil N-[[2-(2-formilfenil) sulfanil-4-(trifluorometil) fenil] metil] carbamato



[00117] A uma solução de 2-Fluoro-4-trifluorometil-benzaldeído (2,0 g, 1) ,41mmol) em DMF (4 mL) foi adicionado K₂CO₃ (2,8 g, 2) ,82 mmol) seguido por éster metílico de ácido 2 -mercapto -benzóico (2,62 g, 15,61 mmol) e a mistura de reação foi submetida a agitação durante 6 h sob a temperatura ambiente. O desenvolvimento

da reação foi monitorado por meio de TLC. Depois de ser concluída, a mistura de reação foi diluída com água (30 ml) e extraída com acetato de etil (70 ml). A camada orgânica foi submetida a secagem sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida para se obter metil 2-[2-formil-5-(trifluorometil) fenil] sulfanil benzoato (3,0 g, 84,67 %) na forma de um sólido esbranquiçado. LC-MS: 341,1 (M+H).

[00118] A uma solução de metil 2-[2-formil-5-(trifluorometil) fenil] sulfanil benzoato (3 g, 8,81 mmol) em THF anidro (50 ml) foi adicionado terc butilsulfinamida (1,6 g, 13,22 mmol) seguido por etóxido de titânio (IV) (2,77 g, 13,22 mmol) e a mistura de reação foi aquecida para 80°C durante 1 h sob atmosfera de argônio. O desenvolvimento da reação foi monitorado por meio de TLC. Depois de ser concluída, a mistura de reação foi diluída com água (30 ml) e extraída com acetato de etil (70 ml). A camada orgânica foi submetida a secagem sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para se proporcionar benzoato de metil 2-[2-[(E)-terc-butilsulfinil iminometil]-5-(trifluorometil) fenil] sulfanil (3,8 g, 97,19%) na forma de um óleo viscoso de cor amarelo claro. LC-MS: 443,9 (M+H).

[00119] A uma suspensão refrigerada por meio de gelo de LAH (0,977 g, 25,73 mmol) em THF (30 ml) foi adicionado metil 2-[2-[(E)-terc-butilsulfinil iminometil]-5-(trifluorometil) fenil] sulfanil benzoato (3,8 g, 8,57 mmol) em THF (30 ml) e a mistura de reação foi submetida a agitação durante 2 h sob 0°C. O desenvolvimento da reação foi monitorado por meio de TLC. Depois de ser concluída, a

mistura de reação foi finalizada com solução saturada de sulfato de sódio (3 mL) e filtrada através de Celite. O Resíduo foi lavado com acetato de etil (80 ml) e o filtrado foi concentrado para se proporcionar N-[[2-[2-(hidroxi metil) fenil] sulfanil-4-(trifluorometil) fenil] metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (3,5 g, 99%) na forma de um óleo de cor amarela. LC-MS: 418,1 (M+H).

[00120] A uma solução resfriada por meio de gelo de N-[[2-[2-(hidroxi metil) fenil] sulfanil-4-(trifluorometil) fenil] metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (3,5 g, 8,39 mmol) em DCM (100 ml) foi adicionado periodinano de Dess-Martin (10,67 g, 25,18 mmol) e a mistura de reação foi submetida a agitação sob a temperatura ambiente durante 1 h. O desenvolvimento da reação foi monitorado por meio de TLC. Depois de ser concluída, a mistura de reação foi vazada sobre solução saturada de bicarbonato de sódio e extraída com DCM (3 x 100 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com tiosulfato de sódio, submetida a secagem sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida para se proporcionar o composto em bruto. O composto em bruto foi purificado por meio da utilização de acetato de etil para se proporcionar N-[[2-(2-formilfenil) sulfanil-4-(trifluorometil) fenil] metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (1,7 g, 48,75%) na forma de um óleo viscoso de cor amarela. LC-MS: 415,9 (M+H).

[00121] A uma solução resfriada por meio de gelo de N-[[2-(2-formilfenil) sulfanil-4-(trifluorometil) fenil] metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (1,7 g, 4,091 mmol) em dioxano (17 mL) foi adicionado 4M HCl em dioxano

(1,7 mL) e a mistura de reação foi submetida a agitação sob a temperatura ambiente durante 1 h. O desenvolvimento da reação foi monitorado por meio de TLC. Depois de ser concluída, os voláteis foram evaporados sob pressão reduzida para se obter 2-[2-(aminometil)-5-(trifluorometil)fenil] sulfanil benzaldeído (1,1 g, 86%) na forma de um sólido esbranquiçado. LC -MS: 311,9 (M+H).

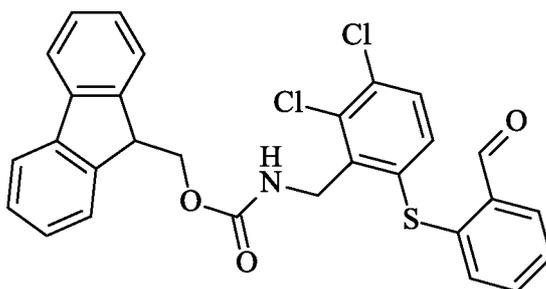
[00122] A uma suspensão refrigerada por meio de gelo de 2-[2-(aminometil)-5-(trifluorometil)fenil] sulfanil benzaldeído (1,1 g, 3,53 mmol) em acetonitrila (15 mL) e solução aquosa a 5% de NaHCO₃ (8 mL) foi adicionada uma solução de Fmoc -OSu (1,19 g, 3,53 mmol) em CH₃CN (15 mL) e a mistura de reação foi submetida a agitação sob a temperatura ambiente durante 3 h. O desenvolvimento da reação foi monitorado por meio de TLC. Depois de ser concluída, a mistura de reação foi diluída com acetato de etil (50 ml) e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi lavada com água seguida por solução salina, submetida a secagem sobre sulfato de sódio anidro e evaporado sob pressão reduzida para se proporcionar o composto em bruto. O composto em bruto foi purificado por meio de cromatografia flash (5 -7% EtOAc em hexano) para se proporcionar 9H-fluoren-9-ilmetil N-[[2-(2-formilfenil) sulfanil-4-metil-fenil] metil] carbamato (0,53) g, 31%) na forma de um sólido esbranquiçado. LC -MS: 534,2 (M+H).

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4.22 (1H, t, J = 6.7 Hz), 4.29 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.35 (2H, d, J = 6.7 Hz), 6.76 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.35-7.31 (2H, m), 7.46-7.40 (3H, m), 7.52 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.56 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.69 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.91-7.85 (3H, m), 7.73 (1H,

s)., 7.94 (1H, t, J = 8.00 Hz), 8.00 (1H, d, J = 7.4 Hz), 10.22 (1H, s).

Intermediário 7

9H-fluoren-9-ilmetil N-[[2,3-dicloro-6-(2-formilfenil) sulfanil -fenil] metil] carbamato



[00123] A uma suspensão resfriada com gelo de 2,3-Dicloro-6-fluoro-benzaldeído (3 g, 15,54 mmol) e K_2CO_3 (4,29 g, 31,08 mmol) em DMF (10 ml) foi adicionado éster metílico de ácido 2 -mercapto -benzóico (2,12 mL, 15,54 mmol) e a mistura de reação foi submetida a agitação durante 1 h. O desenvolvimento da reação foi monitorado por meio de TLC. Depois de ser concluída, a mistura de reação foi vazada sobre água e extraída com acetato de etil (50 ml x 3). A camada orgânica combinada foi lavada com solução salina, submetida a secagem sobre sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida para se proporcionar o composto em bruto que foi purificado por meio de cromatografia de coluna flash (10% EtOAc em hexano) para se proporcionar metil 2-(3,4-dicloro-2-formil-fenil) sulfanil benzoato (3 g, 57%) na forma de um sólido esbranquiçado.

[00124] A uma solução de metil 2-(3,4-dicloro-2-formil-fenil) sulfanil benzoato (3 g, 8,79 mmol) em THF anidro (100 ml) foram adicionados terc-butil sulfinamida

(1,60 g, 13,19 mmol) e etóxido de titânio (IV) (3 mL, 13,19 mmol) em sequência e a mistura de reação resultante foi aquecida para 60°C durante 1 h sob atmosfera de argônio. O desenvolvimento da reação foi monitorado por meio de TLC. Depois de ser concluída, a mistura de reação foi vazada sobre água (100 ml) filtrada através de Celite e o leito de Celite lavado com lavado com acetato de etil. A camada orgânica foi separada e lavada com solução salina. A camada orgânica foi submetida a secagem sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para se proporcionar o composto em bruto o qual foi triturado com hexano para se proporcionar metil 2-[2-[(E)-terc-butilsulfinil iminometil]-3,4 -dicloro -fenil] sulfanil benzoato (3,8 g, 92%) na forma de um sólido esbranquiçado.

[00125] A uma suspensão resfriada com gelo de LAH (0,97 g, 25,67 mmol) em THF (40 ml) foi adicionado metil 2-[2-[(E)-terc-butilsulfinil iminometil]-3,4-dicloro -fenil] sulfanil benzoato (3,8 g, 8,56 mmol) em THF (30 ml) e a mistura de reação foi submetida a agitação durante 30 min. Então, a mistura de reação foi finalizada com solução saturada de sulfato de sódio (5 mL) , filtrada através de Celite e a camada de Celite foi lavada com acetato de etil (3 x 50 ml). O filtrado foi concentrado e o composto em bruto deste modo obtido foi triturado com hexano para se proporcionar N-[[2,3-dicloro-6-[2-(hidroxi metil) fenil] sulfanil-fenil] metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (2,5 g, 70%) na forma de um sólido esbranquiçado. LC -MS: 417,8 (M+H).

[00126] A uma solução resfriada com gelo de N-[2,3-dicloro-6-[2-(hidroxi metil) fenil] sulfanil-fenil]

metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (2,5 g, 5,98 mmol) em DCM (100 ml) foi adicionado periodinano de Dess -Martin (3,80 g, 8,97 mmol) e a mistura de reação resultante foi submetida a agitação sob a temperatura ambiente durante 1 h. Depois de ser concluída, a mistura de reação foi vazada sobre solução saturada de bicarbonato de sódio e extraída com DCM (100 ml x 3). A camada orgânica combinada foi lavada com solução de tiosulfato de sódio e submetida a secagem sobre sulfato de sódio anidro. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida e o composto em bruto deste modo obtido foi purificado por meio de cromatografia de coluna flash (10% EtOAc em hexano) para se proporcionar N-[[2,3-dicloro-6-(2-formilfenil) sulfanil-fenil] metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (1,7 g, 69%) na forma de um sólido esbranquiçado. LC -MS: 416,0 (M+H).

[00127] A uma solução resfriada com gelo de N-[[2,3-dicloro-6-(2 formilfenil) sulfanil-fenil] metil]-2-metil-propano-2 -sulfinamida (1,7 g, 4,08 mmol) em dioxano (25 mL) foi adicionado 4M HCl em dioxano (10 ml) e deixou-se que a mistura de reação resultante fosse submetida a agitação sob a temperatura ambiente durante 6 h. Os voláteis foram evaporados sob pressão reduzida para se obter o composto em bruto o qual foi triturado com éter dietílico para se proporcionar 2-[2-(aminometil)-3,4-dicloro-fenil] sulfanilbenzaldeído (1,27 g, 99%) na forma de um sólido de cor branca. LC -MS: 311,9 (M+H).

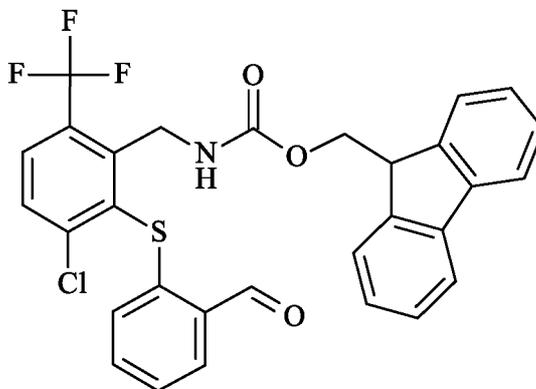
[00128] A uma suspensão resfriada com gelo de 2-[2-(aminometil)-3,4-dicloro-fenil] sulfanilbenzaldeído (1,3 g, 4,16 mmol) em acetonitrila (40 ml) foi adicionada solução aquosa a 5% de NaHCO₃ (10 ml) seguida por uma

solução de Fmoc -OSu (1,4) g, 4,16 mmol) em CH₃CN (15 mL) e a mistura de reação foi submetida a agitação sob a temperatura ambiente durante 3 h. Então, a mistura de reação foi diluída com acetato de etil (100 ml) e água (100 ml). A camada orgânica foi separada e lavada com solução salina. A camada orgânica foi submetida a secagem sobre sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida para se proporcionar o composto em bruto. O composto em bruto assim obtido foi purificado por meio de cromatografia de coluna flash (20% EtOAc em hexano) para se proporcionar 9H-fluoren-9-ilmetil N-[[2,3-dicloro-6-(2-formilfenil) sulfanil-fenil] metil] carbamato (0,610 g, 28%) na forma de um sólido de cor branca. LC -MS: 534,1 (M+H).

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ 4.17-4.15 (1H, m), 4.22-4.21 (2H, m), 4.50 (2H, d, J = 4.4 Hz), 6.89 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.30 (2H, t, J = 7.4 Hz), 7.42-7.38 (4H, m), 7.51 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.70-7.64 (3H, m), 7.88 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.97 (1H, d, J = 7.8 Hz), 10.19 (1H, s).

Intermediário 8

9H-fluoren-9-ilmetil N-[[3-cloro-2-(2-formilfenil) sulfanil -6-(trifluorometil)-fenil] metil] carbamato



[00129] A uma solução submetida a agitação de metil éster metílico de ácido 2-mercapto-benzóico (2g, 11,89 mmol) e 2,3-dicloro-6-(trifluorometil) benzaldeído (2,89 g, 11,889 mmol) em DMF (20 mL) foi adicionado K_2CO_3 (1,64 g, 11,89 mmol) e a massa de reação foi submetida a agitação sob 25°C durante 30 min. A mistura de reação foi diluída com acetato de etil e lavada com água. A camada orgânica separada foi lavada com solução salina, submetida a secagem sobre sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O produto em bruto assim obtido foi purificado por meio de coluna de sílica normal utilizando-se acetato de etil a 5% em hexano para se proporcionar metil 2-[6-cloro-2-formil-3-(trifluorometil) fenil] sulfanil benzoato (2,3 g, 51%) na forma de um sólido de cor branca. MS encontrado: 375 (M+H).

[00130] A uma solução submetida a agitação de benzoato de metil 2-[6-cloro-2-formil-3-(trifluorometil) fenil] sulfanil (4,5 g, 12,07 mmol) em THF (50 ml) foi adicionado 2-metilpropano-2-sulfinamida (1,45 g, 12,0 mmol), $Ti(OEt)_4$ (12,68 mL, 60,04 mmol) e a massa de reação foi aquecida para 70°C durante 16 h. A massa de reação foi finalizada com solução saturada de cloreto de sódio, o sólido obtido foi filtrado através de chumaço de Celite, lavado com acetato de etil. A camada orgânica separada foi submetida a secagem sobre sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida para se proporcionar benzoato de etil 2-[2-[(E)-terc-butilsulfinil iminometil]-6-cloro-3-(trifluorometil) fenil] sulfanil (5,8 g em bruto) que foi usado diretamente na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS encontrado: 491,8 (M+H).

[00131] A uma solução submetida a agitação de etil 2-[2-[(E)-terc -butilsulfinil iminometil]-6-cloro-3-(trifluorometil) fenil] sulfanil benzoato (5,8 g, 15,185 mmol) em THF (60 mL) foi adicionado LiBH₄ (3,2 g, 151,85 mmol) e a massa de reação foi aquecida para 50°C durante 4 h. A mistura de reação foi finalizada com solução saturada de cloreto de amônio e extraída com acetato de etil. A camada orgânica foi lavada com água, solução salina, submetida a secagem sobre sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O produto em bruto assim obtido foi purificado por meio de coluna de sílica normal utilizando-se 5 -40% acetato de etil em hexano para se proporcionar N-[[3-cloro-2-[2-(hidroxi metil) fenil] sulfanil-6-(trifluorometil) fenil] metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (3,7 g, 69%, 2 etapas) na forma de um sólido esbranquiçado. MS encontrado: 452,2 (M+H).

[00132] A uma solução submetida a agitação de N-[[3-cloro-2-[2-(hidroxi metil) fenil] sulfanil-6-(trifluorometil) fenil] metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (3,7 g, 8,18 mmol) em MeOH (40 mL), foi adicionado 4M HCl em dioxano (20 mL) sob 0°C e a mistura de reação foi submetida a agitação sob 25°C durante 1 h. Depois de ser concluída a reação, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para se proporcionar [2-[2-(aminometil)-6-cloro-3-(trifluorometil) fenil] sulfanilfenil] metanol (3,6 g, produto em bruto) que foi usado diretamente para a etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS encontrado: 347,8 (M+H).

[00133] A uma suspensão submetida a agitação de [2-[2-(aminometil)-6-cloro-3-(trifluorometil) fenil]

sulfanilfenil] metanol (3,6 g, 9,368 mmol) em 5% NaHCO₃ (35 mL) foi adicionado Fmoc OSU (3,1 g, 9,368 mmol) em CH₃CN (35 mL) sob 25°C e a mistura de reação foi submetida a agitação sob 25°C durante 2 h. Então, a massa de reação foi diluída com água e extraída com acetato de etil. A camada orgânica foi lavada com solução salina, submetida a secagem sobre sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O produto em bruto assim obtido foi purificado por meio de coluna de sílica normal utilizando-se acetato de etil 5-30% em hexano para se proporcionar carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetil N-[[3-cloro-2-[2-(hidroxi metil) fenil] sulfanil-6-(trifluorometil) fenil] metil] (2,96 g, 63%, 2 etapas) na forma de um sólido esbranquiçado. MS encontrado: 569,9 (M+H).

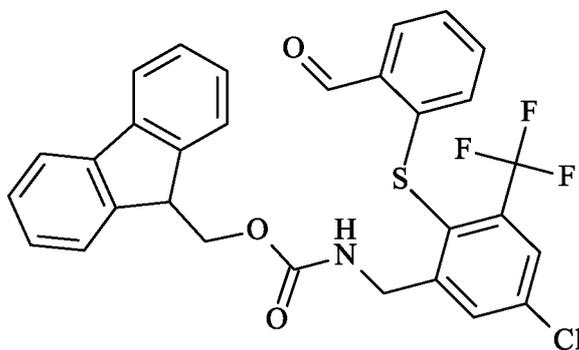
[00134] A uma solução submetida a agitação de 9H-fluoren-9-ilmetil N-[[3-cloro-2-[2-(hidroxi metil) fenil] sulfanil-6-(trifluorometil) fenil] metil] carbamato (2,9 g, 5,087 mmol) em DCM / THF(1:1, 60 ml) foi adicionado MnO₂ (8,84 g, 101,749 mmol) e a mistura de reação foi submetida a agitação sob 25°C durante 2 h. A massa de reação foi filtrada através de chumaço de Celite, o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O produto em bruto assim obtido foi purificado por meio de coluna de sílica normal utilizando-se 5 -20% acetato de etil em hexano para se proporcionar carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetil N-[[3-cloro-2-(2-formilfenil) sulfanil-6-(trifluorometil) fenil] metil] (2g, 69%) na forma de um sólido esbranquiçado. MS encontrado: 567,9 (M+H).

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.01-4.03 (1H; m); 4.22-4.28 (2H; m); 4.41 (2H; d; J = 5.6 Hz); 6.53 (1H; d; J

= 7.76 Hz); 7.30 (2H; t; J = 7.4 Hz); 7.42 (3H; t; J = 7.4 Hz); 7.49-7.51 (1H; m); 7.67 (2H; d; J = 7.36 Hz); 7.74 (1H; br s); 7.89 (2H; d; J = 7.8 Hz); 7.99-8.03 (2H; m); 8.07 (1H; s); 10.20 (1H; s).

Intermediário 9

9H-fluoren-9-ilmetil N-[[5-cloro-2-(2-formilfenil) sulfanil-3-(trifluorometil) fenil] metil] carbamato



[00135] A uma suspensão de 5-Cloro-2-fluoro-3-trifluorometil -benzaldeído (1,5 g, 6,62 mmol) e K_2CO_3 (1,8 g, 13,24 mmol) em DMF (15 mL) foi adicionado éster metílico de ácido 2 -mercapto -benzóico (1,1 g, 6,62 mmol) e a mistura de reação foi submetida a agitação durante 2 h sob a temperatura ambiente. O desenvolvimento da reação foi monitorado por meio de TLC. Depois de ser concluída, a mistura de reação foi diluída com água (1) 0 ml) e extraída com (3 x 250 ml) acetato de etil. A camada orgânica combinada foi submetida a secagem sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida para se proporcionar o composto em bruto que foi purificado por meio de sílica gel (100 - -200 malhas) cromatografia de coluna (20% acetato de etil e hexano) para se proporcionar benzoato de metil 2-[4 -cloro-2-formil-6-(trifluorometil) fenil] sulfanil (2,3 g, 93%) na forma de um sólido de cor castanha.

[00136] A uma solução de benzoato de metil 2-[4-cloro-2-formil-6-(trifluorometil) fenil] sulfanil (2,6 g, 6,95 mmol) e terc-butil sulfinamida (1,8 g, 15,29 mmol) em THF (50 ml) foi adicionado tetraetóxido de titânio (3,48 g, 15,29 mmol) e a mistura de reação foi aquecida para 60°C durante 3 h. O desenvolvimento da reação foi monitorado por meio de TLC. Depois de ser concluída, a mistura de reação foi diluída com água (100 ml) e extraída com acetato de etil (3 x 100 ml). A camada orgânica combinada foi submetida a secagem sobre sulfato de sódio e concentrada para se proporcionar o composto em bruto que foi purificado por meio de cromatografia de coluna de sílica gel (100 - 200 malhas) (30% acetato de etil e hexano) para se proporcionar benzoato de metil 2-[2-[(E)-terc-butilsulfinil iminometil]-4-cloro-6-(trifluorometil) fenil] sulfanil (1,9 g, 57%) na forma de um sólido de cor castanha. LC -MS: 477,9 (M+H).

[00137] A uma suspensão de LAH refrigerada por gelo (0,45 g, 11,95 mmol) em THF (20 ml) foi adicionada uma solução de benzoato de metil 2-[2-[(E)-terc-butilsulfinil iminometil]-4-cloro-6-(trifluorometil) fenil] sulfanil (1,9 g, 3,98 mmol) em THF (30 ml) e a mistura de reação foi submetida a agitação durante 1 h. O desenvolvimento da reação foi monitorado por meio de TLC. Depois de ser concluída, a mistura de reação foi finalizada com solução de sulfato de sódio aquosa (50 ml) e extraída com acetato de etil (3 x 100 ml). A camada orgânica combinada foi submetida a secagem sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida para se proporcionar o composto em bruto que foi lavado com hexano seguido por pentano para se

proporcionar N-[[5-cloro-2-[2-(hidroxi metil) fenil] sulfanil-3-(trifluorometil) fenil] metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (1,6 g, 89%) na forma de um sólido esbranquiçado. LC -MS: 452,0(M+H).

[00138] A uma suspensão de N-[[5-cloro-2-[2-(hidroxi metil) fenil] sulfanil-3-(trifluorometil) fenil] metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (1,6 g, 3,54 mmol) em DCM (50 ml) foi adicionado periodinano de Dess -Martin (3,7 g, 8,86 mmol) e a mistura de reação foi submetida a agitação sob a temperatura ambiente durante 2 h. O desenvolvimento da massa de reação foi monitorado por meio de TLC. Depois de ser concluída, a mistura de reação foi diluída com água (100 ml) e extraída com DCM (3 x 100 ml). A camada orgânica combinada foi submetida a secagem sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida para se proporcionar o composto em bruto. O composto em bruto assim obtido foi purificado por meio de (100 -200 malhas) cromatografia de coluna de sílica gel (acetato de etil) e concentrada sob pressão reduzida para se proporcionar N-[[5-cloro-2-(2-formilfenil) sulfanil-3-(trifluorometil) fenil] metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (0,900 g, 56%) na forma de um sólido de cor branca. LC -MS: 449,7(M+H).

[00139] A uma solução resfriada por meio de gelo de N-[[5-cloro-2-(2-formilfenil) sulfanil-3-(trifluorometil) fenil] metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (0,9 g, 0,0020 mol) em 1,4 dioxano (20 ml) foi adicionado 4M HCl em dioxano (4 mL) e a mistura de reação foi submetida a agitação sob a temperatura ambiente durante 2 h. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida para se obter 2-[2-(aminometil)-4-cloro-6-(trifluorometil)]

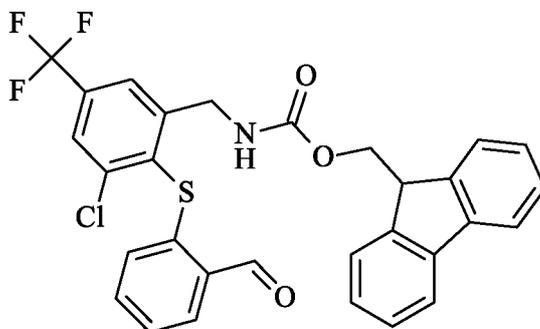
fenil] sulfanil benzaldeído (0,65 g, 94%) na forma de um sólido esbranquiçado. LC -MS: 346,0(M+H).

[00140] A uma solução de N-[[5-cloro-2-(2-formilfenil) sulfanil -3 -(trifluorometil) fenil] metil] -2-metil-propano-2-sulfinamida (0,9 g, 0,0020 mol) em solução aquosa a 5% de NaHCO₃ (12 mL) foi adicionado Fmoc -OSu (0,558 g, 0,0020 mol) em CH₃CN (50 ml) e a mistura de reação foi submetida a agitação sob a temperatura ambiente durante 3 h. Então, a mistura de reação foi diluída com acetato de etil e lavada com água seguido por solução salina. A camada orgânica foi separada, submetida a secagem sobre sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida para se proporcionar o composto em bruto que foi purificado por meio de cromatografia flash para se proporcionar carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetil N-[[5-cloro-2-(2-formilfenil) sulfanil-3-(trifluorometil) fenil] metil] (0,435 g, 32%) na forma de um sólido esbranquiçado. LC -MS: 568,0 (M+H).

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4.23-4.20 (3H, m), 4.32-4.30 (2H, m), 6.43 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.34-7.30 (2H, m), 7.44-7.37 (4H, m), 7.67 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.70 (1H, br s), 7.89 (3H, d, J = 7.5 Hz), 8.03-8.00 (2H, m), 10.15 (1H, s).

Intermediário 10

9H-fluoren-9-ilmetil N-[[3-cloro-2-(2-formilfenil) sulfanil
-5-(trifluorometil) fenil] metil] carbamato



[00135] A uma suspensão de 3-Cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzaldeído (2,5 g, 11,06 mmol) e K_2CO_3 (3,0 g, 22,12 mmol) em DMF (15 mL) foi adicionado éster metílico de ácido 2-mercaptop-benzóico (1,8 g, 11,06 mmol) e a mistura de reação foi submetida a agitação durante 2 h sob a temperatura ambiente. O desenvolvimento da reação foi monitorado por meio de TLC. Depois de ser concluída, a mistura de reação foi diluída com água (100 ml) e extraída com acetato de etil (3 x 250 ml). A camada orgânica combinada foi submetida a secagem sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida para se proporcionar o composto em bruto. O composto em bruto assim obtido foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica gel (100 -200 malhas) utilizando-se 20% acetato de etil e hexano na forma de eluente para se proporcionar metil 2-[2-cloro-6-formil-4-(trifluorometil) fenil] sulfanil benzoato (3,5 g, 85%) na forma de um sólido de cor castanha.

[00136] A uma suspensão de metil 2-[2-cloro-6-formil-4-(trifluorometil) fenil] sulfanil benzoato (3,5 g, 9,36 mmol) e terc -butil sulfinamida (1,6 g, 14,03 mmol) em

THF (50 ml) foi adicionado tetraetóxido de titânio (3,2 g, 14,03 mmol) e a mistura de reação foi aquecida para 60°C durante 3 h. O desenvolvimento da reação foi monitorado por meio de TLC. Depois de ser concluída, a mistura de reação foi diluída água (100 mL) e extraída com acetato de etil (3 x 100 ml). A camada orgânica combinada foi submetida a secagem sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida para se proporcionar o composto em bruto. O composto em bruto assim obtido foi purificado por meio de sílica gel (100-200 malhas) cromatografia de coluna (30% acetato de etil e hexano) para se proporcionar benzoato de metil 2-[2-[(E)-terc-butilsulfinil iminometil]-6-cloro-4-(trifluorometil) fenil] sulfanil (4 g, 89%) na forma de um sólido de cor castanha. LC -MS: 477,9 (M+H).

[00137] A uma suspensão refrigerada por meio de gelo de LAH (0,955 g, 25,15 mmol) em THF (25 mL) foi adicionada uma solução de 2-[2-[(E)-terc-butilsulfinil iminometil]-6-cloro-4-(trifluorometil) fenil] sulfanil benzoato (4 g, 8,38 mmol) em THF (25 mL) e a mistura de reação foi submetida a agitação durante 1 h. O desenvolvimento da reação foi monitorado por meio de TLC. Depois de concluída, a mistura de reação foi diluída com solução de sulfato de sódio aquosa (1) mL) e extraída com acetato de etil (3 x 250 ml). A camada orgânica combinada foi submetida a secagem sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida para se proporcionar o composto em bruto que foi purificado por meio de lavagem com hexano seguida por pentano para se proporcionar N-[[3-cloro-2-[2-(hidroxi metil) fenil] sulfanil-5-(trifluorometil) fenil] metil]-2-metil-propano-2-

sulfinamida (3,9 g, 95%) na forma de um sólido de cor castanha. LC -MS: 452,1(M+H).

[00138] A uma solução de N-[[3-cloro-2-[2-(hidroxi metil) fenil] sulfanil-5-(trifluorometil) fenil] metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (3,9 g, 8,64 mmol) em DCM (100 ml) foi adicionado periodinano de Dess-Martin (9,17 g, 21,62 mmol) e a mistura de reação foi submetida a agitação sob a temperatura ambiente durante 3 h. O desenvolvimento da reação foi monitorado por meio de TLC. Depois de ser concluída, a mistura de reação foi diluída com solução de NaHCO₃ (100 ml) e extraída com DCM (3 x 100 ml). A camada orgânica combinada foi submetida a secagem sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida para se proporcionar o composto em bruto. O composto em bruto assim obtido foi purificado por meio de cromatografia de coluna de sílica gel (100-200 malhas) (acetato de etil) para se proporcionar N-[[3-cloro-2-(2-formilfenil) sulfanil-5-(trifluorometil) fenil] metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (2 g, 51%) na forma de um sólido de cor branca. LC -MS: 449,7(M+H).

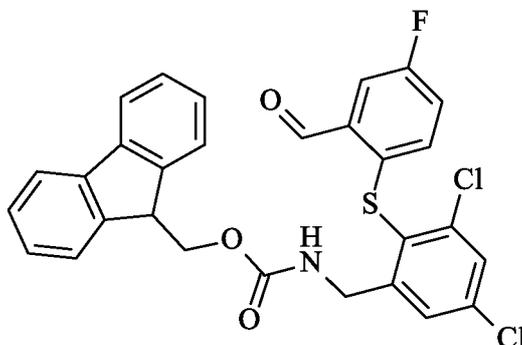
[00139] A uma solução resfriada por meio de gelo de N-[[3-cloro-2-(2-formilfenil) sulfanil-5-(trifluorometil) fenil] metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (2 g, 4,45 mmol) em 1,4 dioxano (50 ml) foi adicionado 4M HCl em dioxano (4 mL) e a mistura de reação resultante foi submetida a agitação sob a temperatura ambiente durante 2 h. Os voláteis foram evaporados sob pressão reduzida para se obter 2-[2-(aminometil)-6-cloro-4-(trifluorometil) fenil] sulfanil benzaldeído (1,5 g, 98%) na forma de um sólido esbranquiçado. LC -MS: 346,1(M+H).

[00140] A uma solução de 2-[2-(aminometil)-6-cloro-4-(trifluorometil) fenil] sulfanilbenzaldeído (2 g, 5,24 mmol) em solução aquosa a 5% de NaHCO₃ (12 mL) foi adicionado Fmoc -OSu (1,42 g, 4,19 mmol) em CH₃CN (50 ml) e a mistura de reação foi submetida a agitação sob a temperatura ambiente durante 3 h. O desenvolvimento da reação foi monitorado por meio de TLC. Depois de ser concluída, a mistura de reação foi diluída com acetato de etil e lavada com água seguida por solução salina. A camada orgânica combinada foi submetida a secagem sobre sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida para se proporcionar o composto em bruto que foi purificado por meio de cromatografia flash para se proporcionar carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetil N-[[3-cloro-2-(2-formilfenil) sulfanil-5-(trifluorometil) fenil] metil] (0,700 g, 34%) na forma de um sólido esbranquiçado. LC -MS: 568,1(M+H).

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ 4.15 (1H, t, J = 6.9 Hz), 4.37 (2H, d, J = 6.9 Hz), 4.55 (2H, d, J = 6.4 Hz), 5.29-5.26 (1H, br), 6.52 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.29-7.27 (2H, m), 7.34-7.30 (2H, m), 7.41-7.36 (2H, m), 7.51 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.76-7.73 (4H, m), 7.87-7.85 (1H, m), 10.25 (1H, s).

Intermediário 11

9H-fluoren-9-ilmetil N-[[3,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-formil-fenil) sulfanil-fenil] metil] carbamato



[00141] A uma solução submetida a agitação de ácido 5 -Fluoro -2 -mercapto -benzóico (1 g, 5,8) 8 mmol) em THF(20 mL), foi adicionado terc -butil éster de ácido 2,2,2 -Tricloro -acetimidico (3,6 mL, 20,328 mmol) seguido por adição lenta de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (0,615 mL, 5,808 mmol) sob 0°C e submetida a agitação sob 25°C durante 2 h. Depois que a reação foi concluída, a mistura de reação foi finalizada com água e extraída com acetato de etil. A camada orgânica combinada foi lavada com solução salina, submetida a secagem sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para se proporcionar o produto em bruto que foi purificado por meio de coluna de sílica normal utilizando-se 2% acetato de etil em hexano para se proporcionar terc-butil 5-fluoro-2-sulfanil-benzoato (62 mg, 47%) na forma de um líquido incolor.

[00142] A uma solução de benzoato de terc-butil -5-fluoro-2-sulfanil) (600 mg, 2,628 mmol) em DMF (10 mL) foram adicionados 2,3,5 -Tricloro -benzaldeído (660 mg, 3,154 mmol) , Cs_2CO_3 (2,13 g, 6,571 mmol) e a mistura de reação foi aquecida a 60°C durante 3 h. Depois que a reação

foi concluída, a mistura de reação foi finalizada com água e extraída com acetato de etil. A camada orgânica combinada foi lavada com solução salina, submetida a secagem sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para se proporcionar o composto em bruto que foi purificado por meio de coluna de sílica normal utilizando-se acetato de etil em hexano a 2% para se proporcionar benzoato de terc-butil 2-(2,4-dicloro-6-formil-fenil) sulfanil-5-fluoro-(660 mg, 62%) na forma de um líquido incolor.

[00143] A uma solução submetida a agitação de 2-(2,4-dicloro-6-formil-fenil) sulfanil-5-fluoro-benzoato (900 mg, 2,243 mmol) em THF(20 mL) foram adicionados 2-metil 2-propano sulfonamida (271 mg, 2,243 mmol) e $Ti(OEt)_4$ (2,3 mL, 11,214 mmol) e aquecida para 70°C durante 16 h. A mistura de reação foi finalizada com solução salina e extraída com acetato de etil. A camada orgânica foi submetida a secagem sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob vácuo para se proporcionar terc-butil 2-[2-[(E)-terc-butilsulfinil iminometil]-4,6-dicloro-fenil] sulfanil-5-fluoro-benzoato (1 g, produto em bruto) na forma de um líquido de cor amarela. MS encontrado: 504,1 (M+H).

[00144] A uma solução submetida a agitação de benzoato de terc-butil 2-[2-[(E)-terc-butilsulfinil iminometil]-4,6-dicloro-fenil] sulfanil-5-fluoro-(1 g, 1,982 mmol) em THF (20 mL) foi adicionado $LiBH_4$ (215 mg, 9,911 mmol) e a massa de reação foi aquecida para 50°C durante 4 h. A massa de reação foi finalizada com cloreto de amônio saturado e extraída com acetato de etil. A camada orgânica foi lavada com solução salina, submetida a secagem sobre sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão

reduzida para se proporcionar N-[[3,5-dicloro-2-[4-fluoro-2-(hidroxi metil) fenil] sulfanil-fenil] metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (1,2 g, produto em bruto) na forma de um sólido esbranquiçado. MS encontrado: 435,7 (M+H).

[00145] A uma solução submetida a agitação de N-[[3,5-dicloro-2-[4-fluoro-2-(hidroxi metil) fenil] sulfanil -fenil] metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (1,2 g, 2,75 mmol) em MeOH (20 mL), foi adicionado 4M HCl/dioxano (10 mL) sob 0°C e a mistura de reação foi submetida a agitação sob 25°C durante 1 h. Depois que a reação foi concluída, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para se proporcionar [2-[2-(aminometil)-4,6-dicloro-fenil] sulfanil-5-fluoro-fenil] metanol (1g, produto em bruto) na forma de um sólido esbranquiçado. MS encontrado: 332 (M+H).

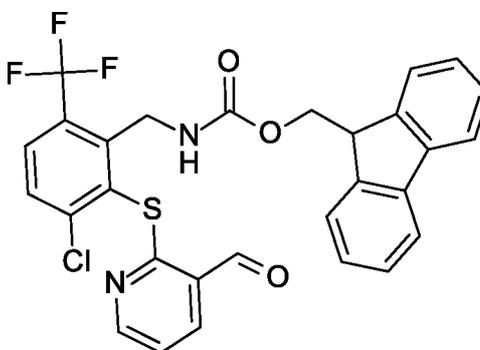
[00146] A uma suspensão submetida a agitação de [2-[2-(aminometil)-4,6-dicloro-fenil] sulfanil-5-fluoro-fenil] metanol (1 g, 2,712 mmol) em 5% NaHCO₃ (20 mL) foi adicionado Fmoc OSU (914 mg, 2,712 mmol) em CH₃CN (20 mL) sob 25°C e reação foi submetida a agitação sob 25°C durante 2 h. Então, a massa de reação foi diluída com água e extraída com acetato de etil. A camada orgânica foi lavada com solução salina, submetida a secagem sobre sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida. O produto em bruto assim obtido foi purificado por meio de coluna de sílica normal utilizando-se 5 -30% de acetato de etil em hexano para se proporcionar carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetil N-[[3,5-dicloro-2-[4-fluoro-2-(hidroxi metil) fenil] sulfanil -fenil] metil] (800 mg, 64%, 4etapas) na forma de um sólido esbranquiçado. MS encontrado: 554 (M+H).

[00147] A uma solução submetida a agitação de carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetil N-[[3,5-dicloro-2-[4-fluoro-2-(hidroxi metil) fenil] sulfanil-fenil] metil] (800 mg, 1,661 mmol) em DCM/THF (1:1, 20 mL) foi adicionado MnO₂ (2,88 g, 33,221 mmol) e a mistura de reação foi submetida a agitação sob 25°C durante 2 h. A mistura de reação foi filtrada através de chumaço de Celite; o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O produto em bruto assim obtido foi purificado por meio de coluna de sílica normal utilizando-se 5-20% de acetato de etil em hexano para se proporcionar carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetil N-[[3,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-formil-fenil) sulfanil-fenil] metil] (700 mg, 76%) na forma de um sólido esbranquiçado. MS encontrado: 552,3 (M+H).

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4.17-4.12 (3H, m), 4.35 (2H, d, J = 5.1 Hz), 7.45-7.28 (6H, m), 7.67-7.60 (4H, m), 7.88 (2H, d, J = 7.5 Hz), 8.35 (1H, dd, J = 7.6, 1.8 Hz), 8.41 (1H, dd, J = 4.8, 1.8 Hz), 10.19 (1H, s).s).

Intermediário 12

9H-fluoren-9-ilmetil N-[[3-cloro-2-[(3-formil-2-piridil) sulfanil]-6-(trifluorometil) fenil] metil] carbamato



[00148] A uma solução resfriada com gelo de NaH

(1,13 g, 27,80 mmol) em DMF (10 mL) foi adicionado ácido 2-tionicotínico (2,15 g, 13,9 mmol) em DMF (10 mL) e a mistura de reação foi submetida a agitação durante 15 min. À mistura de reação resultante foi adicionada uma solução de 3-Cloro-2-fluoro-6-metil-benzaldeído (2,1 g, 9,26 mmol) em DMF (10 mL) e a mistura de reação foi submetida a agitação sob a temperatura ambiente durante 9 h. Então, a mistura de reação foi resfriada para 0°C e foram adicionados K₂CO₃ (3,84 g, 27,80 mmol) seguido por iodeto de metil (3,10 mL, 27,80 mmol). A mistura de reação resultante foi submetida a agitação sob a temperatura ambiente durante 16 h. Então, a mistura de reação foi finalizada por meio de solução saturada de NH₄Cl (20 mL) e extraída com acetato de etil (60 mL). A camada orgânica foi separada, lavada com água (2 x 30 mL) seguida por solução salina (2 x 30 mL) e submetida a secagem sobre sulfato de sódio anidro. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida e o composto em bruto foi purificado por meio de cromatografia flash para se proporcionar metil 2-[6-cloro-2-formil-3-(trifluorometil)fenil]sulfanilpiridino-3-carboxilato (1,3 g, 37%) na forma de um sólido esbranquiçado. LC-MS: 375,7(M+H).

[00149] A uma solução desgaseificada de metil 2-[6-cloro-2-formil-3-(trifluorometil)fenil]sulfanilpiridina-3-carboxilato (1,4 g, 3,72 mmol) em THF (30 mL) foi adicionado etóxido de titânio (IV) (8,49 g, 37,25 mmol) seguido por terc-butil sulfinamida (4,50 g, 37,25 mmol) e a mistura de reação resultante foi aquecida para 60°C durante 2 h. Então, a mistura de reação foi diluída com água (30 mL) e extraída com EtOAc (70 mL). A

camada orgânica foi submetida a secagem sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para se proporcionar metil 2-[2-[(E)-terc-butilsulfinil iminometil]-6-cloro-3-(trifluorometil) fenil] sulfanilpiridine-3-carboxilato (1,25 g, 70%) na forma de um sólido esbranquiçado. É uma mistura de etil e metil éster. MS encontrado: 478,7 (M+H).

[00141] A uma solução resfriada com gelo de LAH (0,297 g, 7,83 mmol) em THF (10 mL) foi adicionado metil 2-[2-[(E)-terc-butilsulfinil iminometil]-6-cloro-3-(trifluorometil) fenil] sulfanilpiridina-3-carboxilato (1,25 g, 2,61 mmol) em THF (15 mL) e a mistura de reação foi submetida a agitação durante 0,5 h sob a mesma temperatura. Então, a mistura de reação foi finalizada por meio de solução saturada de sulfato de sódio (2 mL) e EtOAc (80 mL). A mistura de reação foi filtrada através de Celite e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para se proporcionar N-[[3-cloro-2-[[3-(hidroxi metil)-2-priridil] sulfanil]-6-(trifluorometil) fenil] metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (1,1 g, 93%) na forma de um sólido esbranquiçado. MS encontrado: 452,8 (M+H).

[00142] A uma solução resfriada com gelo de N-[[3-cloro-2-[[3-(hidroxi metil)-2-priridil] sulfanil]-6-(trifluorometil) fenil] metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (1,1 g, 2,42 mmol) em DCM (30 mL) foi adicionado periodinano de Dess-Martin (2,06 g, 4,85 mmol) e deixou-se que a mistura de reação fosse submetida a agitação sob a temperatura ambiente durante 1 h. O desenvolvimento da reação foi monitorado por meio de TLC. Depois de ser concluída, a mistura de reação foi vazada

sobre solução saturada de bicarbonato de sódio e extraída com DCM (3 x 50 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com tiosulfato de sódio, submetida a secagem sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida para se proporcionar N-[[3-cloro-2-[(3-formil-2-piridil) sulfanil]-6-(trifluorometil) fenil] metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (1,0 g, 91%) na forma de um sólido esbranquiçado. MS encontrado: 450,8 (M+H).

[00143] A uma solução resfriada com gelo de N-[[3-cloro-2-[(3-formil-2-piridil) sulfanil]-6-(trifluorometil) fenil] metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (1,2 g, 2,66 mmol) em dioxano (20 ml) foi adicionado 4 M HCl em dioxano (15 mL) e deixou-se que a mistura de reação fosse submetida a agitação sob a temperatura ambiente durante 1 h. TLC mostrou o consumo do material de partida. Os voláteis foram evaporados sob pressão reduzida para se obter 2-[2-(aminometil)-6-cloro-3-(trifluorometil) fenil] sulfanilpiridina-3-carbaldeído (0,91 g, 99%) na forma de um sólido esbranquiçado.

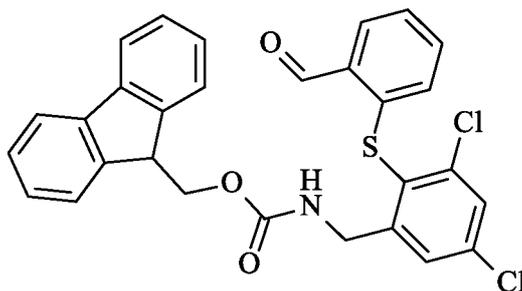
[00144] A uma suspensão resfriada com gelo de 2-[2-(aminometil)-6-cloro-3-(trifluorometil) fenil] sulfanilpiridina-3-carbaldeído (0,91 g, 2,62 mmol) em acetonitrila (15 mL) foram adicionados solução aquosa a 5% de NaHCO₃ (12 mL) e Fmoc -OSu (0,708 g, 2,09 mmol) em CH₃CN (15 mL) e a mistura de reação foi submetida a agitação sob a temperatura ambiente durante 4 h. Ela foi então diluída com acetato de etil (80 mL) e água (30 mL). A camada orgânica foi separada, lavada com água, solução salina e submetida a secagem sobre sulfato de sódio anidro. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida para se

proporcionar o composto em bruto que foi purificado por meio de cromatografia flash para se proporcionar carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetil N-[[3-cloro-2-[(3-formil-2-piridil) sulfanil]-6-(trifluorometil) fenil] metil] (0,590 g, 40%) na forma de um sólido esbranquiçado. LC -MS: 569,0 (M+H).

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3): δ 4.21-4.16 (3H, m), 4.43 (2H, br s), 7.33-7.29 (2H, m), 7.43-7.36 (3H, m), 7.56 (1H, br s), 7.66 (2H, m), 7.94-7.84 (4H, m), 8.38 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 8.43 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 10.19 (1H, s).

Intermediário 13

9H-fluoren-9-ilmetil N-[[3,5-dicloro-2-(2-formilfenil) sulfanil-fenil] metil] carbamato



[00147] A uma solução resfriada por meio de gelo de benzaldeído de 3,5-Dicloro-2-fluoro-(2,78 g, 16,57 mmol) em DMF (20 mL, purgada com argônio durante 10 min.) sob atmosfera de argônio foram adicionados éster metílico de ácido 2-mercapto-benzóico (4,0 g, 20,72 mmol) e carbonato de potássio (8,59 g, 62,17 mmol) lentamente e a mistura de reação foi submetida a agitação sob 0°C durante 30 min. Então, a mistura de reação foi diluída com água (100 mL) e a fase aquosa foi extraída com acetato de etil (50 mL x 3). A camada orgânica combinada foi lavada com solução salina, submetida a secagem sobre sulfato de sódio

e concentrada sob pressão reduzida para se proporcionar o composto em bruto. O composto em bruto assim obtido foi purificado por meio de cromatografia flash (5% acetato de etil em hexano) para se proporcionar metil 2-(2,4-dicloro-6-formil-fenil) sulfanil benzoato (1,6 g, 23%) na forma de um sólido esbranquiçado. LC -MS: 339,8 (M+H)

[00148] A uma solução submetida a agitação de metil 2-(2,4-dicloro-6-formil-fenil) sulfanil benzoato (1,6 g, 4,69 mmol) em THF anidro (50 mL) sob atmosfera de argônio foi adicionado etóxido de titânio (IV) (2,14 g, 9,38 mmol) seguido por terc -butil sulfinamida (1,137 g, 9,38 mmol). A mistura de reação resultante foi submetida a agitação sob a temperatura ambiente durante 1 h e aquecida a 60°C durante 4 h. Então, a mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, vazada sobre água (100 mL) e filtrada através de leito de Celite. O leito de Celite foi lavado com acetato de etil. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com acetato de etil (50 mL x 3). A camada orgânica combinada foi submetida a secagem over sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida para se proporcionar o composto em bruto. O composto em bruto assim obtido foi purificado por meio de combiflash (25% acetato de etil em hexano) para se proporcionar benzoato de metil 2-[2-[(E)-terc-butilsulfinil iminometil]-4,6-dicloro-fenil] sulfanil (2,0 g, 95%) na forma de um óleo viscoso. LC -MS: 443,9(M+H).

[00149] A uma solução resfriada por meio de gelo de metil 2-[2-[(E)-terc-butilsulfinil iminometil]-4,6-dicloro-fenil] sulfanil benzoato (2,0 g, 4,5 mmol) em THF (50 mL) sob atmosfera de argônio foi adicionado LAH (0,512

g, 13,50 mmol) por partes e a mistura de reação foi submetida a agitação sob 0°C durante 1 h. O desenvolvimento da reação foi monitorado por meio de TLC. Depois de ser concluída, a mistura de reação foi finalizada com acetato de etil e solução saturada de sulfato de sódio. Então, a mistura de reação foi filtrada através de Celite e lavada com EtOAc. O filtrado foi concentrado para se proporcionar N-[[3,5-dicloro-2-[2-(hidroxi metil) fenil] sulfanil-fenil] metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (1,8 g, 95%) na forma de um sólido esbranquiçado. LC -MS: 417,7 (M+H).

[00150] A uma solução resfriada por meio de gelo de N-[[3,5-dicloro-2-[2-(hidroxi metil) fenil] sulfanil-fenil] metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (1,8 g, 4,30 mmol) em DCM (50 mL) foi adicionado periodinano de Dess-Martin (2,24 g, 6,45 mmol) por partes e a mistura de reação foi submetida a agitação sob a temperatura ambiente durante 2 h sob atmosfera de argônio. O desenvolvimento da reação foi monitorado por meio de TLC. Depois de ser concluída, a mistura de reação foi diluída com DCM (50 mL) e solução saturada de bicarbonato de sódio (50 mL). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com DCM (50 mL x 2). A camada orgânica combinada foi lavada com solução de tiosulfato de sódio seguida por solução salina. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida para se proporcionar N-[[3,5-dicloro-2-(2-formilfenil) sulfanil-fenil] metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (2,0 g, produto em bruto) na forma de um óleo viscoso o qual foi usado nessa mesma forma na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. LC -MS: 416,0 (M+H)

[00151] A uma solução resfriada por meio de gelo de N-[[3,5-dicloro-2-(2-formilfenil) sulfanil-fenil] metil] -2 -metil -propano -2 -sulfinamida (2,0 g, produto em bruto) em dioxano (20 mL) foi adicionado 4M HCl em dioxano (30 mL) e a mistura de reação foi submetida a agitação sob a temperatura ambiente durante um período de 2 h. O desenvolvimento da reação foi monitorado por meio de LCMS. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida para se proporcionar o composto em bruto que foi lavado com éter dietílico (30 mL x 2) e submetido a secagem perfeita para se proporcionar 2-[2-(aminometil)-4,6-dicloro-fenil] sulfanilbenzaldeído (1,2 g, produto em bruto) na forma de um sólido de cor amarela. LC -MS: 312,1(M+H).

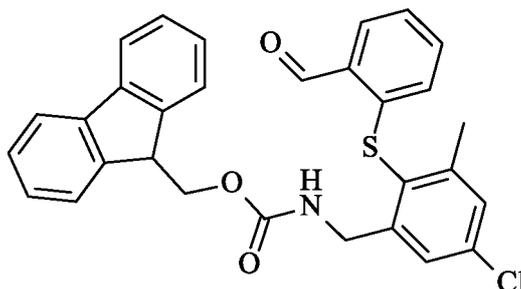
[00152] A uma suspensão submetida a agitação de 2-[2-(aminometil)-4,6-dicloro-fenil] sulfanilbenzaldeído (1,2 g, produto em bruto) em solução a 5% de bicarbonato de sódio e acetonitrila (30 mL, 1:1) foi adicionada uma solução de Fmoc -OSu (1,047 g, 3,1 mmol) em acetonitrila (15 mL) e a mistura de reação foi submetida a agitação sob a temperatura ambiente durante 3 h. O desenvolvimento da reação foi monitorado por meio de TLC. Depois de ser concluída, os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e a mistura de reação foi diluída com água (50 mL). A fase aquosa foi extraída com acetato de etil (50 mL x 3). A camada orgânica combinada foi lavada com solução salina (50 mL x 1), submetida a secagem sobre sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida para se proporcionar o composto em bruto. O composto em bruto assim obtido foi purificado por meio de cromatografia flash (20% acetato de etil em hexano) para se proporcionar o composto desejado o

qual foi ainda lavado com n -pentano (5 mL) e submetido a secagem para se proporcionar 9H-fluoren-9-ilmetil N-[[3,5-dicloro-2-(2-formilfenil) sulfanil-fenil] metil] carbamato (0,75 g, 33% durante três etapas) na forma de um sólido de cor branca. LC -MS: 533,7 (M+H).

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4.22-4.19 (2H, m), 4.31-4.29 (3H, m), 6.51 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.37-7.31 (3H, m), 7.47-7.38 (4H, m), 7.68 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.85 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.89 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.94 (1H, t, J = 5.9 Hz), 8.01 (1H, d, J = 7.4 Hz), 10.18 (1H, s).

Intermediário 14

9H-fluoren-9-ilmetil N-[[5-cloro-2-(2-formilfenil) sulfanil -3-metil-fenil] metil] carbamato



[00153] A uma solução submetida a agitação de ácido 5 -cloro -2 -fluoro -3 -metil benzóico (2,0 g, 10,605 mmol) em THF (20 mL) foi adicionado LiAlH₄ (21,0 ml, 21,0 mmol) gota a gota em condição refrigerada com gelo e submetida a agitação sob 25°C durante 30 min. Ela foi então finalizada com solução saturada de Na₂SO₄ e extraída com acetato de etil, lavada com solução salina e submetida a secagem sobre Na₂SO₄ e concentrada sob vácuo para se proporcionar (5-cloro-2-fluoro-3-metil-fenil) metanol (1,8 g, produto em bruto) na forma de um líquido de cor amarelo claro. A uma solução submetida a agitação de (5 -cloro -2 -

fluoro -3 -metil -fenil) metanol (1,8 g, 10,345 mmol) em DCM/THF(1:1,40 ml) foi adicionado MnO₂(8,993 g, 103,448 mmol) e a massa de reação foi submetida a agitação sob 25°C durante 2 h. A massa de reação foi filtrada através de chumaço de Celite, o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida O produto em bruto assim obtido foi purificado por meio de coluna de sílica normal utilizando-se 2% acetato de etil em hexano para se proporcionar 5-cloro-2-fluoro-3-metil -benzaldeído (1,2 g, 64,86%, 2 etapas) na forma de um líquido de cor amarela.

[00154] A uma solução de 5-cloro-2-fluoro-3-metil-benzaldeído (1,0 g, 5,814 mmol) em DMF (15,0 ml) foram adicionados Cs₂CO₃ (4,727 g, 14,535 mmol) e metil 2 -sulfanil benzoato (0,978 g, 5,814 mmol) e submetida a agitação sob 60°C durante 2,5 h. A mistura de reação foi diluída com água e extraída com EtOAc. A camada orgânica combinada foi lavada com solução salina, submetida a secagem sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob vácuo para se proporcionar o composto que foi purificado por meio de coluna de sílica normal utilizando-se 0 -2% acetato de etil em hexano para benzoato de metil 2-(4-cloro -2-formil-6-metil-fenil) sulfanil (1,5 g, 80,43 %) na forma de um sólido de cor amarela. MS encontrado: 321,2 (M+H).

[00155] A uma solução submetida a agitação de metil 2-(4-cloro-2-formil-6-metil-fenil) sulfanil benzoato (1,5 g, 4,688 mmol) em THF (25 mL) foi adicionado 2-metilpropano-2-sulfinamida (568 mg, 4,688 mmol) , Ti(OEt)₄ (4,914 ml, 23,438 mmol) e a massa de reação foi aquecida para 70°C durante 16 h. A massa de reação foi finalizada com solução saturada de cloreto de sódio, o sólido obtido

foi filtrado através de chumaço de Celite, lavado com acetato de etil. A camada orgânica foi submetida a secagem sobre sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida para se proporcionar etil 2-[2-[(Z)-terc-butilsulfinil iminometil]-4-cloro-6-metil-fenil] sulfanil benzoato (2,0 g, produto em bruto) que foi usado diretamente para a etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS encontrado: 438,2 (M+H).

[00156] A uma solução submetida a agitação de benzoato de etil 2-[2-[(Z)-terc -butilsulfinil iminometil]-4-cloro-6-metil-fenil] sulfanil (2,0 g, 4,577 mmol) em THF (25 mL) foi adicionado LiBH₄ (0,997 g, 45,767 mmol) sob 0°C e a massa de reação foi aquecida para 50°C durante 4 h. O solvente foi evaporado e a massa de reação foi finalizada com NH₄Cl e extraída com acetato de etil. A camada orgânica foi lavada com solução salina, submetido a secagem sobre sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida para se proporcionar N-[[5-cloro-2-[2-(hidroxi metil) fenil] sulfanil-3-metil-fenil] metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (1,8 g produto em bruto) que foi usado diretamente para a etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS encontrado: 398,1 (M+H).

[00157] A uma solução submetida a agitação de N-[[5-cloro-2-[2-(hidroxi metil) fenil] sulfanil-3-metil-fenil] metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (1,8 g , 4,534 mmol) em MeOH (4) mL), foi adicionado 4M HCl em dioxano (2) mL) sob 0°C e a mistura de reação foi submetida a agitação sob 25°C durante 1 h. Depois que a reação foi concluída, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para se proporcionar [2-[2-(aminometil)-4-cloro-6-metil-fenil]

sulfanilfenil] metanol (1,6 g , produto em bruto) que foi usado diretamente para a etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS encontrado: 293,8 (M+H).

[00158] A uma suspensão submetida a agitação de [2-[2-(aminometil)-4-cloro-6-metil-fenil] sulfanilfenil] metanol (1,6 g, 5,461 mmol) em 5% NaHCO₃(20 mL) foi adicionado Fmoc OSU (1,841 g, 5,461 mmol) em CH₃CN (20 mL) sob 25°C e a mistura de reação foi submetida a agitação sob 25°C durante 2 h. Então, a massa de reação foi diluída com água e extraída com acetato de etil. A camada orgânica foi lavada com solução salina, submetida a secagem sobre sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O produto em bruto assim obtido foi purificado por meio de coluna de sílica normal utilizando-se 5 -30% acetato de etil em hexano para 9H-fluoren-9-ilmetil N-[[5-cloro-2-[2-(hidroxi metil) fenil] sulfanil-3-metil-fenil] metil] carbamato (1,4 g, 72%, 4 etapas) na forma de um sólido esbranquiçado. MS encontrado: 516,2 (M+H).

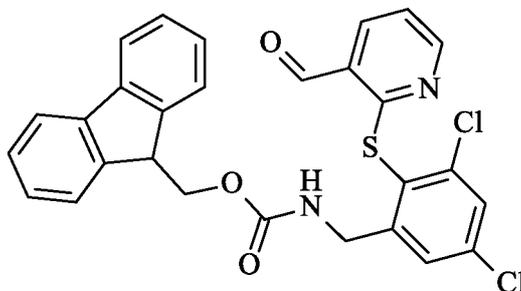
[00159] A uma solução submetida a agitação de 9H-fluoren-9-ilmetil N-[[5-cloro-2-[2-(hidroxi metil) fenil] sulfanil-3-metil-fenil] metil] carbamato (1,6 g, 3,1) 7 mmol) em DCM/THF (1:1, 50 mL) foi adicionado MnO₂ (5,401 g, 62,136 mmol) e a mistura de reação foi submetida a agitação sob 25°C durante 2 h. A massa de reação foi filtrada através de chumaço de Celite, o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O produto em bruto assim obtido foi purificado por meio de coluna de sílica normal utilizando-se 5 -20% de acetato de etil em hexano para 9H-fluoren-9-ilmetil N-[[5-cloro-2-(2-formilfenil) sulfanil-3-metil-fenil] metil] carbamato (1,1 g, 68%) na forma de um

sólido esbranquiçado. MS encontrado: 514,4 (M+H).

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.32 (3H; s); 4.19-4.29 (5H; m); 6.47 (1H; d; $J = 7.8$ Hz); 6.29-6.37 (4H; m); 7.37-7.44 (3H; m); 7.51 (1H; br s); 7.69 (2H; d; $J = 7.36$ Hz); 7.87 (1H; m); 7.96 (2H; d; $J = 7.4$ Hz); 7.99 (1H; d; $J = 7.6$ Hz); 10.20 (1H; s).

Intermediário 15

9H-fluoren-9-ilmetil N-[[3,5-dicloro-2-[(3-formil-2-priridil) sulfanil] fenil] metil] carbamato



[00160] A uma solução submetida a agitação de ácido 2 -mercapto -nicotínico (2,44 g, 15,755 mmol) , em DMF (30 mL) foi adicionado K_{OT}Bu (3,2 g, 28,645 mmol) e a mistura de reação foi submetida a agitação sob 25°C durante 3) min. Então, 2,3,5-tricloro -benzaldeído (3 g, 14,323 mmol) foi adicionado à massa de reação e a mesma foi aquecida para 80°C durante 4 h. Então, K₂CO₃(5,93g, 42,968 mmol) foi adicionado seguido por adição de MeI (2,67 mL, 42,968 mmol) e a massa de reação foi submetida a agitação sob 25°C durante 16 h. A mistura de reação foi finalizada com água e extraída com acetato de etil. A camada orgânica foi lavada com solução salina, submetida a secagem sobre sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O produto em bruto assim obtido foi purificado por meio de

coluna de sílica normal utilizando-se 5 -15% acetato de etil em hexano para se proporcionar metil 2 -(2,4 -dicloro -6 -formil -fenil) sulfanilpiridine -3 -carboxilato (2,3 g, 46%) na forma de um sólido de cor amarela. MS encontrado: 341,8 (M+H).

[00161] A uma solução submetida a agitação de metil 2-(2,4-dicloro-6-formil-fenil) sulfanilpiridine-3-carboxilato (2,3 g, 6,721 mmol) em THF(2) mL) foram adicionados 2-metilpropano-2-sulfinamida (815 mg, 6,721 mmol) e Ti(OEt)₄ (7,09 mL, 33,606 mmol) e a massa de reação aquecida para 70°C durante 1 h. A mistura de reação foi finalizada com solução salina e extraída com acetato de etil. A camada orgânica foi submetida a secagem sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para se proporcionar etil 2-[2-[(Z)-terc-butilsulfinil iminometil]-4,6-dicloro-fenil] sulfanilpiridina-3-carboxilato (2,6 g, produto em bruto) que foi usado diretamente para a etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS encontrado: 458,7 (M+H).

[00162] A uma solução submetida a agitação de metil 2 -[2 -[(Z) -terc -butilsulfinil iminometil]-4,6-dicloro-fenil] sulfanilpiridina-3-carboxilato (2,6 g, 5,659 mmol) em THF (25 mL) foi adicionado LAH (1M em THF, 11,31 mL, 11,31 mmol) sob 0°C e a massa de reação foi submetida a agitação sob 25°C durante 2 h. A mistura de reação foi finalizada com solução saturada de sulfato de sódio e extraída com acetato de etil. A camada orgânica foi lavada com água, solução salina, submetida a secagem sobre sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O produto em bruto assim obtido foi purificado por meio de coluna de

sílica normal utilizando-se 10-60% acetato de etil em hexano para se proporcionar N-[[[3,5-dicloro-2-[[3-(hidroxi metil)-2-priridil] sulfanil] fenil] metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (1,5g, 53%, 2 etapas) na forma de um sólido esbranquiçado. MS encontrado: 418,8 (M+H).

[00163] A uma solução submetida a agitação de N-[[[3,5-dicloro-2-[[3-(hidroxi metil)-2-priridil] sulfanil] fenil] metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (1,9 g, 11,429 mmol) em MeOH (20 mL) , foi adicionado 4M HCl em dioxano (12 mL) sob 0°C e a mistura de reação foi submetida a agitação sob 25°C durante 1 h. Depois que a reação foi concluída, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida para se proporcionar [2-[2-(aminometil)-4,6-dicloro-fenil] sulfanil-3-priridil] metanol (1,9 g, produto em bruto) na forma de um sólido esbranquiçado o qual foi usado diretamente na etapa seguinte. MS encontrado: 315,1 (M+H).

[00164] A uma suspensão submetida a agitação de [2-[2-(aminometil)-4,6-dicloro-fenil] sulfanil-3-priridil] metanol (1,9 g, 6,051 mmol) em 5% NaHCO₃ (25 mL) foi adicionado Fmoc OSU (2,04 g, 6,051 mmol) em CH₃CN (25 mL) sob 25°C e a massa de reação foi submetida a agitação sob 25°C durante 3 h. Então, a massa de reação foi diluída com água e extraída com acetato de etil. A camada orgânica foi lavada com solução salina, submetida a secagem sobre sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida para se proporcionar 9H-fluoren-9-ilmetil N-[[[3,5-dicloro-2-[[3-(hidroxi metil)-2-priridil] sulfanil] fenil] metil] carbamato (2,5 g, produto em bruto) o qual foi usado diretamente na etapa seguinte. MS encontrado: 537,0 (M+H).

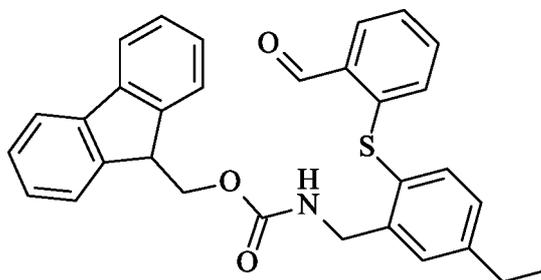
[00165] A uma solução submetida a agitação de

9H-fluoren-9-ilmetil N-[[3,5-dicloro-2-[[3-(hidroxi metil)-2-priridil] sulfanil] fenil] metil] carbamato (2,5 g, 4,664 mmol) em DCM/THF (1:1, 70 mL) foi adicionado MnO₂ (4,055 g, 46,642 mmol) e a massa de reação foi submetida a agitação sob 25°C durante 3 h. A massa de reação foi filtrada através de chumaço de Celite, o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida para se proporcionar o produto em bruto que foi purificado por meio de cromatografia de sílica utilizando-se 5 -40% acetato de etil em hexano para se proporcionar 9H-fluoren-9-ilmetil N-[[3,5-dicloro-2-[[3-formil-2-priridil] sulfanil] fenil] metil] carbamato na forma de um sólido esbranquiçado (1.7g, 69%, 3 etapas).

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.21-4.30 (5H; m); 7.25-7.43 (6H;m); 7.67 (2H; d; J = 7.26 Hz); 7.79 (1H; s); 7.90 (2H; br d; J = 7.16 Hz); 8.36 (1; br d; J = 7.36 Hz); 8.40 (1H; br s); 10.18 (1H; s)

Intermediário 16

9H-fluoren-9-ilmetil N-[[5-etil-2-(2-formilfenil) sulfanil-fenil] metil] carbamato



[00166] A uma solução de 2-Fluoro-5-iodo-benzaldeído (2,0 g, 8 mmol) em dioxano: água (30 mL) foram adicionados pinacol éster de ácido vinil norônico (1,6 mL,

9,6 mmol) e Cs_2CO_3 (3,9 g, 12 mmol) em sequência. Então, a mistura de reação foi desgaseificada com argônio e foi adicionado $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,184 g, 0,16 mmol). A mistura de reação resultante foi aquecida para 70°C durante 2 h. O desenvolvimento da reação foi monitorado por meio de TLC. Depois de ser concluída, a mistura de reação foi extraída com EtOAc (3 x 50 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com água seguido por solução salina e submetida a secagem sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para se proporcionar o composto em bruto que foi ainda purificado por meio de cromatografia flash (hexano) para se proporcionar 2-fluoro-5-vinil-benzaldeído (0,83 g, 69%) na forma de um óleo incolor.

[00167] A uma solução desgaseificada de 2-fluoro-5-vinil-benzaldeído (0,83 g, 5,5 mmol) em DMF anidro (4 mL) foram adicionados K_2CO_3 (1,2 g, 13,8 mmol) e metil tio salicilato (0,91 mL, 0,66 mmol). Então, a mistura de reação foi submetida a agitação durante 1 h. O desenvolvimento da reação foi monitorado por meio de TLC. Depois de ser concluída a mistura de reação foi diluída com água (30 mL) e extraída com EtOAc (3 x 20 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com água seguida por solução salina e submetida a secagem sobre Na_2SO_4 , O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para se proporcionar o composto em bruto que foi purificado por meio de combiflash (20% acetato de etil em hexano) para se proporcionar metil 2-(2-formil-4-vinil-fenil) sulfanil benzoato (1,4 g, 85%) na forma de um óleo de cor amarela. MS encontrado: 299,2 (M+H).

[00168] A uma solução desgaseificada de metil 2-(2-formil-4-vinil-fenil) sulfanil benzoato (1,4 g, 4,6 mmol) em acetato de etil (25 mL) foi adicionado PtO_2 (0,05 g) e a mistura de reação foi submetida a agitação sob atmosfera de hidrogênio durante 3 h. O desenvolvimento da reação foi monitorado por meio de TLC. Depois de ser concluída, a mistura de reação foi filtrada através de Celite e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para se proporcionar benzoato de metil 2-(4-etil-2-formil-fenil) sulfanil (1,4 g, 99%) na forma de um sólido de cor branca. MS encontrado: 3) 1,0 (M+H).

[00169] A uma solução de metil 2-(4-etil-2-formil-fenil) sulfanil benzoato (1,4 g, 4,6 mmol) em THF (30 mL) foi adicionado 2-metilpropano-2-sulfinamida (1,4 g, 11,66 mmol) seguido por etóxido de titânio (2,4 mL, 11,66 mmol) e a mistura de reação foi aquecida sob 55°C durante 2 h. O desenvolvimento da reação foi monitorado por meio de TLC. Depois de ser concluída a mistura de reação foi diluída com água (30 mL) e filtrada através de Celite. A camada orgânica foi separada, submetida a secagem sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida para se proporcionar metil 2-[2-[(Z)-terc-butilsulfinil iminometil]-4-etil-fenil] sulfanil benzoato (1,6 g, 85%) na forma de um óleo incolor. MS encontrado: 4) 4,3 (M+H).

[00170] A uma solução resfriada com gelo de LAH (0,471g, 12,4 mmol) em THF anidro (10 mL) foi adicionada uma solução de benzoato de metil 2-[2-[(Z)-terc-butilsulfinil iminometil]-4-etil-fenil] sulfanil (2,5 g, 6,2 mmol) em THF (20 mL) e a mistura de reação resultante foi submetida a agitação durante 0,5 h. O desenvolvimento

da reação foi monitorado por meio de TLC. Depois de ser concluída, a reação foi finalizada com solução saturada de sulfato de sódio (5 mL) e acetato de etil. Então, a mistura de reação foi filtrada através de Celite e lavada com acetato de etil (50 mL). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para se proporcionar N-[[5-etil-2-[2-(hidroxi metil) fenil] sulfanil -fenil] metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (2,0 g, 93%) que foi usado nessa mesma forma na etapa seguinte. MS encontrado: 378,1 (M+H).

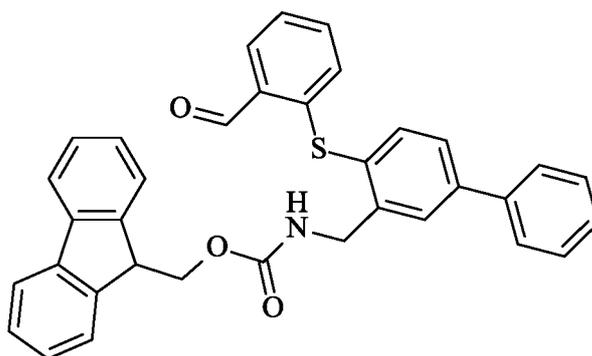
[00171] A uma solução resfriada por meio de gelo de N-[[5-etil-2-[2-(hidroxi metil) fenil] sulfanil-fenil] metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (1,2 g, 4,23 mmol) em acetonitrila (20 mL) foi adicionada uma solução a 5% de bicarbonato de sódio (12 mL) seguida por uma solução de Fmoc -Osu (1,4 g, 4,29 mmol) em acetonitrila (10 mL) e a mistura de reação foi submetida a agitação sob a temperatura ambiente durante 4 h. O desenvolvimento da reação foi monitorado por meio de TLC. Depois de ser concluída, a mistura de reação foi diluída com água (50 mL) e acetato de etil (80 mL). A camada orgânica foi separada a partir da qual foram removidos os voláteis sob pressão reduzida para se proporcionar o composto em bruto que foi então, purificado por meio de cromatografia flash (20% acetato de etil em hexano) para proporcionar 9H-fluoren-9-ilmetil N-[[5-etil-2-(2-formilfenil) sulfanil-fenil] metil] carbamato (0,670 g, 35%) na forma de um sólido de cor branca. LC -MS: 494,0 (M+H).

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.20 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.65 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 4.30-4.23 (5H, m), 6.66 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.36-7.23 (5H, m), 7.48-7.38 (4H, m),

7.70 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.83 (1H, t, J = 5.9 Hz), 7.89 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.95 (1H, d, J = 7.6 Hz), 10.21 (1H, s).

Intermediário 17

9H-fluoren-9-ilmetil N-[[2-(2-formilfenil) sulfanil-5-fenil-fenil] metil] carbamato



[00172] Uma solução de 4 -Fluoro -bifenil (2 g, 11,61 mmol) e PMDTA (3 mL) em THF (50 mL) foi resfriada para -78°C e 1,6 M nBuLi (10,88 mL, 17,42 mmol) foi adicionado gota a gota. A mistura de reação resultante foi submetida a agitação durante 40 min. sob -60°C . A mistura de reação foi resfriada para -78°C novamente e DMF (2,12 mL, 29,03 mmol) foi adicionado. Então, a mistura de reação foi submetida a agitação sob -78°C durante 30 min. antes de se permitir que a mistura fosse aquecida para a temperatura ambiente. A mistura de reação foi finalizada com NH_4Cl aquoso e a mistura total foi extraída com éter dietílico (30 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com solução salina (30 mL) e concentrada sob pressão reduzida para se proporcionar o composto em bruto que foi purificado por meio de cromatografia flash (10% etil acetato em hexano) para se proporcionar 2-fluoro-5-fenil-

benzaldeído (1,8 g, 77%) na forma de um óleo viscoso.

[00173] A uma solução de 2-fluoro-5-fenil-benzaldeído (2,5 g, 1 mmol) em dioxano -água (1:1) (30 ml) foi adicionado éster fenil borônico (1,45 g, 12 mmol) e Cs_2CO_3 (4,87g, 15 mmol) em sequência. A solução foi então desgaseificada com argônio durante 30 min. A esta solução foi adicionado $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,23 g, 0,2 mmol) e aquecida para 70°C durante 2 h. Então, a mistura de reação foi filtrada, o filtrado foi concentrado e diluído com água (50 mL). A camada aquosa foi extraída com acetato de etil (100 mL x 2). A camada orgânica combinada foi lavada com solução salina (50 mL) e submetida a secagem sobre sulfato de sódio anidro. A camada orgânica foi concentrada para se proporcionar o composto em bruto que foi purificado por meio de cromatografia flash (10% acetato de etil em hexano) para se proporcionar 2 -fluoro -5 -fenil -benzaldeído (1,7 g, 85%) na forma de um óleo viscoso.

[00174] A uma solução de 2-fluoro-5-fenil-benzaldeído (1,7 g, 8,5 mmol) e metil tiosalicilato (1,43 g, 8,5 mmol) em DMF (20 mL) foi adicionado K_2CO_3 (2,35 g, 17 mmol) e a mistura de reação foi aquecida para 60°C durante 16 h. Então, a mistura de reação foi diluída com água e extraída com acetato de etil (100 mL x 2). A camada orgânica combinada foi lavada com solução salina (40 mL x 2) , submetida a secagem sobre

[00175] sulfato de sódio e concentrada para se proporcionar o composto em bruto que foi ainda purificado por meio de combiflash (30% acetato de etil em hexano) para se proporcionar benzoato de metil 2-(2-formil-4-fenil-fenil) sulfanil (1,8 g, 60 %) na forma de um sólido

esbranquiçado. LCMS: 349,1(M+H).

[00176] A uma solução submetida a agitação de metil 2-(2-formil-4-fenil-fenil) sulfanil benzoato (1,7 g, 4,88 mmol) em THF anidro (50 ml) foram adicionados 2-metilpropano-2-sulfinamida (1,18 g, 9,77 mmol) e tetraetóxido de titânio (2,23 g, 9,77 mmol) em sequência e a mistura de reação resultante foi aquecida sob 60°C durante 5 h. Então, a mistura de reação foi vazada sobre água gelada e filtrada através de um curto chumaço de Celite. O filtrado foi extraído com acetato de etil (100 mL x 2), lavado com solução salina (100 mL x 2), submetido a secagem sobre sulfato de sódio anidro e concentrado sob pressão reduzida para se proporcionar o composto em bruto que foi purificado por meio de cromatografia de coluna flash (10-20% acetato de etil em hexano) para se proporcionar metil 2-[2-[(Z)-terc-butilsulfinil iminometil]-4-fenil-fenil] sulfanil benzoato (1,8 g, produto em bruto) na forma de uma massa pegajosa. MS encontrado: 452,1(M+H).

[00177] A uma suspensão resfriada com gelo de LAH (0,279 g, 7,54 mmol) em THF (50 mL) foi adicionada uma solução de metil 2-[2-[(Z)-terc-butilsulfinil iminometil]-4-fenil-fenil] sulfanil benzoato (1,7 g, produto em bruto) em THF (50 mL) e a mistura de reação foi submetida a agitação sob 0°C durante 30 min. O desenvolvimento da reação foi monitorado por meio de TLC. Depois de ser concluída, a mistura de reação foi finalizada com solução saturada de sulfato de sódio (5 mL) e diluída com acetato de etil (20 mL). A mistura de reação foi filtrada através de Celite e o filtrado foi concentrado para se proporcionar N-[[2-[2-(hidroxi metil) fenil] sulfanil-5-fenil-fenil]

metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (1,4 g, produto em bruto) na forma de um sólido de cor branca. MS encontrado: 426,1 (M+H).

[00178] A uma solução resfriada com gelo de N-[[2-[2-(hidroxi metil) fenil] sulfanil-5-fenil-fenil] metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (2g, produto em bruto) em DCM (50 mL) foi adicionado periodinano de Dess-Martin (2,59 g, 6,12 mmol) por partes e a mistura de reação foi submetida a agitação sob a temperatura ambiente durante 2 h sob atmosfera de argônio. O desenvolvimento da reação foi monitorado por meio de TLC. Depois de ser concluída, a mistura de reação foi diluída com DCM (50 ml) e solução saturada de bicarbonato de sódio (50 mL). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com DCM (50 mL x 2). A camada orgânica combinada foi lavada com solução de tiosulfato de sódio seguida por solução salina. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida para se proporcionar N-[[2-(2-formilfenil) sulfanil-5-fenil-fenil] metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (0,8 g, 40% sobre quatro etapas) na forma de um óleo viscoso. MS encontrado: 423,9 (M+H).

[00179] A uma solução resfriada com gelo de N-[[2-(2-formilfenil) sulfanil-5-fenil-fenil] metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (1,5 g, 3,5 mmol) em dioxano (20 ml) foi adicionado 4M HCl em dioxano e a mistura de reação foi submetida a agitação sob a mesma temperatura durante 1 h. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida para se proporcionar o composto em bruto o qual foi triturado com éter dietílico para se proporcionar 2-[2-(aminometil)-4-fenil-fenil] sulfanil benzaldeído (0,9 g, 79%) na forma de

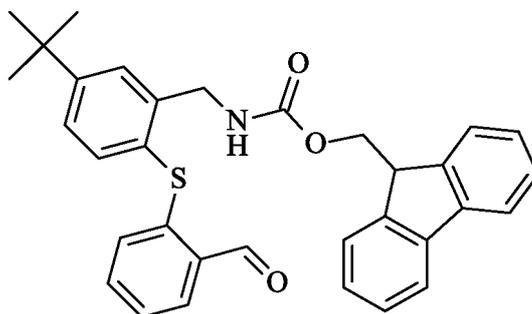
um sólido de cor branca. MS encontrado: 320,0 (M+H).

[00180] A uma suspensão submetida a agitação de 2-[2-(aminometil)-4-fenil-fenil] sulfanil benzaldeído (0,7 g, 1,88 mmol) em uma solução a 5% de bicarbonato de sódio (12 mL) foi adicionada uma solução de Fmoc -OSu (0,443 g, 1,314 mmol) em acetonitrila (30 mL) e a mistura de reação foi submetida a agitação sob a temperatura ambiente durante 3 h. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e a mistura de reação em bruto foi diluída com água (10 mL). Então, a fase aquosa foi extraída com acetato de etil (50 mL x 3) e lavada com solução salina (50 mL), submetida a secagem sobre sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida para se proporcionar o composto em bruto que foi purificado por meio de cromatografia flash (10% acetato de etil em hexano) para proporcionar carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetil N-[[2-(2-formilfenil) sulfanil-5-fenil-fenil] metil] (0,45 g, 44%) na forma de um sólido de cor branca. LC -MS: 542,2 (M+H).

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4.22-4.19 (1H, m), 4.28 (2H, d, J = 7.0 Hz), 4.35 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.82 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.25 (2H, t, J = 7.4 Hz), 7.44-7.36 (4H, m), 7.55-7.47 (4H, m), 7.69-7.67 (5H, m), 7.76 (1H, s), 7.87 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.99-7.96 (2H, m), 10.24 (1H, s).

Intermediário 18

9H-fluoren-9-ilmetil N-[[5-terc-butil-2-(2-formilfenil) sulfanil-fenil] metil] carbamato



[00181] A uma solução submetida a agitação de 1-terc-butil-4-fluorobenzeno (2,0 g, 13,15 mmol) em THF anidro (20 mL) foi adicionado PMDTA (3,4 mL, 19,73 mmol) e n-BuLi (1,6 M em THF, 12,3 mL, 26,31 mmol) sob -78°C e a mistura de reação resultante foi submetida a agitação sob a mesma temperatura durante 1 h. À mistura de reação foi adicionado DMF (2,6 mL, 32,89 mmol) sob -78°C e submetida a agitação ainda sob a mesma temperatura durante 1 h. Então, a mistura de reação foi finalizada por meio da adição de NH_4Cl saturado (20 mL) e extraída com éter dietílico (2 x 25 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com água (20 mL), solução salina (20 mL), submetido a secagem sobre Na_2SO_4 anidro e concentrada sob pressão reduzida. O composto em bruto assim obtido foi purificado por meio de cromatografia flash (1% acetato de etil em hexano) para se proporcionar 5-terc-butil-2-fluoro-benzaldeído (2,1 g, 88%) na forma de um óleo de cor amarelo claro.

[00182] A uma solução submetida a agitação de 5-terc-butil-2-fluoro-benzaldeído (1,3 g, 7,22 mmol) em DMF anidro (20 mL) foram adicionados metil tiosalicilato (2,0 mL, 14,44 mmol) e KOtBu (1,6 g, 14,44 mmol) em sequência e a mistura de reação resultante foi aquecida para 50°C durante 16 h. Então, a mistura de reação foi

resfriada para a temperatura ambiente, diluída com água (30 mL) e extraída com acetato de etil (2 x 25 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com água (30 mL), solução salina (30 mL), submetida a secagem sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O composto em bruto assim obtido foi purificado por meio de cromatografia flash (1,8% acetato de etil em hexano) para se proporcionar metil 2-(4-terc-butil-2-formil-fenil) sulfanil benzoato (0,7 g, 3%) na forma de um óleo de cor amarelo claro. MS encontrado: 329,3 (M+H).

[00183] A uma solução submetida a agitação de metil 2-(4-terc-butil-2-formil-fenil) sulfanil benzoato (0,7 g, 2,13 mmol) em THF anidro (20 mL) foi adicionado 2-metilpropano-2-sulfinamida (0,6 g, 5,33 mmol) seguido por etóxido de titânio (IV) (1,1 mL, 5,33 mmol) e a mistura de reação resultante foi aquecida para 70°C durante 2 h. Então, a mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, diluída com água, filtrada através de Celite. O filtrado foi extraído com acetato de etil (2 x 20 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com água (10 mL) seguido por solução salina (10 mL) e submetida a secagem sobre Na₂SO₄ anidro, A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida para se proporcionar o composto em bruto que foi purificado por meio de cromatografia flash (18% acetato de etil em hexano) para se proporcionar metil 2-[4-terc-butil-2-[(E)-terc-butilsulfinil iminometil] fenil] sulfanil benzoato (0,9 g, 97%) na forma de um óleo de cor amarelo claro.

[00184] A uma solução resfriada por meio de gelo de LAH (0,2 g, 6,26 mmol) em THF anidro (20 mL) foi

adicionada uma solução de metil 2-[4-terc-butil-2-[(E)-terc-butilsulfinil iminometil] fenil] sulfanil benzoato (0,9 g, 2,08 mmol) em THF anidro (20 mL) e a mistura de reação resultante foi submetida a agitação sob a temperatura ambiente durante 2 h. Então, a mistura de reação foi finalizada com acetato de etil (30 mL), filtrada através de Celite e concentrada sob pressão reduzida para se proporcionar N-[[5-terc-butil-2-[2-(hidroxi metil) fenil] sulfanil-fenil] metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (0,7 g, 82%) na forma de um sólido de cor branca.

[00185] A uma solução resfriada com gelo de N-[[5-terc-butil-2-[2-(hidroxi metil) fenil] sulfanil -fenil] metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (0,7 g, 1,72 mmol) em DCM anidro (10 mL) foi adicionado periodinano de Dess-Martin (0,8 g, 1,9 mmol) e a mistura de reação resultante foi submetida a agitação sob a temperatura ambiente durante 2 h. A mistura de reação foi finalizada com solução saturada de NaHCO₃ (25 mL) e extraída com DCM (2 x 25 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com água (15 mL), submetida a secagem sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O composto em bruto assim obtido foi purificado por meio de cromatografia flash (50% acetato de etil em hexano) para se proporcionar N-[[5-terc-butil-2-(2-formilfenil) sulfanil-fenil] metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (0,55 g, 78%) na forma de um sólido esbranquiçado.

[00186] A uma solução resfriada com gelo de N-[[5-terc-butil-2-(2-formilfenil) sulfanil-fenil] metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (0,55 g, 1,36 mmol) em dioxano (2 mL) foi adicionado 4M dioxano em HCl (2 mL) e a mistura

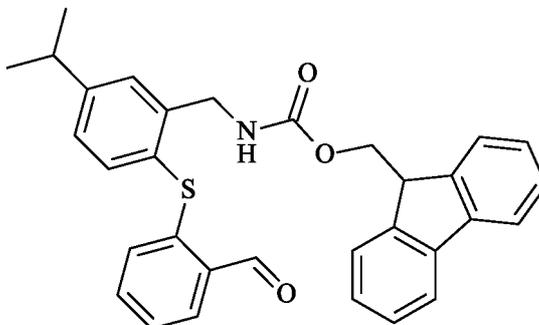
de reação resultante foi submetida a agitação sob a temperatura ambiente durante 3 h. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida para se proporcionar 2-[2-(aminometil)-4-terc-butil-fenil] sulfanilbenzaldeído (0,45 g, 100%) na forma de um sólido de cor amarela. O produto em bruto foi usado nessa mesma forma na etapa seguinte.

[00187] A uma solução resfriada com gelo de 2-[2-(aminometil)-4-terc-butil-fenil] sulfanil benzaldeído (0,45 g, 1,34 mmol) em acetonitrila (10 mL) foi adicionada solução a 5% de NaHCO₃ (3 mL) seguida por Fmoc-OSu (0,3 g, 0,94 mmol) e a mistura de reação resultante foi submetida a agitação sob a temperatura ambiente durante 5 h. Então, a mistura de reação foi diluída com água (10 mL) e extraída com acetato de etil (2 x 20 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com água (10 mL) seguida por solução salina (10 mL), submetida a secagem sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O composto em bruto assim obtido foi purificado por meio de cromatografia flash (15% acetato de etil em hexano) para se proporcionar 9H-fluoren-9-ilmetil N-[[5-terc-butil-2-(2-formilfenil) sulfanil-fenil] metil] carbamato (0,45 g, 64%) na forma de um sólido de cor amarela. LC -MS: 522,4 (M+H).

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ 1.34 (9H, s), 4.17 (1H, t, J = 7.1 Hz), 4.34 (2H, d, J = 7.1 Hz), 4.46 (2H, d, J = 6.2 Hz), 5.14 (1H, br), 6.76 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.30-7.27 (3H, m), 7.42-7.32 (5H, m), 7.55-7.51 (3H, m), 7.74 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.84 (1H, d, J = 7.9 Hz), 10.30 (1H, s).

Intermediário 19

9H-fluoren-9-ilmetil N-[[2-(2 -formilfenil) sulfanil-5-isopropil -fenil] metil] carbamato



[00188] A uma solução de 5 -Bromo -2 -fluoro - benzaldeído (2 g, 9,85 mmol) em dioxano : água (1:1) (40 mL, 1:1) foi adicionado éster isoprenil borônico (1,98 g, 11,82 mmol) e Cs_2CO_3 (8 g, 24,63 mmol) em sequência. A mistura de reação foi então desgaseificada com argônio durante 0,5 h e à mesma foi adicionado $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,22 g, 0,19 mmol). A mistura de reação foi então aquecida sob 70°C durante 2 h. O desenvolvimento da reação foi monitorado por meio de TLC. Depois de ser concluída, a mistura de reação foi filtrada. O filtrado foi concentrado e diluído com acetato de etil (100 mL). A camada orgânica foi lavada com água seguida por solução salina e submetida a secagem sobre sulfato de sódio anidro. A camada orgânica foi concentrada para se proporcionar o composto em bruto que foi purificado por meio de cromatografia flash (20% acetato de etil em hexano) para se proporcionar 2 -fluoro - 5 -isopropenil -benzaldeído (1,2 g, 74%) na forma de um óleo viscoso.

[00189] A uma solução resfriada com gelo de 2-fluoro-5-isopropenil-benzaldeído (1,3 g, 7,92 mmol) e metil

tiosalicilato (1,59 g, 9,51 mmol) em DMF (30 mL) sob atmosfera de argônio foi adicionado carbonato de potássio (2,73 g, 19,81 mmol) e a mistura de reação foi aquecida sob 60°C durante 3 h. Então, a mistura de reação foi diluída com água (50 mL) e extraída com acetato de etil (408 mL x 3). A camada orgânica foi lavada com solução salina (40 mL x 3), submetida a secagem sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida para se proporcionar o composto em bruto que foi purificado por meio de cromatografia flash (30% acetato de etil em hexano) para se proporcionar metil 2-(2-formil-4-isopropenil-fenil) sulfanil benzoato (2,2 g, 89%) na forma de um sólido de cor amarelo claro. MS encontrado: 313,1(M+H).

[00190] A uma solução desgaseificada de metil 2-(2-formil-4-isopropenil-fenil) sulfanil benzoato (1,6 g, 5,12 mmol) em THF (50 mL) foi adicionado Ni de Raney (0,2 g) e a mistura de reação foi então submetida a agitação sob atmosfera de hidrogênio durante 16 h. Então, a mistura de reação foi filtrada através de Celite, lavada com THF e concentrada sob pressão reduzida para se proporcionar o composto em bruto que foi purificado por meio de cromatografia flash (60% acetato de etil em hexano) para se proporcionar metil 2-[2-(hidroxi metil)-4-isopropil-fenil] sulfanil benzoato (1,4 g, 87%) na forma de um óleo viscoso. MS encontrado: 317,1(M+H).

[00191] A uma solução resfriada com gelo de metil 2-[2-(hidroxi metil)-4-isopropil-fenil] sulfanil benzoato (1,4 g, 4,43 mmol) em DCM (50 mL) foi adicionado Periodinano de Dess-Martin (2,25 g, 5,31 mmol) por partes e a mistura de reação foi submetida a agitação sob a

temperatura ambiente durante 2 h sob atmosfera de argônio. O desenvolvimento da reação foi monitorado por meio de TLC. Depois de ser concluída, a mistura de reação foi diluída com DCM (50 mL) e solução saturada de bicarbonato de sódio (50 mL x 2). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com DCM (50 mL x 2). A camada orgânica combinada foi lavada com solução de tiosulfato de sódio seguida por solução salina. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida para se proporcionar o composto em bruto que foi purificado por meio de cromatografia flash (30% acetato de etil em hexano) para se proporcionar metil 2-(2-formil-4-isopropil-fenil) sulfanil benzoato (1,2 g, 86%) na forma de um óleo viscoso. MS encontrado: 314,9(M+H).

[00192] A uma solução submetida a agitação de metil 2-(2-formil-4-isopropil-fenil) sulfanil benzoato (1,2 g, 3,82 mmol) em THF anidro (50 mL) foram adicionados 2-metilpropano-2-sulfinamida (1,15 g, 9,55 mmol) e tetraetóxido de titânio (2,17 g, 9,77 mmol) em sequência. A mistura de reação resultante foi aquecida para 60°C durante 5 h sob atmosfera de argônio. Então, a mistura de reação foi vazada sobre água gelada e filtrada através de Celite. O filtrado foi extraído com acetato de etil (100 mL x 2), lavado com solução salina (100 mL x 2), submetido a secagem sobre sulfato de sódio anidro e concentrado sob pressão reduzida para se proporcionar o composto em bruto que foi purificado por meio de cromatografia de coluna flash (10-20% acetato de etil em hexano) para se proporcionar metil 2-[2-[(E)-terc-butilsulfinil iminometil]-4-isopropil-fenil] sulfanil benzoato (1,45 g, 91%) na forma de um sólido de cor castanha. MS encontrado: 418,2

(M+H).

[00193] A uma suspensão resfriada com gelo de LAH (0,25 g, 6,95 mmol) em THF (30 mL) foi adicionada uma solução para proporcionar metil 2-[2-[(E)-terc-butilsulfinil iminometil]-4-isopropil-fenil] sulfanil benzoato (1,45 g, 3,47 mmol) em THF (20 mL) e a mistura de reação foi submetida a agitação durante 30 min. sob 0°C. O desenvolvimento da reação foi monitorado por meio de TLC. Depois de ser concluída, a mistura de reação foi finalizada com solução saturada de sulfato de sódio (5 mL) e diluída com acetato de etil (20 mL). A mistura de reação foi filtrada através de Celite. O filtrado foi concentrado para se proporcionar N-[[2-[2-(hidroxi metil) fenil] sulfanil-5-isopropil-fenil] metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (1,1 g, 81%) na forma de um sólido de cor branca. MS encontrado: 392,0 (M+H).

[00194] A uma solução resfriada com gelo de N - [[2 -[2 -(hidroxi metil) fenil] sulfanil -5 -isopropil -fenil] metil] -2 -metil -propano -2 -sulfinamida (1 g, 2,55 mmol) em dioxano (20 mL) foi adicionado 4M HCl em dioxano e a mistura de reação resultante foi submetida a agitação sob a temperatura ambiente durante 1 h. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida para se proporcionar o composto em bruto o qual foi triturado com éter dietílico e submetido a secagem para se proporcionar [2-[2-(aminometil)-4-isopropil-fenil] sulfanilfenil] metanol (0,735 g, 87%) na forma de um sólido de cor branca. MS encontrado: 287,9 (M+H).

[00195] A uma suspensão submetida a agitação de [2-[2-(aminometil)-4-isopropil-fenil] sulfanilfenil]

metanol (0,7 g, 2,16 mmol) em solução a 5% de bicarbonato de sódio (12 mL) foi adicionado Fmoc -OSu (0,51 g, 1,51 mmol) em acetonitrila (30 mL) e a mistura de reação foi submetida a agitação sob a temperatura ambiente durante 3 h. Os voláteis foram concentrados sob vácuo, então diluídos com água (50 mL) e extraídos com acetato de etil (50 mL x 3) e lavados com solução salina (50 mL), submetidos a secagem sobre sulfato de sódio anidro e evaporados sob pressão reduzida para se proporcionar o composto em bruto. O composto em bruto foi purificado por meio de cromatografia flash (20% acetato de etil em hexano) para se proporcionar [2-(2-etil-4-isopropil-fenil) sulfanilfenil] metanol (0,7g, 63%) na forma de um sólido de cor branca. MS encontrado: 510,2 (M+H).

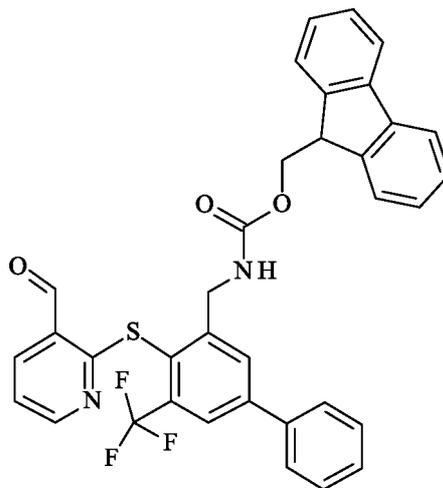
[00196] A uma solução resfriada com gelo de [2-(2-etil-4-isopropil-fenil) sulfanilfenil] metanol (0,7 g, 1,38 mmol) em DCM (30 mL) foi adicionado periodinano de Dess-Martin (0,75 g, 1,78 mmol) por partes e a mistura de reação foi submetida a agitação sob a temperatura ambiente durante 2 h sob atmosfera de argônio. O desenvolvimento da reação foi monitorado por meio de TLC. Depois de ser concluída, a mistura de reação foi diluída com DCM (50 mL) e solução saturada de bicarbonato de sódio (50 mL x 2). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com DCM (50 mL x 2). A camada orgânica combinada foi lavada com solução de tiosulfato de sódio seguida por solução salina. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida para se proporcionar o composto em bruto que foi purificado por meio de cromatografia flash (30% acetato de etil em hexano) para se proporcionar 9H-fluoren-9-ilmetil N

-[[2-(2-formilfenil) sulfanil-5-isopropil-fenil] metil] carbamato (0,530 g, 76%) na forma de um sólido de cor branca. LC -MS: 508,1(M+H).

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.21 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.92 (1H, sep, J = 6.9 Hz), 4.28-4.19 (5H, m), 6.67 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.49-7.25 (9H, m), 7.70 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.85 (1H, t, J = 5.7 Hz), 7.89 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.96 (1H, d, J = 7.3 Hz), 10.21 (1H, s).

Intermediário 20

9H-fluoren-9-ilmetil N-({2-[(3-formilpiridin-2-il) sulfanil]-5-fenil-3-(trifluorometil) fenil} metil) carbamato



[00197] A uma solução submetida a agitação de ácido 2-mercapto nicotínico (3,2 g, 20,3 mmol) em DMF (50 mL) foi adicionado NaH (60%, 1,47 g, 36,9 mmol) e a massa de reação foi submetida a agitação sob 25°C durante 30 min. Então, 5-bromo-2-fluoro-3-trifluorometil-benzaldeído (5,0 g, 18,5 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi submetida a agitação sob 80°C durante 1 h. Então, K₂CO₃

(7,6 g, 55,3 mmol) foi adicionado seguido por adição de MeI (3,4 mL, 55,3 mmol) e a massa de reação foi submetida a agitação sob 25°C durante 2 h. A massa de reação foi finalizada com água e extraída com acetato de etil. A camada orgânica foi lavada com solução salina, submetida a secagem sobre sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O material em bruto assim obtido foi purificado por meio de coluna de sílica normal utilizando-se 0-30% acetato de etil em hexano para se proporcionar metil 2-([4-bromo-2-formil-6-(trifluorometil) fenil] sulfanil) piridina-3-carboxilato (5g, 64%) na forma de um sólido de cor amarela.

[00198] A uma solução submetida a agitação de metil 2-([4-bromo-2-formil-6-(trifluorometil) fenil] sulfanil) piridina-3-carboxilato (4,5 g, 10,7 mmol) em THF(10 mL) foram adicionados 2-metilpropano-2-sulfinamida (2,6 g, 21,4 mmol), Ti(OEt)₄ (6,7 mL, 32,1 mmol) e a massa de reação foi aquecida para 70° C durante 1 h. A massa de reação foi finalizada com solução saturada de cloreto de sódio, o sólido obtido foi filtrado através de chumaço de Celite, lavado com acetato de etil. A camada orgânica foi submetida a secagem sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para se proporcionar metil 2-([4-bromo-2-[(1E)-[(2-metilpropano-2-sulfinil) imino] metil]-6-(trifluorometil) fenil]sulfanil) piridina-3-carboxilato (5,5 g, produto em bruto) que foi usado diretamente para a etapa seguinte sem qualquer outra purificação. LC-MS: 523,0 [M+H]⁺.

[00199] A uma solução submetida a agitação de metil 2-([4-bromo-2-[(1E)-[(2-metilpropano-2-sulfinil)

imino] metil]-6-(trifluorometil) fenil} sulfanil)piridina-3-carboxilato (5,5 g, 10,5 mmol) em THF (100 mL) foi adicionado LAH (2M em THF, 10,5 mL, 21 mmol) sob 0°C e a massa de reação foi submetida a agitação sob 0° C durante 1 h. A mistura de reação foi finalizada com solução saturada de sulfato de sódio e extraída com acetato de etil. A camada orgânica foi lavada com água, solução salina, submetida a secagem sobre sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida para se proporcionar N-[(5-bromo-2-[[3-(hidroxi metil) piridin-2-il] sulfanil]-3-(trifluorometil) fenil) metil] -2 -metilpropano -2-sulfinamida (5,0 g, produto em bruto) que foi usado diretamente na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. LC -MS: 496,7 [M+H]⁺.

[00200] A uma solução submetida a agitação de N-[(5-bromo-2-[[3 -(hidroxi metil) piridin -2 -il] sulfanil] -3 -(trifluorometil) fenil) metil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (3,6 g, 7,2 mmol) em DCM (50 mL) foram adicionados imidazol (1,5 g, 21,7 mmol) e TBDMSCl (1,6 g, 10,9 mmol) sob 0°C e submetida a agitação sob 25°C durante 2 h. A massa de reação foi finalizada com solução aquosa de NaHCO₃ e extraída com acetato de etil. A camada orgânica foi lavada com água, solução salina, submetida a secagem sobre sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida. O produto em bruto assim obtido foi purificado por meio de cromatografia de coluna combiflash utilizando-se acetato de etil a 20% em hexano para se proporcionar N-({5-bromo-2-[[3 -[[3-(terc-butildimetilsilil) oxi] metil] piridin-2-il] sulfanil]-3-(trifluorometil) fenil} metil)-2-metilpropano -2-sulfinamida (3,1g, 70%, 3 etapas) na forma de um sólido

esbranquiçado. LC -MS: 611,1 [M+H]⁺.

[00201] A uma solução submetida a agitação de composto N-({5-bromo-2-[(3-[(terc-butildimetilsilil) oxi] metil} piridin-2-il) sulfanil]-3-(trifluorometil) fenil} metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (250 mg, 0,4 mmol) em tolueno (8 mL) foram adicionados ácido fenil borônico (140,5 mg, 0,7 mmol), Na₂CO₃ (129,9 mg, 1,2 mmol), água (2,0 ml) e desgaseificada durante 10 min. em atmosfera de argônio. Então, à mesma foi adicionado Pd(PPh₃)₄ (47,23 mg, 0,04 mmol) e foi novamente desgaseificada durante 5 min. A massa de reação foi aquecida para 100°C durante 12 h. A mistura de reação foi então resfriada para 25°C, filtrada através de chumaço de Celite e lavada com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com solução salina, submetida a secagem sobre sulfato de sódio e concentrada sob vácuo para se proporcionar o material em bruto que foi purificado por meio de cromatografia de coluna combiflash utilizando-se 0-25% de acetato de etil em hexano para se proporcionar N-({2-[(3-[(terc-butildimetilsilil) oxi] metil} piridin-2-il) sulfanil]-5-fenil-3-(trifluorometil) fenil} metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (200 mg, 80%) na forma de um líquido pegajoso incolor. LC -MS: 609,0 [M+H]⁺.

[00202] A uma solução submetida a agitação de N-({2-[(3-[(terc-butildimetilsilil) oxi] metil} piridin-2-il) sulfanil]-5-fenil-3-(trifluorometil) fenil} metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,2 g, 3,6 mmol) em MeOH (20 mL), foi adicionado 4M HCl em dioxano (10 mL) sob 0°C e a mistura de reação foi submetida a agitação sob 25°C durante 1 h. A massa de reação foi evaporada sob pressão reduzida para se proporcionar sal HCl de (2-[[2-(aminometil)-4-fenil

-6-(trifluorometil) fenil] sulfanil} piridin-3-il) metanol (1,2 g, produto em bruto) o qual foi usado diretamente na etapa seguinte. LC -MS: 390,7 [M+H]⁺.

[00203] A uma suspensão submetida a agitação de sal de HCL (2-{[2-(aminometil)-4-fenil-6-(trifluorometil) fenil] sulfanil} piridin-3-il) metanol (1,2 g, 3,1 mmol) em 5% NaHCO₃ (30 mL) foi adicionado Fmoc -OSU (1,13 g, 3,35 mmol) em dioxano (30 mL) sob 25°C e a massa de reação foi submetida a agitação sob a mesma temperatura durante 3 h. Então, a massa de reação foi diluída com água e extraída com acetato de etil. A camada orgânica foi lavada com solução salina, submetida a secagem sobre sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida. O material em bruto assim obtido foi purificado por meio de cromatografia de coluna (10%-30% etil acetato - hexano) para se proporcionar 9H - fluoren-9 -ilmetil N-[(2-{[3-(hidroxi metil) piridin-2-il] sulfanil}-5 -fenil-3-(trifluorometil) fenil) metil] carbamato (1,5 g, 79%, 2 etapas) na forma de um sólido de cor branca.

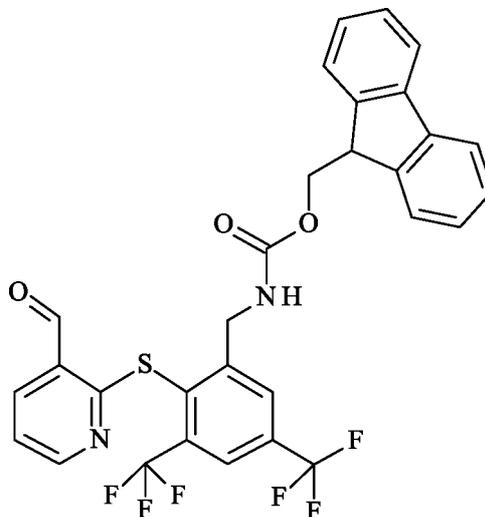
[00204] A uma solução submetida a agitação de 9H-fluoren-9-ilmetil N-[(2-{[3-(hidroxi metil) piridin-2-il] sulfanil}-5-fenil-3-(trifluorometil) fenil) metil] carbamato (1,5 g, 2,45 mmol) em DCM:THFv(1:1, 50 mL) foi adicionado MnO₂ (3,15 g, 36,7 mmol) e a massa de reação foi submetida a agitação sob 25°C durante 4 h. A massa de reação foi filtrada através de chumaço de Celite e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O material em bruto assim obtido foi purificado por meio de cromatografia combiflash (10% -30% etil acetato-hexano) para se proporcionar 9H -fluoren 9-ilmetil N-({2-[(3-formilpiridin

-2-il) sulfanil]-5-fenil-3-(trifluorometil) fenil} metil) carbamato (1,0 g, 66%) na forma de um sólido de cor branca com 95,56% de pureza. LC -MS: 611,2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3.98 - 4.08 (1H, m), 4.21 (1H, d, J = 5.9 Hz), 4.27 (3H, d, J = 6.6 Hz), 7.24 (2H, t, J = 6.3 Hz), 7.36 - 7.40 (3H, m), 7.51 (4H, dq, J = 13.3, 6.8 Hz), 7.67 (2H, d, J = 7.1 Hz), 7.78 (3H, d, J = 7.4 Hz), 7.87 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.89 - 7.97 (1H, m), 8.00 (2H, d, J = 17.9 Hz), 8.37 - 8.47 (2H, m), 10.20 (1H, s).

Intermediário 21

9H-fluoren-9 ilmetil N-({2-[(3-formilpiridin-2-il) sulfanil]-3,5-bis(trifluorometil) fenil} metil) carbamato



[00205] A uma solução submetida a agitação de 1-fluoro-2,4-bis(trifluorometil) benzeno (3 g, 12,9 mmol), TMEDA (2,3 mL, 15,5 mmol) em THF(30 mL) foi adicionado nBuLi (2,2M em THF, 6,4 mL, 14,2 mmol) sob -78°C

e a massa de reação foi submetida a agitação sob -78°C durante 1 h. Então, 1 -formilpiperidina (2,2 mL, 19,4 mmol) foi adicionado à massa de reação sob -78°C e ela foi submetida a agitação sob -78°C durante 1 h e então, sob 25°C durante 1 h. A massa de reação foi finalizada com solução saturada de cloreto de amônio e extraída com pentano. A camada orgânica foi lavada com solução salina, submetida a secagem sobre sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida para se proporcionar 2-fluoro-3,5-bis(trifluorometil) benzaldeído (2,2 g).

[00206] A uma solução submetida a agitação de ácido 2 -mercapto nicotínico (3,9 g, 25,4 mmol) em DMF (50 mL) foi adicionado NaH (60%, 1,8 g, 46,1 mmol) e a massa de reação foi submetida a agitação sob 25°C durante 30 min. Então, foi adicionado 2 -fluoro -3,5 -bis(trifluorometil) benzaldeído (6 g, 23,1 mmol) e a mistura de reação foi submetida a agitação sob 70°C durante 4 h. Então, foi adicionado K_2CO_3 (9,6 g, 69,2 mmol) seguido por adição de MeI (4,3 mL, 69,2 mmol) e a massa de reação foi submetida a agitação sob 25°C durante 16 h. A massa de reação foi finalizada com água e extraída com acetato de etil. A camada orgânica foi lavada com solução salina, submetida a secagem sobre sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O produto em bruto assim obtido foi purificado por meio de coluna de sílica normal utilizando-se 0-8% acetato de etil em hexano para se proporcionar metil 2-{[2-formil-4,6-bis(trifluorometil) fenil] sulfanil} piridina -3 -carboxilato (1,4 g, 11%, 2 etapas) na forma de um sólido de cor amarela. LC -MS: 409,5.

[00207] A uma solução submetida a agitação de

metil 2-([2-formil-4,6-bis(trifluorometil) fenil] sulfanil) piridina-3-carboxilato (1,4 g, 3,4 mmol) em THF(10 mL) foram adicionados 2 -metilpropano-2-sulfinamida (415 mg, 3,4 mol) , Ti(OEt)₄ (3,6 mL, 17,1 mmol) e a massa de reação foi aquecida para 70°C durante 1 h. A massa de reação foi finalizada com solução saturada de cloreto de sódio. O sólido obtido foi filtrado através de chumaço de Celite e lavado com acetato de etil. A camada orgânica foi submetida a secagem sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para se proporcionar etil 2-([2-((1E)-[(2-metilpropano-2-sulfinil) imino] metil]-4,6-bis(trifluorometil) fenil] sulfanil) piridina-3-carboxilato (1,6 g, produto em bruto) que foi usado diretamente para a etapa seguinte sem qualquer outra purificação. LC -MS: 527,1 [M+H]⁺.

[00208] A uma solução submetida a agitação de etil 2-([2-((1E)-[(2-metilpropano-2-sulfinil) imino] metil]-4,6-bis(trifluorometil) fenil] sulfanil) piridina-3-carboxilato (1,5 g, 2,8 mmol) em THF (15 mL) foi adicionado LAH (2M em THF, 2,13 mL, 4,3 mmol) sob 0°C e a massa de reação foi submetida a agitação sob 0°C durante 2 h. A mistura de reação foi finalizada com solução saturada de sulfato de sódio e extraída com acetato de etil. A camada orgânica foi lavada com água, solução salina, submetida a secagem sobre sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O produto em bruto assim obtido foi purificado por meio de coluna de sílica normal utilizando-se 5 -60% acetato de etil em hexano para se proporcionar N-([2-([3-(hidroxi metil)piridin-2-il]sulfanil)-3,5-bis(trifluorometil) fenil] metil]-2-metilpropano-2-

sulfinamida (800 mg, 48%, 2 etapas) na forma de um sólido esbranquiçado. LC -MS: 486,7 [M+H]⁺.

[00209] A uma solução submetida a agitação de N-[(2-[[3-(hidroxi metil) piridin-2-il] sulfanil]-3,5-bis(trifluorometil) fenil) metil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (800 mg, 1,6 mmol) em MeOH (8 mL), foi adicionado 4M HCl em dioxan (4 mL) sob 0°C e a mistura de reação foi submetida a agitação sob 25°C durante 1 h. A massa de reação foi evaporada sob pressão reduzida para se proporcionar sal de HCl (2-[[2-(aminometil)-4,6-bis(trifluorometil) fenil] sulfanil]piridin -3 -il) metanol (65) mg, produto em bruto) o qual foi usado diretamente na etapa seguinte. LC -MS: 382,8 [M+H]⁺.

[00210] A uma suspensão submetida a agitação de sal de HCl (2-[[2-(aminometil)-4,6-bis(trifluorometil) fenil] sulfanil] piridin -3 -il) metanol (650 mg, 1,6 mmol) em NaHCO₃ a 5% (100 mL) foi adicionado Fmoc -OSU (523 mg, 1,6 mmol) em acetonitrila (20 mL) sob 25°C e a massa de reação foi submetida a agitação sob a mesma temperatura durante 2 h. Então, a massa de reação foi diluída com água e extraída com acetato de etil. A camada orgânica foi lavada com solução salina, submetida a secagem sobre sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida para se proporcionar 9H-fluoren-9-ilmetil N-[(2-[[3-(hidroxi metil) piridinil] sulfanil]-3,5 -bis(trifluorometil) fenil) metil] carbamato (95) mg) na forma de um sólido esbranquiçado. LC -MS: 605,2 [M+H]⁺.

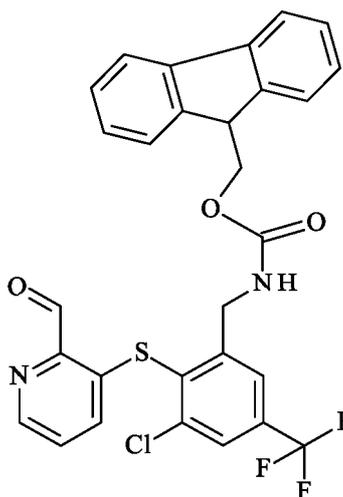
[00211] A uma solução submetida a agitação de 9H-fluoren-9-ilmetil N-[(2-[[3-(hidroxi metil) piridin-2-il] sulfanil]-3,5-bis(trifluorometil) fenil) metil]

carbamato (950 mg, 1,6 mmol) em DCM/THF (1:1, 2) mL) foi adicionado MnO₂ (2,7 g, 31,46 mmol) e a massa de reação foi submetida a agitação sob 25° C durante 2 h. A massa de reação foi filtrada através de chumaço de Celite. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O material em bruto assim obtido foi purificado por meio de coluna de sílica normal utilizando-se 5 -20% acetato de etil em hexano para se proporcionar 9H-fluoren-9-ilmetil N-((2-[(3-formilpiridin-2- il)sulfanil]-3,5-bis(trifluorometil) fenil} metil) carbamato (600 mg) na forma de um sólido esbranquiçado com 95% LCMS pureza. LC -MS: 602,9 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4.22 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.29 (4H, d, J = 6.8 Hz), 7.31 (2H, t, J = 7.4 Hz), 7.41 (3H, t, J = 6.0 Hz), 7.67 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.89 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.94 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.41 (2H, d, J = 7.2 Hz), 10.18 (1H, s) .

Intermediário 22

(9H-Fluoren-9-il) metil 3-cloro-2-((2-formilpiridin-3-il)tio)-5-(trifluorometil) benzil carbamato

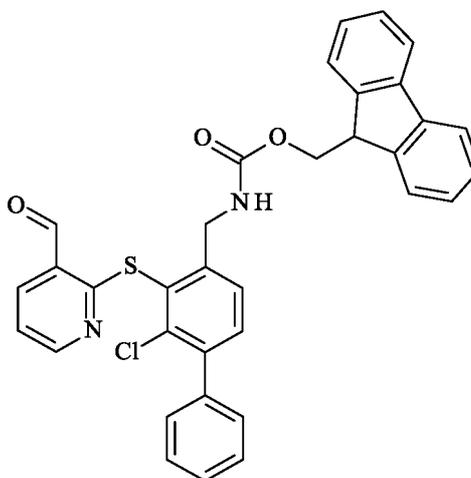


[00212] Este material foi preparado em analogia

ao Intermediário 63 a partir de 3-cloro-2-fluoro-5-(trifluorometil) benzaldeído e ácido 3 -mercaptopicolínico. O composto do título foi obtido na forma de um sólido de cor castanha (183 mg). MS ESI (m/z): 569,1 [(M+H)⁺].

Intermediário 23

9H-fluoren-9-ilmetil N-[[3-cloro-2-[(3-formil-2-priridil) sulfanil]-4-fenil-fenil] metil] carbamato



[00213] A uma solução submetida a agitação de 1-bromo-2-cloro-3-fluoro benzeno (1,0 g, 4,79 mmol) em tolueno (20 mL) foram adicionados ácido fenil borônico (875 mg, 7,18 mmol), Na₂CO₃ (1,52 g, 14,35 mmol), água (5 mL) e desgaseificada durante 10 min. em atmosfera de argônio. Então, à mesma foi adicionado Pd(PPh₃)₄ (553 mg, 0,48 mmol) e novamente desgaseificada durante 5 min. A reação foi aquecida para 100°C durante 16 h. A mistura de reação foi então resfriada para 25°C, filtrada através de Celite e lavada com acetato de etil. A camada orgânica foi lavada com solução salina, submetida a secagem sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida para se

proporcionar o produto em bruto que foi purificado por meio de cromatografia de coluna combiflash utilizando-se hexano para se proporcionar 2 -cloro -1 -fluoro -3 -fenilbenzeno (920 mg, 93%) na forma de um líquido pegajoso de cor amarela.

[00214] À solução Almeida a agitação de 2 -cloro -1 -fluoro -3 -fenilbenzeno (4,0 g, 19,42 mmol) em THF (25 ml) foi adicionado LDA (2M em THF, 14,4 mL) sob -78°C e a massa de reação foi submetida a agitação sob a mesma condição durante 1 h. Então, à mistura de reação foi adicionado DMF (5 mL) sob -78°C e submetida a agitação sob a temperatura ambiente durante 2 h. A reação foi finalizada com água e extraída com acetato de etil. A camada orgânica foi lavada com solução salina, submetida a secagem sobre sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida para se proporcionar o produto em bruto que foi purificado por meio de cromatografia de coluna de sílica utilizando-se 0 -10% acetato de etil em hexano para se proporcionar 3 -cloro -2 -fluoro -4 -fenilbenzaldeído na forma de um sólido de cor amarelo claro (2,5 g, 54%).

[00215] A uma solução submetida a agitação de ácido 2 -mercapto nicotínico (3,6 g, 23,2 mmol) em DMF (30 mL) foi adicionado NaH (60 %, 1,11 g, 46,4 mmol) e a reação foi submetida a agitação sob 25°C durante 30 min. Então, 3 -cloro-2-fluoro-4-fenilbenzaldeído (5,971 g, 25,519 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi submetida a agitação sob 90°C durante 6 h. Então, K₂CO₃ (9,62 g, 69,6 mmol) foi adicionado seguido por adição de iodeto de metil (4,33 ml, 69,597 mmol) e a reação foi submetida a agitação sob 25°C durante 16 h. A reação foi finalizada com água e

extraída com acetato de etil. A camada orgânica foi lavada com solução salina, submetida a secagem sobre sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O produto em bruto foi purificado por meio de coluna de sílica normal utilizando-se 0-20% acetato de etil em hexano para se proporcionar metil 2-[(2-cloro-6-formil-3-fenilfenil) sulfanil] piridina-3-carboxilato (4,5 g, 50%) na forma de um sólido pegajoso.

LC -MS: $m/z = 383,9$ (M + H)⁺ para massa mono isotópica 383,04.

[00216] A uma solução submetida a agitação de metil 2-[(2-cloro-6-formil-3-fenilfenil) sulfanil] piridina-3-carboxilato (4,5 g, 11,75 mmol) em THF (40 mL) foram adicionados 2 -metilpropano -2 -sulfinamida (1,42 g, 11,75 mmol) , Ti(OEt)₄ (12,317 mL, 58,747 mmol) e a reação foi aquecida para 70°C durante 45 min. A reação foi finalizada com solução saturada de cloreto de sódio, o sólido obtido foi filtrado através de Celite, lavado com acetato de etil. A camada orgânica foi submetida a secagem sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para se proporcionar metil 2-({2-cloro-6-[(1Z)-[(2 -metilpropano -2 -sulfinil) imino] metil] -3 -fenilfenil} sulfanil) piridina-3 -carboxilato (4,8 g, produto em bruto) que foi usado diretamente para a etapa seguinte sem qualquer outra purificação.

LC-MS: $m/z = 486,8$ (M + H)⁺ para massa isotópica 486,08.

[00217] A uma solução submetida a agitação de metil 2-({2-cloro-6-[(1Z)-[(2-metilpropano-2-sulfinil) imino] metil]-3-fenilfenil} sulfanil) piridina-3-

carboxilato (4,8 g, 9,88 mmol) em THF (4) mL) foi adicionado LAH (2M em THF, 7,4 mL, 14,81 mmol) sob 0°C e a reação foi submetida a agitação sob 0°C durante 1 h. A mistura de reação foi finalizada com solução saturada de sulfato de sódio e extraída com acetato de etil. A camada orgânica foi lavada com água, solução salina, submetida a secagem sobre sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O produto em bruto assim obtido foi purificado por meio de coluna de sílica normal utilizando-se 50 -90% de acetato de etil em hexano para se proporcionar N -[(3 -cloro -2 -{[3 -(hidroxi metil) piridin -2 -il] sulfanil} -4 -fenilfenil) metil] -2 -metilpropano -2 -sulfinamida (4,0 g, 74% 2 etapas) na forma de um sólido esbranquiçado.

LC -MS: m/z = 460,8 (M + H)⁺ para massa isotópica 460,10.

[00218] A uma solução submetida a agitação de N -[(3-cloro-2-{[3 -(hidroxi metil) piridin-2-il] sulfanil}-4-fenilfenil) metil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (4,0 g, 8,7 mmol) em MeOH (40 mL), foi adicionado 4M HCl em dioxano (20 mL) sob 0°C e a mistura de reação foi submetida a agitação sob 25°C durante 3 h. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para se proporcionar sal de HCl (2-{[6-(aminometil)-2-cloro-3 -fenilfenil] sulfanil}piridin-3-il) metanol (3,5 g, produto em bruto) o qual foi usado diretamente na etapa seguinte.

LC -MS: m/z = 356,9 (M + H)⁺ para massa isotópica 356,08.

[00219] A uma suspensão submetida a agitação de sal de HCl (2-{[6-(aminometil)-2-cloro-3 -fenilfenil]

sulfanil} piridin-3-il) metanol (3,5 g, 9,831 mmol) em 5% NaHCO₃ (25 mL) foi adicionado Fmoc OSU (3,32 g, 9,83 mmol) em CH₃CN (25 mL) sob 25°C e a reação foi submetida a agitação sob a mesma temperatura durante 16 h. Então, a reação foi diluída com água e extraída com acetato de etil. A camada orgânica foi lavada com solução salina, submetida a secagem sobre sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida para se proporcionar 9H-fluoren-9-ilmetil N-[(3-cloro-2-[[3-(hidroxi metil) piridin-2-il] sulfanil]-4-fenilfenil) metil] carbamato (3,7g, produto em bruto) o qual foi usado diretamente na etapa seguinte.

LC -MS: m/z = 579,1 (M + H)⁺ para massa isotópica 578,14;

[00220] A uma solução submetida a agitação de 9H-fluoren-9-ilmetil N-[(3-cloro-2-[[3-(hidroxi metil) piridin-2-il] sulfanil]-4-fenilfenil) metil] carbamato (3,7 g, 6,4 mmol) em DCM / THF (1:1, 60 ml) foi adicionado MnO₂ (5,57 g, 64,01 mmol) e a reação foi submetida a agitação sob 25°C durante 1 h. A reação foi filtrada através de um chumaço de Celite; o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O produto em bruto foi purificado por meio de coluna de sílica normal utilizando-se 10-30% de acetato de etil em hexano para se proporcionar 9H-fluoren-9-ilmetil N-((3-cloro-2-[(3-formilpiridin-2-il) sulfanil]-4-fenilfenil) metil) carbamato (3,5 g, 70%) na forma de um sólido esbranquiçado.

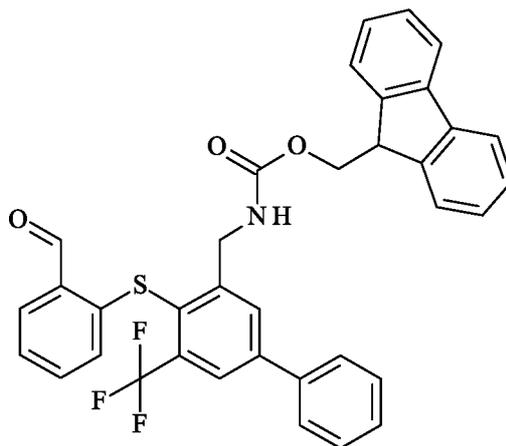
LC -MS: m/z = 577,0 (M + H)⁺ para massa isotópica 576,13.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.20 (s, 1 H), 8.47 (d, 1 H), 8.36 (d, 1 H), 7.89 (d, 2 H), 7.69 (d, 2 H), 7.51

- 7.31 (m, 12 H), 4.33 - 4.29 (m, 4 H), 4.22 (m, 1 H).

Intermediário 24

9H-fluoren-9-ilmetil N-[[2-(2-formilfenil) sulfanil-5-fenil-3-(trifluorometil) fenil] metil] carbamato



[00221] A uma solução submetida a agitação de 5-bromo-2-fluoro-3-trifluorometil benzaldeído (4,63g, 21,4 mmol) e metil 2-sulfanil benzoato (3,0 g, 17,9 mmol) em DMF (3) mL) foi adicionado K₂CO₃ (4,93 g, 35,7 mmol) e a reação foi submetida a agitação sob 25°C durante 1 h. A mistura de reação foi diluída com acetato de etil e lavada com água. A camada orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl, submetida a secagem sobre sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O produto em bruto obtido foi purificado por meio de cromatografia de coluna combiflash utilizando-se 10% EA/Hexano para se proporcionar metil 2-[[4-bromo-2-formil-6-(trifluorometil) fenil] sulfanil] benzoato (6g, 80%) na forma de um sólido esbranquiçado.

[00222] A uma solução submetida a agitação de metil 2-[[4-bromo-2-formil-6-(trifluorometil) fenil]

sulfanil} benzoato (0,5 g, 1,19 mmol) em THF (5 mL) foram adicionados 2 -metilpropano -2 -sulfinamida (288,6 mg, 2,38 mol) , Ti(OEt) 4 (0,75 mL, 3,57 mmol) e a massa de reação foi aquecida para 70°C durante 2 h. A reação foi finalizada com solução saturada de cloreto de sódio, o sólido obtido foi filtrado através de Celite, lavado com acetato de etil. A camada orgânica foi submetida a secagem sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para se proporcionar etil 2-({4-bromo-2-[(1Z)-[(2 -metilpropano-2-sulfinil) imino] metil]-6-(trifluorometil) fenil} sulfanil) benzoato (0,6 g, produto em bruto) que foi usado diretamente para a etapa seguinte sem qualquer outra purificação.

[00223] LC -MS: mistura de metil e etil-éster, relação cerca 3:1; m/z = 522,2 (M + H) + for metil éster (MW 520,99 para massa isotópica) e 536,2 (M + H)+ para etil éster (MW 535,01 para massa isotópica)

[00224] A uma solução submetida a agitação de etil 2-({4-bromo-2-[(1Z)-[(2-metilpropano-2-sulfinil) imino] metil]-6-(trifluorometil) fenil}sulfanil) benzoato (0,9 g, 1,724 mmol) em THF (20 mL) foi adicionado LiAlH₄(2M em THF, 1,7 mL, 3,44 mmol) sob 0°C e a reação foi submetida a agitação sob 0°C durante 1 h. A mistura de reação foi finalizada com solução saturada de sulfato de sódio e extraída com acetato de etil. A camada orgânica foi lavada com água, solução salina, submetida a secagem sobre sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida para se proporcionar N-[[5-bromo-2-[2-(hidroxi metil) fenil] sulfanil-3-(trifluorometil) fenil] metil]-2-metil-propano-2 -sulfinamida (0,8 g, produto em bruto) que foi usado

diretamente para a etapa seguinte sem qualquer outra purificação.

LC -MS: $m/z = 495,9$ ($M + H$)⁺ para massa isotópica 495,01.

[00225] A uma solução submetida a agitação de N-[[5-bromo-2-[2-(hidroxi metil) fenil] sulfanil-3-(trifluorometil) fenil] metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (1g, 2 mmol) em DCM (3) mL) foram adicionados imidazol (0,41g, 6 mmol) e TBDMSCl (0,455 g, 3, mmol) sob 0°C e submetida a agitação sob 25°C durante 1 h. A massa de reação foi finalizada com solução aquosa de NaHCO₃ e extraída com acetato de etil. A camada orgânica foi lavada com água, solução salina, submetida a secagem sobre sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida. O produto em bruto foi purificado por meio de cromatografia de coluna normal em sílica gel utilizando-se 10% acetato de etil em hexano para se proporcionar N-{5-bromo-2-[(2-[(terc-butildimetilsilil) oxi] metil}fenil) sulfanil]-3-(trifluorometil) fenil}metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0,95 g, 77%) na forma de um líquido pegajoso incolor.

LC -MS: $m/z = 611,8$ ($M + H$)⁺ para massa isotópica 609,1).

[00226] A uma solução submetida a agitação de N-({5-bromo-2 [(2-[(terc -butildimetilsilil) oxi] metil} fenil) sulfanil]-3-(trifluorometil) fenil} metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (5,5 g, 9,55 mmol) em tolueno (88 mL) foram adicionados ácido fenil borônico (1,75 g, 14,3 mmol), Na₂CO₃ (3,03 g, 28,6 mmol) ,água (22 mL), a mistura foi desgaseificada durante 10 min., sob atmosfera de argônio. Então, à mesma foi adicionado Pd(PPh₃)₄ (1,1 g,

0,955 mmol) e novamente desgaseificada durante 5 min. A massa de reação foi aquecida para 110°C durante 16 h. A mistura de reação foi então resfriada para 25°C, filtrada através de Celite, lavada com acetato de etil. A camada orgânica foi lavada com solução salina, submetida a secagem sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O produto em bruto foi purificado por meio de cromatografia de coluna normal em sílica gel, eluído com etil acetato a 50% em hexano para se proporcionar N-({2-[(2-[(terc-butildimetilsilil) oxi] metil] fenil) sulfanil]-5-fenil-3-(trifluorometil) fenil} metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (4,7 g, 81%) na forma de um sólido de cor amarela.

[00227] A uma solução submetida a agitação de N-({2-[(2-[(terc-butildimetilsilil) oxi] metil] fenil) sulfanil]-5-fenil-3-(trifluorometil) fenil} metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,5 g, 2,47 mmol) em MeOH (20 mL), foi adicionado 4M HCl em dioxano (6 mL) sob 0°C e a mistura de reação foi submetida a agitação sob 25°C durante 2 h. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para se proporcionar cloridrato de (2-[[2-(aminometil)-4-fenil-6-(trifluorometil) fenil] sulfanil] fenil) metanol (1,1 g, produto em bruto) o qual foi usado diretamente na etapa seguinte.

LC -MS: m/z = 39) ,2 (M + H)⁺ para massa isotópica 389,11.

[00228] A uma suspensão submetida a agitação de cloridrato de (2-[[2-(aminometil)-4-fenil-6-(trifluorometil) fenil] sulfanil] fenil) metanol (3,5 g, 9 mmol) em 5% NaHCO₃ (250 mL) foi adicionado Fmoc N-hidroxi succinimida e éster (3,03 g, 9 mmol) em CH₃CN (70 mL) sob

25°C e a reação foi submetida a agitação sob a mesma temperatura durante 16 h. Então, a reação foi diluída com água e extraída com acetato de etil. A camada orgânica foi lavada com solução salina, submetida a secagem sobre sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida para se proporcionar 9H-fluoren-9-ilmetil N-[[2-[2-(hidroxi metil) fenil] sulfanil-5-fenil-3-(trifluorometil) fenil] metil] carbamato (3,7 g, produto em bruto) o qual foi usado diretamente na etapa seguinte.

LC -MS: $m/z = 594,3$ (M + H - H₂O)⁺ para massa isotópica 611,17.

[00229] A uma solução submetida a agitação de 9H-fluoren-9-ilmetil N-[[2-[[2-(hidroxi metil) fenil] sulfanil]-5-fenil-3-(trifluorometil) fenil] metil] carbamato (3,5 g, 5,7 mmol) em DCM / THF (1:1, 16) mL) foi adicionado MnO₂ (7,47 g, 85,9 mmol) e a reação foi submetida a agitação sob 25°C durante 1 h. A mistura de reação foi filtrada através de Celite; o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O produto em bruto foi purificado por meio de coluna de sílica normal utilizando-se 10% acetato de etil em hexano para se proporcionar 9H-fluoren-9-ilmetil N-[[2-[[2-(formilfenil) sulfanil]-5-fenil-3-(trifluorometil) fenil] metil] carbamato (3,2 g, 91%) na forma de um sólido esbranquiçado.

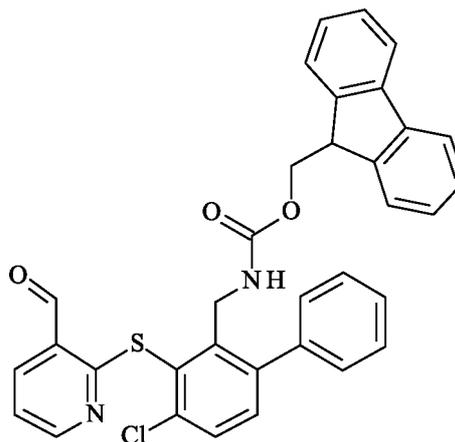
LC -MS: $m/z = 592,4$ (M + H - H₂O)⁺ para massa isotópica 6) 9,16.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.19 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 8.03 - 7.93 (m, 3 H), 7.86 (d, 2 H), 7.78 (d, 2 H), 7.66 (d, 2 H), 7.56 - 7.43 (m, 4 H), 7.38 (t, 3 H), 7.23 (t, 2 H), 6.50 (d, 1 H), 4.33 - 4.26 (m, 4 H), 4.20

(m, 1 H).

Intermediário 25

9H-fluoren-9-ilmetil **N-({3-cloro-2-[(3-formilpiridin-2-il) sulfanil]-6-fenilfenil} metil) carbamato**



[00230] A uma solução submetida a agitação de N-[(6-bromo-3-cloro-2-[[3-(hidroxi metil) piridin-2-il] sulfanil]fenil) metil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (8,9 g, 19,2 mmol) em DCM (5) mL) foram adicionados imidazol (3,9 g, 57,6 mmol) e TBDMSCl (4,33 g, 28,8 mmol) sob 0°C e submetida a agitação sob 25° C durante 2 h. A massa de reação foi finalizada com solução aquosa de NaHCO₃ e extraída com acetato de etil. A camada orgânica foi lavada com água, solução salina, submetida a secagem sobre sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida. O produto em bruto assim obtido foi purificado por meio de cromatografia de coluna combiflash utilizando-se 0 - 20% acetato de etil em hexano para se proporcionar N-((6-bromo-2-[(3-[[terc-butildimetilsilil) oxi] metil]piridin-2-il) sulfanil]-3-clorofenil) metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (9 g) na forma de um sólido esbranquiçado. LC -MS: 578,6 [M+H]⁺.

[00231] A uma solução submetida a agitação de composto N-({6-bromo-2-[(3-[(terc-butildimetilsilil) oxil] metil] piridin-2-il) sulfanil]-3-clorofenil} metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,5 g, 2,6 mmol) em dioxan (10 mL) foram adicionados ácido fenil borônico (411 mg, 3,4 mmol) , Na₂CO₃ (825 mg, 7,8 mmol), água (5 mL) e desgaseificada durante 10 min. em atmosfera de argônio. Então, à mesma foi adicionado Pd(PPh₃)₄ (150 mg, 0,13 mmol) e novamente desgaseificada durante 5 min. A massa de reação foi aquecida a 120°C durante 16 h. A mistura de reação foi então, resfriada para 25°C, filtrada através de chumaço de Celite ,lavada com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com solução salina, submetida a secagem sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida para se proporcionar N-({2-[(3-[(terc-butildimetilsilil) oxil] metil] piridin-2-il) sulfanil]-3-cloro-6-fenilfenil}metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,3 g) na forma de um sólido de cor amarela. LC -MS: 575,0 [M+H]⁺.

[00232] A uma solução submetida a agitação de N-({2-[(3-[(terc-butildimetilsilil) oxil] metil] piridin-2-il) sulfanil]-3-cloro-6-fenilfenil} metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,3 g, 2,26 mmol) em MeOH (20 mL), foi adicionado 4M HCl em dioxano (10 mL) sob 0°C e a mistura de reação foi submetida a agitação sob 25°C durante 2 h. A massa de reação foi evaporada sob pressão reduzida para se proporcionar sal de HCl (2-[[2-(aminometil)-6-cloro-3-fenilfenil] sulfanil] piridin -3 -il) metanol (89) mg, produto em bruto) o qual foi usado diretamente na etapa seguinte.

[00233] A uma suspensão submetida a agitação de

sal de HCl (2-([2-(aminometil)-6-cloro-3-fenilfenil] sulfanil} piridin -3 -il) metanol (890 mg, 2,3 mmol) em NaHCO₃ a 5% (10 mL) foi adicionado Fmoc OSU (762 mg, 2,3 mmol) em acetonitrila (20 mL) sob 25°C e a massa de reação foi submetida a agitação sob a mesma temperatura durante 2 h. Então, a massa de reação foi diluída com água e extraída com acetato de etil. A camada orgânica foi lavada com solução salina, submetida a secagem sobre sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida para se proporcionar 9H-fluoren-9-ilmetil N-[(3-cloro-2-{[3-(hidroxi metil) piridin -2 -il] sulfanil} -6 -fenilfenil) metil] carbamato (1,2 g) na forma de um sólido esbranquiçado. LC -MS: 578,8 [M+H]⁺.

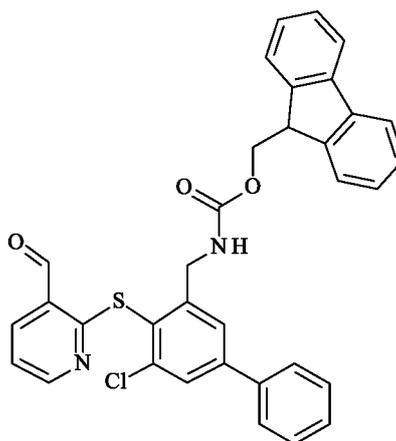
[00234] A uma solução submetida a agitação de 9H-fluoren-9-ilmetil N-[(3-cloro-2-{[3-(hidroxi metil) piridin-2-il] sulfanil}-6-fenilfenil) metil] carbamato (1,2 g, 2,1 mmol) em DCM/THF (1:1, 40 mL) foi adicionado MnO₂ (3,6 g, 41,4 mmol) e a massa de reação foi submetida a agitação sob 25° C durante 2 h. A massa de reação foi filtrada através de Celite, o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida para se proporcionar a massa em bruto que foi purificada por meio de coluna de sílica normal utilizando-se 10-40% acetato de etil em hexano para se proporcionar 9H-fluoren-9-ilmetil N-({3-cloro-2-[(3-formilpiridin-2-il) sulfanil]-6-fenilfenil} metil) carbamato (71) mg) na forma de um sólido esbranquiçado com 98% de pureza. LC -MS: 576,8 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4.08 - 4.15 (5H, m), 7.34 (4H, q, J = 7.3, 6.2 Hz), 7.42 (7H, d, J = 8.1 Hz), 7.58 (1H, s), 7.64 - 7.71 (3H, m), 7.89 (2H, d, J = 7.5 Hz), 8.33 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.48 (1H, d, J = 3.2 Hz),

10.21 (1H, s).

Intermediário 26

9H-fluoren-9-ilmetil N-({3-cloro-2-[(3-formilpiridin-2-il) sulfanil]-5-fenil fenil} metil) carbamato



[00235] A uma solução submetida a agitação de composto N-({5-bromo-2-[(3-{{(terc-butildimetilsilil) oxil} metil}piridin-2-il) sulfanil]-3-clorofenil} metil)-2-metilpropano -2 -sulfinamida (1,2 g , 1,9 mmol) em tolueno (10 mL) foram adicionados ácido fenil borônico (311 mg, 2,5 mmol) , Na₂CO₃ (625 mg, 5,9 mmol) , água (5 mL) e desgaseificada durante 15 min. em atmosfera de argônio. Então, à mesma foi adicionado Pd(PPh₃)₄ (114 mg, 0,1 mmol) e novamente desgaseificada durante 5 min. A massa de reação foi aquecida para 110°C durante 16 h. A mistura de reação foi então resfriada para 25°C, filtrada através de chumaço de Celite, lavada com acetato de etil. A camada orgânica foi lavada com solução salina, submetida a secagem sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida para se proporcionar N-({2-[(3-{{(terc-butildimetilsilil) oxil} metil}piridin-2-il) sulfanil]-3-clorofenil} metil)-2-metilpropano -2 -sulfinamida.

metil}piridin-2-il) sulfanil]-3-cloro-5-fenilfenil} metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,2 g) na forma de um líquido pegajoso incolor. LC -MS: 575,3 [M+H]⁺.

[00236] A uma solução submetida a agitação de N-((2-[(3-[(terc-butildimetilsilil) oxil] metil} piridin-2-il) sulfanil]-3-cloro-5-fenilfenil} metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,2 g, 2,1 mmol) em MeOH (10 mL), foi adicionado 4M HCl em dioxan (5 mL) sob 0°C e a mistura de reação foi submetida a agitação sob 25°C durante 2 h. A massa de reação foi evaporada sob pressão reduzida para se proporcionar sal de HCl (2-[[2-(aminometil)-6-cloro-4-fenilfenil] sulfanil}piridin-3-il) metanol (800 mg) o qual foi usado diretamente na etapa seguinte. LC -MS: 356,9 [M+H]⁺.

[00237] A uma suspensão submetida a agitação de sal de HCl (2-[[2-(aminometil)-6-cloro-4-fenilfenil] sulfanil} piridin-3-il) metanol (800 mg, 2,0 mmol) em 5% NaHCO₃ (20 mL) foi adicionado Fmoc -OSU (685 mg, 2,0 mmol) em acetonitrila (40 mL) sob 25°C e a massa de reação foi submetida a agitação sob a mesma temperatura durante 2 h. Então, a massa de reação foi diluída com água e extraída com acetato de etil. A camada orgânica foi lavada com solução salina, submetida a secagem sobre sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida para se proporcionar 9H-fluoren-9-ilmetil N-[(3-cloro-2-[[3-(hidroxil metil) piridin-2-il] sulfanil]-5-fenilfenil) metil] carbamato (1,1g) na forma de um sólido esbranquiçado. LC -MS: 579,3 [M+H]⁺.

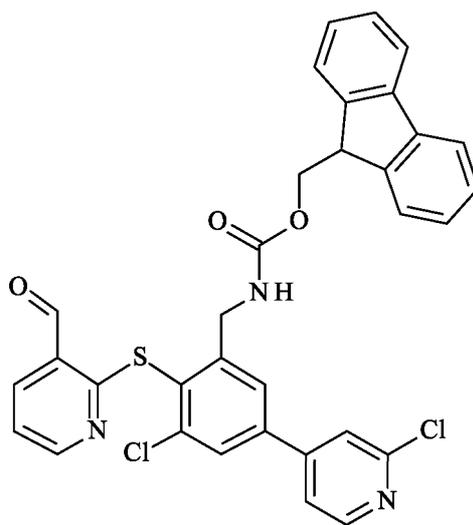
[00238] A uma solução submetida a agitação de 9H-fluoren-9-ilmetil N-[(3-cloro-2-[[3-(hidroxil metil) piridin-2-il] sulfanil]-5-fenilfenil) metil] carbamato (1,1

g, 1,9 mmol) em DCM:THF (1:1, 40 ml) foi adicionado MnO₂ (3,3 g, 38 mmol) e a massa de reação foi submetida a agitação sob 25°C durante 2 h. A massa de reação foi filtrada através de chumaço de Celite e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O produto em bruto assim obtido foi purificado por meio de coluna de sílica normal utilizando-se 0 - 20% acetato de etil em hexano para se proporcionar 9H-fluoren-9-ilmetil N-({3-cloro-2-[(3-formilpiridin-2-il) sulfanil]-5-fenilfenil}metil) carbamato (800 mg) na forma de um sólido esbranquiçado com 96% pureza LCMS. LC -MS: 577,0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4.16 - 4.24 (1H, m), 4.27 (2H, d, J = 7.0 Hz), 4.36 (2H, d, J = 5.6 Hz), 7.25 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.36 - 7.42 (3H, m), 7.49 (3H, dt, J = 15.5, 7.1 Hz), 7.70 (5H, dd, J = 23.8, 7.0 Hz), 7.83 - 7.89 (3H, m), 7.92 (1H, t, J = 6.1 Hz), 8.38 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.45 (1H, d, J = 4.6 Hz), 10.22 (1H, s).

Intermediário 27

9H-Fluoren-9-ilmetil N-[[3-cloro-5-(2-cloropiridin-4-il)-2-[(3-formilpiridin-2-il)fenil] metil} carbamato sulfanil]



[00239] A uma solução submetida a agitação de N-((5-bromo-2-[(3-((terc-butildimetilsilil) oxi) metil]piridin-2-il) sulfanil]-3-clorofenil) metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,5 g, 4,3 mmol) em dioxano (20 ml) foram adicionados ácido (2-cloropiridin-4-il) borônico (818 mg, 5,2 mmol) , Na₂CO₃ (1,4 g, 13 mmol) , água (10 ml) e desgaseificada durante 10 min. em atmosfera de argônio. A esta foi adicionado Pd(PPh₃)₄ (501 mg, 0,43 mmol) e novamente desgaseificada durante 5 min. A massa de reação foi aquecida para 120°C durante 16 h. A mistura de reação foi resfriada para 25°C, filtrada através de chumaço de Celite e lavada com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com solução salina, submetida a secagem sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O produto em bruto assim obtido foi purificado por meio de cromatografia

de coluna de sílica (SiO₂; 100-200 malhas; 50-90% EtOAc/Hexanos) para se proporcionar N-({2-[(3-[(terc-butildimetilsilil) oxil] metil] piridin-2-il) sulfanil]-3-cloro-5-(2-cloropiridin-4-il) fenil}metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,8 g) na forma de um sólido esbranquiçado. LC -MS: 609,8 [M+H]⁺.

[00240] A uma solução submetida a agitação de N-({2-[(3-[(terc-butildimetilsilil) oxil] metil] piridin-2-il) sulfanil]-3-cloro-5-(2-cloropiridin-4-il) fenil} metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,8 g, 4,6 mmol) em MeOH (30 ml), foi adicionado 4M HCl em dioxano (15 mL) sob 0°C e a mistura de reação foi submetida a agitação sob 25°C durante 2 h. A massa de reação foi evaporada sob pressão reduzida para se proporcionar cloridrato de (2-{{2-(aminometil)-6-cloro-4-(2-cloropiridin-4-il) fenil] sulfanil} piridin-3-il) metanol (1,5 g) na forma de um sólido pegajoso esbranquiçado, que foi usado diretamente para a etapa seguinte sem qualquer outra purificação. LC -MS: 392,2 [M+H]⁺.

[00241] A uma suspensão submetida a agitação de cloridrato de (2-{{2-(aminometil)-6-cloro-4-(2-cloropiridin-4-il) fenil] sulfanil} piridin-3-il) metanol (1,5 g, 3,8 mmol) em 5% NaHCO₃ (20 ml) foi adicionado Fmoc -OSU (1,3 g, 3,8 mmol) em dioxano (20 mL) sob 25°C e a massa de reação foi submetida a agitação sob a mesma temperatura durante 16 h. Então, a massa de reação foi diluída com água e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com solução salina, submetida a secagem sobre sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida para se proporcionar 9H-fluoren-9-ilmetil N-{{3-cloro-5-(2-cloropiridin-4-il)-2-{{3-(hidroxil metil)

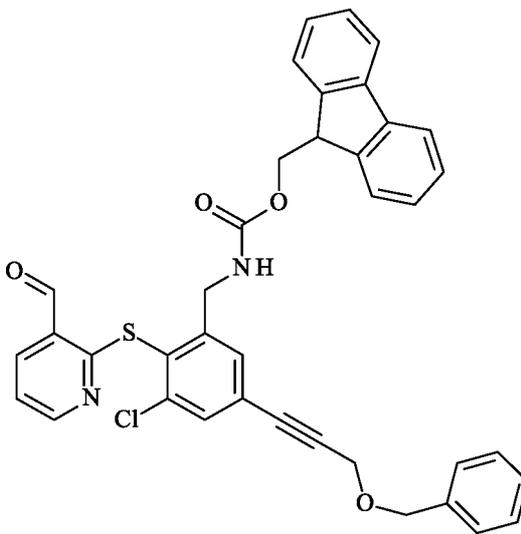
piridin-2-il] sulfanil} fenil] metil} carbamato (2,7 g) na forma de um sólido esbranquiçado; o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. LC -MS: 614,3 [M+H]⁺

[00242] A uma solução submetida a agitação de 9H-fluoren-9-ilmetil N-{{[3-cloro-5-(2-cloropiridin-4-il)-2-{{[3-(hidroxi metil) piridin-2-il] sulfanil} fenil] metil} carbamato em DCM:THF (1:1, 40 mL) foi adicionado MnO₂ (7,66 g, 88,1 mmol) e a massa de reação foi submetida a agitação sob 25°C durante 2 h. A massa de reação foi filtrada através de chumaço de Celite e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O produto em bruto assim obtido foi purificado por meio de cromatografia de coluna (SiO₂; 100 - 200 malhas; 40-80% EtOAc/Hexanos) para proporcionar 9H-fluoren-9-ilmetil N-{{[3-cloro-5-(2-cloropiridin-4-il)-2-{{[3-formilpiridin-2-il) sulfanil] fenil] metil} carbamato (1,5 g) na forma de um sólido esbranquiçado com 96,46% pureza. LC -MS: 612,2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4.19 - 4.37 (5H, m), 7.27 (2H, t, J = 7.36 Hz), 7.36-7.39 (3H, m), 7.67 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.81 (3H, m), 7.88 (2H, d, J = 7.21 Hz), 7.94 (1H, m), 8.37 (1H, d, J = 7.31 Hz), 8.34 (1H, m), 8.54 (1H, d, J = 5.12 Hz), 10.21 (1H, s).

Intermediário 28

9H-fluoren-9-ilmetil N-({5-[3-(benziloxi) prop-1-in-1-il]-3-cloro-2-[(3-formilpiridin-2-il) sulfanil] fenil} metil) carbamato



[00243] A uma suspensão submetida a agitação e desgaseificada de N-({5-bromo-2-[(3-[(terc-butildimetilsilil) oxi] metil] piridin-2-il) sulfanil]-3-clorofenil} metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2 g, 3,46 mmol) , [(prop-2-in-1-iloxi) metil] benzeno (1 mL, 6,9 mmol) em trietilamina (8 mL) foram adicionados CuI (13 mg, 0,07 mmol), acetato de paládio (8 mg, 0,04 mmol) , PPh₃ (18 mg, 0,07 mmol) e a massa de reação foi aquecida para 80° C durante 6 h. A massa de reação foi evaporada sob pressão reduzida e o material em bruto assim obtido foi purificado por meio de coluna de sílica normal utilizando-se 0-30% acetato de etil em hexano para se proporcionar N-({5-[3-(benziloxi) prop-1-in-1-il]-2-[(3-[(terc-butildimetilsilil) oxi] metil] piridin-2-il) sulfanil]-3-clorofenil} metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1 g, 45%)

na forma de um líquido pegajoso incolor. LC -MS: 643,2 [M+H]⁺.

[00244] A uma solução submetida a agitação de N-({5-[3-(benziloxi) prop-1-in-1-il]-2-[(3-{{(terc-butildimetilsilil) oxi} metil} piridin-2-il) sulfanil]-3-clorofenil} metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1 g, 1,5 mmol) em MeOH (8 mL), foi adicionado 4M HCl em dioxan (4 mL) sob 0°C e a mistura de reação foi submetida a agitação sob 25°C durante 2 h. A massa de reação foi evaporada sob pressão reduzida para se proporcionar sal de HCl (2-{{[2-(aminometil)-4-[3-(benziloxi) prop-1-in-1-il]-6-clorofenil] sulfanil} piridin-3-il) metanol (700 mg) o qual foi usado diretamente na etapa seguinte. LC -MS: 425,1 [M+H]⁺.

[00245] A uma suspensão submetida a agitação de sal de HCl (2-{{[2-(aminometil)-4-[3-(benziloxi) prop-1-in-1-il]-6-clorofenil] sulfanil} piridin-3-il) metanol (700 mg, 1,5 mmol) em NaHCO₃ a 5% (20 mL) foi adicionado Fmoc -OSU (511 mg, 1,5 mmol) em dioxano (40 mL) sob 25°C e a massa de reação foi submetida a agitação sob a mesma temperatura for 2h. Então, A massa de reação foi diluída com água e extraída com acetato de etil. A camada orgânica foi lavada com solução salina, submetida a secagem sobre sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida para se proporcionar 9H-fluoren-9-ilmetil N-({5-[3-(benziloxi) prop-1-in-1-il]-3-cloro-2-{{[3-(hidroxi metil) piridin-2-il] sulfanil} fenil} metil) carbamato (850 mg) na forma de um sólido esbranquiçado o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. LC -MS: 647,0 [M+H]⁺.

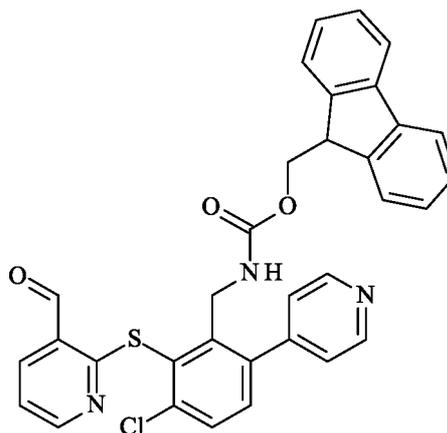
[00246] A uma solução submetida a agitação de 9H-fluoren-9-ilmetil N-{{5-[3-(benziloxi) prop-1-in-1-il]

-3-cloro-2-([3-(hidroxi metil) piridin-2-il] sulfanil] fenil] metil) carbamato (850 mg, 1,31 mmol) em DCM:THF (1:1, 40 mL) foi adicionado MnO₂ (2,28 g, 26,3 mmol) e a massa de reação foi submetida a agitação sob 25°C durante 2 h. A massa de reação foi filtrada através de chumaço de Celite e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O material em bruto assim obtido foi purificado por meio de coluna de sílica normal utilizando-se 10%-50% acetato de etil em hexano para se proporcionar 9H-fluoren-9-ilmetil N -([5-[3-(benziloxi) prop-1-in-1-il]-3-cloro-2-[(3-formilpiridin-2-il) sulfanil] fenil] metil) carbamato (500 mg) na forma de um sólido esbranquiçado com 91% de pureza. LC -MS: 645,3 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4.26 - 4.30 (5H, m), 4.49 (2H, s), 4.62 (2H, s), 7.30 - 7.42 (11H, m), 7.68 (3H, d, J = 7.0 Hz), 7.88 (3H, d, J = 7.1 Hz), 8.38 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.42 (1H, d, J = 4.6 Hz), 10.19 (1H, s).

Intermediário 29

9H-fluoren-9-ilmetil N-({3-cloro-2-[(3-
formilpiridin-2-il) sulfanil]-6-(piridin-4-il) fenil}
metil) carbamato



[00247] A uma solução submetida a agitação de composto N-({6-bromo-2-[(3-{{(terc-butildimetilsilil) oxil} metil} piridin-2-il) sulfanil]-3-clorofenil} metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (4 g, 6,93 mmol) em dioxan (30 mL) foram adicionados ácido piridina -4 -borônico (1,1 g, 9,01 mmol), Na₂CO₃ (2,2 g, 20,79 mmol) ,água (15 mL) e degaseificada durante 10 min. em atmosfera de argônio. Então, à mesma foi adicionado Pd(PPh₃)₄ (0,8 g, 0,69 mmol) e novamente degaseificada durante 5 min. A massa de reação foi aquecida para 120°C durante 16 h. A mistura de reação foi então resfriada para 25°C, filtrada através de chumaço de Celite ,lavada com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com solução salina, submetida a secagem sobre sulfato de sódio e concentrada sob vácuo para se proporcionar o produto em bruto que foi purificado por meio de coluna de sílica normal utilizando-se 5-80% acetato de etil em hexano para se proporcionar N-({2-[(3-{{(terc-butildimetilsilil)

oxi] metil}piridin-2-il) sulfanil]-3-cloro-6-(piridin-4-il) fenil} metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,2 g, 55%) na forma de um sólido esbranquiçado. LC -MS: 575,8 [M+H]⁺.

[00248] A uma solução submetida a agitação de N-({2-[(3-[(terc-butildimetilsilil) oxi] metil} piridin-2-il) sulfanil]-3-cloro-6-(piridin-4-il) fenil} metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,2 g, 3,82 mmol) em MeOH (20 mL), foi adicionado 4M HCl em dioxano (10 mL) sob 0°C e a mistura de reação foi submetida a agitação sob 25°C durante 2 h. A massa de reação foi evaporada sob pressão reduzida para se proporcionar sal de HCl (2-[[2-(aminometil)-6-cloro-3-(piridin-4-il) fenil] sulfanil}piridin-3-il) metanol 1,3 g) o qual foi usado diretamente na etapa seguinte. LC -MS: 358,2 [M+H]⁺.

[00249] A uma suspensão submetida a agitação de sal de HCl (2-[[2-(aminometil)-6-cloro-3-(piridin-4-il) fenil] sulfanil} piridin-3-il) metanol (1,3 g, 3,64 mmol) em NaHCO₃ a 5% (20 mL) foi adicionado Fmoc -OSU (1,22 g, 3,64 mmol) em dioxano (20 mL) sob 25°C e a massa de reação foi submetida a agitação sob a mesma temperatura durante 16 h. Então, a massa de reação foi diluída com água e extraída com acetato de etil. A camada orgânica foi lavada com solução salina, submetida a secagem sobre sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida para se proporcionar 9H-fluoren-9-ilmetil N-[(3-cloro-2-[[3-(hidroxi metil) piridin-2-il] sulfanil]-6-(piridin-4-il) fenil) metil] carbamato (2 g) o qual foi usado diretamente na etapa seguinte. LC-MS: 580,2 [M+H]⁺.

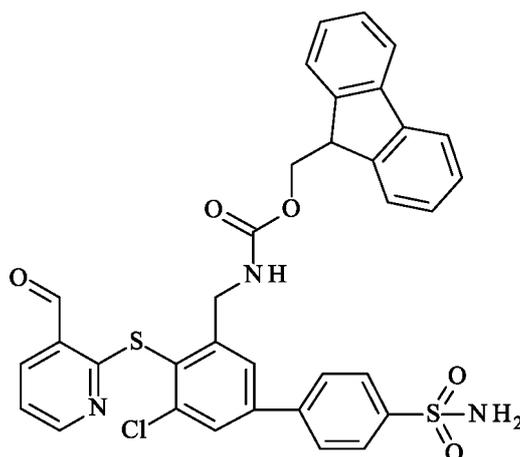
[00250] A uma solução submetida a agitação de 9H-fluoren-9-ilmetil N-[(3-cloro-2-[[3-(hidroxi metil)

piridin-2-il] sulfanil}-6-(piridin-4-il) fenil) metil] carbamato (2,0 g, 3,45 mmol) em DCM:THF (1:1, 40 mL) foi adicionado MnO₂ (6,0 g, 69 mmol) e a massa de reação foi submetida a agitação sob 25°C durante 2 h. A massa de reação foi filtrada através de chumaço de Celite; o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O produto em bruto assim obtido foi purificado por meio de coluna de sílica normal utilizando-se 40-80% acetato de etil em hexano para se proporcionar 9H-fluoren-9-ilmetil N-({3-cloro-2-[(3-formilpiridin-2-il) sulfanil]-6-(piridin-4-il) fenil} metil) carbamato (650 mg) na forma de um sólido esbranquiçado com 90% LCMS de pureza. LC -MS: 577,9 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4.10 - 4.14 (5H, m), 7.33 - 7.46 (8H, m), 7.58 (1H, s), 7.65 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.89 (2H, d, J = 7.4 Hz), 8.35 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.48 (1H, d, J = 3.1 Hz), 8.59 (2H, d, J = 5.5 Hz), 10.21 (1H, s).

Intermediário 30

9H-fluoren-9-ilmetil N-({3-cloro-2-[(3-formilpiridin-2-il) sulfanil]-5-(4 -sulfamoilfenil) fenil} metil) carbamato



[00251] A uma solução submetida a agitação de composto N-({5-bromo-2-[(3-{{(terc-butildimetilsilil) oxil} metil} piridin-2-il) sulfanil]-3-clorofenil} metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (3 g, 5,19 mmol) em dioxan (30 mL) foram adicionados ácido (4-sulfamoilfenil) borônico (1,35 g, 6,7 mmol), Na₂CO₃ (1,65 g, 15,5 mmol), água (15 mL) e foi desgaseificada durante 10 min. em atmosfera de argônio. Então, à mesma foi adicionado Pd(PPh₃)₄ (300 mg, 0,26 mmol) e novamente desgaseificada durante 5 min. A massa de reação foi aquecida para 120°C durante 16 h. A mistura de reação foi então resfriada para 25°C, filtrada através de chumaço de Celite e lavada com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com solução salina, submetida a secagem sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida para se proporcionar 4-{{4-[(3-{{(terc-butildimetilsilil) oxil} metil}piridin-2-il) sulfanil]-3-cloro-5-{{(2-metilpropano-2-sulfinil) amino} metil}fenil}benzeno-1-

sulfonamida (3 g) na forma de um líquido pegajoso incolor. LC -MS: 654,0 [M+H]⁺ .

[00252] A uma solução submetida a agitação de 4-{4-[(3-[(terc-butildimetilsilil) oxi] metil]piridin-2-il) sulfanil]-3-cloro-5-[(2-metilpropano-2-sulfinil) amino] metil} fenil} benzeno-1-sulfonamida (3 g, 4,58 mmol) em MeOH (12 mL), foi adicionado 4M HCl em dioxano (6 mL) sob 0°C e a mistura de reação foi submetida a agitação sob 25°C durante 2 h. A massa de reação foi evaporada sob pressão reduzida para se proporcionar cloridrato de 4-[3-(aminometil)-5-cloro-4-{[3-(hidroxi metil) piridin-2-il] sulfanil} fenil] benzeno-1-sulfonamida (2,2 g) o qual foi usado diretamente na etapa seguinte. LC -MS: 435,7 [M+H]⁺ .

[00253] A uma suspensão submetida a agitação de cloridrato de 4-[3-(aminometil)-5-cloro-4-{[3-(hidroxi metil) piridin-2-il] sulfanil} fenil] benzeno-1-sulfonamida (2 g, 4,23 mmol) em NaHCO₃ a 5% (20) mL) foi adicionado Fmoc -OSU (1,43 g, 4,23 mmol) em dioxano (40 mL) sob 25°C e a massa de reação foi submetida a agitação sob a mesma temperatura durante 2 h. Então, a massa de reação foi diluída com água e extraída com 10% metanol em diclorometano. A camada orgânica foi lavada com solução salina, submetida a secagem sobre sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida para se proporcionar 9H-fluoren-9-ilmetil N-[(3-cloro-2-{[3-(hidroxi metil) piridin-2-il] sulfanil}-5-(4 -sulfamoilfenil) fenil) metil] carbamato (2,5 g) na forma de um sólido esbranquiçado. LC -MS: 657,9 [M+H]⁺ .

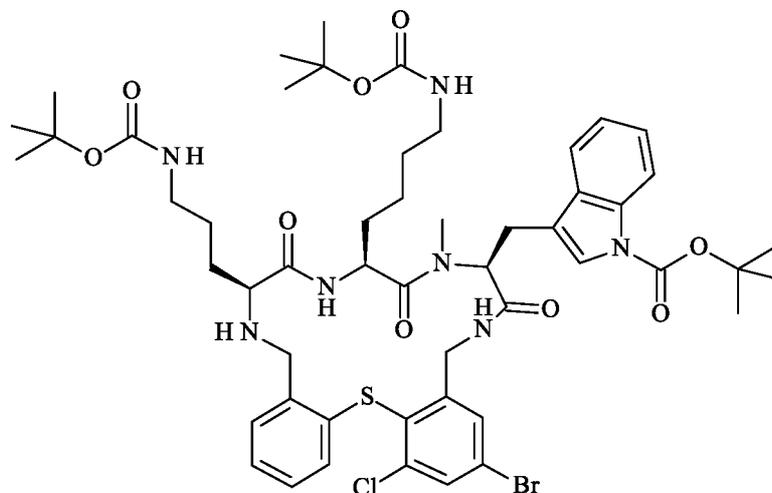
[00254] A uma solução submetida a agitação de 9H-fluoren-9-ilmetil N-[(3-cloro-2-{[3 - (hidroxi metil)

piridin-2-il] sulfanil}-5-(4 -sulfamoilfenil) fenil) metil] carbamato (2,5 g, 3,8 mmol) em DCM/THF (1:1, 60 mL) foi adicionado MnO₂ (6,6 g, 75,9 mmol) e a massa de reação foi submetida a agitação sob 25°C durante 2 h. A massa de reação foi filtrada através de chumaço de Celite e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O material em bruto assim obtido foi purificado por meio de coluna de sílica (SiO₂; 100 -200 malhas; 10-50% acetato de etil em hexano) para se proporcionar 9H-fluoren-9-ilmetil N-({3-cloro-2-[(3-formilpiridin-2-il) sulfanil]-5-(4-sulfamoilfenil) fenil} metil) carbamato (52) mg) na forma de um sólido esbranquiçado com 95% LCMS de pureza. LC -MS: 654,2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4.21 (1H, d, J = 6.5 Hz), 4.28 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.37 (2H, d, J = 5.7 Hz), 7.25 (2H, t, J = 7.4 Hz), 7.39 (4H, q, J = 7.4 Hz), 7.48 (2H, s), 7.67 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.72 (1H, s), 7.89 (4H, dd, J = 12.8, 7.0 Hz), 7.93 - 8.02 (1H, m), 8.38 (1H, d, J = 6.3 Hz), 8.45 (1H, d, J = 3.4 Hz), 10.22 (1H, s).

Intermediário 31

Éster terc-butílico de ácido 3 -[(12S,15S,18S) -15 -(4 -terc -Butoxicarbonil amino -butil) -18 -(3 -terc -butoxicarbonil amino -propil) -6 -bromo -4 -cloro -13 -metil -11,14,17 -trioxo -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -tríciclo [19,4,0,0*3,8*] pentacosa -1(25) ,3(8) ,4,6,21,23 -hexaen -12 -ilmetil] -indol -1 -carboxílico



[00255] O Intermediário 135 foi preparado de acordo com o procedimento geral para Síntese de macrociclos peptídicos, mas os grupos de proteção BOC foram mantidos intactos (nenhuma desproteção de TFA) por meio de utilização dos seguintes materiais de partida:

Aminoácidos:

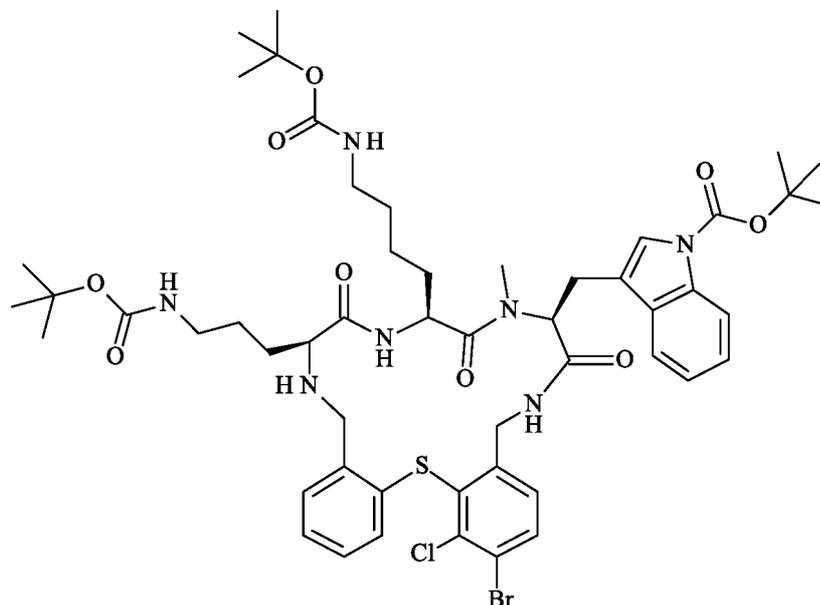
1. Fmoc -L -Trp(BOC) -OH,
2. Fmoc -L -Lys(BOC) -OH,
3. Fmoc -L -Orn(BOC) -OH.

Agente de ligação: Intermediário 89

MS (M+H)⁺: esperado 1082,37; observado 1082,5

Intermediário 32

Éster terc-butílico de ácido 3 -[(12S,15S,18S) - 15 -(4 -terc -Butoxicarbonilamino -butil) -18 -(3 -terc -butoxicarbonilamino -propil) -5 -bromo -4 -cloro -13 -metil -11,14,17 -trioxo -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -triciclo [19,4,0,0*3,8*] pentacosa -1(25) ,3(8) ,4,6,21,23 -hexaen -12 -ilmetil] -indol -1 -carboxílico



[00256] O Intermediário 136 foi preparado de acordo com o procedimento geral para Síntese de macrociclos peptídicos, mas os grupos de proteção BOC foram mantidos intactos (nenhuma desproteção de TFA) por meio de utilização dos seguintes materiais de partida:

Aminoácidos: síntese de macrociclos peptídicos

1. Fmoc -L -Trp(BOC) -OH,
2. Fmoc -L -Lys(BOC) -OH,
3. Fmoc -L -Orn(BOC) -OH.

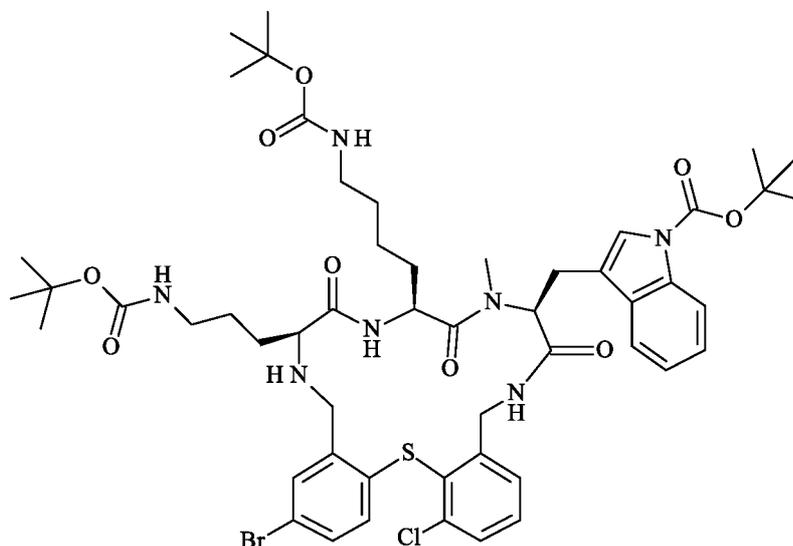
Agente de ligação: Intermediário 100

MS (M+H)⁺: esperado 1082,37; observado 1082,5

Intermediário 33

Éster terc-butílico de ácido 3 -[(12S,15S,18S) - 15 -(4 -terc -Butoxicarbonilamino -butil) -18 -(3 -terc -butoxicarbonilamino -propil) -23 -bromo -4 -cloro -13 -metil -11,14,17 -trioxo -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -tríciclo [19,4,0,0*3,8*] pentacosa -1(25) ,3(8) ,4,6,21,23

-hexaen -12 -ilmetil] -indol -1 -carboxílico



[00257] O Intermediário 137 foi preparado de acordo com o procedimento geral para Síntese de macrociclos peptídicos, mas os grupos de proteção BOC foram mantidos intactos (nenhuma desproteção de TFA) por meio de utilização dos seguintes materiais de partida:

Aminoácidos:

1. Fmoc -L -Trp(BOC) -OH,
2. Fmoc -L -Lys(BOC) -OH,
3. Fmoc -L -Orn(BOC) -OH.

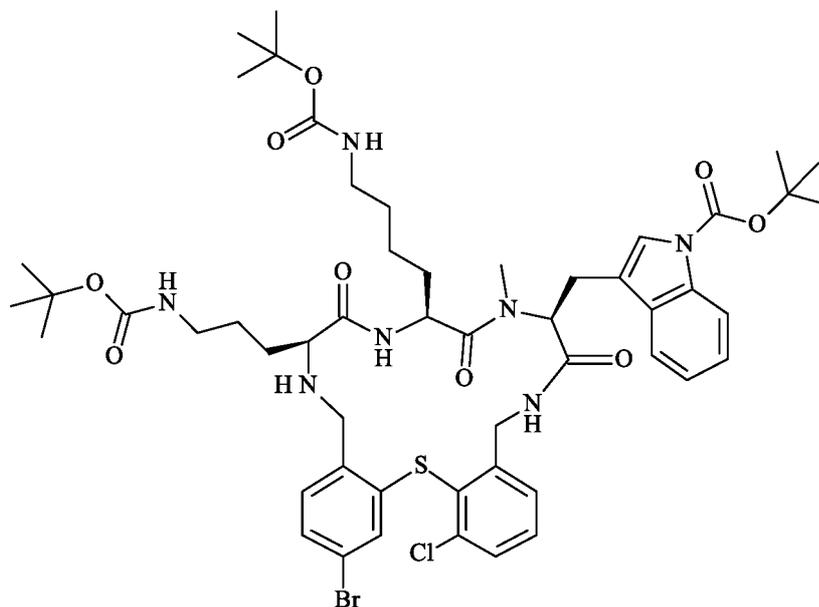
Agente de ligação: Intermediário 115

MS (M+H)⁺: esperado 1082,37; observado 1082,5

Intermediário 34

Éster terc-butílico de ácido 3 -[(12S,15S,18S) - 15 -(4 -terc -Butoxicarbonilamino -butil) -18 -(3 -terc -butoxicarbonilamino -propil) -24 -bromo -4 -cloro -13 -metil -11,14,17 -trioxo -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -tricyclo [19,4,0,0*3,8*] pentacosa -1(25) ,3(8) ,4,6,21,23

-hexaen -12 -ilmetil] -indol -1 -carboxílico



[00258] O Intermediário 138 foi preparado de acordo com o procedimento geral para Síntese de macrociclos peptídicos, mas os grupos de proteção BOC foram mantidos intactos (nenhuma desproteção de TFA) por meio de utilização dos seguintes materiais de partida:

Aminoácidos:

1. Fmoc -L -Trp(BOC) -OH,
2. Fmoc -L -Lys(BOC) -OH,
3. Fmoc -L -Orn(BOC) -OH.

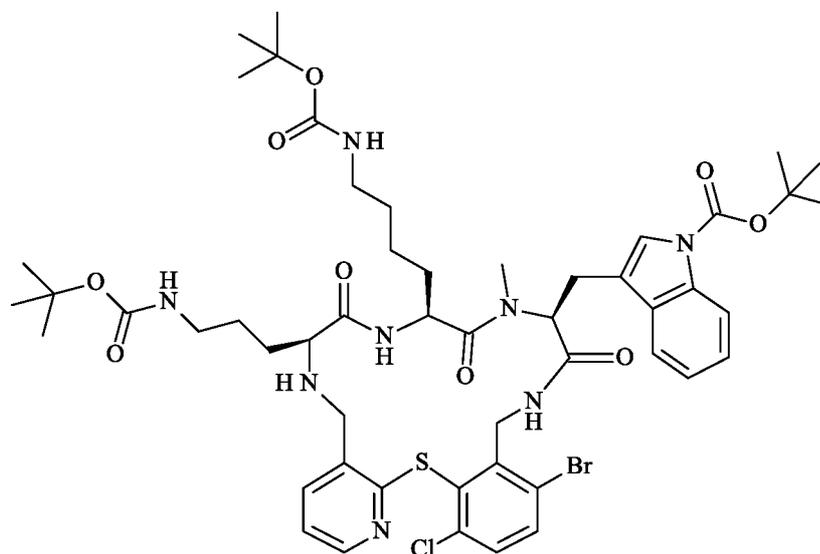
Agente de ligação: Intermediário 120

MS (M+H)⁺: esperado 1082,37; observado 1082,6

Intermediário 35

Ácido 1H -indol -1 -carboxílico, 3 -[[[(7S,1S,13S) -17 -bromo -2) -cloro -1) -[4 -[[[(1,1 - dimetiletoxi) carbonil] amino] butil] -7 -[3 -[[[(1,1 - dimetiletoxi) carbonil] amino] propil] -5,6,7,8,9,1)

,11,12,13,14,15,16 -dodeca hidro -12 -metil -8,11,14 -
trioxopirido [2,3 -b] [1,5,8,11,14] benzotiatetra azaciclo
heptadecin -13 -il] metil] -, 1,1 -dimetiletil éster



[00259] O Intermediário 140 foi preparado de acordo com o procedimento geral para Síntese de macrociclos peptídicos, mas os grupos de proteção BOC foram mantidos intactos (nenhuma desproteção de TFA) por meio de utilização dos seguintes materiais de partida:

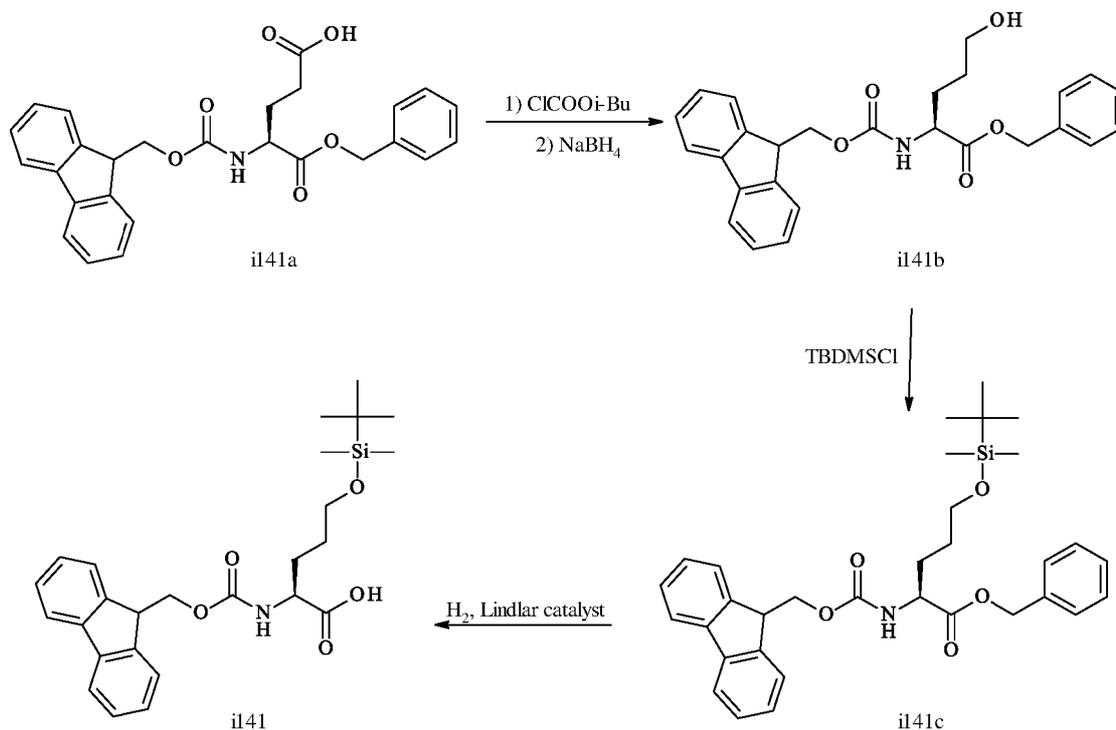
Aminoácidos:

1. Fmoc -L -Trp(BOC) -OH,
2. Fmoc -L -Lys(BOC) -OH,
3. Fmoc -L -Orn(BOC) -OH.

Agente de ligação: Intermediário 59

MS (M+H)⁺: esperado 1083,3; observado 1084,5

[00260] O composto do título foi preparado de acordo com o seguinte esquema:



Etapa 1: preparação de benzil (2S) -2 -(9H -fluoren -9 -ilmetoxicarbonilamino) -5 -hidroxi -pentanoato (composto **il41b**)

[00261] A uma mistura de ácido (4S) -5 -benziloxi -4 -(9H -fluoren -9 -ilmetoxicarbonilamino) -5 -oxo -pentanóico (**il41a**, 1,84 g, 4 mmol) e 4 -metilmorfolina (607 mg, 0,66 mL, 6 mmol) em THF anidro (20 ml) sob -10°C foi adicionado gota a gota carbonocloridato de isobutil (660 mg, 4,8 mmol). A mistura de reação resultante foi submetida a agitação sob -10°C durante 2 horas, então vazada em uma mistura de NaBH₄ (460 mg, 12 mmol) e gelo (10 g) e submetida a agitação durante outros 30 minutos. A mistura de reação foi diluída em água refrigerada com gelo, e extraída com EA duas vezes. A fase orgânica combinada foi submetida a secagem e concentrada. O resíduo foi purificado

por meio de coluna de sílica gel para se proporcionar o composto i141b (1,34 g). MS (M+H⁺) : 446.

Etapa 2: preparação de benzil (2S) -5 -[terc - butil(dimetil) silil] oxi -2 -(9H -fluoren -9 -ilmetoxi carbonilamino) pentanoato (composto i141c)

[00262] A uma mistura de benzil (2S) -2 -(9H - fluoren -9 -ilmetoxi carbonilamino) -5 -hidroxi -pentanoato (composto i141b, 1,34 g, 3 mmol) e imidazol (61) mg, 9 mmol) em DCM (15 ml) foi adicionada uma solução de terc - butilcloro dimetilsilano (54) mg, 3,6 mmol) em DCM (5 ml). A mistura de reação foi submetida a agitação sob a temperatura ambiente durante 3 horas, e então, concentrada. O resíduo foi dissolvido em PE/EA=5/1, e lavado com água. A fase orgânica foi separada e concentrada. O resíduo foi purificado por meio de coluna de sílica gela para se proporcionar o composto i141c (1,3 g). MS (M+H⁺): 560.

Etapa 3: preparação de ácido (2S) -5 -[terc -butil(dimetil) silil] oxi -2 -(9H -fluoren -9 -ilmetoxi carbonilamino) pentanóico (Intermediário i141)

[00263] A uma solução de benzil (2S)-5-[terc-butyl(dimetil) silil] oxi-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxi carbonilamino) pentanoato (composto i141c, 1,3 g, 2,3 mmol) em EtOH/i -PrOH/H₂O=89/5/6 (15 ml) foi adicionado catalisador Lindlar (Aldrich, 39) mg). A mistura de reação foi aquecida sob 40°C sob um balão de H₂ durante 5 horas. Depois de resfriada para a temperatura ambiente, a mistura de reação foi filtrada. O filtrado foi tratado com solução aquosa de HCl (1 N) para pH=6 e concentrado. O resíduo foi recolhido em EA, lavado com solução salina, submetido a secagem, e concentrado para se proporcionar o

composto em bruto 1141 (1,0 g). MS (M+H⁺): 470.

**Procedimento Geral para a Síntese de Macrociclos
Peptídicos**

1, Síntese de Peptídeo de Fase Sólida

[00264] A sequência de tri peptídeos foi sintetizada manualmente por meio de protocolos de síntese de fase sólida do estado da técnica (Fmoc -química) tais como referenciados, por exemplo, por: Kates e Albericio, Eds., "Solid Phase Synthesis: A practical guide", Marcel Decker, New York, Basel, 2000.

[00265] Como suporte sólido utilizou-se resina de 2 -Clor -tritolcloreto (1,6 meq/g, 100 -200 malhas). Esta resina foi carregada com 0,6 eq. de aminoácido e 8 eq. DIPEA em DCM anidro durante a noite sob a temperatura ambiente. Depois de extensa lavagem com DMF e DCM, o grupo Fmoc foi clivado com uma mistura de 50% Piperidina em DCM/DMF (1:1) em DMF (recém preparado) durante 30 min. sob a temperatura ambiente. Depois de lavagem com DMF, DCM e MeOH a resina foi submetida a secagem sob vácuo sob a temperatura ambiente durante a noite. A carga de resina foi determinada por meio do aumento de peso.

[00266] O segundo aminoácido foi acoplado com 4 eq. de reagente Mukaiyama -como reagente de acoplamento, 6 eq. DIPEA em DMF/DCM (1:1) durante a noite sob a temperatura ambiente. A resina foi lavada extensamente com DMF e DCM e a taxa de acoplamento foi controlada por meio de uma clivagem de teste.

[00267] O grupo Fmoc do dipeptídeo foi clivado com uma mistura de 50% de piperidina (25%)/DCM (25%) em DMF

durante um máximo de 5 min. seguido por lavagens com DMF e DCM. As taxas de clivagem foram novamente controladas pela clivagem de teste.

[00268] O terceiro aminoácido foi acoplado usando-se um excesso de 4 eq. usando-se 4 eq. de HATU como reagente de acoplamento e 6 eq. de DIPEA. Os acoplamentos completos foram realizados sob a temperatura ambiente durante 2 a 4 horas, com a taxa de acoplamento novamente controlada por uma clivagem de teste.

[00269] O grupo Fmoc do tripeptídeo foi clivado com uma mistura de 20% de piperidina em DMF durante 2 x 15 ~ 2 min. à temperatura ambiente seguida de lavagens com DMF e DCM (clivagem de teste).

N metilação no cordão:

[00270] No caso dos aminoácidos N-metilados não estarem comercialmente disponíveis, os mesmos foram alquilados na fase sólida como se segue:

- A resina foi inchada em THF (ca. 10 ml / g de resina). 12 eq. DIPEA e a mistura de reação foi submetida a agitação sob a temperatura ambiente durante 15 min. 3 eq. 2-nitrobenzeno-1-sulfonilcloreto foram encontrados e a resina foi submetida a agitação sob a temperatura ambiente durante a noite. A resina foi então, drenada, lavada com DCM e DMF. A taxa de acoplamento foi controlada através de uma clivagem de teste.

- Para a segunda etapa a resina foi colocada em suspensão em DMF, foram adicionados 12 eq. MTBD (7 - metil -1,5,7 -triazabicciclo [4,4,0] dec -5 -eno) e a mistura de reação foi submetida a agitação sob a temperatura ambiente durante 10 min. Então, 3 eq. Metil -4

-nitrobenzeno sulfonato foi adicionado e a pasta fluida foi submetida a agitação sob a temperatura ambiente. Depois de 30 min. a resina foi drenada e lavada com DMF e DCM. A taxa de acoplamento foi controlada por meio de uma clivagem de teste.

- Para a remoção do grupo de proteção 2-nitrobenzeno-1-sulfonamida, a resina foi suspensa em DMF, foram adicionados 12 eq. de DBU, a suspensão foi submetida a agitação durante 5 min., então 12 eq. mercaptoetanol foi adicionado e uma mistura de reação foi submetida a agitação à temperatura ambiente durante 1h. A resina foi drenada e lavada com DMF e DCM. A taxa de desproteção foi controlada através de uma clivagem de teste.

2. Aminoação Redutora:

[00271] Resina com tripeptídeo foi lavada com DCM, o intermediário correspondente dissolvido em uma mistura de NMP/TMOF/ACOH (49,7/49,7/0,6) e a solução foi adicionado à resina. A mistura foi submetida a agitação sob a temperatura ambiente durante 30 min. até 3 h, então, 10 eq. de NaCNBH₃ foram adicionados e a mistura de reação foi submetida a agitação sob a temperatura ambiente durante a noite. Finalmente, a resina foi lavada com DMF, DCM, MeOH/DCM (1:1) e DMF.

[00272] O grupo Fmoc do agente de ligação foi clivado com uma mistura de 20% Piperidina em DMF durante 2x 15 -20 min. sob a temperatura ambiente seguido por lavagens com DMF e DCM (clivagem de teste).

3. Clivagem:

[00273] Um coquetel de clivagens de 20% HFIP em DCM foi adicionado à resina e a mistura foi submetida a

agitação durante 2 h sob a temperatura ambiente. A resina foi filtrada e a solução foi evaporada para secagem. O resíduo foi dissolvido em água/acetonitrila e liofilizado.

4. Ciclização:

[00274] O composto linear em bruto obtido foi ciclizado por dissolução do pó em DMF. 1,2 eq. HATU e 5 eq. DIPEA foram adicionados e a mistura de reação foi submetida a agitação sob a temperatura ambiente. O desenvolvimento da avaliação foi monitorado por meio de HPLC. Depois de concluída, o solvente foi evaporado, o resíduo resultante foi absorvido em água/acetonitrila (1: 1) e liofilizado.

5. Purificação:

[00275] Os macrociclos peptídicos foram purificados usando-se cromatografia líquida de alto desempenho de fase inversa (RP-HPLC) usando-se uma coluna Reprospher 100 C18-TDE (25) x 20 mm, dimensão de partícula 5 um) como fase estacionária e água/acetonitrila como eluente (Gradiente 40 - 100% de MeCN em 60 min.). As facções foram recolhidas e analisadas por LC/MS. Amostras de produto puro foram combinadas e liofilizadas. A identificação do produto foi obtida por meio de espectrometria de massa.

6. Desproteção global:

[00276] A desproteção de BOC final foi obtida por tratamento 50% TFA (DCM) durante 2 h sob a temperatura ambiente. A solução de reação foi concentrada e o resíduo liofilizado submetido a secagem para proporcionar o produto desprotegido como sal de TFA. Todos os peptídeos foram obtidos na forma de pós de cor branca com uma pureza >90%.

Procedimento Geral para o Acoplamento Suzuki de Derivados
de Ácido Borônico aos Intermediários de Macroциclo
Peptídico

[00277] Em um tubo de reação a uma solução de intermediário macroциclo brometo protegido (46,1 μmol , Eq.: 1) em dioxano (1,2 ml) foi adicionada sob 22°C água (400 μl) seguida por carbonato de sódio (115 μmol , Eq.: 2,5) e o Derivado de ácido borônico (92,3 μmol , Eq.: 2). A mistura foi desgaseificada por borbulhamento de argônio na mistura de reação durante 5 minutos. Então, foi adicionado tetraquis (trifenilfosfina) paládio (0) (2,31 μmol , Eq.: 0,05), o tubo foi invertido, vedado e a mistura de reação foi submetida a agitação sob 80°C durante 2 h ou até ocorrer a conversão completa.

[00278] A mistura foi evaporada, tratada com água (2 ml) e extraída com DCM (2 x 2 ml). As camadas orgânicas foram submetidas a secagem, evaporadas para secagem, purificadas por meio de HPLC de preparação e liofilizadas para proporcionarem o produto puro na forma de um sólido liofilizado.

Desproteção de Boc

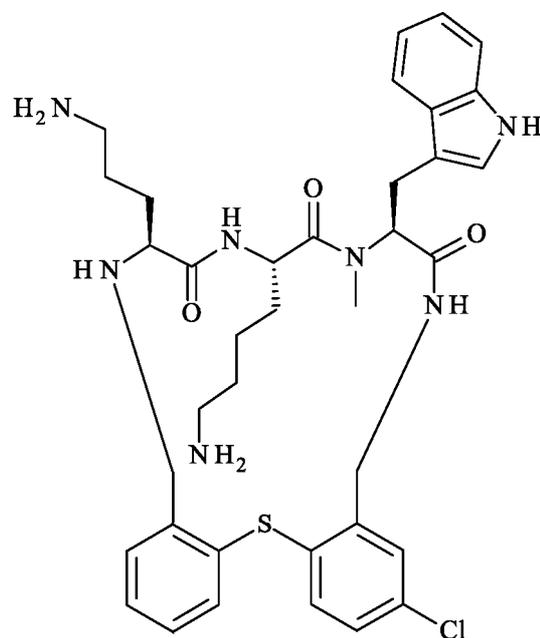
[00279] A uma solução de sólido liofilizado (15 μmol) em DCM (1,6 ml) foi adicionado sob 22°C TFA (0,4 ml) (5,22 mmol = ca. 35 eq.) e submetida a agitação durante 2 h para se proporcionar a conversão completa.

[00280] Depois de um total de 2 h a mistura foi evaporada, o resíduo foi dissolvido em ACN e H₂O (contendo 0,1% TFA), deixou-se que assentasse durante 4 h sob 22°C e foi submetida a secagem congelada/liofilizada para se proporcionar o macroциclo peptídico na forma de um sólido

liofilizado branco.

Exemplo 1

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 - amino -propil) -6 -cloro -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 - metil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -triciclo [19,4,0,0*3,8*] pentacosa -1(21) ,3,5,7,22,24 -hexaeno - 11,14,17 -triona



[00281] O Exemplo 1 foi preparado de acordo com o procedimento geral para Síntese de macrociclos peptídicos por meio de utilização dos seguintes materiais de partida:

Aminoácidos:

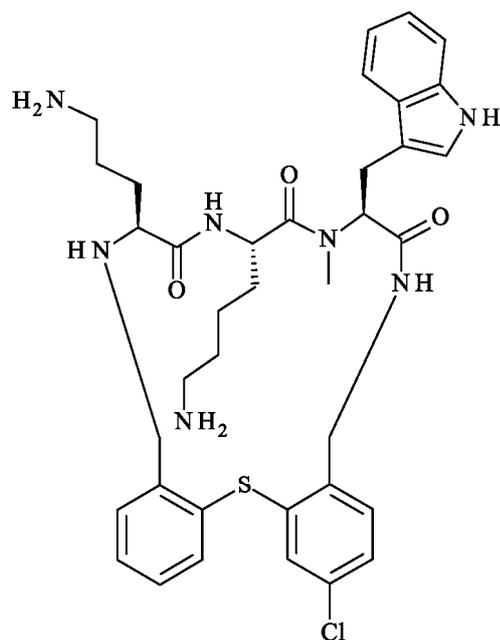
1. Fmoc -NMe -L -Trp(BOC) -OH,
2. Fmoc -L -Lys(BOC) -OH,
3. Fmoc -L -Orn(BOC) -OH.

Agente de ligação: Intermediário 3

MS (M+H)⁺: esperado 703,3; observado 704,3

Exemplo 2

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 - amino -propil) -5 -cloro -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 - metil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -tricciclo [19,4,0,0*3,8*] pentacosa -1(21) ,3,5,7,22,24 -hexaeno - 11,14,17 -triona



[00282] O Exemplo 2 foi preparado de acordo com o procedimento geral para Síntese de macrociclos peptídicos por meio de utilização dos seguintes materiais de partida:

Aminoácidos:

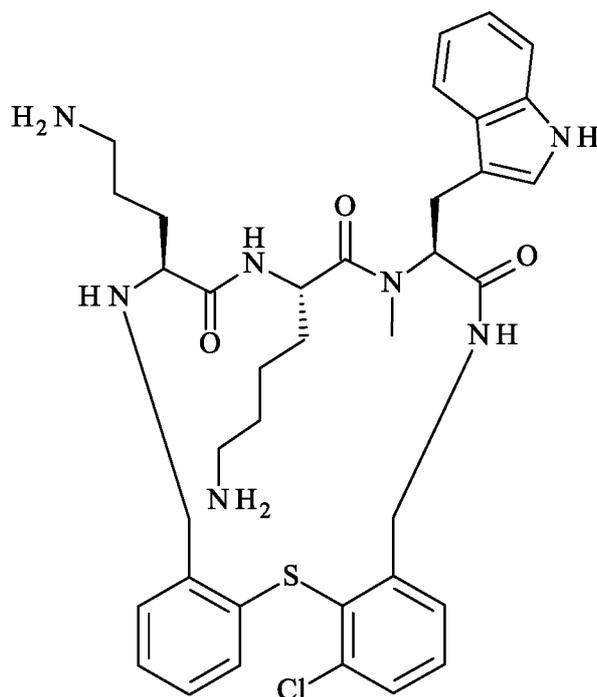
1. Fmoc -NMe -L -Trp(BOC) -OH,
2. Fmoc -L -Lys(BOC) -OH,
3. Fmoc -L -Orn(BOC) -OH.

Agente de ligação: Intermediário 2

MS (M+H)⁺: esperado 703,3; observado 704,3

Exemplo 3

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 - amino -propil) -4 -cloro -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 - metil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -triciclo [19,4,0,0*3,8*] pentacosa -1(21) ,3,5,7,22,24 -hexaeno - 11,14,17 -triona



[00283] O Exemplo 3 foi preparado de acordo com o procedimento geral para Síntese de macrociclos peptídicos por meio de utilização dos seguintes materiais de partida:

Aminoácidos:

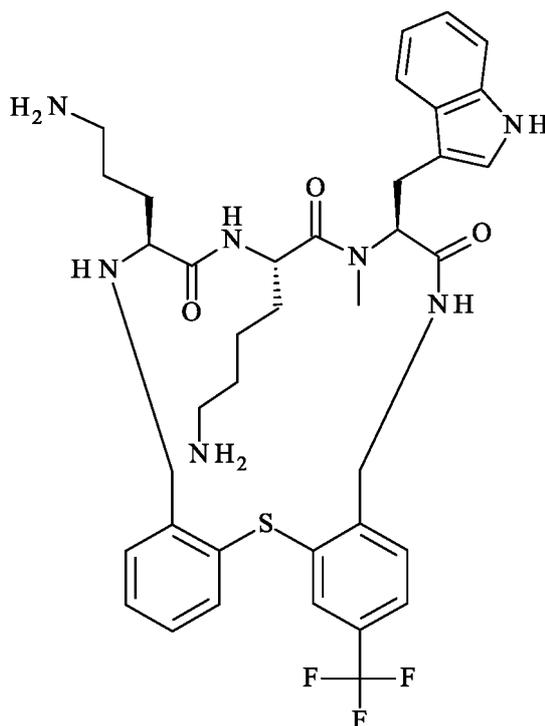
1. Fmoc -NMe -L -Trp(BOC) -OH,
2. Fmoc -L -Lys(BOC) -OH,
3. Fmoc -L -Orn(BOC) -OH.

Agente de ligação: Intermediário 1

MS (M+H) +: esperado 703,3; observado 705,2

Exemplo 4

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 - amino -propil) -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 -metil -5 - trifluorometil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -triciclo [19,4,0,0*3,8*] pentacosa -1(21) ,3,5,7,22,24 -hexaeno - 11,14,17 -triona



[00284] O Exemplo 4 foi preparado de acordo com o procedimento geral para Síntese de macrociclos peptídicos por meio de utilização dos seguintes materiais de partida:

Aminoácidos:

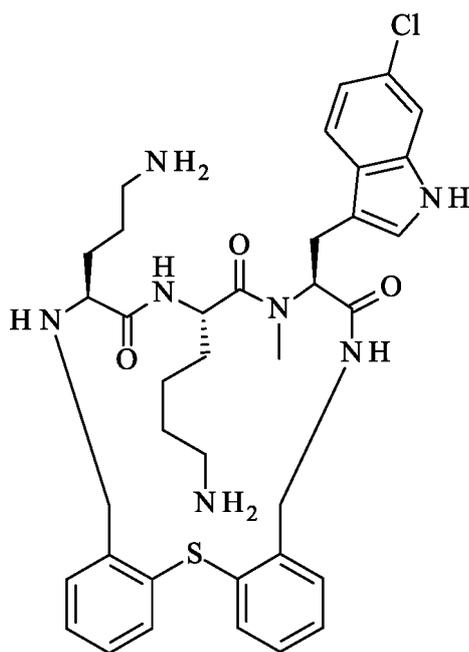
1. Fmoc -NMe -L -Trp(BOC) -OH,
2. Fmoc -L -Lys(BOC) -OH,
3. Fmoc -L -Orn(BOC) -OH.

Agente de ligação: Intermediário 6

MS (M+H) +: esperado 737,3; observado 738,4

Exemplo 5

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 - amino -propil) -12 -(6 -cloro -1H -indol -3 -ilmetil) -13 - metil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -tricciclo [19,4,0,0*3,8*] pentacosa -1(21) ,3,5,7,22,24 -hexaeno - 11,14,17 -triona



[00285] O Exemplo 5 foi preparado de acordo com o procedimento geral para Síntese de macrociclos peptídicos por meio de utilização dos seguintes materiais de partida:

Aminoácidos:

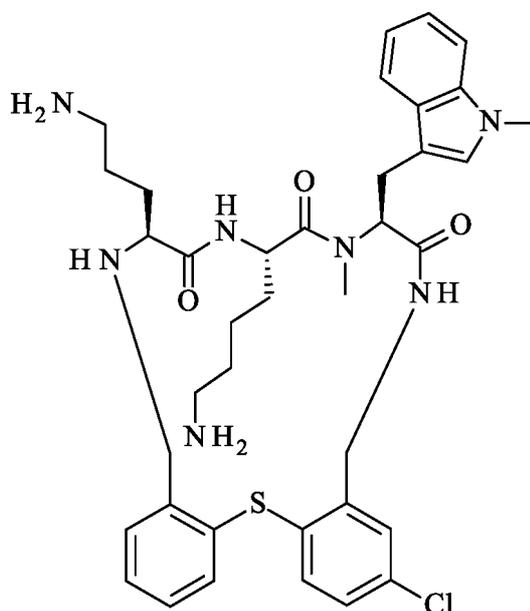
1. Fmoc -L -6 -Cl -Trp -OH, seguido por N metilação no cordão do Trp alfa -N,
2. Fmoc -L -Lys(BOC) -OH,
3. Fmoc -L -Orn(BOC) -OH.

Agente de ligação: Intermediário 4

MS (M+H)⁺: esperado 703,3; observado 704,3

Exemplo 6

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 - amino -propil) -6 -cloro -13 -metil -12 -(1 -metil -1H - indol -3 -ilmetil) -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza - triciclo [19,4,0,0*3,8*] pentacosa -1(21) ,3,5,7,22,24 - hexaeno -11,14,17 -triona



[00286] O Exemplo 6 foi preparado de acordo com o procedimento geral para Síntese de macrociclos peptídicos por meio de utilização dos seguintes materiais de partida:

Aminoácidos:

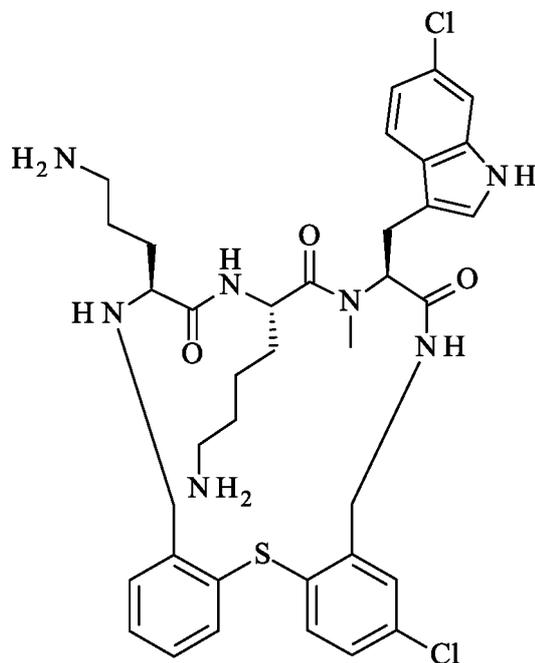
1. Fmoc -L -Trp(NMe) -OH, seguido por N metilação no cordão do Trp alfa -N,
2. Fmoc -L -Lys(BOC) -OH,
3. Fmoc -L -Orn(BOC) -OH.

Agente de ligação: Intermediário 3

MS (M+H)⁺: esperado 717,3; observado 718,3

Exemplo 7

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 - amino -propil) -6 -cloro -12 -(6 -cloro -1H -indol -3 - ilmetil) -13 -metil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza - tricciclo [19,4,0,0*3,8*] pentacosa -1(21) ,3,5,7,22,24 - hexaeno -11,14,17 -triona



[00287] O Exemplo 7 foi preparado de acordo com o procedimento geral para Síntese de macrociclos peptídicos por meio de utilização dos seguintes materiais de partida:

Aminoácidos:

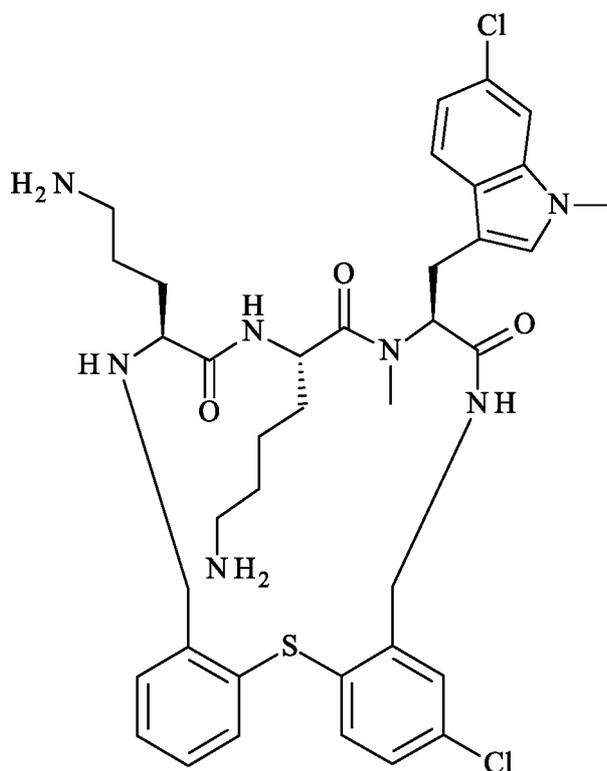
1. Fmoc-L-6-Cl-Trp-OH, seguido por N metilação no cordão do Trp alfa-N,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Agente de ligação: Intermediário 3

MS (M+H) +: esperado 737,3; observado 738,3

Exemplo 8

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 - amino -propil) -6 -cloro -12 -(6 -cloro -1 -metil -1H - indol -3 -ilmetil) -13 -metil -2 -tia -1) ,13,16,19 - tetraaza -triciclo [19,4,0,0*3,8*] pentacosa -1(21) ,3,5,7,22,24 -hexaeno -11,14,17 -triona



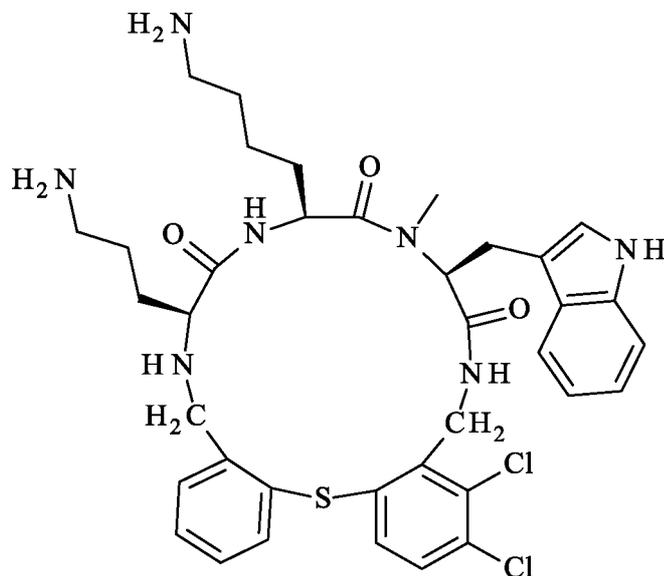
[00288] N-Metilação em nitrogênio Indol ocorreu após a N-alquilação de Trp alfa-N ativada. O Exemplo 8 foi isolado da mistura em bruto do Exemplo 18 usando-se condições de purificação de HPLC padrão.

MS (M+H) +: esperado 751,3; observado 752,3

Exemplo 9

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 - amino -propil) -6,7 -dicloro -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -

13 -metil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -tricciclo
 [19,4,0,0*3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno -
 11,14,17 -triona



[00289] O Exemplo 9 foi preparado de acordo com o procedimento geral para Síntese de macrociclos peptídicos por meio de utilização dos seguintes materiais de partida:

Aminoácidos:

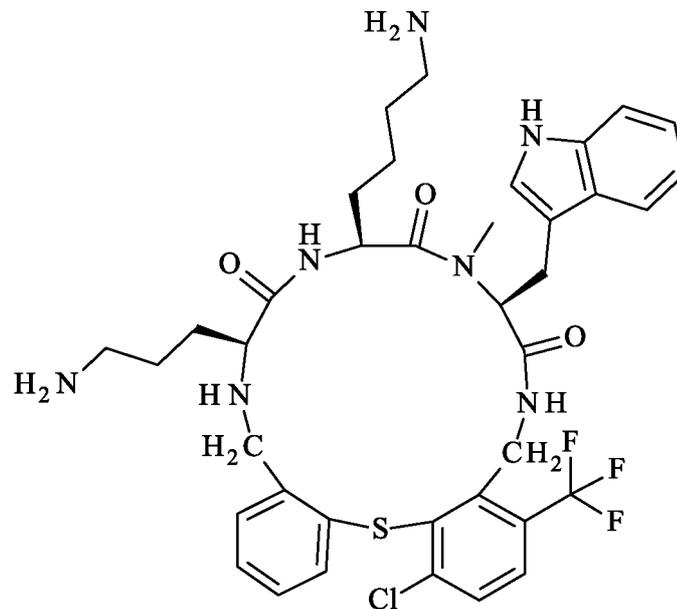
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Agente de ligação: Intermediário 7

MS (M+H) +: esperado 737,3; observado 738,3

Exemplo 10

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 -
 amino -propil) -4 -cloro -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 -
 metil -7 -trifluorometil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -
 triciclo [19,4,0,0*3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -
 hexaeno -11,14,17 -triona



[00290] O Exemplo 10 foi preparado de acordo com o procedimento geral para Síntese de macrociclos peptídicos por meio de utilização dos seguintes materiais de partida:

Aminoácidos:

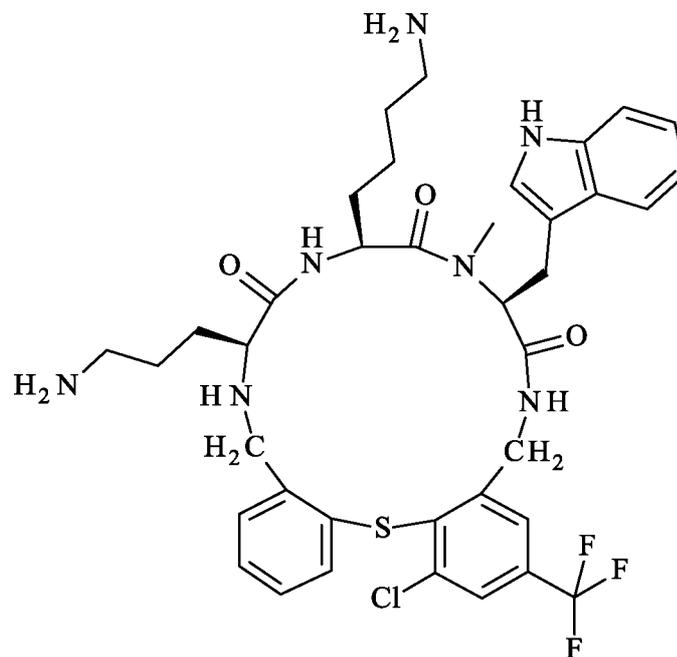
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Agente de ligação: Intermediário 8

MS (M+H)⁺: esperado 771,3; observado 772,2

Exemplo 11

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 - amino -propil) -4 -cloro -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 - metil -6 -trifluorometil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza - triciclo [19,4,0,0*3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 - hexaeno -11,14,17 -triona



[00291] O Exemplo 11 foi preparado de acordo com o procedimento geral para Síntese de macrociclos peptídicos por meio de utilização dos seguintes materiais de partida:

Aminoácidos:

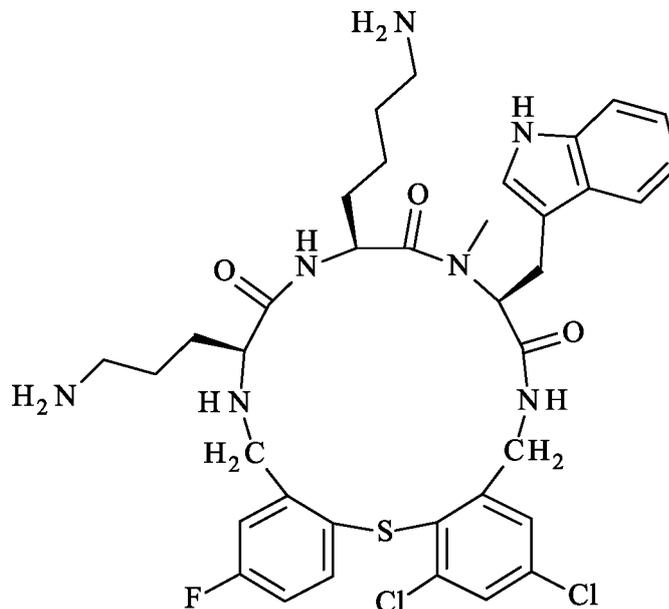
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Agente de ligação: Intermediário 10

MS (M+H)⁺: esperado 771,2; observado 772,3

Exemplo 12

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 - amino -propil) -4,6 -dicloro -23 -fluoro -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 -metil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza - triciclo [19,4,0,0*3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 - hexaeno -11,14,17 -triona



[00292] O Exemplo 12 foi preparado de acordo com o procedimento geral para Síntese de macrociclos peptídicos por meio de utilização dos seguintes materiais de partida:

Aminoácidos:

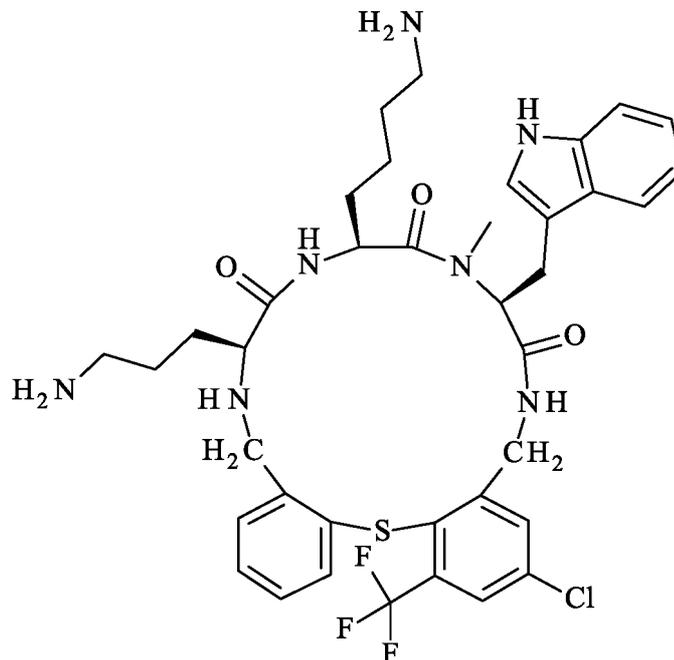
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Agente de ligação: Intermediário 11

MS (M+H) +: esperado 755,3; observado 756,3

Exemplo 13

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 - amino -propil) -6 -cloro -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 - metil -4 -trifluorometil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza - triciclo [19,4,0,0*3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 - hexaeno -11,14,17 -triona



[00293] O Exemplo 13 foi preparado de acordo com o procedimento geral para Síntese de macrociclos peptídicos por meio de utilização dos seguintes materiais de partida:

Aminoácidos:

1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

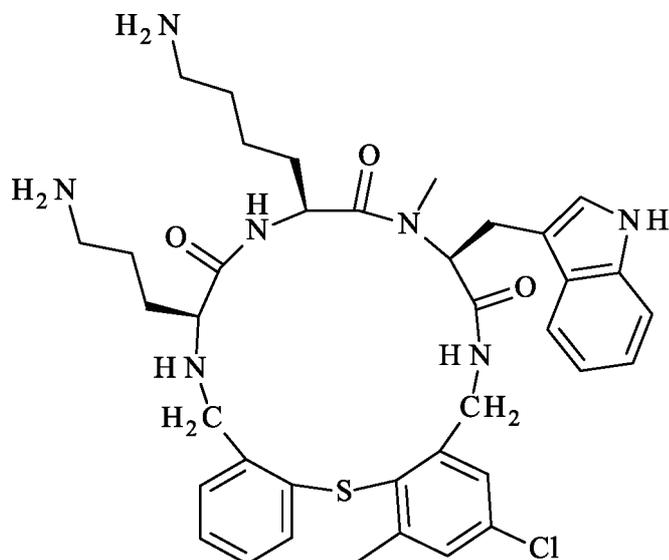
Agente de ligação: Intermediário 9

MS (M+H)⁺: esperado 771,3; observado 772,3

Exemplo 14

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 - amino -propil) -6 -cloro -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -4,13 -dimetil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -tricciclo [19,4,0,0*3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno -

11,14,17 -triona



[00294] O Exemplo 14 foi preparado de acordo com o procedimento geral para Síntese de macrociclos peptídicos por meio de utilização dos seguintes materiais de partida:

Aminoácidos:

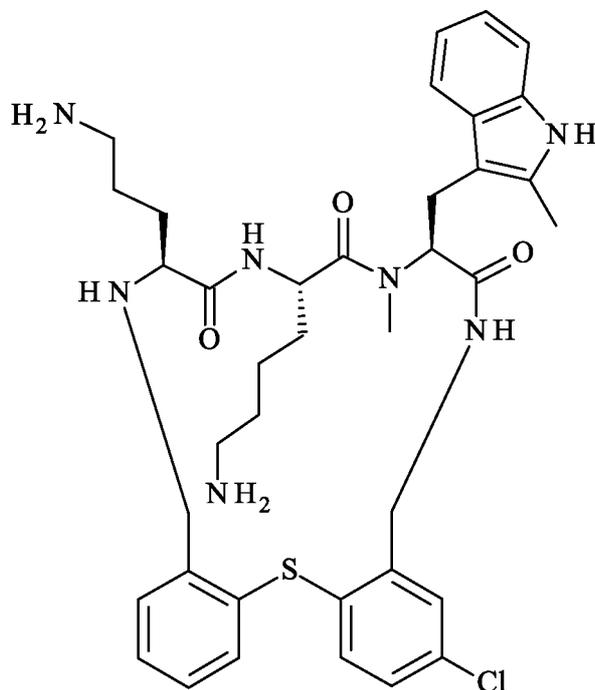
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Agente de ligação: Intermediário 14

MS (M+H)⁺: esperado 717,3; observado 718,3

Exemplo 15

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 - amino -propil) -6 -cloro -13 -metil -12 -(2 -metil -1H - indol -3 -ilmetil) -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza - triciclo [19,4,0,0*3,8*] pentacosa -1(21) ,3,5,7,22,24 - hexaeno -11,14,17 -triona



[00295] O Exemplo 15 foi preparado de acordo com o procedimento geral para Síntese de macrociclos peptídicos por meio de utilização dos seguintes materiais de partida:

Aminoácidos:

1. Fmoc-2-Metil-L-Trp-OH, seguido por N metilação no cordão do Trp alfa-N,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

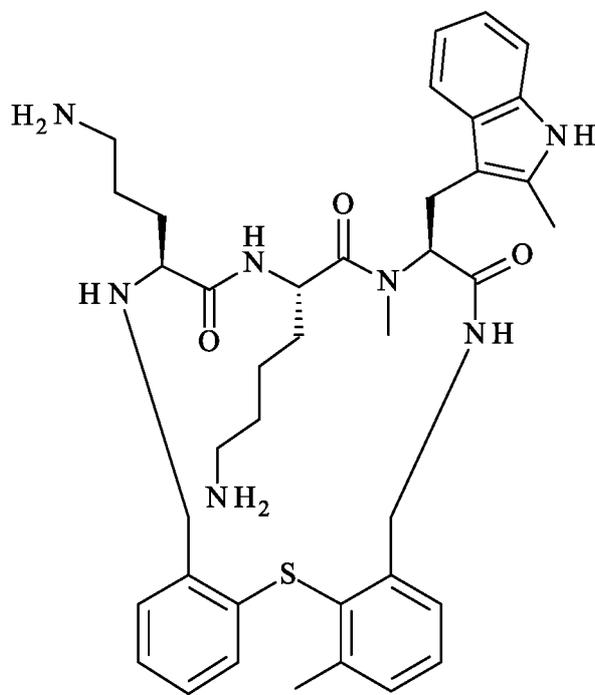
Agente de ligação: Intermediário 3

MS (M+H) +: esperado 717,3; observado 718,3

Exemplo 16

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 - amino -propil) -4,13 -dimetil -12 -(2 -metil -1H -indol -3 -ilmetil) -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -triciclo

[19,4,0,0*3,8*] pentacosa -1(21) ,3,5,7,22,24 -hexaeno -
11,14,17 -triona



[00296] O Exemplo 16 foi preparado de acordo com o procedimento geral para Síntese de macrociclos peptídicos por meio de utilização dos seguintes materiais de partida:

Aminoácidos:

1. Fmoc-2-Metil-L-Trp-OH, seguido por N metilação no cordão do Trp alfa -N,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

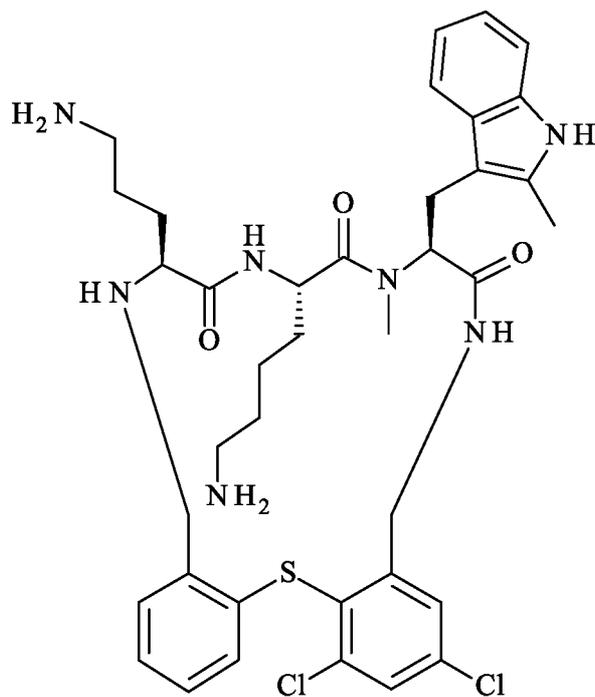
Agente de ligação: Intermediário 5

MS (M+H)⁺: esperado 697,7; observado 698,4

Exemplo 17

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 -

amino -propil) -4,6 -dicloro -13 -metil -12 -(2 -metil -1H
 -indol -3 -ilmetil) -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -
 triciclo [19,4,0,0*3,8*] pentacosa -1(21) ,3,5,7,22,24 -
 hexaeno -11,14,17 -triona



[00297] O Exemplo 17 foi preparado de acordo com o procedimento geral para Síntese de macrociclos peptídicos por meio de utilização dos seguintes materiais de partida:

Aminoácidos:

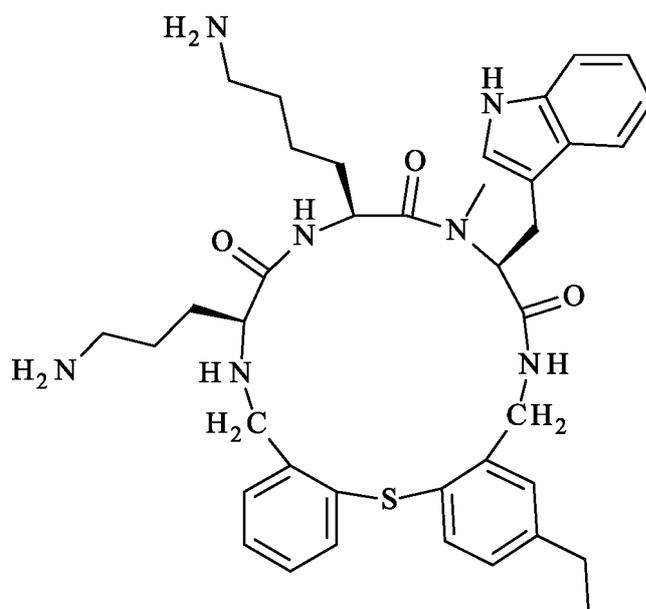
1. Fmoc-2-Metil-L-Trp-OH, seguido por N metilação no cordão do Trp alfa -N,
2. Fmoc-L-Lys(BOC) -OH,
3. Fmoc -L -Orn(BOC) -OH.

Agente de ligação: Intermediário 13

MS (M+H)⁺: esperado 751,3; observado 752,3

Exemplo 18

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 - amino -propil) -6 -etil -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 - metil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -tricyclo [19,4,0,0*3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno - 11,14,17 -triona



[00298] O Exemplo 18 foi preparado de acordo com o procedimento geral para Síntese de macrociclos peptídicos por meio de utilização dos seguintes materiais de partida:

Aminoácidos:

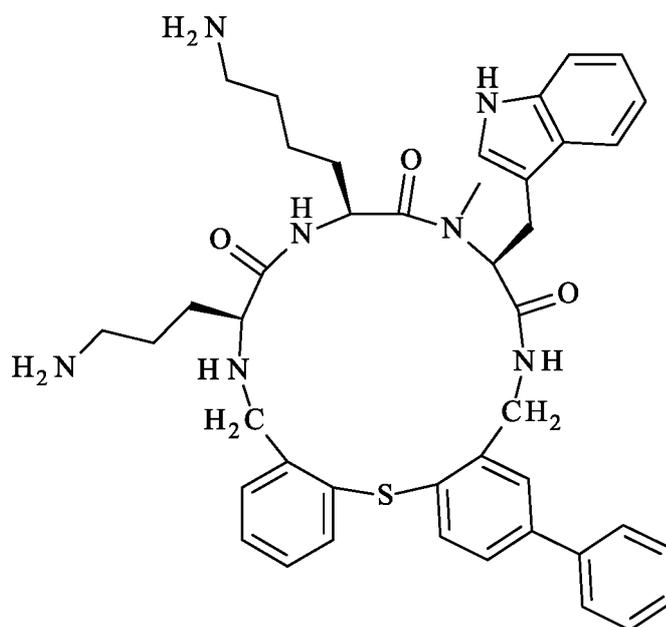
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Agente de ligação: Intermediário 16

MS (M+H)⁺: esperado 997,4; observado 998,4

Exemplo 19

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 - amino -propil) -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 -metil -6 - fenil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -tricyclo [19,4,0,0*3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno - 11,14,17 -triona



[00299] O Exemplo 19 foi preparado de acordo com o procedimento geral para Síntese de macrociclos peptídicos por meio de utilização dos seguintes materiais de partida:

Aminoácidos:

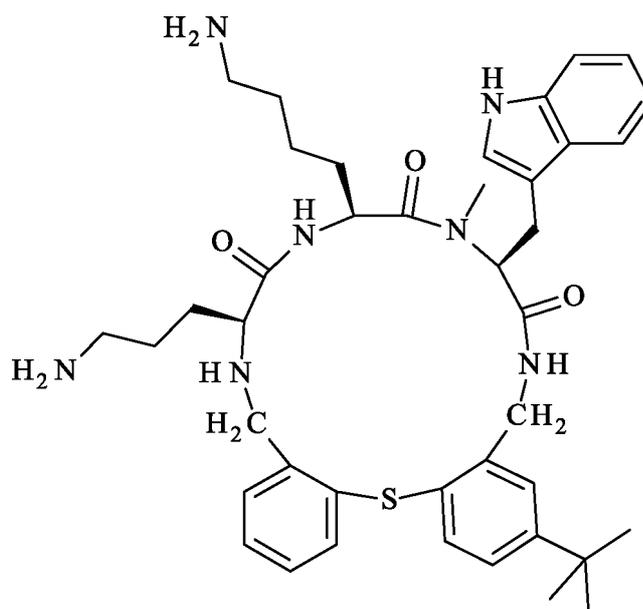
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Agente de ligação: Intermediário 17

MS (M+H) +: esperado 745,4; observado 746,4

Exemplo 20

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 - amino -propil) -6 -terc -butil -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 -metil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -tricciclo [19,4,0,0*3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno - 11,14,17 -triona



[00300] O Exemplo 20 foi preparado de acordo com o procedimento geral para Síntese de macrociclos peptídicos por meio de utilização dos seguintes materiais de partida:

Aminoácidos:

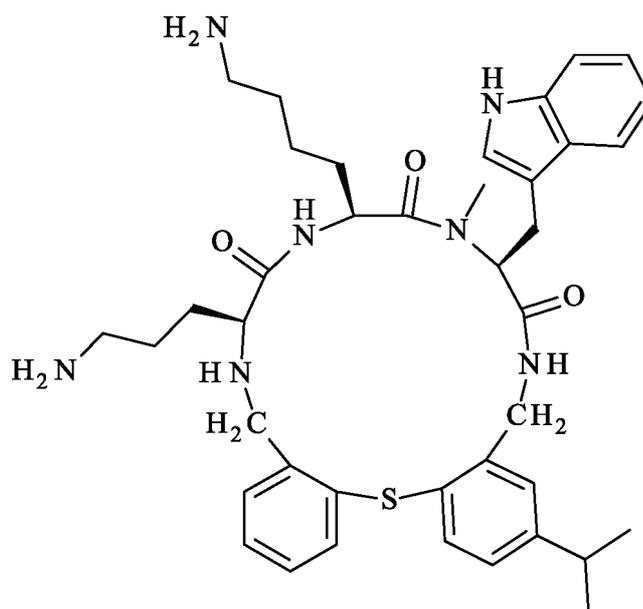
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Agente de ligação: Intermediário 18

MS (M+H)⁺: esperado 725,4; observado 726,4

Exemplo 21

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 - amino -propil) -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -6 -isopropil - 13 -metil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -triciclo [19,4,0,0*3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno - 11,14,17 -triona



[00301] O Exemplo 21 foi preparado de acordo com o procedimento geral para Síntese de macrociclos peptídicos por meio de utilização dos seguintes materiais de partida:

Aminoácidos:

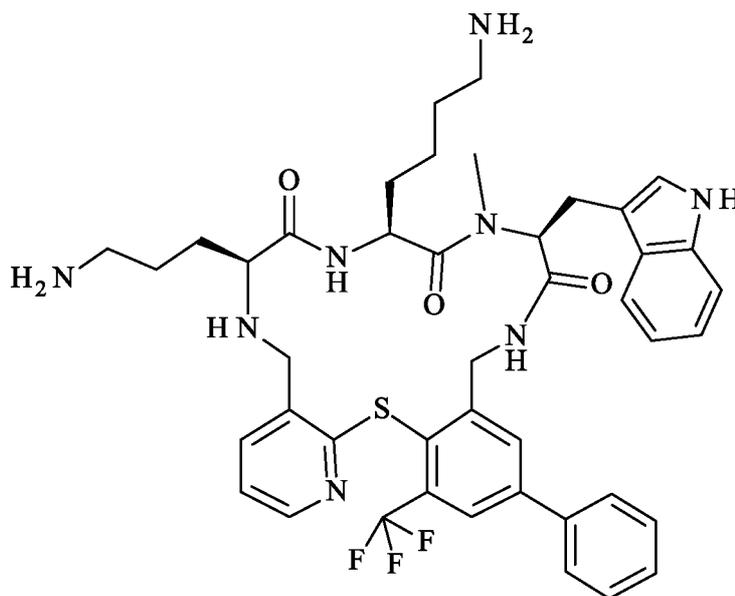
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Agente de ligação: Intermediário 19

MS (M+H) +: esperado 711,4; observado 712,4

Exemplo 22

(11S,14S,17S) -14 -(4 -Amino -butil) -11 -(3 - amino -propil) -17 -(1H -indol -3 -ilmetil) -16 -metil -23 -fenil -25 -trifluorometil -2 -tia -4,1) ,13,16,19 - pentaaza -triciclo [19,4,0,0*3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno -12,15,18 -triona



[00302] O Exemplo 22 foi preparado de acordo com o procedimento geral para Síntese de macrociclos peptídicos por meio de utilização dos seguintes materiais de partida:

Aminoácidos:

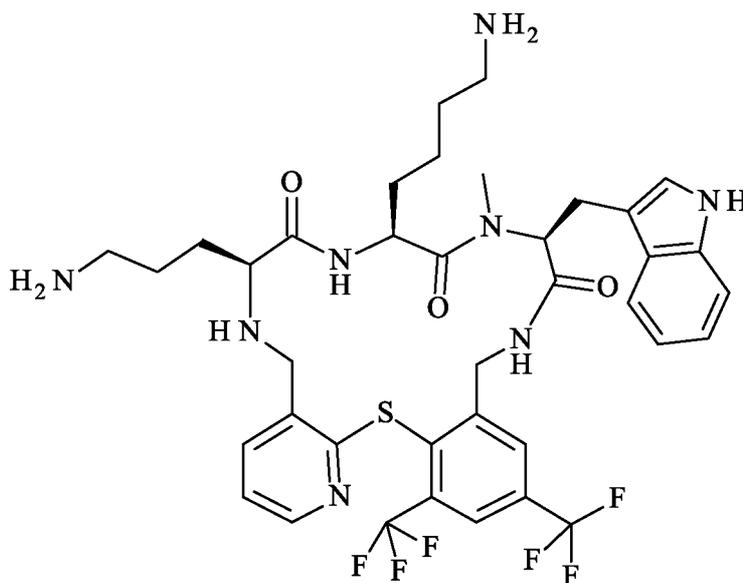
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Agente de ligação: Intermediário 20

MS (M+H⁺) : esperado 806,3; observado 807,3

Exemplo 23

(11S,14S,17S) -14 -(4 -Amino -butil) -11 -(3 - amino -propil) -17 -(1H -indol -3 -ilmetil) -16 -metil -23,25 -bis -trifluorometil -2 -tia -4,1) ,13,16,19 - pentaaza -triciclo [19,4,0,0*3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno -12,15,18 -triona



[00303] O Exemplo 23 foi preparado de acordo com o procedimento geral para Síntese de macrociclos peptídicos por meio de utilização dos seguintes materiais de partida:

Aminoácidos:

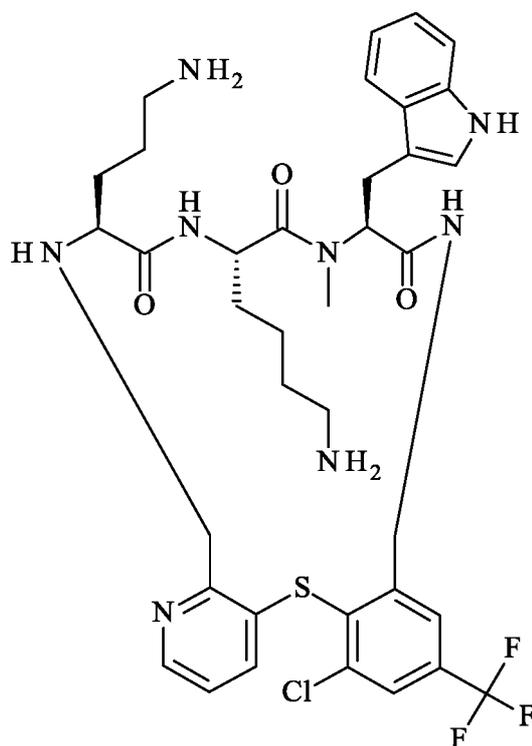
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Agente de ligação: Intermediário 21

MS (M+H⁺) : esperado 8) 5,9; observado 8) 7,3

Exemplo 24

(11S,14S,17S) -14 -(4 -Amino -butil) -11 -(3 - amino -propil) -25 -cloro -17 -(1H -indol -3 -ilmetil) -16 -metil -23 -trifluorometil -2 -tia -7,1) ,13,16,19 - pentaaza -triciclo [19,4,0,0*3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno -12,15,18 -triona



[00304] O Exemplo 24 foi preparado de acordo com o procedimento geral para Síntese de macrociclos peptídicos por meio de utilização dos seguintes materiais de partida:

Aminoácidos:

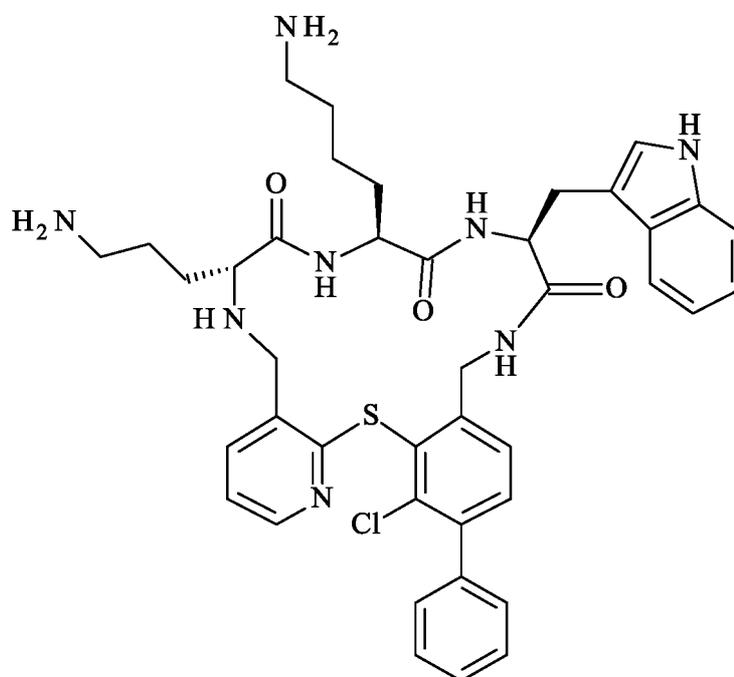
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Agente de ligação: Intermediário 22

MS (M+H⁺) : esperado 772,3; observado 773,3
 [(M+H)⁺]

Exemplo 25

(11R,14S,17S) -14 -(4 -Amino -butil) -11 -(3 -
 amino -propil) -25 -cloro -17 -(1H -indol -3 -ilmetil) -24
 -fenil -2 -tia -4,1) ,13,16,19 -pentaaza -triciclo
 [19,4,0,0*3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno -
 12,15,18 -triona



[00305] O Exemplo 25 foi preparado de acordo com o procedimento geral para a síntese de macrociclos peptídicos por meio de utilização dos seguintes materiais de partida: síntese de macrociclos peptídicos

Aminoácidos:

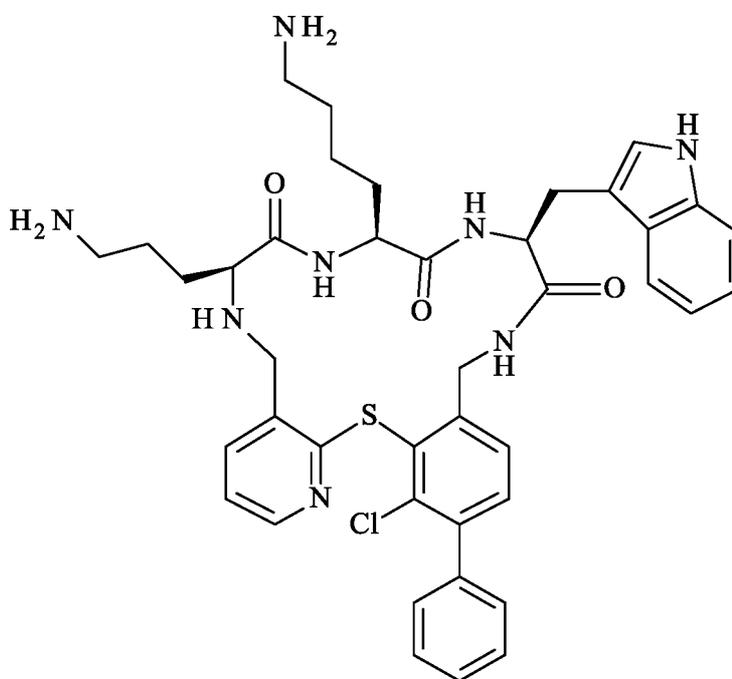
1. Fmoc-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-D-Orn(BOC)-OH.

Agente de ligação: Intermediário 23

MS (M+H)⁺: esperado 767,32; observado 767,33

Exemplo 26

(11S,14S,17S) -14 -(4 -Amino -butil) -11 -(3 - amino -propil) -25 -cloro -17 -(1H -indol -3 -ilmetil) -24 -fenil -2 -tia -4,1) ,13,16,19 -pentaaza -triciclo [19,4,0,0*3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno - 12,15,18 -triona



[00306] O Exemplo 26 foi preparado de acordo com o procedimento geral para Síntese de macrociclos peptídicos por meio de utilização dos seguintes materiais de partida:

Aminoácidos:

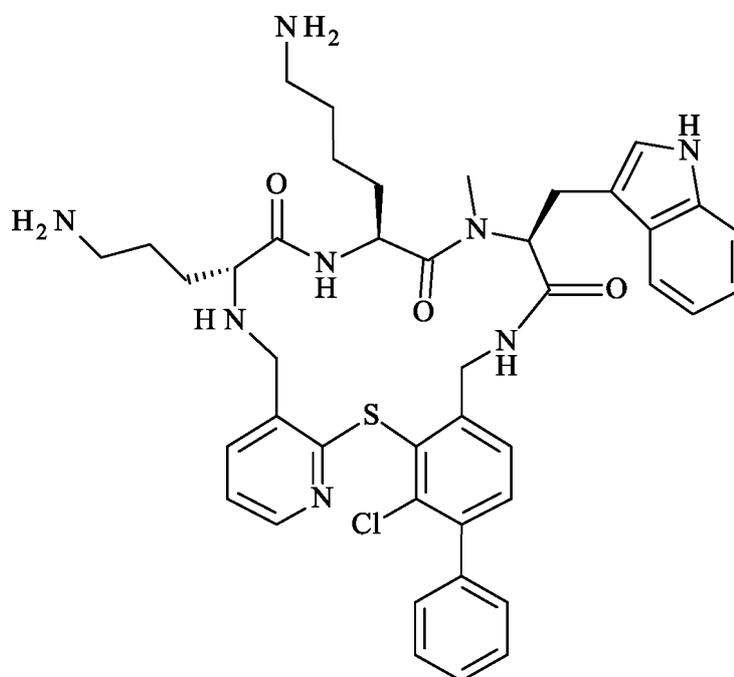
1. Fmoc-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Agente de ligação: Intermediário 23

MS (M+H)⁺: esperado 767,32; observado 767,32

Exemplo 27

(11R,14S,17S) -14 -(4 -Amino -butil) -11 -(3 -amino -propil) -25 -cloro -17 -(1H -indol -3 -ilmetil) -16 -metil -24 -fenil -2 -tia -4,1) ,13,16,19 -pentaaza -tricyclo [19,4,0,0*3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno -12,15,18 -triona



[00307] O Exemplo 27 foi preparado de acordo com o procedimento geral para Síntese de macrociclos peptídicos por meio de utilização dos seguintes materiais de partida:

Aminoácidos:

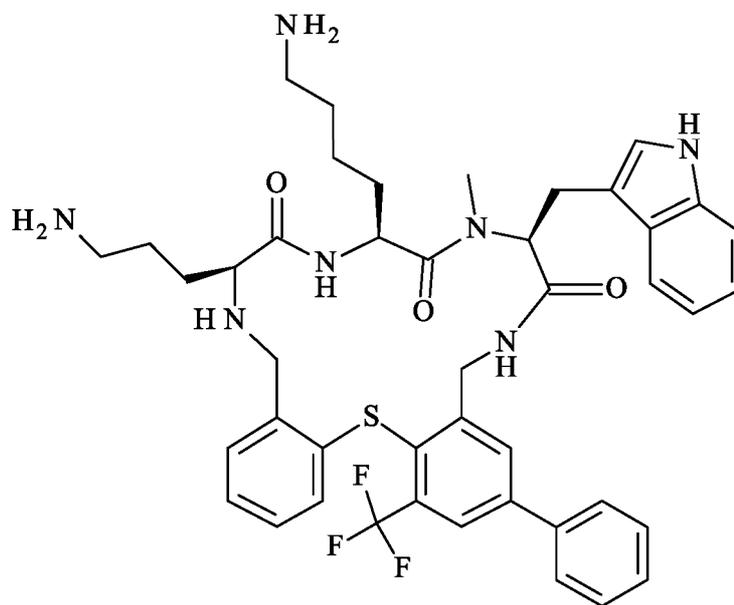
1. Fmoc-L-NMe-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-D-Orn(BOC)-OH.

Agente de ligação: Intermediário 23

MS (M+H)⁺: esperado 781,33; observado 781,34

Exemplo 28

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 - amino -propil) -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 -metil -6 - fenil -4 -trifluorometil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza - triciclo [19,4,0,0*3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 - hexaeno -11,14,17 -triona



[00308] O Exemplo 28 foi preparado de acordo com o procedimento geral para Síntese de macrociclos peptídicos por meio de utilização dos seguintes materiais de partida:

Aminoácidos:

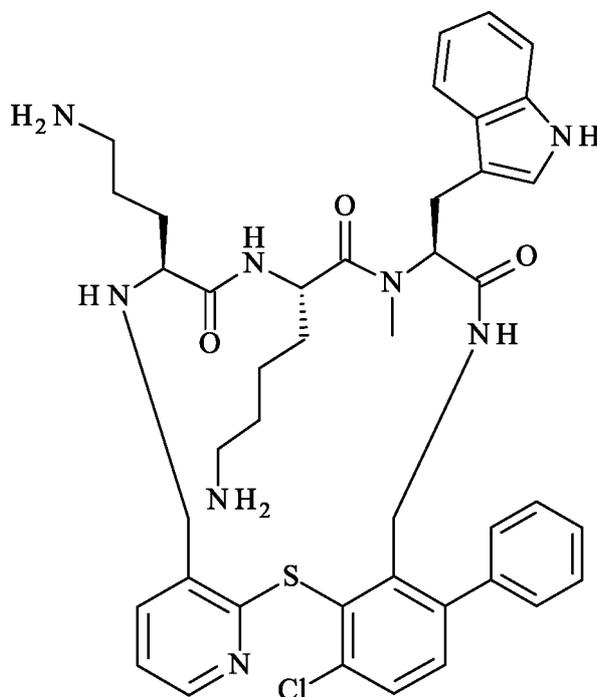
1. Fmoc-L-NMe-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Agente de ligação: Intermediário 24

MS (M+H)⁺: esperado 814,36; observado 814,37

Exemplo 29

(11S,14S,17S) -14 -(4 -Amino -butil) -11 -(3 -amino -propil) -25 -cloro -17 -(1H -indol -3 -ilmetil) -16 -metil -22 -fenil -2 -tia -4,1) ,13,16,19 -pentaaza -tricciclo [19,4,0,0*3,8*] pentacosa -1(25) ,3(8) ,4,6,21,23 -hexaeno -12,15,18 -triona



[00309] O Exemplo 29 foi preparado de acordo com o procedimento geral para Síntese de macrociclos peptídicos por meio de utilização dos seguintes materiais de partida:

Aminoácidos:

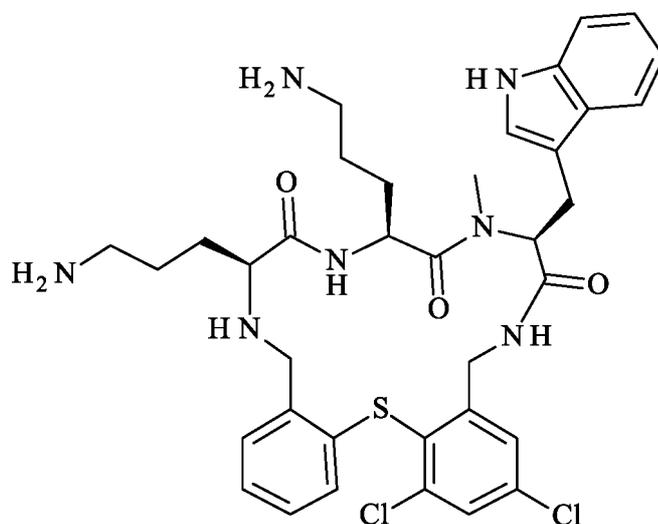
1. Fmoc-NMe-L-Trp (BOC) -OH,
2. Fmoc-L-Lys (BOC) -OH,
3. Fmoc-L-Orn (BOC) -OH.

Agente de ligação: Intermediário 25

MS (M+H⁺) : esperado 78) ,4; observado 781,3

Exemplo 3)

(12S,15S,18S) -15,18 -Bis -(3 -amino -propil) -
4,6 -dicloro -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 -metil -2 -
tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -tríciclo [19,4,0,0*3,8*]
pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno -11,14,17 -triona



[00310] O Exemplo 3) foi preparado de acordo com o procedimento geral para Síntese de macrociclos peptídicos por meio de utilização dos seguintes materiais de partida:

Aminoácidos:

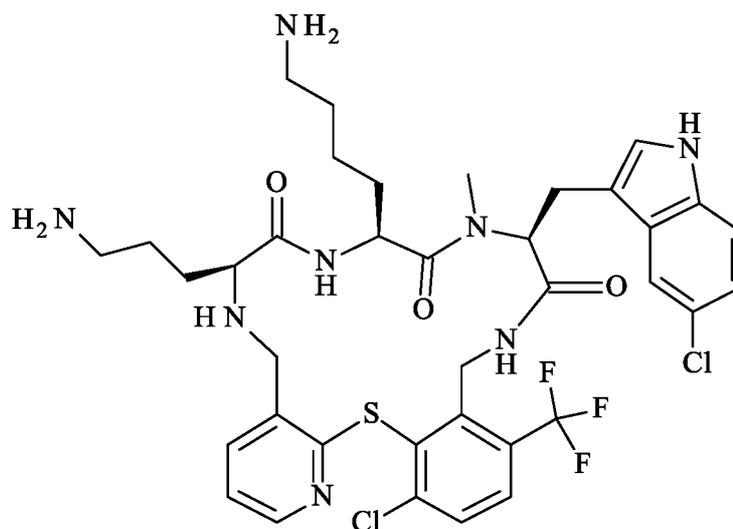
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Agente de ligação: Intermediário 15

MS (M+H)⁺: esperado 724,25; observado 724,2)

Exemplo 31

(11S,14S,17S) -14 -(4 -Amino -butil) -11 -(3 - amino -propil) -25 -cloro -17 -(5 -cloro -1H -indol -3 - ilmetil) -16 -metil -22 -trifluorometil -2 -tia -4,1) ,13,16,19 -pentaaza -triciclo [19,4,0,0*3,8*] pentacosa - 1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno -12,15,18 -triona



[00311] Exemplo 31 foi preparado de acordo com o procedimento geral para Síntese de macrociclos peptídicos por meio de utilização dos seguintes materiais de partida:

Aminoácidos:

1. Fmoc-L-NMe-5-Cl-Trp-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

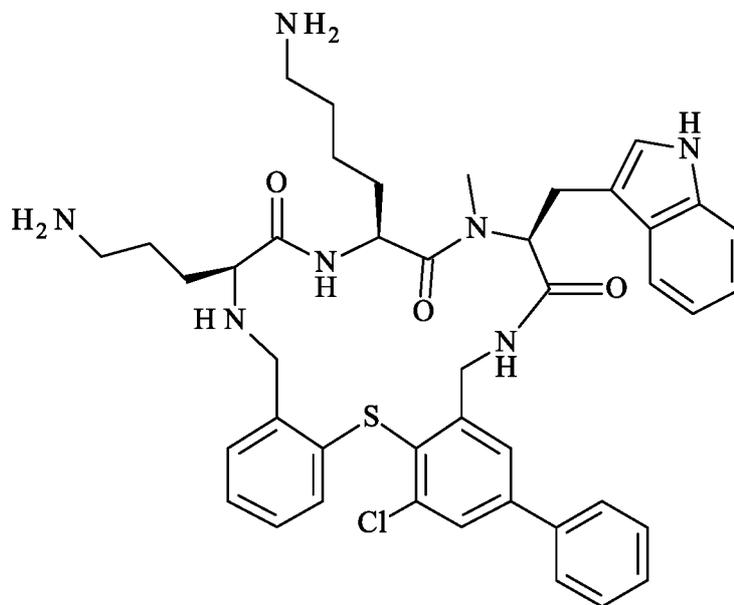
Agente de ligação: Intermediário 12

MS (M+H)⁺: esperado 807,25; observado 807,39

Exemplo 32

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 - amino -propil) -4 -cloro -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 -

metil -6 -fenil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -tricyclo
 [19,4,0,0*3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno -
 11,14,17 -triona



[00312] O Exemplo 32 foi preparado de acordo com o procedimento geral para acoplamento Suzuki de derivados de ácido bórico aos intermediários de macrociclos peptídicos por meio de utilização dos seguintes materiais de partida:

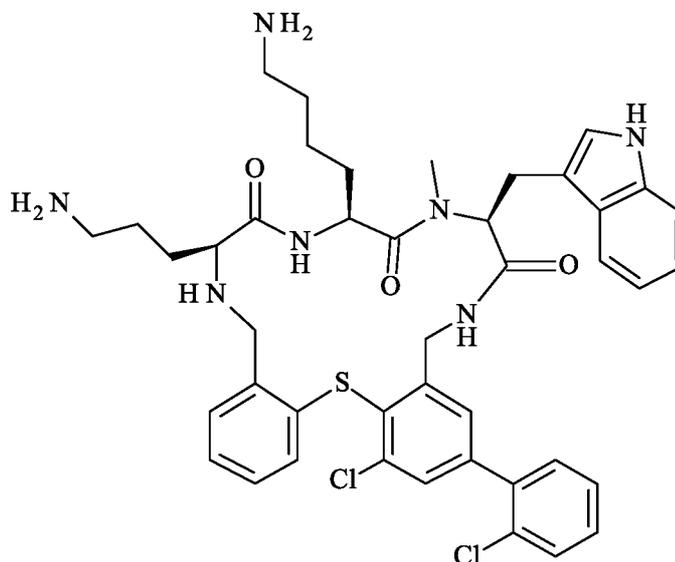
- Intermediário de Macrociclo: Intermediário 31
- Derivado de Ácido Borônico: ácido Fenilborônico

MS (M+H)⁺: esperado 780,34; observado 780,5

Exemplo 33

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 -
 amino -propil) -4 -cloro -6 -(2 -cloro -fenil) -12 -(1H -

indol -3 -ilmetil) -13 -metil -2 -tia -1) ,13,16,19 -
 tetraaza -tríciclo [19,4,0,0*3,8*] pentacosa -1(25)
 ,3,5,7,21,23 -hexaeno -11,14,17 -triona



[00313] O Exemplo 33 foi preparado de acordo com o procedimento geral para acoplamento Suzuki dos derivados de ácido bórico aos intermediários de macrociclos de peptídeos por meio de utilização dos seguintes materiais de partida:

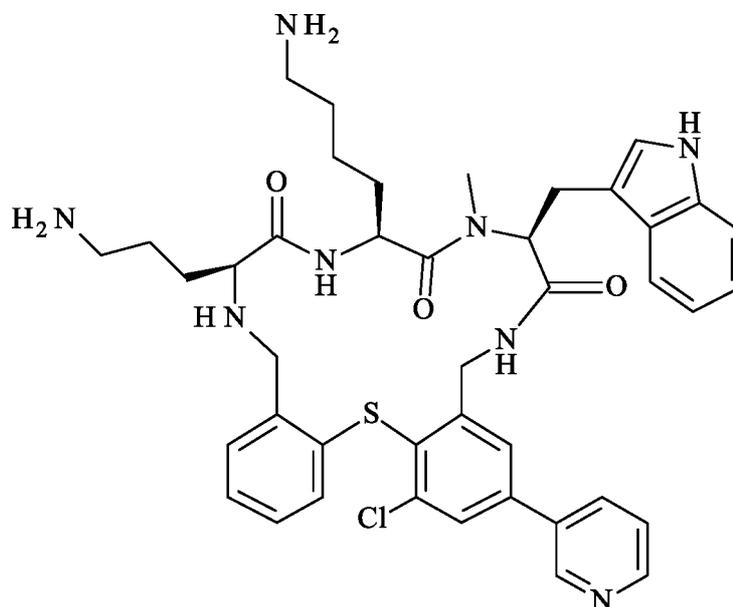
- Intermediário de Macrociclo: Intermediário 31
- Derivado de Ácido Borônico: ácido (2 - clorofenil) borônico

MS (M+H)⁺: esperado 814,30 ; observado 814,5

Exemplo 34

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 - amino -propil) -4 -cloro -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 - metil -6 -piridin -3 -il -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza - tríciclo [19,4,0,0*3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -

hexaeno -11,14,17 -triona



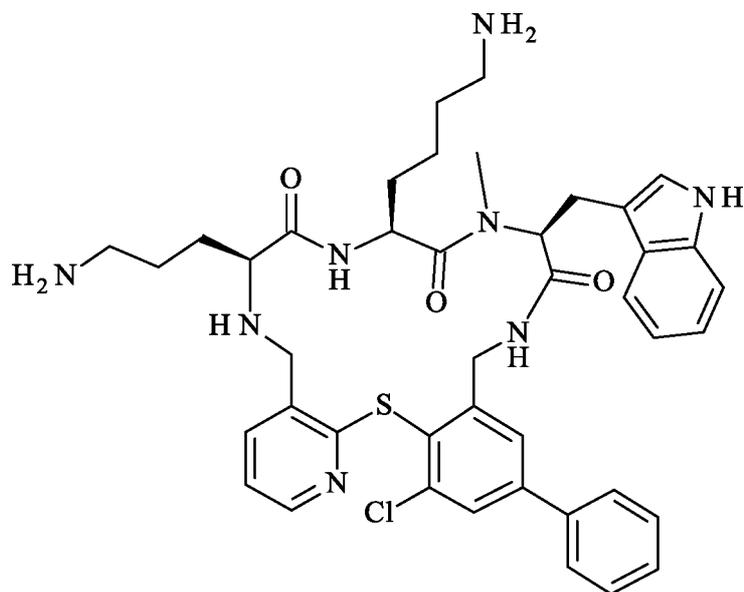
[00314] O Exemplo 34 foi preparado de acordo com o procedimento geral para acoplamento Suzuki dos derivados de ácido borônico para Intermediário de macrociclos peptídicos por meio de utilização dos seguintes materiais de partida:

- Intermediário de Macrociclo: Intermediário 31
- Derivado de Ácido Borônico: havido Piridin - 3 -il borônico

MS (M+H)⁺: esperado 781,33; observado 781,6

Exemplo 35

11 -(3 -amino -propil) -25 -cloro -17 -(1H -indol -3 -ilmetil) -16 -metil -23 -fenil -2 -tia -4,1) ,13,16,19 -pentaaza -triciclo [19,4,0,0*3,8*] pentacosa -1(25) ,3(8) ,4,6,21,23 -hexaeno -12,15,18 -triona



[00315] Exemplo 35 foi preparado de acordo com o procedimento geral para Síntese de macrociclos peptídicos por meio de utilização dos seguintes materiais de partida:

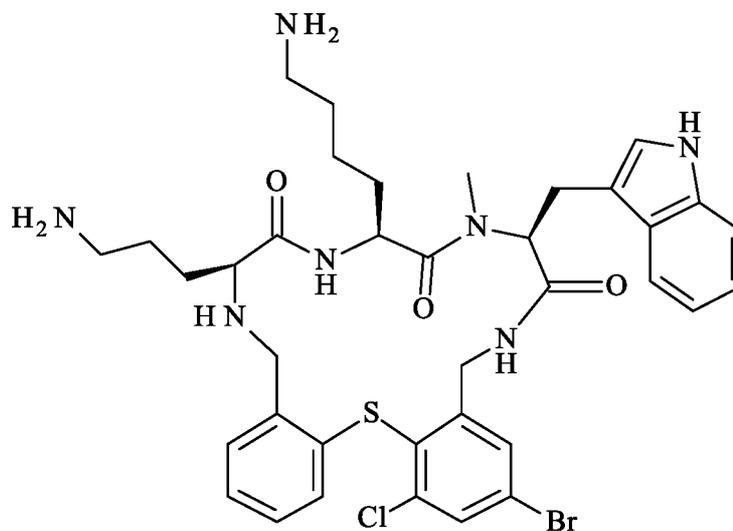
1. Fmoc -NMe -L -Trp(BOC) -OH,
2. Fmoc -L -Lys(BOC) -OH,
3. Fmoc -L -Orn(BOC) -OH.

Agente de ligação: Intermediário 26

MS ($M+H^+$) : esperado 780,4; observado 781,5

Exemplo 36

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 - amino -propil) -6 -bromo -4 -cloro -12 -(1H -indol -3 - ilmetil) -13 -metil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza - triciclo [19,4,0,0*3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 - hexaeno -11,14,17 -triona

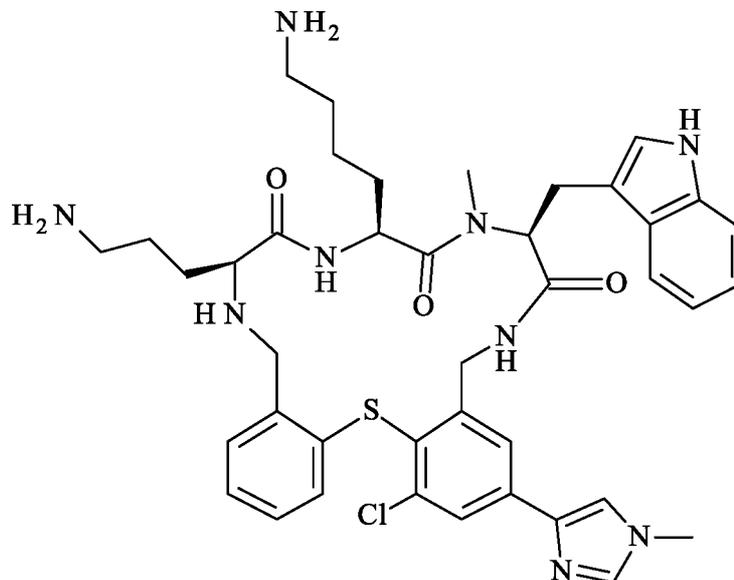


[00316] O Exemplo 36 foi preparado por meio de desproteção de BOC do intermediário 31,

MS (M+H)⁺: esperado 782,22; observado 782,3

Exemplo 37

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 - amino -propil) -4 -cloro -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 - metil -6 -(1 -metil -1H -imidazol -4 -il) -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -tricyclo [19,4,0,0*3,8*] pentacosa - 1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno -11,14,17 -triona



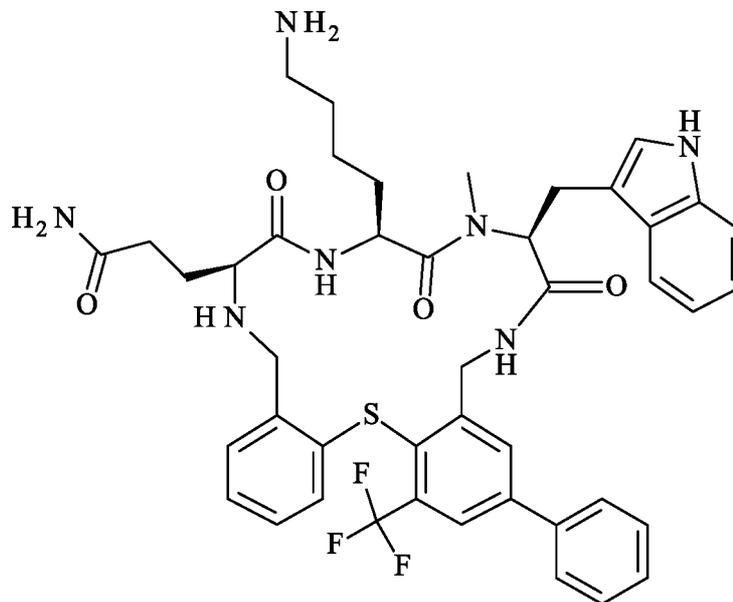
[00317] O Exemplo 37 foi preparado de acordo com o procedimento geral para acoplamento Suzuki dos derivados de ácido borônico para Intermediário de macrociclos peptídicos por meio de utilização dos seguintes materiais de partida:

- Intermediário de macrociclo: Intermediário 31
- Derivado de ácido borônico: 1 -metil -4 - (4,4,5,5 -tetrametil -1,3,2 -dioxaborolan -2 -il) -1H -imidazol

MS (M+H)⁺: esperado 784,34; observado 784,4

Exemplo 38

3 -[(11S,14S,17S) -14 -(4 -Amino -butil) -17 -(1H -indol -3 -ilmetil) -16 -metil -12,15,18 -trioxo -23 -fenil -25 -trifluorometil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -triciclo [19,4,0,0*3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaen -11 -il] -propionamida



[00318] O Exemplo 38 foi preparado de acordo com o procedimento geral para Síntese de macrociclos peptídicos por meio de utilização dos seguintes materiais de partida:

Aminoácidos:

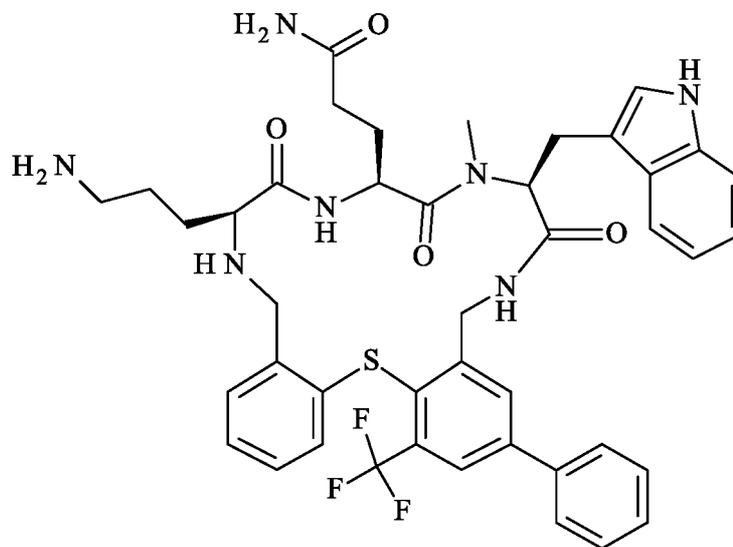
1. Fmoc-L-NMe-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Gln(TRT)-OH.

Agente de ligação: Intermediário 24

MS (M+H)⁺: esperado 828,34; observado 828,6

Exemplo 39

3 -[(11S,14S,17S) -11 -(3 -Amino -propil) -17 -
(1H -indol -3 -ilmetil) -16 -metil -12,15,18 -trioxo -23 -
fenil -25 -trifluorometil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -
tricyclo [19,4,0,0*3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -
hexaen -14 -il] -propionamida



[00319] O Exemplo 39 foi preparado de acordo com o procedimento geral para Síntese de macrociclos peptídicos por meio de utilização dos seguintes materiais de partida:

Aminoácidos:

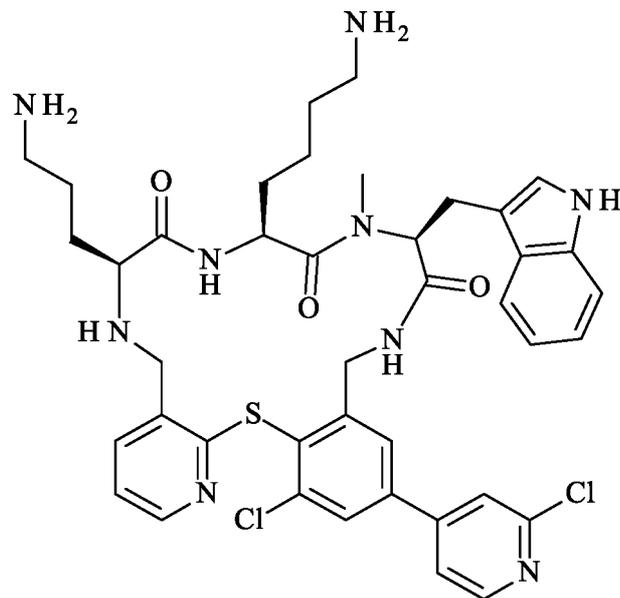
1. Fmoc-L-NMe-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Gln(TRT)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Agente de ligação: Intermediário 24

MS (M+H)⁺: esperado 814,33; observado 814,4

Exemplo 4)

(11S,14S,17S) -14 -(4 -Amino -butil) -11 -(3 - amino -propil) -25 -cloro -23 -(2 -cloro -piridin -4 -il) - 17 -(1H -indol -3 -ilmetil) -16 -metil -2 -tia -4,1) ,13,16,19 -pentaaza -triciclo [19,4,0,0*3,8*] pentacosa - 1(21) ,3,5,7,22,24 -hexaeno -12,15,18 -triona



[00320] O Exemplo 4) foi preparado de acordo com o procedimento geral para Síntese de macrociclos peptídicos por meio de utilização dos seguintes materiais de partida:

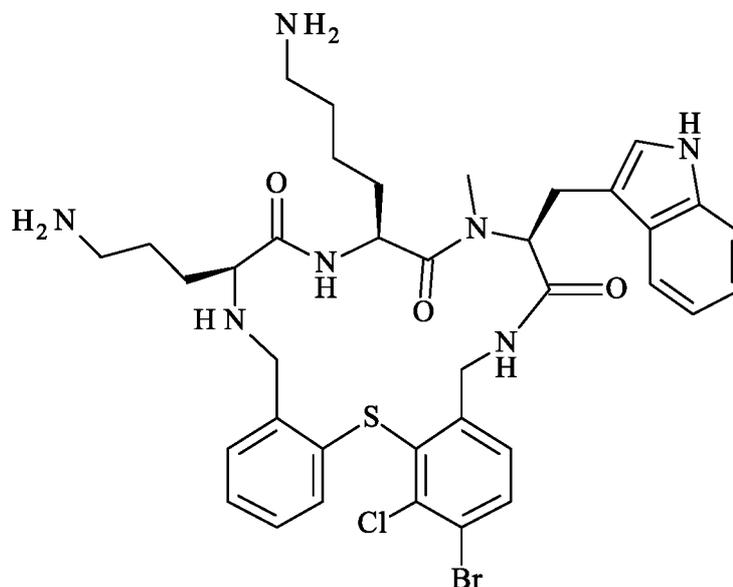
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Agente de ligação: Intermediário 27

MS ($M+H^+$) : esperado 815,8; observado 816,6

Exemplo 41

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 - amino -propil) -5 -bromo -4 -cloro -12 -(1H -indol -3 - ilmetil) -13 -metil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza - triciclo [19,4,0,0*3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 - hexaeno -11,14,17 -triona

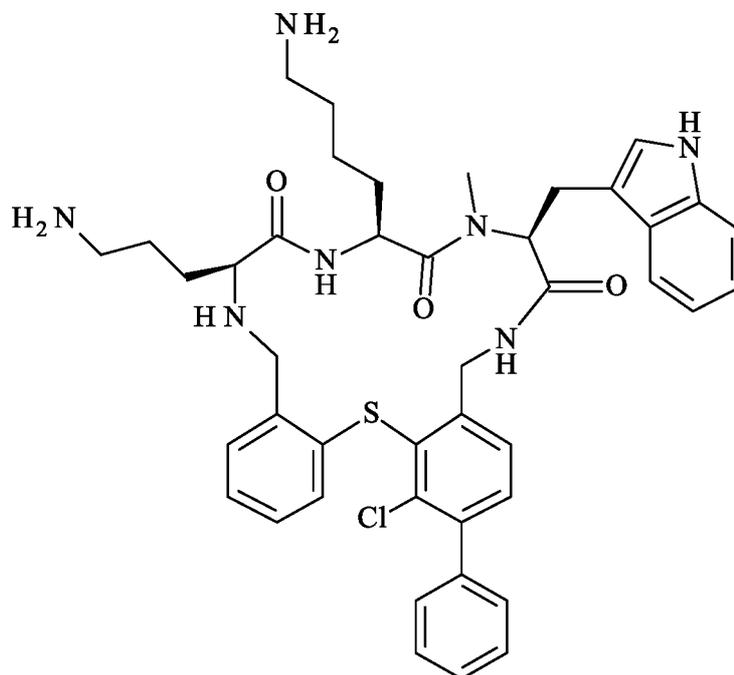


[00321] O Exemplo 41 foi preparado por meio de desproteção de BOC do intermediário 32,

MS (M+H)⁺: esperado 782,22; observado 782,5

Exemplo 42

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 - amino -propil) -4 -cloro -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 - metil -5 -fenil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -tríciclo [19,4,0,0*3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno - 11,14,17 -triona



[00322] O Exemplo 42 foi preparado de acordo com o procedimento geral para acoplamento Suzuki do derivado de ácido borônico to Peptide Intermediário de macrociclos por meio de utilização dos seguintes materiais de partida:

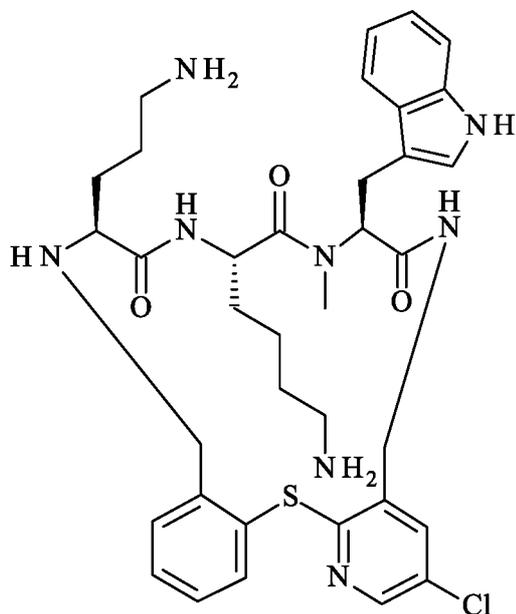
- Intermediário de macrociclo: Intermediário 32
- Derivado de ácido borônico: havido Fenil borônico

MS (M+H)⁺: esperado 78) ,34; observado 78) ,5

Exemplo 43

(8S,11S,14S) -8 -((1H -Indol -3 -il) metil) -11 - (4 -aminobutil) -14 -(3 -aminopropil) -3 -cloro -9 -metil - 5,6,8,9,11,12,15,16 -octa hidrobenzo [b] pirido [3,2 -p] [1,5,8,11,14] tiatetraazaciclo heptadecina -7,1) ,13(14H) -

triona

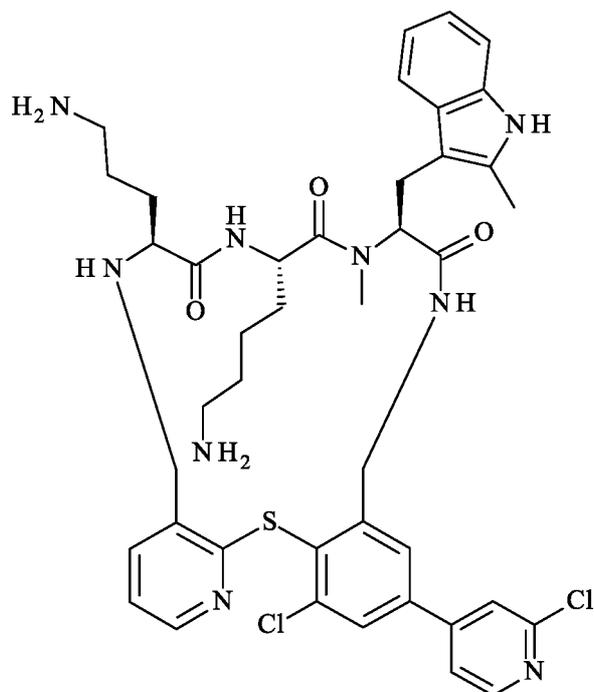


[00323] O material foi preparado em analogia ao procedimento geral for Síntese de macrociclos peptídicos utilizando-se os seguintes reagentes/condições: Aminoácidos: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Aminoação redutora: 1,2 eq. Intermediário 1) 6 em NMP/MeOH/AcOH 1:1:) ,012 na forma de mistura de solventes. Macrociclicização: 1,2 eq. HATU, 4 eq. DIPEA, em DCM sob a temperatura ambiente 1 h. Desproteção: DCM/TFA 1:1, então, concentração em vácuo e agitação com acetonitrila/água 1:1, O composto do título foi obtido na forma de uma espuma de cor amarelo claro(46 mg). MS ESI (m/z) : 705,5 [(M+H)⁺]

Exemplo 44

(11S,14S,17S) -14 -(4 -Amino -butil) -11 -(3 -amino -propil) -25 -cloro -23 -(2 -cloro -piridin -4 -il) -16 -metil -17 -(2 -metil -1H -indol -3 -ilmetil) -2 -tia -

4,1) ,13,16,19 -pentaaza -tríciclo [19,4,0,0*3,8*]
 pentacosa -1(25) ,3(8) ,4,6,21,23 -hexaeno -12,15,18 -
 triona



[00324] O Exemplo 44 foi preparado de acordo com o procedimento geral para Síntese de macrociclos peptídicos por meio de utilização dos seguintes materiais de partida:

1. ácido (S) -2 -(9H -Fluoren -9 -ilmetoxi carbonilamino) -3 -(2 -metil -1H -indol -3 -il) -propiônico,

2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,

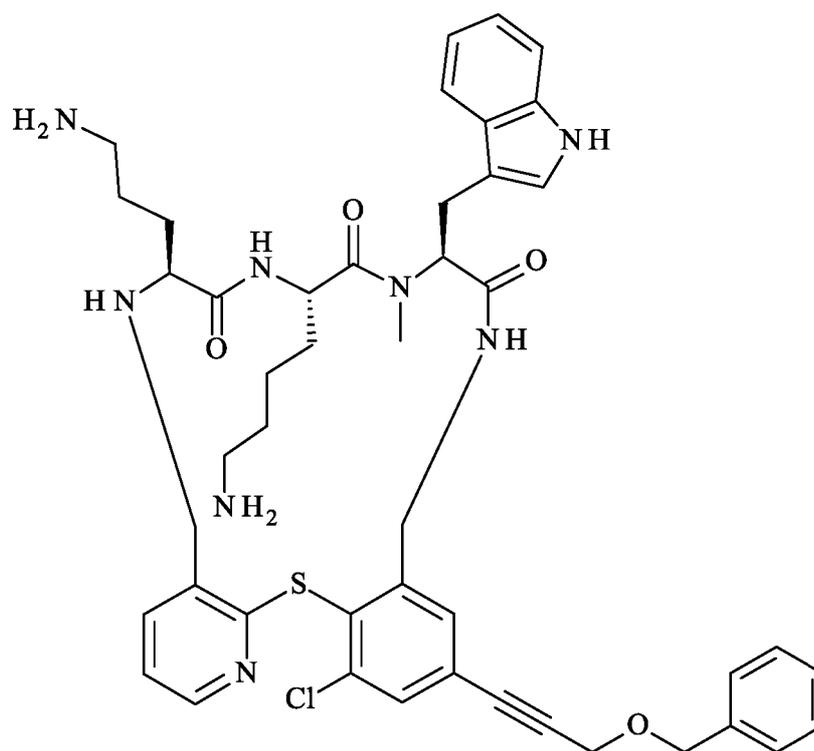
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Agente de ligação: Intermediário 27

MS (M+H⁺) : esperado 829,9; observado 83) ,3

Exemplo 45

(11S,14S,17S) -14 -(4 -Amino -butil) -11 -(3 - amino -propil) -23 -(3 -benziloxi -prop -1 -inil) -25 - cloro -17 -(1H -indol -3 -ilmetil) -16 -metil -2 -tia -4,1) ,13,16,19 -pentaaza -triciclo [19,4,0,0*3,8*] pentacosa - 1(25) ,3(8) ,4,6,21,23 -hexaeno -12,15,18 -triona



[00325] O Exemplo 45 foi preparado de acordo com o procedimento geral para Síntese de macrociclos peptídicos por meio de utilização dos seguintes materiais de partida:

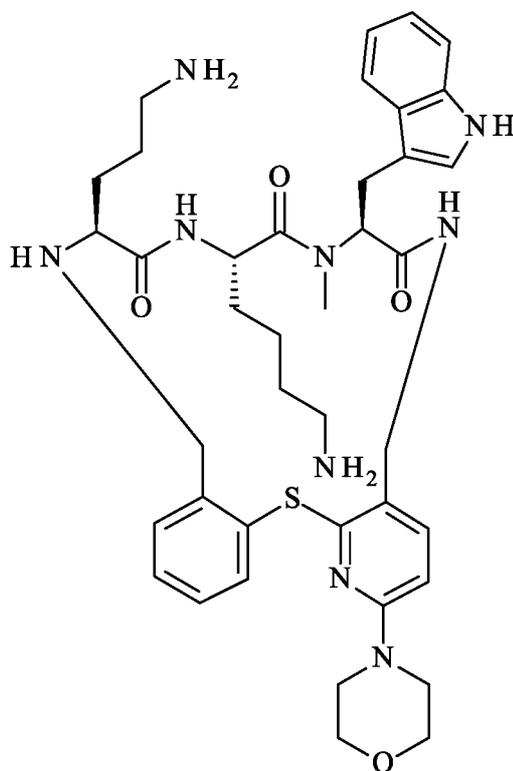
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Agente de ligação: Intermediário 28

MS (M+H⁺) : esperado 848,5; observado 849,4

Exemplo 46

(8S,11S,14S) -8 -((1H -Indol -3 -il) metil) -11 -
 (4 -aminobutil) -14 -(3 -aminopropil) -9 -metil -2 -
 morpholino -5,6,8,9,11,12,15,16 -octa hidrogeno[b]
 pirido[3,2 -p] [1,5,8,11,14] tiatetraazaciclo heptadecine -
 7,1) ,13(14H) -triona

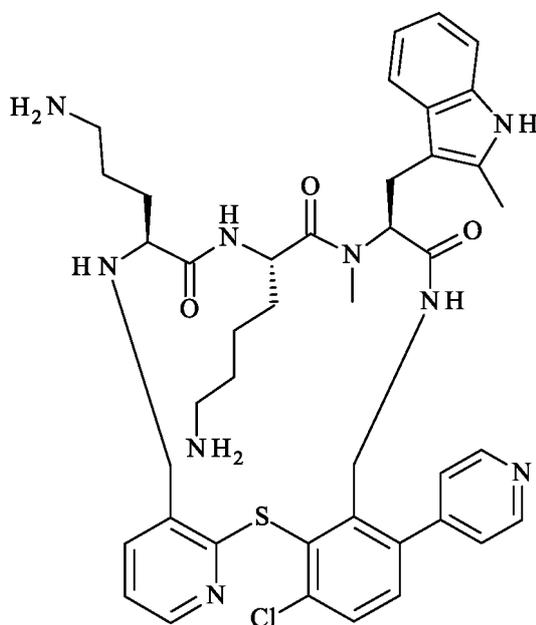


[00326] O material foi preparado em analogia ao procedimento geral para Síntese de macrociclos peptídicos utilizando-se os seguintes reagentes/condições: Aminoácidos: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Aminoação redutora: 0,9 eq. Intermediário 112 em NMP/MeOH/AcOH 1:1:0,012 na forma de mistura de solventes. Macrociclicização: 1,2 eq. HATU, 4 eq. DIPEA, em DCM sob a temperatura ambiente 1 h. Desproteção:

DCM/TFA 1:1, O composto do título foi obtido na forma de um pó de cor branca (16 mg). MS ESI (m/z) : 756,6 [(M+H)⁺]

Exemplo 47

(11S,14S,17S) -14 -(4 -Amino -butil) -11 -(3 - amino -propil) -25 -cloro -16 -metil -17 -(2 -metil -1H - indol -3 -ilmetil) -22 -piridin -4 -il -2 -tia -4,1) ,13,16,19 -pentaaza -tríciclo [19,4,0,0*3,8*] pentacosa - 1(25) ,3(8) ,4,6,21,23 -hexaeno -12,15,18 -triona



[00327] O Exemplo 47 foi preparado de acordo com o procedimento geral para Síntese de macrociclos peptídicos por meio de utilização dos seguintes materiais de partida:

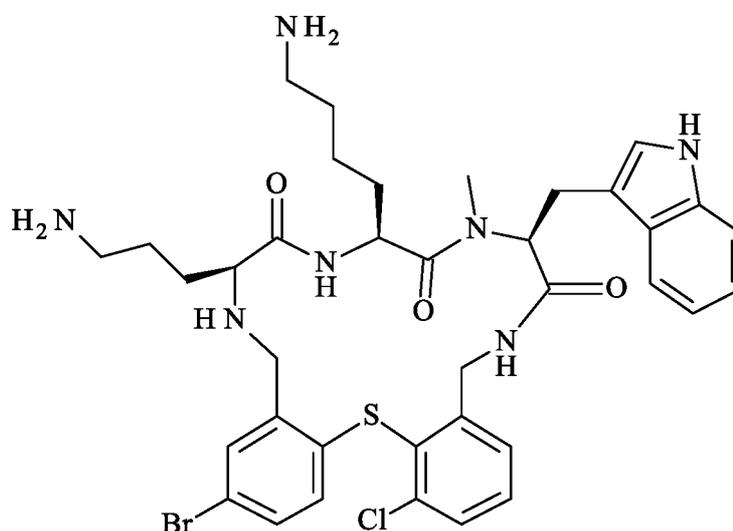
1. ácido (S) -2 -(9H -Fluoren -9 - ilmetoxicarbonilamino) -3 -(2 -metil -1H -indol -3 -il) - propiônico,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Agente de ligação: Intermediário 29

MS (M+H⁺) : esperado 795,4; observado 796,4

Exemplo 48

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 - amino -propil) -23 -bromo -4 -cloro -12 -(1H -indol -3 - ilmetil) -13 -metil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza - triciclo [19,4,0,0*3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 - hexaeno -11,14,17 -triona

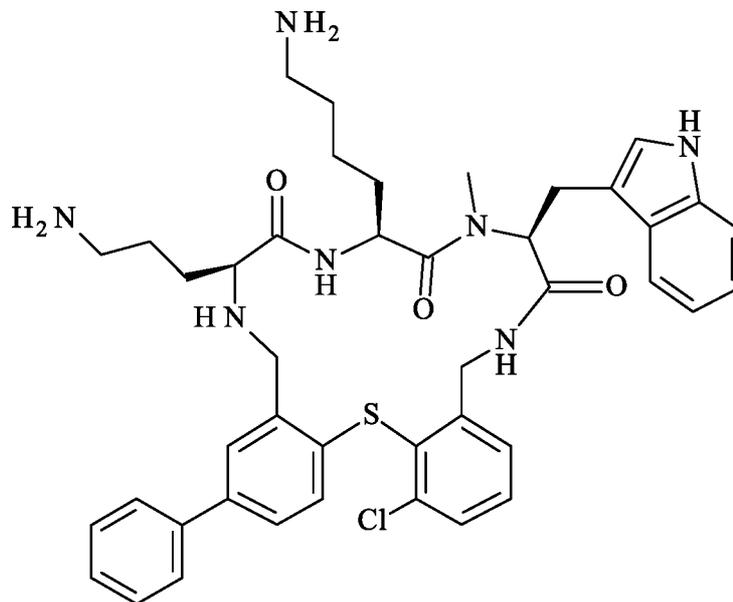


[00328] O Exemplo 48 foi preparado por meio de desproteção de BOC do intermediário 33,

MS (M+H)⁺: esperado 782,22; observado 782,2

Exemplo 49

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 - amino -propil) -4 -cloro -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 - metil -23 -fenil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -triciclo [19,4,0,0*3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno - 11,14,17 -triona

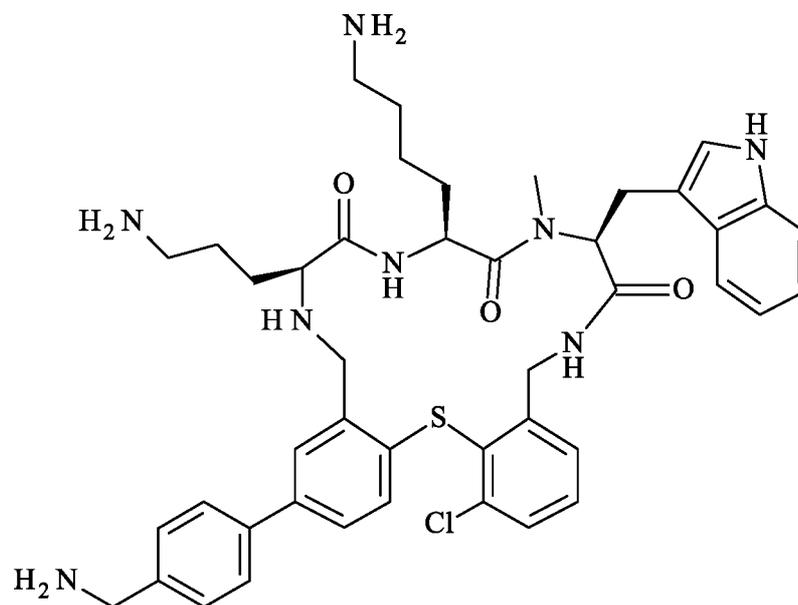


[00329] O Exemplo 49 foi preparado de acordo com o procedimento geral para acoplamento Suzuki dos derivados de ácido borônico para Intermediários Macrociclos Peptídicos por meio de utilização dos seguintes materiais de partida:

- Intermediário de macrociclo: Intermediário 33
- Derivado de ácido borônico: Fenil borônico
MS (M+H)⁺: esperado 78) ,34; observado 78) ,5

Exemplo 50

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -23 -(4 -aminometil -fenil) -18 -(3 -amino -propil) -4 -cloro -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 -metil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -tríciclo [19,4,0,0*3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno -11,14,17 -triona

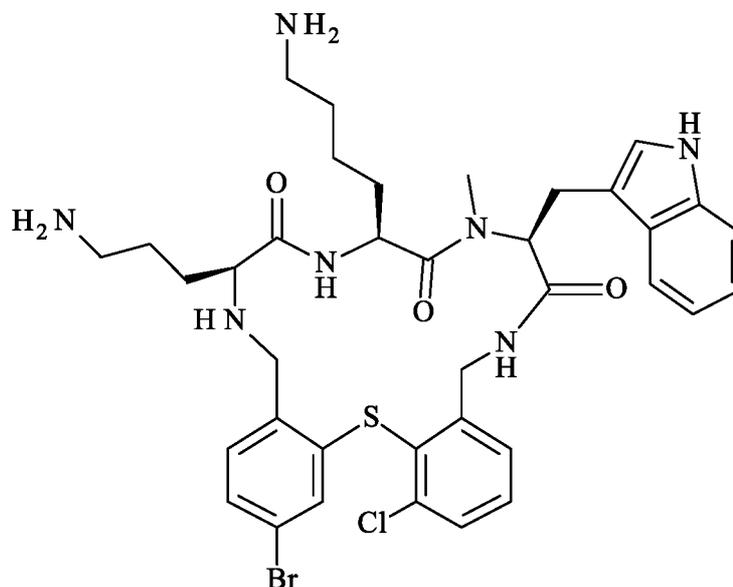


[00330] O Exemplo 5) foi preparado de acordo com o procedimento geral para acoplamento Suzuki dos derivados de ácido borônico para Intermediários Macrociclos Peptídicos por meio de utilização dos seguintes materiais de partida:

- Intermediário de macrociclo: Intermediário 33
- Derivado de ácido borônico: ácido (4 - ((terc -butoxicarbonil) amino) metil) fenil) borônico
MS (M+H)⁺: esperado 809,36; observado 809,7

Exemplo 51

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 - amino -propil) -24 -bromo -4 -cloro -12 -(1H -indol -3 - ilmetil) -13 -metil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza - triciclo [19,4,0,0*3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 - hexaeno -11,14,17 -triona

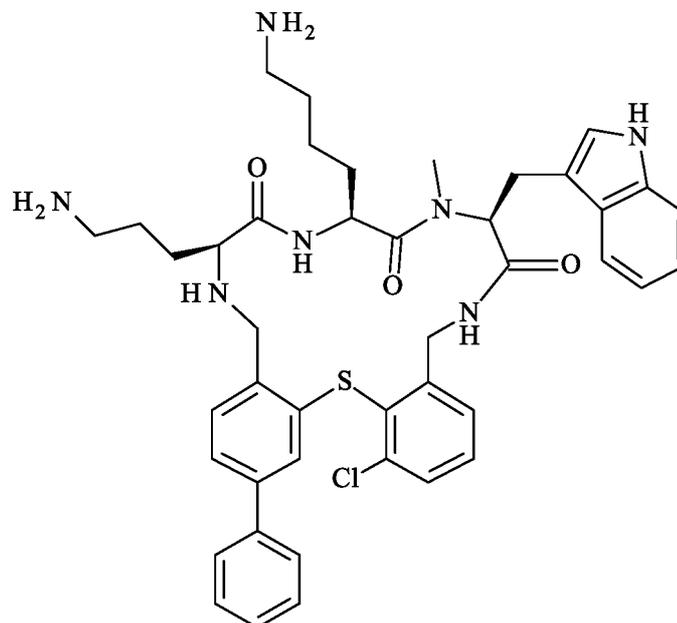


[00331] O Exemplo 51 foi preparado por meio de desproteção de BOC do intermediário 34,

MS (M+H)⁺: esperado 782,22; observado 782,3

Exemplo 52

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 - amino -propil) -4 -cloro -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 - metil -24 -fenil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -tricyclo [19,4,0,0*3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno - 11,14,17 -triona



[00332] O Exemplo 52 foi preparado de acordo com o procedimento geral para acoplamento Suzuki de derivados de ácido borônico a Intermediários de macrociclos de Peptídeos por meio de utilização dos seguintes materiais de partida:

- Intermediário de macrociclo: Intermediário 34
- Derivado de ácido borônico: ácido Fenilborônico

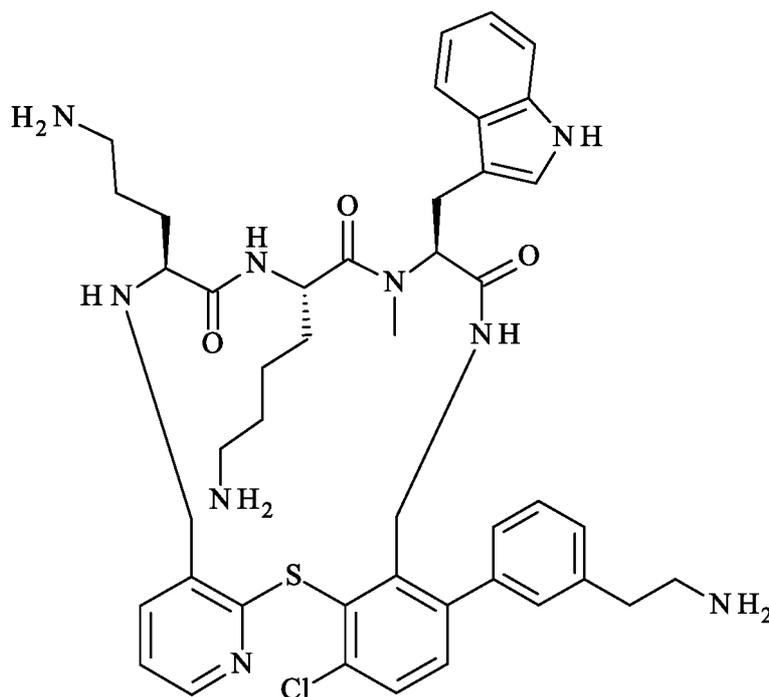
MS (M+H)⁺: esperado 780,34; observado 780,5

Exemplo 53

4 -[(11S,14S,17S) -14 -(4 -Amino -butil) -11 -(3 -amino -propil) -25 -cloro -16 -metil -17 -(2 -metil -1H -indol -3 -ilmetil) -12,15,18 -trioxo -2 -tia -4,1) ,13,16,19 -pentaaza -triciclo [19,4,0,0*3,8*] pentacosa -1(25) ,3(8) ,4,6,21,23 -hexaen -23 -il] -benzeno

Exemplo 54

(11S,14S,17S) -14 -(4 -Amino -butil) -22 -[3 -(2 -amino -etil) -fenil] -11 -(3 -amino -propil) -25 -cloro -17 -(1H -indol -3 -ilmetil) -16 -metil -2 -tia -4,1) ,13,16,19 -pentaaza -triciclo [19,4,0,0*3,8*] pentacosa -1(25) ,3(8) ,4,6,21,23 -hexaeno -12,15,18 -triona

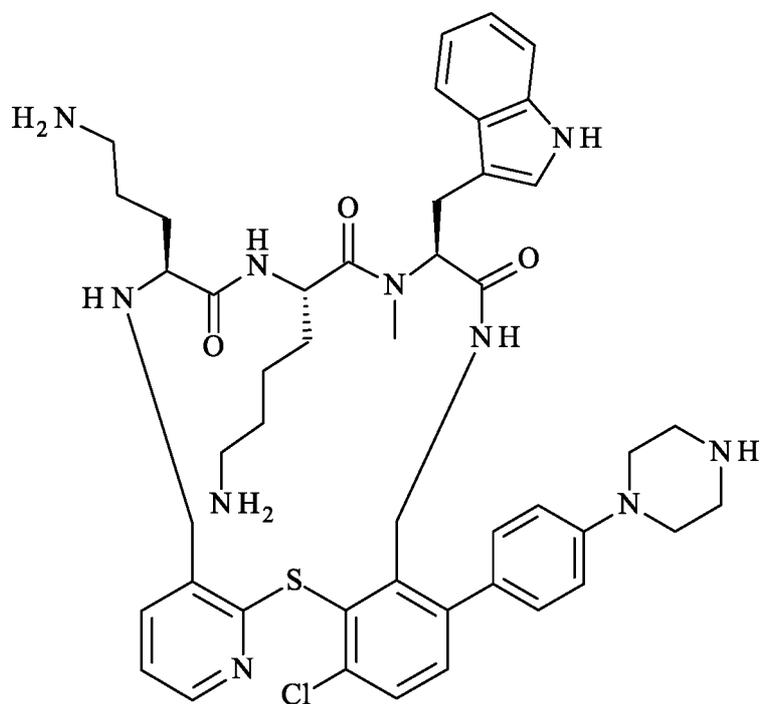


[00334] O Exemplo 54 foi preparado de acordo com o procedimento geral para acoplamento Suzuki de derivados de ácido borônico a intermediários de macrociclos de peptídeos por meio de utilização dos seguintes materiais de partida:

- Intermediário de macrociclo: Intermediário 35
 - Derivado de ácido borônico: ácido (3 -(2 -((terc -butoxicarbonil) amino) etil) fenil) borônico
- MS (M+H⁺) : esperado 823,4; observado 824,3

Exemplo 55

(11S,14S,17S) -14 -(4 -Amino -butil) -11 -(3 - amino -propil) -25 -cloro -17 -(1H -indol -3 -ilmetil) -16 -metil -22 -(4 -piperazin -1 -il -fenil) -2 -tia -4,1) ,13,16,19 -pentaaza -tríciclo [19,4,0,0*3,8*] pentacosa - 1(25) ,3(8) ,4,6,21,2 -hexaeno -12,15,18 -triona



[00335] O Exemplo 55 foi preparado de acordo com o procedimento geral para acoplamento Suzuki dos derivados de ácido borônico para Intermediários Macrociclos Peptídicos por meio de utilização dos seguintes materiais de partida:

- Intermediário de macrociclo: Intermediário 35
- Derivado de ácido borônico: ácido [4 -(4 - terc -butoxicarbonilpiperazin -1 -il) fenil] borônico

MS (M+H⁺) : esperado 864,4; observado 865,4

Exemplo 56

Teste de susceptibilidade antimicrobiana: Determinação de Concentração Inibidora Mínima (MIC)

[00336] A atividade antimicrobiana *in vitro* dos compostos foi determinada através de metodologia de concentração inibidora mínima de micro caldo (MIC) realizada de acordo com as diretrizes do Clinical and Laboratory Standard Institute guidelines (CLSI - M) 7 -A9 Jan 2) 12, *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard - Ninth Edition, Clinical e Laboratory Standards Institute, Wayne/PA, US* e the CLSI - M1)) -S24 Jan 2) 14, *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Approved Standard - Fourth Informational Supplement, Clinical e Laboratory Standards Institute, Wayne/PA, US*).

[00337] A solução de estoque do composto foi recém preparada em 1) x a concentração máxima requerida para a determinação da CIM, ou seja, a 1280 mg / L, por reconstituição do composto anidro em 50: 50 água: DMSO.

[00338] Utilizaram-se placas de micro titulação de 96 poços não tratados de poliestireno para a preparação de painel contendo o composto em série duplo diluído em duas vezes a concentração final do teste (por exemplo, na faixa de 64 a), 06 µg / ml) Meio de caldo Mueller Hinton ajustado em cátions (CAMHB).

[00339] O inóculo foi preparado pelo "método de suspensão direta da colônia". Colônias de *P. aeruginosa*

ATCC27853 ou de isolados clínicos foram suspensas em soro fisiológico e ajustadas para 0.5 McFarland, diluídas 100 vezes em caldo CAMHB e 50 µl adicionado a cada poço (concentração final de células ~ $5 \times 10^{(5)}$ CFU/ml e Volume final/poço de 100 µl). As placas de micro titulação foram seladas e incubadas sob $35 \pm 2^\circ\text{C}$.

[00340] Os valores de CIMs foram lidos após 20 horas de incubação e registrados como a menor concentração do antimicrobiano que inibe mais ou igual a 80% de crescimento do organismo, detectado a olho nu e usando-se uma leitora de densidade óptica de placa de micro titulação (OD 600 nm).

[00341] A Tabela 1 proporciona a concentração inibidora mínima (MIC) em microgramas por mililitro dos compostos da presente invenção obtida contra a *P. aeruginosa* ATCC27853 (Tabela 1).

Exemplo 57

Teste de susceptibilidade antimicrobiana: Determinação da Concentração Inibidora de Crescimento (IC50) de 50%)

[00342] A atividade antimicrobiana *in vitro* dos compostos foi determinada de forma alternativa de acordo com o procedimento exposto em seguida>

[00343] O ensaio utilizou um meio de caldo Iso-Sensitest de 10 pontos para medir quantitativamente a atividade *in vitro* dos compostos contra *P. aeruginosa* NCTC11454.

[00344] Os compostos de estoque em DMSO foram diluídos em série duas vezes (por exemplo, a faixa de 50 a

0,097 μM de concentração final) em placas de microtitulação de 384 poços e inoculados com 49 μl da suspensão bacteriana em meio Iso-Sensitest de modo a ter uma concentração de células final de $\sim 5 \times 10^{(5)}$ CFU/ml em um volume/poço final de 50 μl /poço. As placas de microtitulação foram incubadas sob $35 \pm 2^\circ\text{C}$.

[00345] O crescimento de células bacterianas foi determinado com a medição da densidade óptica em $\lambda = 600$ nm a cada 20 minutos ao longo de um curso de tempo de 16 h.

[00346] A inibição do crescimento foi calculada durante o crescimento logarítmico das células bacterianas com a determinação da concentração inibindo-se 50% (IC50) e 90% (IC90) do crescimento.

[00347] A Tabela 2 proporciona as concentrações inibidoras de crescimento de 50% (IC50) em micro mols por litro dos compostos da presente invenção obtidos contra a *P. aeruginosa* NCTC11454.

[00348] Compostos particulares da presente invenção exibem uma IC50 (*P. aeruginosa* NCTC11454) ≤ 25 $\mu\text{mol/l}$.

[00349] Compostos mais particulares da presente invenção exibem uma IC50 (*P. aeruginosa* NCTC11454) ≤ 10 $\mu\text{mol/l}$.

[00350] Os compostos mais particulares da presente invenção exibem uma IC50 (*P. aeruginosa* NCTC11454) ≤ 5 $\mu\text{mol/l}$.

Exemplo	MIC ATCC27853 [µg/ml]	Exemplo	MIC ATCC27853 [µg/ml]
1	-	29	32
2	32	30	-
3	>64	31	-
4	-	32	-
5	-	33	-
6	-	34	-
7	-	35	-
8	-	36	-
9	-	37	32
10	-	38	-
11	16	39	-
12	32	40	-
13	16	41	-
14	-	42	-
15	32	43	-
16	32	44	-
17	32	45	-
18	32	46	-
19	32	47	-
20	32	48	-
21	32	49	-
22	-	50	-
23	32	51	-
24	-	52	-
25	-	53	-
26	-	54	-
27	-	55	-
28	8		

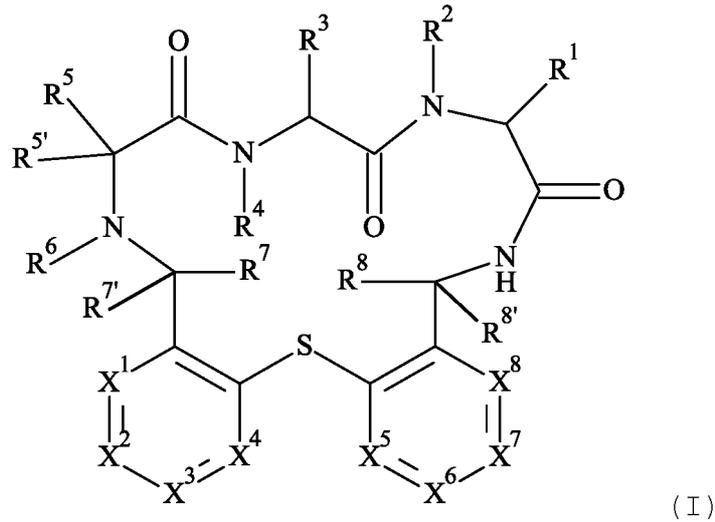
[00351] Tabela 1. Concentração inibidora mínima (MIC) em microgramas por mililitro dos compostos da presente invenção obtidos contra a *P. aeruginosa* ATCC27853,

Exemplo	IC50 NCTC11454 [µmol/l]	Exemplo	IC50 NCTC11454 [µmol/l]
1	31,98	29	
2	>5) , 0)	30	11,12
3	-	31	25,36
4	12,56	32	7,15
5	24,37	33	9,02
6	22,66	34	27,81
7	7,62	35	8,1
8	13,21	36	12,53
9	24,52	37	95,7
10	1) , 68	38	14,52
11	-	39	23,5
12	-	40	25,08
13	-	41	6,5
14	24,34	42	3,47
15	31,98	43	22,92
16	-	44	27
17	-	45	6,07
18	-	46	2) , 32
19	-	47	2,75
20	-	48	14,16
21	-	49	1) , 76
22	1) , 11	50	8,47
23	-	51	12,31
24	22,43	52	11,64
25	25,27	53	3) , 08
26	23,71	54	29,14
27	11,35	55	26,62
28	8,8		

[00352] Tabela 2. Concentrações de 50% de inibição do crescimento (IC50) em micro mols por litro do composto da presente invenção obtido contra *P. aeruginosa* NCTC11454.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I) para o uso no tratamento ou prevenção de infecções e enfermidades resultantes causadas pelas espécies *Pseudomonas aeruginosa*



em que:

X^1 é compreendido por C-R¹¹ ou N;

X^2 é compreendido por C-R¹² ou N;

X^3 é compreendido por C-R¹³ ou N;

X^4 é compreendido por C-R¹⁴ ou N, com a condição de que não mais do que três de X^1 , X^2 , X^3 e X^4 sejam N;

X^5 é compreendido por C-R¹⁵ ou N;

X^6 é compreendido por C-R¹⁶ ou N;

X^7 é compreendido por C-R¹⁷ ou N;

X^8 é compreendido por C-R¹⁸ ou N, com a condição de que não mais do que três de X^5 , X^6 , X^7 e X^8 são compreendidos por N;

R^1 é compreendido por $-(CH_2)_m$ -heteroarila opcionalmente substituído por um ou mais halo ou C₁₋₇-alquila;

R^2 , R^4 e R^6 são cada um deles selecionados individualmente a partir de hidrogênio ou C_{1-7} -alquila;

R^3 e R^5 são cada um deles selecionados independentemente a partir de hidrogênio, $-C_{1-7}$ -alquila, hidroxil $-C_{1-7}$ -alquila, $-(CH_2)_m-NR^{21}$, $-(CH_2)_m-C(O)NR^{21}$, $-(CH_2)_m-CF_2-(CH_2)_m-NR^{21}$, $-(CH_2)_m-NH-C(O)-(CH_2)_m-NR^{21}$ ou $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-NR^{21}$, $-(CH_2)_m-NH-C(NH)-NR^{21}$, $-(CH_2)_m-NH-C(O)-OR^{21}$, $-(CH_2)_o-C_{3-7}$ -cicloalquila, $-(CH_2)_o$ -hetero cicloalquila, $-(CH_2)_o$ -heteroarila, $-(CH_2)_o$ -aril, em que cicloalquila, hetero cicloalquila, heteroarila e aril são opcionalmente substituído por halo, ciano, C_{1-7} -alquila, C_{1-7} -haloalquila, C_{1-7} -hidroxialquila, C_{1-7} -alcoxi ou aril;

$R^{5'}$ é compreendido por hidrogênio ou C_{1-7} -alquila;

R^7 , $R^{7'}$ e R^8 , $R^{8'}$ são cada um deles selecionados individualmente a partir de hidrogênio ou C_{1-7} -alquila;

R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} e R^{18} são cada um deles selecionados individualmente a partir de hidrogênio, halogênio, C_{1-7} -alquila, C_{1-7} -haloalquila, hidroxil C_{1-7} -hidroxialquila, C_{1-7} -alcoxi, C_{1-7} -halo alcoxi, $-NR^{24}R^{25}$, C_{1-7} -alquila $-NR^{24}R^{25}$, aril $-C_{1-7}$ -alquila $-O-C_{1-7}$ -alquilil-, aril e heteroarila, em que aril e heteroarila são opcionalmente substituídos por um, dois ou três substituintes selecionados a partir da lista de halogênio, ciano, C_{1-7} -alquila C_{1-7} -haloalquila, hidroxil C_{1-7} -alcoxi, $-NR^{24}R^{25}$, C_{1-7} -alquila $-NR^{24}R^{25}$, $-CO-NH-(CH_2)_n-NR^{24}R^{25}$, $-CO-NH-(CH_2)_r-OH$, $-CO-NH-(CH_2)_o$ -hetero cicloalquila, $-CO-OH$, $-O-C_{1-7}$ -hidroxialquila, $-O-(CH_2)_r-CO-OH$, $-SO_2-C_{1-7}$ -alquila, $-SO_2-NR^{24}R^{25}$, hetero cicloalquila, $-O$ -hetero cicloalquila e

hetero cicloalquila substituído por C₁₋₇-alquila ou oxo;

R²¹ e R²² são selecionados cada um individualmente a partir de hidrogênio, C₁₋₇-alquila e benzil;

R²¹ e R²³ são cada um deles selecionados individualmente a partir de hidrogênio e C₁₋₇-alquila;

m é compreendido por 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

n é compreendido por 2, 3, 4, 5 ou 6;

o é compreendido por) , 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8;

ou um sal farmacêuticamente aceitável dos mesmos.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que:

X¹ é compreendido por CR¹¹ ou N,

X² é compreendido por CR¹² ou N,

X³ é compreendido por CR¹³ ou N,

X⁴ é compreendido por CR¹⁴ ou N, com a condição de que não mais do que dois de X¹, X², X³ e X⁴ são compreendidos por N;

X⁵ é compreendido por CR¹⁵ ou N,

X⁶ é compreendido por CR¹⁶ ou N,

X⁷ é compreendido por CR¹⁷ ou N,

X⁸ é compreendido por CR¹⁸ ou N, com a condição de que não mais do que dois de X⁵, X⁶, X⁷ e X⁸ são compreendidos por N;

R¹ é compreendido por -(CH₂)_m-heteroarila opcionalmente substituído por um ou mais halo ou C₁₋₇-alquila;

R², R⁴ e R⁶ são cada um deles selecionados

individualmente a partir de hidrogênio ou C₁₋₇-alquila;

R³ é compreendido por -(CH₂)_m-NR²¹R²¹;

R⁵ é compreendido por -(CH₂)_m-NR²²R²³ ou -(CH₂)_o-hetero cicloalquila, em que heterociclo alquila é opcionalmente substituído por halo ou C₁₋₇-alquila;

R⁷ e R⁸ são compreendidos por hidrogênio;

R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ e R¹⁸ são cada um deles selecionados individualmente a partir de hidrogênio, halogênio, C₁₋₇-alquila, C₁₋₇-haloalquila, hidroxil, C₁₋₇-hidroxil alquila, C₁₋₇-alcoxi, C₁₋₇-haloalcoxi, -NR²⁴R²⁵, C₁₋₇-alquila -NR²⁴R²⁵, aril -C₁₋₇-alquila -O-C₁₋₇-alquilil-, aril e heteroarila, em que aril e heteroarila são opcionalmente substituídos por um, dois ou três substituintes selecionado a partir da lista de halogênio, ciano, C₁₋₇-alquila C₁₋₇-haloalquila, hidroxil, C₁₋₇-alkoxil, -NR²⁴R²⁵, C₁₋₇-alquila -NR²⁴R²⁵, -CO-NH-(CH₂)_n-NR²⁴R²⁵, -CO-NH-(CH₂)_r-OH, -CO-NH-(CH₂)_o-hetero cicloalquila, -CO-OH, -O-C₁₋₇-hidroxil alquila, -O-(CH₂)_o-CO-OH, -SO₂-C₁₋₇-alquila, -SO₂-NR²⁴R²⁵, hetero cicloalquila, -O-hetero cicloalquila e hetero cicloalquila substituído por C₁₋₇-alquila ou oxo;

R²¹, R²¹, R²² e R²³ são compreendidos por hidrogênio;

R²⁴ e R²⁵ são cada um deles selecionados individualmente a partir de hidrogênio e C₁₋₇-alquila;

m é compreendido por 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

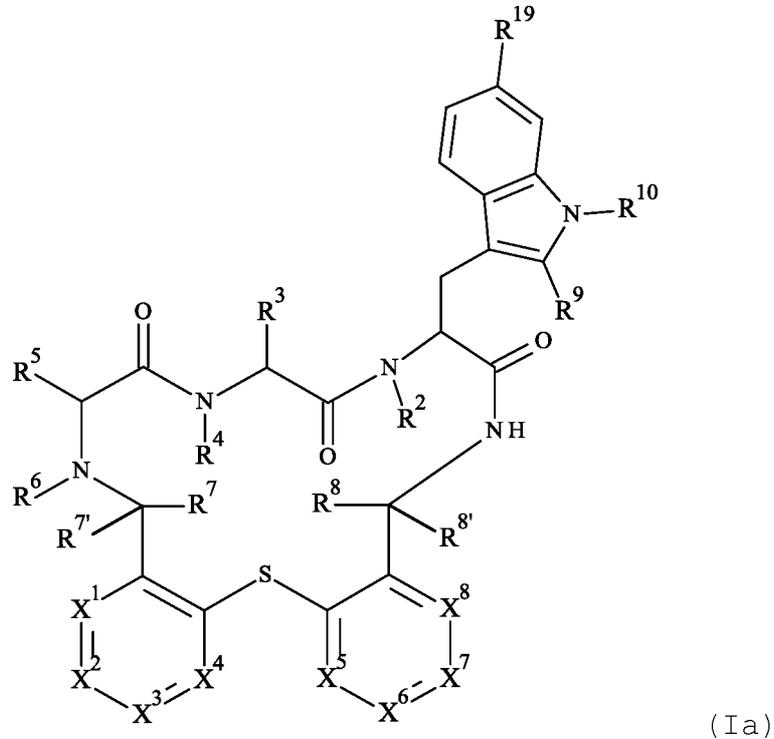
n é compreendido por 2, 3, 4, 5 ou 6;

o é compreendido por) , 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8;

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

3. O composto de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 e 2, em que o composto é dotado da estrutura de fórmula (Ia)



em que:

X^1 é compreendido por CR^{11} ou N,

X^2 é compreendido por CR^{12} ou N,

X^3 é compreendido por CR^{13} ou N,

X^4 é compreendido por CR^{14} ou N, com a condição de que não mais do que dois de X^1 , X^2 , X^3 e X^4 são N;

X^5 é compreendido por CR^{15} ou N,

X^6 é compreendido por CR^{16} ou N,

X^7 é compreendido por CR^{17} ou N,

X^8 é compreendido por CR^{18} ou N, com a condição de que não mais do que two of X^5 , X^6 , X^7 e X^8 são N;

R^2 , R^4 e R^6 são cada um deles selecionados individualmente a partir de hidrogênio ou C_{1-7} -alquila;

R^3 é compreendido por $-(CH_2)_m-NR^{21} R^{21}$;

R^5 é compreendido por $-(CH_2)_m-NR^{22}R^{23}$ ou $-(CH_2)_o$ -hetero cicloalquila, em que hetero cicloalquila é opcionalmente substituído por halo ou C_{1-7} -alquila;

R^7 e R^8 são compreendidos por hidrogênio;

R^9 é compreendido por hidrogênio, halo ou C_{1-7} -alquila;

R^{11} é compreendido por hidrogênio ou C_{1-7} -alquila;

R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} e R^{18} são cada um deles selecionados individualmente a partir de hidrogênio, halogênio, C_{1-7} -alquila, C_{1-7} -haloalquila, hidroxil, C_{1-7} -hidroxilalquila, C_{1-7} -alcoxi, C_{1-7} -haloalcoxi, $-NR^{24}R^{25}$, C_{1-7} -alquila $-NR^{24}R^{25}$, aril $-C_{1-7}$ -alquila $-O-C_{1-7}$ -alquinil-, aril e heteroarila, em que aril e heteroarila são opcionalmente substituídos por um, dois ou três substituintes selecionado a partir da lista de halogênio, ciano, C_{1-7} -alquila C_{1-7} -haloalquila, hidroxil, C_{1-7} -alcoxi, $-NR^{24}R^{25}$, C_{1-7} -alquila $-NR^{24}R^{25}$, $-CO-NH-(CH_2)_n-NR^{24}R^{25}$, $-CO-NH-(CH_2)_r-OH$, $-CO-NH-(CH_2)_o$ -hetero cicloalquila, $-CO-OH$, $-O-C_{1-7}$ -hidroxilalquila, $-O-(CH_2)_o-CO-OH$, $-SO_2-C_{1-7}$ -alquila, $-SO_2-NR^{24}R^{25}$, hetero cicloalquila, $-O$ -hetero cicloalquila e hetero cicloalquila substituído por C_{1-7} -alquila ou oxo;

R^{19} é compreendido por hidrogênio, halo, C_{1-7} -alquila;

R^{21} , R^{22} e R^{23} são compreendidos por hidrogênio;

R^{24} e R^{25} são cada um deles selecionados individualmente a partir de hidrogênio e C_{1-7} -alquila;

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

4. Composto de acordo com qualquer uma das

C₁₋₇-alquila, C₁₋₇-haloalquila, -NR²⁴R²⁵, C₁₋₇-alquila -NR²⁴R²⁵, hidroxi, C₁₋₇-alcoxi, halo C₁₋₇-alcoxi, benziloxi-prop-1-inil, hetero cicloalquila, aril e heteroarila, em que hetero cicloalquila é opcionalmente substituído por um -NR²⁴R²⁵, em que aril e heteroarila são opcionalmente substituídos por um, dois ou três substituintes selecionados a partir da lista de halogênio, C₁₋₇-alquila, C₁₋₇-haloalquila, C₁₋₇-hidroxi alquila, hidroxi, C₁₋₇-alcoxi, -NR²⁴R²⁵, -SO₂-C₁₋₇-alquila, -SO₂-NR²⁴R²⁵, hetero cicloalquila e hetero cicloalquila substituído por C₁₋₇-alquila;

R¹⁸ é compreendido por hidrogênio, halogênio, C₁₋₇-alquila, C₁₋₇-haloalquila, hidroxi, C₁₋₇-hidroxi alquila, C₁₋₇-alcoxi, C₁₋₇-haloalcoxi, -NR²⁴R²⁵, C₁₋₇-alquila -NR²⁴R²⁵, aril e heteroarila, em que aril e heteroarila são opcionalmente substituídos por um, dois ou três substituintes selecionados a partir da lista de halogênio, ciano, C₁₋₇-alquila C₁₋₇-haloalquila, hidroxi, C₁₋₇-alcoxi, -NR²⁴R²⁵, C₁₋₇-alquila -NR²⁴R²⁵, -CO-NH-(CH₂)_r-NR²⁴R²⁵, -CO-NH-(CH₂)_o-OH, -CO-NH-(CH₂)_o-hetero cicloalquila, -CO-OH, -O-C₁₋₇-hidroxi alquila, -O-(CH₂)_r-CO-OH, -SO₂-C₁₋₇-alquila, -SO₂-NR²⁴R²⁵, hetero cicloalquila, -O-hetero cicloalquila e hetero cicloalquila substituído por C₁₋₇-alquila ou oxo;

R¹⁹ é compreendido por hidrogênio, halo, C₁₋₇-alquila;

R²⁰, R²¹, R²² e R²³ são compreendidos por hidrogênio;

R²⁴ e R²⁵ são cada um deles selecionados individualmente a partir de hidrogênio e C₁₋₇-alquila;

and Y é compreendido por -CH₂- ou -CO-;

ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos.

5. O composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, selecionado a partir do grupo que consiste de:

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 - amino -propil) -6 -cloro -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 - metil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -triciclo[19.4.) .) *3,8*] pentacosa -1(21) ,3,5,7,22,24 -hexaeno -11,14,17 - triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 - amino -propil) -5 -cloro -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 - metil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -triciclo[19.4.) .) *3,8*] pentacosa -1(21) ,3,5,7,22,24 -hexaeno -11,14,17 - triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 - amino -propil) -4 -cloro -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 - metil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -triciclo[19.4.) .) *3,8*] pentacosa -1(21) ,3,5,7,22,24 -hexaeno -11,14,17 - triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 - amino -propil) -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 -metil -5 - trifluorometil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza - triciclo[19.4.) .) *3,8*] pentacosa -1(21) ,3,5,7,22,24 - hexaeno -11,14,17 -triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 - amino -propil) -12 -(6 -cloro -1H -indol -3 -ilmetil) -13 - metil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -triciclo[19.4.) .) *3,8*] pentacosa -1(21) ,3,5,7,22,24 -hexaeno -11,14,17 - triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 - amino -propil) -6 -cloro -13 -metil -12 -(1 -metil -1H - indol -3 -ilmetil) -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza - triciclo[19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(21) ,3,5,7,22,24 - hexaeno -11,14,17 -triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 - amino -propil) -6 -cloro -12 -(6 -cloro -1H -indol -3 - ilmetil) -13 -metil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza - triciclo[19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(21) ,3,5,7,22,24 - hexaeno -11,14,17 -triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 - amino -propil) -6 -cloro -12 -(6 -cloro -1 -metil -1H - indol -3 -ilmetil) -13 -metil -2 -tia -1) ,13,16,19 - tetraaza -triciclo[19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(21) ,3,5,7,22,24 -hexaeno -11,14,17 -triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 - amino -propil) -6,7 -dicloro -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) - 13 -metil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -triciclo[19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno -11,14,17 - triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 - amino -propil) -4 -cloro -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 - metil -7 -trifluorometil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza - triciclo[19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 - hexaeno -11,14,17 -triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 - amino -propil) -4 -cloro -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 - metil -6 -trifluorometil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza - triciclo[19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 - hexaeno -11,14,17 -triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 - amino -propil) -4,6 -dicloro -23 -fluoro -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 -metil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza - triciclo[19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 - hexaeno -11,14,17 -triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 - amino -propil) -6 -cloro -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 - metil -4 -trifluorometil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza - triciclo[19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 - hexaeno -11,14,17 -triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 - amino -propil) -6 -cloro -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -4,13 -dimetil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -triciclo[19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno -11,14,17 - triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 - amino -propil) -6 -cloro -13 -metil -12 -(2 -metil -1H - indol -3 -ilmetil) -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza - triciclo[19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(21) ,3,5,7,22,24 - hexaeno -11,14,17 -triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 - amino -propil) -4,13 -dimetil -12 -(2 -metil -1H -indol -3 -ilmetil) -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -triciclo[19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(21) ,3,5,7,22,24 -hexaeno -11,14,17 - triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 - amino -propil) -4,6 -dicloro -13 -metil -12 -(2 -metil -1H -indol -3 -ilmetil) -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza - triciclo[19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(21) ,3,5,7,22,24 - hexaeno -11,14,17 -triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 - amino -propil) -6 -etil -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 - metil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -triciclo[19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno -11,14,17 - triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 - amino -propil) -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 -metil -6 - fenil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -triciclo[19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno -11,14,17 - triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 - amino -propil) -6 -terc -butil -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 -metil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza - triciclo[19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 - hexaeno -11,14,17 -triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 - amino -propil) -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -6 -isopropil - 13 -metil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -triciclo[19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno -11,14,17 - triona;

(11S,14S,17S) -14 -(4 -Amino -butil) -11 -(3 - amino -propil) -17 -(1H -indol -3 -ilmetil) -16 -metil -23 -fenil -25 -trifluorometil -2 -tia -4,1) ,13,16,19 - pentaaza -triciclo[19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno -12,15,18 -triona;

(11S,14S,17S) -14 -(4 -Amino -butil) -11 -(3 - amino -propil) -17 -(1H -indol -3 -ilmetil) -16 -metil - 23,25 -bis -trifluorometil -2 -tia -4,1) ,13,16,19 - pentaaza -triciclo[19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno -12,15,18 -triona;

(11S,14S,17S) -14 -(4 -Amino -butil) -11 -(3 - amino -propil) -25 -cloro -17 -(1H -indol -3 -ilmetil) -16 -metil -23 -trifluorometil -2 -tia -7,1) ,13,16,19 - pentaaza -triciclo[19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno -12,15,18 -triona;

(11R,14S,17S) -14 -(4 -Amino -butil) -11 -(3 - amino -propil) -25 -cloro -17 -(1H -indol -3 -ilmetil) -24 -fenil -2 -tia -4,1) ,13,16,19 -pentaaza -triciclo[19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno -12,15,18 - triona;

(11S,14S,17S) -14 -(4 -Amino -butil) -11 -(3 - amino -propil) -25 -cloro -17 -(1H -indol -3 -ilmetil) -24 -fenil -2 -tia -4,1) ,13,16,19 -pentaaza -triciclo[19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno -12,15,18 - triona;

(11R,14S,17S) -14 -(4 -Amino -butil) -11 -(3 - amino -propil) -25 -cloro -17 -(1H -indol -3 -ilmetil) -16 -metil -24 -fenil -2 -tia -4,1) ,13,16,19 -pentaaza - triciclo[19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 - hexaeno -12,15,18 -triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 - amino -propil) -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 -metil -6 - fenil -4 -trifluorometil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza - triciclo[19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 - hexaeno -11,14,17 -triona;

(11S,14S,17S) -14 -(4 -Amino -butil) -11 -(3 - amino -propil) -25 -cloro -17 -(1H -indol -3 -ilmetil) -16 -metil -22 -fenil -2 -tia -4,1) ,13,16,19 -pentaaza - triciclo[19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3(8) ,4,6,21,23 -hexaeno -12,15,18 -triona;

(12S,15S,18S) -15,18 -Bis -(3 -amino -propil) -4,6 -dicloro -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 -metil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -triciclo[19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno -11,14,17 -triona;

(11S,14S,17S) -14 -(4 -Amino -butil) -11 -(3 -amino -propil) -25 -cloro -17 -(5 -cloro -1H -indol -3 -ilmetil) -16 -metil -22 -trifluorometil -2 -tia -4,1) ,13,16,19 -pentaaza -triciclo[19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno -12,15,18 -triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 -amino -propil) -4 -cloro -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 -metil -6 -fenil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -triciclo[19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno -11,14,17 -triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 -amino -propil) -4 -cloro -6 -(2 -cloro -fenil) -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 -metil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -triciclo[19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno -11,14,17 -triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 -amino -propil) -4 -cloro -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 -metil -6 -piridin -3 -il -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -triciclo[19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno -11,14,17 -triona;

11 -(3 -amino -propil) -25 -cloro -17 -(1H -indol -3 -ilmetil) -16 -metil -23 -fenil -2 -tia -4,1) ,13,16,19 -pentaaza -triciclo[19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3(8) ,4,6,21,23 -hexaeno -12,15,18 -triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 -amino -propil) -6 -bromo -4 -cloro -12 -(1H -indol -3 -

ilmetil) -13 -metil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -
 triciclo[19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -
 hexaeno -11,14,17 -triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 -
 amino -propil) -4 -cloro -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 -
 metil -6 -(1 -metil -1H -imidazol -4 -il) -2 -tia -1)
 ,13,16,19 -tetraaza -triciclo[19.4.).) *3,8*] pentacosa -
 1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno -11,14,17 -triona;

3 -[(11S,14S,17S) -14 -(4 -Amino -butil) -17 -(1H
 -indol -3 -ilmetil) -16 -metil -12,15,18 -trioxo -23 -fenil
 -25 -trifluorometil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -
 triciclo[19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -
 hexaen -11 -il] -propionamida;

3 -[(11S,14S,17S) -11 -(3 -Amino -propil) -17 -
 (1H -indol -3 -ilmetil) -16 -metil -12,15,18 -trioxo -23 -
 fenil -25 -trifluorometil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -
 triciclo[19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -
 hexaen -14 -il] -propionamida;

(11S,14S,17S) -14 -(4 -Amino -butil) -11 -(3 -
 amino -propil) -25 -cloro -23 -(2 -cloro -piridin -4 -il) -
 17 -(1H -indol -3 -ilmetil) -16 -metil -2 -tia -4,1)
 ,13,16,19 -pentaaza -triciclo[19.4.).) *3,8*] pentacosa -
 1(21) ,3,5,7,22,24 -hexaeno -12,15,18 -triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 -
 amino -propil) -5 -bromo -4 -cloro -12 -(1H -indol -3 -
 ilmetil) -13 -metil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -
 triciclo[19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -
 hexaeno -11,14,17 -triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 -
 amino -propil) -4 -cloro -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 -

metil -5 -fenil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -
 triciclo[19.4.).) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -
 hexaeno -11,14,17 -triona;

(8S,11S,14S) -8 -((1H -Indol -3 -il) metil) -11 -
 (4 -aminobutil) -14 -(3 -aminopropil) -3 -cloro -9 -metil -
 5,6,8,9,11,12,15,16 -octa hidrobenzo[b] pirido[3,2 -p]
 [1,5,8,11,14] tiatetra azaciclo heptadecino -7,1) ,13(14H)
 -triona;

(11S,14S,17S) -14 -(4 -Amino -butil) -11 -(3 -
 amino -propil) -25 -cloro -23 -(2 -cloro -piridin -4 -il) -
 16 -metil -17 -(2 -metil -1H -indol -3 -ilmetil) -2 -tia -
 4,1) ,13,16,19 -pentaaza -triciclo[19.4.).) *3,8*]
 pentacosa -1(25) ,3(8) ,4,6,21,23 -hexaeno -12,15,18 -
 triona;

(11S,14S,17S) -14 -(4 -Amino -butil) -11 -(3 -
 amino -propil) -23 -(3 -benziloxi -prop -1 -inil) -25 -
 cloro -17 -(1H -indol -3 -ilmetil) -16 -metil -2 -tia -4,1)
 ,13,16,19 -penta aza -triciclo[19.4.).) *3,8*] pentacosa -
 1(25) ,3(8) ,4,6,21,23 -hexaeno -12,15,18 -triona;

(8S,11S,14S) -8 -((1H -Indol -3 -il) metil) -11 -
 (4 -aminobutil) -14 -(3 -aminopropil) -9 -metil -2 -
 morpholino -5,6,8,9,11,12,15,16 -octa hidrobenzo[b]
 pirido[3,2 -p] [1,5,8,11,14] tiatetra azacicloheptadecine -
 7,1) ,13(14H) -triona;

(11S,14S,17S) -14 -(4 -Amino -butil) -11 -(3 -
 amino -propil) -25 -cloro -16 -metil -17 -(2 -metil -1H -
 indol -3 -ilmetil) -22 -piridin -4 -il -2 -tia -4,1)
 ,13,16,19 -pentaaza -triciclo[19.4.).) *3,8*] pentacosa -
 1(25) ,3(8) ,4,6,21,23 -hexaeno -12,15,18 -triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 -

amino -propil) -23 -bromo -4 -cloro -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 -metil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -tricyclo[19.4.) .) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno -11,14,17 -triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 -amino -propil) -4 -cloro -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 -metil -23 -fenil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -tricyclo[19.4.) .) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno -11,14,17 -triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -23 -(4 -aminometil -fenil) -18 -(3 -amino -propil) -4 -cloro -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 -metil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -tricyclo[19.4.) .) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno -11,14,17 -triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 -amino -propil) -24 -bromo -4 -cloro -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 -metil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -tricyclo[19.4.) .) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno -11,14,17 -triona;

(12S,15S,18S) -15 -(4 -Amino -butil) -18 -(3 -amino -propil) -4 -cloro -12 -(1H -indol -3 -ilmetil) -13 -metil -24 -fenil -2 -tia -1) ,13,16,19 -tetraaza -tricyclo[19.4.) .) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3,5,7,21,23 -hexaeno -11,14,17 -triona;

4 -[(11S,14S,17S) -14 -(4 -Amino -butil) -11 -(3 -amino -propil) -25 -cloro -16 -metil -17 -(2 -metil -1H -indol -3 -ilmetil) -12,15,18 -trioxo -2 -tia -4,1) ,13,16,19 -pentaaza -tricyclo[19.4.) .) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3(8) ,4,6,21,23 -hexaen -23 -il] -benzeno sulfonamida;

(11S,14S,17S) -14 -(4 -Amino -butil) -22 -[3 -(2 -amino -etil) -fenil] -11 -(3 -amino -propil) -25 -cloro -17 -(1H -indol -3 -ilmetil) -16 -metil -2 -tia -4,1) ,13,16,19 -pentaaza -tricyclo[19.4.) .) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3(8) ,4,6,21,23 -hexaeno -12,15,18 -triona;

(11S,14S,17S) -14 -(4 -Amino -butil) -11 -(3 -amino -propil) -25 -cloro -17 -(1H -indol -3 -ilmetil) -16 -metil -22 -(4 -piperazin -1 -il -fenil) -2 -tia -4,1) ,13,16,19 -pentaaza -tricyclo[19.4.) .) *3,8*] pentacosa -1(25) ,3(8) ,4,6,21,2 -hexaeno -12,15,18 -triona; and

os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

6. Composição farmacêutica que compreende um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5 ou um sal farmacêuticamente aceitável dos mesmos e um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

7. Método para o tratamento ou prevenção de infecções e enfermidades resultantes causadas pelas espécies *Pseudomonas aeruginosa*, método este que compreende administrar um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5 a um ser humano ou animal.

8. Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, para a preparação de medicamentos de utilidade para o tratamento ou prevenção de infecções e enfermidades resultantes causadas pelas espécies *Pseudomonas aeruginosa*.

RESUMO**"MACROCICLOS DE PEPTÍDEOS ANTIBACTERIANOS E USO DOS
MESMOS"**

A presente invenção refere-se aos compostos da fórmula (I) em que X^1 a X^8 e R^1 a R^8 são tais como descritos no presente caso, bem como os seus sais farmacologicamente aceitáveis para o uso no tratamento ou prevenção de infecções e enfermidades resultantes causadas pela *Pseudomonas aeruginosa*.